

審査報告書

令和5年5月23日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販売名] ①リンヴォック錠 7.5 mg、②同錠 15 mg、③同錠 30 mg、④同錠 45 mg
[一般名] ウパダシチニブ水和物
[申請者] アッヴィ合同会社
[申請年月日] ①②③令和4年8月10日、④令和5年4月4日
[剤形・含量] 1錠中にウパダシチニブ水和物 7.7 mg、15.4 mg、30.7 mg 及び 46.1 mg (ウパダシチニブとして 7.5 mg、15.0 mg、30.0 mg 及び 45.0 mg) を含有する錠剤
[申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品 (6) 新用量医薬品
[特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第一部

[審査結果]

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

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

[効能又は効果]

①②既存治療で効果不十分な下記疾患

関節リウマチ (関節の構造的損傷の防止を含む)

関節症性乾癬

X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎

強直性脊椎炎

アトピー性皮膚炎

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

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

③既存治療で効果不十分な下記疾患

アトピー性皮膚炎

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

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

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

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

(下線部追加¹⁾)

[用法及び用量]

①②関節リウマチ

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

関節症性乾癬、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎、強直性脊椎炎

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

アトピー性皮膚炎

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

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

潰瘍性大腸炎

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

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

クローン病

導入療法では、通常、成人にはウパダシチニブとして 45 mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与する。
維持療法では、通常、成人にはウパダシチニブとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 30 mg を 1 日 1 回投与することができる。

③アトピー性皮膚炎

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

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

潰瘍性大腸炎

¹⁾ 点線部は、令和 4 年 9 月 26 日及び令和 5 年 2 月 24 日付けで製造販売承認事項一部変更承認されたことによる追加部分を示す。

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

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

クローン病

導入療法では、通常、成人にはウパダシチニブとして 45 mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与する。

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

④潰瘍性大腸炎

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

クローン病

通常、成人にはウパダシチニブとして 45 mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与する。

(下線部追加¹⁾)

[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5年4月12日

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

申請品目

- [販売名] ①リンヴォック錠 7.5 mg、②同錠 15 mg、③同錠 30 mg、④同錠 45 mg
- [一般名] ウパダシチニブ水和物
- [申請者] アッヴィ合同会社
- [申請年月日] ①②③令和4年8月10日、④令和5年4月4日
- [剤形・含量] 1錠中にウパダシチニブ水和物 7.7 mg、15.4 mg、30.7 mg 及び 46.1 mg (ウパダシチニブとして 7.5 mg、15.0 mg、30.0 mg 及び 45.0 mg) を含有するフィルムコーティング錠
- [申請時の効能・効果] ①②既存治療で効果不十分な下記疾患
関節リウマチ (関節の構造的損傷の防止を含む)
関節症性乾癬
強直性脊椎炎
アトピー性皮膚炎
中等症から重症の活動期クローン病の寛解導入及び維持療法 (既存治療で効果不十分な場合に限る)
- ③既存治療で効果不十分な下記疾患
アトピー性皮膚炎
中等症から重症の活動期クローン病の寛解導入及び維持療法 (既存治療で効果不十分な場合に限る)
- ④中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入療法 (既存治療で効果不十分な場合に限る)
中等症から重症の活動期クローン病の寛解導入療法 (既存治療で効果不十分な場合に限る)

(下線部追加)

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

アトピー性皮膚炎

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

クローン病

導入療法では、通常、成人にはウパダシチニブとして 45 mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与する。

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

③アトピー性皮膚炎

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

クローン病

導入療法では、通常、成人にはウパダシチニブとして 45 mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与する。

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

④潰瘍性大腸炎

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

クローン病

通常、成人にはウパダシチニブとして 45 mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与する。

(下線部追加)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	4
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	4
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
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	4
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	6
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	64
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	64

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

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

現時点で CD を完治させる治療法はなく、日常診療では、病期、病型、重症度等を総合的に評価した上で、栄養療法、薬物療法、外科治療等が組み合わせも含めて検討される（「潰瘍性大腸炎・クローン病診断基準・治療指針 令和4年度改訂版（令和5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4年度分担研究報告書）。

ウパダシチニブ（本薬）水和物は、自然免疫及び獲得免疫に関与するサイトカイン、成長因子及びケモカイン受容体の下流にあるシグナル伝達のメディエーターである JAK を阻害し、これらのシグナル伝達を調節することで炎症を抑制する。本邦において、本薬は2020年1月に関節リウマチに係る効能・効果で承認され、以降は関節症性乾癬、アトピー性皮膚炎、強直性脊椎炎、潰瘍性大腸炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎に係る効能・効果がそれぞれ追加承認されている。

今般、申請者は、既存治療で効果不十分な中等症から重症の活動期 CD 患者を対象とした国際共同第 III 相試験を実施し、有効性及び安全性が確認できたとして、医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

なお、本薬は、2023年3月時点までに70以上の国又は地域で承認されている。CDに係る効能は2023年3月時点で英国のみで承認されており、米国及び欧州で審査中である。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能・新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能・新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであることから（「リンヴォック錠 7.5 mg、同錠 15 mg」審査報告書〈令和元年11月14日〉）、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能・新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであることから（「リンヴォック錠 7.5 mg、同錠 15 mg」審査報告書〈令和元年11月14日〉）、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能・新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであることから（「リンヴォック錠 7.5 mg、同錠 15 mg」審査報告書〈令和元年11月14日〉）、新たな試験成績は提出されていない。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

海外第 II 相試験 (M13-740 試験) では、申請製剤 (徐放性製剤) とは吸収特性が異なる即放性製剤 (3 mg カプセル、12 mg カプセル)²⁾ が用いられたが、その後の臨床試験では徐放性製剤が用いられた。国際共同第 III 相導入期試験 (M14-431 試験及び M14-433 試験) では 45 mg 錠及び 30 mg 錠、国際共同第 III 相維持期試験 (M14-430 試験) では 15 mg 錠及び 30 mg 錠が用いられた。申請製剤は、第 III 相試験用製剤とコーティング組成のみが異なり、素錠の組成は同一であった。45 mg 錠に関して、第 III 相試験用製剤³⁾ と申請製剤は溶出試験により溶出挙動の同等性が確認された。15 mg 錠及び 30 mg 錠に関して、第 III 相試験用製剤と申請製剤の生物学的同等性は既に評価済みである (「リンヴォック錠 7.5 mg、同錠 15 mg」審査報告書〈令和 3 年 4 月 9 日〉)。

血漿中本薬濃度の測定には LC/MS/MS 法が用いられ、定量下限はウパダシチニブとして 0.05 ng/mL であった。

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

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 母集団薬物動態解析 (CTD 5.3.5.3-6 及び 7)

CD 患者を対象とした国際共同第 III 相導入期試験 (M14-431 試験及び M14-433 試験) から得られた血漿中本薬濃度のデータ並びに健康被験者、関節リウマチ、潰瘍性大腸炎、CD 及びアトピー性皮膚炎患者を対象とした臨床試験⁴⁾ から得られた血漿中本薬濃度のデータ (合計 2,059 例、14,879 測定点) を用いて、母集団薬物動態解析 (使用ソフトウェア: NONMEM version 7.4.4) が実施された。

本薬の CD 患者における薬物動態は、ラグ時間を有する 0 次及び 1 次混合吸収過程を含む 2 コンパートメントモデルにより記述された。共変量⁵⁾として、CL/F に対してクレアチニンクリアランス、被験者集団 (関節リウマチ患者/健康被験者/その他の被験者)、性及び体重が選択され、V_d/F に対して被験者集団 (CD 患者/その他の被験者)、性及び体重が選択された。

本薬を 1 日 1 回反復経口投与したときの定常状態における薬物動態について、45 mg を投与したとき (導入期) のパラメータは上記の最終モデルから推定され、15 mg 及び 30 mg を投与したとき (維持期) のパラメータは上記の最終モデルに国際共同第 III 相維持期試験 (M14-430 試験) から得られたデータ (合計 632 例、1,290 測定点) を統合して推定された。その結果、本薬の薬物動態パラメータは表 1 のとおりであり、日本人と外国人とで明らかな差異は認められなかった。

²⁾ 即放性製剤の薬物動態は本剤の初回審査時に評価されている (「リンヴォック錠 7.5 mg、同錠 15 mg」審査報告書〈令和元年 11 月 14 日〉)。

³⁾ 当該製剤は UC 患者を対象とした第 III 相試験で使用された 45 mg 製剤とはフィルムコーティングの色素が異なる製剤である。

⁴⁾ 健康成人又は関節リウマチ患者を対象とした第 I 相試験 (M13-401 試験、M13-543 試験、M13-845 試験及び M14-680 試験)、関節リウマチ患者を対象とした第 II 相試験 (M13-537 試験及び M13-550 試験)、潰瘍性大腸炎患者を対象とした第 II 相試験 (M14-234 試験)、CD 患者を対象とした第 II 相試験 (M13-740 試験)、アトピー性皮膚炎患者を対象とした第 II 相試験 (M16-048 試験)

⁵⁾ 共変量として、本薬の CL/F に対し、年齢、体重、人種、地域、ベースライン時の血清ビリルビン、ベースライン時の ALT、ベースライン時の AST、ベースライン時のアルブミン、CD の有無が、中央コンパートメントの分布容積 (V_d/F) に対し、年齢、人種、地域及び CD の有無がそれぞれ検討された。なお、本薬の CL/F に対する性、クレアチニンクリアランス及び被験者集団 (関節リウマチ患者/健康被験者/その他の被験者) 並びに V_d/F に対する性及び体重については、開始モデルにおいて既に共変量に含まれていたため、検討されなかった。

表 1 母集団薬物動態モデルを用いて推定した定常状態における本薬の薬物動態パラメータ

	本薬の用法・用量	人種	例数	C _{max} (ng/mL)	C _{avg} (ng/mL)	AUC _t (ng・h/mL)
導入期	45 mg QD	日本人	46	113 [90.4–253]	43.7 [25.7–76.5]	940 [597–2,318]
		外国人	744	115 [77.2–211]	38.2 [24.2–66.4]	883 [584–1,758]
維持期	30 mg QD	日本人	14	79.1 [51.7–115]	27.9 [12.4–42.1]	618 [274–872]
		外国人	215	83.6 [55.8–115]	26 [16.4–44.9]	570 [362–888]
	15 mg QD	日本人	13	53.4 [38.7–81.0]	16.8 [11.7–29.4]	369 [264–592]
		外国人	207	40.9 [28.1–63.1]	13.3 [8.38–21.9]	286 [192–448]

中央値 [5 パーセンタイル値–95 パーセンタイル値]

6.R 機構における審査の概略

機構は、本薬の薬物動態について適切に説明されていると考える。なお、腎機能障害を有する患者における用量調節の適切性、強い CYP3A4 阻害作用を有する薬剤を投与中の患者における用量調節の適切性については、それぞれ 7.R.6.4、7.R.6.5 を参照。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性の評価資料として、海外第 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 2）。国際共同第 III 相維持期試験（M14-430 試験）は維持期部分のサブスタディ（SS）1 及び継続投与期部分の SS 2 から構成されるが、本申請では SS1 の試験成績のみが評価資料として提出された⁶⁾。

⁶⁾ データカットオフ日（M14-430 試験 SS1 のコホート 1 の 502 例が、当該試験を完了又は中止した時点）までの SS2 の全ての安全性データが維持期における併合解析の対象とされ、当該併合解析結果が提出された。

表 2 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	投与期間	有効性の主要評価項目
海外	II	M13-740	免疫調節薬又はTNF製剤で効果不十分又は不耐容の中等症から重症の活動期CD患者	<導入期（二重盲検）> プラセボ群：37例 本薬 3 mg BID 群：39例 本薬 6 mg BID 群：37例 本薬 12 mg BID 群：36例 本薬 24 mg BID 群：36例 本薬 24 mg QD 群：35例 <延長投与期（二重盲検及び非盲検） ^{a)} > 本薬 3 mg BID 群：60例 本薬 6 mg BID 群：23例 本薬 12 mg BID 群 59例 本薬 24 mg QD 群：36例	<導入期> プラセボ又は本薬のいずれかを1日1回又は2回16週間投与 <延長投与期> 本薬を1日1回又は2回36週間投与	・16週時の臨床的寛解率 ・12週時又は16週時の内視鏡的寛解率
国際共同	III	M14-431	生物学的製剤で効果不十分又は不耐容の中等症から重症の活動期CD患者	<パート1（二重盲検）> プラセボ群：171例（日本人13例） 本薬 45 mg 群：324例（日本人23例） <パート2（非盲検）> 本薬 45 mg 群：129例（日本人7例） <パート3> コホート1（二重盲検） プラセボ/45 mg 群：78例（日本人5例） コホート2（二重盲検） 45 mg/30 mg 群：69例（日本人3例） コホート3（非盲検） 45 mg/30 mg 群：14例（日本人1例）	<パート1及び2> プラセボ又は本薬のいずれかを1日1回12週間投与 <パート3> プラセボ又は本薬のいずれかを1日1回12週間投与後、本薬を1日1回12週間投与	・12週時の臨床的寛解率 ・12週時の内視鏡的改善率
		M14-433	既存治療で効果不十分又は不耐容の中等症から重症の活動期CD患者	<パート1（二重盲検）> プラセボ群：176例（日本人7例） 本薬 45 mg 群：350例（日本人16例） <パート2（二重盲検）> コホート1 プラセボ/45 mg 群：57例（日本人2例） コホート2 45 mg/30 mg 群：59例（日本人4例）	<パート1> プラセボ又は本薬のいずれかを1日1回12週間 <パート2> プラセボ又は本薬のいずれかを1日1回12週間投与後、本薬を1日1回12週間投与	
		M14-430 SS1	M14-431試験又はM14-433試験を完了し、12週間の導入期又は12週間の延長投与を含む24週間の導入期で臨床的改善の基準を満たした被験者	コホート1（二重盲検） プラセボ群：223例（日本人11例） 本薬 15 mg 群：221例（日本人12例） 本薬 30 mg 群：229例（日本人14例） コホート2（二重盲検） プラセボ群：161例（日本人10例） コホート3（二重盲検） 本薬 30 mg 群：66例（日本人5例）	プラセボ又は本薬のいずれかを1日1回52週間	・52週時の臨床的寛解率 ・52週時の内視鏡的改善率

a) 試験開始当初は20週以降に治験担当医師により効果不十分と判断された場合は、非盲検下で本薬24mgを1日1回投与することとされたものの、治験実施計画書が改訂され（20██年██月██日付け）、本薬12mgを1日2回投与することとされた。

提出された臨床試験の有効性評価に用いられた Crohn's disease activity index (CDAI) スコアは表 3、Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD) スコアは表 4、主な有効性評価項目の効果判定基準は表 5 のとおりであった。

表3 CDAIスコア

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

表4 SES-CDスコア^{a)}

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

a) 中央判定による

表5 効果判定基準

評価	定義
臨床的寛解	<M13-740 試験> 平均1日排便回数が1.5回以下でベースラインより悪化していない、かつ平均1日腹痛スコア (表3の腹痛スコアの過去7日間の平均値) が1以下でベースラインより悪化していない <M13-740 試験以外> 平均1日排便回数が2.8回以下でベースラインより悪化していない、かつ平均1日腹痛スコア (表3の腹痛スコアの過去7日間の平均値) が1以下でベースラインより悪化していない
臨床的改善	平均1日排便回数が30%以上減少又は平均1日腹痛スコア (表3の腹痛スコアの過去7日間の平均値) が30%以上減少、かついずれもベースラインより悪化していない
内視鏡的寛解	SES-CDスコア (表4) が4以下、ベースラインからの減少が2以上で、サブスコアが1を超える個別項目なし
内視鏡的改善	SES-CDスコア (表4) が導入期のベースラインから50%超減少 (導入期のベースラインのSES-CDが4の場合、導入期のベースラインからの減少が2以上)
臨床的CDAI寛解	CDAIスコアが150未満
ステロイドフリー寛解	<M14-431 試験及びM14-433 試験> 治験薬投与開始後に副腎皮質ステロイド投与を中止し、臨床的寛解を達成 <M14-430 試験 SS1> 治験薬投与開始後に副腎皮質ステロイド投与を中止し、評価時点で90日以上副腎皮質ステロイド不使用かつ臨床的寛解を達成
効果不十分	<M14-430 試験 SS1> 以下の臨床症状と炎症マーカーの基準を満たす ・臨床症状: 平均1日排便回数が4.0回以上又は平均1日腹痛スコア (表3の腹痛スコアの過去7日間の平均値) が2.0以上 ・炎症マーカー: ①高感度CRPが基準値上限以上、かつ試験期間中の最悪値より悪化している、②便中カルプロテクチンが250 µg/g以上、かつ試験期間中の最悪値より悪化している、又は③狭窄の有無の項目を除くSES-CDスコア (表4) が6以上 (病変が回腸に限局している場合は4以上)

7.1 第II相試験

7.1.1 海外第II相試験 (CTD 5.3.5.1-1: 試験番号 M13-740 <2015年3月~2017年8月>)

免疫調節薬又は TNF 製剤で効果不十分又は不耐容の中等症から重症の活動期 CD 患者（表 6）（目標症例数：210 例〈導入期の各群 35 例⁷⁾）を対象に、本薬の有効性、安全性及び用量反応性を検討する目的で、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が海外 19 カ国 93 施設で実施された。

表 6 主な選択・除外基準

<p><主な選択基準>（腹痛スコア及び CDAI スコアは表 3、SES-CD スコアは表 4 参照）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 18 歳以上 75 歳以下 ・ 平均 1 日排便回数が 2.5 回以上又は平均 1 日腹痛スコアが 2.0 以上 ・ CDAI スコアが 220 以上 450 以下 ・ SES-CD スコア 6 以上（病変が回腸に限局している場合は 4 以上） ・ 免疫調節薬（AZA、6-MP 又は MTX）又は抗 TNFα 抗体（インフリキシマブ、アダリムマブ等）に対して効果不十分又は不耐容 <p><主な除外基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 潰瘍性大腸炎、膠原性大腸炎又は indeterminate colitis と診断されている ・ ベースラインの 6 カ月以内に腸管切除術の既往を有する又は試験期間中に腸管切除術を予定している ・ ストーマ、回腸瘻又は症候性の腸管狭窄を有する ・ JAK 阻害剤の治療歴を有する ・ ベースラインの 8 週以内の生物学的製剤（インフリキシマブ、アダリムマブ、ベドリズマブ等）の治療歴を有する（ウステキヌマブはベースラインの 12 週以内） ・ ベースラインの 10 日以内の AZA 又は 6-MP の治療歴を有する ・ 5-ASA 又は MTX の治療歴を有する場合、以下に該当する <ul style="list-style-type: none"> ・ ベースライン前 14 日間において用量が一定でない ・ ベースラインの 14 日以内に 5-ASA 又は MTX を中止した ・ 副腎皮質ステロイドの経口剤の治療歴を有する場合、以下に該当する <ul style="list-style-type: none"> ・ ベースラインの 7 日以内に 30 mg/日を超えるプレドニゾン又は等価の副腎皮質ステロイドの治療歴を有する ・ ベースラインの 7 日以内に 9 mg/日を超えるブデソニドの治療歴を有する ・ ベースラインの 7 日以内に副腎皮質ステロイドを中止した ・ ベースライン前 7 日間において副腎皮質ステロイドの用量が一定でない ・ ブデソニドの経口剤とプレドニゾン又は等価の副腎皮質ステロイドの経口剤を併用している
--

試験の概略を図 1 及び図 2 に示す。本試験では 16 週間の導入期及び 36 週間（治験薬投与開始後 52 週時点まで）の延長投与期が設定された。

⁷⁾ 主要評価項目である 16 週時の臨床的寛解率及び 12 週又は 16 週時の内視鏡的寛解率のいずれについても、プラセボ群 12%、少なくとも 1 つの BID 群（3 mg BID 群、6 mg BID 群、12 mg BID 群及び 24 mg BID 群）が最大 35%となる 5 つの用量反応関係モデル（linear、Emax、exponential、logistic 及び sigEmax model）を効果として仮定した上で、MCP-Mod 法の枠組みで有意水準片側 5%のもと用量反応関係モデルに対応した検定を実施する場合、2 つの主要評価項目のそれぞれにおいて、効果として仮定された各用量反応関係に対する検出力の平均値を最低 80%確保するために必要な症例数は各群 35 例と算出された。また、プラセボ群と本薬各群（3 mg BID 群、6 mg BID 群、12 mg BID 群、24 mg BID 群及び 24 mg QD 群）の割付比率を 1 : 1 : 1 : 1 : 1 とし、総目標症例数は 210 例と算出された。なお、最終的な解析では、用量反応シナリオをより広く網羅するために、quadratic model を加えた 6 つの用量反応関係モデルを用いることとされた。

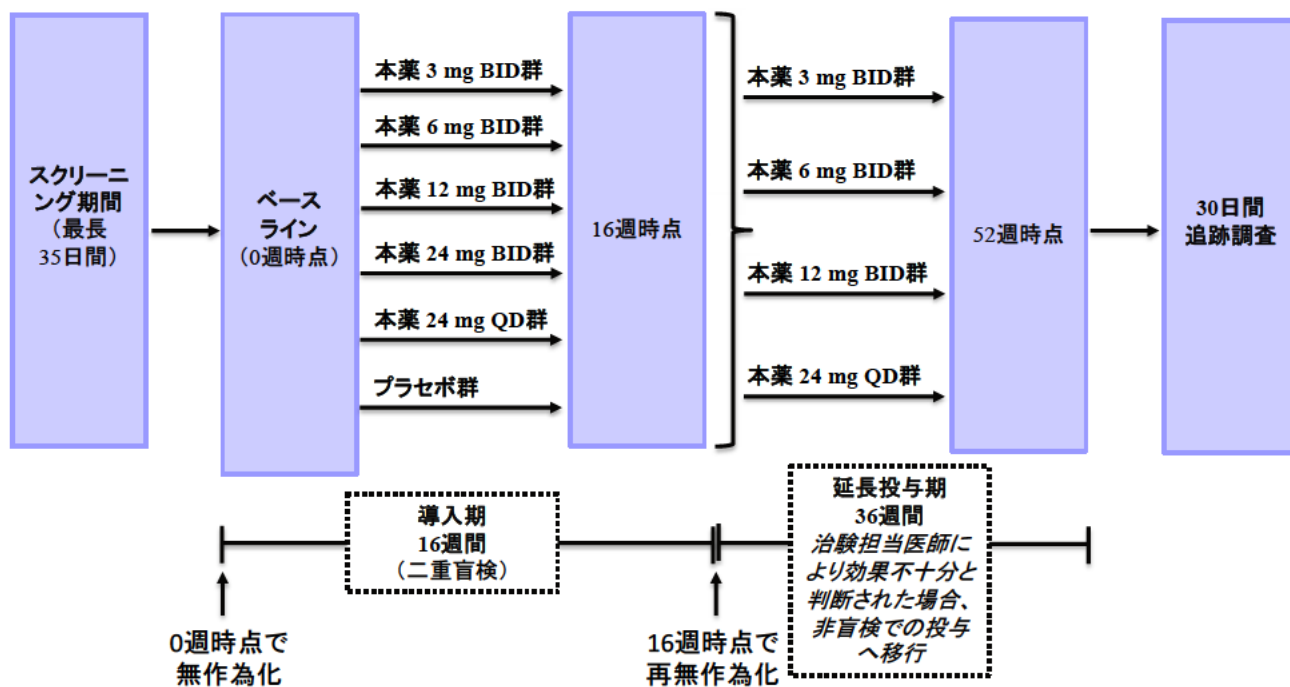


図1 M13-740 試験の概略（導入期及び延長投与期〈二重盲検〉）

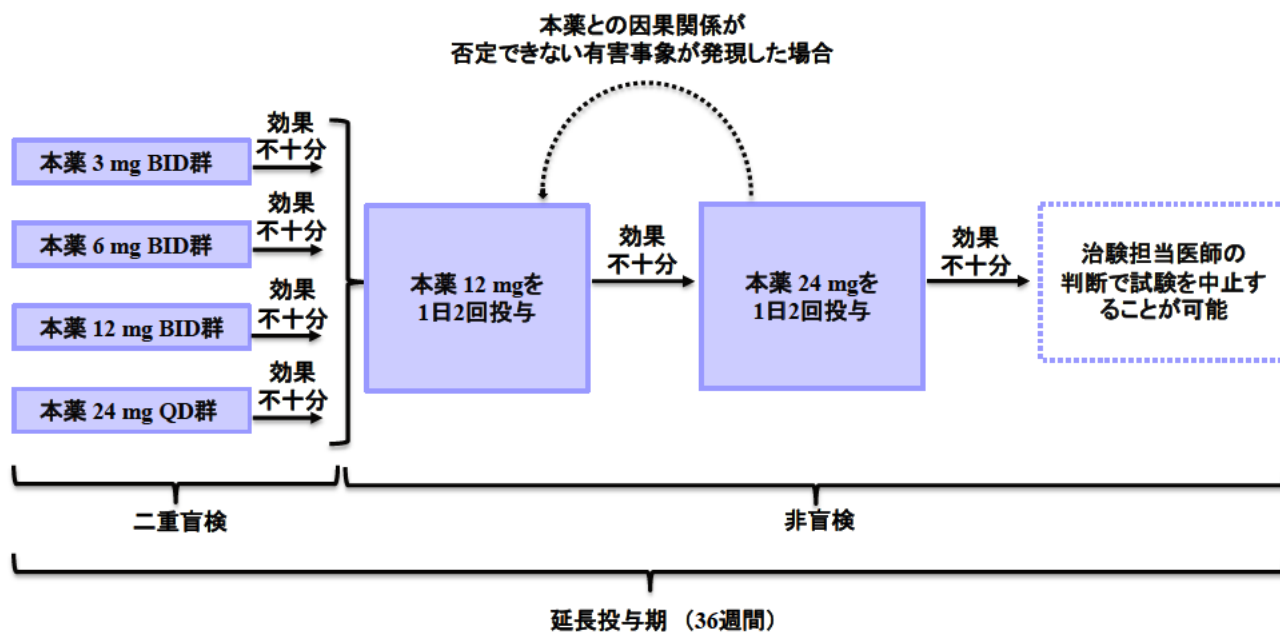


図2 M13-740 試験の概略（延長投与期〈二重盲検及び非盲検〉）

用法・用量⁸⁾は、導入期では、本薬3 mg、6 mg、12 mg 若しくは24 mg を1日2回（BID）、本薬24 mg を1日1回（QD）、又はプラセボを16週間経口投与することとされた。延長投与期では、本薬3 mg、6 mg 若しくは12 mg を1日2回又は本薬24 mg を1日1回経口投与することとされた⁹⁾。なお、20週以降に治験担当医師により効果不十分と判断された場合は、本薬12 mg を1日2回投与することと

⁸⁾ 本試験では第Ⅲ相試験用製剤及び申請製剤と同様の徐放性製剤ではなく、即放性製剤が使用された（6.1参照）。

⁹⁾ 試験開始当初は本薬3 mg 若しくは12 mg を1日2回又は本薬24 mg を1日1回経口投与することとされたものの、関節リウマチ患者を対象とした本薬の第Ⅱ相試験において本薬24 mg QD 群と比較して本薬6 mg BID 群及び本薬12 mg BID 群で良好な治療効果が認められたことを踏まえ、治験実施計画書が改訂され（20██年██月██日付け）、本薬24 mg QD 群への組入れを中止し、新たに本薬6 mg BID 群への組入れを開始した。

された¹⁰⁾。非盲検下での本薬 12 mg の 1 日 2 回投与に移行した後に治験担当医師により効果不十分と再度判断された場合は、本薬 24 mg の 1 日 2 回投与に増量することが可能とされ、増量後に本薬との因果関係が否定できない有害事象が発現した場合、本薬 12 mg の 1 日 2 回投与に減量することが可能とされた¹¹⁾。

導入期では、220 例（プラセボ群 37 例、本薬 3 mg BID 群 39 例、本薬 6 mg BID 群 37 例、本薬 12 mg BID 群 36 例、本薬 24 mg BID 群 36 例、本薬 24 mg QD 群 35 例）が無作為化された。220 例全例に治験薬が投与され、主たる有効性解析対象集団（mITT 集団）かつ安全性解析対象集団とされた。

導入期中止例は、40 例（プラセボ群 10 例、3 mg BID 群 5 例、6 mg BID 群 4 例、12 mg BID 群 9 例、24 mg BID 群 7 例、24 mg QD 群 5 例）であり、中止理由は、「有害事象」26 例（プラセボ群 6 例、3 mg BID 群 4 例、6 mg BID 群 1 例、12 mg BID 群 9 例、24 mg BID 群 3 例、24 mg QD 群 3 例）、「有効性の欠如」12 例（プラセボ群 3 例、3 mg BID 群 1 例、6 mg BID 群 1 例、12 mg BID 群 2 例、24 mg BID 群 4 例、24 mg QD 群 1 例）、「同意撤回」7 例（プラセボ群 2 例、6 mg BID 群 1 例、12 mg BID 群 1 例、24 mg BID 群 2 例、24 mg QD 群 1 例）、「その他」7 例（プラセボ群 1 例、6 mg BID 群 2 例、24 mg BID 群 1 例、24 mg QD 群 3 例）、「代替治療が必要」6 例（プラセボ群 1 例、3 mg BID 群 1 例、12 mg BID 群 2 例、24 mg BID 群 1 例、24 mg QD 群 1 例）、「被験者の不遵守」3 例（プラセボ群 1 例、24 mg BID 群 1 例、24 mg QD 群 1 例）、「追跡不能」1 例（6 mg BID 群）であった（重複あり）。

延長投与期では、導入期を完了した 180 例（本薬 3 mg BID 群 61 例、本薬 6 mg BID 群 23 例、本薬 12 mg BID 群 59 例、本薬 24 mg QD 群 37 例）が再無作為化された。治験薬が投与されなかった 2 例（本薬 3 mg BID 群 1 例、本薬 24 mg QD 群 1 例）を除いた 178 例が安全性解析対象集団とされた。

延長投与期中止例は、51 例（3 mg BID 群 18 例、6 mg BID 群 2 例、12 mg BID 群 16 例、24 mg QD 群 15 例）であり、中止理由は、「有効性の欠如」31 例（3 mg BID 群 10 例、6 mg BID 群 2 例、12 mg BID 群 9 例、24 mg QD 群 10 例）、「有害事象」26 例（3 mg BID 群 10 例、6 mg BID 群 1 例、12 mg BID 群 8 例、24 mg QD 群 7 例）、「被験者の不遵守」4 例（3 mg BID 群 2 例、12 mg BID 群 2 例）、「同意撤回」5 例（3 mg BID 群 1 例、12 mg BID 群 2 例、24 mg QD 群 2 例）、「代替治療が必要」4 例（3 mg BID 群 2 例、12 mg BID 群 2 例）であった（重複あり）。

有効性について、主要評価項目（co-primary endpoints）である「16 週時の臨床的寛解率」及び「12 週又は 16 週時の内視鏡的寛解率」の用量反応性の検討結果は表 7 のとおりであり、「12 週又は 16 週時の内視鏡的寛解率」では統計学的に有意であったものの、「16 週時の臨床的寛解率」では統計学的に有意ではなく、用量反応性が示されなかった。

¹⁰⁾ 試験開始当初は本薬 24 mg を 1 日 1 回投与することとされたものの、関節リウマチ患者を対象とした本薬の第 II 相試験において本薬 24 mg QD 群と比較して本薬 6 mg BID 群及び本薬 12 mg BID 群で良好な治療効果が認められたことを踏まえ、治験実施計画書が改訂され（20██年██月██日付け）、本薬 12 mg を 1 日 2 回へ変更された。

¹¹⁾ 増量及び減量は試験期間中にそれぞれ 1 回のみ可能とされた。

表7 主要評価項目の結果 (mITT、NRI)

	プラセボ群 (37例)	本薬群					
		3 mg BID 群 (39例)	6 mg BID 群 (37例)	12 mg BID 群 (36例)	24 mg BID 群 (36例)	24 mg QD 群 ^{d)} (35例)	
16週時の臨床的寛解率% (例数)	10.8 (4)	12.8 (5)	27.0 (10)	11.1 (4)	22.2 (8)	14.3 (5)	
プラセボ群との調整群間差 [95%信頼区間] ^{a)}	-	2.0 [-12.3, 17.3]	16.2 [-2.0, 34.3]	0.3 [-14.1, 15.0]	11.4 [-6.1, 28.5]	3.5 [-11.5, 19.6]	
調整 p 値 ^{b)}	Linear model	0.6195					-
	Logistic model	0.6323					-
	SigE _{max} model	0.4946					-
	E _{max} model	0.4084					-
	Exponential model	0.6691					-
	Quadratic model	0.5451					-
12週又は16週時の内視鏡的寛解率	0	10.3 (4)	8.1 (3)	8.3 (3)	22.2 (8)	14.3 (5)	
プラセボ群との調整群間差 [95%信頼区間] ^{a)}	-	9.9 [-0.3, 20.1]	7.4 [-1.6, 16.4]	7.7 [-1.5, 16.8]	21.0 [6.8, 35.2]	13.6 [1.8, 25.5]	
調整 p 値 ^{b)c)}	Linear model	0.0519					-
	Logistic model	0.196					-
	SigE _{max} model	0.0964					-
	E _{max} model	0.0531					-
	Exponential model	0.0535					-
	Quadratic model	0.0841					-

a) SES-CD スコア (15 未満、15 以上) を層別因子とした MH 推定量により算出

b) 有意水準両側 10%、MCP-Mod 法の枠組みで 6 つの用量反応関係モデルに対応した多重性を調整した対比検定が行われた。1 つ以上の対比検定で帰無仮説が棄却された場合、統計学的に有意であるとされる。また、co-primary endpoints である臨床的寛解率及び内視鏡的寛解率の両方で統計学的に有意であったとき、用量反応性が示されたと規定された。

c) プラセボ群において達成例数が 0 人であったため、MCP-Mod 法を実施するために各群の達成例数に 1 例加えるという操作が事後的に適用された。

d) 用量反応性評価の対象外

導入期の安全性について、有害事象はプラセボ群 73.0% (27/37 例)、3 mg BID 群 87.2% (34/39 例)、6 mg BID 群 78.4% (29/37 例)、12 mg BID 群 80.6% (29/36 例)、24 mg BID 群 83.3% (30/36 例)、24 mg QD 群 82.9% (29/35 例) に、副作用はプラセボ群 43.2% (16/37 例)、3 mg BID 群 41.0% (16/39 例)、6 mg BID 群 29.7% (11/37 例)、12 mg BID 群 44.4% (16/36 例)、24 mg BID 群 55.6% (20/36 例)、24 mg QD 群 31.4% (11/35 例) に認められた。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 8 及び表 9 のとおりであった。

表8 いずれかの群で2例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）

	プラセボ群 (37例)	本薬群				
		3 mg BID 群 (39例)	6 mg BID 群 (37例)	12 mg BID 群 (36例)	24 mg BID 群 (36例)	24 mg QD 群 (35例)
全有害事象	73.0 (27)	87.2 (34)	78.4 (29)	80.6 (29)	83.3 (30)	82.9 (29)
頭痛	8.1 (3)	17.9 (7)	18.9 (7)	8.3 (3)	22.2 (8)	14.3 (5)
腹痛	0	12.8 (5)	5.4 (2)	16.7 (6)	5.6 (2)	14.3 (5)
尿路感染	5.4 (2)	2.6 (1)	10.8 (4)	2.8 (1)	13.9 (5)	8.6 (3)
ざ瘡	2.7 (1)	2.6 (1)	5.4 (2)	5.6 (2)	8.3 (3)	8.6 (3)
関節痛	10.8 (4)	5.1 (2)	5.4 (2)	2.8 (1)	2.8 (1)	8.6 (3)
発疹	0	2.6 (1)	0	2.8 (1)	0	8.6 (3)
クローン病	18.9 (7)	20.5 (8)	16.2 (6)	22.2 (8)	13.9 (5)	5.7 (2)
疲労	8.1 (3)	20.5 (8)	5.4 (2)	5.6 (2)	11.1 (4)	5.7 (2)
ウイルス性上気道感染	2.7 (1)	10.3 (4)	10.8 (4)	11.1 (4)	8.3 (3)	5.7 (2)
貧血	0	5.1 (2)	2.7 (1)	8.3 (3)	2.8 (1)	5.7 (2)
胃腸炎	2.7 (1)	2.6 (1)	0	0	2.8 (1)	5.7 (2)
不安	5.4 (2)	0	0	0	2.8 (1)	5.7 (2)
便秘	0	0	0	0	2.8 (1)	5.7 (2)
高血圧	0	0	5.4 (2)	2.8 (1)	0	5.7 (2)
腸管痙	0	0	0	2.8 (1)	0	5.7 (2)
小腸閉塞	0	0	0	2.8 (1)	0	5.7 (2)
蕁麻疹	0	0	2.7 (1)	0	0	5.7 (2)
低マグネシウム血症	0	0	0	0	0	5.7 (2)
胸水	0	0	0	0	0	5.7 (2)
紅斑性皮疹	0	0	0	0	0	5.7 (2)
上気道感染	5.4 (2)	5.1 (2)	5.4 (2)	11.1 (4)	11.1 (4)	2.9 (1)
悪心	8.1 (3)	5.1 (2)	8.1 (3)	8.3 (3)	8.3 (3)	2.9 (1)
嘔吐	2.7 (1)	10.3 (4)	2.7 (1)	8.3 (3)	8.3 (3)	2.9 (1)
ヘモグロビン減少	0	2.6 (1)	2.7 (1)	0	5.6 (2)	2.9 (1)
筋痙縮	0	2.6 (1)	5.4 (2)	5.6 (2)	2.8 (1)	2.9 (1)
発熱	8.1 (3)	12.8 (5)	0	5.6 (2)	2.8 (1)	2.9 (1)
上腹部痛	5.4 (2)	0	0	2.8 (1)	0	2.9 (1)
低カリウム血症	5.4 (2)	2.6 (1)	2.7 (1)	0	0	2.9 (1)
背部痛	5.4 (2)	2.6 (1)	2.7 (1)	0	0	2.9 (1)
血中CPK増加	2.7 (1)	2.6 (1)	2.7 (1)	5.6 (2)	8.3 (3)	0
鼓脹	2.7 (1)	2.6 (1)	0	0	8.3 (3)	0
不眠症	0	2.6 (1)	2.7 (1)	5.6 (2)	5.6 (2)	0
口腔ヘルペス	0	2.6 (1)	0	2.8 (1)	5.6 (2)	0
インフルエンザ様疾患	0	0	0	2.8 (1)	5.6 (2)	0
口腔咽頭痛	0	7.7 (3)	5.4 (2)	0	5.6 (2)	0
副鼻腔炎	2.7 (1)	0	5.4 (2)	0	5.6 (2)	0
脱毛症	2.7 (1)	0	5.4 (2)	0	5.6 (2)	0
悪寒	2.7 (1)	0	0	0	5.6 (2)	0
ざ瘡様皮膚炎	0	0	2.7 (1)	5.6 (2)	2.8 (1)	0
酒さ	0	0	0	5.6 (2)	2.8 (1)	0
末梢性浮腫	0	2.6 (1)	5.4 (2)	2.8 (1)	2.8 (1)	0
インフルエンザ	0	7.7 (3)	0	2.8 (1)	2.8 (1)	0
筋骨格痛	2.7 (1)	0	5.4 (2)	0	2.8 (1)	0
肛門周囲痛	0	7.7 (3)	0	0	2.8 (1)	0
ほてり	0	5.1 (2)	0	0	2.8 (1)	0
下痢	8.1 (3)	2.6 (1)	0	8.3 (3)	0	0
急性腎障害	2.7 (1)	0	2.7 (1)	5.6 (2)	0	0
血便排泄	2.7 (1)	2.6 (1)	0	5.6 (2)	0	0
失神	0	0	0	5.6 (2)	0	0
消化不良	0	5.1 (2)	0	2.8 (1)	0	0
肛門直腸不快感	5.4 (2)	0	2.7 (1)	0	0	0
リンパ節症	2.7 (1)	5.1 (2)	0	0	0	0
眼痛	0	5.1 (2)	0	0	0	0
栄養障害	0	5.1 (2)	0	0	0	0
脂肪腫	0	5.1 (2)	0	0	0	0
腸閉塞	5.4 (2)	0	0	0	0	0
下気道感染	5.4 (2)	0	0	0	0	0

発現割合% (例数)

MedDRA ver.20.0

表9 いずれかの群で2例以上に認められた副作用（導入期の安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (37例)	本薬群				
		3 mg BID 群 (39例)	6 mg BID 群 (37例)	12 mg BID 群 (36例)	24 mg BID 群 (36例)	24 mg QD 群 (35例)
全副作用	43.2 (16)	41.0 (16)	29.7 (11)	44.4 (16)	55.6 (20)	31.4 (11)
発疹	0	2.6 (1)	0	0	0	5.7 (2)
頭痛	2.7 (1)	5.1 (2)	5.4 (2)	2.8 (1)	16.7 (6)	2.9 (1)
疲労	8.1 (3)	10.3 (4)	2.7 (1)	5.6 (2)	5.6 (2)	2.9 (1)
ウイルス性上気道感染	2.7 (1)	2.6 (1)	0	0	5.6 (2)	2.9 (1)
上腹部痛	5.4 (2)	0	0	0	0	2.9 (1)
尿路感染	5.4 (2)	0	0	0	8.3 (3)	0
上気道感染	5.4 (2)	2.6 (1)	0	2.8 (1)	5.6 (2)	0
不眠症	0	2.6 (1)	0	2.8 (1)	5.6 (2)	0
悪寒	0	0	0	0	5.6 (2)	0
血中CPK増加	2.7 (1)	0	2.7 (1)	5.6 (2)	2.8 (1)	0
クローン病	8.1 (3)	7.7 (3)	0	5.6 (2)	2.8 (1)	0
酒さ	0	0	0	5.6 (2)	2.8 (1)	0
発熱	0	5.1 (2)	0	0	2.8 (1)	0
悪心	5.4 (2)	5.1 (2)	2.7 (1)	2.8 (1)	0	0
腹痛	0	5.1 (2)	0	2.8 (1)	0	0
ほてり	0	5.1 (2)	0	0	0	0
関節痛	5.4 (2)	0	0	0	0	0
下痢	5.4 (2)	0	0	0	0	0

発現割合% (例数)
MedDRA ver.20.0

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 5.4% (2/37例)、3 mg BID 群 12.8% (5/39例)、6 mg BID 群 5.4% (2/37例)、12 mg BID 群 27.8% (10/36例)、24 mg BID 群 8.3% (3/36例)、24 mg QD 群 20.0% (7/35例) に、重篤な副作用は、プラセボ群の 5.4% (2/37例)、3 mg BID 群の 5.1% (2/39例)、12 mg BID 群の 11.1% (4/36例)、24 mg BID 群の 5.6% (2/36例) に認められた (表 10)。

表 10 重篤な有害事象（導入期の安全性解析対象集団）

群	重篤な有害事象
プラセボ群	クローン病 ^{a)} 、脱水 ^{a)} 各1例
本薬 3 mg BID 群	クローン病 2 例、無脈性電気活動、腸間膜静脈血栓症、大腸菌性菌血症、敗血症 ^{a)} 、皮下組織膿瘍 ^{a)} 、処置後出血、急性呼吸不全、誤嚥性肺炎各1例
本薬 6 mg BID 群	クローン病 2 例
本薬 12 mg BID 群	急性心筋梗塞 ^{a)} 、洞性頻脈、心室性頻脈、痔瘻、肛門出血、クローン病 ^{a)} 、小腸閉塞、直腸膿瘍、敗血症 ^{a)} 、尿路感染、処置後出血、血中CPK増加 ^{a)} 、失神、双極性障害、うつ病、急性腎障害、腎結石症各1例 (重複あり)
本薬 24 mg BID 群	クローン病 ^{a)} 2 例、過敏性腸症候群 ^{a)} 、小腸穿孔、敗血症、自殺企図 ^{a)} 各1例 (重複あり)
本薬 24 mg QD 群	小腸閉塞 2 例、回腸穿孔、イレウス、腸管瘻、腹膜炎、敗血症、尿路感染、低カリウム血症、低マグネシウム血症各1例 (重複あり)

MedDRA ver. 20.0

a) 副作用とされた事象 (本薬 24 mg BID 群のクローン病は1例)

導入期の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 13.5% (5/37例：クローン病 2 例、悪心、嘔吐、関節痛、末梢性ニューロパチー各 1 例 (重複あり))、3 mg BID 群 10.3% (4/39例：クローン病 2 例、腸間膜静脈血栓症、皮下組織膿瘍各 1 例)、6 mg BID 群 2.7% (1/37例：クローン病 1 例)、12 mg BID 群 25.0% (9/36例：クローン病 3 例、血小板増加症、急性心筋梗塞、洞性頻脈、心室性頻脈、痔瘻、小腸閉塞、直腸膿瘍、敗血症、失神、急性腎障害各 1 例 (重複あり))、24 mg BID 群 8.3% (3/36例：クローン病 2 例、頭痛、脱毛症各 1 例 (重複あり))、24 mg QD 群 11.4% (4/35例：貧血、回腸穿孔、イレウス、尿路感染、ヘモグロビン減少各 1 例 (重複あり)) に、投与中止に至った副作用は、プラセボ群の 10.8% (4/37例：クローン病、悪心、嘔吐、関節痛、末梢性ニューロパチー各 1 例 (重複あり))、3 mg BID 群の 2.6% (1/39例：皮下組織膿瘍)、12 mg BID 群の 13.9% (5/36例：クローン病 2 例、血小板増加症、急性心筋梗塞、敗血症各 1 例)、24 mg BID 群の 5.6% (2/36例：頭痛、脱毛症各 1 例)、24 mg

QD 群の 5.7% (2/35 例：貧血、ヘモグロビン減少各 1 例) に認められた。

延長投与期（二重盲検）の安全性について、有害事象は 3 mg BID 群 75.0% (45/60 例)、6 mg BID 群 60.9% (14/23 例)、12 mg BID 群 72.9% (43/59 例)、24 mg QD 群 63.9% (23/36 例) に、副作用は 3 mg BID 群 26.7% (16/60 例)、6 mg BID 群 34.8% (8/23 例)、12 mg BID 群 35.6% (21/59 例)、24 mg QD 群 30.6% (11/36 例) に認められた。延長投与期（非盲検）の安全性について、有害事象は 24 mg BID 非増量例 78.8% (26/33 例)、24 mg BID 増量例 92.6% (25/27 例) に、副作用は 24 mg BID 非増量例 15.2% (5/33 例)、24 mg BID 増量例 40.7% (11/27 例) に認められた。延長投与期のいずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用は表 11 及び表 12 のとおりであった。

表 11 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象（延長投与期の安全性解析対象集団）

	二重盲検時				非盲検時	
	本薬群				本薬群	
	3 mg BID 群 (60 例)	6 mg BID 群 (23 例)	12 mg BID 群 (59 例)	24 mg QD 群 (36 例)	24 mg BID 非増量例 (33 例)	24 mg BID 増量例 (27 例)
全有害事象	75.0 (45)	60.9 (14)	72.9 (43)	63.9 (23)	78.8 (26)	92.6 (25)
クローン病	18.3 (11)	4.3 (1)	13.6 (8)	13.9 (5)	27.3 (9)	22.2 (6)
上気道感染	5.0 (3)	4.3 (1)	6.8 (4)	5.6 (2)	0	7.4 (2)
発疹	0	0	5.1 (3)	5.6 (2)	6.1 (2)	11.1 (3)
関節痛	8.3 (5)	4.3 (1)	3.4 (2)	5.6 (2)	0	3.7 (1)
酒さ	0	0	0	5.6 (2)	0	0
ウイルス性上気道感染	8.3 (5)	4.3 (1)	11.9 (7)	2.8 (1)	6.1 (2)	11.1 (3)
頭痛	0	4.3 (1)	8.5 (5)	2.8 (1)	3.0 (1)	3.7 (1)
悪心	1.7 (1)	4.3 (1)	5.1 (3)	2.8 (1)	6.1 (2)	3.7 (1)
嘔吐	1.7 (1)	0	5.1 (3)	2.8 (1)	3.0 (1)	11.1 (3)
発熱	1.7 (1)	0	5.1 (3)	2.8 (1)	3.0 (1)	3.7 (1)
血中 CPK 増加	6.7 (4)	4.3 (1)	3.4 (2)	2.8 (1)	3.0 (1)	3.7 (1)
貧血	3.3 (2)	4.3 (1)	3.4 (2)	2.8 (1)	3.0 (1)	3.7 (1)
疲労	3.3 (2)	4.3 (1)	3.4 (2)	2.8 (1)	3.0 (1)	0
気管支炎	1.7 (1)	4.3 (1)	3.4 (2)	2.8 (1)	0	11.1 (3)
腹痛	6.7 (4)	0	3.4 (2)	2.8 (1)	3.0 (1)	0
副鼻腔炎	1.7 (1)	8.7 (2)	1.7 (1)	2.8 (1)	3.0 (1)	3.7 (1)
咳嗽	3.3 (2)	0	0	2.8 (1)	3.0 (1)	0
尿路感染	6.7 (4)	4.3 (1)	6.8 (4)	0	3.0 (1)	3.7 (1)
ざ瘡	1.7 (1)	0	6.8 (4)	0	3.0 (1)	3.7 (1)
口腔ヘルペス	0	0	6.8 (4)	0	3.0 (1)	0
口腔咽頭痛	3.3 (2)	0	5.1 (3)	0	3.0 (1)	0
肺炎	0	0	5.1 (3)	0	0	0
AST 増加	1.7 (1)	0	3.4 (2)	0	0	3.7 (1)
リンパ節症	0	0	3.4 (2)	0	0	3.7 (1)
結節性紅斑	0	0	3.4 (2)	0	0	3.7 (1)
関節炎	0	0	3.4 (2)	0	0	3.7 (1)
頻脈	0	0	3.4 (2)	0	0	0
鼻漏	0	0	3.4 (2)	0	3.0 (1)	0
不安	3.3 (2)	4.3 (1)	1.7 (1)	0	0	0
上腹部痛	5.0 (3)	0	1.7 (1)	0	0	7.4 (2)
インフルエンザ	5.0 (3)	0	1.7 (1)	0	3.0 (1)	0
下痢	3.3 (2)	0	1.7 (1)	0	0	7.4 (2)
小腸閉塞	3.3 (2)	0	1.7 (1)	0	6.1 (2)	0
アフタ性潰瘍	3.3 (2)	0	1.7 (1)	0	0	0
高血圧	3.3 (2)	0	1.7 (1)	0	0	0
うつ病	3.3 (2)	4.3 (1)	0	0	3.0 (1)	0
変形性関節症	3.3 (2)	4.3 (1)	0	0	0	0
インフルエンザ様疾患	5.0 (3)	0	0	0	0	3.7 (1)
C-反応性蛋白増加	5.0 (3)	0	0	0	3.0 (1)	0
疼痛	3.3 (2)	0	0	0	3.0 (1)	0
食欲減退	3.3 (2)	0	0	0	0	0
背部痛	1.7 (1)	0	0	0	0	7.4 (2)
処置後出血	0	0	0	0	0	7.4 (2)

発現割合% (例数)

MedDRA ver.20.0

表 12 いずれかの群で2例以上に認められた副作用（延長投与期の安全性解析対象集団）

	二重盲検時				非盲検時	
	本薬群				本薬群	
	3 mg BID 群 (60 例)	6 mg BID 群 (23 例)	12 mg BID 群 (59 例)	24 mg QD 群 (36 例)	24 mg BID 非増量例 (33 例)	24 mg BID 増量例 (27 例)
全副作用	26.7 (16)	34.8 (8)	35.6 (21)	30.6 (11)	15.2 (5)	40.7 (11)
上気道感染	3.3 (2)	4.3 (1)	1.7 (1)	5.6 (2)	0	0
発疹	0	0	5.1 (3)	2.8 (1)	0	3.7 (1)
頭痛	0	4.3 (1)	3.4 (2)	2.8 (1)	0	0
クローン病	3.3 (2)	0	3.4 (2)	2.8 (1)	3.0 (1)	7.4 (2)
血中 CPK 増加	5.0 (3)	4.3 (1)	1.7 (1)	2.8 (1)	3.0 (1)	0
関節痛	3.3 (2)	0	1.7 (1)	2.8 (1)	0	3.7 (1)
副鼻腔炎	0	8.7 (2)	0	2.8 (1)	0	0
ウイルス性上気道感染	0	0	6.8 (4)	0	0	0
口腔ヘルペス	0	0	6.8 (4)	0	0	0
ざ瘡	1.7 (1)	0	5.1 (3)	0	3.0 (1)	0
尿路感染	0	0	5.1 (3)	0	0	3.7 (1)
口腔咽頭痛	1.7 (1)	0	3.4 (2)	0	3.0 (1)	0
肺炎	0	0	3.4 (2)	0	0	0
インフルエンザ	3.3 (2)	0	0	0	3.0 (1)	0
疼痛	3.3 (2)	0	0	0	0	0

発現割合% (例数)

MedDRA ver.20.0

延長投与期（二重盲検）の死亡例は認められなかった。延長投与期（二重盲検）の重篤な有害事象は、3 mg BID 群 25.0%（15/60 例）、6 mg BID 群 8.7%（2/23 例）、12 mg BID 群 8.5%（5/59 例）、24 mg BID 群 11.1%（4/36 例）に、重篤な副作用は、3 mg BID 群の 1.7%（1/60 例）、12 mg BID 群の 3.4%（2/59 例）、24 mg QD 群の 2.8%（1/36 例）に認められた（表 13）。

表 13 重篤な有害事象（延長投与期の安全性解析対象集団）

群	重篤な有害事象
本薬 3 mg BID 群	クローン病 5 例、小腸閉塞 2 例、便秘、胃腸管閉塞、腸閉塞、腹部膿瘍、肛門膿瘍、蜂巣炎、インフルエンザ ^{a)} 、敗血症、椎間板突出、変形性関節症、うつ病、誤嚥性肺炎各 1 例（重複あり）
本薬 6 mg BID 群	胸痛、変形性関節症各 1 例
本薬 12 mg BID 群	クローン病 2 例、貧血、腹痛、小腸閉塞、腹部膿瘍、ホジキン病 ^{a)} 、胸腺の悪性新生物 ^{a)} 各 1 例（重複あり）
本薬 24 mg QD 群	クローン病 ^{a)} 4 例、腹痛各 1 例（重複あり）

MedDRA ver. 20.0

a) 副作用とされた事象（本薬 24 mg QD 群のクローン病は 1 例）

延長投与期（二重盲検）の投与中止に至った有害事象は、3 mg BID 群 10.0%（6/60 例：クローン病 2 例、腸閉塞、腹部膿瘍、インフルエンザ、誤嚥性肺炎各 1 例）、12 mg BID 群 8.5%（5/59 例：クローン病 3 例、リンパ節炎、口腔ヘルペス、ウイルス性上気道感染、体重増加各 1 例〈重複あり〉）、24 mg QD 群 8.3%（3/36 例：クローン病 3 例）に、投与中止に至った副作用は、3 mg BID 群 3.3%（2/60 例：クローン病、インフルエンザ各 1 例）、12 mg BID 群 5.1%（3/59 例：クローン病、リンパ節炎、口腔ヘルペス、ウイルス性上気道感染、体重増加各 1 例〈重複あり〉）、24 mg QD 群 2.8%（1/36 例：クローン病 1 例）に認められた。

延長投与期（非盲検）の死亡例は認められなかった。延長投与期（非盲検）の重篤な有害事象は、24 mg BID 非増量例 33.3%（11/33 例）、24 mg BID 増量例 14.8%（4/27 例）に、重篤な副作用は、24 mg BID 非増量例 3.0%（1/33 例）、24 mg BID 増量例 7.4%（2/27 例）に認められた（表 14）。

表 14 重篤な有害事象（延長投与期の安全性解析対象集団）

群	重篤な有害事象
本薬 24 mg BID 非増量例	クローン病 ^{a)} 7例、洞性徐脈、腹痛、小腸瘻、腸管狭窄、小腸閉塞、膿瘍 ^{a)} 、腸管膿瘍各1例（重複あり）
本薬 24 mg BID 増量例	クローン病 ^{a)} 3例、腹部膿瘍 ^{a)} 、腎結石症各1例（重複あり）

MedDRA ver. 20.0

a) 副作用とされた事象（本薬 24 mg BID 増量例及び本薬 24 mg BID 非増量例のクローン病は各1例）

延長投与期（非盲検）の投与中止に至った有害事象は、24 mg BID 非増量例 21.2%（7/33 例：クローン病 5 例、小腸瘻、腸管狭窄、膿瘍、腸管膿瘍各 1 例〈重複あり〉）、24 mg BID 増量例 14.8%（4/27 例：クローン病 3 例、腹部膿瘍 1 例）に認められ、24 mg BID 非増量例のクローン病 1 例及び膿瘍、並びに 24 mg 増量例の腹部膿瘍は副作用とされた。

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 M14-431 <2017 年 11 月～2021 年 8 月>）

生物学的製剤で効果不十分又は不耐容の中等症から重症の活動期 CD 患者（表 15）（目標症例数：625 例、うち、主たる有効性解析対象集団として 495 例〈プラセボ群 165 例及び本薬群 330 例^{12,13)}）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 39 の国又は地域 229 施設（国内 27 施設）で実施された。

表 15 主な選択・除外基準

<主な選択基準>（腹痛スコアは表 3、SES-CD スコアは表 4 参照）

- ・ 18 歳以上 75 歳以下
- ・ 平均 1 日排便回数が 4 回以上又は平均 1 日腹痛スコアが 2.0 以上
- ・ 狭窄の有無の項目を除き、SES-CD スコア 6 以上（病変が回腸に限局している場合は 4 以上）
- ・ 生物学的製剤（インフリキシマブ、アダリムマブ、ベドリズマブ、ウステキヌマブ等）に対して効果不十分又は不耐容

<主な除外基準>

- ・ 潰瘍性大腸炎又は indeterminate colitis と診断されている
- ・ 腹部若しくは肛門周囲膿瘍、症候性の腸管狭窄、劇症大腸炎又は中毒性巨大結腸症を有する
- ・ ベースラインの 3 カ月以内に腸管切除術の既往を有する、3 回超の腸管切除術の既往を有する又は試験期間中に手術の可能性を有する
- ・ ストーマ又は回腸嚢を有する
- ・ ベースラインから 30 日以内の JAK 阻害剤の治療歴を有する
- ・ ベースラインの 8 週以内の生物学的製剤（インフリキシマブ、アダリムマブ、ベドリズマブ等）の治療歴を有する（ウステキヌマブはベースラインの 12 週以内）
- ・ ベースラインの 10 日以内の AZA 又は 6-MP の治療歴を有する
- ・ スクリーニングの 14 日以内又はスクリーニング期間中に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 60 日以内又はスクリーニング期間中にアフエレーシスの治療歴を有する
- ・ 5-ASA の経口剤の治療歴を有する場合、以下に該当する
 - ・ ベースライン前 14 日間において 5-ASA の用量が一定でない
 - ・ ベースラインの 14 日以内に 5-ASA の経口剤を中止した
- ・ 副腎皮質ステロイドの治療歴を有する場合、以下に該当する
 - ・ 30 mg/日を超えるプレドニゾン又は等価の副腎皮質ステロイドを投与中である
 - ・ 9 mg/日を超えるブデソニドを投与中である
 - ・ ベースライン前 14 日間において現行の治療を継続していない
 - ・ ベースライン前 7 日間において副腎皮質ステロイドの用量が一定でない
 - ・ スクリーニングの 14 日以内又はスクリーニング期間中にブデソニドの経口剤とプレドニゾン又は等価の副腎皮質ステロイドの経口剤を併用している
- ・ MTX の治療歴を有する場合、以下に該当する
 - ・ ベースライン前 42 日間において現行の治療を継続していない
 - ・ ベースライン前 28 日間において MTX の用量が一定でない

¹²⁾ 3 剤以上の生物学的製剤に対して効果不十分又は不耐容の患者を 35% まで組み入れることとされた。

¹³⁾ 主要評価項目（co-primary endpoints）の一つである 12 週時の臨床的寛解率について、プラセボ群 12%、本薬群 29% と仮定し、有意水準両側 5% のもとで Fisher の正確検定を適用すると、検出力を 95% より高く確保するために必要な症例数は、プラセボ群と本薬群の割付比率を 1 : 2 としたとき、プラセボ群 165 例、本薬群 330 例、計 495 例と算出された。また、もう一つの主要評価項目である 12 週時の内視鏡的寛解率について、プラセボ群 10%、本薬群 25% と仮定した場合、症例数 495 例（プラセボ群と本薬群の割付比率 1 : 2）であれば、有意水準両側 5% のもとで Fisher の正確検定を適用した際の検出力は 95% より高く確保される。

試験の概略を図3に示す。本試験では、12週間の導入期であるパート1（二重盲検）及びパート2（非盲検）並びにパート1及びパート2で臨床的改善が認められなかった被験者を対象とした12週間の延長投与期であるパート3（二重盲検及び非盲検）から構成された。パート3は、パート1でプラセボを投与された被験者が組み入れられるコホート1（二重盲検）、パート1で本薬を投与された被験者が組み入れられるコホート2（二重盲検）、パート2で本薬が投与された被験者が組み入れられるコホート3（非盲検）に区分された。

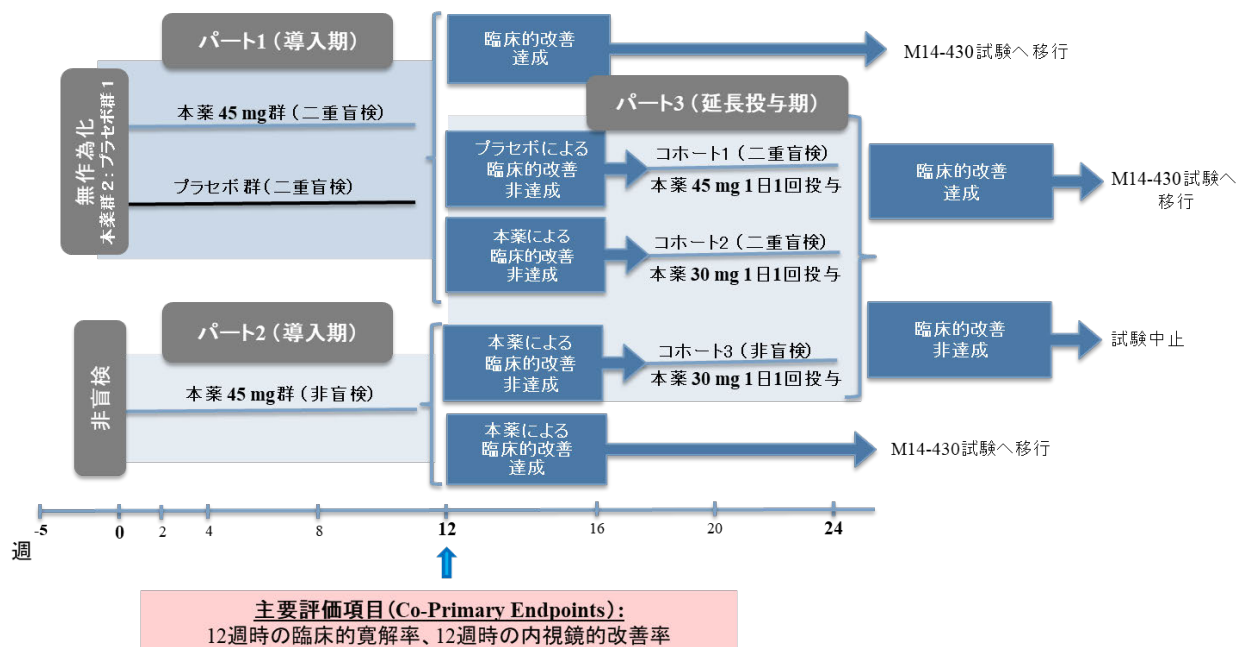


図3 M14-431 試験の概略

用法・用量は、パート1では、プラセボ又は本薬45mgを1日1回経口投与することとされた。パート2では、すべての被験者に本薬45mgを1日1回経口投与することとされた。パート3において、コホート1では、本薬45mgを1日1回経口投与することとされ（プラセボ/45mg群）、コホート2及びコホート3では、本薬30mgを1日1回経口投与することとされた（それぞれ、45mg/30mg群〈二重盲検〉及び45mg/30mg群〈非盲検〉）。

パート1では、495例（プラセボ群171例〈日本人13例〉及び45mg群324例〈日本人23例〉）が無作為化された。495例全例に治験薬が投与され、主たる有効性解析対象集団（ITT1集団）かつ安全性解析対象集団とされた。パート2では、129例（日本人7例）が組み入れられ、安全性解析対象集団とされた。パート3において、コホート1では、パート1でプラセボを投与された78例（プラセボ/45mg群〈日本人5例〉）、コホート2では、パート1で本薬45mgを投与された69例（45mg/30mg群〈二重盲検〉〈日本人3例〉）、コホート3では、パート2で本薬45mgを投与された14例（45mg/30mg群〈非盲検〉〈日本人1例〉）が組み入れられ、安全性解析対象集団とされた。

パート1の中止例は、55例（プラセボ群22例、45mg群33例）であり、中止理由は、「有害事象」24例（プラセボ群6例、45mg群18例）、「同意撤回」17例（プラセボ群8例、45mg群9例）、「有効性の欠如」13例（プラセボ群8例、45mg群5例）、「その他」5例（プラセボ群1例、45mg群4例）、「追跡不能」1例（45mg群）であった（重複あり）。日本人の中止例は、5例（プラセボ群2例、

45 mg 群 3 例) であり、中止理由は、「有害事象」2 例 (45 mg 群 2 例)、「同意撤回」2 例 (プラセボ群 1 例、45 mg 群 1 例)、「有効性の欠如」1 例 (プラセボ群) であった。パート 2 の中止例は、6 例であり、中止理由は、「同意撤回」3 例、「有害事象」3 例、「その他」1 例であった (重複あり)。日本人の中止例は認められなかった。パート 3 の中止例は、35 例 (プラセボ/45 mg 群 11 例、45 mg/30 mg 群〈二重盲検〉18 例、45 mg/30 mg 群〈非盲検〉6 例) であり、中止理由は、「有害事象」14 例 (プラセボ/45 mg 群 8 例、45 mg/30 mg 群〈二重盲検〉5 例、45 mg/30 mg 群〈非盲検〉1 例)、「有効性の欠如」11 例 (プラセボ/45 mg 群 2 例、45 mg/30 mg 群〈二重盲検〉6 例、45 mg/30 mg 群〈非盲検〉3 例)、「同意撤回」7 例 (45 mg/30 mg 群〈二重盲検〉6 例、45 mg/30 mg 群〈非盲検〉1 例)、「その他」5 例 (プラセボ/45 mg 群 1 例、45 mg/30 mg 群〈二重盲検〉3 例、45 mg/30 mg 群〈非盲検〉1 例)、「追跡不能」2 例 (45 mg/30 mg 群〈非盲検〉)、「COVID-19 感染拡大に関連する物流上の制限」1 例 (45 mg/30 mg 群〈二重盲検〉) であった (重複あり)。日本人の中止例は、2 例 (プラセボ/45 mg 群 1 例、45 mg/30 mg 群〈非盲検〉1 例) であり、中止理由は、「有害事象」1 例 (プラセボ/45 mg 群)、「その他」1 例 (45 mg/30 mg 群〈非盲検〉) であった。

有効性について、主要評価項目 (co-primary endpoints) はパート 1 (ITT 1) における「12 週時の臨床的寛解率」及び「12 週時の内視鏡的改善率」とされた。結果は表 16 のとおりであり、いずれの評価項目においても本薬 45 mg 群のプラセボ群に対する統計学的な有意差がみられ、優越性が検証された (いずれの評価項目も $p < 0.0001$ 、CMH 検定、有意水準両側 5%)。なお、日本人集団の結果については 7.R.2.1 参照。

表 16 主要評価項目の結果 (ITT 1、NRI-C^{a)})

	プラセボ群 (171 例)	本薬 45 mg 群 (324 例)
12 週時の臨床的寛解率% (例数)	14.0 (24)	39.8 (129)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{c)}	—	25.9 [18.7, 33.1]
p 値 ^{c) d)}	<0.0001	
12 週時の内視鏡的改善率% (例数) ^{b)}	3.5 (6)	34.6 (112)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{c)}	—	31.2 [25.5, 37.0]
p 値 ^{c) d)}	<0.0001	

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

b) 内視鏡的改善率は COVID-19 関連の欠測を多重代入法で補完し Rubin's rule を用いて算出されたため、内視鏡的改善を達成した被験者例数は、内視鏡的改善率と評価人数により算出された。

c) ベースラインの生物学的製剤無効歴 (1 剤以下、1 剤超)、ステロイド使用の有無及び SES-CD スコア (15 未満、15 以上) を層別因子とした MH 推定量又は CMH 検定により算出

d) 有意水準両側 5%

安全性について、パート 1 における有害事象は、プラセボ群 65.5% (112/171 例)、45 mg 群 68.2% (221/324 例) に、副作用はプラセボ群 23.4% (40/171 例)、45 mg 群 34.6% (112/324 例) に認められた。日本人集団について、パート 1 における有害事象はプラセボ群 76.9% (10/13 例)、45 mg 群 78.3% (18/23 例) に、副作用は 45 mg 群 52.2% (12/23 例) に認められた。パート 2 における有害事象は、66.7% (86/129 例) に、副作用は 31.8% (41/129 例) に認められた。日本人集団について、パート 2 における有害事象は 42.9% (3/7 例) に認められたものの、副作用は認められなかった。パート 3 における有害事象は、プラセボ/45 mg 群 67.9% (53/78 例)、45 mg/30 mg 群〈二重盲検〉65.2% (45/69 例)、45 mg/30 mg 群〈非盲検〉64.3% (9/14 例) に、副作用はプラセボ/45 mg 群 35.9% (28/78 例)、45 mg/30 mg 群〈二重盲検〉26.1% (18/69 例)、45 mg/30 mg 群〈非盲検〉7.1% (1/14 例) に認められた。日本人について、パート 3 における有害事象は、プラセボ/45 mg 群 80.0% (4/5 例)、45 mg/30 mg 群〈二重盲検〉33.3% (1/3 例)、45 mg/30 mg 群〈非盲検〉100% (1/1 例) に、副作用はプラセボ/45 mg 群 40.0% (2/5 例) に

認められた。

全集団においてパート1、パート2及びパート3のいずれかの群で2%以上かつ2例以上又は日本人集団のいずれかの群で2例以上に認められた有害事象及び副作用は表17及び表18のとおりであった。

表17 全集団のいずれかの群で2%以上かつ2例以上又は日本人集団のいずれかの群で2例以上に認められた有害事象
(安全性解析対象集団)

	全集団						日本人集団					
	パート1		パート2	パート3			パート1		パート2	パート3		
	プラセボ群 (171例)	45 mg 群 (324例)	45 mg 群 (129例)	プラセボ/ 45 mg 群 (二重盲検) (78例)	45 mg/ 30 mg 群 (二重盲検) (69例)	45 mg/ 30 mg 群 (非盲検) (14例)	プラセボ群 (13例)	45 mg 群 (23例)	45 mg 群 (7例)	プラセボ/ 45 mg 群 (二重盲検) (5例)	45 mg/ 30 mg 群 (二重盲検) (3例)	45 mg/ 30 mg 群 (非盲検) (1例)
全有害事象	65.5 (112)	68.2 (221)	66.7 (86)	67.9 (53)	65.2 (45)	64.3 (9)	76.9 (10)	78.3 (18)	42.9 (3)	80.0 (4)	33.3 (1)	100 (1)
上咽頭炎	2.9 (5)	7.1 (23)	1.6 (2)	3.8 (3)	2.9 (2)	0	7.7 (1)	8.7 (2)	0	20.0 (1)	0	0
頭痛	5.3 (9)	6.2 (20)	6.2 (8)	2.6 (2)	0	0	0	4.3 (1)	0	20.0 (1)	0	0
クローン病	13.5 (23)	5.9 (19)	7.0 (9)	10.3 (8)	11.6 (8)	28.6 (4)	30.8 (4)	4.3 (1)	0	0	33.3 (1)	0
上気道感染	2.9 (5)	5.2 (17)	0.8 (1)	3.8 (3)	2.9 (2)	0	0	4.3 (1)	0	0	0	0
貧血	5.8 (10)	4.9 (16)	4.7 (6)	3.8 (3)	1.4 (1)	0	0	4.3 (1)	0	0	0	0
悪心	4.7 (8)	4.6 (15)	2.3 (3)	3.8 (3)	1.4 (1)	14.3 (2)	7.7 (1)	4.3 (1)	0	0	0	0
ざ瘡	2.3 (4)	4.6 (15)	14.0 (18)	6.4 (5)	0	0	7.7 (1)	4.3 (1)	0	0	0	0
発熱	4.7 (8)	4.0 (13)	3.1 (4)	6.4 (5)	1.4 (1)	0	0	13.0 (3)	14.3 (1)	20.0 (1)	0	0
腹痛	7.0 (12)	3.1 (10)	0.8 (1)	5.1 (4)	0	0	0	0	0	0	0	0
咳嗽	2.9 (5)	2.8 (9)	0.8 (1)	0	1.4 (1)	0	0	0	14.3 (1)	0	0	0
血中CPK増加	2.3 (4)	2.8 (9)	2.3 (3)	3.8 (3)	4.3 (3)	0	0	4.3 (1)	14.3 (1)	20.0 (1)	0	0
インフルエンザ	1.2 (2)	2.8 (9)	0.8 (1)	2.6 (2)	4.3 (3)	7.1 (1)	0	4.3 (1)	0	20.0 (1)	0	0
嘔吐	2.3 (4)	2.5 (8)	0	0	0	14.3 (2)	0	4.3 (1)	0	0	0	0
尿路感染	1.2 (2)	2.5 (8)	0	3.8 (3)	2.9 (2)	0	0	0	0	0	0	0
関節痛	6.4 (11)	2.2 (7)	1.6 (2)	2.6 (2)	1.4 (1)	0	0	0	0	0	0	0
便秘	1.2 (2)	2.2 (7)	5.4 (7)	1.3 (1)	0	0	0	4.3 (1)	14.3 (1)	0	0	0
腹部膨満	2.3 (4)	1.9 (6)	1.6 (2)	1.3 (1)	1.4 (1)	0	0	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	0.6 (1)	1.9 (6)	0.8 (1)	2.6 (2)	0	0	0	4.3 (1)	0	0	0	0
口腔咽頭痛	2.3 (4)	1.5 (5)	0	0	1.4 (1)	0	0	0	0	0	0	0
毛包炎	0.6 (1)	1.5 (5)	1.6 (2)	6.4 (5)	0	0	0	0	0	20.0 (1)	0	0
帯状疱疹	0	1.5 (5)	0.8 (1)	2.6 (2)	4.3 (3)	0	0	0	0	0	0	0
白血球減少症	0	1.5 (5)	0	0	2.9 (2)	0	0	4.3 (1)	0	0	0	0
背部痛	6.4 (11)	1.2 (4)	0	2.6 (2)	1.4 (1)	0	0	0	0	20.0 (1)	0	0
うつ病	0.6 (1)	1.2 (4)	0.8 (1)	2.6 (2)	1.4 (1)	0	0	0	0	0	0	0
痔瘻	2.9 (5)	0.9 (3)	0.8 (1)	0	0	0	7.7 (1)	0	0	0	0	0
肛門膿瘍	2.3 (4)	0.9 (3)	0.8 (1)	1.3 (1)	0	0	7.7 (1)	0	0	0	0	0
下痢	2.3 (4)	0.9 (3)	0	2.6 (2)	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸炎	1.2 (2)	0.9 (3)	0	0	2.9 (2)	7.1 (1)	0	4.3 (1)	0	0	0	0
鉄欠乏性貧血	0.6 (1)	0.9 (3)	0.8 (1)	1.3 (1)	2.9 (2)	0	0	0	0	0	33.3 (1)	0
発疹	3.5 (6)	0.6 (2)	1.6 (2)	1.3 (1)	2.9 (2)	0	7.7 (1)	0	0	0	0	0
高血圧	0.6 (1)	0.6 (2)	3.1 (4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
アフタ性潰瘍	0.6 (1)	0.6 (2)	0.8 (1)	1.3 (1)	2.9 (2)	0	7.7 (1)	0	0	0	0	0
腎結石症	0.6 (1)	0.6 (2)	0.8 (1)	0	2.9 (2)	0	0	0	0	0	0	0
肛門周囲痛	2.3 (4)	0.3 (1)	0	1.3 (1)	1.4 (1)	0	0	0	0	0	0	0
リンパ球減少症	0.6 (1)	0.3 (1)	3.1 (4)	1.3 (1)	0	0	7.7 (1)	0	0	0	0	0
腸管狭窄	0	0.3 (1)	0	2.6 (2)	0	0	0	0	0	0	0	0
痔核	0.6 (1)	0	0	2.6 (2)	0	0	0	0	0	0	0	0
メラノサイト 性母斑	0	0	0.8 (1)	1.3 (1)	2.9 (2)	0	0	0	0	0	0	0
リンパ球数減少	0.6 (1)	1.5 (5)	0	0	0	0	0	13.0 (3)	0	0	0	0
浮動性めまい	0.6 (1)	1.2 (4)	1.6 (2)	0	2.9 (2)	0	0	0	0	0	0	0
四肢痛	0.6 (1)	0.6 (2)	0	0	2.9 (2)	0	0	0	0	0	0	0
白血球数減少	0	0.6 (2)	0.8 (1)	1.3 (1)	0	0	0	8.7 (2)	0	0	0	0
ヘモグロビン 減少	0	0.6 (2)	0	0	1.4 (1)	0	0	8.7 (2)	0	0	0	0
坐骨神経痛	0.6 (1)	0	0	0	2.9 (2)	0	0	0	0	0	0	0

発現割合% (例数)

MedDRA ver.24.0

表 18 全集団のいずれかの群で2%以上かつ2例以上又は日本人集団のいずれかの群で2例以上に認められた副作用
(安全性解析対象集団)

	全集団						日本人集団 ^{a)}	
	パート1		パート2	パート3			パート1	パート3
	プラセボ群 (171例)	45 mg 群 (324例)	45 mg 群 (129例)	プラセボ/ 45 mg 群 (78例)	45 mg/ 30 mg 群 (69例)	45 mg/ 30 mg 群 (14例)	45 mg 群 (23例)	プラセボ/ 45 mg 群 (5例)
全副作用	23.4 (40)	34.6 (112)	31.8 (41)	35.9 (28)	26.1 (18)	7.1 (1)	52.2 (12)	40.0 (2)
頭痛	2.3 (4)	3.7 (12)	3.1 (4)	1.3 (1)	0	0	0	20.0 (1)
悪心	2.9 (5)	3.1 (10)	0	0	0	0	0	0
ざ瘡	1.8 (3)	2.8 (9)	10.9 (14)	6.4 (5)	0	0	0	0
上咽頭炎	0	2.5 (8)	0.8 (1)	1.3 (1)	1.4 (1)	0	0	0
上気道感染	0.6 (1)	2.2 (7)	0	3.8 (3)	1.4 (1)	0	4.3 (1)	0
血中CPK増加	0	2.2 (7)	0.8 (1)	2.6 (2)	2.9 (2)	0	0	20.0 (1)
貧血	1.2 (2)	1.5 (5)	2.3 (3)	1.3 (1)	0	0	4.3 (1)	0
帯状疱疹	0	1.5 (5)	0.8 (1)	2.6 (2)	2.9 (2)	0	0	0
白血球減少症	0	1.5 (5)	0	0	2.9 (2)	0	4.3 (1)	0
腹痛	3.5 (6)	1.2 (4)	0	1.3 (1)	0	0	0	0
リンパ球数減少	0.6 (1)	1.2 (4)	0	0	0	0	8.7 (2)	0
クローン病	1.2 (2)	0.9 (3)	0	1.3 (1)	2.9 (2)	0	0	0
口腔ヘルペス	0	0.9 (3)	0	2.6 (2)	0	0	0	0
関節痛	2.9 (5)	0.6 (2)	0.8 (1)	1.3 (1)	1.4 (1)	0	0	0
便秘	1.2 (2)	0.6 (2)	2.3 (3)	0	0	0	0	0
毛包炎	0	0.6 (2)	1.6 (2)	3.8 (3)	0	0	0	20.0 (1)
白血球数減少	0	0.6 (2)	0.8 (1)	1.3 (1)	0	0	8.7 (2)	0
ヘモグロビン減少	0	0.6 (2)	0	0	1.4 (1)	0	8.7 (2)	0
リンパ球減少症	0	0	2.3 (3)	1.3 (1)	0	0	0	0

発現割合% (例数)

MedDRA ver.24.0

a) パート1のプラセボ群、パート2の45 mg 群、パート3の45 mg/30 mg 群(二重盲検、非盲検のいずれも)で副作用とされた事象は認められなかった。

パート1の死亡例は、45 mg 群の1例¹⁴⁾に認められた。

パート1の重篤な有害事象は、プラセボ群9.9% (17/171例)、45 mg 群9.3% (30/324例)に、重篤な副作用は、プラセボ群1.8% (3/171例)、45 mg 群2.2% (7/324例)に認められた(表19)。日本人集団における重篤な有害事象は、プラセボ群23.1% (3/13例:クローン病2例、肛門膿瘍1例)、45 mg 群8.7% (2/23例:ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、肺障害各1例)に認められ、45 mg 群の2例(ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、肺障害各1例)は重篤な副作用とされた。パート1の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群4.1% (7/171例)、45 mg 群5.6% (18/324例)に、投与中止に至った副作用は、プラセボ群0.6% (1/171例)、45 mg 群3.1% (10/324例)に認められた(表20)。日本人集団における投与中止に至った有害事象は、45 mg 群8.7% (2/23例:ヘモグロビン減少、肺障害各1例)に認められ、いずれも副作用とされた。

表 19 重篤な有害事象 (安全性解析対象集団〈パート1〉)

群	重篤な有害事象
プラセボ群	クローン病10例、肛門膿瘍2例、貧血、上腹部痛、大腸炎 ^{a)} 、便秘 ^{a)} 、血便排泄、急性膵炎、ウイルス性胃腸炎 ^{a)} 、1型糖尿病、強直性脊椎炎、うつ病各1例(重複あり)
45 mg 群	クローン病 ^{a)} 7例、胃腸出血 ^{a)} 、肛門膿瘍各3例、回転性めまい、腹痛 ^{a)} 、イレウス、腸閉塞、腸管穿孔 ^{a)} 、腸管狭窄、小腸閉塞、胆石症、COVID-19、サイトメガロウイルス感染、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎 ^{a)} 、急性腎盂腎炎 ^{a)} 、敗血症性ショック、尿路感染、痛風、薬物乱用、薬物使用障害、精神病的障害、腎結石症、尿管結石症 ^{a)} 、女性生殖器瘻、子宮ポリープ、肺障害 ^{a)} 各1例(重複あり)

MedDRA ver. 24.0

a) 副作用とされた事象(45 mg 群のクローン病は1例、胃腸出血は1例)

¹⁴⁾ 74歳外国人女性。本薬45 mg投与を開始し、6日間の投与後、クローン病の病勢増悪による消化管出血が発現し、本薬投与を中止した。消化管出血の治療目的で入院となり、軽快後に退院となった。以後、アダリムマブの投与を開始した。本薬中止4カ月後に発熱を認め、右肺の感染を来し、感染性ショックに至り、本薬中止後159日目に死亡した。死亡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。

表 20 投与中止に至った有害事象 (安全性解析対象集団〈パート1〉)

群	投与中止に至った有害事象
プラセボ群	クローン病 6 例、動悸 ^{a)} 、胸痛 ^{a)} 各 1 例 (重複あり)
45 mg 群	クローン病、胃腸出血 ^{a)} 、带状疱疹 ^{a)} 各 2 例、貧血 ^{a)} 、霧視 ^{a)} 、腹痛 ^{a)} 、下腹部痛 ^{a)} 、腸膀胱痙、腸管穿孔 ^{a)} 、悪心 ^{a)} 、小腸閉塞、胸痛、疲労 ^{a)} 、全身性浮腫 ^{a)} 、末梢腫脹、肛門膿瘍、上咽頭炎、創傷感染 ^{a)} 、血圧上昇 ^{a)} 、ヘモグロビン減少 ^{a)} 、心拍数増加 ^{a)} 、電解質失調、筋肉痛 ^{a)} 、四肢痛、味覚不全 ^{a)} 、錯感覚 ^{a)} 、薬物乱用、薬物使用障害、呼吸困難、肺障害 ^{a)} 、ざ瘡 ^{a)} 、紅斑 ^{a)} 、皮膚障害 ^{a)} 各 1 例 (重複あり)

MedDRA ver. 24.0

a) 副作用とされた事象 (45 mg 群の胃腸出血は 1 例、带状疱疹は 2 例)

パート 2 の死亡例は認められなかった。パート 2 の重篤な有害事象は、7.0% (9/129 例：クローン病 4 例、COVID-19 肺炎 2 例、小腸閉塞、腹壁膿瘍、肛門膿瘍、結腸膿瘍各 1 例〈重複あり〉) に認められ、肛門膿瘍 1 例は副作用とされた。日本人集団では重篤な有害事象は認められなかった。パート 2 の投与中止に至った有害事象は、1.6% (2/129 例：リンパ球減少症、クローン病、結腸膿瘍各 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。日本人集団では投与中止に至った有害事象は認められなかった。

パート 3 の死亡例は認められなかった。パート 3 の重篤な有害事象は、プラセボ/45 mg 群 14.1% (11/78 例)、45 mg/30 mg 群〈二重盲検〉 10.1% (7/69 例)、45 mg/30 mg 群〈非盲検〉 35.7% (5/14 例) に、重篤な副作用は、プラセボ/45 mg 群 6.4% (5/78 例)、45 mg/30 mg 群〈二重盲検〉 2.9% (2/69 例) に認められた (表 21)。日本人集団における重篤な有害事象は、プラセボ/45 mg 群の 1 例 (発熱)、45 mg/30 mg 群〈二重盲検〉の 1 例 (クローン病)、45 mg/30 mg 群〈非盲検〉 1 例 (腹部膿瘍) に認められ、プラセボ/45 mg 群の発熱 1 例は副作用とされた。パート 3 の投与中止に至った有害事象は、プラセボ/45 mg 群 10.3% (8/78 例：貧血、腹痛、クローン病、痔核、回腸穿孔、発熱、結膜炎、带状疱疹、後腹膜膿瘍、血中 CPK 増加、血管浮腫、そう痒症各 1 例〈重複あり〉)、45 mg/30 mg 群〈二重盲検〉 8.7% (6/69 例：クローン病 4 例、白血球減少症、腹部膿瘍各 1 例)、45 mg/30 mg 群〈非盲検〉 7.1% (1/14 例：クローン病) に、投与中止に至った副作用は、プラセボ/45 mg 群 7.7% (6/78 例：貧血、クローン病、回腸穿孔、発熱、結膜炎、带状疱疹、後腹膜膿瘍、血中 CPK 増加、血管浮腫、そう痒症各 1 例〈重複あり〉)、45 mg/30 mg 群〈二重盲検〉 2.9% (2/69 例：クローン病、白血球減少症各 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/45 mg 群の 1 例 (発熱/血中 CPK 増加) に認められ、副作用とされた。

表 21 重篤な有害事象 (安全性解析対象集団〈パート3〉)

群	重篤な有害事象
プラセボ/45 mg 群	クローン病 ^{a)} 3 例、腹痛、腸管皮膚瘻 ^{a)} 、痔核、回腸穿孔 ^{a)} 、腸閉塞、発熱 ^{a)} 、後腹膜膿瘍 ^{a)} 、上気道感染 ^{a)} 、転倒、術後イレウス、脊椎圧迫骨折、うつ病、血管浮腫 ^{a)} 各 1 例、
45 mg/30 mg 群 (二重盲検)	クローン病 4 例、発熱性好中球減少症 ^{a)} 、白血球減少症 ^{a)} 、小腸閉塞 ^{a)} 、腎結石症各 1 例
45 mg/30 mg 群 (非盲検)	クローン病 3 例、腹部膿瘍、胃腸炎、低カリウム血症各 1 例

MedDRA ver. 24.0

a) 副作用とされた事象 (プラセボ/45 mg 群のクローン病は 1 例)

7.2.2 国際共同第 III 相導入期試験 (CTD 5.3.5.1-3 : 試験番号 M14-433 <2017 年 12 月~2022 年 1 月>)

既存治療で効果不十分又は不耐容の中等症から重症の活動期 CD 患者（表 22）（目標症例数：501 例（プラセボ群 167 例及び本薬群 334 例）^{15,16)}）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 42 の国又は地域 209 施設（国内 17 施設）で実施された。

表 22 主な選択・除外基準

<p><主な選択基準>（腹痛スコア及び CDAI スコアは表 3、SES-CD スコアは表 4 参照）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・18 歳以上 75 歳以下 ・平均 1 日排便回数が 4 回以上又は平均 1 日腹痛スコアが 2.0 以上 ・CDAI スコアが 220 以上 450 以下 ・狭窄の有無の項目を除き、SES-CD スコア 6 以上（病変が回腸に限局している場合は 4 以上） ・少なくとも下記の 1 剤について、不耐容又は効果不十分 <ul style="list-style-type: none"> ・局所作用型副腎皮質ステロイドの経口剤： <ul style="list-style-type: none"> ・ブデソニド 9 mg/日又はベクロメタゾン 5 mg/日を 4 週間以上投与 ・再燃することなく経口ブデソニドを 6 mg/日以下まで漸減できない ・全身性副腎皮質ステロイドの静脈内投与及び経口投与： <ul style="list-style-type: none"> ・プレドニゾン換算 40 mg/日以上 3 週間の経口投与又は 1 週間の静脈内投与 ・再燃することなく全身性副腎皮質ステロイドの経口剤をプレドニゾン換算 10 mg/日以下まで漸減できない ・免疫調節薬（AZA、6-MP、MTX 又はタクロリムス）を 12 週間以上投与 ・生物学的製剤（インフリキシマブ、アダリムマブ、ベドリズマブ、ウステキヌマブ等）による導入療法を実施 <p><主な除外基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・潰瘍性大腸炎又は indeterminate colitis と診断されている ・腹部若しくは肛門周囲膿瘍、症候性の腸管狭窄、劇症大腸炎又は中毒性巨大結腸症を有する ・回腸末端、右側結腸、横行結腸、S 状結腸及び左側結腸並びに直腸のうち、2 区域を超える切除歴を有する ・ベースラインの 3 か月以内に腸管切除術の既往を有する、3 回超の腸管切除術の既往を有する又は試験期間中に手術の可能性を有する ・ストーマ又は回腸嚢を有する ・ベースラインの 30 日以内の JAK 阻害剤の治療歴を有する ・ベースラインの 8 週以内の生物学的製剤（インフリキシマブ、アダリムマブ、ベドリズマブ等）の治療歴を有する（ウステキヌマブはベースラインの 12 週以内） ・ベースラインの 10 日以内の AZA 又は 6-MP の治療歴を有する ・スクリーニングの 14 日以内又はスクリーニング期間中に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 60 日以内又はスクリーニング期間中にアフェレーシスの治療歴を有する ・5-ASA の経口剤の治療歴を有する場合、以下に該当する <ul style="list-style-type: none"> ・ベースライン前 14 日間において 5-ASA の用量が一定でない ・ベースラインの 14 日以内に 5-ASA の経口剤を中止した ・副腎皮質ステロイドの治療歴を有する場合、以下に該当する <ul style="list-style-type: none"> ・30 mg/日を超えるプレドニゾン又は等価の副腎皮質ステロイドを投与中である ・9 mg/日を超えるブデソニドを投与中である ・ベースライン前 14 日間において現行の治療を継続していない ・ベースライン前 7 日間において副腎皮質ステロイドの用量が一定でない ・スクリーニングの 14 日以内又はスクリーニング期間中にブデソニドの経口剤とプレドニゾン又は等価の副腎皮質ステロイドの経口剤を併用している ・MTX の治療歴を有する場合、以下に該当する <ul style="list-style-type: none"> ・ベースライン前 42 日間において現行の治療を継続していない ・ベースライン前 28 日間において MTX の用量が一定でない
--

試験の概略を図 4 に示す。本試験では、12 週間の導入期であるパート 1（二重盲検）及びパート 1 で臨床的改善が認められなかった被験者を対象とした 12 週間の延長投与期であるパート 2（二重盲検）から構成された。

¹⁵⁾ 生物学的製剤に対して効果不十分又は不耐容の患者について、3 剤以上の生物学的製剤に対して効果不十分又は不耐容の患者を約 30% まで組み入れることを許容した。また、JAK 阻害剤の治療歴を有する患者について、JAK 阻害剤に対して効果不十分又は効果減弱が認められなかった場合、当該患者を約 10% まで組み入れることを許容した。

¹⁶⁾ 主要評価項目（co-primary endpoints）の一つである 12 週時の臨床的寛解率について、プラセボ群 15%、本薬群 33% と仮定し、有意水準両側 5% のもとで Fisher の正確検定を適用すると、検出力を 95% より高く確保するために必要な症例数は、プラセボ群と本薬群の割付比率を 1 : 2 としたとき、プラセボ群 167 例、本薬群 334 例、計 501 例と算出された。また、もう一つの主要評価項目である 12 週時の内視鏡的改善率について、プラセボ群 11.5%、本薬群 28.5% と仮定した場合、症例数 501 例（プラセボ群と本薬群の割付比率 1 : 2）であれば、有意水準両側 5% のもとで Fisher の正確検定を適用した際の検出力は 95% より高く確保される。

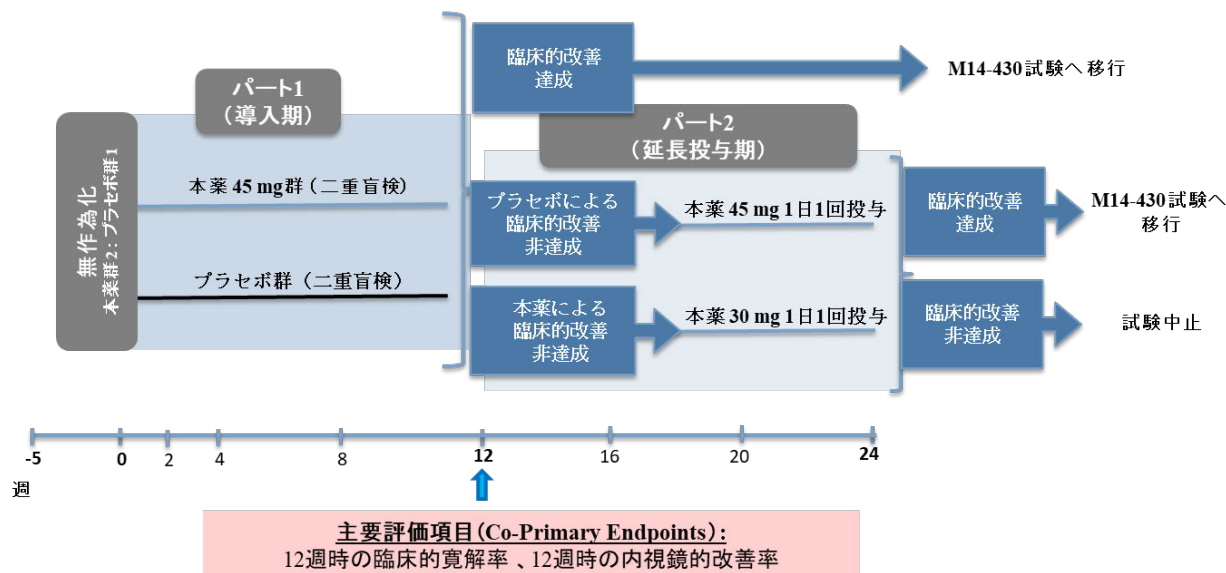


図 4 M14-433 試験の概略

用法・用量は、パート1では、プラセボ又は本薬 45 mg を 1 日 1 回経口投与することとされた。パート2では、パート1でプラセボが投与された被験者には本薬 45 mg を 1 日 1 回投与（プラセボ/45 mg 群）、パート1で本薬が投与された被験者には本薬 30 mg を 1 日 1 回投与する（45 mg/30 mg 群）こととされた。

パート1では、526 例（プラセボ群 176 例〈日本人 7 例〉及び 45 mg 群 350 例〈日本人 16 例〉）が無作為化された。526 例全例に治験薬が投与され、主たる有効性解析対象集団（ITT1 集団）かつ安全性解析対象集団とされた。パート2では、パート1でプラセボを投与された 57 例（プラセボ/45 mg 群〈日本人 2 例〉）とパート1で本薬を投与された 59 例（45 mg/30 mg 群〈日本人 4 例〉）が組み入れられ、安全性解析対象集団とされた。

パート1の中止例は、42 例（プラセボ群 22 例、45 mg 群 20 例）であり、中止理由は、「有害事象」22 例（プラセボ群 10 例、45 mg 群 12 例）、「有効性の欠如」12 例（プラセボ群 9 例、45 mg 群 3 例）、「同意撤回」（プラセボ群 7 例、45 mg 群 3 例）、「追跡不能」1 例（45 mg 群）、「その他」1 例（45 mg 群）であった（重複あり）。日本人の中止例は、4 例（プラセボ群 1 例、45 mg 群 3 例）であり、中止理由は、「有害事象」4 例（プラセボ群 1 例、45 mg 群 3 例）、「同意撤回」1 例（プラセボ群）であった（重複あり）。パート2の中止例は、18 例（プラセボ/45 mg 群 8 例、45 mg/30 mg 群 10 例）であり、中止理由は、「有効性の欠如」7 例（プラセボ/45 mg 群 2 例、45 mg/30 mg 群 5 例）、「同意撤回」4 例（プラセボ/45 mg 群 3 例、45 mg/30 mg 群 1 例）、「有害事象」5 例（プラセボ/45 mg 群 2 例、45 mg/30 mg 群 3 例）、「その他」3 例（プラセボ/45 mg 群 1 例、45 mg/30 mg 群 2 例）、「COVID-19 感染拡大に関連する物流上の制限」1 例（プラセボ/45 mg）、「COVID-19 感染」1 例（45/30 mg 群）であった（重複あり）。日本人の中止例は、プラセボ/45 mg の 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（co-primary endpoints）はパート1（ITT 1）における「12 週時の臨床的寛解率」及び「12 週時の内視鏡的改善率」とされた。結果は表 23 のとおりであり、いずれの評価項目においても本薬 45 mg 群のプラセボ群に対する統計学的な有意差がみられ、優越性が検証された（い

ずれの評価項目も $p < 0.0001$ 、CMH 検定、有意水準両側 5%)。なお、日本人集団の結果については 7.R.2.1 参照。

表 23 主要評価項目の結果 (ITT 1、NRI-C^{a)})

	プラセボ群 (176 例)	本薬 45 mg 群 (350 例)
12 週時の臨床的寛解率% (例数) ^{b)}	22.2 (39)	50.7 (178)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{c)}	—	28.7 [20.9, 36.4]
p 値 ^{c) d)}	<0.0001	
12 週時の内視鏡的改善率% (例数) ^{b)}	13.1 (23)	45.5 (159)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{c)}	—	33.0 [26.2, 39.9]
p 値 ^{c) d)}	<0.0001	

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

b) 臨床的寛解率及び内視鏡的改善率は欠測値を NRI-C で補完し Rubin's rule を用いて算出されたため、臨床的寛解又は内視鏡的改善を達成した被験者例数は、臨床的寛解率又は内視鏡的改善率と評価人数により算出された。

c) ベースラインの生物学的製剤無効歴 (0、1 剤、1 剤超)、ステロイド使用の有無及び SES-CD スコア (15 未満、15 以上) を層別因子とした MH 推定量又は CMH 検定により算出

d) 有意水準両側 5%

安全性について、パート 1 における有害事象は、プラセボ群 58.5% (103/176 例)、45 mg 群 62.6% (219/350 例) に、副作用はプラセボ群 21.6% (38/176 例)、45 mg 群 31.1% (109/350 例) に認められた。日本人集団について、パート 1 における有害事象はプラセボ群 71.4% (5/7 例)、45 mg 群 75.0% (12/16 例) に、副作用はプラセボ群 14.3% (1/7 例)、45 mg 群 43.8% (7/16 例) に認められた。パート 2 における有害事象は、プラセボ/45 mg 群 57.9% (33/57 例)、45 mg/30 mg 群 67.8% (40/59 例) に、副作用はプラセボ/45 mg 群 24.6% (14/57 例)、45 mg/30 mg 群 25.4% (15/59 例) に認められた。日本人集団について、パート 2 における有害事象は、プラセボ/45 mg 群 100% (2/2 例)、45 mg/30 mg 群 50.0% (2/4 例) に、副作用はプラセボ/45 mg 群及び 45 mg/30 mg 群のそれぞれ 1 例に認められた。

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

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

	全集団				日本人集団			
	パート1		パート2		パート1		パート2	
	プラセボ群 (176例)	45 mg 群 (350例)	プラセボ/ 45 mg 群 (57例)	45 mg/ 30 mg 群 (59例)	プラセボ群 (7例)	45 mg 群 (16例)	プラセボ/ 45 mg 群 (2例)	45 mg/ 30 mg 群 (4例)
全有害事象	58.5 (103)	62.6 (219)	57.9 (33)	67.8 (40)	71.4 (5)	75.0 (12)	100 (2)	50.0 (2)
ざ瘡	0.6 (1)	6.9 (24)	5.3 (3)	1.7 (1)	0	18.8 (3)	0	0
貧血	4.5 (8)	6.3 (22)	5.3 (3)	3.4 (2)	14.3 (1)	6.3 (1)	0	0
上咽頭炎	3.4 (6)	4.6 (16)	3.5 (2)	6.8 (4)	0	12.5 (2)	0	0
悪心	4.5 (8)	4.3 (15)	1.8 (1)	1.7 (1)	0	0	0	0
頭痛	4.0 (7)	4.3 (15)	1.8 (1)	0	0	0	0	0
発熱	1.1 (2)	4.3 (15)	1.8 (1)	5.1 (3)	14.3 (1)	6.3 (1)	0	0
クローン病	10.2 (18)	3.7 (13)	3.5 (2)	8.5 (5)	14.3 (1)	6.3 (1)	0	0
腹痛	2.8 (5)	3.7 (13)	1.8 (1)	3.4 (2)	0	0	0	0
発疹	2.3 (4)	3.7 (13)	5.3 (3)	1.7 (1)	14.3 (1)	6.3 (1)	0	25.0 (1)
上気道感染	2.3 (4)	3.4 (12)	1.8 (1)	3.4 (2)	0	0	0	0
血中CPK増加	0	3.4 (12)	0	1.7 (1)	0	0	0	25.0 (1)
疲労	4.0 (7)	3.1 (11)	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ	0	3.1 (11)	0	3.4 (2)	0	0	0	0
便秘	1.7 (3)	2.9 (10)	1.8 (1)	0	0	0	0	0
帯状疱疹	0	2.9 (10)	3.5 (2)	1.7 (1)	0	12.5 (2)	0	0
関節痛	4.5 (8)	2.6 (9)	5.3 (3)	1.7 (1)	0	0	0	0
下痢	4.0 (7)	2.0 (7)	1.8 (1)	1.7 (1)	0	0	0	0
背部痛	1.7 (3)	2.0 (7)	0	0	0	0	0	0
嘔吐	2.8 (5)	1.4 (5)	1.8 (1)	1.7 (1)	0	0	0	0
尿路感染	1.7 (3)	1.4 (5)	0	3.4 (2)	0	0	0	0
咳嗽	0.6 (1)	1.4 (5)	0	3.4 (2)	0	0	0	0
上腹部痛	0	1.4 (5)	0	3.4 (2)	0	0	0	0
毛包炎	0	1.1 (4)	3.5 (2)	0	0	0	0	0
不眠症	0	1.1 (4)	3.5 (2)	0	0	6.3 (1)	50.0 (1)	0
肝機能異常	0	1.1 (4)	0	0	0	12.5 (2)	0	0
白血球減少症	0.6 (1)	0.9 (3)	3.5 (2)	1.7 (1)	0	0	0	0
COVID-19	0	0.9 (3)	5.3 (3)	3.4 (2)	0	0	0	0
リンパ球数減少	2.8 (5)	0.6 (2)	0	1.7 (1)	0	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	0.6 (1)	0.6 (2)	0	3.4 (2)	0	0	0	0
低カリウム血症	1.1 (2)	0.3 (1)	3.5 (2)	1.7 (1)	0	0	0	0
皮膚真菌感染	1.1 (2)	0.3 (1)	3.5 (2)	0	0	0	0	0
腎結石症	0.6 (1)	0.3 (1)	3.5 (2)	0	0	0	0	0
気管支炎	0	0.3 (1)	0	3.4 (2)	0	0	0	0
筋肉痛	2.3 (4)	0	0	0	0	0	0	0
外陰膺真菌感染	0	0	3.5 (2)	0	0	0	0	0

発現割合% (例数)

MedDRA ver.24.0

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

	全集団				日本人集団			
	パート1		パート2		パート1		パート2	
	プラセボ群 (176例)	45 mg 群 (350例)	プラセボ/ 45 mg 群 (57例)	45 mg/ 30 mg 群 (59例)	プラセボ群 (7例)	45 mg 群 (16例)	プラセボ/ 45 mg 群 (2例)	45 mg/ 30 mg 群 (4例)
副作用	21.6 (38)	31.1 (109)	24.6 (14)	25.4 (15)	14.3 (1)	43.8 (7)	50.0 (1)	25.0 (1)
頭痛	1.7 (3)	3.1 (11)	1.8 (1)	0	0	0	0	0
帯状疱疹	0	2.9 (10)	3.5 (2)	1.7 (1)	0	12.5 (2)	0	0
ざ瘡	0	2.6 (9)	0	0	0	0	0	0
血中CPK増加	0	2.3 (8)	0	0	0	0	0	0
発疹	0.6 (1)	2.0 (7)	1.8 (1)	1.7 (1)	0	0	0	25.0 (1)
肝機能異常	0	1.1 (4)	0	0	0	12.5 (2)	0	0
リンパ球数減少	2.8 (5)	0.6 (2)	0	0	0	0	0	0

発現割合% (例数)

MedDRA ver.24.0

パート1の死亡例は認められなかった。パート1の重篤な有害事象は、プラセボ群 6.8% (12/176例)、

45 mg 群 6.9% (24/350 例) に、重篤な副作用は、プラセボ群 0.6% (1/176 例)、45 mg 群 1.1% (4/350 例) に認められた (表 26)。日本人集団における重篤な有害事象は、45 mg 群 18.8% (3/16 例: クロウン病、イレウス、下部消化管出血各 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。パート 1 の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 5.7% (10/176 例)、45 mg 群 4.3% (15/350 例) に、投与中止に至った副作用は、プラセボ群 2.3% (4/176 例)、45 mg 群 1.4% (5/350 例) に認められた (表 27)。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 14.3% (1/7 例: クロウン病) 45 mg 群 18.8% (3/16 例: クロウン病、下部消化管出血、肝機能異常、白血球数減少各 1 例 (重複あり)) に認められ、プラセボ群のクロウン病 1 例、45 mg 群の肝機能異常/白血球数減少 1 例は副作用とされた。

表 26 重篤な有害事象 (安全性解析対象集団 (パート 1))

群	重篤な有害事象
プラセボ群	クロウン病 5 例、痔瘻、大腸穿孔、小腸閉塞、肛門膿瘍、COVID-19 肺炎、骨髄炎 ^{a)} 、側腹部痛、脳血管発作各 1 例 (重複あり)
45 mg 群	クロウン病 ^{a)} 7 例、腸閉塞 2 例、貧血、鉄欠乏性貧血、腹痛、便秘、回腸狭窄、イレウス、大腸狭窄、下部消化管出血、発熱 ^{a)} 、急性胆嚢炎、虫垂炎、ロタウイルス胃腸炎、肺炎 ^{a)} 、直腸膿瘍、低カリウム血症、錯感覚 ^{a)} 、痙攣発作、腎結石症、転移性皮膚クロウン病各 1 例 (重複あり)

MedDRA ver. 24.0

a) 副作用とされた事象 (45 mg 群のクロウン病は 1 例)

表 27 投与中止に至った有害事象 (安全性解析対象集団 (パート 1))

群	投与中止に至った有害事象
プラセボ群	クロウン病 ^{a)} 5 例、痔瘻、大腸穿孔、過敏症 ^{a)} 、骨髄炎 ^{a)} 、肝機能検査値上昇 ^{a)} 各 1 例
45 mg 群	クロウン病 6 例、鉄欠乏性貧血、腸閉塞、下部消化管出血、口腔内潰瘍形成、肝機能異常 ^{a)} 、ALT 増加 ^{a)} 、AST 増加 ^{a)} 、白血球数減少 ^{a)} 、頭痛 ^{a)} 、錯感覚 ^{a)} 、嗅覚錯誤 ^{a)} 、パニック発作、紫斑各 1 例 (重複あり)

MedDRA ver. 24.0

a) 副作用とされた事象 (プラセボ群のクロウン病は 1 例)

パート 2 の死亡例は、45 mg/30 mg 群の 1 例¹⁷⁾ に認められた。

パート 2 の重篤な有害事象は、プラセボ/45 mg 群 7.0% (4/57 例: クロウン病、腸管穿孔、COVID-19 肺炎、転倒、大腿骨頸部骨折、急性呼吸不全各 1 例 (重複あり))、45 mg/30 mg 群 10.2% (6/59 例: クロウン病 2 例、小腸炎、腸閉塞、COVID-19、ウイルス性胃腸炎、上気道感染、急性腎障害各 1 例 (重複あり)) に、重篤な副作用は、プラセボ/45 mg 群 1.8% (1/57 例: 腸管穿孔)、45 mg/30 mg 群 5.1% (3/59 例: 小腸炎、ウイルス性胃腸炎、上気道感染各 1 例) に認められた。日本人集団における重篤な有害事象は、プラセボ/45 mg 群の 1 例 (腸管穿孔) に認められ、副作用とされた。パート 2 の投与中止に至った有害事象は、プラセボ/45 mg 群 3.5% (2/57 例: クロウン病、腸管穿孔各 1 例)、45 mg/30 mg 群 5.1% (3/59 例: クロウン病 2 例、急性腎障害各 1 例) に認められ、プラセボ/45 mg の腸管穿孔 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、プラセボ/45 mg 群の 1 例 (腸管穿孔) に認められ、副作用とされた。

7.2.3 国際共同第 III 相維持期試験 (CTD 5.3.5.1-4: 試験番号 M14-430 サブスタディ 1 <2018 年 3 月～20 年 月>)

M14-431 試験又は M14-433 試験において、本薬投与により臨床的改善の基準を満たした CD 患者 (表 28) (目標症例数 717 例、うち、主たる有効性解析対象集団 501 例 (プラセボ群 167 例及び本薬各群 167

¹⁷⁾ 4 歳外 外国人男性。本薬投与開始 62 日目に頭痛、悪心、霧視、頭部ふらふら感及び下腹部痛を認め、本薬投与開始 92 日目に COVID-19 が発現し、5 日後の本薬投与開始 97 日目に COVID-19 が原因で死亡した。死亡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。

例) 18)) 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 43 の国又は地域 277 施設 (国内 29 施設) で実施された。

表 28 主な選択・除外基準

<p><主な選択基準></p> <ul style="list-style-type: none"> • M14-431 試験又は M14-433 試験での 12 週間の導入期又はその後の 12 週間の延長投与後に臨床的改善の基準を満たす <p><主な除外基準></p> <ul style="list-style-type: none"> • M14-431 試験又は M14-433 試験の最終来院時の内視鏡検査で、大腸上皮異形成又は大腸癌が認められた
--

試験の概略を図 1 に示す 19) 。本試験は、移行前の治験薬の投与状況に従いコホート 1~3 に区分され、コホート 1 では再無作為化が実施された。

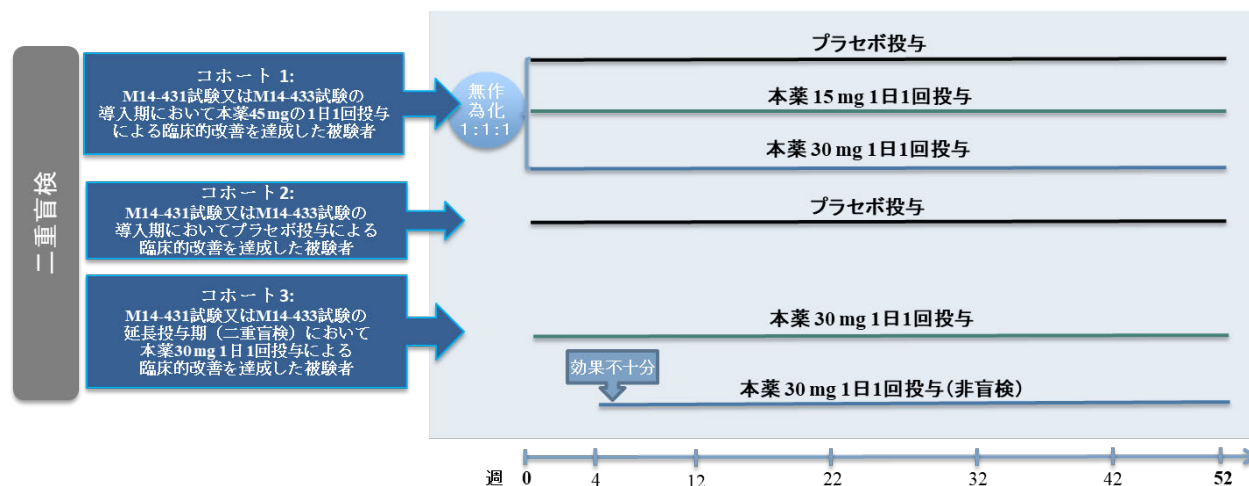


図 5 M14-430 試験 SS1 の概略

用法・用量は、コホート 1 では、プラセボ、本薬 15 mg 又は 30 mg を 1 日 1 回経口投与することとされた。コホート 2 では、プラセボを経口投与することとされた。コホート 3 では、本薬 30 mg を経口投与することとされた。いずれのコホートにおいても、4 週以降に治験担当医師により効果不十分 (表 5) と判断された場合は、非盲検下で本薬 30 mg を 1 日 1 回経口投与することが可能とされた。

コホート 1 では、674 例 (プラセボ群 223 例 (日本人 11 例)、15 mg 群 221 例 (日本人 12 例) 及び 30 mg 群 230 例 (日本人 14 例)) が無作為化され、673 例に治験薬が投与された。このうち、最初に組み入れられた 502 例 (プラセボ群 165 例 (日本人 9 例)、15 mg 群 169 例 (日本人 10 例) 及び 30 mg 群 168 例 (日本人 9 例)) が主たる有効性解析対象集団 (ITT1 集団) とされ、治験薬が投与された 673 例全例が安全性解析対象集団とされた。コホート 2 では、161 例 (日本人 10 例) が組み入れられ、全例に

18) 主要評価項目 (co-primary endpoints) の一つである 52 週時の臨床的寛解率について、プラセボ群 17%、本薬群 (30 mg 群又は 15 mg 群) のいずれか 1 群を 42% と仮定した場合、症例数 501 例 (プラセボ群と本薬各群の割付比率 1:1:1) であれば、有意水準両側 2.5% のもとで Fisher の正確検定を適用した際の検出力は約 99% 確保される。また、もう一つの主要評価項目である 52 週時の内視鏡的改善率について、プラセボ群 17%、本薬群 (30 mg 群又は 15 mg 群) のいずれか 1 群を 35% と仮定した場合、症例数 501 例 (プラセボ群と本薬各群の割付比率 1:1:1) であれば、有意水準両側 2.5% のもとで Fisher の正確検定を適用した際の検出力は約 94% 確保される。以上より、二つの主要評価項目の同時検出力を 90% 以上確保するために、目標症例数は 501 例 (プラセボ群と本薬各群の割付比率 1:1:1) と設定された。

19) M14-430 試験は SS1 の他、長期継続投与試験である SS2 から構成された。M14-430 試験 SS2 は、M14-431 試験パート 3 のうち非盲検延長投与期 (コホート 3) の投与 24 週時に臨床的改善を達成した被験者が組入れ対象のコホート 4 と、M14-430 試験 SS1 を完了した被験者が組入れ対象のコホート 5 から構成され、コホート 4 では本薬 30 mg を、コホート 5 では M14-430 試験 SS1 で投与された治験薬を最長 240 週投与することとされた。コホート 5 は M14-430 試験 SS1 に引き続き二重盲検下で実施され、M14-430 試験 SS1 の最終被験者が投与 52 週時を完了した時点で開鍵された。開鍵後、本薬を投与された被験者は同量の本薬投与を続けることとされ、プラセボを投与された被験者は CD 関連併用薬物治療などのみを継続することとされた。また、SS1 同様、効果不十分の基準を満たす被験者は非盲検下で本薬 30 mg を投与できることとされた。

治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。コホート3では、66例（日本人5例）が組み入れられ、全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。

中止例は、コホート1で120例（プラセボ群43例、15 mg群43例、30 mg群34例）、コホート2で36例、コホート3で13例に認められ、中止理由の内訳は表29のとおりであった（重複あり）。

表 29 M14-430 試験 SS1 の中止例

	コホート 1			コホート 2	コホート 3
	プラセボ群 (165 例)	15 mg 群 (169 例)	30 mg 群 (168 例)	プラセボ群 (130 例)	30 mg 群 (51 例)
中止例全体	26.1 (43)	25.4 (43)	20.2 (34)	27.7 (36)	25.5 (13)
中止例（非盲検に移行前の中止例）	10.9 (18)	13.6 (23)	11.9 (20)	21.5 (28)	15.7 (8)
有害事象	3.6 (6)	5.9 (10)	6.0 (10)	6.9 (9)	7.8 (4)
同意撤回	3.0 (5)	3.0 (5)	4.8 (8)	4.6 (6)	3.9 (2)
有効性の欠如	3.6 (6)	3.0 (5)	1.8 (3)	10.0 (13)	2.0 (1)
追跡不能	0.6 (1)	1.8 (3)	0.6 (1)	0.8 (1)	0
COVID-19 感染	0	0	0	0.8 (1)	0
その他	1.8 (3)	3.0 (5)	1.2 (2)	3.1 (4)	2.0 (1)
中止例（非盲検に移行後の中止例）	15.2 (25)	11.8 (20)	8.3 (14)	6.2 (8)	9.8 (5)
有効性の欠如	9.7 (16)	5.3 (9)	5.4 (9)	3.8 (5)	5.9 (3)
有害事象	4.2 (7)	4.1 (7)	1.8 (3)	0.8 (1)	3.9 (2)
同意撤回	0.6 (1)	2.4 (4)	1.2 (2)	0.8 (1)	2.0 (1)
追跡不能	0.6 (1)	0.6 (1)	0	0.8 (1)	0
COVID-19 感染拡大に関連する物流上の制限	0	0	0	0.8 (1)	0
その他	1.8 (3)	1.8 (3)	0.6 (1)	1.5 (2)	0

中止割合%（例数）

日本人の中止例は、コホート1で6例（プラセボ群2例、15 mg群4例）、コホート2で2例、コホート3で1例であった。中止理由は、非盲検に移行前の中止例では、「有害事象」5例（コホート1：プラセボ群2例、15 mg群2例、コホート2：プラセボ群1例）、「同意撤回」2例（コホート1：15 mg群1例、コホート2：プラセボ群1例）、「有効性の欠如」1例（コホート2）であり、非盲検に移行後の中止例では、「有害事象」2例（コホート1：15 mg群2例）、「有効性の欠如」1例（コホート3）であった。

有効性について、主要評価項目（co-primary endpoints）はコホート1（ITT 1）における「52週時の臨床的寛解率」及び「52週時の内視鏡的改善率」とされた。結果は表30のとおりであり、本薬15 mg群とプラセボ群の比較では、いずれの評価項目においても統計学的な有意差がみられ、プラセボ群に対する優越性が検証された（いずれの評価項目も $p < 0.0001$ 、CMH検定、有意水準両側2.5%）。また、本薬30 mg群とプラセボ群の比較でも同様に、いずれの評価項目においても統計学的な有意差がみられ、プラセボ群に対する優越性が検証された（いずれの評価項目も $p < 0.0001$ 、CMH検定、有意水準両側2.5%）。なお、日本人集団の結果については7.R.2.2参照。

表 30 主要評価項目の結果 (ITT 1、NRI-C^{a)})

	プラセボ群 (165 例)	15 mg 群 (169 例)	30 mg 群 (168 例)
52 週時の臨床的寛解率% (例数) ^{b)}	14.4 (24)	35.5 (60)	46.4 (78)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{c)}	—	21.9 [13.7, 30.0]	31.8 [23.2, 40.3]
p 値 ^{c) d)}	—	<0.0001	<0.0001
52 週時の内視鏡的改善率% (例数) ^{b)}	7.3 (12)	27.6 (47)	40.1 (67)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{c)}	—	21.0 [13.6, 28.4]	33.7 [26.0, 41.3]
p 値 ^{c) d)}	—	<0.0001	<0.0001

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

b) 臨床的寛解率及び内視鏡的改善率は欠測値を NRI-C で補完し Rubin's rule を用いて算出されたため、臨床的寛解又は内視鏡的改善を達成した被験者例数は、臨床的寛解率又は内視鏡的改善率と評価人数により算出された。

c) 導入期における集団 (①M14-433 試験の生物学的製剤抵抗性 (効果不十分又は不耐容) なしの集団、②M14-433 試験の生物学的製剤抵抗性 (効果不十分又は不耐容) ありの集団又は M14-431 試験のパート 1/パート 3)、M14-430 試験 SS1 のベースラインの臨床的寛解の有無及び治験担当医師判定による内視鏡的改善の有無の 3 つの層別因子から作られる 8 つの層に、M14-431 試験のパート 2 の集団を加えた 9 つの層で調整した MH 推定量又は CMH 検定により算出

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

安全性について、コホート 1 における有害事象は、プラセボ群 75.8% (169/223 例)、15 mg 群 74.7% (165/221 例)、30 mg 群 76.9% (176/229 例) に、副作用はプラセボ群 29.6% (66/223 例)、15 mg 群 26.2% (58/221 例)、30 mg 群 33.2% (76/229 例) に認められた。日本人集団について、コホート 1 における有害事象はプラセボ群 81.8% (9/11 例)、15 mg 群 91.7% (11/12 例)、30 mg 群 78.6% (11/14 例) に、副作用はプラセボ群 36.4% (4/11 例)、15 mg 群 41.7% (5/12 例)、30 mg 群 50.0% (7/14 例) に認められた。コホート 2 における有害事象は、59.0% (95/161 例) に、副作用は 18.6% (30/161 例) に認められた。日本人集団について、コホート 2 における有害事象は 50.0% (5/10 例) に、副作用は 10.0% (1/10 例) に認められた。コホート 3 における有害事象は、68.2% (45/66 例)、副作用は 27.3% (18/66 例) に認められた。日本人集団について、コホート 3 における有害事象は、60.0% (3/5 例)、副作用は 20.0% (1/5 例) に認められた。

全集団においてコホート 1、コホート 2 及びコホート 3 のいずれかの群で 2% 以上又は日本人集団のいずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用は表 31 及び表 32 のとおりであった。

表 31 全集団のいずれかの群で2%以上又は日本人集団のいずれかの群で2例以上に認められた有害事象
(安全性解析対象集団)

	全集団					日本人集団				
	コホート1			コホート2	コホート3	コホート1			コホート2	コホート3
	プラセボ群 (223例)	15 mg 群 (221例)	30 mg 群 (229例)	プラセボ群 (161例)	30 mg 群 (66例)	プラセボ群 (11例)	15 mg 群 (12例)	30 mg 群 (14例)	プラセボ群 (10例)	30 mg 群 (5例)
全有害事象	75.8 (169)	74.7 (165)	76.9 (176)	59.0 (95)	68.2 (45)	81.8 (9)	91.7 (11)	78.6 (11)	50.0 (5)	60.0 (3)
クローン病	25.6 (57)	18.1 (40)	8.3 (19)	17.4 (28)	15.2 (10)	18.2 (2)	16.7 (2)	0	0	0
関節痛	6.3 (14)	3.2 (7)	6.6 (15)	8.7 (14)	1.5 (1)	0	0	0	0	0
発熱	2.2 (5)	3.2 (7)	6.6 (15)	3.7 (6)	3.0 (2)	0	0	14.3 (2)	0	0
COVID-19	3.6 (8)	5.0 (11)	6.1 (14)	3.1 (5)	3.0 (2)	9.1 (1)	8.3 (1)	0	0	0
上気道感染	3.6 (8)	4.5 (10)	5.2 (12)	0.6 (1)	6.1 (4)	0	0	0	0	0
带状疱疹	1.8 (4)	2.3 (5)	5.2 (12)	0.6 (1)	4.5 (3)	0	8.3 (1)	14.3 (2)	0	20.0 (1)
ざ瘡	2.7 (6)	1.4 (3)	5.2 (12)	1.2 (2)	3.0 (2)	9.1 (1)	0	0	0	0
頭痛	1.3 (3)	2.3 (5)	4.8 (11)	1.9 (3)	3.0 (2)	0	0	0	0	0
腹痛	4.5 (10)	4.5 (10)	4.4 (10)	5.6 (9)	3.0 (2)	0	8.3 (1)	0	0	0
発疹	5.4 (12)	2.3 (5)	3.9 (9)	4.3 (7)	0	0	0	0	10.0 (1)	0
上咽頭炎	4.5 (10)	5.9 (13)	3.5 (8)	1.9 (3)	7.6 (5)	18.2 (2)	25.0 (3)	7.1 (1)	0	40.0 (2)
悪心	5.8 (13)	3.2 (7)	3.5 (8)	1.9 (3)	3.0 (2)	0	0	7.1 (1)	0	0
貧血	5.4 (12)	3.2 (7)	3.5 (8)	1.2 (2)	6.1 (4)	0	0	0	0	0
血中CPK増加	1.3 (3)	2.3 (5)	3.5 (8)	0	4.5 (3)	0	0	7.1 (1)	0	0
リンパ球数減少	2.2 (5)	0.5 (1)	3.5 (8)	0	0	9.1 (1)	0	14.3 (2)	0	0
下痢	2.7 (6)	4.1 (9)	2.6 (6)	1.2 (2)	3.0 (2)	0	8.3 (1)	0	0	0
疲労	1.8 (4)	3.2 (7)	2.6 (6)	3.1 (5)	1.5 (1)	0	0	0	0	0
AST増加	0.4 (1)	0.9 (2)	2.6 (6)	1.9 (3)	3.0 (2)	0	0	7.1 (1)	10.0 (1)	0
尿路感染	2.7 (6)	2.3 (5)	2.2 (5)	2.5 (4)	3.0 (2)	0	0	0	0	0
不眠症	0.9 (2)	2.3 (5)	2.2 (5)	1.9 (3)	1.5 (1)	0	0	0	10.0 (1)	0
気管支炎	0	0.9 (2)	2.2 (5)	1.9 (3)	1.5 (1)	0	0	0	0	0
ALT増加	0	1.4 (3)	1.7 (4)	3.1 (5)	1.5 (1)	0	0	7.1 (1)	10.0 (1)	0
便秘	1.8 (4)	3.2 (7)	1.3 (3)	1.2 (2)	0	0	16.7 (2)	0	0	0
背部痛	0.9 (2)	2.3 (5)	1.3 (3)	1.9 (3)	0	0	0	0	0	0
嘔吐	1.8 (4)	1.4 (3)	1.3 (3)	1.2 (2)	3.0 (2)	0	0	0	0	0
白血球数減少	0.4 (1)	1.4 (3)	1.3 (3)	0	0	0	0	14.3 (2)	0	0
好中球数減少	0.4 (1)	0.9 (2)	1.3 (3)	0	0	0	0	14.3 (2)	0	0
上腹部痛	2.2 (5)	0	1.3 (3)	0.6 (1)	1.5 (1)	9.1 (1)	0	0	0	0
口腔ヘルペス	2.2 (5)	0	1.3 (3)	0	0	0	0	0	0	0
咳嗽	1.8 (4)	2.7 (6)	0.9 (2)	1.2 (2)	1.5 (1)	9.1 (1)	8.3 (1)	0	0	0
血便排泄	0.4 (1)	2.7 (6)	0.9 (2)	1.9 (3)	3.0 (2)	0	0	0	0	0
肺炎	0.4 (1)	2.7 (6)	0.9 (2)	0.6 (1)	1.5 (1)	9.1 (1)	8.3 (1)	0	0	0
痔瘻	1.3 (3)	1.8 (4)	0.9 (2)	1.9 (3)	0	18.2 (2)	16.7 (2)	0	10.0 (1)	0
白血球減少症	0.4 (1)	0	0.9 (2)	0.6 (1)	3.0 (2)	0	0	0	0	0
脱毛症	0	0	0.9 (2)	2.5 (4)	0	0	0	0	0	0
リンパ球減少症	2.2 (5)	1.4 (3)	0.4 (1)	0.6 (1)	3.0 (2)	0	0	0	0	0
体重減少	2.7 (6)	0.5 (1)	0.4 (1)	1.2 (2)	0	0	0	0	0	0
クロストリジウム・ ディフィシル感染	1.8 (4)	0.5 (1)	0.4 (1)	0.6 (1)	3.0 (2)	0	0	0	0	0
不安	2.2 (5)	0.5 (1)	0.4 (1)	1.2 (2)	0	0	0	0	0	0
ビタミンD欠乏	0.4 (1)	0	0.4 (1)	0	3.0 (2)	0	0	0	0	0
白血球増加症	0.4 (1)	2.3 (5)	0	0	0	0	0	0	0	0
膀胱炎	0	0.5 (1)	0	0	3.0 (2)	0	8.3 (1)	0	0	20.0 (1)

発現割合% (例数)

MedDRA ver.24.0

表 32 全集団のいずれかの群で2%以上又は日本人集団のいずれかの群で2例以上に認められた副作用
(安全性解析対象集団)

	全集団					日本人集団				
	コホート1			コホート2	コホート3	コホート1			コホート2	コホート3
	プラセボ群 (223例)	15 mg 群 (221例)	30 mg 群 (229例)	プラセボ群 (161例)	30 mg 群 (66例)	プラセボ群 (11例)	15 mg 群 (12例)	30 mg 群 (14例)	プラセボ群 (10例)	30 mg 群 (5例)
全副作用	29.6 (66)	26.2 (58)	33.2 (76)	18.6 (30)	27.3 (18)	36.4 (4)	41.7 (5)	50.0 (7)	10.0 (1)	20.0 (1)
帯状疱疹	1.8 (4)	1.4 (3)	4.4 (10)	0.6 (1)	3.0 (2)	0	8.3 (1)	14.3 (2)	0	20.0 (1)
ざ瘡	0.4 (1)	0.9 (2)	3.5 (8)	1.2 (2)	1.5 (1)	0	0	0	0	0
リンパ球数減少	2.2 (5)	0.5 (1)	3.5 (8)	0	0	9.1 (1)	0	14.3 (2)	0	0
血中CPK増加	0.4 (1)	1.4 (3)	2.6 (6)	0	3.0 (2)	0	0	7.1 (1)	0	0
上気道感染	1.3 (3)	0.5 (1)	2.2 (5)	0.6 (1)	1.5 (1)	0	0	0	0	0
クローン病	5.8 (13)	0.9 (2)	1.7 (4)	1.2 (2)	3.0 (2)	9.1 (1)	0	0	0	0
AST増加	0.4 (1)	0.5 (1)	1.7 (4)	1.9 (3)	3.0 (2)	0	0	7.1 (1)	10.0 (1)	0
上咽頭炎	1.3 (3)	2.7 (6)	1.3 (3)	0.6 (1)	3.0 (2)	0	8.3 (1)	0	0	0
発疹	2.2 (5)	0.9 (2)	1.3 (3)	1.9 (3)	0	0	0	0	0	0
ALT増加	0	0.5 (1)	1.3 (3)	2.5 (4)	1.5 (1)	0	0	7.1 (1)	10.0 (1)	0
白血球減少症	0.4 (1)	0	0.4 (1)	0.6 (1)	3.0 (2)	0	0	0	0	0

発現割合% (例数)

MedDRA ver.24.0

コホート1の死亡例は認められなかった。コホート1の重篤な有害事象は、プラセボ群13.9% (31/223例)、15 mg 群11.8% (26/221例)、30 mg 群10.5% (24/229例)に、重篤な副作用は、プラセボ群2.7% (6/223例)、15 mg 群1.4% (3/221例)、30 mg 群0.9% (2/229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27.3% (3/11例:痔瘻、クローン病、肺炎各1例)、15 mg 群33.3% (4/12例:イレウス、肛門膿瘍、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、喘息各1例)に、重篤な副作用は、プラセボ群9.1% (1/11例:肺炎1例)、15 mg 群16.7% (2/12例:イレウス、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎各1例)に認められた。コホート1の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群3.6% (8/223例)、15 mg 群7.2% (16/221例)、30 mg 群5.7% (13/229例)に、投与中止に至った副作用は、プラセボ群1.3% (3/223例)、15 mg 群2.3% (5/221例)、30 mg 群2.6% (6/229例)に認められた(表34)。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18.2% (2/11例:肺炎、リンパ球数減少各1例)、15 mg 群16.7% (2/12例:イレウス、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎各1例)に認められ、いずれも副作用とされた。

表 33 重篤な有害事象 (安全性解析対象集団〈コホート1〉)

群	重篤な有害事象
プラセボ群	クローン病 ^{a)} 10例、貧血、肛門びらん ^{a)} 、痔瘻、便秘、出血性十二指腸潰瘍、胃腸出血 ^{a)} 、回腸穿孔、下部消化管出血 ^{a)} 、直腸炎 ^{a)} 、直腸出血 ^{a)} 、直腸潰瘍 ^{a)} 、小腸閉塞、全身性炎症反応症候群 ^{a)} 、腸管膿瘍、肛門膿瘍、虫垂炎、バルトリン腺膿瘍、蜂巣炎、骨髄炎、肺炎 ^{a)} 、術後創感染、急性腎盂腎炎、失神、急性腎障害、腎結石症、腎仙痛、尿管結石症、誤嚥性肺炎各1例(重複あり)
15 mg 群	クローン病7例、肛門膿瘍3例、イレウス ^{a)} 、虫垂炎各2例、腹痛、胃腸出血、腸閉塞、腸管穿孔、下部消化管出血 ^{a)} 、口腔内潰瘍形成、小腸閉塞、慢性胆嚢炎、腹部感染、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎 ^{a)} 、肺炎、動物咬傷、ストレス骨折、結核菌群検査陰性、遠隔転移を伴う卵巣癌、てんかん、慢性腎臓病、水腎症、喘息、肺肉芽腫各1例(重複あり)
30 mg 群	クローン病 ^{a)} 3例、胃腸出血 ^{a)} 、蜂巣炎各2例、貧血、頻脈、痔瘻 ^{a)} 、大腸炎、糞塊、腸出血、大腸狭窄、悪心、小腸閉塞、小腸穿孔、肝静脈血栓症、腸管膿瘍、肛門膿瘍、虫垂炎、感染性滑液包炎、COVID-19、COVID-19肺炎、結腸膿瘍、胃腸炎、関節膿瘍、肺炎、直腸膿瘍、末梢神経損傷、処置後出血、血管損傷、結腸腺癌、乳腺浸潤性小葉癌、低血圧各1例(重複あり)

MedDRA ver. 24.0

a) 副作用とされた事象(プラセボ群のクローン病は2例、15 mg 群のイレウス、30 mg 群のクローン病、30 mg 群の胃腸出血は各1例)

表 34 投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団〈パート1〉）

群	投与中止に至った有害事象
プラセボ群	クローン病 ^{a)} 3例、回腸穿孔、腸管膿瘍、肺炎 ^{a)} 、リンパ球数減少 ^{a)} 、関節炎各1例
15 mg 群	クローン病4例、貧血、腹痛、イレウス ^{a)} 、腸管穿孔、下部消化管出血 ^{a)} 、腹部感染、肛門膿瘍、ニューモシスチス・イロペチ肺炎 ^{a)} 、肺炎、血中クレアチニン増加 ^{a)} 、結核菌群検査陽性、遠隔転移を伴う卵巣癌、異常感覚 ^{a)} 、錯感覚 ^{a)} 、肺肉芽腫各1例（重複あり）
30 mg 群	ざ瘡 ^{a)} 2例、貧血 ^{a)} 、好中球減少症 ^{a)} 、クローン病、大腸狭窄、小腸穿孔、肝静脈血栓症、ALT増加 ^{a)} 、AST増加 ^{a)} 、B型肝炎DNA増加 ^{a)} 、結腸腺癌、大腸腺腫、乳腺浸潤性小葉癌各1例

MedDRA ver. 24.0

a) 副作用とされた事象（プラセボ群のクローン病は1例、30 mg 群のざ瘡は2例）

コホート2の死亡例は認められなかった。コホート2の重篤な有害事象は、10.6%（17/161例：クローン病8例、動悸、痔瘻、腸閉塞、小腸閉塞、亜イレウス、発熱、胆管炎、胆嚢炎、免疫反応、腹部膿瘍、下気道感染、腸間膜膿瘍各1例〈重複あり〉）に、重篤な副作用は、1.9%（3/161例：クローン病、腸閉塞、下気道感染各1例）に認められた。日本人集団における重篤な有害事象は、2例（痔瘻、亜イレウス各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。コホート2の投与中止に至った有害事象は、6.8%（11/161例：クローン病2例、白血球減少症、リンパ球減少症、腹痛、血便排泄、疲労、COVID-19、腸間膜膿瘍、関節痛、発疹、深部静脈血栓症各1例〈重複あり〉）に、投与中止に至った副作用は、3.7%（6/161例：白血球減少症、リンパ球減少症、腹痛、血便排泄、疲労、関節痛、深部静脈血栓症各1例〈重複あり〉）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認められなかった。

コホート3の死亡例は認められなかった。コホート3の重篤な有害事象は、16.7%（11/66例：クローン病4例、胃腸出血、血便排泄、腸閉塞、腸管狭窄、COVID-19、ノロウイルス感染、腎盂腎炎、サルモネラ症、腎結石症各1例〈重複あり〉）に認められ、重篤な副作用は、6.1%（4/66例：クローン病、COVID-19、ノロウイルス感染、腎盂腎炎各1例）に認められた。日本人集団における重篤な有害事象は認められなかった。コホート3の投与中止に至った有害事象は、7.6%（5/66例：貧血、胃腸出血、急性腎障害、乾癬、斑状皮疹、末梢動脈血栓症各1例〈重複あり〉）に認められ、乾癬1例及び斑状皮疹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認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 国際共同試験による臨床データパッケージについて

本申請で提出された評価資料のうち、検証的試験である M14-431 試験、M14-433 試験及び M14-430 試験 SS 1 は国際共同試験として実施された。申請者は、日本と主な参加国である欧米との内因性及び外因性民族的要因の差異について、以下のように説明している。

内因性民族的要因について、本薬の薬物動態は、国内外の健康成人を対象とした臨床試験において、臨床的に問題となる違いは認められないことが初回申請時の審査において確認されている（「リンヴォック錠 7.5 mg、同錠 15 mg」審査報告書〈令和元年 11 月 14 日〉）。また、母集団薬物動態解析により推定された CD 患者における本薬の薬物動態について、日本人と外国人とで明らかな差異は認められなかった（6.2.1 参照）。

外因性民族的要因について、CD の治療体系は本邦と欧米で類似しており、ステロイド、免疫調整薬等で効果不十分な CD 患者には生物学的製剤が選択されている。また、診断基準、臨床症状、重症度分類等についても国内外で類似している。

以上より、国際共同試験において日本人患者の有効性及び安全性を評価したことは問題ないと考える。

機構は、民族的要因の検討を踏まえ、国際共同第 III 相試験である M14-431 試験、M14-433 試験及び M14-430 試験 SS 1 の成績に基づき、日本人 CD 患者における本薬の有効性及び安全性を評価することは可能と考える。

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活動期 CD 患者におけ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 主要評価項目について

申請者は、国際共同第 III 相導入期試験である M14-431 試験及び M14-433 試験の主要評価項目について、以下のように説明している。

M14-431 試験及び M14-433 試験の主要評価項目 (co-primary endpoints) は、「12 週時の臨床的寛解率」及び「12 週時の内視鏡的改善率」とされ、臨床的寛解率及び内視鏡的改善の基準 (表 5) は、対象被験者における臨床的意義のある効果の大きさであること等を踏まえて設定された (「スキリージ点滴静注 600 mg、同皮下注 360 mg オートドージャー」²⁰⁾ 審査報告書 (令和 4 年 8 月 10 日) 参照)。主要評価項目 (co-primary endpoints) のいずれについても、全集団における本薬 45 mg 群のプラセボ群に対する優越性が検証された (表 16 及び表 23)。また、全集団と日本人集団の主要評価項目の結果は表 35 のとおりであり、日本人集団の結果は全集団と同様の傾向であった。

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

表 35 主要評価項目の結果 (M14-431 試験及び M14-433 試験、ITT 1、NRI-C^{a)})

	M14-431 試験				M14-433 試験			
	全集団		日本人集団		全集団		日本人集団	
	プラセボ群 (171 例)	本薬 45 mg 群 (324 例)	プラセボ群 (13 例)	本薬 45 mg 群 (23 例)	プラセボ群 (176 例)	本薬 45 mg 群 (350 例)	プラセボ群 (7 例)	本薬 45 mg 群 (16 例)
12 週時の臨床的寛解率% (例数) ^{b)}	14.0 (24)	39.8 (129)	30.8 (4)	56.5 (13)	22.2 (39)	50.7 (178)	14.3 (1)	37.5 (6)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{c)}	25.9 [18.7, 33.1]		25.8 [-6.5, 58.0]		28.7 [20.9, 36.4]		23.2 [-11.9, 58.4]	
12 週時の内視鏡的改善率% (例数) ^{b)}	3.5 (6)	34.6 (112)	15.4 (2)	69.6 (16)	13.1 (23)	45.5 (159)	0.0 (0)	50.0 (8)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{c)}	31.2 [25.5, 37.0]		54.2 [27.0, 81.4]		33.0 [26.2, 39.9]		50.0 [25.5, 74.5]	

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

b) 臨床的寛解率及び内視鏡的改善率は欠測値を NRI-C で補充し Rubin's rule を用いて算出されたため、臨床的寛解又は内視鏡的改善を達成した被験者例数は、臨床的寛解率又は内視鏡的改善率と評価人数により算出された。

c) 全集団は層別因子で調整した MH 推定量により算出、日本人集団は正規近似に基づいて算出

7.R.2.1.2 主な副次評価項目の結果について

申請者は、M14-431 試験及び M14-433 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。

M14-431 試験及び M14-433 試験の主な副次評価項目の結果は表 36 のとおりであり、いずれの評価項目においても、プラセボ群に比べて本薬 45 mg 群で高い傾向が認められ、日本人集団においても全集団

²⁰⁾ 本剤と申請者が同一の CD に係る効能を有する薬剤

と同様の傾向が認められた。

表 36 主な副次評価項目の結果 (M14-431 試験及び M14-433 試験、ITT 1、NRI-C^{a)})

	M14-431 試験				M14-433 試験			
	全集団		日本人集団		全集団		日本人集団	
	プラセボ群 (171 例)	本薬 45 mg 群 (324 例)	プラセボ群 (13 例)	本薬 45 mg 群 (23 例)	プラセボ群 (176 例)	本薬 45 mg 群 (350 例)	プラセボ群 (7 例)	本薬 45 mg 群 (16 例)
12 週時の臨床的 CDAI 寛解率% (例数) ^{b)}	21.1 (36)	38.9 (126)	30.8 (4)	47.8 (11)	29.1 (51)	49.5 (173)	28.6 (2)	37.5 (6)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{c)}	17.9 [10.0, 25.8]		17.1 [-15.3, 49.4]		20.8 [12.7, 28.8]		8.9 [-32.1, 49.9]	
12 週時の内視鏡的寛解率% (例数) ^{b)}	2.3 (4)	19.1 (62)	7.7 (1)	21.7 (5)	7.4 (13)	28.9 (101)	0	18.8 (3)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{c)}	16.8 [12.0, 21.6]		14.0 [-8.2, 36.3]		21.8 [15.8, 27.8]		18.8 [-0.4, 37.9]	

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

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

c) 全集団は層別因子で調整した MH 推定量により算出、日本人集団は正規近似に基づいて算出

7.R.2.1.3 被験者背景別の有効性について

申請者は、M14-431 試験及び M14-433 試験における被験者背景別の臨床的寛解率について、以下のよう

に説明している。
M14-431 試験及び M14-433 試験における主な被験者背景別の 12 週時の臨床的寛解率及び内視鏡的改善率はそれぞれ表 37 及び表 38 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、本薬 45 mg 群はプラセボ群と比較して概ね高い傾向が認められた。

表 37 主な被験者背景別の 12 週時の臨床的寛解率 (M14-431 試験及び M14-433 試験、ITT1 集団、NRI-C^{a)})

		M14-431 試験		M14-433 試験	
		プラセボ群 (171 例)	本薬 45 mg 群 (324 例)	プラセボ群 (176 例)	本薬 45 mg 群 (350 例)
性	男性	12.5 (12/96)	43.2 (73/169)	25.5 (24/94)	52.2 (99/189)
	女性	16.0 (12/75)	36.1 (56/155)	18.3 (15/82)	49.1 (79/161)
年齢	中央値 ^{b)} 以下	11.8 (10/85)	51.5 (87/169)	22.5 (20/89)	61.3 (114/186)
	中央値 ^{b)} 超	16.3 (14/86)	27.1 (42/155)	21.8 (19/87)	38.8 (64/164)
ベースライン時の ステロイド使用	あり	13.3 (8/60)	42.6 (46/108)	17.2 (11/64)	54.8 (69/126)
	なし	14.4 (16/111)	38.4 (83/216)	25.0 (28/112)	48.5 (109/224)
ベースライン時の 免疫調整剤使用	あり	0 (0/13)	0 (0/24)	0 (0/3)	0 (0/13)
	なし	15.2 (24/158)	40.0 (120/300)	22.0 (38/173)	50.3 (170/337)
ベースライン時の CDAI スコア	300 以下	15.3 (13/85)	39.9 (65/163)	29.8 (28/94)	51.0 (105/205)
	300 超	12.8 (11/86)	40.3 (64/159)	13.4 (11/82)	50.0 (72/144)
ベースライン時の 1 日排便回数	中央値 ^{c)} 以下	17.3 (13/75)	47.6 (80/168)	26.4 (23/87)	49.0 (81/166)
	中央値 ^{c)} 超	11.5 (11/96)	31.6 (49/155)	18.0 (16/89)	52.3 (96/184)
ベースライン時の 腹痛スコア	中央値 ^{d)} 以下	12.9 (15/116)	39.6 (84/212)	26.1 (29/111)	49.2 (116/235)
	中央値 ^{d)} 超	16.4 (9/55)	40.5 (45/111)	15.4 (10/65)	53.9 (62/115)
ベースライン時の SES-CD スコア	15 未満	17.0 (16/94)	34.8 (63/181)	25.5 (28/110)	42.9 (94/218)
	15 以上	10.4 (8/77)	46.2 (66/143)	16.7 (11/66)	63.6 (84/132)
ベースライン時の 病変の局在	大腸型	10.3 (7/68)	45.5 (51/112)	17.5 (10/57)	69.4 (84/121)
	小腸型	26.1 (6/23)	31.3 (15/48)	40.7 (11/27)	26.2 (15/58)
	大腸小腸型	13.8 (11/80)	38.4 (63/164)	19.6 (18/92)	45.8 (78/171)
罹病期間	5 年以下	18.2 (8/44)	51.2 (42/82)	27.7 (23/83)	57.1 (87/153)
	5 年超	12.6 (16/127)	36.0 (87/242)	17.2 (16/93)	45.8 (90/197)
生物学的製剤抵抗性 (効果不十分又は不耐容)	なし	-	-	28.6 (28/98)	54.1 (102/189)
	あり	14.0 (24/171)	39.8 (129/324)	14.1 (11/78)	46.8 (75/161)
生物学的製剤抵抗 (効果不十分又は不耐容) の既往 ^{e)}	1 剤	20.6 (14/68)	46.8 (59/126)	21.4 (6/28)	55.9 (32/58)
	2 剤以上	9.7 (10/103)	35.4 (70/198)	10.0 (5/50)	41.7 (43/103)

寛解率% (例数)

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

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

b) M14-431 試験 : 36 歳、M14-433 試験 : 38 歳

c) M14-431 試験 : 5.287、M14-433 試験 : 4.8571

d) M14-431 試験 : 2、M14-433 試験 : 2

e) 生物学的製剤抵抗性 (効果不十分又は不耐容) の被験者における臨床的寛解率

表 38 主な被験者背景別の 12 週時の内視鏡的改善率 (M14-431 試験及び M14-433 試験、ITT1 集団、NRI-C^{a)})

		M14-431 試験		M14-433 試験	
		プラセボ群 (171 例)	本薬 45 mg 群 (324 例)	プラセボ群 (176 例)	本薬 45 mg 群 (350 例)
性	男性	4.2 (4/96)	33.7 (57/169)	11.7 (11/94)	47.2 (89/189)
	女性	2.7 (2/75)	35.5 (55/155)	14.6 (12/82)	43.5 (70/161)
年齢	中央値 ^{b)} 以下	1.2 (1/85)	40.3 (68/169)	15.7 (14/89)	50.6 (94/186)
	中央値 ^{b)} 超	5.8 (5/86)	28.4 (44/155)	10.3 (9/87)	39.8 (65/164)
ベースライン時の ステロイド使用	あり	1.7 (1/60)	33.3 (36/108)	10.9 (7/64)	52.6 (66/126)
	なし	4.5 (5/111)	35.2 (76/216)	14.3 (16/112)	41.6 (93/224)
ベースライン時の 免疫調整剤使用	あり	0 (0/13)	0 (0/24)	0 (0/3)	0 (0/13)
	なし	3.8 (6/158)	35.7 (107/300)	13.3 (23/173)	45.2 (152/337)
ベースライン時の CDAI スコア	300 以下	3.5 (3/85)	37.4 (61/163)	16.0 (15/94)	47.8 (98/205)
	300 超	3.5 (3/86)	31.5 (50/159)	9.8 (8/82)	42.6 (61/144)
ベースライン時の 1 日排便回数	中央値 ^{c)} 以下	2.7 (2/75)	41.7 (70/168)	14.9 (13/87)	48.8 (81/166)
	中央値 ^{c)} 超	4.2 (4/96)	26.5 (41/155)	11.2 (10/89)	42.6 (78/184)
ベースライン時の 腹痛スコア	中央値 ^{d)} 以下	3.4 (4/116)	32.1 (68/212)	11.7 (13/111)	46.4 (109/235)
	中央値 ^{d)} 超	3.6 (2/55)	38.7 (43/111)	15.4 (10/65)	43.8 (50/115)
ベースライン時の SES-CD スコア	15 未満	3.2 (3/94)	30.4 (55/181)	12.7 (14/110)	37.6 (82/218)
	15 以上	3.9 (3/77)	39.9 (57/143)	13.6 (9/66)	58.6 (77/132)
ベースライン時の 病変の局在	大腸型	5.9 (4/68)	40.2 (45/112)	10.5 (6/57)	52.4 (63/121)
	小腸型	4.3 (1/23)	12.5 (6/48)	7.4 (2/27)	17.2 (10/58)
	大腸小腸型	1.3 (1/80)	37.2 (61/164)	16.3 (15/92)	50.3 (86/171)
罹病期間	5 年以下	4.5 (2/44)	47.6 (39/82)	16.9 (14/83)	57.5 (88/153)
	5 年超	3.1 (4/127)	30.2 (73/242)	9.7 (9/93)	36.2 (71/197)
生物学的製剤抵抗性 (効果不十分又は不耐容)	なし	-	-	16.3 (16/98)	52.0 (98/189)
	あり	3.5 (6/171)	34.6 (112/324)	9.0 (7/78)	37.9 (61/161)
生物学的製剤抵抗 (効果不十分又は不耐容) の既往 ^{e)}	1 剤	4.4 (3/68)	47.6 (60/126)	14.3 (4/28)	46.6 (27/58)
	2 剤以上	2.9 (3/103)	26.3 (52/198)	6.0 (3/50)	33.1 (34/103)

改善率% (例数)

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

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

b) M14-431 試験：36 歳、M14-433 試験：38 歳

c) M14-431 試験：5.2857、M14-433 試験：4.8571

d) M14-431 試験：2、M14-433 試験：2

e) 生物学的製剤抵抗性 (効果不十分又は不耐容) の被験者における内視鏡改善率

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。

M14-431 試験及び M14-433 試験の主要評価項目 (co-primary endpoints) である 12 週時の臨床的寛解率及び内視鏡的改善率のいずれについても、全集団における本薬 45 mg のプラセボに対する優越性が検証された (表 16 及び表 23)。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はあるものの、臨床的寛解率及び内視鏡的改善率のいずれについても、本薬 45 mg 群ではプラセボ群より高く、全集団と矛盾する結果は認められなかった (表 35)。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 36、表 37 及び表 38)。

以上より、既存治療で効果不十分な中等症から重症の日本人 CD 患者における寛解導入効果は期待できる。

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 M14-430 試験 SS 1 の主要評価項目について、以下のよう説明している。

M14-430 試験 SS 1 の主要評価項目 (co-primary endpoints) は、「52 週時の臨床的寛解率」及び「52 週時の内視鏡的改善率」とされた (臨床的寛解率及び内視鏡的改善の基準 (表 5) については 7.R.2.1.1 参照)。いずれの主要評価項目についても、全集団における本薬 15 mg 群及び 30 mg 群のプラセボ群に対

する優越性が検証された（表 30）。また、全集団と日本人集団の主要評価項目の結果は表 39 のとおりであり、日本人集団の結果は全集団と同様の傾向であった。

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

表 39 主要評価項目の結果 (M14-430 試験 SS1、ITT 1、NRI-C^{a)})

	全集団			日本人集団		
	プラセボ群 (165 例)	本薬 15 mg 群 (169 例)	本薬 30 mg 群 (168 例)	プラセボ群 (9 例)	本薬 15 mg 群 (10 例)	本薬 30 mg 群 (9 例)
52 週時の臨床的寛解率 % (例数) ^{b)}	14.4 (24)	35.5 (60)	46.4 (78)	11.1 (1)	30.0 (3)	66.7 (6)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{c)}	—	21.9 [13.7, 30.0]	31.8 [23.2, 40.3]	—	18.9 [-16.2, 53.9]	55.6 [18.5, 92.6]
52 週時の内視鏡的改善率 % (例数) ^{b)}	7.3 (12)	27.6 (47)	40.1 (67)	0	27.3 (3)	44.4 (4)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{c)}	—	21.0 [13.6, 28.4]	33.7 [26.0, 41.3]	—	27.3 [-1.6, 56.3]	44.4 [12.0, 76.9]

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

b) 臨床的寛解率及び内視鏡的改善率は欠測値を NRI-C で補完し Rubin's rule を用いて算出されたため、臨床的寛解又は内視鏡的改善を達成した被験者例数は、臨床的寛解率又は内視鏡的改善率と評価人数により算出された

c) 全集団は 9 つの層で調整した MH 推定量により算出、日本人集団は正規近似に基づいて算出

7.R.2.2.2 主な副次評価項目の結果について

申請者は、M14-430 試験 SS1 の主な副次評価項目の結果について、以下のように説明している。

M14-430 試験 SS1 試験の主な副次評価項目の結果は表 40 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 15 mg 群及び 30 mg 群でそれぞれ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 40 主な副次評価項目の結果 (M14-430 試験 SS1、ITT 1、NRI-C^{a)})

	全集団			日本人集団		
	プラセボ群 (165 例)	本薬 15 mg 群 (169 例)	本薬 30 mg 群 (168 例)	プラセボ群 (9 例)	本薬 15 mg 群 (10 例)	本薬 30 mg 群 (9 例)
52 週時の臨床的 CDAI 寛解率 % (例数) ^{b)}	15.1 (25)	37.3 (63)	47.6 (80)	11.1 (1)	30.0 (3)	66.7 (6)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{c)}	—	23.7 [15.2, 32.1]	32.8 [23.9, 41.6]	—	18.9 [-16.2, 53.9]	55.6 [18.5, 92.6]
52 週時の内視鏡的寛解率 % (例数) ^{b)}	5.5 (9)	19.1 (32)	28.6 (48)	0	10.3 (1)	33.3 (3)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{c)}	—	14.4 [7.7, 21.0]	23.6 [16.1, 31.0]	—	10.3 [-8.8, 29.5]	33.3 [2.5, 64.1]
0 週時 ^{d)} 臨床的寛解例における 52 週時の臨床的寛解率 % (例数/評価例数) ^{b)}	19.6 (20/101)	50.5 (53/105)	60.0 (63/105)	20.0 (1/5)	42.9 (3/7)	85.7 (6/7)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{c)}	—	31.9 [20.1, 43.6]	39.7 [27.8, 51.7]	—	22.9 [-27.9, 73.6]	65.7 [22.1, 100.0]
52 週時のステロイドフリー寛解率 % (例数/評価例数) ^{b)}	4.9 (3/61)	38.1 (24/63)	38.1 (24/63)	0 (0/4)	16.7 (1/6)	40.0 (2/5)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{c)}	—	33.0 [20.4, 45.6]	33.6 [21.4, 45.8]	—	16.7 [-13.2, 46.5]	40.0 [-2.9, 82.9]

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

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

c) 全集団は 9 つの層で調整した MH 推定量により算出、日本人集団は正規近似に基づいて算出

d) 維持期試験の 0 週時点（導入期試験の 12 週時点）

7.R.2.2.3 被験者背景別の有効性について

申請者は、M14-430 試験 SS1 における被験者背景別の臨床的寛解率について、以下のように説明している。

M14-430 試験 SS1 における主な被験者背景別の 52 週時の臨床的寛解率及び内視鏡的改善率はそれぞれ表 41 及び表 42 のとおりであり、一部の部分集団は症例数が限られることに留意が必要であるものの、本薬 15 mg 群及び 30 mg 群はプラセボ群と比較してそれぞれ概ね高い傾向が認められた。

表 41 主な被験者背景別の 52 週時の臨床的寛解率 (M14-430 試験 SS1、ITT1 集団、NRI-C^{a)})

		プラセボ群 (165 例)	本薬 15 mg 群 (169 例)	本薬 30 mg 群 (168 例)
性	男性	13.6 (12/88)	33.3 (34/102)	51.6 (48/93)
	女性	15.3 (12/77)	38.8 (26/67)	40.0 (30/75)
年齢	中央値 (35 歳) 以下	12.1 (10/81)	33.7 (30/89)	55.2 (53/96)
	中央値 (35 歳) 超	16.7 (14/84)	37.5 (30/80)	34.7 (25/72)
ベースライン ^{b)} 時の ステロイド使用	あり	4.9 (3/61)	39.7 (25/63)	42.9 (27/63)
	なし	20.0 (20/104)	33.0 (35/106)	48.6 (51/105)
ベースライン ^{b)} 時の 免疫調整剤使用	あり	0 (0/11)	0 (0/5)	0 (0/9)
	なし	14.8 (23/154)	33.5 (55/164)	47.8 (76/159)
ベースライン ^{b)} 時の CDAI スコア	300 以下	18.7 (14/75)	39.1 (36/92)	39.3 (33/84)
	300 超	10.1 (9/89)	31.6 (24/76)	53.6 (45/84)
ベースライン ^{b)} 時の 1 日排便回数	中央値 ^{c)} 以下	17.0 (14/81)	39.4 (41/104)	53.3 (40/75)
	中央値 ^{c)} 超	11.9 (10/84)	29.7 (19/64)	40.9 (38/93)
ベースライン ^{b)} 時の 腹痛スコア	中央値 ^{d)} 以下	14.6 (15/103)	39.5 (45/114)	41.3 (45/109)
	中央値 ^{d)} 超	14.1 (9/62)	27.8 (15/54)	55.9 (33/59)
ベースライン ^{b)} 時の SES-CD スコア	15 未満	20.0 (19/94)	29.4 (25/85)	45.7 (42/92)
	15 以上	7.0 (5/71)	41.7 (35/84)	47.4 (36/76)
ベースライン ^{b)} 時の 病変の局在	大腸型	13.4 (9/67)	51.6 (32/62)	58.6 (41/70)
	小腸型	25.0 (6/24)	13.6 (3/22)	35.0 (7/20)
	大腸小腸型	11.8 (9/74)	29.4 (25/85)	38.5 (30/78)
罹病期間	5 年以下	17.5 (10/57)	45.5 (25/55)	55.7 (34/61)
	5 年超	12.7 (14/108)	30.7 (35/114)	41.1 (44/107)
生物学的製剤抵抗性 (効果不十分又は不耐容)	なし	32.7 (13/39)	44.4 (20/45)	58.5 (24/41)
	あり	8.7 (11/126)	32.3 (40/124)	42.5 (54/127)
生物学的製剤抵抗 (効果不十分又は不耐容) の既往 ^{e)}	1 剤	15.4 (8/52)	34.6 (18/52)	55.8 (24/43)
	2 剤以上	4.1 (3/74)	30.6 (22/72)	35.7 (30/84)

寛解率% (例数)

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

- a) COVID-19 関連の欠測を多重代入法で補完する規定を組み込んだノンレスポンドー補完法
- b) 導入期試験 (M14-431 試験及び M14-433 試験) のベースライン
- c) 5.1429
- d) 2.0
- e) 生物学的製剤抵抗性 (効果不十分又は不耐容) の被験者における臨床的寛解率

表 42 主な被験者背景別の 52 週時の内視鏡的改善率 (M14-430 試験 SS1、ITT1 集団、NRI-C^{a)})

		プラセボ群 (165 例)	本薬 15 mg 群 (169 例)	本薬 30 mg 群 (168 例)
性	男性	6.8 (6/88)	27.4 (28/102)	44.1 (41/93)
	女性	7.8 (6/77)	27.9 (19/67)	35.2 (26/75)
年齢	中央値 (35 歳) 以下	4.9 (4/81)	25.1 (22/89)	43.8 (42/96)
	中央値 (35 歳) 超	9.5 (8/84)	30.4 (24/80)	35.3 (25/72)
ベースライン ^{b)} 時の ステロイド使用	あり	6.6 (4/61)	29.7 (19/63)	38.1 (24/63)
	なし	7.7 (8/104)	26.4 (28/106)	41.3 (43/105)
ベースライン ^{b)} 時の 免疫調整剤使用	あり	0 (0/11)	0 (0/5)	0 (0/9)
	なし	7.1 (11/154)	26.0 (43/164)	41.8 (66/159)
ベースライン ^{b)} 時の CDAI スコア	300 以下	10.7 (8/75)	25.8 (24/92)	32.6 (27/84)
	300 超	4.5 (4/89)	28.9 (22/76)	47.6 (40/84)
ベースライン ^{c)} 時の 1 日排便回数	中央値 ^{c)} 以下	9.9 (8/81)	28.1 (29/104)	47.2 (35/75)
	中央値 ^{c)} 超	4.8 (4/84)	25.7 (16/64)	34.4 (32/93)
ベースライン ^{b)} 時の 腹痛スコア	中央値 ^{d)} 以下	7.8 (8/103)	26.1 (30/114)	37.1 (40/109)
	中央値 ^{d)} 超	6.5 (4/62)	29.4 (16/54)	45.8 (27/59)
ベースライン ^{b)} 時の SES-CD スコア	15 未満	10.6 (10/94)	21.6 (18/85)	34.1 (31/92)
	15 以上	2.8 (2/71)	33.7 (28/84)	47.4 (36/76)
ベースライン ^{b)} 時の 病変の局在	大腸型	6.0 (4/67)	36.2 (22/62)	51.4 (36/70)
	小腸型	12.5 (3/24)	4.5 (1/22)	5.0 (1/20)
	大腸小腸型	6.8 (5/74)	27.3 (23/85)	39.0 (32/78)
罹病期間	5 年以下	14.0 (8/57)	35.2 (19/55)	50.8 (31/61)
	5 年超	3.7 (4/108)	23.9 (27/114)	34.0 (36/107)
生物学的製剤抵抗性 (効果不十分又は不耐容)	なし	17.9 (7/39)	39.8 (18/45)	43.9 (18/41)
	あり	4.0 (5/126)	23.2 (29/124)	38.9 (49/127)
生物学的製剤抵抗 (効果不十分又は不耐容) の既往 ^{e)}	1 剤	7.7 (4/52)	25.0 (13/52)	54.4 (23/43)
	2 剤以上	1.4 (1/74)	21.9 (16/72)	31.0 (26/84)

改善率% (例数)

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

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

b) 導入期試験 (M14-431 試験及び M14-433 試験) のベースライン

c) 5.1429

d) 2.0

e) 生物学的製剤抵抗性 (効果不十分又は不耐容) の被験者における内視鏡的改善率

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。

M14-430 試験の主要評価項目 (co-primary endpoints) である 52 週時の臨床的寛解率及び内視鏡的改善率について、全集団における本薬 15 mg 群及び 30 mg 群のプラセボ群に対する優越性がそれぞれ検証された (表 30)。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はあるものの、臨床的寛解率及び内視鏡的改善率のいずれについても、本薬 15 mg 群及び 30 mg 群ではプラセボ群よりそれぞれ高く、全集団と矛盾する結果は認められなかった (表 39)。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 40、表 41 及び表 42)。

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日本人 CD 患者における本薬の維持効果は期待できる。

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、CD 患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (M14-431 試験、M14-433 試験及び M14-430 試験 SS1) の無作為化された集団の結果を主として、導入期と維持期に分けて本薬各群とプラセボ群を比較して検討した。なお、M14-430 試験 SS1 について、特段の記載がない限り、非盲検に移行する前の二重盲検期における結果を記載した。

機構は、7.R.3.1～7.R.3.4 の検討から、国際共同第 III 相試験で認められた事象はいずれも本邦における本薬の現行の添付文書で注意喚起されている事象であり、既承認効能である潰瘍性大腸炎等と同様に、

本薬についての十分な知識及び CD に関する十分な知識・経験を有する医師が副作用の発現状況等に留意しながら慎重に使用するのであれば、CD 患者に対する本薬の安全性は管理可能と考える。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 (M14-431 試験、M14-433 試験及び M14-430 試験 SS1) における有害事象の発現状況の概要は以下のとおりであった。

7.R.3.1.1 導入期について

M14-431 試験 (パート 1) 及び M14-433 試験 (パート 1) の併合解析データにおける有害事象の発現状況の概要は表 43 のとおりであり、プラセボ群と比較して本薬 45 mg 群で全副作用の発現割合が高い傾向は認められたものの、重篤な有害事象及び副作用の発現割合についてはプラセボ群と比較して本薬 45 mg 群で高い傾向は認められなかった。日本人集団において、プラセボ群と比較して本薬 45 mg 群で全副作用の発現割合が高かったものの、認められた事象は白血球数減少 3 例、リンパ球数減少、ヘモグロビン減少、帯状疱疹、貧血及び肝機能異常各 2 例、白血球減少症、発熱、カンジダ感染、単純ヘルペス、インフルエンザ、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、膿皮症、上気道感染、アミラーゼ増加、高比重リポ蛋白増加、赤血球数減少、肺障害及び湿疹各 1 例 (重複あり) であり、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎及び肺障害を除き非重篤であった。ニューモシスチス・イロベチイ肺炎及び肺障害は重篤であり転帰はそれぞれ回復及び未回復であった。

表 43 導入期における有害事象及び副作用の概要
(M14-431 試験 (パート 1) 及び M14-433 試験 (パート 1) の併合、安全性解析対象集団)

	全集団		日本人集団	
	プラセボ群 (347 例)	本薬 45 mg 群 (674 例)	プラセボ群 (20 例)	本薬 45 mg 群 (39 例)
全有害事象	62.2 (216)	65.1 (439)	75.0 (15)	76.9 (30)
全副作用	22.5 (78)	32.9 (222)	5.0 (1)	48.7 (19)
死亡 ^{a)}	0	0.1 (1)	0	0
重篤な有害事象	8.4 (29)	8.0 (54)	15.0 (3)	12.8 (5)
重篤な副作用	1.2 (4)	1.6 (11)	0	5.1 (2)
投与中止に至った有害事象	5.5 (19)	4.9 (33)	10.0 (2)	12.8 (5)

割合% (例数)

a) 治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日後以降 (追跡調査期間外) の死亡も含む。

導入期で本薬が投与され、12 週時に臨床的改善の基準を満たさず、延長投与期に移行した被験者について、M14-431 試験 (パート 3 の本薬 45 mg/30 mg 群) 並びに M14-433 試験 (パート 2 の本薬 45 mg/30 mg 群) の併合解析データにおける有害事象の発現状況の概要は表 44 のとおりであり、全集団及び日本人集団で臨床問題となる傾向は認められなかった。

表 44 延長投与期に移行した被験者における有害事象及び副作用の概要^{a)}
(M14-431 試験〈パート3〉及び M14-433 試験〈パート2〉の併合、安全性解析対象集団)

	全集団		日本人集団	
	本薬 45 mg/30 mg 群 (142 例)	本薬 45 mg/30 mg 群 (8 例)		
全有害事象	84.5 (120)	75.0 (6)		
全副作用	46.5 (66)	25.0 (2)		
死亡 ^{b)}	0.7 (1)	0		
重篤な有害事象	19.0 (27)	25.0 (2)		
重篤な副作用	4.9 (7)	0		
投与中止に至った有害事象	7.7 (11)	0		

割合% (例数)

a) 導入期の初回の治験薬投与から、M14-430 試験 SS1 に移行しなかった場合は延長投与期の最終治験薬投与から 30 日後まで、M14-430 試験に移行した場合は M14-430 試験 SS1 の初回の治験薬投与まで。

b) 治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日後以降 (追跡調査期間外) の死亡も含む。

機構は、導入期の本薬 45 mg 群における有害事象の発現状況について、全集団にお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、日本人集団にお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、延長投与期に移行した集団についても、日本人集団について、症例数が非常に限られていることに留意する必要があるものの、臨床上大きな問題となる傾向は認められなかった。

7.R.3.1.2 維持期について

M14-430 試験 SS1 (コホート 1) における有害事象の発現状況は表 45 のとおりであり、プラセボ群と比較して本薬 15 mg 群及び 30 mg 群のいずれも臨床上問題となるような差異は認められず、本薬 15 mg 群と 30 mg 群で有害事象の発現状況は同様であった。日本人集団においては、プラセボ群と比較して本薬 15 mg 群及び本薬 30 mg 群のいずれも全副作用の割合が若干高い傾向が認められたものの、重篤な有害事象及び副作用は、プラセボ群と本薬 15 mg 及び本薬 30 mg 群で臨床上問題となるような差異は認められなかった。

表 45 維持期における有害事象及び副作用の発現状況 (M14-430 試験 SS1 〈コホート 1〉、安全性解析対象集団)

	全集団			日本人集団		
	プラセボ群 (223 例)	本薬 15 mg 群 (221 例)	本薬 30 mg 群 (229 例)	プラセボ群 (11 例)	本薬 15 mg 群 (12 例)	本薬 30 mg 群 (14 例)
全有害事象	75.8 (169)	74.7 (165)	76.9 (176)	81.8 (9)	91.7 (11)	78.6 (11)
全副作用	29.6 (66)	26.2 (58)	33.2 (76)	36.4 (4)	41.7 (5)	50.0 (7)
死亡	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	13.9 (31)	11.8 (26)	10.5 (24)	27.3 (3)	33.3 (4)	0
重篤な副作用	2.7 (6)	1.4 (3)	0.9 (2)	9.1 (1)	16.7 (2)	0
投与中止に至った有害事象	3.6 (8)	7.2 (16)	5.7 (13)	18.2 (2)	16.7 (2)	0

割合% (例数)

機構は、維持期の本薬 15 mg 群及び 30 mg 群における有害事象の発現状況について、全集団においてプラセボ群と比べ臨床的に問題となる傾向はないこと、本薬 15 mg 群と 30 mg 群とで臨床的に問題となるような差異は認められなかったことを確認した。また、日本人集団において、症例数が非常に限られていることに留意する必要があるものの、臨床上大きな問題となる傾向は認められなかった。

7.R.3.2 投与期間別の安全性について

投与期間別の安全性について、申請者は以下のように説明した。

国際共同第 III 相維持期試験（M14-430 試験 SS 1 〈コホート 1〉）における本薬各群の投与期間別の有害事象の発現割合は表 46 のとおりであった。本薬 15 mg 群及び 30 mg 群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 46 維持期の本薬各群における投与期間別の有害事象の発現状況
（M14-430 試験 SS 1 〈コホート 1〉、安全性解析対象集団）

	本薬 15 mg 群						本薬 30 mg 群					
	0～10 週 (221 例)	11～20 週 (189 例)	21～30 週 (165 例)	31～40 週 (131 例)	41 週以降 (115 例)	全期間 (221 例)	0～10 週 (229 例)	11～20 週 (202 例)	21～30 週 (180 例)	31～40 週 (155 例)	41 週以降 (139 例)	全期間 (229 例)
全有害事象	47.5 (105)	37.0 (70)	32.7 (54)	25.2 (33)	32.2 (37)	74.7 (165)	43.7 (100)	37.1 (75)	28.3 (51)	30.3 (47)	28.1 (39)	76.9 (176)
全副作用	14.9 (33)	10.1 (19)	6.7 (11)	9.2 (12)	8.7 (10)	26.2 (58)	17.0 (39)	13.4 (27)	7.8 (14)	10.3 (16)	5.8 (8)	33.2 (76)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	2.7 (6)	2.6 (5)	3.6 (6)	5.3 (7)	2.6 (3)	11.8 (26)	3.1 (7)	3.5 (7)	3.9 (7)	1.9 (3)	0.7 (1)	10.5 (24)
重篤な副作用	0.5 (1)	0	0.6 (1)	0.8 (1)	0	1.4 (3)	0.4 (1)	0	0	0	0.7 (1)	0.9 (2)
投与中止に至った有害事象	2.3 (5)	1.6 (3)	2.4 (4)	3.1 (4)	0	7.2 (16)	1.7 (4)	2.5 (5)	1.7 (3)	0	1.4 (2)	5.7 (13)
感染症	14.9 (33)	11.1 (21)	16.4 (27)	12.2 (16)	16.5 (19)	36.2 (80)	13.5 (31)	18.8 (38)	12.2 (22)	12.3 (19)	10.1 (14)	40.2 (92)
重篤な感染症	0.9 (2)	1.1 (2)	1.2 (2)	1.5 (2)	0	3.2 (7)	1.7 (4)	1.0 (2)	1.7 (3)	0.6 (1)	0	4.8 (11)
全期間に 5%以上に認められた有害事象												
クローン病	10.4 (23)	3.2 (6)	3.6 (6)	3.1 (4)	3.5 (4)	18.1 (40)	3.1 (7)	3.5 (7)	0.6 (1)	1.9 (3)	1.4 (2)	8.3 (19)
COVID-19	1.4 (3)	0.5 (1)	3.0 (5)	0.8 (1)	0.9 (1)	5.0 (11)	0	2.0 (4)	1.7 (3)	0.6 (1)	4.3 (6)	6.1 (14)
関節痛	0.9 (2)	2.1 (4)	0.6 (1)	0.8 (1)	0	3.2 (7)	3.5 (8)	1.0 (2)	0	2.6 (4)	1.4 (2)	6.6 (15)
発熱	1.4 (3)	1.1 (2)	0.6 (1)	0.8 (1)	0	3.2 (7)	2.6 (6)	1.0 (2)	1.1 (2)	0.6 (1)	2.2 (3)	6.6 (15)
上気道感染	0.9 (2)	1.1 (2)	1.8 (3)	0.8 (1)	1.7 (2)	4.5 (10)	1.3 (3)	2.0 (4)	1.1 (2)	2.6 (4)	1.4 (2)	5.2 (12)
ざ瘡	0.9 (2)	0	0	0	0.9 (1)	1.4 (3)	2.2 (5)	1.0 (2)	1.7 (3)	1.3 (2)	0	5.2 (12)
上咽頭炎	1.8 (4)	1.1 (2)	3.0 (5)	1.5 (2)	2.6 (3)	5.9 (13)	2.2 (5)	0	1.1 (2)	0.6 (1)	0	3.5 (8)
帯状疱疹	0.5 (1)	0	0	2.3 (3)	0.9 (1)	2.3 (5)	2.2 (5)	1.5 (3)	1.1 (2)	0.6 (1)	0.7 (1)	5.2 (12)

発現割合% (例数)
MedDRA/J ver.24.0

機構は、国際共同第 III 相維持期試験（M14-430 試験 SS 1 〈コホート 1〉）において、本薬 15 mg 群及び 30 mg 群のいずれについても各投与期間を通して有害事象の発現状況に問題となる傾向はないことを確認した。

7.R.3.3 注目すべき有害事象について

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

7.R.3.3.1 重篤な感染症について

申請者は、CD 患者における重篤な感染症²¹⁾の発現状況について、以下のように説明している。

導入期について、M14-431 試験（パート 1）及び M14-433 試験（パート 1）の併合解析データにおける重篤な感染症の発現状況は、表 47 のとおりであった。全集団及び日本人集団において、重篤な感染症の発現割合は低く、プラセボ群と本薬 45 mg 群の重篤な感染症の発現割合に大きな差異は認められなかった。

表 47 導入期の重篤な感染症の発現状況の要約 (M14-431 試験〈パート 1〉及び M14-433 試験〈パート 1〉の併合、安全性解析対象集団)

	全集団		日本人集団	
	プラセボ群 (347 例)	本薬 45 mg 群 (674 例)	プラセボ群 (20 例)	本薬 45 mg 群 (39 例)
全事象	1.7 (6)	1.9 (13)	1 (5.0)	2.6 (1)
肛門膿瘍	0.9 (3)	0.4 (3)	1 (5.0)	0
ニューモシスチス・イロペチイ肺炎	0	0.1 (1)	0	2.6 (1)
虫垂炎	0	0.1 (1)	0	0
COVID-19	0	0.1 (1)	0	0
サイトメガロウイルス感染	0	0.1 (1)	0	0
ロタウイルス胃腸炎	0	0.1 (1)	0	0
肺炎	0	0.1 (1)	0	0
急性腎盂腎炎	0	0.1 (1)	0	0
直腸膿瘍	0	0.1 (1)	0	0
敗血症性ショック	0	0.1 (1)	0	0
尿路感染	0	0.1 (1)	0	0
COVID-19 肺炎	0.3 (1)	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	0.3 (1)	0	0	0
骨髄炎	0.3 (1)	0	0	0

発現割合% (例数)
MedDRA ver.24.0

維持期について、M14-430 試験 SS1 (コホート 1) における重篤な感染症の発現状況は、表 48 のとおりであった。全集団において重篤な感染症の発現割合は低く、日本人集団においても同様であった。全集団及び日本人集団のいずれにおいても、プラセボ群と比較して本薬 15 mg 群及び 30 mg 群で発現が多い傾向は認められなかった。

表 48 維持期の重篤な感染症の発現状況の要約 (M14-430 試験 SS1 〈コホート 1〉、安全性解析対象集団)

	全集団			日本人集団		
	プラセボ群 (223 例)	本薬 15 mg 群 (221 例)	本薬 30 mg 群 (229 例)	プラセボ群 (11 例)	本薬 15 mg 群 (12 例)	本薬 30 mg 群 (14 例)
全事象	4.0 (9)	3.2 (7)	4.8 (11)	9.1 (1)	16.7 (2)	0
蜂巣炎	0.4 (1)	0	0.9 (2)	0	0	0
肛門膿瘍	0.4 (1)	1.4 (3)	0.4 (1)	0	8.3 (1)	0
虫垂炎	0.4 (1)	0.9 (2)	0.4 (1)	0	0	0
肺炎	0.4 (1)	0.5 (1)	0.4 (1)	9.1 (1)	0	0
腸管膿瘍	0.4 (1)	0	0.4 (1)	0	0	0
COVID-19 肺炎	0	0	0.4 (1)	0	0	0
胃腸炎	0	0	0.4 (1)	0	0	0
感染性滑液包炎	0	0	0.4 (1)	0	0	0
COVID-19	0	0	0.4 (1)	0	0	0
結腸膿瘍	0	0	0.4 (1)	0	0	0
関節膿瘍	0	0	0.4 (1)	0	0	0
直腸膿瘍	0	0	0.4 (1)	0	0	0
ニューモシスチス・イロペチイ肺炎	0	0.5 (1)	0	0	8.3 (1)	0
腹部感染	0	0.5 (1)	0	0	0	0
バルトリン腺膿瘍	0.4 (1)	0	0	0	0	0
骨髄炎	0.4 (1)	0	0	0	0	0
術後創感染	0.4 (1)	0	0	0	0	0
急性腎盂腎炎	0.4 (1)	0	0	0	0	0

発現割合% (例数)
MedDRA ver.24.0

²¹⁾ 肺炎、敗血症、真菌感染、ウイルス感染等の感染症関連の PT から構成される「感染症」(CMQ)に分類された事象のうち、重篤な事象。

機構は、以下のように考える。

重篤な感染症の発現状況について、M14-431 試験、M14-433 試験及び M14-430 試験 SS1 において、重篤な感染症の発現は少なく、本薬各群とプラセボ群を比較して臨床的に問題となるような違いはないことを確認した。ただし、本薬の免疫抑制作用により感染のリスクを増大させる可能性があること等から、既承認効能と同様に、CD においても引き続き添付文書で重篤な感染症について注意喚起する必要がある。なお、日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く）、帯状疱疹及び活動性結核については、7.R.3.3.2～7.R.3.3.4 で別途検討する。

7.R.3.3.2 日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く）について

申請者は、CD 患者における日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く）²²⁾ の発現状況について、以下のように説明している。

導入期について、M14-431 試験（パート 1）及び M14-433 試験（パート 1）の併合解析データにおける日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く）の発現状況は、表 49 のとおりであった。全集団及び日本人集団において、日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く）の発現割合は低く、プラセボ群と本薬 45 mg 群の日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く）の発現割合に大きな差異は認められなかった。また、重篤な日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く）は、本薬 45 mg 群 2 例（サイトメガロウイルス感染、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎各 1 例）に認められ、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎 1 例は副作用とされ、本薬の休薬に至り、転帰は回復であった。

表 49 導入期の日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く）の発現状況の要約
(M14-431 試験〈パート 1〉及び M14-433 試験〈パート 1〉の併合、安全性解析対象集団)

	全集団		日本人集団	
	プラセボ群 (347 例)	本薬 45 mg 群 (674 例)	プラセボ群 (20 例)	本薬 45 mg 群 (39 例)
全事象	0	0.3 (2)	0	2.6 (1)
サイトメガロウイルス感染	0	0.1 (1)	0	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	0.1 (1)	0	2.6 (1)

発現割合% (例数)

MedDRA ver.24.0

維持期について、M14-430 試験 SS1（コホート 1）における日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く）の発現状況は、表 50 のとおりであった。全集団において、日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く）の発現割合は低く、日本人集団においても同様であった。全集団及び日本人集団のいずれにおいても、プラセボ群と比較して本薬 15 mg 群及び 30 mg 群で発現が多い傾向は認められなかった。また、重篤な日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く）は、本薬 15 mg 群の 1 例（ニューモシスチス・イロベチイ肺炎）に認められ、副作用とされ、本薬の中止に至り、転帰は未回復であった。

²²⁾ サイトメガロウイルス感染、ヘルペス感染、カンジダ感染等の PT から構成される「日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く）」(CMQ) に分類された事象。なお、M14-430 試験 SS1 コホート 1 の本薬 30 mg 群において、当該 CMQ に含まれなかった「サイトメガロウイルス感染再燃」が 1 例（非重篤）に認められ、副作用とされた。

表 50 維持期の日和見感染（結核及び带状疱疹を除く）の発現状況の要約
 (M14-430 試験 SS 1 (コホート 1)、安全性解析対象集団)

	全集団			日本人集団		
	プラセボ群 (223 例)	本薬 15 mg 群 (221 例)	本薬 30 mg 群 (229 例)	プラセボ群 (11 例)	本薬 15 mg 群 (12 例)	本薬 30 mg 群 (14 例)
全事象	0	0.5 (1)	0.4 (1)	0	8.3 (1)	0
食道カンジダ症	0	0	0.4 (1)	0	0	0
ニューモシスチス・イロペチイ肺炎	0	0.5 (1)	0	0	8.3 (1)	0

発現割合% (例数)

MedDRA ver.24.0

機構は、以下のように考える。

日和見感染（結核及び带状疱疹を除く）の発現状況について、M14-431 試験、M14-433 試験及び M14-430 試験 SS1 において、日和見感染（結核及び带状疱疹を除く）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、本薬の免疫抑制作用により日和見感染（結核及び带状疱疹を除く）のリスクを増大させる可能性があること等から、既承認効能と同様に、CD においても引き続き添付文書で日和見感染（結核及び带状疱疹を除く）について注意喚起する必要がある。

7.R.3.3.3 带状疱疹について

申請者は、CD 患者における带状疱疹²³⁾の発現状況について、以下のように説明している。

導入期について、M14-431 試験（パート 1）及び M14-433 試験（パート 1）の併合解析データにおける带状疱疹の発現状況は、表 51 のとおりであった。全集団及び日本人集団において、带状疱疹の発現割合は低かったものの、プラセボ群と比較して本薬 45 mg 群で高い傾向が認められた。また、認められた带状疱疹はいずれも非重篤であった。

表 51 導入期の带状疱疹の発現状況の要約
 (M14-431 試験 (パート 1) 及び M14-433 試験 (パート 1) の併合、安全性解析対象集団)

	全集団		日本人集団	
	プラセボ群 (347 例)	本薬 45 mg 群 (674 例)	プラセボ群 (20 例)	本薬 45 mg 群 (39 例)
全事象	0	2.2 (15)	0	5.1 (2)
带状疱疹	0	2.2 (15)	0	5.1 (2)

発現割合% (例数)

MedDRA ver.24.0

維持期について、M14-430 試験 SS1 (コホート 1) における带状疱疹の発現状況は、表 52 のとおりであった。全集団において带状疱疹の発現割合は低く、日本人集団においても同様であったものの、全集団及び日本人集団のいずれにおいても、プラセボ群と比較して本薬 30 mg 群で発現割合が高い傾向が認められた。また、認められた带状疱疹はいずれも非重篤であった。

²³⁾ 「带状疱疹」(CMQ)に分類された以下の事象(PT)。带状疱疹性髄膜炎、水痘带状疱疹性食道炎、陰部带状疱疹、带状疱疹再燃、ヘルペス後神経痛、带状疱疹性髄膜炎、带状疱疹性咽頭炎、播種性水痘带状疱疹ウイルス感染、口腔带状疱疹、水痘带状疱疹性肺炎、播種性水痘、带状疱疹、水痘带状疱疹性敗血症、眼带状疱疹、水痘带状疱疹性胃炎、皮膚播種性带状疱疹、水痘ウイルス検査陽性、水痘带状疱疹ウイルス感染、带状疱疹性壊死性網膜炎、神経合併症を伴う带状疱疹感染、耳带状疱疹、播種性带状疱疹、带状疱疹性髄膜神経根炎、带状疱疹性髄膜脊髄炎、播種性水痘带状疱疹ワクチンウイルス感染。

表 52 維持期の带状疱疹の発現状況の要約
(M14-430 試験 SS 1 (コホート 1)、安全性解析対象集団)

	全集団			日本人集団		
	プラセボ群 (223 例)	本薬 15 mg 群 (221 例)	本薬 30 mg 群 (229 例)	プラセボ群 (11 例)	本薬 15 mg 群 (12 例)	本薬 30 mg 群 (14 例)
全事象	2.2 (5)	2.7 (6)	5.2 (12)	0	8.3 (1)	14.3 (2)
带状疱疹	1.8 (4)	2.3 (5)	5.2 (12)	0	8.3 (1)	14.3 (2)
水痘带状疱疹ウイルス感染	0	0.5 (1)	0	0	0	0
眼带状疱疹	0.4 (1)	0	0	0	0	0

発現割合% (例数)

MedDRA ver.24.0

機構は、以下のように考える。

带状疱疹の発現状況について、M14-431 試験、M14-433 試験及び M14-430 試験 SS1 において、带状疱疹の発現割合は小さく、臨床上大きな問題は認められていないことを確認した。ただし、本薬の免疫抑制作用により带状疱疹のリスクを増大させる可能性があること、導入期及び維持期において、プラセボ群と比較して本薬各群の带状疱疹の発現割合が高い傾向を認めていること等から、既承認効能と同様に、CD においても引き続き添付文書で带状疱疹について注意喚起する必要がある。

7.R.3.3.4 活動性結核について

申請者は、CD 患者における活動性結核²⁴⁾の発現状況について、提出されたすべての臨床試験で認められなかった旨を説明している。

機構は、以下のように考える。

CD 患者を対象とした臨床試験において、活動性結核の発現は認められなかったものの、本薬の免疫抑制作用により活動性結核のリスクを増大させる可能性があること等から、既承認効能と同様に、CD においても引き続き添付文書で活動性結核について注意喚起する必要がある。

7.R.3.3.5 肝機能障害について

申請者は、CD 患者における肝機能障害²⁵⁾の発現状況について、以下のように説明している。

導入期について、M14-431 試験 (パート 1) 及び M14-433 試験 (パート 1) の併合解析データにおける肝障害の発現状況は、表 53 のとおりであった。全集団において肝障害の発現割合は低く、日本人集団においても同様であった。全集団及び日本人集団のいずれにおいてもプラセボ群と本薬 45 mg 群の肝機能障害の発現割合に大きな差異は認められなかった。また、認められた肝障害はいずれも非重篤であった。

²⁴⁾ 結核、肺結核、腸結核等の PT から構成される「活動性結核」(CMQ) に分類された事象。

²⁵⁾ 「薬剤に関連する肝障害 - 包括的検索」(SMQ (狭義)) に該当する事象。

表 53 導入期の肝障害の発現状況の要約
(M14-431 試験〈パート1〉及び M14-433 試験〈パート1〉の併合、安全性解析対象集団)

	全集団		日本人集団	
	プラセボ群 (347 例)	本薬 45 mg 群 (674 例)	プラセボ群 (20 例)	本薬 45 mg 群 (39 例)
全事象	2.9 (10)	2.7 (18)	10.0 (2)	7.7 (3)
肝機能異常	0	1.0 (7)	0	7.7 (3)
AST 増加	0.9 (3)	0.7 (5)	5.0 (1)	0
ALT 増加	1.7 (6)	0.6 (4)	10.0 (2)	0
血中ビリルビン増加	0	0.4 (3)	0	0
肝機能検査値上昇	0.3 (1)	0.1 (1)	0	0
肝嚢胞	0	0.1 (1)	0	0
γ-GTP 増加	0	0.1 (1)	0	0
トランスアミナーゼ上昇	0.3 (1)	0	0	0

発現割合% (例数)
MedDRA ver.24.0

維持期について、M14-430 試験 SS1 (コホート 1) における肝障害の発現状況は、表 54 のとおりであった。全集団において肝障害の発現割合は低く、日本人集団においても同様であった。全集団及び日本人集団のいずれにおいても、プラセボ群と比較して本薬 15 mg 群及び 30 mg 群で発現割合が高い傾向が認められた。また、認められた肝障害はいずれも非重篤であった。

表 54 維持期の肝障害の発現状況の要約
(M14-430 試験 SS1 〈コホート 1〉、安全性解析対象集団)

	全集団			日本人集団		
	プラセボ群 (223 例)	本薬 15 mg 群 (221 例)	本薬 30 mg 群 (229 例)	プラセボ群 (11 例)	本薬 15 mg 群 (12 例)	本薬 30 mg 群 (14 例)
全事象	0.9 (2)	3.2 (7)	4.8 (11)	0	8.3 (1)	7.1 (1)
AST 増加	0.4 (1)	0.9 (2)	2.6 (6)	0	0	7.1 (1)
ALT 増加	0	1.4 (3)	1.7 (4)	0	0	7.1 (1)
高トランスアミナーゼ血症	0	0	0.9 (2)	0	0	0
脂肪肝	0.4 (1)	0.9 (2)	0.4 (1)	0	8.3 (1)	0
血中ビリルビン増加	0.4 (1)	0	0.4 (1)	0	0	0
肝臓血管腫	0	0	0.4 (1)	0	0	0
肝機能異常	0	0.5 (1)	0	0	0	0
高ビリルビン血症	0	0.5 (1)	0	0	0	0
非アルコール性脂肪性肝疾患	0	0.5 (1)	0	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇	0	0.5 (1)	0	0	0	0

発現割合% (例数)
MedDRA ver.24.0

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肝障害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症例が M14-431 試験のパート 1 の本薬 45 mg 群の 1 例²⁶⁾ 及び M14-430 試験 SS1 のコホート 1 の本薬 30 mg 群の 1 例²⁷⁾ に認められた。

機構は、以下のように考える。

²⁶⁾ 41 歳、外国人女性。本薬投与開始後 57 日目に AST 及び ALT がそれぞれ基準値上限の 2.9 倍超及び 5.8 倍超に上昇した。64 日目に AST 及び ALT のいずれも改善傾向を認めたものの、「胆石症」が発現し、本薬の投与は一旦中断された。本薬投与開始後 65 日目に ALT の再上昇及び総ビリルビンの上昇を認め、Hy's law の臨床検査値の基準 (AST 又は 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) に該当した。入院時の経腹超音波及び超音波内視鏡所見に基づき、検査値の異常は「胆石症」(胆石の通過) によるものと判断され、「胆石症」の症状消失に続いて、本薬投与開始後 77 日目に AST 及び総ビリルビンは基準値まで、ALT は基準値近くまで改善した。AST、ALT 及び総ビリルビンの最大値は、それぞれ基準値上限の 26.3 倍超、18.5 倍超及び 2.1 倍超 (いずれも本薬投与開始後 65 日目) であった。

²⁷⁾ 41 歳、外国人男性、[] の既往歴を有していた。本薬投与開始後 312 日目 (維持期 228 日目) に Hy's law の臨床検査値の基準 (AST 又は 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) に該当した。肝酵素上昇は有害事象として報告されず、本薬の投与は継続されたものの、以降更なる上昇はなく、改善を認めた。

肝障害の発現状況について、M14-431 試験、M14-433 試験及び M14-430 試験 SS1 において、肝障害の発現は少なく、臨床上大きな問題は認められていないことを確認した。ただし、維持期において、プラセボ群と比較して本薬各群の肝障害の発現割合が高い傾向を認めていること等から、既承認効能と同様に、CD においても引き続き添付文書で肝障害について注意喚起する必要がある。

7.R.3.3.6 貧血について

申請者は、CD 患者における貧血²⁸⁾の発現状況について、以下のように説明している。

導入期について、M14-431 試験（パート 1）及び M14-433 試験（パート 1）の併合解析データにおける貧血の発現状況は、表 55 のとおりであった。全集団及び日本人集団において、プラセボ群と比較して本薬 45 mg 群の貧血の発現割合は高い傾向が認められた。Grade 3 以上のヘモグロビン減少は、プラセボ群 1.4%（5/347 例）、本薬 45 mg 群 2.7%（18/670 例）に認められた。また、重篤な貧血は、プラセボ群で 1 例（貧血）、本薬 45 mg 群で 2 例（貧血、鉄欠乏性貧血各 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。

表 55 導入期の貧血の発現状況の要約
(M14-431 試験〈パート 1〉及び M14-433 試験〈パート 1〉の併合、安全性解析対象集団)

	全集団		日本人集団	
	プラセボ群 (347 例)	本薬 45 mg 群 (674 例)	プラセボ群 (20 例)	本薬 45 mg 群 (39 例)
全事象	5.5 (19)	7.4 (50)	5.0 (1)	10.3 (4)
貧血	5.2 (18)	5.6 (38)	5.0 (1)	5.1 (2)
鉄欠乏性貧血	0.3 (1)	1.0 (7)	0	0
ヘモグロビン減少	0	0.3 (2)	0	5.1 (2)
葉酸欠乏性貧血	0	0.1 (1)	0	0
慢性疾患の貧血	0	0.1 (1)	0	0
正球性貧血	0	0.1 (1)	0	0
ヘマトクリット減少	0	0.1 (1)	0	0

発現割合% (例数)
MedDRA ver.24.0

維持期について、M14-430 試験 SS1（コホート 1）における貧血の発現状況は、表 56 のとおりであった。全集団及び日本人集団のいずれにおいても、プラセボ群と比較して本薬 15 mg 群及び 30 mg 群で発現割合が高い傾向は認められなかった。Grade 3 以上のヘモグロビン減少は、プラセボ群 2.3%（5/218 例）、本薬 15 mg 群 1.4%（3/219 例）、本薬 30 mg 群 3.5%（8/229 例）に認められた。また、重篤な貧血は、プラセボ群で 1 例（貧血）、本薬 30 mg 群で 2 例（貧血 2 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。

²⁸⁾ 「非溶血性及び非再生不良性貧血」(CMQ) に分類された以下の事象 (PT)。軽症型サラセミア、悪性貧血、ヘモグロビン異常、高悪性度 B 細胞リンパ腫、巨赤芽球性貧血、賦形剤に対する反応、平均赤血球容積減少、新生児貧血、鉄芽球性貧血、平均赤血球容積増加、蛋白欠乏性貧血、出血性副腎梗塞、腹腔動脈瘤、慢性疾患の貧血、白赤芽球性貧血、妊娠貧血、網状赤血球ヘモグロビン等量、自己免疫性溶血性貧血、ヘマトクリット異常、貧血、球状赤血球性貧血、低色素性貧血、失血性貧血、ヘマトクリット減少、先天性貧血、高色素性貧血、気管支動脈瘤、正色素性正球性貧血、ABO 血液型不確定、術後貧血、鉄欠乏性貧血、葉酸欠乏性貧血、大球性貧血、単系統の異形成を伴う不応性血球減少症、ビタミン B12 欠乏性貧血、腎性貧血、欠乏性貧血、腸間膜動脈瘤、小球性貧血、常染色体劣性巨赤芽球性貧血、裂肛出血、末梢動脈瘤破裂、赤血球検査異常、ヘモグロビン減少、遺伝性鉄芽球性貧血、貧血性低酸素症、悪性疾患下の貧血、ビタミン B6 欠乏性貧血、胆管血管瘻、平均赤血球容積異常、心機能障害、正色素性貧血、免疫性汎血球減少症、血液希釈導入法、正球性貧血、網状赤血球ヘモグロビン減少、壊血病性貧血。

表 56 維持期の貧血の発現状況の要約
(M14-430 試験 SS1 (コホート1)、安全性解析対象集団)

	全集団			日本人集団		
	プラセボ群 (223 例)	本薬 15 mg 群 (221 例)	本薬 30 mg 群 (229 例)	プラセボ群 (11 例)	本薬 15 mg 群 (12 例)	本薬 30 mg 群 (14 例)
全事象	5.8 (13)	5.4 (12)	4.4 (10)	0	8.3 (1)	0
貧血	5.4 (12)	3.2 (7)	3.5 (8)	0	0	0
鉄欠乏性貧血	0.4 (1)	1.4 (3)	0.9 (2)	0	8.3 (1)	0
ヘモグロビン減少	0	0.5 (1)	0	0	0	0
小球性貧血	0	0.5 (1)	0	0	0	0

発現割合% (例数)

MedDRA ver.24.0

機構は、以下のように考える。

貧血の発現状況について、M14-431 試験、M14-433 試験及び M14-430 試験 SS1 において、本薬各群とプラセボ群を比較して臨床的に問題となるような違いはないことを確認した。ただし、既承認効能では貧血（ヘモグロビン減少）が添付文書で注意喚起されていることを踏まえると、既承認効能と同様に、CD においても引き続き添付文書で貧血（ヘモグロビン減少）について注意喚起する必要がある。

7.R.3.3.7 好中球減少症について

申請者は、CD 患者における好中球減少症²⁹⁾の発現状況について、以下のように説明している。

導入期について、M14-431 試験（パート1）及び M14-433 試験（パート1）の併合解析データにおける好中球減少症の発現状況は、表 57 のとおりであった。全集団及び日本人集団において、好中球減少症の発現割合は低く、プラセボ群と本薬 45 mg 群の好中球減少症の発現割合に大きな差異は認められなかった。Grade 3 以上の好中球数減少は、プラセボ群では認められず、本薬 45 mg 群 0.9% (6/670 例) に認められた。また、認められた好中球減少症はいずれも非重篤であった。

表 57 導入期の好中球減少症の発現状況の要約
(M14-431 試験 (パート1) 及び M14-433 試験 (パート1) の併合、安全性解析対象集団)

	全集団		日本人集団	
	プラセボ群 (347 例)	本薬 45 mg 群 (674 例)	プラセボ群 (20 例)	本薬 45 mg 群 (39 例)
全事象	0.3 (1)	2.1 (14)	0	2.6 (1)
好中球減少症	0.3 (1)	1.2 (8)	0	2.6 (1)
好中球数減少	0	0.9 (6)	0	0

発現割合% (例数)

MedDRA ver.24.0

維持期について、M14-430 試験 SS1 (コホート1) における好中球減少症の発現状況は、表 58 のとおりであった。全集団において好中球減少症の発現割合は低く、日本人集団においても同様であった。全集団及び日本人集団のいずれにおいても、プラセボ群と比較して本薬 15 mg 群及び 30 mg 群で発現が多い傾向は認められなかった。Grade 3 以上の好中球数減少は、プラセボ群では認められず、本薬 15 mg 群 0.9% (2/218 例)、本薬 30 mg 群 2.2% (5/229 例) に認められた。また、認められた好中球減少症はいずれも非重篤であった。

²⁹⁾ 「血液学的毒性—好中球減少症」(CMQ) に分類された以下の事象 (PT)。無顆粒球症、自己免疫性好中球減少症、杆状核好中球数減少、杆状核好中球百分率減少、良性民族性好中球減少症、周期性好中球減少症、発熱性好中球減少症、顆粒球数減少、顆粒球異常、顆粒球成熟停止、顆粒球減少症、新生児顆粒球減少症、特発性好中球減少症、後骨髄球数減少、単芽球数減少、骨髄芽球数減少、骨髄芽球百分率減少、骨髄球数減少、骨髄球百分率減少、骨髄系成熟停止、好中球減少症、新生児好中球減少症、好中球減少性感染、好中球減少性敗血症、好中球数異常、好中球数減少、好中球百分率減少、前骨髄球数減少。

表 58 維持期の好中球減少症の発現状況の要約
(M14-430 試験 SS 1 (コホート 1)、安全性解析対象集団)

	全集団			日本人集団		
	プラセボ群 (223 例)	本薬 15 mg 群 (221 例)	本薬 30 mg 群 (229 例)	プラセボ群 (11 例)	本薬 15 mg 群 (12 例)	本薬 30 mg 群 (14 例)
全事象	0.4 (1)	0.9 (2)	2.2 (5)	0	0	14.3 (2)
好中球数減少	0.4 (1)	0.9 (2)	1.3 (3)	0	0	14.3 (2)
好中球減少症	0	0	0.9 (2)	0	0	0

発現割合% (例数)
MedDRA ver.24.0

機構は、以下のように考える。

好中球減少の発現状況について、M14-431 試験、M14-433 試験及び M14-430 試験 SS1 において、好中球減少の発現は少なく、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、既承認効能では好中球減少が添付文書で注意喚起されていることを踏まえると、既承認効能と同様に、CD においても引き続き添付文書で好中球減少について注意喚起する必要がある。

7.R.3.3.8 リンパ球減少症について

申請者は、CD 患者におけるリンパ球減少症³⁰⁾の発現状況について、以下のように説明している。

導入期について、M14-431 試験 (パート 1) 及び M14-433 試験 (パート 1) の併合解析データにおけるリンパ球減少症の発現状況は、表 59 のとおりであった。全集団においてリンパ球減少症の発現割合は低く、日本人集団においても同様であった。全集団及び日本人集団のいずれにおいても、プラセボ群と本薬 45 mg 群のリンパ球減少症の発現割合に大きな差異は認められなかった。Grade 3 以上のリンパ球数減少は、プラセボ群 2.0% (7/346 例)、本薬 45 mg 群 2.2% (15/669 例) に認められた。また、認められたリンパ球減少症はいずれも非重篤であった。

表 59 導入期のリンパ球減少症の発現状況の要約
(M14-431 試験 (パート 1) 及び M14-433 試験 (パート 1) の併合、安全性解析対象集団)

	全集団		日本人集団	
	プラセボ群 (347 例)	本薬 45 mg 群 (674 例)	プラセボ群 (20 例)	本薬 45 mg 群 (39 例)
全事象	2.3 (8)	1.6 (11)	5.0 (1)	7.7 (3)
リンパ球数減少	1.7 (6)	1.0 (7)	0	7.7 (3)
リンパ球減少症	0.6 (2)	0.6 (4)	5.0 (1)	0

発現割合% (例数)
MedDRA ver.24.0

維持期について、M14-430 試験 SS1 (コホート 1) におけるリンパ球減少症の発現状況は、表 60 のとおりであった。全集団においてリンパ球減少症の発現割合は低く、日本人集団においても同様であった。全集団及び日本人集団のいずれにおいても、プラセボ群と比較して本薬 15 mg 群及び 30 mg 群で発現が多い傾向は認められなかった。Grade 3 以上のリンパ球数減少は、プラセボ群 1.8% (4/218 例)、本薬 15 mg 群 3.7% (8/218 例)、本薬 30 mg 群 3.9% (9/229 例) に認められた。また、認められたリンパ球減少症はいずれも非重篤であった。

³⁰⁾ 「血液学的毒性—リンパ球減少症」(CMQ) に分類された以下の事象 (PT)。B リンパ球数減少、リンパ球枯渇、B リンパ球異常、T リンパ球数異常、リンパ球減少症、リンパ球百分率減少、リンパ球/単球比率減少、形質細胞減少、CD4 リンパ球異常、形質細胞障害、CD8 リンパ球減少、リンパ球百分率異常、リンパ球数異常、リンパ球数減少、形質細胞欠損、CD4 リンパ球減少、T リンパ球数減少、CD8 リンパ球異常、全血球数、CD19 リンパ球減少。

表 60 維持期のリンパ球減少症の発現状況の要約
(M14-430 試験 SS1 (コホート 1)、安全性解析対象集団)

	全集団			日本人集団		
	プラセボ群 (223 例)	本薬 15 mg 群 (221 例)	本薬 30 mg 群 (229 例)	プラセボ群 (11 例)	本薬 15 mg 群 (12 例)	本薬 30 mg 群 (14 例)
全事象	4.5 (10)	1.8 (4)	3.9 (9)	9.1 (1)	0	14.3 (2)
リンパ球数減少	2.2 (5)	0.5 (1)	3.5 (8)	9.1 (1)	0	14.3 (2)
リンパ球減少症	2.2 (5)	1.4 (3)	0.4 (1)	0	0	0
リンパ球百分率減少	0	0.5 (1)	0	0	0	0

発現割合% (例数)

MedDRA ver.24.0

機構は、以下のように考える。

リンパ球減少の発現状況について、M14-431 試験、M14-433 試験及び M14-430 試験 SS1 において、好中球減少の発現は少なく、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、既承認効能ではリンパ球減少が添付文書で注意喚起されていることを踏まえると、既承認効能と同様に、CD においても引き続き添付文書でリンパ球減少について注意喚起する必要がある。

7.R.3.3.9 消化管穿孔について

申請者は、提出された国際共同第 III 相試験 (M14-431 試験、M14-433 試験及び M14-430 試験 SS1) において、CD 患者における消化管穿孔³¹⁾の発現状況について、以下のように説明している。

導入期について、M14-431 試験 (パート 1) 及び M14-433 試験 (パート 1) の併合解析データにおける消化管穿孔は、本薬 45 mg 群の 1 例 (腸管穿孔) に認められ、重篤な副作用とされ、本薬の中止に至り、転帰は未回復であった。当該症例は外国人症例であった。

維持期について、M14-430 試験 SS1 (コホート 1) における消化管穿孔は、プラセボ群の 1 例 (回腸穿孔)、本薬 15 mg 群の 1 例 (腸管穿孔)、本薬 30 mg 群の 1 例 (小腸穿孔) に認められ、いずれも重篤であったものの、治験薬との因果関係は否定された。当該症例は外国人症例であった。

また、提出されたすべての国際共同第 III 相試験 (M14-431 試験、M14-433 試験及び M14-430 試験) において、本薬投与による重篤な副作用とされた消化管穿孔を発現した被験者の詳細は表 61 のとおりであった。

³¹⁾ 「消化管の穿孔」 (SMQ (狭義)) のうち、メディカルレビューで判定された事象。

表 61 本薬投与による重篤な副作用とされた消化管穿孔を発現した被験者の一覧

試験名	発現時期 (群)	年齢	性	人種	PT ^{a)}	重症度	本薬投与 日数 (日) ^{b)}	持続 期間 (日)	本薬の 処置	転帰
M14-431 試験	導入期 (45 mg 群)	2	女	外国人	腸管穿孔	重度	64	-	中止	未回復
	延長投与期 (プラセボ/45 mg 群)	3	女	外国人	回腸穿孔	重度	59	7	中止	回復
	延長投与期 (プラセボ/45 mg 群)	4	男	外国人	後腹膜膿瘍	重度	92	-	中止	未回復
M14-433 試験	延長投与期 (プラセボ/45 mg 群)	4	女	日本人	腸管穿孔	重度	13	-	中止	未回復
M14-430 試験 SS2	継続投与期 ^{c)}	2	男	外国人	腸管穿孔	重度	654	-	中止	未回復
	非盲検移行後 (30 mg 群)				腹膜炎	重度				

- : データカットオフ時点で未回復

a) MedDRA ver.24.0

b) 本薬が投与された日数

c) M14-430 試験 SS1 のコホートで 15 mg 群であった。

機構は、以下のように考える。

CD 患者を対象とした臨床試験において消化管穿孔の発現は少なかったものの、本薬投与による重篤な副作用とされた消化管穿孔が認められており、既承認効能では消化管穿孔が添付文書で注意喚起されていること等を踏まえると、既承認効能と同様に、CD においても引き続き添付文書で消化管穿孔について注意喚起する必要がある。

7.R.3.3.10 静脈血栓塞栓症について

申請者は、CD 患者における静脈血栓塞栓症³²⁾の発現状況について、以下のように説明している。

導入期について、M14-431 試験（パート 1）及び M14-433 試験（パート 1）の併合解析データにおける静脈血栓塞栓症は認められなかった。

維持期について、M14-430 試験 SS1（コホート 1）における静脈血栓塞栓症は認められなかった。

また、提出されたすべての国際共同第 III 相試験（M14-431 試験、M14-433 試験及び M14-430 試験）において、本薬投与による重篤な副作用とされた静脈血栓閉塞症を発現した被験者の詳細は表 62 のとおりであった。

表 62 本薬投与による重篤な副作用とされた静脈血栓閉塞症を発現した被験者の一覧

試験名	発現時期 (群)	年齢	性	人種	PT ^{a)}	重症度	本薬投与 日数 (日) ^{b)}	持続 期間 (日)	本薬の 処置	転帰
M14-430 試験 SS2	継続投与期 ^{c)} (30 mg 群)	5	男	外国人	深部静脈血栓症	重度	759	7	中止	回復
	継続投与期 ^{d)} (30 mg 群)	6	女	外国人	深部静脈血栓症 肺塞栓	重度	562	5	継続	中止

a) MedDRA ver.24.0

b) 本薬が投与された日数

c) M14-430 試験 SS1 のコホート 1 で 30 mg 群であった。

d) M14-430 試験 SS1 のコホート 1 で 30 mg 群であった。

機構は、以下のように考える。

CD 患者を対象とした臨床試験において静脈血栓閉塞症の発現は少なかったものの、本薬投与による

³²⁾ 深部静脈血栓症及び肺塞栓症

重篤な副作用とされた静脈血栓閉塞症が認められており、既承認効能では静脈血栓閉塞症が添付文書で注意喚起されていることを踏まえると、既承認効能と同様に、CD においても引き続き添付文書で静脈血栓閉塞症について注意喚起する必要がある。

7.R.3.3.11 悪性腫瘍について

申請者は、CD 患者における悪性腫瘍³³⁾の発現状況について、以下のように説明している。

導入期について、M14-431 試験（パート 1）及び M14-433 試験（パート 1）の併合解析データにおける悪性腫瘍（NMSC³⁴⁾及びリンパ腫³⁵⁾を含む）は認められなかった。

維持期について、M14-430 試験 SS1（コホート 1）における悪性腫瘍の発現状況は、表 63 のとおりであった。全集団において悪性腫瘍の発現割合は低く、日本人集団では悪性腫瘍は認められなかった。

表 63 維持期の悪性腫瘍の発現状況の要約
(M14-430 試験 SS1 (コホート 1)、安全性解析対象集団)

	全集団		
	プラセボ群 (223 例)	本薬 15 mg 群 (221 例)	本薬 30 mg 群 (229 例)
全事象	0	0.5 (1)	0.9 (2)
結腸腺癌	0	0	0.4 (1)
乳腺浸潤性小葉癌	0	0	0.4 (1)
遠隔転移を伴う卵巣癌	0	0.5 (1)	0

発現割合% (例数)

MedDRA ver.24.0

提出されたすべての国際共同第 III 相試験（M14-431 試験、M14-433 試験及び M14-430 試験 SS1）のうち、上記以外の悪性腫瘍の発現状況については表 64 のとおりであった。

³³⁾ 「悪性腫瘍」 (SMQ) に該当する事象。

³⁴⁾ 「悪性皮膚腫瘍」 (SMQ (狭義)) から「黒色腫」 (CMQ) を除く。

³⁵⁾ 「悪性リンパ腫」 (SMQ) に該当する事象。

表 64 悪性腫瘍を発現した被験者の一覧
(M14-431 試験〈パート1〉、M14-433〈パート1〉及びM14-430 試験 SS 1〈コホート1〉以外)

試験名	発現時期 (群)	年齢	性	人種	PT ^{a)}	本薬投与 日数 (日) ^{b)}	持続 期間 (日)	本薬の 処置	転帰
M14-430 試験 SS2	維持期 非盲検移行後 (コホート1 15 mg 群)	7	男	外国人	皮膚有棘細胞癌	183	48	継続	回復
	維持期 盲検下 (コホート3 30mg 群)	5	男	外国人	基底細胞癌	372	22	継続	回復
	継続投与期 ^{c)} (30mg 群)	3	男	外国人	扁平上皮癌	904	44	継続	回復
	継続投与期 ^{d)} (30mg 群)	5	女	外国人	多形型悪性線維性 組織球腫	500	-	中止	未回復
	継続投与期 ^{e)} (プラセボ群)	3	女	外国人	乳管内増殖性病変	86	44	中止	回復
	継続投与期 ^{f)} (プラセボ群)	6	男	外国人	基底細胞癌	85	82	継続	回復
	継続投与期 ^{g)} 非盲検移行後 (30 mg 群)	4	男	外国人	悪性黒色腫	542	-	中止	未回復
	継続投与期 ^{h)} 非盲検移行後 (30 mg 群)	6	男	外国人	小細胞肺癌	1045	-	継続	未回復
	継続投与期 ⁱ⁾ 非盲検移行後 (30 mg 群)	1	女	外国人	神経内分泌腫瘍	225	143	中止	回復
	継続投与期 ^{j)} 非盲検移行後 (30 mg 群)	5	女	外国人	パーキットリンパ 腫	452	-	中止	未回復
継続投与期 ^{k)} 非盲検移行後 (30 mg 群)	6	男	外国人	皮膚有棘細胞癌	1139	1	継続	回復	
継続投与期 ^{l)} 非盲検移行後 (30 mg 群)	5	女	外国人	子宮内膜癌	805	-	中止	未回復	

a) MedDRA ver.24.0

b) 本薬が投与された日数

c) M14-430 試験 SS 1 のコホート 1 で 30 mg 群であった。

d) M14-430 試験 SS 1 のコホート 1 で 30 mg 群であった。

e) M14-430 試験 SS 1 のコホート 1 でプラセボ群であった。

f) M14-430 試験 SS 1 のコホート 1 でプラセボ群であった。

g) M14-430 試験 SS 1 のコホート 1 で 15 mg 群であった。

h) M14-430 試験 SS 1 のコホート 1 で 30 mg 群であった。

i) M14-430 試験 SS 1 のコホート 1 でプラセボ群であった。

j) M14-430 試験 SS 1 のコホート 2 でプラセボ群であった。

k) M14-430 試験 SS 1 のコホート 1 で 15 mg 群であった。

l) M14-430 試験 SS 1 のコホート 1 で 30 mg 群であった。

機構は、以下のように考える。

CD 患者を対象とした臨床試験において悪性腫瘍の発現件数は限られるものの、維持期の本薬各群で悪性腫瘍の発現が認められた。現時点では悪性腫瘍と本薬との関連性は明確ではないものの、既承認効能で悪性腫瘍が添付文書で注意喚起されていること等を踏まえると、既承認効能と同様に、CD においても引き続き添付文書で悪性腫瘍について注意喚起する必要がある。

7.R.3.3.12 心血管系事象について

申請者は、CD 患者における心血管系事象³⁶⁾の発現状況について、以下のように説明している。

導入期について、M14-431 試験（パート 1）及び M14-433 試験（パート 1）の併合解析データにおける心血管系事象は、プラセボ群の 1 例（一過性脳虚血発作）に認められ、重篤であったものの、治験薬との因果関係は否定された。日本人集団では心血管系事象は認められなかった。

維持期について、心血管事象は、M14-430 試験 SS1（コホート 1）において認められず、M14-430 試験 SS1 の非盲検に移行した 3 例（コホート 1 プラセボ群：非致死性脳卒中、心血管処置各 1 例、コホート 2 プラセボ群：非致死性心筋梗塞各 1 例）に認められ、いずれも重篤であったものの、治験薬との因果関係は否定された。日本人集団では心血管系事象は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

心血管系事象の発現状況について、M14-431 試験、M14-433 試験及び M14-430 試験 SS1 における情報を踏まえると、現時点では心血管系事象の発現は少なく、本薬各群とプラセボ群とを比較して臨床的に問題となるような違いはないことを確認した。

7.R.3.3.13 CPK 増加について

申請者は、横紋筋融解症・ミオパチーに関連する事象である CPK 増加の CD 患者における発現状況について、以下のように説明している。

導入期について、M14-431 試験（パート 1）及び M14-433 試験（パート 1）の併合解析データにおける血中 CPK 増加³⁷⁾の発現状況は、全集団でプラセボ群 1.2%（4/347 例）及び本薬 45 mg 群 3.0%（20/674 例）、並びに日本人集団でプラセボ群 0%（0/20 例）及び本薬 45 mg 群 2.6%（1/39 例）であり、プラセボ群と本薬 45 mg 群の血中 CPK 増加の発現割合に大きな差異は認められなかった。また、認められた血中 CPK 増加はいずれも非重篤であり、横紋筋融解症は認められなかった。臨床検査値としての CPK 値が Grade 3 以上となった件数はプラセボ群 0.6%（2/345 例）及び本薬 45 mg 群 2.4%（16/667 例）であった。

維持期について、M14-430 試験 SS1（コホート 1）における CPK 増加の発現状況は、全集団でプラセボ群 1.3%（3/223 例）、本薬 15 mg 群 2.3%（5/221 例）及び 30 mg 群 3.5%（8/229 例）、並びに日本人集団でプラセボ群 0%（0/11 例）、本薬 15 mg 群 0%（0/12 例）及び 30 mg 群 7.1%（1/14 例）であり、プラセボ群と本薬各群の血中 CPK 増加の発現割合に大きな差異は認められなかった。また、認められた血中 CPK 増加はいずれも非重篤であった。臨床検査値としての CPK 値が Grade 3 以上となった件数はプラセボ群 0.9%（2/216 例）、本薬 15 mg 群 1.4%（3/216 例）及び 30 mg 群 4.8%（11/229 例）であった。なお M14-430 試験 SS 2 では本薬 15 mg 群及び 30 mg でそれぞれ 1 例に横紋筋融解症が認められ、本薬 15 mg 群の 1 例は副作用とされたものの、本薬の投与を中止することなく回復した。

機構は、以下のように考える。

血中 CPK 増加の発現状況について、M14-431 試験、M14-433 試験及び M14-430 試験 SS1 において、認められた血中 CPK 増加はいずれも非重篤であり、臨床上大きな問題は認められていないことを確認した。

³⁶⁾ 主要心血管事象（心血管事象による死亡、非致死性心筋梗塞及び非致死性脳卒中）、原因未特定又は不明の死亡、その他の心血管事象（心血管手術、入院を必要とする不安定狭心症、心不全のための入院治療及び一過性脳虚血発作）、血栓症

³⁷⁾ PT

7.R.3.3.14 腎機能障害について

申請者は、CD 患者における腎機能障害³⁸⁾の発現状況について、以下のように説明している。

導入期について、M14-431 試験（パート 1）及び M14-433 試験（パート 1）の併合解析データにおける腎機能障害の発現状況は、全集団で本薬 45 mg 群の 2 例（急性腎障害、腎機能障害各 1 例）に、日本人集団で本薬 45 mg 群の 1 例（腎機能障害）に認められ、いずれも非重篤であった。

維持期について、M14-430 試験 SS 1（コホート 1）における腎機能障害の発現状況は、全集団でプラセボ群の 2 例（急性腎障害 2 例）に認められ、うち 1 例が重篤であった。また、M14-430 試験 SS 2 において本薬 30 mg 群で重篤な腎機能障害が 1 例（急性腎障害）に認められたものの、本薬との因果関係は否定された。

機構は、以下のように考える。

腎機能障害の発現状況について、M14-431 試験、M14-433 試験及び M14-430 試験 SS1 における腎機能障害の発現は少なく、本薬各群とプラセボ群とを比較して臨床的に問題となるような違いはないことを確認した。

7.R.3.4 製造販売後の安全性情報

本薬の製造販売後の安全性情報について、申請者は以下のように説明している。

本薬は、2019 年 8 月 16 日（国際誕生日）に関節リウマチに対し、本薬 15 mg の 1 日 1 回投与が米国で初めて承認され、以後、70 カ国以上で承認されている。潰瘍性大腸炎、アトピー性皮膚炎、関節症性乾癬、強直性脊椎炎等に対しても承認されており、20 年 月 日時点で、推定累積市販後曝露数は 88,004 人年であった。本薬の承認されたすべての用量（15 mg、30 mg 及び 45 mg の 1 日 1 回投与）の安全性について、2019 年 8 月 16 日から 20 年 月 日までに入手した製造販売後の報告（自発報告、非自発的な報告及び文献報告）に基づき評価した。その結果、新たな安全性上の懸念は認められなかった。

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

7.R.4 臨床的位置付けについて

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。

本邦では、治療指針等に基づき、CD の活動期の薬物療法として、重症度に応じ 5-ASA 製剤、ステロイド、ステロイドの減量・離脱が困難な場合はアザチオプリン等の免疫調節薬に加え、治療抵抗性には生物学的製剤が使用される。維持期の薬物療法としては、5-ASA 製剤、免疫調節薬や寛解導入に用いられた生物学的製剤が使用される。

国際共同第 III 相導入期試験（M14-431 試験）は、生物学的製剤で効果不十分又は不耐容の中等症から重症の活動期 CD 患者（Bio-IR）を対象に、国際共同第 III 相導入期試験（M14-433 試験）は、Bio-IR に加え、従来の治療に対して効果不十分又は不耐容であるものの生物学的製剤に対する効果不十分又は不

³⁸⁾ 「急性腎不全」（SMQ（狭義））に該当する事象。

耐容ではない患者（non Bio-IR）も対象に含めて実施された。当該試験及び国際共同維持期試験（M14-430 試験 SS1）において、既存治療で効果不十分な中等症から重症の活動期 CD 患者に対する本薬の寛解導入効果及び維持効果は示され（7.R.2 参照）、安全性については既知の本薬の安全性プロファイルと同様であり、臨床上新たに問題となる点は認められなかった（7.R.3 参照）。

本薬の位置付けは、M14-431 試験、M14-433 試験及び M14-430 試験 SS1 の対象患者を踏まえると、既存の生物学的製剤と同様であり、生物学的製剤の使用歴の有無にかかわらず、栄養療法、既存治療薬（ステロイド、免疫調節薬、生物学的製剤等）による治療を行っても効果不十分な中等症から重症の活動期 CD 患者に対する新たな治療選択肢となると考える。

機構は、国際共同第 III 相試験（M14-431 試験、M14-433 試験及び M14-430 試験 SS1）の対象患者及び試験成績を踏まえると、本薬は本邦の治療指針に記載されている既存の生物学的製剤の位置付けと同様に、既存治療で効果不十分な中等症から重症の活動期 CD 患者に対する治療選択肢の一つとなると考える。

7.R.5 効能・効果について

機構は、本薬の効能・効果について、以下のように考える。

国際共同第 III 相導入期試験（M14-431 試験及び M14-433 試験）並びに国際共同第 III 相維持期試験（M14-430 試験 SS1）において、本薬の寛解導入効果及び維持効果はそれぞれ示され（7.R.2 参照）、これらの試験において得られた有効性を踏まえると安全性は許容可能であった（7.R.3 参照）。M14-431 試験、M14-433 試験及び M14-430 試験 SS1 の対象患者は、既存治療で効果不十分な中等症から重症の活動期 CD 患者であることから、機構は、本薬の効能・効果は、承認申請どおり、45 mg 錠については「中等症から重症の活動期クローン病の寛解導入療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）」、7.5 mg 錠、15 mg 錠及び 30 mg 錠については「中等症から重症の活動期クローン病の寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）」とすることが妥当である。また、既存治療については、効能・効果に関連する注意において、臨床試験における選択基準・除外基準を踏まえ、「過去の治療において、栄養療法、他の薬物療法（ステロイド、免疫調節薬又は生物製剤）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合」に投与する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。

第 II 相導入期試験（M13-740 試験）から得られた有効性及び安全性に係るデータ並びに母集団薬物動態モデル³⁹⁾に基づき推定された血漿中本薬濃度データを用いて、曝露-反応解析を実施した。その結

³⁹⁾ 健康成人又は関節リウマチ患者を対象とした第 I 相試験（M13-401 試験、M13-543 試験及び M13-845 試験）、関節リウマチ患者を対象とした第 II 相試験（M13-537 試験及び M13-550 試験）及び CD 患者を対象とした第 II 相試験（M13-740 試験）で得られた本薬の即放性製剤投与時の血漿中本薬濃度のデータ（合計 753 例、7,175 測定点）を用いて、母集団薬物動態解析（使用ソフトウェア：NONMEM version 7.3）が実施され、即放性製剤の母集団薬物動態モデルが構築された。即放性製剤の母集団薬物動態モデルのクリアランス及び分布容積パラメータ並びに共変量を用いた上で、本薬の徐放性製剤と即放性製剤を比較した相対的バイオアベイラビリティ試験である M14-680 試験（「リンヴォック錠 7.5 mg、同錠 15 mg」審査報告書〈令和元年 11 月 14 日〉）より得られた血漿中本薬濃度のデータ（71 例、3,479 測定点）に基づき徐放性製剤の吸収パラメータを予測し、徐放性製剤の母集団薬物動態モデルを構築した。なお、即放性製剤に関してはラグ時間を有する 1 次吸収過程を含む 2-コンパートメントモデル、徐放性製剤に関してはラグ時間を有する 0 次及び 1 次混合吸収過程を含む 2 コンパートメントモデルにより記述された。

果、徐放性製剤 45 mg 1 日 1 回投与を下回る用量（30 mg 1 日 1 回投与）では 45 mg 1 日 1 回投与と比較して有効性（臨床的評価項目及び内視鏡的評価項目）が減弱する一方、45 mg 1 日 1 回投与を超える用量（60 mg 1 日 1 回投与）では有効性の増強はわずかであると予測された。本薬投与 16 週時における安全性に関しては、ヘモグロビンのベースラインからの 2 g/dL 以上の減少、Grade 2/3 のリンパ球減少症、带状疱疹、肺炎及び重篤な感染症のいずれにおいても、本薬血漿中曝露量との間に特段の相関関係は認められなかった。

以上より、本薬の徐放性製剤 45 mg を 1 日 1 回経口投与は、導入期における用法・用量として有効性、安全性及び被験者の利便性の観点から至適と考えられ、第 III 相導入期試験（M14-431 試験及び M14-433 試験）における本薬の用法・用量に設定した。その結果、M14-431 試験及び M14-433 試験のいずれにおいても、本薬 45 mg 群のプラセボ群に対する優越性が示され（7.R.2.1.1 参照）、安全性も許容可能であったこと（7.R.3 参照）から、第 III 相寛解導入期試験（M14-431 試験及び M14-433 試験）に準じて、本薬の導入期における用法・用量を本薬 45 mg を 1 日 1 回経口投与と設定することとした。

機構は、本薬の導入期の用法・用量について、国際共同第 III 相導入期試験（M14-431 試験及び M14-433 試験）に準じて本薬 45 mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与とすることは妥当と考える。

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・用量について、以下のように説明している。

国際共同第 III 相導入期試験（M14-431 試験及び M14-433 試験）の本薬の用法・用量は 45 mg を 1 日 1 回投与と設定したことから、国際共同第 III 相維持期試験（M14-430 試験 SS 1）の用法・用量は導入期より低い用量とすることが適切と考え、本薬 15 mg 及び 30 mg を 1 日 1 回と設定した。

M14-430 試験 SS 1 の主要評価項目について、プラセボ群との群間差は、本薬 15 mg 群と比較して 30 mg 群の方が大きいものの、①本薬 15 mg 群及び 30 mg 群のいずれもプラセボ群に対する優越性が検証され、本薬 15 mg 群で得られた有効性の結果も臨床的に十分意義があるものと考えられること、及び②維持期では本薬が長期にわたり投与されることから、安全性に配慮し本薬の通常用量としては 15 mg を 1 日 1 回とすることが適切と考えた。ただし、主要評価項目である臨床的寛解率及び内視鏡的改善率について、疾患活動性が高い被験者（CDAI スコアが 300 超）では、本薬 30 mg 群は 15 mg 群より高かったこと（7.R.2.2.3 参照）を考慮すると、30 mg を 1 日 1 回投与することが適切である患者も存在することが想定され、患者の状態に応じて 30 mg を 1 日 1 回投与することができると設定すべきと考える。

機構は、以下のように考える。

国際共同第 III 相維持期試験（M14-430 試験 SS 1）において、主要評価項目について本薬 15 mg 及び 30 mg 群のいずれもプラセボ群に対する優越性が示され（7.R.2.2.1 参照）、当該試験において得られた有効性を踏まえると安全性は許容可能であったこと（7.R.3 参照）、及び一定の有効性が認められる用量範囲内では低用量を選択し曝露を減らすことが適切であることから、維持療法における通常の用法・用量として、本薬 15 mg を 1 日 1 回経口投与と設定することは妥当である。また、患者の状態に応じて本薬 30 mg を 1 日 1 回投与することができると設定することは妥当である。なお、高齢者では、既承認効能の臨床試験において非高齢者と比較して重篤な感染症等の有害事象の発現率の上昇が認められていること、アトピー性皮膚炎及び潰瘍性大腸炎患者を対象とした臨床試験において、65 歳以上の患者では 15 mg

と比較して、30 mg で重篤な有害事象の発現率の上昇が認められていることから、現行の添付文書において、患者の状態を観察しながら用量に留意して慎重に投与するよう注意喚起されている。国際共同第 III 相維持期試験（M14-430 試験 SS 1）でコホート 1 に組み入れられた 65 歳以上の集団について、症例数が限られていることに留意する必要はあるものの、重篤な有害事象の 100 人年あたりの発現件数⁴⁰⁾は、本薬 30 mg 群では本薬 15 mg 群よりも多い傾向が認められたこと（重篤な有害事象：本薬 15 mg 群 10.2 及び本薬 30 mg 群 49.4）を踏まえると、CD においても同様に、高齢者では用量に留意するよう注意喚起することが妥当である。

7.R.6.3 投与継続の判断時期について

申請者は、投与継続の判断時期について、以下のように説明している。

国際共同第 III 相導入期試験（M14-431 試験及び M14-433 試験）では、12 週時に臨床的改善の基準を満たした患者が第 III 相維持期試験（M14-430 試験 SS 1）に移行した。M14-431 試験（パート 1）及び M14-433 試験（パート 1）のいずれの主要評価項目（co-primary endpoints）についても、本薬 45 mg 群のプラセボ群に対する優越性が示されたことから、12 週は本薬の導入期の期間として適切と考えた。

一方、M14-431 試験（パート 1 及びパート 2）及び M14-433 試験（パート 1）で本薬投与開始後 12 週時に臨床的改善の基準を満たさなかった被験者は、12 週間の延長投与期である M14-431 試験のパート 3 及び M14-433 試験のパート 2 にそれぞれ移行し、本薬投与開始後 24 週まで本薬 30 mg を 1 日 1 回経口投与した。これらを併合した患者集団における本薬投与開始後 24 週時の臨床的改善率は 52.7%（64/122 例）であり、M14-431 試験のパート 1 及び M14-433 試験のパート 1 における本薬投与開始後 12 週時の臨床的改善率がそれぞれ 65.1%（211/324 例）及び 76.4%（267/350 例）であったことを考慮すると、本薬投与開始後 12 週時に臨床的改善の基準を満たさなかった患者に対して、さらに本薬 30mg を 1 日 1 回 12 週間投与（本薬投与開始後 24 週まで）することで臨床的改善が期待できると考えた。

また、延長投与期に移行した被験者について、M14-431 試験（パート 3 の本薬 45 mg/30 mg 群）並びに M14-433 試験（パート 2 の本薬 45 mg/30 mg 群）の併合解析データにおける本薬投与開始から 12 週時及び 24 週時までの有害事象は表 65 のとおりであり、本薬投与開始から 12 週時までと 24 週時までを比較して大きな差異は認められなかった。なお、投与中止に至った有害事象については、本薬投与開始から 12 週時までと比較して 24 週時までの方が発現件数が多い傾向が認められ、その内訳はクローン病 8 例、白血球減少症、腹部膿瘍及び急性腎不全各 1 例であった。

表 65 延長投与期に移行した被験者における本薬投与開始後 12 週時及び 24 週時までの有害事象の発現状況（M14-431 試験〈パート 3〉及び M14-433 試験〈パート 2〉の併合、安全性解析対象集団）

	本薬 45 mg/30 mg 群 (142 例)	
	本薬投与開始から 12 週時まで	本薬投与開始から 24 週時まで
全有害事象	301 (917.0)	517 (833.9)
全副作用	128 (390.0)	183 (295.2)
重篤な有害事象	17 (51.8)	40 (64.5)
重篤な副作用	4 (12.2)	10 (16.1)
投与中止に至った有害事象	1 (3.0)	11 (17.7)
死亡	0	1 (1.6)

発現件数 (100 人年あたりの発現件数)

以上より、本薬 45 mg を 1 日 1 回 12 週間投与後、本薬 30 mg を 1 日 1 回 12 週間投与しても臨床反応が得られない場合には本薬の投与を中止し、他の治療法への切替えを考慮することが適切と考えた。

⁴⁰⁾ M14-430 試験 SS 2 における発現を含む（脚注 6 及び脚注 19 参照）

機構は、12週間の導入期で臨床症状の改善が認められない場合、本薬 30 mg を 1 日 1 回投与することは可能と考えるものの、本薬投与開始後 24 週までに臨床反応が得られない場合には本薬の投与を中止し、他の治療法への切替えを考慮することが妥当と考える。

7.R.6.4 腎機能障害を有する患者における用量調節について

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

申請者は以下のように説明した。

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

軽度又は中等度の腎機能障害を有する CD 患者については、母集団薬物動態解析モデル (6.2.1 参照) における本薬の C_{max} は腎機能が正常な被験者と比較してそれぞれ 13% 及び 24% 高値を示し、 C_{avg} はそれぞれ 11% 及び 15% 高値を示すと予測されたが、臨床的に問題のある上昇ではないと考える。したがって、軽度又は中等度の腎機能障害を有する CD 患者に対する本薬の用量調節は不要と考える。

高度の腎機能障害を有する CD 患者については、CD 患者を対象とした臨床試験に組み入れられておらず、本薬の薬物動態及び安全性に関するデータは得られていない。高度の腎機能障害を有する CD 患者における曝露量の増加が、海外第 I 相試験 (M13-551 試験) における曝露量の増加と同程度であると想定した場合、本薬 30 mg 投与時の曝露量は、CD 患者を対象とした臨床試験の導入期で安全性が確認された曝露量の範囲内となることが予測されるが、本薬 45 mg 投与時の曝露量は、この範囲を超える可能性がある。また、本薬 15 mg 投与時の曝露量は、CD 患者を対象とした臨床試験の維持期で安全性が確認された曝露量の範囲内となることが予測されるが、本薬 30 mg 投与時の曝露量は、この範囲を超える可能性がある。したがって、高度の腎機能障害を有する CD 患者に対する本薬の用量は、既承認効能である潰瘍性大腸炎における設定と同様に、導入療法では本薬 30 mg を 1 日 1 回投与とし、維持療法では本薬 30 mg は投与しないよう、添付文書に注意喚起することが適切と考える。

機構は、以下のように考える。

腎機能障害を有する CD 患者に対する本薬の用量について、申請者の説明は妥当と考える。なお、高度の腎機能障害を有する CD 患者に対する本薬の投与経験がないこと等から、製造販売後調査等において、腎機能障害を有する患者における安全性等について情報収集することが適切である。

7.R.6.5 強い CYP3A4 阻害作用を有する薬剤を投与中の患者における用量調節について

申請者は、強い CYP3A4 阻害作用を有する薬剤を投与中の CD 患者における薬物動態について、以下のとおり説明している。

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

強い CYP3A4 阻害作用を有する薬剤を投与中の患者については、CD 患者を対象とした臨床試験では

除外されており、本薬の薬物動態及び安全性に関するデータは得られていない。強いCYP3A4阻害作用を有する薬剤を投与中のCD患者における曝露量の増加が海外第I相試験（M13-401試験）における曝露量の増加と同程度であると想定した場合、本薬30mg投与時の曝露量は、CD患者を対象とした臨床試験の導入期で安全性が確認された曝露量の範囲内となることが予測されるが、本薬45mg投与時の曝露量は、この範囲を超える可能性がある。また、本薬15mg投与時の曝露量は、CD患者を対象とした臨床試験の維持期で安全性が確認された曝露量の範囲内となることが予測されるが、本薬30mg投与時の曝露量は、この範囲を超える可能性がある。したがって、強いCYP3A4阻害作用を有する薬剤を投与中のCD患者における本薬の用量は、既承認効能である潰瘍性大腸炎における設定と同様に、導入療法では本薬30mgを1日1回投与とし、維持療法では本薬30mgは投与しないよう、添付文書に注意喚起することが適切と考える。

機構は、以下のように考える。

強いCYP3A4阻害作用を有する薬剤を投与中のCD患者に対する本薬の用量について、申請者の説明は妥当である。なお、強いCYP3A4阻害作用を有する薬剤を投与中のCD患者に対する本薬の投与経験がないこと等から、製造販売後調査等において、強いCYP3A4阻害作用を有する薬剤を投与中の患者における安全性等について情報収集することが適切である。

7.R.7 既存のCD治療薬との併用について

申請者は、本薬と既存のCD治療薬との併用について以下のように説明している。

CD患者を対象に実施した臨床試験において、TNF α 阻害剤、インテグリン阻害剤、インターロイキン阻害剤等の生物学的製剤や他のJAK阻害剤、アザチオプリン等の免疫調節薬は併用を禁止しており、本薬とこれらCD治療薬を併用した際の有効性及び安全性は確立していない。したがって、添付文書において本薬と生物学的製剤や他のJAK阻害剤、アザチオプリン等の免疫調節薬との併用を避けるよう、添付文書で注意喚起をすることが適切と考える。

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

7.R.8 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後に表67のような特定使用成績調査を提示している。また、継続中の長期継続投与試験（M14-430試験）（実施予定期間20■年■月～20■年■月）について、CDに係る承認取得日より製造販売後臨床試験として実施し、長期投与時の安全性情報を収集するものとしている。

表 66 特定使用成績調査実施計画骨子 (案)

目的	CD 患者を対象に、使用実態下における本薬の安全性及び有効性を検討する
調査方法	中央登録方式
対象患者	既存治療で効果不十分な中等症から重症の活動性 CD 患者
目標症例数	安全性解析対象例数として 240 例
観察期間	64 週間
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・患者背景 ・結核検査歴及び抗結核薬投与の有無 ・肝炎ウイルス検査 ・ワクチン接種歴 ・本薬投与開始時の既往歴・合併症 ・CD に対する前治療歴 ・本薬の投与状況 ・妊娠授乳の有無 ・CD に対する併用薬剤・併用療法、CD 以外に対する併用薬剤 ・有害事象 ・有効性評価

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

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (CTD 5.3.5.1-3、CTD 5.3.5.1-4) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

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

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

以上

審査報告 (2)

令和5年5月22日

申請品目

[販売名]	①リンヴォック錠 7.5 mg、②同錠 15 mg、③同錠 30 mg、④同錠 45 mg
[一般名]	ウパダシチニブ水和物
[申請者]	アッヴィ合同会社
[申請年月日]	①②③令和4年8月10日、④令和5年4月4日

1. 審査内容

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

1.1 有効性について

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

1.2 安全性について

専門協議において、専門委員から以下のような意見が出され、審査報告(1)に記載した「7.R.3 安全性について」に関する機構の判断は支持された。

- ・ 本薬が長期に亘って使用され得ることを考慮すると、感染症や悪性腫瘍に関する注意喚起を行うことは重要であり、既承認効能と同様に、CDにおいても添付文書で注意喚起を行うとの機構の判断は妥当と考える。

1.3 効能・効果について

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

機構は、本薬のCDに係る効能・効果及び効能・効果に関連する注意を以下のとおり設定することが適切と判断した。

【効能・効果】

(リンヴォック錠 7.5 mg、同錠 15 mg、同錠 30 mg)

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

(リンヴォック錠 45 mg)

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

【効能・効果に関連する注意】

(リンヴォック錠 7.5 mg、同錠 15 mg、同錠 30 mg、同錠 45 mg)

〈クローン病〉

- ・ 過去の治療において、栄養療法、他の薬物療法（ステロイド、免疫調節薬又は生物製剤）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。

1.4 用法・用量について

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

機構は、本薬の CD に係る用法・用量及び用法・用量に関連する注意を以下のとおり設定することが適切と判断した。

【用法・用量】

(リンヴォック錠 7.5 mg、同錠 15 mg、同錠 30 mg)

導入療法では、通常、成人にはウパダシチニブとして 45 mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与する。

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

(リンヴォック錠 45 mg)

通常、成人にはウパダシチニブとして 45 mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与する。

【用法・用量に関連する注意】

(リンヴォック錠 7.5 mg、同錠 15 mg、同錠 30 mg、同錠 45 mg)

〈効能共通〉

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

〈クローン病〉

- ・ 強い CYP3A4 阻害剤と併用する場合は、導入療法では本剤 30 mg を 1 日 1 回投与すること。維持療法では本剤 30 mg は投与しないこと。
- ・ 高度の腎機能障害患者には、導入療法では本剤 30 mg を 1 日 1 回投与すること。維持療法では本剤 30 mg は投与しないこと。
- ・ 導入療法後に本剤 30 mg を 1 日 1 回投与し、本剤の投与開始 24 週間までに治療反応が得られない場合は、他の治療への切り替えを考慮すること。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

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

機構は、本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

(表 68) の変更は現時点では不要であり、表 69 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施すること並びに表 70 に示す特定使用成績調査を実施することが適切と判断した。

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

a) アトピー性皮膚炎に係る効能

(既存の医薬品リスク管理計画から変更なし)

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リスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査 (UC) 特定使用成績調査 (長期調査) (関節リウマチ) 特定使用成績調査 (長期調査) (強直性脊椎炎及び X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎) 特定使用成績調査 (12 歳以上 18 歳未満、長期調査) (アトピー性皮膚炎) 特定使用成績調査 (長期調査) (UC) 特定使用成績調査 (長期調査) (CD) 製造販売後データベース調査 (悪性腫瘍) (関節リウマチ) 製造販売後データベース調査 (心血管系事象及び静脈血栓塞栓症) (関節リウマチ) 製造販売後データベース調査 (重篤な感染症) (関節症性乾癬) 製造販売後臨床試験 (M13-545 試験) (関節リウマチ) 製造販売後臨床試験 (M15-555 試験) (関節リウマチ) 製造販売後臨床試験 (M14-663 試験) (関節リウマチ) 製造販売後臨床試験 (M15-554 試験) (関節症性乾癬) 製造販売後臨床試験 (M15-572 試験) (関節症性乾癬) 製造販売後臨床試験 (M19-944 試験) (強直性脊椎炎及び X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎) 製造販売後臨床試験 (M14-533 試験) (UC) 製造販売後臨床試験 (M14-430 試験) (CD)^{a)} 	<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査による情報提供 (UC) 医療関係者向け資料の作成及び提供 患者向けカードの作成と提供 適正使用に関する納入前の確実な情報提供

a) 本薬の CD に係る承認取得後に長期継続投与試験 (継続中) を製造販売後臨床試験に読み替えて実施。

(下線部追加)

表 70 特定使用成績調査実施計画骨子 (案)

目的	CD 患者を対象に、使用実態下における本薬の安全性及び有効性を検討する
調査方法	中央登録方式
対象患者	既存治療で効果不十分な中等症から重症の活動期 CD 患者
目標症例数	安全性解析対象例数として 240 例
観察期間	64 週間
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> 患者背景 (結核検査歴、B型肝炎ウイルス検査、ワクチン接種歴を含む) 本薬投与開始時の既往歴・合併症 CD に対する前治療薬剤及び前治療法 本薬の投与状況 CD に対する併用薬剤及び併用療法 CD 以外に対する併用薬剤 有害事象 有効性評価

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は残余期間（令和10年1月22日まで）と設定する。

[効能・効果]

①②既存治療で効果不十分な下記疾患

関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

関節症性乾癬

X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎

強直性脊椎炎

アトピー性皮膚炎

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

③既存治療で効果不十分な下記疾患

アトピー性皮膚炎

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

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

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

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

（下線部追加⁴¹⁾）

[用法・用量]

①②関節リウマチ

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

関節症性乾癬、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎、強直性脊椎炎

通常、成人にはウパダシチニブとして15 mgを1日1回経口投与する。

アトピー性皮膚炎

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

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

潰瘍性大腸炎

⁴¹⁾ 点線部は、令和4年9月26日及び令和5年2月24日付けで製造販売承認事項一部変更承認されたことによる追加部分を示す。

導入療法では、通常、成人にはウパダシチニブとして 45 mg を 1 日 1 回 8 週間経口投与する。なお、効果不十分な場合はさらに 8 週間投与することができる。
維持療法では、通常、成人にはウパダシチニブとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 30 mg を 1 日 1 回投与することができる。

クローン病

導入療法では、通常、成人にはウパダシチニブとして 45 mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与する。
維持療法では、通常、成人にはウパダシチニブとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 30 mg を 1 日 1 回投与することができる。

③アトピー性皮膚炎

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

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

潰瘍性大腸炎

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

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

クローン病

導入療法では、通常、成人にはウパダシチニブとして 45 mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与する。

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

④潰瘍性大腸炎

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

クローン病

通常、成人にはウパダシチニブとして 45 mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与する。

(下線部追加⁴¹⁾)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
5-ASA	5-Aminosalicylate acid	5-アミノサリチル酸
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration versus time curve	濃度－時間曲線下面積
AZA	Azathioprine	アザチオプリン
BID	bis in die	1日2回
Bio-IR	Biologic inadequate responders	生物学的製剤に対して効果不十分又は不耐容であった被験者
C _{avg}	Average plasma concentration over a dosing interval	投与間隔中の平均血漿中濃度
CD	Crohn's disease	クローン病
CDAI	Crohn's Disease Activity Index	クローン病活動性指数
C _{max}	Maximum observed concentration of drug	最高薬物濃度
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	－
CMQ	Company MedDRA query	－
COVID-19	Coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CPK	Creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
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
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
γ-GTP	Gamma glutamyl transpeptidase	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
IL	Interleukin	インターロイキン
ITT	Intention-to-Treat	－
ITT1 集団	－	M14-431 試験パート1、M14-433 試験パート1 又は M14-430 試験コホート1 に組み入れられた被験者からなる主たる有効性解析対象集団
JAK	Janus kinase	ヤヌスキナーゼ
MCP	Multiple comparison procedure	多重比較法
MCP-Mod	Multiple comparison procedure-modeling	－
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MH	Mantel-Haenszel	－
mITT	Modified Intention-to-Treat	－
6-MP	6-Mercaptopurine	6-メルカプトプリン
MTX	Methotrexate	メトトレキサート
Non-bio-IR	Non-biologic-inadequate responders	従来の治療に対して効果不十分又は不耐容を示すものの生物学的製剤は無効ではない被験者
NMSC	Non-melanoma skin cancer	非黒色腫皮膚癌
NRI	Non-responder imputation	ノンレスポonder補完法
NRI-C	Non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19	COVID-19 関連の欠測を多重代入法で補完する規定を組み込んだノンレスポonder補完法

PT	Preferred term	基本語
QD	quaque die	1日1回
SES-CD	Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease	
SMQ	Standardized MedDRA query	MedDRA 標準検索式
SS	Substudy	サブスタディ
アダリムマブ	—	アダリムマブ (遺伝子組換え)
インフリキシマブ	—	インフリキシマブ (遺伝子組換え)
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
副作用	—	本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	—	ウパダシチニブ