

審査報告書

令和5年8月2日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名] エンタイビオ皮下注 108 mg ペン、同皮下注 108 mg シリンジ
[一 般 名] ベドリズマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 令和5年6月8日
[剤形・含量] 1キット（0.68 mL）中にベドリズマブ（遺伝子組換え）108 mg を含有する水性注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品
[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の維持療法に関する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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

[効能又は効果]

中等症から重症の潰瘍性大腸炎の維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

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

（下線部追加）

[用法及び用量]

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

（変更なし）

[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6月28日

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

申請品目

- [販 売 名] エンタイビオ皮下注 108 mg ペン、同皮下注 108 mg シリンジ
- [一 般 名] ベドリズマブ (遺伝子組換え)
- [申 請 者] 武田薬品工業株式会社
- [申請年月日] 令和5年6月8日
- [剤形・含量] 1キット (0.68 mL) 中にベドリズマブ (遺伝子組換え) 108 mg を含有する水性注射剤
- [申請時の効能・効果] 中等症から重症の潰瘍性大腸炎の維持療法 (既存治療で効果不十分な場合に限る)
中等症から重症の活動期クローン病の維持療法 (既存治療で効果不十分な場合に限る)

(下線部追記)

- [申請時の用法・用量] 通常、成人にはベドリズマブ (遺伝子組換え) として1回 108 mg を2週間隔で皮下注射する。

(変更なし)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略2
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2
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略3
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.3
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. 機構の判断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.....25
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価25

[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、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ことも多い。

現時点で CD を完治させる治療法はなく、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）。

ベドリズマブ（遺伝子組換え）（本薬）は、Millennium Pharmaceuticals 社（米国）が創製したヒト化抗ヒト $\alpha_4\beta_7$ インテグリンモノクローナル抗体である。本薬はヒトリンパ球の $\alpha_4\beta_7$ インテグリンに特異的に結合し、 $\alpha_4\beta_7$ インテグリンと消化管粘膜の血管内皮細胞表面に発現する粘膜アドレシン細胞接着分子-1（MAdCAM-1）との接着に拮抗することにより、消化管粘膜及び腸管関連リンパ系組織へのリンパ球浸潤を抑制し、抗炎症作用を発揮すると考えられる。本邦では、本薬の点滴静注製剤「エンタイビオ点滴静注用 300 mg」（本薬 IV 製剤）が 2018 年 7 月に「中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）」の効能・効果で承認され、2019 年 5 月に「中等症から重症の活動期のクローン病の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）」の効能・効果が追加承認された。さらに、「エンタイビオ皮下注 108 mg ペン、同皮下注 108 mg シリンジ」（本剤）が、2023 年 3 月に「中等症から重症の潰瘍性大腸炎の維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）」の効能・効果で承認された。

今般、申請者は、中等症から重症の活動期の CD で、本薬 IV 製剤による導入療法で改善した患者を対象とした国際共同第 III 相試験を実施し、本剤による維持効果が認められ、安全性が許容可能であったとして、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、本剤は、2023 年 5 月現在、CD 及び潰瘍性大腸炎に対する治療薬として EU を含む 55 カ国で承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「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

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

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

本申請は新効能に係るものであるが、本薬の薬物動態特性については本薬 IV 製剤の初回承認時に評価済みであることから（「エンタイビオ点滴静注用 300 mg」審査報告書〈平成 30 年 5 月 25 日〉）、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本申請に際して評価資料として提出された臨床試験では、市販製剤と同一処方の製剤が使用され、デバイスとして PFS が使用された。また、国際共同第 III 相試験（MLN0002SC-3030 試験）において、日本人被験者を対象に PFS から市販用デバイスである NSD 製剤又は AI 製剤への切替えが実施された。

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

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 第 III 相試験（CTD 5.3.5.1-1：試験番号 MLN0002SC-3031 <2015 年 12 月～2019 年 5 月>）

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

本薬 300 mg を 0 週目及び 2 週目に静脈内投与したときの全体集団及び日本人集団における投与 6 週目の血清中本薬濃度は表 1 のとおりであった。また、維持期移行例（7.1 参照）に対し、プラセボ又は本薬 108 mg を 2 週間隔で皮下投与した時の血清中本薬トラフ濃度の推移は表 2 のとおりであった。申請者は、CD 患者における血清中本薬トラフ濃度推移は UC 患者（「エンタイビオ皮下注 108 mg ペン、同皮下注 108 mg シリンジ」審査報告書〈令和 5 年 1 月 13 日〉）と概ね同程度であると説明している。

表 1 日本人を含む CD 患者における本薬 300 mg 静脈内投与時の血清中本薬トラフ濃度（µg/mL）

	例数	血清中本薬トラフ濃度 ^{a)}
全体集団	589	29.0±15.1
日本人集団	20	25.1±12.5

平均値±標準偏差

a) 投与 6 週目時点（維持期移行例では治験薬投与直前）の血清中本薬濃度

表 2 日本人を含む CD 患者（維持期移行例）におけるプラセボ又は本薬 108 mg 皮下投与時の血清中本薬トラフ濃度（µg/mL）

			6 週目 ^{a)}	14 週目 ^{a)}	22 週目 ^{a)}	30 週目 ^{a)}	38 週目 ^{a)}	46 週目 ^{a)}
全体 集団	プラセボ ^{b)}	例数	132	117	107	93	85	75
		血清中本薬トラフ濃度	29.1±15.4	4.1±4.2	0.6±2.5	0.2±1.7	0.1±1.1	0.8±4.8
	本薬 108 mg 皮下投与 ^{c)}	例数	268	239	207	187	175	169
		血清中本薬トラフ濃度	29.0±14.1	29.7±12.9	29.5±14.2	30.9±14.9	31.6±13.5	31.4±14.7
日本人 集団	プラセボ ^{b)}	例数	2	0	0	0	0	0
		血清中本薬トラフ濃度	12.4 ^{d)}	—	—	—	—	—
	本薬 108 mg 皮下投与 ^{c)}	例数	7	3	3	2	2	2
		血清中本薬トラフ濃度	25.5±10.5	27.3±11.4	24.3±17.8	25.4 ^{e)}	29.6 ^{e)}	41.7 ^{e)}

平均値±標準偏差、—：データなし

a) 本薬 IV 製剤の投与開始時点を 0 週としたときの週数

b) 6 週時点からプラセボの皮下投与を開始

c) 6 週時点から本薬 108 mg 皮下投与を開始

d) 2 例の平均値

AVA の発現状況及び中和抗体陽性の割合については、7.R.2.3 を参照。

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

3030 試験に組み入れられた日本人 CD 患者において、本薬皮下投与時に使用したデバイスを切り替えた際の、切替え前後の薬物動態²⁾が検討された(試験の概略、有効性及び安全性の結果については 7.2、デバイス切替え後の安全性については 7.R.5.2 をそれぞれ参照)。

PFS により本薬 108 mg を 2 週間隔又は 1 週間隔で投与された日本人被験者のうち、その後 1 回以上 NSD 製剤又は AI 製剤により本薬投与を受けた被験者のデバイス切替え前後での血清中本薬トラフ濃度は表 3 のとおりであった。申請者は、同一の投与レジメンにおいてデバイス切替え前後で顕著な違いは認められないと説明している。

表 3 日本人の CD 患者におけるデバイス切替え前後での血清中本薬トラフ濃度 (µg/mL)

			切替え前 (PFS)	切替え 8 週後	切替え 16 週目
NSD 製剤 への切替え	本薬 108 mg 1 週間隔 皮下投与 ^{a)}	例数	1	2	2
		血清中本薬トラフ濃度	62.9 ^{b)}	56.5 ^{c)}	63.5 ^{c)}
AI 製剤 への切替え	本薬 108 mg 2 週間隔 皮下投与	例数	3	3	2
		血清中本薬トラフ濃度	56.7±14.4	58.2±21.4	66.1 ^{c)}

平均値±標準偏差

a) 本薬 108 mg を 2 週間隔で皮下投与した被験者は 2 例いたが、切替え後のデータは得られていない。

b) 1 例の個別値

c) 2 例の平均値

デバイス切替え対象被験者の AVA の発現状況について、NSD 製剤又は AI 製剤切替え前後に AVA 陽性は認められなかった。

6.2.3 母集団薬物動態解析 (CTD 5.3.3.5-1)

中等症から重症の UC 患者を対象に本薬 IV 製剤を投与した海外第 III 相試験 (C13006 試験)、中等症から重症の CD 患者を対象に本薬 IV 製剤を投与した海外第 III 相試験 (C13007 試験)、中等症から重症の UC 患者を対象に本薬 IV 製剤及び本薬 SC 製剤を投与した国際共同第 III 相試験 (MLN0002SC-3027 試験)、国際共同第 III 相試験 (3031 試験) 及び国際共同第 III 相継続投与試験 (3030 試験) で得られた血清中本薬濃度のデータ (2,708 例、23,577 測定時点) を用いて、母集団薬物動態解析 (使用ソフトウェア: NONMEM Version 7.3) が実施された。

本薬の薬物動態は、0 次吸収過程及び 1 次吸収過程を有する 2-コンパートメントモデルにより記述された。共変量³⁾ 検討の結果、体重、血清アルブミン及び AVA 陽性が CL_L に対して臨床的に意味のある影響を及ぼす可能性が示唆された。最終モデルから推定された、各投与レジメンの定常状態における平均血清中本薬濃度 (C_{avg ss}) 及び血清中本薬トラフ濃度 (C_{trough ss}) は表 4 のとおりであった。申請者は、CD 患者と UC 患者における本薬の薬物動態は類似していると説明している。

¹⁾ 日本人被験者のデバイス切替えのデータを取得するためのカットオフ

²⁾ 日本人集団の薬物動態解析 (デバイス切り替え前後の血清中本薬濃度のデータを除く) は実施されていない。

³⁾ 共変量として、本薬の CL_L に対し、体重、アルブミン、AVA の有無、炎症性腸疾患の診断 (UC/CD)、人種 (アジア人/非アジア人)、抗 TNF-α 抗体治療歴の有無、V_{max}、V_c、V_p 及び Q に対して体重、K_a に対し投与部位 (腕/腹部/大腿部) がそれぞれ検討された。

表4 本薬をCD及びUC患者に投与したときの本薬の血清中薬物動態パラメータ（推定値）

対象患者	試験名	維持期の投与レジメン	例数	C _{avg ss} (µg/mL)	C _{trough ss} (µg/mL)
CD	C13007 試験	本薬 300 mg IV 4 週間隔	1,000	60.9 [27.0, 134]	32.1 [7.1, 100]
		本薬 300 mg IV 8 週間隔	1,000	31.5 [14.2, 68.2]	10.1 [0.9, 40.3]
	3031 試験	本薬 300 mg IV 8 週間隔	—	—	—
		本薬 108 mg SC 2 週間隔	1,000	40.9 [18.6, 88.6]	37.8 [15.3, 88.9]
UC	C13006 試験	本薬 300 mg IV 4 週間隔	1,000	60.0 [27.4, 130]	30.9 [7.1, 95.2]
		本薬 300 mg IV 8 週間隔	1,000	28.7 [13.3, 61.6]	9.2 [0.9, 36.1]
	MLN0002SC-3027 試験	本薬 300 mg IV 8 週間隔	1,000	34.1 [15.8, 72.2]	12.7 [1.6, 45.6]
		本薬 108 mg SC 2 週間隔	1,000	40.5 [18.9, 86.3]	37.3 [15.3, 86.6]

中央値 [90%信頼区間]、—：該当せず

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 日本人と外国人のCD患者における本薬の薬物動態の差異について

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

3031試験における本薬皮下投与後の血清中本薬濃度推移は図1のとおりであり、個体間差が大きいものの、日本人と外国人のCD患者の血清中本薬濃度推移に大きな差異は認められなかった。したがって、日本人と外国人のCD患者における本薬の薬物動態に臨床上問題となるような差異はないと考える。

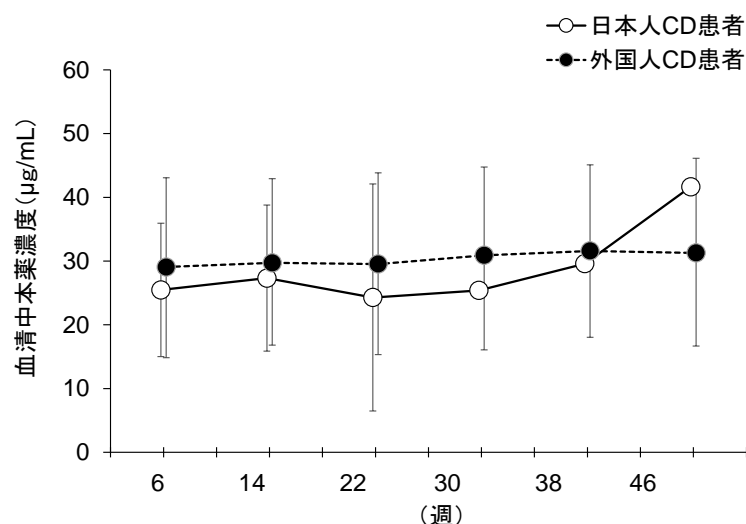


図1 日本人及び外国人のCD患者における本薬108mg皮下投与時の血清中本薬濃度推移（平均値±標準偏差）

機構は、日本人と外国人のCD患者における本薬の薬物動態の差異に関する申請者の考察は適切であり、本剤投与時の本薬の薬物動態は評価できていると考える。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表5の2試験が提出された。

表5 有効性及び安全性に関する評価資料の概略

実施地域	相	試験名	対象患者	群、例数	用法・用量の概略	主要評価項目
国際共同	III	MLN0002SC-3031 (検証的試験)	中等症から重症の活動期CD患者	<導入期> (非盲検) 644例 (日本人21例)	0 ^{a)} 、2週目に本薬300mgを静脈内投与	—
				6週目に改善が認められなかった被験者への追加投与 (非盲検) 192例 (日本人11例)	6週目に本薬300mgを静脈内投与	—
				<維持期> (二重盲検) ランダム化集団 ^{b)} プラセボ群： 134例 (日本人2例) 本薬SC群： 275例 (日本人7例)	6週～50週目にプラセボ又は本薬108mgを2週ごとに皮下投与	52週目寛解率
国際共同	III	MLN0002SC-3030 (継続試験)	3031試験及び3027試験 ^{a)} からの継続患者	(非盲検) CD患者458例 (日本人17例) ・52週完了例 ^{c)} ：226例 (日本人2例) ・維持期治療失敗例 ^{d)} ：114例 (日本人7例) ・14週改善例 ^{e)} ：118例 (日本人8例) UC患者 ^{f)} 288例 (日本人41例)	先行試験の52週完了例及び14週改善例： 本薬108mgを2週ごとに皮下投与 先行試験の維持期治療失敗例： 本薬108mgを1週ごとに皮下投与 本薬108mgを2週ごと皮下投与中に、疾患が悪化した場合又は救済治療が必要となった場合、本薬108mgを1週ごとに皮下投与に変更可能	—

a) 3027試験はUC患者を対象とした試験 (本申請の主な評価対象は3031試験のCD患者集団で、UC患者は含まない)

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

c) 3031試験の維持期で52週目の評価を完了した被験者

d) 3031試験の6週目から52週目の間に維持期の試験薬投与を早期に中止した被験者

e) 3031試験の6週目に本薬300mgを追加で静脈内投与し、14週目に改善が認められた被験者

f) 3027試験の52週完了例、維持期治療失敗例、14週改善例が組み入れられた

g) 非盲検コホートの組入れ時点を0週時とした週

提出された臨床試験の有効性評価の指標に用いられたCDAIスコアは表6、主な有効性評価項目の効果判定基準は表7のとおりであった。

表6 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	過去1週間の軟便又は下痢の回数	×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：高度	×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
消化管外の症状	現在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/壞疽性膿皮症/アフタ性口内炎、4) 裂肛、痔瘻又は肛門周囲膿症、 5) その他の瘻孔、6) 過去1週間の37.8℃以上の発熱	×20
下痢への対応	止瀉薬又はオピオイドの服用 0：なし、1：あり	×30
腹部腫瘤	0：なし、2：疑い、5：確実にあり	×10
Ht	男性：47-Ht、女性：42-Ht	×6
体重	100×(1-体重/標準体重)	×1

表 7 効果判定基準

評価	定義
改善	CDAI スコアがベースライン (0 週目) から 70 以上減少
CDAI-100 改善	CDAI スコアがベースライン (0 週目) から 100 以上減少
寛解	CDAI スコアが 150 以下
ステロイドフリー寛解	治験薬投与開始時にステロイドを使用していたが、評価時点でステロイド不使用かつ寛解状態

7.1 国際共同第 III 相検証的試験 (3031 試験) (CTD 5.3.5.1-1 : 試験番号 MLN0002SC-3031 <2015 年 12 月~2019 年 5 月>)

中等症から重症の活動期の CD 患者 (表 8) (目標症例数 824 例、維持期無作為化例として 387 例⁴⁾) を対象に、本薬 SC 製剤の維持療法における有効性及び安全性を検討する目的で、国際共同プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本を含む 30 カ国 131 施設 (国内 14 施設) で実施された。

表 8 CD の活動性及び前治療に関する主な選択・除外基準

<p>●主な選択基準</p> <ul style="list-style-type: none"> ・18 歳以上 80 歳以下 ・治験薬投与開始前 7 日以内の CDAI スコアが 220 以上 450 以下、かつ i) ~ iii) のいずれかを満たす CD 患者 <ul style="list-style-type: none"> i) スクリーニング期間の CRP 値が 2.87mg/L 超 ii) スクリーニング前 4 カ月以内に、大腸内視鏡検査で CD に一致する 0.5cm 超の非吻合部潰瘍を 3 カ所以上、又はアフタ性潰瘍 (10cm 以上の連続性病変) を 10 カ所以上確認 iii) スクリーニング期間の便中カルプロテクチン値が 250 µg/g 超、かつ 4 カ月以内の画像検査により、CD の潰瘍を確認 ・回腸又は結腸に CD 病変を認める ・少なくとも i) ~ iii) のいずれか 1 剤において効果不十分、効果減弱又は不耐 <ul style="list-style-type: none"> i) ステロイド (投与量はプレドニゾン換算量) <ul style="list-style-type: none"> ・30 mg/日以上を 2 週間経口投与又は 1 週間静脈内投与を含む 4 週間の導入療法を 1 回以上実施しても活動性の徴候及び症状が持続 ・経口投与 10 mg/日未満までの漸減に 2 回失敗 (日本では 1 回以上失敗) ・副作用 (クッシング症候群、骨減少症/骨粗鬆症、高血糖、不眠症及び感染症等) により不耐 ・投与中止後 3 カ月以内に再燃 ii) 免疫調節薬 (AZA、6-MP 又は MTX) <ul style="list-style-type: none"> ・米国及び欧州では経口 AZA (1.5 mg/kg 以上) 又は 6-MP (0.75 mg/kg 以上) を 12 週間以上、日本では経口 AZA (50 mg 以上) 又は 6-MP (30 mg 以上) を 8 週間以上投与しても、活動性の徴候及び症状が持続 ・MTX 25 mg/週の 16 週間サイクルを 1 回以上投与しても、活動性の徴候及び症状が持続 ・少なくとも 1 剤において不耐 iii) 抗 TNFα 抗体 (インフリキシマブ (遺伝子組換え)、アダリムマブ (遺伝子組換え) 又はセルトリズマブ ペゴル (遺伝子組換え)) <ul style="list-style-type: none"> ・いずれかで導入療法を実施しても、活動性の徴候及び症状が持続 ・改善後、維持療法中に再燃 ・少なくとも 1 剤において不耐 <p>●主な除外基準</p> <ul style="list-style-type: none"> ・大腸の広範な切除、3 カ所を超える小腸切除歴、短腸症候群合併 ・治験薬投与開始前 28 日以内に、経管栄養補給、経腸栄養剤、又は非経口栄養を受けた ・シクロスポリン、タクロリムス、サリドマイド、MTX、トファシチニブ等の投与を受け、30 日又は 5 半減期のいずれか長い方の期間を経過していない ・生物学的製剤の投与を受け、60 日又は 5 半減期のいずれか長い方の期間を経過していない ・治験薬投与開始前 2 週間以内に 5-ASA 又はステロイドの注腸剤/坐剤の局所 (経直腸) 投与を受けた
--

試験デザインの概略を図 2 に示す。

導入期では、本薬 IV 製剤 300 mg を 0 及び 2 週に非盲検で全例に静脈内投与するとされた。6 週目改善例は維持期に移行し、プラセボ群又は本薬 SC 群のいずれかに 1 対 2 の比率で無作為化され、二重盲検下で 6 週以降 50 週までプラセボ又は本薬 108 mg を 2 週ごとに皮下投与するとされた⁵⁾。6 週目非改

⁴⁾ 主要評価項目である 52 週目寛解率について、プラセボ群 22% 及び本剤群 38% と仮定すると、プラセボ群 129 例、本剤群 258 例 (合計 387 例) と症例数を設定した場合、両側有意水準 5% で検出力は 90% となる。また、導入期に組み入れられた被験者の 47% が 6 週目改善になると仮定した場合、維持期の無作為化例数 387 例を確保するための目標症例数として、824 例が必要と算出された。

⁵⁾ 52 週目の評価を完了した被験者及び疾患増悪又は救済治療が必要なために早期中止した被験者は、その時点で継続試験 (7.2 参照) への移行が可能とされた。

善例は3回目の本薬 IV 製剤 300 mg の静脈内投与を行い、14 週目改善例は 3030 試験（7.2 参照）への移行が可能とされ、14 週目非改善例は治験中止とされた。

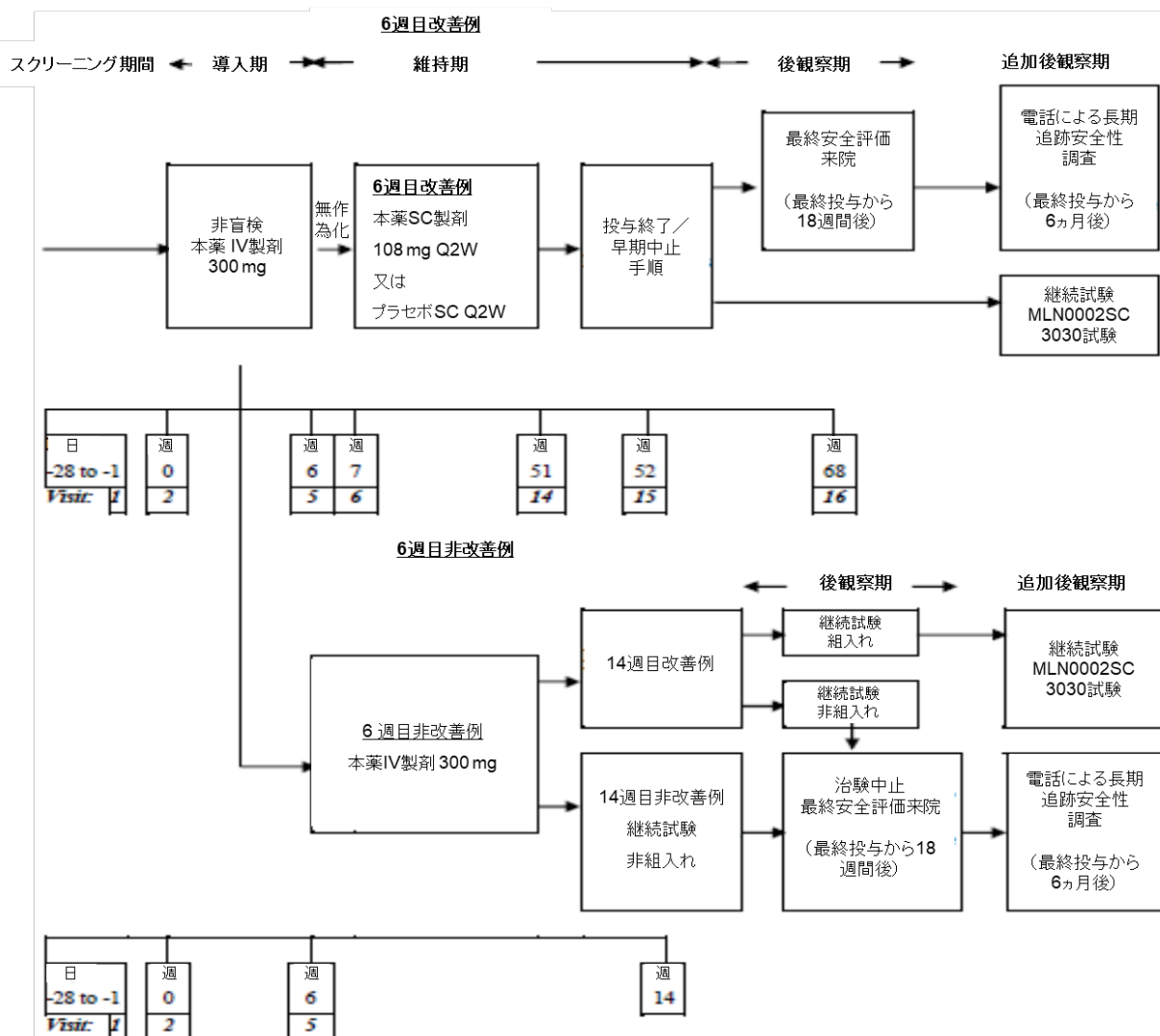


図2 試験デザイン（国際共同第III相試験：3031試験）

導入期に組み入れられた 644 例（日本人 21 例）が治験薬の投与を受け、導入期の安全性解析対象集団とされた。導入期の投与中止例は 7.8%（50/644 例）で、中止理由は「有害事象」16 例、「自発的な中止」9 例、「有効性の欠如」8 例、「治験実施計画書からの逸脱」5 例、「追跡不能」2 例、「妊娠」1 例及び「その他」9 例であった。日本人の投与中止例は 1 例（中止理由「その他」）であった。

導入期に本薬 IV 製剤を投与された 644 例のうち 6 週目改善例は 412 例であった。治験実施施設のミス等により 20 例が無作為割付されず、392 例が維持期に移行し無作為割付された。また、6 週目非改善例 232 例のうち、無作為化時と解析時の「改善」の判定に用いられた検査値の違い⁶⁾により 18 例が無作為割付されたが、これらの症例は解析時には 6 週目非改善例と判定された。以上より、410 例（プラセボ群 135 例、本薬 SC 群 275 例）が維持期に無作為割付され ITT とされた。維持期で治験薬が投与さ

⁶⁾ 無作為化時の「改善」の判定には、無作為化時の 1 つ前の来院時の Ht 値が用いられた。一方、統計解析計画書に基づく解析時の 6 週目の「改善」の判定には、無作為化時の Ht 値が用いられた。主に Ht 値の不一致が原因で、無作為化時に「改善」と判定され無作為割付された被験者のうち 18 例が、解析時に 6 週目非改善例とされた。

れなかった 1 例⁷⁾を除いた 409 例（プラセボ群 134 例、本薬 SC 群 275 例）が FAS 及び維持期の安全性解析対象集団とされた。このうち、日本人は 9 例（プラセボ群 2 例、本薬 SC 群 7 例）であった。

維持期の投与中止例は、41.0%（168/410 例：プラセボ群 45.2%〈61/135 例〉、本薬 SC 群 38.9%〈107/275 例〉）で、中止理由は「有効性の欠如」121 例（プラセボ群 43 例、本薬 SC 群 78 例）、「有害事象」23 例（プラセボ群 12 例、本薬 SC 群 11 例）、「自発的な中止」19 例（プラセボ群 5 例、本薬 SC 群 14 例）、「追跡不能」1 例（本薬 SC 群）、「妊娠」1 例（本薬 SC 群）、「その他」3 例（プラセボ群 1 例、本薬 SC 群 2 例）であった。日本人の投与中止例は 7 例（プラセボ群 2 例、本薬 SC 群 5 例）で、理由はいずれも「有効性の欠如」であった。

導入期に本薬 IV 製剤を 1 回以上投与されたが維持期の治験薬は投与されなかった被験者 235 例が、非無作為化 IV 集団とされた。このうち日本人は、12 例であった。

有効性について、FAS における 52 週目寛解率は表 9 のとおりであり、本薬 SC 群のプラセボ群に対する統計学的な有意差が認められた（ $p=0.008$ 、有意水準両側 5%、CMH 検定）。日本人集団の結果は 7.R.1.1 参照。

表 9 52 週目寛解率（維持期：FAS）

	プラセボ群 (134 例)	本薬 SC 群 (275 例)
寛解率% (例数)	34.3 (46)	48.0 (132)
プラセボ群との差 [95%CI] ^{a)}	13.7 [3.8, 23.7]	
p 値 ^{a) b)}	0.008	

CDAI スコアが欠測だった場合は寛解ではないとされた

a) 経口ステロイド併用の有無、6 週目寛解の有無、抗 TNF α 抗体治療失敗歴/治療歴又は免疫調節薬併用の有無を層別因子とした CMH 検定により算出

b) 有意水準両側 5%

安全性について、維持期の安全性解析対象集団における有害事象は、プラセボ群 76.1%（102/134 例）及び本薬 SC 群 73.5%（202/275 例）に、副作用はプラセボ群 14.9%（20/102 例）及び本薬 SC 群 19.3%（53/275 例）に認められた。いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象を表 10 に示す。いずれかの群で 2%以上に認められた副作用は、クローン病（プラセボ群 0.7%〈1/134 例〉、本薬 SC 群 2.2%〈6/275 例〉）及び腹痛（プラセボ群 3.0%〈4/134 例〉、本薬 SC 群 0.4%〈1/275 例〉）であった。

⁷⁾ 海外の治験実施施設 1 施設でプロトコル不遵守が散見され、科学的不正行為調査チームの監査を経て当該施設が打ち切られた。

表 10 いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象（維持期の安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (134 例)	本薬 SC 群 (275 例)		プラセボ群 (134 例)	本薬 SC 群 (275 例)
全有害事象	76.1 (102)	73.5 (202)	うつ病	1.5 (2)	2.2 (6)
クローン病	19.4 (26)	15.3 (42)	胃腸炎	3.0 (4)	1.1 (3)
上咽頭炎	4.5 (6)	9.1 (25)	上腹部痛	3.0 (4)	1.8 (5)
腹痛	8.2 (11)	7.6 (21)	副鼻腔炎	3.0 (4)	1.8 (5)
関節痛	6.7 (9)	6.5 (18)	リンパ球減少症	2.2 (3)	1.8 (5)
上気道感染	3.7 (5)	6.2 (17)	ALT 増加	3.0 (4)	1.5 (4)
頭痛	3.7 (5)	5.5 (15)	咳嗽	2.2 (3)	1.5 (4)
発熱	4.5 (6)	4.4 (12)	γGTP 増加	3.0 (4)	1.1 (3)
悪心	5.2 (7)	4.0 (11)	消化不良	2.2 (3)	1.1 (3)
疲労	2.2 (3)	3.3 (9)	小腸閉塞	2.2 (3)	0.7 (2)
インフルエンザ	2.2 (3)	3.3 (9)	アフタ性潰瘍	2.2 (3)	0.7 (2)
気管支炎	2.2 (3)	2.9 (8)	耳感染	2.2 (3)	0.7 (2)
腹部膨満	1.5 (2)	2.9 (8)	口腔ヘルペス	2.2 (3)	0.7 (2)
便秘	0	2.9 (8)	尿路感染	3.0 (4)	0.4 (1)
痔瘻	3.7 (5)	2.5 (7)	副鼻腔うっ血	3.0 (4)	0.4 (1)
嘔吐	5.2 (7)	2.2 (6)	末梢腫脹	2.2 (3)	0.4 (1)
下痢	4.5 (6)	2.2 (6)	鼻閉	2.2 (3)	0.4 (1)
貧血	3.0 (4)	2.2 (6)	排便回数増加	3.0 (4)	0
血中 CPK 増加	2.2 (3)	2.2 (6)	リンパ節症	2.2 (3)	0
背部痛	2.2 (3)	2.2 (6)	坐骨神経痛	2.2 (3)	0

MedDRA/J ver.22.0 発現割合% (例数)

維持期の安全性解析対象集団のうち日本人集団では、有害事象は、プラセボ群 50% (1/2 例) 及び本薬 SC 群 71.4% (5/7 例) に認められ、副作用はプラセボ群では認められず、本薬 SC 群で 1 例 (倦怠感) に認められた。日本人集団でいずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象はなかった。

本試験において、死亡例は認められなかった。

維持期の安全性解析対象集団における重篤な有害事象は、プラセボ群 10.4% (14/134 例) 及び本薬 SC 群 8.4% (23/275 例) に認められた (表 11)。重篤な副作用はプラセボ群で 2 例 (小腸閉塞及び胃腸炎各 1 例)、本薬 SC 群で 4 例 (回腸狭窄、腸管膿瘍、小腸閉塞、肺炎及びクローン病各 1 例〈重複あり〉) に認められ、転帰は本薬 SC 群のクローン病が軽快、その他の事象は回復であった。日本人集団では、重篤な有害事象はプラセボ群では認められず、本薬 SC 群で 1 例 (アルコール症、治験薬との因果関係は関連なし) に認められた。

表 11 重篤な有害事象（維持期の安全性解析対象集団）

投与群	事象名
プラセボ群 (134 例)	クローン病 5 例、小腸閉塞 2 例 貧血、白血球増加症、肺炎、痔瘻、腸膀胱炎、肛門膿瘍、腹壁膿瘍、虫垂炎、胃腸炎、デング熱、 気管支炎、体重増加不良、脳室内出血 各 1 例
本薬 SC 群 (275 例)	クローン病 6 例、心房細動、腸閉塞 各 2 例 貧血、狭心症、小腸閉塞、回腸狭窄、痔瘻、亜イレウス、全身健康状態悪化、肛門膿瘍、腸管膿瘍、 直腸膿瘍、肺炎、胃腸吻合部狭窄、癒痕ヘルニア、白血球数増加、関節痛、乳管内乳頭腫、 出血性脳卒中、アルコール症、自殺念慮 各 1 例

MedDRA/J ver.22.0

維持期の安全性解析対象集団における治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 8.2% (11/134 例) 及び本薬 SC 群 4.0% (11/275 例) に認められた (表 12)。治験薬の投与中止に至った副作用はプラセボ群で 1 例 (小腸閉塞)、本薬 SC 群で 4 例 (リンパ球減少症、クローン病、回腸狭窄、過敏症及び腸管腫瘍各 1 例〈重複あり〉) であった。日本人集団で治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

表 12 治験薬の投与中止に至った有害事象（維持期の安全性解析対象集団）

投与群	事象名
プラセボ群 (134 例)	クローン病 7 例 小腸閉塞、痔瘻、腸膀胱瘻、ALT 増加、AST 増加 各 1 例
本薬 SC 群 (275 例)	クローン病 3 例、痔瘻 2 例 リンパ球減少症、回腸狭窄、亜イレウス、過敏症、腸管膿瘍、肛門膿瘍、 血中クレアチニン増加、白血球数増加 各 1 例

MedDRA ver.22.0

非無作為化 IV 集団について、有害事象は 53.2%（125/235 例）に、副作用は 16.6%（39/235 例）に認められた。2%以上に認められた有害事象を表 13 に示す。

表 13 2%以上に認められた有害事象（非無作為化 IV 集団）

	非無作為化 IV 集団 (235 例)		非無作為化 IV 集団 (235 例)
全有害事象	53.2 (125)	関節痛	3.4 (8)
クローン病	8.9 (21)	上咽頭炎	3.0 (7)
腹痛	4.7 (11)	肛門膿瘍	2.6 (6)
頭痛	4.3 (10)	背部痛	2.1 (5)
悪心	4.3 (10)	インフルエンザ	2.1 (5)
発熱	3.8 (9)	嘔吐	2.1 (5)
貧血	3.4 (8)		

MedDRA/J ver.22.0 発現割合%（例数）

日本人の非無作為化 IV 集団において、有害事象は 50.0%（6/12 例）に、副作用は 16.7%（2/12 例）に認められた。2 例以上に認められた有害事象は、クローン病及び発熱が各 16.7%（2 例）であった。

非無作為化 IV 集団において死亡例は認められず、重篤な有害事象は 16.6%（39/235 例）に認められた（表 14）。重篤な副作用は 6 例（クローン病 3 例、アナフィラキシー反応、注入に伴う反応及び肺炎各 1 例）に認められた。日本人の非無作為化 IV 集団において、重篤な有害事象は 25.0%（3/12 例：クローン病 2 例、発熱性好中球減少症 1 例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」とされ、転帰は回復であった。

表 14 重篤な有害事象（非無作為化 IV 集団）

投与群	事象名
非無作為化 IV 集団 (235 例)	クローン病 14 例、腹部膿瘍 4 例、腹痛、肛門膿瘍 各 2 例 腸閉塞、結腸膿瘍、胃腸炎、胃腸吻合合併症、直腸周囲膿瘍、腹壁膿瘍、蜂巣炎、痔瘻、腸管皮膚瘻、大腸穿孔、アナフィラキシー反応、大腸潰瘍、貧血、亜イレウス、胆汁うっ滞性肝炎、注入に伴う反応、小腸閉塞、肺炎、不全片麻痺、片麻痺、悪心、嘔吐、尿管結石症、空腸穿孔、発熱性好中球減少症 各 1 例

MedDRA/J ver.22.0

非無作為化 IV 集団において治験薬の投与中止に至った有害事象は、6.8%（16/235 例）に認められた（表 15）。治験薬の投与中止に至った副作用は 2.6%（6/235 例：クローン病（3 例）、注入に伴う反応（2 例）及びアナフィラキシー反応（1 例））に認められた。日本人の非無作為化 IV 集団において、治験薬投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 15 治験薬投与中止に至った有害事象（非無作為化 IV 集団）

投与群	事象名
非無作為化 IV 集団 (235 例)	クローン病 6 例、腸管皮膚瘻、注入に伴う反応 各 2 例、腸閉塞、腹部膿瘍、結腸膿瘍、蜂巣炎、アナフィラキシー反応、胆汁うっ滞性肝炎、切開部位小水疱、大腸穿孔、リンパ球減少症 各 1 例

MedDRA/J ver.22.0

7.2 国際共同第 III 相継続投与試験 (3030 試験) (CTD 5.3.5.2-1、5.3.5.2-2: 試験番号 MLN0002SC-3030 <2016 年 4 月～20 年 月 日カットオフ⁸⁾ <20 年 月時点で継続中⁹⁾>)

3031 試験又は UC 患者を対象とした MLN0002SC-3027 試験 (3027 試験) に組み入れられた被験者 (表 16) (目標症例数 692 例) を対象に、本薬 SC 製剤を長期投与したときの安全性及び有効性を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が日本を含む 30 カ国¹⁰⁾ 164 施設 (国内 23 施設) で実施された。

表 16 主な選択基準

3031 試験又は UC 患者を対象とした 3027 試験に参加し、治験薬に対して忍容性が良好と治験担当医師が判断した者で、以下のいずれかに該当する場合
・維持期 (52 週目) を完了した被験者 (52 週目完了例)
・疾患悪化又は救済治療が必要となったため維持期を早期に中止した被験者 (維持期治療失敗例)
・導入期 6 週目非改善例となり本薬 IV 製剤の 3 回目の投与を受けた後、14 週目に改善が認められた被験者 (14 週目改善例)

用法・用量は、「52 週目完了例」及び「14 週目改善例」は本薬 108 mg を 2 週ごとに、「維持期治療失敗例」は本薬 108 mg を 1 週ごとに、それぞれ皮下投与 (自己投与¹¹⁾) とされた。

データカットオフ時点で 746 例 (CD 患者 458 例及び UC 患者 288 例) が組み入れられ、CD 患者 458 例 (日本人 17 例) 全例が FAS (CD) 及び安全性解析対象集団 (CD) とされた。CD 患者 458 例の内訳は、「52 週目完了例」226 例 (日本人 2 例)、「維持期治療失敗例」114 例 (日本人 7 例) 及び「14 週目改善例」118 例 (日本人 8 例) であった。また、3031 試験の維持期の投与群別の内訳は、「52 週目完了例」ではプラセボ群 68 例 (日本人 0 例) 及び本薬 SC 群 158 例 (日本人 2 例)、「維持期治療失敗例」ではプラセボ群 46 例 (日本人 2 例) 及び本薬 SC 群 68 例 (日本人 5 例) であった。

データカットオフ時点で、治験薬の投与を中止した CD 患者は 31.2% (143/458 例) で、中止理由は「有効性の欠如」64.3% (92/143 例)、「自発的な中止」18.2% (26/143 例)、「有害事象」8.4% (12/143 例)、「妊娠」3.5% (5/143 例)、「追跡不能」1.4% (2/143 例) 及び「その他」4.2% (6/143 例) であった。日本人で治験薬の投与を中止した CD 患者は 52.9% (9/17 例) で、中止理由はいずれも「有効性の欠如」であった。

安全性について、データカットオフ時点で、安全性解析対象集団 (CD) における有害事象は 71.6% (328/458 例) に、副作用は 18.1% (83/458 例) に認められた。安全性解析対象集団 (CD) において 2% 以上に認められた有害事象を表 17 に示す。2% 以上に認められた副作用は、クローン病 2.6% (12/458 例) のみであった。

表 17 データカットオフ時点で 2% 以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団: CD)

	CD 患者 (458 例)		CD 患者 (458 例)
全有害事象	71.6 (328)	悪心	3.3 (15)
クローン病	16.4 (75)	痔瘻	3.1 (14)
上咽頭炎	9.0 (41)	副鼻腔炎	3.1 (14)
上気道感染	8.3 (38)	血中 CPK 増加	2.8 (13)
腹痛	7.9 (36)	貧血	2.6 (12)
関節痛	7.4 (34)	疲労	2.6 (12)
気管支炎	4.8 (22)	尿路感染	2.6 (12)
下痢	3.9 (18)	上腹部痛	2.2 (10)
頭痛	3.9 (18)	嘔吐	2.2 (10)
発熱	3.5 (16)	胃腸炎	2.2 (10)

MedDRA/J ver.22.0 発現割合% (例数)

⁸⁾ 日本人デバイス切替えのデータカットオフ日は 20 年 月 日 (6.2.2 及び 7.R.5.2 参照)。

⁹⁾ 最長 5 年が経過するか、治験への参加を中止するか、又は治験依頼者が治験を終了するまで治験薬の投与を継続。

¹⁰⁾ CD 患者の参加国数は 29 カ国 (1 カ国は UC 患者のみ組み入れられた)。

¹¹⁾ 継続試験に 16 週間以上参加している被験者は、PFS による自己投与から NSD 又は AI デバイス付き PFS (それぞれ NSD 製剤、AI 製剤) への切替えが可能とされた。日本においては、NSD 製剤又は AI 製剤への切替えを選択した被験者は CD 及び UC で層別後、NSD 製剤群又は AI 製剤群のいずれかに 1:1 の比で無作為割付された。

データカットオフ時点で日本人の安全性解析対象集団（CD）において、有害事象は 82.4%（14/17 例）に、副作用は 35.3%（6/17 例）に認められた。日本人の安全性解析対象集団（CD）において 2 例以上に認められた有害事象を表 18 に示す。2 例以上に認められた副作用は、倦怠感 11.8%（2/17 例）のみであった。

表 18 データカットオフ時点で 2 例以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団：CD、日本人集団）

	CD 患者（17 例）		CD 患者（17 例）
全有害事象	82.4（14）	倦怠感	11.8（2）
上咽頭炎	41.2（7）	発熱	11.8（2）
肛門周囲痛	17.6（3）	胆石症	11.8（2）
クローン病	17.6（3）	感染性腸炎	11.8（2）
悪心	11.8（2）	上気道の炎症	11.8（2）

MedDRA/J ver.22.0 発現割合%（例数）

データカットオフ時点で安全性解析対象集団（CD）において、死亡例は 1 例（肺塞栓症¹²⁾）認められたが、治験薬との因果関係は「関連なし」とされた。

安全性解析対象集団（CD）において、重篤な有害事象は 15.1%（69/458 例）に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象を表 19 に示す。重篤な副作用は 1.5%（7/458 例：クローン病 2 例、小腸閉塞、痔瘻、クロストリジウム・ディフィシレ感染、インフルエンザ及び尿細管間質性腎炎各 1 例）に認められ、転帰はクローン病の 1 例は未回復、もう 1 例のクローン病及び尿細管間質性腎炎は軽快、その他は回復であった。

表 19 2 例以上認められた重篤な有害事象（安全性解析対象集団：CD）

投与群	事象名
本薬 SC 群 (458 例)	クローン病 18 例、貧血 6 例、小腸閉塞 4 例、回腸狭窄及び肺炎 各 3 例、 腹痛、痔瘻、虫垂炎及び直腸膿瘍 各 2 例

MedDRA/J ver.22.0 発現割合%（例数）

日本人の安全性解析対象集団（CD）において、重篤な有害事象は 29.4%（5/17 例：クローン病 3 例、埋伏歯、痔瘻、感染性腸炎、肺炎、乳管内乳頭腫及び子宮平滑筋腫各 1 例〈重複あり〉）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

安全性解析対象集団（CD）において、治験薬の投与中止に至った有害事象は 3.1%（14/458 例）に認められた。治験薬投与中止に至った有害事象を表 20 に示す。治験薬の投与中止に至った副作用は 1.5%（7/458 例：クローン病 3 例、小腸閉塞、アミラーゼ増加、リパーゼ増加、関節痛及び頭痛各 1 例〈重複あり〉）に認められた。

表 20 治験薬投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団：CD）

投与群	事象名
本薬 SC 群 (458 例)	クローン病 6 例 腹部腫瘤、小腸閉塞、小腸狭窄、痔瘻、アミラーゼ増加、リパーゼ増加、関節痛、 頭痛、乾癬 各 1 例

MedDRA ver.22.0 発現割合%（例数）

日本人の安全性解析対象集団（CD）において、治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

¹²⁾ 4 歳、外国人男性。本剤週 1 回投与を開始 4 カ月後、有効性欠如により治験薬の投与を中止。治験薬最終投与 1 カ月後に亜イレウスの手術目的で入院したが、入院中に肺塞栓症を発現し、死亡。手術や剖検は実施されていない。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

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

7.R.1.1 主要評価項目及び主な副次評価項目の結果について

申請者は、3031 試験の主要評価項目及び副次評価項目の結果について、以下のように説明した。

主要評価項目である「52 週目寛解率」は表 21 のとおりであり、本薬 SC 群とプラセボ群の間に統計学的な有意差が認められた。日本人集団は症例数が限られており十分な検討は困難であるが、52 週目寛解はプラセボ群では認められず、本薬 SC 群で 1/7 例に認められた。日本人集団における本薬 SC 群の 52 週目寛解率（14.3%）は、全体集団（48.0%）と比較して低い傾向が認められたことから、その要因について患者背景から検討した。その結果、6 週目の寛解について、全体集団では約半数が 6 週目の寛解「あり」であった（表 23）のに対し、日本人集団では全例が 6 週目の寛解「なし」であり、この差異が「52 週目寛解率」に影響を及ぼした可能性が考えられた。なお、日本人の CD 患者を対象とした本薬 IV 製剤の国内第 III 相試験（CCT-001 試験）において、10 週目（本薬 IV 製剤 3 回投与後）に寛解であった被験者の割合は、プラセボ群 50.0%（6/12 例）、本薬 IV 製剤群 66.7%（8/12 例）であり、3031 試験で認められた 6 週目の寛解の有無別の患者背景分布の偏りは、日本人症例数が極めて少数であったことに起因する偶発的なものとする。

表 21 52 週目寛解率（維持期：FAS）

	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群 (134 例)	本薬 SC 群 (275 例)	プラセボ群 (2 例)	本薬 SC 群 (7 例)
寛解率% (例数)	34.3 (46)	48.0 (132)	0 (0)	14.3 (1)
プラセボ群との差 [95%CI]	13.7 [3.8, 23.7]		14.3 [-68.3, 84.1] ^{a)}	
p 値 ^{b)}	0.008		—	

—：算出せず

CDAI スコアが欠測だった場合は寛解でないとされた

a) 寛解例が両群ともに 5 例以下だったため、信頼区間は exact unconditional confidence limit を用いられた。

b) 経口ステロイド併用の有無、6 週目寛解の有無、抗 TNF α 抗体治療失敗歴/治療歴又は免疫調節薬併用の有無を層別因子とした CMH 検定により算出

副次評価項目である「52 週目 CDAI-100 改善率」及び「52 週目ステロイドフリー寛解率」は表 22 のとおりであり、本薬 SC 群ではいずれもプラセボ群と比較して高値を示した。また、日本人集団は症例数が限られており十分な検討は困難であるが、「52 週目 CDAI-100 改善率」について全体集団と異なる傾向は認められなかった。なお、日本人集団でベースライン時に経口ステロイドを服用していた被験者は本薬 SC 群の 2 例のみであり、「52 週目ステロイドフリー寛解率」については検討が困難であった。

表 22 52 週目の「CDAI-100 改善率」及び「ステロイドフリー寛解率」（維持期：FAS）

	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群 (134 例)	本薬 SC 群 (275 例)	プラセボ群 (2 例)	本薬 SC 群 (7 例)
CDAI-100 改善率% (例数)	44.8 (60)	52.0 (143)	0	28.6 (2)
プラセボ群との差 [95%CI]	7.3 [-3.0, 17.5]		28.6 [-56.0, 84.1]	
ステロイドフリー寛解率 ^{a)} % (例数)	18.2 (8/44)	45.3 (43/95)	0 (0/0)	0 (0/2)
プラセボ群との差 [95%CI]	27.1 [11.9, 42.3]		—	

—：算出不能

a) ベースラインで経口ステロイドを服用していた被験者を対象とした解析

機構は、以下のように考える。

3031 試験の主要評価項目である 52 週目寛解率について、本薬 SC 群のプラセボ群の群間に統計学的な有意差が認められ（表 21）、副次評価項目についても本薬 SC 群はプラセボ群よりも有効性が高い傾向が認められた（表 22）。この試験結果から、既存治療で効果不十分な中等症から重症の活動期 CD で、本薬 IV 製剤投与後に改善した患者における本薬 SC 製剤による有効性の維持効果は示されたと判断する。

日本人集団については、症例数が限られているため十分な検討はできないが、全体集団と比較して「52 週目寛解率」が低い傾向が認められた。全体集団において 6 週目の寛解「なし」の集団では「あり」の集団と比較して 52 週目寛解率が低かったこと（表 23）と、日本人集団では全例が 6 週目には寛解に至っていないことを踏まえると、日本人集団で 52 週目寛解率が低かった要因として、日本人の症例数は少数であることにより、6 週目の寛解が得られにくい背景を有する患者が日本人集団では多くを占めた分布の偏りが 52 週目寛解率に影響した可能性はある。一方、副次評価項目では、本薬 SC の有効性を示す全体集団の成績と異ならない傾向の成績が日本人集団でも得られていると判断する。なお、本薬 SC 製剤投与時の血清中本薬濃度（表 4）は、既存治療で効果不十分な中等症から重症の活動期 CD に対する維持効果が示されている本薬 IV 製剤（「エンタイビオ点滴静注用 300 mg」審査報告書〈平成 31 年 4 月 11 日〉）と同程度であり、本薬 SC 製剤は CD と同じ炎症性腸疾患である UC に対する維持効果が検証されている（「エンタイビオ皮下注 108 mg ペン、同皮下注 108 mg シリンジ」審査報告書〈令和 5 年 1 月 13 日〉）。以上の点を踏まえると、3031 試験において、日本人集団の 52 週目寛解率が低い傾向であったものの、日本人の CD 患者における本薬 SC 製剤による有効性の維持効果を否定する成績ではなく、総合的には全体集団と日本人集団で矛盾しない成績が認められたと判断できることから、日本人の CD 患者においても本薬 SC 製剤による維持効果は期待できる。

7.R.1.2 患者背景別の有効性について

申請者は、3031 試験の患者背景別の有効性について、以下のように説明した。

患者背景別の「52 週目寛解率」は表 23 のとおりであり、ほとんどの集団で本薬 SC 群はプラセボ群よりも高い傾向であったが、病型が小腸型の集団ではプラセボ群と比較して本薬 SC 群で低い傾向が認められた。この要因の 1 つとして、本薬の標的である $\alpha_4\beta_7$ 発現 T リンパ球の量が結腸や直腸よりも回腸で少ないことが影響している可能性が考えられる。また、他の要因として、小腸型では、プラセボ群の寛解率が他の病型に比べて高い傾向であったことも考えられる。小腸型のプラセボ群では、ベースライン時の CDAI スコア 330 点以下の割合が 76.2%（16/21 例）で、本薬 SC 群や他病型の患者集団の割合（50～60%程度）より高く、比較的重症度が低い症例が多かったことが影響した可能性がある。なお、本薬 IV 製剤の海外第 III 相試験（C13007）における病型別の「52 週目寛解率」は、本薬 IV 群で小腸型 27.6%（8/29 例）、大腸型 44.4%（12/27 例）及び小腸大腸型 40.8%（40/98 例）であり、小腸型は他病型に比べて低い傾向が認められたが、プラセボ群では小腸型 15.8%（3/19 例）、大腸型 25.6%（11/43 例）及び小腸大腸型 20.9%（19/91 例）であり、小腸型を含むいずれの病型においても本薬 IV 群の方がプラセボ群より寛解率は高く、本薬の有効性は病型によらず示唆されていた。

表 23 患者背景別の 52 週目寛解率（維持期：FAS）

患者背景	区分	プラセボ群 (134 例)	本薬 SC 群 (275 例)
性	男性	36.4 (24/66)	52.2 (82/157)
	女性	32.4 (22/68)	42.4 (50/118)
年齢	35 歳未満	36.1 (26/72)	43.5 (57/131)
	35 歳以上 65 歳未満	32.2 (19/59)	54.2 (71/131)
	65 歳以上	33.3 (1/3)	30.8 (4/13)
体重	60 kg 以下	33.3 (16/48)	43.2 (32/74)
	60 kg 超	34.9 (30/86)	49.8 (100/201)
重症度	中等症 (CDAI 330 以下)	35.8 (29/81)	53.1 (85/160)
	重症 (CDAI 330 超)	32.1 (17/53)	40.9 (47/115)
罹病期間	3 年未満	36.1 (13/36)	43.3 (26/60)
	3 年以上 7 年未満	42.9 (18/42)	54.5 (36/66)
	7 年以上	26.8 (15/56)	46.6 (69/148)
病型	小腸型	42.9 (9/21)	36.4 (24/66)
	大腸型	23.1 (6/26)	49.1 (27/55)
	小腸大腸型	35.1 (26/74)	56.6 (69/122)
	その他	38.5 (5/13)	35.5 (11/31)
	治療歴なし	42.9 (27/63)	48.6 (52/107)
抗 TNF 抗体	治療歴あり：非 Failure ^{a)}	16.7 (2/12)	58.8 (10/17)
	治療歴あり：Failure ^{a)}	28.8 (17/59)	46.4 (70/151)
	あり	42.9 (30/70)	56.2 (77/137)
6 週目の寛解	なし	25.0 (16/64)	39.9 (55/138)

寛解率%（52 週目寛解例数／各集団の例数）

a) Failure：抗 TNF 抗体で治療失敗歴あり

機構は、以下のように考える。

患者背景別の有効性について、一部の部分集団では症例数が限られており十分な比較可能性が維持できていない可能性があるが、「52 週目寛解率」は本薬 SC 群の方がプラセボ群よりも概ね高い傾向であった。病型で分けた部分集団では、小腸型でプラセボ群と比較して本薬 SC 群で寛解率が低い傾向が認められたが、プラセボ群における寛解率が高かったことが影響した可能性があるとの申請者の説明に関しては、プラセボ群における寛解率に症例数が限られていることにより生じた何らかの偏りが影響している可能性は否定できず、小腸型のみで本薬 SC の効果がプラセボより低いと結論付けることはできない。以上より、3031 試験における患者背景別の「52 週目寛解率」の結果及び 3031 試験の日本人部分集団での結果から、日本人においても患者背景によらず本薬 SC 製剤による有効性の維持効果は期待できる。なお、患者背景別の結果については、資材等で医療現場に適切に情報提供すべきである。

7.R.2 安全性について

機構は、本薬 SC 製剤の安全性について、3031 試験の維持期の安全性解析対象集団から、本薬 SC 群とプラセボ群を比較し検討した。また、注目すべき有害事象（7.R.2.2）については、3030 試験の結果も含めて確認した。

機構は、7.R.2.1～7.R.2.4 の検討から新たな安全性上の懸念は認められておらず、本薬 IV 製剤及び本薬 SC 製剤の既承認の効能・効果と同様の注意喚起を行うことで、本薬 SC 製剤のリスクは管理可能と考える。

7.R.2.1 プラセボ群との比較について

申請者は、3031 試験で認められた有害事象の概要について、以下のように説明した。

維持期の安全性解析対象集団における有害事象の概要は表 24 のとおりであった。全体集団における有害事象の発現状況は、本薬 SC 群とプラセボ群で大きな違いは認められなかった。また、日本人集団

の安全性について、症例数が限られていることに留意が必要であるが、本薬 SC 群で問題となるような傾向は認められなかった。

表 24 有害事象の概要 (3031 試験：維持期の安全性解析対象集団)

	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群 (134 例)	本薬 SC 群 (275 例)	プラセボ群 (2 例)	本薬 SC 群 (7 例)
全有害事象	76.1 (102)	73.5 (202)	50.0 (1)	71.4 (5)
全副作用	14.9 (20)	19.3 (53)	0	14.3 (1)
死亡	0	0	0	0
重篤な有害事象	10.4 (14)	8.4 (23)	0	14.3 (1)
投与中止に至った有害事象	8.2 (11)	4.0 (11)	0	0
感染症	34.3 (46)	31.3 (86)	0	0
重篤な感染症	4.5 (6)	1.5 (4)	0	0
注射部位反応関連事象	1.5 (2)	2.9 (8)	0	0

発現割合% (例数)

また、維持期の安全性解析対象集団における投与期間別の有害事象の発現状況は表 25 のとおりであった。

表 25 投与期間別の有害事象の発現状況 (3031 試験：維持期の安全性解析対象集団)

	6～18 週		19～36 週		37 週～	
	プラセボ群 (134 例)	本薬 SC 群 (275 例)	プラセボ群 (122 例)	本薬 SC 群 (248 例)	プラセボ群 (96 例)	本薬 SC 群 (198 例)
全有害事象	29.9 (40)	40.7 (112)	48.4 (59)	40.7 (101)	47.9 (46)	37.9 (75)
全副作用	5.2 (7)	7.6 (21)	2.5 (3)	4.8 (12)	1.0 (1)	4.0 (8)
重篤な有害事象	3.0 (4)	2.9 (8)	5.7 (7)	5.6 (14)	4.2 (4)	1.5 (3)
重篤な副作用	1.5 (2)	0.4 (1)	0	1.2 (3)	0	0
投与中止に至った有害事象	1.5 (2)	1.5 (4)	6.6 (8)	2.0 (5)	1.0 (1)	1.0 (2)
感染症	10.4 (14)	8.4 (23)	12.3 (15)	14.1 (35)	16.7 (16)	16.7 (33)
重篤な感染症	1.5 (2)	0.4 (1)	0.8 (1)	1.2 (3)	2.1 (2)	0

MedDRA/J ver. 22.0、発現割合 (例数)

機構は、本薬 SC 群の有害事象の発現状況について、プラセボ群と比べ問題となるような傾向はなかったこと、日本人集団は限られた症例数であるが大きな問題は認められなかったことから、CD 患者において本薬 SC 製剤の新たな安全性上の懸念は示唆されていないと考える。

7.R.2.2 注目すべき有害事象について

申請者は、本薬の作用機序、投与部位に関する安全性及び本薬 IV 製剤のデータから注意すべき有害事象並びに類薬で報告されている本薬 SC 製剤で注目すべき有害事象について、7.R.2.2.1～7.R.2.2.6 のように説明した。

7.R.2.2.1 感染症について

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

3031 試験の維持期の安全性解析対象集団において、感染症関連事象はプラセボ群 34.3% (46/134 例)、及び本薬 SC 群 31.3% (86/275 例) に認められた (表 26)。なお、日本人集団では、感染症関連事象は認められなかった。

表 26 感染症関連事象（HLT 別：いずれかの群で 2 例以上）
（3031 試験：維持期の安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (134 例)	本薬 SC 群 (275 例)
全感染症関連事象	34.3 (46)	31.3 (86)
感染症関連事象の副作用	2.2 (3)	3.6 (10)
重篤な感染症関連事象	4.5 (6)	1.5 (4)
治験薬の投与中止に至った感染症関連事象	0	0.7 (2)
上気道感染	14.2 (19)	17.8 (49)
腹部および消化管感染	5.2 (7)	4.0 (11)
下気道および肺感染	3.0 (4)	4.0 (11)
インフルエンザウイルス感染	2.2 (3)	3.3 (9)
ウイルス感染 NEC	2.2 (3)	2.2 (6)
耳部感染	3.0 (4)	1.8 (5)
ヘルペスウイルス感染	3.7 (5)	1.5 (4)
真菌感染 NEC	0.7 (1)	1.5 (4)
皮膚組織および軟部組織感染	0.7 (1)	1.5 (4)
感染 NEC	0.7 (1)	1.1 (3)
尿路感染	4.5 (6)	0.4 (1)
眼部および眼瞼感染	2.2 (3)	0.4 (1)
歯牙および口腔内軟部組織感染	1.5 (2)	0.4 (1)

MedDRA/J ver.22.0 発現割合% (例数)

維持期の安全性解析対象集団において、重篤な感染症関連事象は本薬 SC 群で 4 例（腸管膿瘍、肛門膿瘍、直腸膿瘍及び肺炎各 1 例）に認められ、腸管膿瘍及び肺炎は副作用と判断されたが、転帰はいずれも回復であった。また、治験薬の投与中止に至った感染症関連事象は本薬 SC 群の 2 例（肛門膿瘍及び腸管膿瘍各 1 例）であった。

3030 試験の安全性解析対象集団（CD）において、データカットオフ時点で、感染症関連事象は 36.0%（165/458 例）に認められ、重症度は軽度 20.7%（95/458 例）、中等度 13.3%（61/458 例）及び高度 2.0%（9/458 例）であった。治験薬の投与中止に至った感染症関連事象は認められなかった。日本人集団では、感染症関連事象は 52.9%（9/17 例）に認められたが、重症度はいずれも軽度又は中等度であった。日本人集団で重篤な感染症関連事象は 2 例（感染性腸炎及び肺炎各 1 例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

機構は、以下のように考える。

3031 試験における本薬 SC 群での感染症関連事象の発現状況に、プラセボ群と比較して問題となる傾向は認められなかった。また、3030 試験において、治験薬の投与中止に至った感染症関連事象は認められなかった。日本人集団について、感染症関連事象は 3031 試験では認められず、3030 試験では全体集団と比較して発現割合が高い傾向が認められたが、重篤な副作用は認められなかった。以上を踏まえると、CD においても本剤の添付文書における UC での感染症の注意喚起と同様に、感染症に関するリスクについて注意喚起を行うことが適切である。

7.R.2.2.2 過敏症について

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

3031 試験の維持期の安全性解析対象集団において、過敏症関連事象はプラセボ群 9.7%（13/134 例）及び本薬 SC 群 8.7%（24/275 例）に認められ、本薬 SC 群はプラセボ群と同程度であった（表 27）。ほとんどの事象が軽度又は中等度で、重篤な過敏症関連事象やアナフィラキシーは認められなかった。また、

治験薬の投与中止に至った過敏症関連事象は本薬 SC 群で 1 例（過敏症）認められたが、転帰は回復であった。なお、日本人集団において、過敏症関連事象は認められなかった。

表 27 過敏症関連事象（いずれかの群で 2 例以上）
(3031 試験：維持期の安全性解析対象集団)

	プラセボ群 (134 例)	本薬 SC 群 (275 例)
全過敏症関連事象	9.7 (13)	8.7 (24)
全過敏症関連副作用	1.5 (2)	2.5 (7)
重篤な過敏症関連事象	0	0
投与中止に至った過敏症関連事象	0	0.4 (1)
発疹	0.7 (1)	1.1 (3)
末梢性浮腫	0	1.1 (3)
眼障害	0	0.7 (2)
薬物過敏症	0	0.7 (2)
手皮膚炎	0	0.7 (2)
紅斑	0	0.7 (2)
末梢腫脹	2.2 (3)	0.4 (1)
結膜炎	1.5 (2)	0.4 (1)

MedDRA/J ver.22.0 発現割合% (例数)

3030 試験の安全性解析対象集団（CD）において、過敏症関連事象は 9.0%（41/458 例）に認められ、重症度は軽度 7.9%（36/458 例）、中等度 0.9%（4/458 例）及び高度 0.2%（1/458 例）であった。治験薬の投与中止に至った過敏症関連事象はなかった。日本人集団では、過敏症関連事象は 17.6%（3/17 例）に認められたが、重症度はいずれも軽度であった。

機構は、以下のように考える。

3031 試験の維持期安全性解析対象集団における過敏症関連事象の発現割合は、プラセボ群と本薬 SC 群で同程度であり、重篤な事象は認められなかった。また、3030 試験において治験薬の投与中止に至った過敏症関連事象は認められなかった。しかしながら、3031 試験の維持期の安全性解析対象集団で治験薬の投与中止に至った過敏症が認められたこと等から、本剤の添付文書において UC と同様に、CD においても本剤投与後の過敏症について引き続き注意喚起を行うことが適切である。

7.R.2.2.3 注射部位反応について

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

3031 試験の維持期の安全性解析対象集団において、注射部位反応関連事象はプラセボ群 1.5%（2/134 例）及び本薬 SC 群 2.9%（8/275 例）に認められた。本薬 SC 群で認められた注射部位反応関連事象（重複例あり）は、注射部位紅斑 3 例、注射部位そう痒感 2 例、注射部位疼痛、注射部位発疹、注射部位反応、注射部位蕁麻疹及び過敏症各 1 例であった。重症度は、注射部位発疹 1 件（中等度）を除き軽度で、重篤な有害事象は認められなかった。治験薬の投与中止に至った注射部位反応は、本薬 SC 群で 1 例（過敏症：7.R.2.2.2 の中止例と同一症例）認められた。なお、日本人集団において、注射部位反応関連事象は認められなかった。

3030 試験の安全性解析対象集団（CD）において、注射部位反応関連事象は 2.2%（10/458 例）に認められたが、重症度はいずれも軽度であり、治験薬の投与中止に至った事象はなかった。なお、日本人集団で認められた注射部位反応関連事象は軽度の注射部位紅斑 1 件のみであった。

機構は、3031 試験及び 3030 試験において、注射部位反応関連事象の発現状況に臨床的に問題となるような傾向は認められていないことから、現時点では注射部位反応について特段の注意喚起は不要と考える。

7.R.2.2.4 肝障害について

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

3031 試験の維持期の安全性解析対象集団において、肝障害関連事象はプラセボ群 5.2%（7/134 例）及び本薬 SC 群 2.9%（8/275 例）に認められた。本薬 SC 群で認められた肝障害関連事象のうち、2 例（ALT 増加・γGTP 増加及び薬物性肝障害各 1 例）は治験薬との因果関係ありとされたが、いずれも重症度は軽度で、治験薬の投与は継続され、転帰は回復であった。重篤な肝障害関連事象は認められず、治験薬の投与中止に至った肝障害関連事象はプラセボ群の 1 例（ALT 増加・AST 増加）のみであった。なお、日本人集団において、肝障害関連事象は認められなかった。

3030 試験の安全性解析対象集団（CD）において、肝障害関連事象は 3.7%（17/458 例）に認められ、重症度は軽度 3.1%（14/458 例）及び中等度 0.7%（3/458 例）で、高度な事象は認められなかった。また、治験薬の投与中止に至った肝障害関連事象は認められなかった。日本人集団で認められた肝障害関連事象は、2 例（肝機能異常、ALT 増加及び AST 増加、各 1 例）であった。

機構は、3031 試験及び 3030 試験において、肝障害関連事象の発現状況に臨床的に問題となるような傾向は認められていないことから、現時点では肝障害について特段の注意喚起は不要と考える。

7.R.2.2.5 悪性腫瘍関連事象について

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

3031 試験の維持期の安全性解析対象集団において、悪性腫瘍関連事象はプラセボ群 2.2%（3/134 例）及び本薬 SC 群 0.7%（2/275 例）に認められた。本薬 SC 群で認められた 2 例のうち、1 例（乳管内乳頭腫）は重篤な有害事象とされたが、治験薬との因果関係は「関連なし」とされ、治験薬の投与は継続された。もう 1 例（基底細胞癌・皮膚有棘細胞癌）の程度は軽度で、治験薬との因果関係は「関連なし」とされ、治験薬の投与は継続された。なお、日本人において、悪性腫瘍関連事象は認められなかった。

3030 試験の安全性解析対象集団（CD）において、悪性腫瘍関連事象は 1.1%（5/458 例：子宮平滑筋腫、口唇扁平上皮癌、乳管内乳頭腫、基底細胞癌及び感染性母斑）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」とされ、転帰は回復であった。

機構は、3031 試験及び 3030 試験において、悪性腫瘍の発現状況に臨床的に問題となるような傾向は認められていないことから、現時点では悪性腫瘍について特段の注意喚起は不要と考える。

7.R.2.2.6 進行性多巣性白質脳症（PML）について

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

本薬と作用機序が類似する薬剤である α_4 インテグリン拮抗薬のナタリズマブ（遺伝子組換え）¹³⁾ では、PML の発現が報告されている。本薬は $\alpha_4\beta_7$ インテグリンに特異的に結合し、消化管選択的に作用するため、PML リスク上昇をもたらす可能性は低いと考えられるが、臨床試験では、PML 自覚症状チェックリスト及び他覚所見チェックリストを用いて、異常が認められた場合は評価アルゴリズムに従い検査・観察・専門医による診察を行う、PML リスク評価・最小化計画を実施した。

その結果、3031 試験及び 3030 試験において、PML 関連事象は認められなかった。

機構は、3031 試験及び 3030 試験において、PML 関連事象は認められていないものの、本薬の作用機序を踏まえると、本剤の添付文書において UC と同様に、CD においても本剤投与後の PML について引き続き注意喚起することが適切と考える。

7.R.2.3 抗ベドリズマブ抗体（AVA）及び中和抗体

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

3031 試験の維持期の安全性解析対象集団において、試験期間中に AVA 陽性となった被験者の割合は、プラセボ群¹⁴⁾ 23.9%（32/134 例）及び本薬 SC 群 2.5%（7/275 例）であった。また、中和抗体陽性の割合はプラセボ群 13.4%（18/134 例）及び本薬 SC 群 1.5%（4/275 例）であった。維持期の安全性解析対象集団において、本薬 SC 製剤が投与され、維持期に 1 回以上の AVA 測定結果がある 267 例において、過敏症関連事象は本薬 SC 群では 16 例に認められたが、これらの被験者はすべて AVA 陰性であった。注射部位反応関連事象は、本薬 SC 群では 7 例に認められ、そのうち 1 例が AVA 陽性かつ中和抗体陽性であった。

以上より、AVA の発現と注射部位反応関連事象又は過敏症関連事象との間で関連は認められなかった。

機構は、3031 試験の本薬 SC 群の AVA の発現割合は低く、AVA が本薬 SC 製剤の安全性に影響する傾向は認められていないことから、現時点で AVA が臨床的に問題となる懸念は低いと考える。

7.R.2.4 製造販売後の安全性情報

申請者は、本薬の製造販売後の安全性情報について、以下のように説明した。

本薬 IV 製剤の海外の最初の承認日（国際誕生日：2014 年 5 月 20 日）以降、PBRER の集計時点（2022 年 5 月 19 日）までの全世界における本薬（本剤及び本薬 IV 製剤）の総曝露量は約 1,009,237 人年と推定された。本剤は、PBRER の集計時点で 44 カ国において UC 又は CD の維持療法に係る効能・効果で承認されている。最新の CCDS（20 年 月 日付）における安全性情報は 20 年 月 日付の前版

¹³⁾ 本邦での承認効能・効果は「多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制」

¹⁴⁾ 導入期に本薬 IV 製剤を 2 回投与され、維持期でプラセボ群に割り付けられた被験者

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

機構は、現時点までの本剤及び本薬 IV 製剤の製造販売後の安全性情報から、本剤の現行の添付文書の注意喚起に加えて新たに対応が必要となるような情報は集積されていないと考える。

7.R.3 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。

本薬 IV 製剤は、本邦において 2018 年 7 月に「中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）」の効能・効果で、2019 年 5 月に「中等症から重症の活動期クローン病の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）」の効能・効果でそれぞれ承認を取得している。また、本剤は本薬 IV 製剤と有効成分は同一であり、2023 年 3 月に本薬 IV 製剤による導入療法で改善を認めた UC の維持療法として、「中等症から重症の潰瘍性大腸炎の維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）」の効能・効果で承認を取得している。本剤は充填済みペン又はシリンジ剤であるため、本薬 IV 製剤で必要とされる薬液調製のための人員、器具、設備及び時間を削減できる。また、皮下投与のため、静脈内投与に比べて容易に投与することができ、かつ投与 1 回あたりの薬剤投与に要する時間も短縮される。なお、本剤は 2 週間ごとの投与が必要であり、通院の負担を低減するため、在宅自己投与を前提として開発した。本剤は、本薬 IV 製剤で症状の改善が認められた CD 患者において治療選択肢の 1 つとなると考える。

機構は、3031 試験の成績等を踏まえると、本剤は、本薬 IV 製剤で症状が改善した CD 患者の維持療法における選択肢となると考える。

7.R.4 効能・効果について

申請者は、本剤の効能・効果について、以下のように説明している。

3031 試験は、既存治療で効果不十分な中等症から重症の活動期 CD 患者を対象に、本薬 IV 製剤を 0 週目及び 2 週目に非盲検下で投与し、6 週目に改善を認めた場合に、プラセボを対照に本薬 SC 製剤の維持療法の有効性及び安全性を検討した試験である。その結果、主要評価項目である 52 週目寛解率について、本薬 SC 群のプラセボ群に対する有効性が検証され、副次評価項目についても本薬 SC 群の有効性はプラセボ群を上回る傾向が確認された。日本人集団について、症例数が限られていることに留意が必要であるが、本薬 SC 群とプラセボ群の結果は、全体集団の結果と矛盾する傾向は認められなかった。

安全性について、3031 試験において本薬 SC 群はプラセボ群に比べ大きな問題となるような傾向はなく、3030 試験においても本薬 SC 製剤の忍容性は良好であった。日本人集団について、症例数が限られていることに留意が必要であるが、3031 試験及び 3030 試験において、本薬 SC 製剤の安全性に問題はなかった。また、現時点までの本剤及び本薬 IV 製剤の製造販売後の安全性情報から、新たな対応が必要となるような情報は認められなかった。

以上の結果から、中等症又は重症の活動期 CD の維持療法における本薬 SC 製剤の有効性は示され、日本人患者においても有効性は期待でき、安全性に大きな問題はないと考えられたため、本剤の効能又は効果(案)を「中等症から重症の活動期クローン病の維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）」と設定した。

機構は、以下のように考える。

3031 試験の対象患者及び試験成績を踏まえると、本剤の効能・効果を承認申請どおり「中等症から重症の活動期クローン病の維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）」とすることは妥当である。なお、本剤は、CD に対する導入治療に関する効果は確認されておらず、本薬 IV 製剤で治療反応が認められた場合に本薬 IV 製剤から切り替え、維持療法として使用する薬剤であることを UC に用いる場合と同様に添付文書において注意喚起することが適切である（7.R.5 参照）。

7.R.5 用法・用量について

7.R.5.1 本剤の用法・用量の設定について

申請者は、本剤の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

CD 患者及び UC 患者を対象とした本薬 IV 製剤における海外第 III 相試験では、本薬 IV 製剤の 4 週間隔又は 8 週間隔投与時の安全性及び有効性と関連する、末梢循環リンパ球上の $\alpha_4\beta_7$ インテグリンに拮抗作用を示す血中薬物濃度の範囲が明らかになっており、皮下投与においても点滴静注投与と同程度の曝露量が維持できることが重要である。この点を踏まえ、皮下投与時の $C_{avg\ ss}$ が、本薬 IV 製剤 300 mg を 8 週間隔で投与した場合の $C_{avg\ ss}$ と同程度となり、かつ、皮下投与時の $C_{trough\ ss}$ が、本薬 IV 製剤 300 mg を 4 週間隔で投与した場合の $C_{trough\ ss}$ を著しく上回らないと推定される用法・用量として、3031 試験の用法・用量を UC と同様に本薬 108 mg を 2 週間隔投与と設定した。

3031 試験の結果、本薬 108 mg を 2 週間隔で皮下投与したときの有効性及び安全性が確認された。また、母集団薬物動態解析の結果、3031 試験において本薬 108 mg を 2 週間隔で皮下投与したときの $C_{avg\ ss}$ は本薬 IV 製剤 300 mg を 8 週間隔で投与したときの $C_{avg\ ss}$ と同程度であり、本薬 108 mg を 2 週間隔で皮下投与したときの $C_{trough\ ss}$ は海外第 III 相臨床試験（C13006 試験）で本薬 IV 製剤 300 mg を 4 週間隔で投与したときの $C_{trough\ ss}$ の範囲内であった（6.2.3 参照）。

以上の結果から、本剤の用法・用量（案）を「通常、成人にはベドリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 108 mg を 2 週間隔で皮下注射する。」と設定した。

機構は、以下のように考える。

3031 試験の結果、本薬 SC 製剤の維持効果及び安全性が確認されたことから、本剤の用法・用量を承認申請どおり、3031 試験で設定された用法・用量と同一の「通常、成人にはベドリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 108 mg を 2 週間隔で皮下注射する。」とすることは妥当である。また、本剤は、本薬 IV 製剤投与により治療反応が認められた場合に本薬 IV 製剤から切り替えて使用する薬剤であることから、その旨を UC に用いる場合と同様に添付文書において注意喚起することは妥当である。

7.R.5.2 自己投与について

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

3030 試験では、CD の病状が安定し治験担当医師が自己投与可能と判断した被験者で自己投与が行われた。日本人被験者のうち、PFS から NSD 製剤又は AI 製剤の自己投与に切り替えた被験者は 6 例¹⁵⁾（NSD 製剤投与例 3 例及び AI 製剤投与例 3 例）であり、デバイス切替え後 16 週間の安全性、薬物動態

¹⁵⁾ 本申請における用法・用量である「本薬 108 mg 2 週間隔投与」の被験者に加え、「本薬 108 mg 隔週投与」の被験者も含む（7.2 参照）。

及び有効性を評価した。なお、NSD 製剤投与例の 1 例は 20 年 月 日（日本人デバイス切替えのデータカットオフ日）時点でデバイス切替え後 16 週間の評価を完了しておらず、AI 製剤投与例の 1 例はデバイス切替え後 43 日目に適切な自己投与の実施が困難と判断され医療機関における PFS での投与へ再度切替えられた。

デバイス切替え後 16 週間の安全性について、有害事象は NSD 製剤投与例では認められず、AI 製剤投与例で 1 例（埋伏歯、乳管内乳頭腫、痔瘻、片頭痛及び感覚鈍麻）に認められたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。また、デバイス切替え後 16 週間の薬物動態について問題となるような変動はなく（6.2.2 参照）、有効性についても CD が悪化する傾向は認められなかった。

以上より、3030 試験におけるデバイス切替え後 16 週間の自己投与のデータからは、安全性、薬物動態及び有効性に切替え前と比べて問題となる違いは認められなかった。なお、3030 試験では、日本人の UC 患者においても自己投与が実施され、自己投与時の安全性、薬物動態及び有効性に問題がなかったことが確認されている（「エンタイビオ皮下注 108 mg ペン、同皮下注 108 mg シリンジ」審査報告書〈令和 5 年 1 月 13 日〉）。

機構は、3030 試験における日本人 CD 患者の自己投与例は限られているものの、自己投与へ切替え後に CD が悪化する傾向はなく、安全性についても問題となる傾向は認められなかったこと、日本人 UC 患者においても 3030 試験で自己投与へ切替え後に問題となる傾向は認められなかったこと（「エンタイビオ皮下注 108 mg ペン、同皮下注 108 mg シリンジ」審査報告書〈令和 5 年 1 月 13 日〉）を踏まえると、UC と同様に、医師が適切な指導を行い自己投与可能と判断した場合には、自己投与は許容可能と考える。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後調査について、以下のように説明している。

本剤の安全性プロファイルは、既承認の本薬 IV 製剤の安全性プロファイルと比べると、投与経路に関連した有害事象の違い（IV 製剤の Infusion reaction と皮下注製剤の注射部位反応）以外は類似している。現在、本薬 IV 製剤を投与した CD 患者を対象とした特定使用成績調査（「エンタイビオ点滴静注用 300 mg」審査報告書〈平成 31 年 4 月 11 日〉）を実施しており、通常の医薬品安全性監視活動及び本薬 IV 製剤における特定使用成績調査により、本剤を含めたベドリズマブ（遺伝子組換え）としての安全性検討事項の評価は可能と考える。また、皮下注製剤特有のリスクである注射部位反応関連事象について、臨床試験で認められた事象は軽度又は中等度で、投与を中止した事象は 1 例のみであった。

以上より、平成 31 年 3 月 14 日付け薬生薬審発 0314 第 4 号/薬生安発 0304 第 4 号「医薬品の製造販売後調査等の実施計画の策定に関する検討の進め方について」に則り、安全性監視計画について検討した結果、本薬 SC 製剤において、新たに検討が必要なリサーチクエスションはないと判断している。

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

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の既存治療で効果不十分な中等症から重症の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える。

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

以上

審査報告 (2)

令和 5 年 8 月 2 日

申請品目

[販 売 名] エンタイビオ皮下注 108 mg ペン、同皮下注 108 mg シリンジ
[一 般 名] ベドリズマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 令和 5 年 6 月 8 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性及び安全性について

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

1.2 効能・効果について

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

中等症から重症の潰瘍性大腸炎の維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

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

（下線部追加）

[効能・効果に関連する注意]

・ 効能共通

本剤は、ベドリズマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤投与後に治療反応が認められた場合に投与すること。

・ 潰瘍性大腸炎

ベドリズマブ（遺伝子組換え）は、過去の治療において、他の薬物療法（ステロイド、アザチオプリン等）等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残り、投与が適切と判断した場合に投与すること。

- ・ クローン病

ベドリズムブ（遺伝子組換え）は、過去の治療において、栄養療法、他の薬物療法（ステロイド、アザチオプリン等）等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残り、投与が適切と判断した場合に投与すること。

（下線部追加）

1.3 用法・用量について

専門協議において、審査報告（1）に記載した「7.R.5 用法・用量について」に関する機構の判断は専門委員から支持され、機構は、本剤の【用法・用量】、[用法・用量に関連する注意]を以下のとおり既承認の潰瘍性大腸炎と同一の設定とすることが適切と判断した。

【用法・用量】

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

（変更なし）

[用法・用量に関連する注意]

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

（変更なし）

1.4 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表28に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表28 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
・ Infusion reaction 及び過敏症反応	・ 感染症（進行性多巣性白質脳症以外） ・ 進行性多巣性白質脳症 ・ 悪性腫瘍	・ なし
有効性に関する検討事項		
・ なし		

（変更なし）

表28 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（皮下注） ・ 特定使用成績調査（UC・点滴静注） ・ 特定使用成績調査（CD・点滴静注） 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 市販直後調査（皮下注）による情報提供 ・ 医療従事者向け資材（点滴静注）の作成及び提供 ・ 医療従事者向け資材（皮下注）の作成及び提供 ・ 患者向け資材（点滴静注）の作成及び提供 ・ 患者向け資材（皮下注）、患者向け資材（自己注射ガイドブック）の作成及び提供

（変更なし）

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

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。ただし、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、CTD 5.3.5.1-1 において以下の事項が認められたため、承認申請者に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

治験依頼者

- ・ 治験責任医師が内容を確認していない一部データを用いて総括報告書を作成していた。

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD5.3.5.1-1）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。

3. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
24	25	本剤の安全性プロファイルは、既承認の本薬 IV 製剤の安全性プロファイルと比べると、	本剤の安全性プロファイルは、既承認の本薬 IV 製剤の安全性プロファイル（「エンタイビオ点滴静注用 300 mg」審査報告書〈平成 31 年 4 月 11 日〉）と比べると、

4. 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・効果並びに用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は新効能医薬品としての申請であるものの、既に付与されている再審査期間の残余期間が 4 年以上であることから、再審査期間は残余期間（令和 11 年 3 月 26 日まで）と設定することが適切と判断する。

[効能又は効果]

中等症から重症の潰瘍性大腸炎の維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

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

（下線部追加）

[用法及び用量]

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

（変更なし）

[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
3030 試験	—	3031 試験又は UC 患者を対象とした MLN0002SC-3027 試験に組み入れられた被験者を対象に、本薬 SC 製剤を長期投与したときの安全性及び有効性を検討した多施設共同非盲検非対照試験（試験番号 MLN0002SC-3030）
3031 試験	—	中等症から重症の活動期の CD 患者を対象に、本薬 SC 製剤の維持療法における有効性及び安全性を検討した国際共同プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（試験番号 MLN0002SC-3031）
5-ASA	5-Aminosalicylate acid	5-アミノサリチル酸
6-MP	6-mercaptopurine	6-メルカプトプリン
6 週目改善例	—	MLN0002SC-3031 試験において、導入期 6 週目に「改善」に該当した被験者
6 週目非改善例	—	MLN0002SC-3031 試験において、導入期 6 週目に「改善」に該当しなかった被験者
14 週目改善例	—	MLN0002SC-3031 試験において、導入期 6 週目に「改善」に該当せず、14 週目に「改善」に該当した被験者
14 週目非改善例	—	MLN0002SC-3031 試験において、導入期 6 週目に「改善」に該当せず、14 週目も「改善」に該当しなかった被験者
ALT	Alanin aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AI	Auto injector	オートインジェクター
AI 製剤	—	PFS と AI を組み合わせたペン型製剤
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AVA	Anti-vedolizumab antibody	抗ベドリズマブ抗体
AZA	Azathioprine	アザチオプリン
BMI	Body mass index	体格指数
$C_{avg\ ss}$	Average concentration during a dosing interval at steady state	定常状態時の 1 投与間隔における平均血清中濃度
CCDS	Company core data sheet	企業中核データシート
CD	Crohn's disease	クローン病
CL_L	Clearance of linear elimination pathway	線形消失過程のクリアランス
$C_{trough\ ss}$	Concentration at the end of dosing interval, at steady state	定常状態時の血清中トラフ濃度
CDAI	Crohn's Disease Activity Index	クローン病活動性指数
CI	Confidence interval	信頼区間
CMH	Cochran mantel haenszel	—
CSF	Cerebrospinal fluid	脳脊髄液
CRP	C-reactive protein	C 反応性タンパク
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
HLT	High level term	高位語
Ht	Hematocrit	ヘマトクリット
ITT	Intention-to-treat	—

IV	Intravenous injection	静脈内投与
K_a	Rate constant of absorption	吸収速度定数
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MTX	Methotrexate	メトトレキサート
NSD	Needle safety device	ニードルセーフティーデバイス
NSD 製剤	—	PFS と NSD を組み合わせたシリンジ型製剤
PBRER	Periodic benefit-risk evaluation report	定期的ベネフィット・リスク評価報告
PFS	Pre-filled syringe	プレフィルドシリンジ
PML	Progressive multifocal leukoencephalopathy	進行性多巣性白質脳症
PT	Preferred term	基本語
Q	Inter-compartmental clearance	コンパートメント間クリアランス
SC	Subcutaneous injection	皮下投与
SOC	System organ class	器官別大分類
TNF	Tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
UC	Ulcerative colitis	潰瘍性大腸炎
V_c	central volume of distribution	中心コンパートメントの分布容積
V_{max}	maximum elimination rate	最大消失速度
V_p	Peripheral volume of distribution	末梢コンパートメントの分布容積
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	—	エンタイビオ皮下注 108 mg ペン、同皮下注 108 mg シリンジ
本薬	—	ベドリズマブ（遺伝子組換え）
本薬 IV 製剤	—	エンタイビオ点滴静注用 300 mg 又は本薬点滴静注製剤
本薬 SC 製剤	—	エンタイビオ皮下注 108 mg ペン、同皮下注 108 mg シリンジ又は本薬皮下注製剤