

審査報告書

令和6年5月16日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

- [販売名] ①スキリージ点滴静注 600 mg、②同皮下注 180 mg オートドージャー、③同皮下注 360 mg オートドージャー
- [一般名] リサンキズマブ（遺伝子組換え）
- [申請者] アッヴィ合同会社
- [申請年月日] 令和5年9月14日
- [剤形・含量] ①1バイアル中にリサンキズマブ（遺伝子組換え）600 mg を含有する水性注射剤
②③1カートリッジ（1.2 mL 又は 2.4 mL）中にリサンキズマブ（遺伝子組換え）180 mg 又は 360 mg を含有する水性注射剤
- [申請区分] ①③医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
②医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品、（8）剤形追加に係る医薬品
- [特記事項] なし
- [審査担当部] 新薬審査第一部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の既存治療で効果不十分な中等症から重症の潰瘍性大腸炎に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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

[効能又は効果]

- ①中等症から重症の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り）
中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入療法（既存治療で効果不十分な場合に限り）
- ②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り）
中等症から重症の潰瘍性大腸炎の維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限り）
- ③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り）
中等症から重症の潰瘍性大腸炎の維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限り）

（下線部追加）

[用法及び用量]

①クローン病

通常、成人にはリサンキズマブ（遺伝子組換え）として、600 mg を 4 週間隔で 3 回（初回、4 週、8 週）点滴静注する。なお、リサンキズマブ（遺伝子組換え）の皮下投与用製剤による維持療法開始 16 週以降に効果が減弱した場合、1200 mg を単回点滴静注することができる。

潰瘍性大腸炎

通常、成人にはリサンキズマブ（遺伝子組換え）として、1200 mg を 4 週間隔で 3 回（初回、4 週、8 週）点滴静注する。なお、リサンキズマブ（遺伝子組換え）の皮下投与用製剤による維持療法開始 16 週以降に効果が減弱した場合、1200 mg を単回点滴静注することができる。

②クローン病

リサンキズマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤による導入療法終了 4 週間後から、通常、成人にはリサンキズマブ（遺伝子組換え）として 360 mg を 8 週間隔で皮下投与する。

潰瘍性大腸炎

リサンキズマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤による導入療法終了 4 週間後から、通常、成人にはリサンキズマブ（遺伝子組換え）として 180 mg を 8 週間隔で皮下投与する。なお、患者の状態に応じて、360 mg を 8 週間隔で投与することができる。

③クローン病

リサンキズマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤による導入療法終了 4 週間後から、通常、成人にはリサンキズマブ（遺伝子組換え）として 360 mg を 8 週間隔で皮下投与する。

潰瘍性大腸炎

リサンキズマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤による導入療法終了 4 週間後から、通常、成人にはリサンキズマブ（遺伝子組換え）として 180 mg を 8 週間隔で皮下投与する。なお、患者の状態に応じて、360 mg を 8 週間隔で投与することができる。

（下線部追加）

[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6年4月16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スキリージ点滴静注 600 mg、②同皮下注 180 mg オートドージャー、③同皮下注 360 mg オートドージャー
- [一般名] リサンキズマブ (遺伝子組換え)
- [申請者] アッヴィ合同会社
- [申請年月日] 令和5年9月14日
- [剤形・含量] ①1 バイアル中にリサンキズマブ (遺伝子組換え) 600 mg を含有する水性注射剤
②③1 カートリッジ (1.2 mL 又は 2.4 mL) 中にリサンキズマブ (遺伝子組換え) 180 mg 又は 360 mg を含有する水性注射剤

[申請時の効能・効果]

- ①中等症から重症の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)
中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入療法 (既存治療で効果不十分な場合に限る)
- ②中等症から重症の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)
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)
- ③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)
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)

(下線部追加)

[申請時の用法・用量]

①クローン病

通常、成人にはリサンキズマブ (遺伝子組換え) として、600 mg を4週間隔で3回 (初回、4週、8週) 点滴静注する。なお、リサンキズマブ (遺伝子組換え) の皮下投与用製剤による維持療法開始16週以降に効果が減弱した場合、1200 mg を単回点滴静注することができる。

潰瘍性大腸炎

通常、成人にはリサンキズマブ (遺伝子組換え) として、1200 mg を4週間隔で3回 (初回、4週、8週) 点滴静注する。また、リサンキズマブ (遺伝子組換え) の皮下投与用製剤による維持療法開始16週以降に効果が減弱した場合、1200 mg を単回点滴静注することができる。

②クローン病

リサンキズマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤による導入療法終了4週間後から、通常、成人にはリサンキズマブ（遺伝子組換え）として360 mgを8週間隔で皮下投与する。

潰瘍性大腸炎

リサンキズマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤による導入療法終了4週間後から、通常、成人にはリサンキズマブ（遺伝子組換え）として360 mgを8週間隔で皮下投与する。なお、患者の状態に応じて、1回180 mgを投与することができる。

③クローン病

リサンキズマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤による導入療法終了4週間後から、通常、成人にはリサンキズマブ（遺伝子組換え）として360 mgを8週間隔で皮下投与する。

潰瘍性大腸炎

リサンキズマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤による導入療法終了4週間後から、通常、成人にはリサンキズマブ（遺伝子組換え）として360 mgを8週間隔で皮下投与する。なお、患者の状態に応じて、1回180 mgを投与することができる。

(下線部追加)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	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	9
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	50
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	50

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

潰瘍性大腸炎 (UC) は、寛解と再燃を繰り返し、活動期には下痢、血便、腹痛や発熱等を伴う炎症性腸疾患であり、本邦において指定難病 (平成 26 年 10 月 21 日付け 厚生労働省告示第 393 号 告示番号 97) に指定されている。本邦では UC に対して重症度等に応じた治療法 (薬物療法、外科的治療等) が選択されている。活動期には、軽症から中等症には 5-アミノサリチル酸 (5-ASA) 製剤が用いられ、効果不十分例や重症例にはステロイド剤等が、ステロイド抵抗例ではタクロリムスや生物学的製剤、ヤヌスキナーゼ (JAK) 阻害剤等が使用されている。また、寛解期には主に 5-ASA 製剤が用いられるが、ステロイド依存例ではアザチオプリン等の免疫調節薬が、生物学的製剤等で寛解導入された場合には引き続き同一の薬剤等が用いられる (『潰瘍性大腸炎・クローン病 診断基準・治療指針 令和 5 年度改訂版 (令和 6 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 5 年度分担研究報告書)。

リサンキズマブ (遺伝子組換え) (本薬) は、ヒト IL-23 の p19 サブユニットに対するヒト化 IgG1 モノクローナル抗体である。IL-23 は炎症性反応を惹起する IL-17A、IL-17F 及び IL-22 を産生するヘルパー T17 細胞の生存及び増殖を促進させるが、本薬は IL-23 に結合することにより、IL-23 の活性を中和する。本邦では、本薬の皮下注 75 mg 製剤 (スキリージ皮下注 75 mg シリンジ 0.83 mL) が 2019 年 3 月に「既存治療で効果不十分な下記疾患 尋常性乾癬、関節症性乾癬¹⁾、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症」の効能・効果で承認され、2021 年 9 月に剤形追加に係る医薬品として本薬の皮下注 150 mg 製剤 (スキリージ皮下注 150 mg シリンジ 1 mL、同皮下注 150 mg ペン 1 mL) が承認されている。また、2022 年 9 月に本薬の点滴静注 600 mg 製剤 (スキリージ点滴静注 600 mg) が「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の寛解導入療法」の効能・効果で、本薬の皮下注 360 mg 製剤 (スキリージ皮下注 360 mg オートドージャー) が「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の維持療法」の効能・効果で承認されている。

申請者は、既存治療で効果不十分な中等症から重症の UC 患者を対象とした本薬の臨床試験の成績等を基に、今般、「スキリージ点滴静注 600 mg」及び「スキリージ皮下注 360 mg オートドージャー」の医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請並びに「スキリージ皮下注 180 mg オートドージャー」の医薬品製造販売承認申請を行った。

本薬は、2024 年 4 月現在、尋常性乾癬に係る効能・効果では 79 の国又は地域、乾癬性関節炎に係る効能・効果では 81 の国又は地域、クローン病 (CD) に係る効能・効果では 54 の国又は地域で承認されている。UC に係る効能・効果では、2023 年 8 月に米国及び欧州で承認申請されているが、承認されている国又は地域はない。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は、新効能及び新用量に係るものであるが、スキリージ皮下注 180 mg オートドージャーについては、剤形追加に係る医薬品としても申請されており、品質に係る資料が提出されている。機構において剤形追加に係る医薬品として審査を行った結果、大きな問題は認められず、製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

¹⁾ 「医薬品の効能又は効果等における関節症性乾癬 (乾癬性関節炎) の名称の取扱いについて」 (令和 5 年 12 月 22 日付け 医薬薬審発 1222 号第 5 号・医薬安発 1222 第 2 号) に基づき、「乾癬性関節炎」に改められた。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は、新効能及び新用量に係るものであるが、炎症性腸疾患の病態モデル動物として汎用されるげっ歯類の IL-23 に対して本薬は中和活性を示さないこと、本薬が中和活性を示すヒト及びサル IL-23 に対する本薬の結合能、中和活性等は初回承認時に評価済みであることから（「スキリージ皮下注 75 mg シリンジ 0.83 mL」審査報告書〈平成 31 年 2 月 13 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、新効能及び新用量に係るものであるが、静脈内投与時及び皮下投与時の非臨床薬物動態は初回承認時に評価済みであることから（「スキリージ皮下注 75 mg シリンジ 0.83 mL」審査報告書〈平成 31 年 2 月 13 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、新効能及び新用量に係るものであるが、静脈内投与時及び皮下投与時の毒性は初回承認時に評価済みであることから（「スキリージ皮下注 75 mg シリンジ 0.83 mL」審査報告書〈平成 31 年 2 月 13 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

本申請で評価資料とされた臨床試験においては、300 mg バイアル製剤（90 mg/mL、静脈内投与）及び 90 mg/mL シリンジ製剤（皮下投与）が用いられた。市販予定製剤は 600 mg バイアル製剤（60 mg/mL、静脈内投与）、360 mg オートドーズ製剤及び 180 mg オートドーズ製剤（150 mg/mL、皮下投与）²⁾ であるが、それらと臨床試験において用いられた製剤の生物学的同等性³⁾ は CD に係る承認時に評価済みである（「スキリージ点滴静注 600 mg、同皮下注 360 mg オートドーズ」審査報告書〈令和 4 年 8 月 10 日〉）。

国際共同第 II/III 相試験（M16-067 試験）、国際共同第 III 相試験（M16-066 試験）及び薬物相互作用試験（M19-974 試験）における本薬の血清中濃度は、CD に係る承認時と同一の ECL 法で測定され、定量下限値は 4.34 ng/mL であった。また、抗本薬抗体及び中和抗体は、ECL 法で測定された。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 国際共同第 II/III 相試験（CTD 5.3.5.1-1：試験番号 M16-067 <サブスタディ 1：2018 年 ■ 月～20 ■ 年 ■ 月、サブスタディ 2：20 ■ 年 ■ 月～20 ■ 年 ■ 月データカットオフ（2023 年 5 月試験終了）>）

中等症から重症の活動期 UC 患者を対象に、導入期における本薬の有効性及び安全性を評価することを目的にプラセボ対照無作為化二重盲検（一部非無作為化非盲検）比較試験が実施され、本薬を投与したときの血清中本薬濃度が検討された。本試験は、サブスタディ（SS）1 及び SS2 から構成された。試験の概略、有効性及び安全性の結果については 7.1.1 参照。

²⁾ 360 mg オートドーズ製剤及び 180 mg オートドーズ製剤は、原薬製造工程、処方組成が同一である。

³⁾ 300 mg バイアル製剤（90 mg/mL）及び 600 mg バイアル製剤（60 mg/mL）間、90 mg/mL シリンジ製剤及び 360 mg オートドーズ製剤間で比較された。

SS1

用法・用量は、SS1 導入期 1 無作為化コホートでは、プラセボ、本薬 600、1,200 又は 1,800 mg を 0、4 及び 8 週目に静脈内投与することとされた。SS1 無作為化コホートへの組入れ完了後は、非無作為化コホートとして非盲検下で本薬 1,800 mg を 0、4 及び 8 週目に静脈内投与することとされた。

薬物動態について、SS1 導入期 1 における投与開始 4、8 及び 12 週後での本薬の C_{trough} 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。

表 1 UC 患者に静脈内投与したときの本薬の C_{trough} ($\mu\text{g/mL}$)

人種	本薬投与量		4 週	8 週	12 週
日本人	600 mg	例数	8	9	9
		C_{trough}	22.1 (37)	27.7 (53)	43.0 (47)
	1,200 mg	例数	10	11	11
		C_{trough}	42.2 (40)	53.9 (44)	45.4 (58)
	1,800 mg	例数	8	8	7
		C_{trough}	57.4 (42)	84.2 (51)	91.8 (67)
1,800 mg (非盲検)	例数	27	33	30	
	C_{trough}	83.6 (38)	128 (45)	133 (30)	
外国人	600 mg	例数	45	43	43
		C_{trough}	18.7 (50)	27.9 (40)	31.4 (43)
	1,200 mg	例数	46	45	45
		C_{trough}	35.1 (41)	55.7 (135)	55.4 (47)
	1,800 mg	例数	43	48	47
		C_{trough}	52.6 (44)	68.7 (98)	88.3 (50)
1,800 mg (非盲検)	例数	278	279	250	
	C_{trough}	58.3 (49)	90.2 (61)	106 (43)	

幾何平均値 (変動係数%)

本薬投与開始後に免疫原性が評価された被験者における抗本薬抗体の発現状況について、12 週後までに抗本薬抗体が検出された被験者の割合は 1.6% (8/505 例) であり、このうち 2 例で中和抗体陽性と判定された。また、12 週時に臨床的改善の判定基準を満たさなかったものの、それ以降も本薬の投与を継続した被験者⁴⁾ 212 例のうち、投与 24 週後までに抗本薬抗体が検出された被験者の割合は 1.9% (4/212 例) であり、このうち 1 例が中和抗体陽性と判定された。

SS2

用法・用量は、SS2 導入期 1 では、プラセボ又は本薬 1,200 mg を 0、4 及び 8 週目に静脈内投与することとされた。

薬物動態について、SS2 導入期 1 における投与開始 4、8 及び 12 週後の本薬の C_{trough} は表 2 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。

表 2 UC 患者に静脈内投与したときの本薬の C_{trough} ($\mu\text{g/mL}$)

人種	本薬投与量		4 週	8 週	12 週
日本人	1,200 mg	例数	80	87	86
		C_{trough}	66.4 (37)	105 (34)	124 (37)
外国人	1,200 mg	例数	501	523	510
		C_{trough}	55.6 (42)	82.6 (42)	97.5 (45)

幾何平均値 (変動係数%)

本薬投与開始後に免疫原性が評価された被験者における抗本薬抗体の発現状況について、12 週後までに抗本薬抗体が検出された被験者の割合は 1.7% (11/642 例) であり、このうち 5 例で中和抗体陽性と判

⁴⁾ 12 週時に Adapted Mayo スコアに基づく臨床的改善が認められなかった被験者について、本薬を投与していた被験者では本薬 1,200 mg を 12、16 及び 20 週目に静脈内投与又は本薬 180 若しくは 360 mg を 12 及び 20 週目に皮下投与することとされ、プラセボを投与していた被験者では本薬 1,800 mg を 12、16 及び 20 週目に静脈内投与することとされた。

定された。また、12 週時に臨床的改善の判定基準を満たさなかったものの、それ以降も本薬の投与を継続した被験者⁵⁾ 364 例のうち、投与 24 週後までに抗本薬抗体が検出された被験者の割合は 2.2% (8/364 例) であり、このうち 4 例が中和抗体陽性と判定された。

6.2.2 国際共同第 III 相試験 SS1 (CTD 5.3.5.1-2 : 試験番号 M16-066 <2018 年 8 月～2024 年 4 月データカットオフ (2024 年 4 月時点で継続中) >)

国際共同第 II/III 相試験 (M16-067 試験) において Adapted Mayo スコアに基づく臨床的改善を達成した患者を対象に、維持期における本薬の有効性及び安全性を評価することを目的にプラセボ対照無作為化二重盲検 (一部非無作為化非盲検) 比較試験が実施され、本薬を投与したときの血清中本薬濃度が検討された。試験の概略、有効性及び安全性の結果については 7.2.1 参照。

用法・用量は、プラセボ、本薬 180 又は 360 mg を 8 週ごとに皮下投与することとされた。

薬物動態について、本薬 180 又は 360 mg を 8 週ごとに皮下投与したときの、維持期の投与開始から 16、32、48 及び 52 週後の本薬の C_{trough} は表 3 のとおりであり、日本人と外国人とで明らかな差異は認められなかった。

表 3 UC 患者に皮下投与したときの本薬の C_{trough} (µg/mL)

人種	本薬投与量		16 週 ^{a) b)}	32 週 ^{a) b)}	48 週 ^{a) b)}	52 週 ^{a) c)}
日本人	180 mg	例数	35	34	32	29
		C _{trough}	9.40 (70)	5.91 (49)	6.50 (40)	12.7 (35)
	360 mg	例数	37	30	28	29
		C _{trough}	15.3 (74)	10.8 (49)	11.1 (41)	25.0 (28)
外国人	180 mg	例数	178	152	142	141
		C _{trough}	6.79 (82)	4.41 (64)	4.41 (76)	9.06 (46)
	360 mg	例数	159	136	123	113
		C _{trough}	10.7 (79)	9.94 (179)	10.7 (57)	23.2 (47)

幾何平均値 (変動係数%)

- a) 維持期の投与開始時点を 0 週としたときの週数
 b) 本薬投与 8 週後の血清中本薬濃度
 c) 本薬投与 4 週後の血清中本薬濃度

本薬投与開始後に免疫原性が評価された被験者における抗本薬抗体の発現状況について、SS1 で本薬を 12 週間静脈内投与された被験者において、維持期の投与開始 0 週から 52 週後までに抗本薬抗体が検出された被験者の割合は 6.2% (28/455 例) であり、このうち 14 例が中和抗体陽性と判定された。

6.2.3 薬物相互作用試験 (CTD 5.3.3.4-1 : 試験番号 M19-974 <2020 年 5 月～2022 年 10 月>)

中等症から重症の活動期 UC 患者又は CD 患者 (目標症例数 20 例 : UC 患者 11 例及び CD 患者 9 例) を対象に、本薬を反復静脈内投与したときの CYP 基質の薬物動態に対する影響を検討する目的で、非盲検試験が海外 3 施設で実施された。

用法・用量は、第 1 期では、CYP 基質 (ミダゾラム、カフェイン、ワルファリン、オメプラゾール及びメトプロロール) を単回経口投与することとされた。第 2 期では、本薬 1,800 mg を 4 週ごと (1、29 及び 57 日目) に静脈内投与することとされ、64 日目に CYP の基質を単回経口投与することとされた。

本薬非併用時に対する本薬併用時の CYP 基質の薬物動態パラメータへの影響はそれぞれ表 4 のとおりであり、本薬併用による CYP 基質の薬物動態への明らかな影響は認められなかった。

⁵⁾ 12 週時に Adapted Mayo スコアに基づく臨床的改善が認められなかった被験者について、本薬を投与していた被験者では本薬 1,200 mg を 12、16 及び 20 週目に静脈内投与又は本薬 180 若しくは 360 mg を 12 及び 20 週目に皮下投与することとされ、プラセボを投与していた被験者では本薬 1,200 mg を 12、16 及び 20 週目に静脈内投与することとされた。

表 4 本薬併用による CYP 基質の薬物動態パラメータへの影響

測定対象	CYP		幾何平均値 (変動係数%) (例数)			幾何平均値の比 [90%信頼区間]		
			C _{max} (ng/mL)	AUC _t (ng·h/mL)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	C _{max}	AUC _t	AUC _{inf}
ミダゾラム	3A	単独	10.7 (36.2) (20 例)	27.8 (47.2) (20 例)	29.0 (48.1) (20 例)	0.889 [0.779, 1.013]	0.891 [0.781, 1.016]	0.895 [0.784, 1.020]
		併用	9.50 (42.2) (20 例)	24.7 (52.0) (20 例)	25.9 (53.1) (20 例)			
カフェイン	1A2	単独	2,860 (110) (20 例)	35,300 (203) (20 例)	28,500 (110) (15 例)	0.974 [0.887, 1.069]	0.931 [0.781, 1.109]	1.13 [0.836, 1.528]
		併用	2,790 (59.3) (19 例)	33,200 (137) (19 例)	33,300 (218) (13 例)			
S-ワルファリン	2C9	単独	583 (19.3) (20 例)	19,600 (33.0) (20 例)	20,900 (39.0) (19 例)	0.983 [0.902, 1.070]	0.962 [0.877, 1.055]	0.951 [0.865, 1.044]
		併用	573 (22.2) (20 例)	18,800 (32.2) (20 例)	20,200 (36.6) (20 例)			
オメプラゾール	2C19	単独	247 (82.9) (20 例)	712 (124) (20 例)	820 (117) (18 例)	0.998 [0.805, 1.236]	0.832 [0.715, 0.967]	0.760 [0.624, 0.925]
		併用	261 (84.1) (19 例)	644 (125) (19 例)	720 (121) (14 例)			
5-ヒドロキシ-オメプラゾール	2C19	単独	155 (25.8) (20 例)	536 (39.8) (20 例)	563 (38.7) (18 例)	1.016 [0.891, 1.158]	0.896 [0.819, 0.981]	0.890 [0.796, 0.995]
		併用	159 (31.2) (19 例)	493 (25.6) (19 例)	504 (27.6) (16 例)			
メトプロロール	2D6	単独	51.1 (54.8) (20 例)	281 (103) (20 例)	286 (103) (20 例)	0.992 [0.885, 1.112]	1.040 [0.897, 1.204]	1.038 [0.896, 1.201]
		併用	50.7 (57.6) (20 例)	292 (93.9) (20 例)	297 (94.2) (20 例)			

6.2.4 母集団薬物動態解析 (CTD 5.3.5.3-7)

CD 患者を対象とした海外第 II 相試験 (M15-993 試験⁶⁾ 並びに UC 患者を対象とした国際共同第 II/III 相試験 (M16-067 試験) 及び国際共同第 III 相試験 (M16-066 試験 SS1) で得られた本薬の薬物動態データ (計 1,509 例、8,185 測定時点) を用いて母集団薬物動態解析が実施された。CD 患者で検討された母集団薬物動態モデルが開始モデルとして用いられ、UC 患者のデータに適合するよう改良され、最終モデルとされた (使用ソフトウェア: NONMEM Version 7.5.0)。

本薬の皮下投与時の薬物動態は、一次吸収及び一次消失過程を含む 2-コンパートメントモデルにより記述された。共変量の検討⁷⁾の結果、本薬の CL に対してベースライン時の便中カルプロテクチン、ベースライン時の副腎皮質ステロイドの使用、ベースライン時の高感度 CRP 値、性、並びにベースライン時の全大腸炎及び生物学的製剤無効歴の有無が最終モデルの共変量として選択された。また、開始モデルと同様に最終モデルにおいても、本薬の CL に対して体重及びベースライン時の血清アルブミン値が選択され、V_c に対して体重が選択された。

最終モデルから推定された体重 70 kg の被験者における母集団薬物動態パラメータは、CL:0.269 L/day、V_{ss}: 7.35 L、t_{1/2}: 22.6 日であった。UC 患者に本薬 1,200 mg を 0、4 及び 8 週時に静脈内投与し、180 又は 360 mg を 12 週時、以降 8 週間隔で皮下投与したときの、導入期 (投与 8~12 週時) における本薬の C_{max}、C_{trough} 及び AUC の中央値はそれぞれ 350 µg/mL、87.7 µg/mL 及び 4,435 µg·day/mL、維持期 (投与 40~48 週時) の定常状態における本薬の C_{max}、C_{trough} 及び AUC の中央値は 180 及び 360 mg 投与時でそれぞれ 19.6 及び 39.2 µg/mL、4.64 及び 9.29 µg/mL 及び 600 及び 1,200 µg·day/mL と推定された。

⁶⁾ 「スキリージ点滴静注 600 mg、同皮下注 360 mg オートドーズ」審査報告書 (令和 4 年 8 月 10 日) 参照。

⁷⁾ 本薬の CL に対して、体重、年齢、性、人種、血清アルブミン値、血清クレアチニン値、AST、ALT、総ビリルビン、クレアチニンクリアランス、高感度 CRP 値、便中カルプロテクチン、ベースライン時の副腎皮質ステロイド使用の有無、Adapted Mayo スコアのベースライン値、罹患期間、併用薬、ベースライン時の全大腸炎、生物学的製剤無効歴の有無、抗本薬抗体の有無、抗本薬抗体の抗体価、経時的な抗本薬抗体の有無、中和抗体の有無及び経時的な中和抗体の有無、V_c に対して、体重、年齢、性及び人種、K_a に対して年齢、性及び人種が共変量としてそれぞれ検討された。

6.2.5 曝露－反応解析 (CTD 5.3.5.4-4)

UC 患者を対象とした M16-067 試験 SS1 から得られた有効性及び血清中本薬濃度データ (中間データベースロック時点⁸⁾) を用いて、曝露－反応関係が検討された。

UC 患者における、本薬 600、1,200 又は 1,800 mg を 0、4 及び 8 週目に静脈内投与したときの投与 0～12 週の C_{avg} と 12 週時の有効性評価項目 (臨床的寛解達成割合及び内視鏡的改善達成割合) の関係は図 1 のとおりであり、曝露量の上昇により、有効性が高くなる傾向が示された。本薬 1,200 mg 投与時と本薬 1,800 mg 投与時の曝露量分布が重なっており、本薬 1,200 mg から 1,800 mg の曝露量の範囲における有効性の差は小さく、また、臨床的寛解達成割合と比べて内視鏡的改善達成割合で差が小さかった。

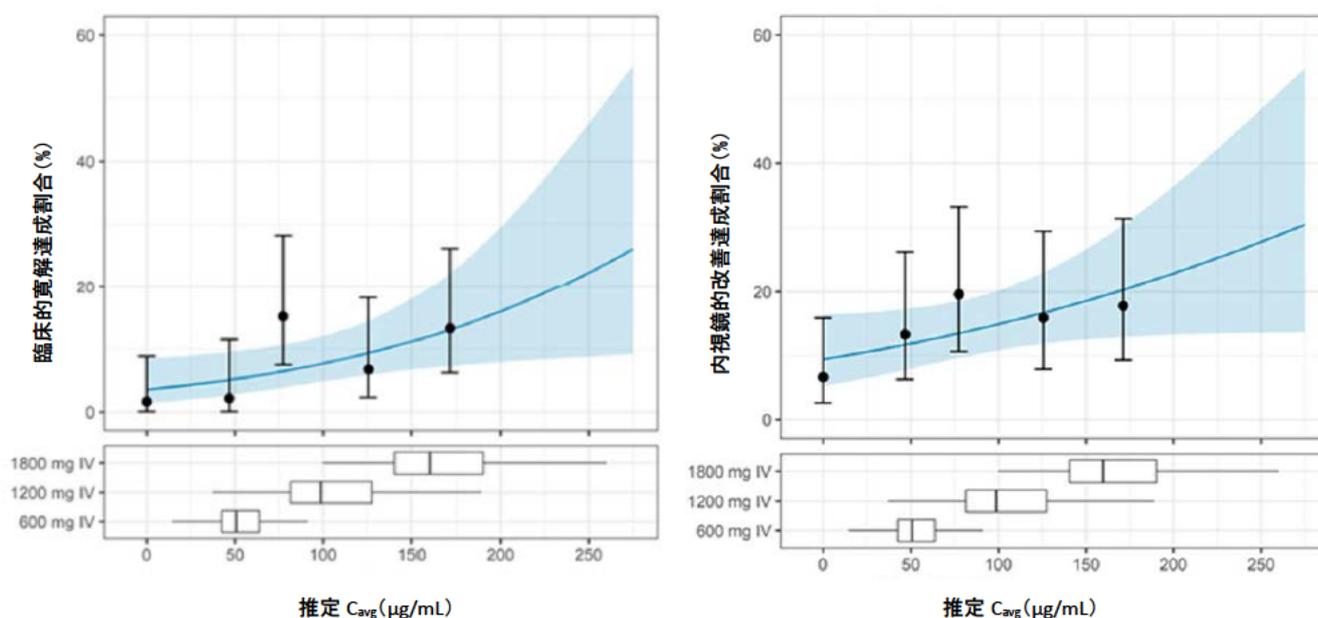


図 1 UC 患者における 12 週時の本薬の有効性に関する曝露－反応関係
(左図：臨床的寛解達成割合、右図：内視鏡的改善達成割合)

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 UC 患者における本薬の薬物動態の民族差について

申請者は、UC 患者における本薬の薬物動態の民族差について、以下のように説明した。

M16-067 試験及び M16-066 試験で UC 患者に本薬を反復投与したときの C_{trough} には、日本人集団と外国人集団で明らかな差は認められなかった (6.2.1 及び 6.2.2 参照)。

UC 患者のデータを含む本薬の母集団薬物動態解析において、人種はいずれの薬物動態パラメータに対しても有意な共変量として選択されなかった (6.2.4 参照)。また、母集団薬物動態モデルを用いて推定した、本薬 1,200 mg を 0、4 及び 8 週時に静脈内投与し、180 又は 360 mg を 12 週時、以降 8 週間隔で皮下投与したときの、人種別の導入期 (投与 0～12 週時) 及び維持期 (投与 40～48 週時) の血清中本薬の C_{avg} は表 5 のとおりであり、日本人集団と日本人以外の集団で明らかな差は認められなかった。

以上より、日本人 UC 患者と外国人 UC 患者において、本薬の薬物動態に臨床上問題となるような明らかな差異はないと考える。

⁸⁾ 20 年 月 日

表5 人種別の本薬投与時の C_{avg} (µg/mL、推定値)

	日本人 (184 例)	中国人 (74 例)	アジア人 ^{a)} (65 例)	非アジア人 (1,186 例)
1,200 mg IV 導入期 (投与 0~12 週時)	160 [91.5, 224]	171 [126, 241]	156 [112, 225]	129 [79.5, 202]
360 mg SC 維持期 (投与 40~48 週時)	25.9 [14.8, 39.8]	27.4 [19.0, 40.9]	25.9 [15.9, 39.0]	20.3 [11.7, 34.0]
180 mg SC 維持期 (投与 40~48 週時)	13.0 [7.41, 19.9]	13.7 [9.51, 20.5]	13.0 [7.94, 19.5]	10.1 [5.87, 17.0]

中央値 [90%信頼区間]

a) 日本人及び中国人を除く

機構は、申請者の説明は妥当であり、日本人及び外国人の UC 患者における本薬の薬物動態に大きな違いは認められていないと考える。その他、提出された試験成績等を踏まえ、本薬の臨床使用において、薬物動態の観点から有効性及び安全性上問題となるような懸念は認められていないと判断する。なお、UC 患者における本薬の用法・用量については 7.R.5 で検討する。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 6 に示す 2 試験の成績が提出された。

表 6 有効性及び安全性に関する主な臨床試験の概略

実施地域	相	試験名	対象患者	群、例数	用法・用量の概略	有効性の主要評価項目
国際共同	II/ III	M16-067	中等症から重症の UC 患者	<サブスタディ (SS) 1 導入期 1> (二重盲検) プラセボ群: 60 例 (日本人 9 例) 600 mg IV 群: 61 例 (日本人 9 例) 1,200 mg IV 群: 61 例 (日本人 11 例) 1,800 mg IV 群: 58 例 (日本人 8 例)	プラセボ 0,4,8 週目静脈内投与 本薬 600 mg 0,4,8 週目静脈内投与 本薬 1,200 mg 0,4,8 週目静脈内投与 本薬 1,800 mg 0,4,8 週目静脈内投与	導入期 12 週時の臨床的寛解達成割合
				<SS1 導入期 1> (非盲検) 1,800 mg IV 群: 341 例 (日本人 36 例)	本薬 1,800 mg 0,4,8 週目静脈内投与	—
				<SS1 導入期 2> (二重盲検) 1,800 mg IV 群: 36 例 (日本人 7 例) 180 mg SC 群: 72 例 (日本人 8 例) 360 mg SC 群: 70 例 (日本人 7 例)	本薬 1,800 mg 12,16,20 週目静脈内投与 本薬 180 mg 12,20 週目皮下投与 本薬 360 mg 12,20 週目皮下投与	—
				<SS1 導入期 2> (非盲検) プラセボ→1,800 mg IV 群: 37 例 (日本人 4 例)	本薬 1,800 mg 12,16,20 週目静脈内投与	—
				<SS2 導入期 1> (二重盲検) プラセボ群: 325 例 (日本人 45 例) 1,200 mg IV 群: 652 例 (日本人 89 例)	プラセボ 0,4,8 週目静脈内投与 本薬 1,200 mg 0,4,8 週目静脈内投与	導入期 12 週時の臨床的寛解達成割合
				<SS2 導入期 2> (二重盲検) 1,200 mg IV 群: 68 例 (日本人 8 例) 180 mg SC 群: 71 例 (日本人 8 例) 360 mg SC 群: 71 例 (日本人 8 例)	本薬 1,200 mg 12,16,20 週目静脈内投与 本薬 180 mg 12,20 週目皮下投与 本薬 360 mg 12,20 週目皮下投与	—
	III	M16-066 ^{a)}	M16-067 試験を完了した被験者	<SS1 無作為化> (二重盲検) プラセボ群: 196 例 (日本人 35 例) 180 mg SC 群: 193 例 (日本人 31 例) 360 mg SC 群: 195 例 (日本人 32 例)	プラセボ 8 週ごとに皮下投与 本薬 180 mg 8 週ごとに皮下投与 本薬 360 mg 8 週ごとに皮下投与	維持期 52 週時の臨床的寛解達成割合
				<SS1 非無作為化> (非盲検) プラセボ群: 70 例 (日本人 15 例) 180 mg SC 群: 56 例 (日本人 7 例) 360 mg SC 群: 44 例 (日本人 7 例)	プラセボ 8 週ごとに皮下投与 本薬 180 mg 8 週ごとに皮下投与 本薬 360 mg 8 週ごとに皮下投与	—

a) M16-066 試験は SS1~3 から構成され、本申請では SS1 の試験成績が提出された。

提出された臨床試験で有効性評価に用いられた Mayo スコアは表 7、有効性評価項目の効果判定基準は表 8 のとおりであった。

表 7 Mayo スコア

以下のサブスコアの合計		Full Mayo	Adapted Mayo
排便回数 (SFS)	0: 正常時の1日排便回数と同程度 1: 正常時の1日排便回数より1~2回多い 2: 正常時の1日排便回数より3~4回多い 3: 正常時の1日排便回数より5回以上多い	○	○
直腸出血 (RBS)	毎日の出血スコアは、1日で最も重度の出血を表す 0: 血液を認めず 1: すじ状の血液、排便回数の半分以下 2: はっきりした血液、ほぼ毎回 3: ほぼ血液ばかり	○	○
内視鏡	0: 正常又は非活動性疾患 1: 軽症 (紅斑、血管透見の減少) 2: 中等症 (著明な紅斑、血管透見の消失、脆弱性、びらん) 3: 重症 (自然出血又は潰瘍)	○	○
医師による全般的評価 (PGA)	0: 正常 1: 軽症 2: 中等症 3: 重症	○	—

表 8 有効性評価項目の効果判定基準^{a)}

項目	定義
Adapted Mayo スコアに基づく臨床的寛解	SFS が 1 以下でベースラインを超えない、RBS が 0 かつ内視鏡サブスコアが 1 以下で易出血性の所見がない
Adapted Mayo スコアに基づく臨床的改善	Adapted Mayo スコアがベースラインから 2 ポイント以上かつ 30%以上低下し、さらに RBS が 1 以上低下又は RBS が 1 以下
Full Mayo スコアに基づく臨床的寛解	Full Mayo スコアが 2 以下で 1 を超えるサブスコアがない
内視鏡的寛解	内視鏡サブスコアが 0
内視鏡的改善	内視鏡サブスコアが 1 以下で易出血性のエビデンスがない
効果不十分	臨床症状: RBS が 2 回連続 (7~14 日間隔) でベースラインの値より 1 以上高い 内視鏡: Mayo 内視鏡サブスコアが 2 点以上

a) 内視鏡サブスコアは中央判定による

7.1 第 II/III 相試験

7.1.1 国際共同第 II/III 相試験 (CTD 5.3.5.1-1: 試験番号 M16-067<サブスタディ 1: 2018 年 月~20 年 月、サブスタディ 2: 20 年 月~20 年 月データカットオフ (2023 年 5 月試験終了)>

中等症から重症の UC 患者 (表 9) (目標症例数: SS1 (無作為化コホート⁹⁾、非無作為化コホート) 及び SS2¹⁰⁾ の合計で 1,547 例) を対象に、導入期における本薬の有効性、安全性及び薬物動態を評価する目的で、多施設共同プラセボ対照無作為化二重盲検 (一部非無作為化非盲検) 並行群間比較試験 (SS1: 日本を含む 34 カ国 195 施設 (国内 60 施設)、SS2: 日本を含む 41 カ国 261 施設 (国内 60 施設)) が実施された。

⁹⁾ 主要評価項目である「12 週時の Adapted Mayo スコアに基づく臨床的寛解達成割合」について、プラセボ群 7%、少なくとも 1 つの本薬群 (600 mg IV 群、1,200 mg IV 群、1,800 mg IV 群) が最大 25%と仮定した上で、事前に規定した 5 つの用量反応モデル (Emax、sigEmax、logistic、linear 及び exponential model) から最適なモデルを選択するために、MCP-Mod 法の枠組みで有意水準片側 5% のもと用量反応モデルに対応した検定を実施する場合、無作為化コホートの目標症例数 240 例 (本薬各群及びプラセボ群の割付比率 1:1:1:1) であれば、5 つのモデルから用量反応性を検出するための平均検出力が約 87%になるとされた。

¹⁰⁾ 主要評価項目である「12 週時の Adapted Mayo スコアに基づく臨床的寛解達成割合」について、プラセボ群 6%、本薬群 16%と仮定し、有意水準両側 5% のもと検出力を 90%以上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 322 例、本薬群 644 例と算出された。

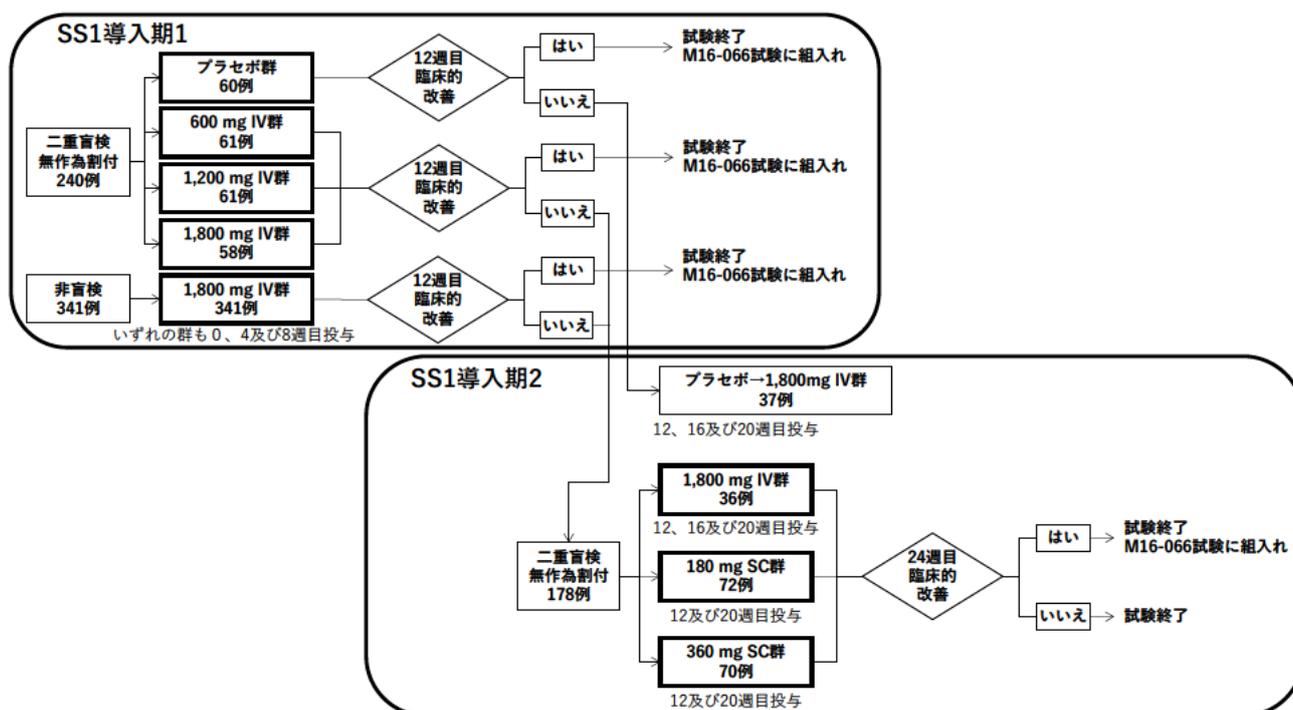
表9 主な選択・除外基準

<主な選択基準>

- ・18歳以上（又は各国の規則に従って成人としての同意が可能な年齢以上）80歳以下
- ・Adapted Mayoスコアが5以上9以下、かつ内視鏡サブスコア（中央判定）が2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
 - ・経口アミノサリチル酸製剤：メサラジン 2.4 g/日（徐放性製剤の場合 2.0 g/日）、サラゾスルファピリジン 4 g/日、olsalazine^{a)} 1 g/日又は balsalazide^{a)} 6.75 g/日を4週間以上投与
- ・局所作用型副腎皮質ステロイドの経口剤：
 - ・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：
 - ・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
 - ・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：アザチオプリン 2.0 mg/kg/日以上（日本、韓国、台湾、シンガポール及び中国は 1.0 mg/kg/日以上）、6-MP 1 mg/kg/日以上（日本、韓国、台湾、シンガポール及び中国は 0.6 mg/kg/日以上）、MTX 15 mg/週以上又はタクロリムス（トラフ値が 5~10 ng/mL）のいずれかを90日以上投与
- ・生物学的製剤及びトファシチニブ：インフリキシマブ（遺伝子組換え）、アダリムマブ（遺伝子組換え）、ゴリムマブ（遺伝子組換え）、ベドリズマブ（遺伝子組換え）又はトファシチニブのいずれかによる導入療法を実施

a) 国内未承認

本試験は、2つのサブスタディ（SS1¹¹⁾及びSS2）から構成され、試験デザインの概略は図2に示したとおりとされた。また、本試験ではそれぞれのサブスタディで12週間の「導入期1」及び導入期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「導入期2」が設定された。



¹¹⁾ SS1には生物学的製剤、トファシチニブ又はスフィンゴシン 1-リン酸受容体調節剤について、不耐容又は効果不十分な被験者のみが組み入れられた。

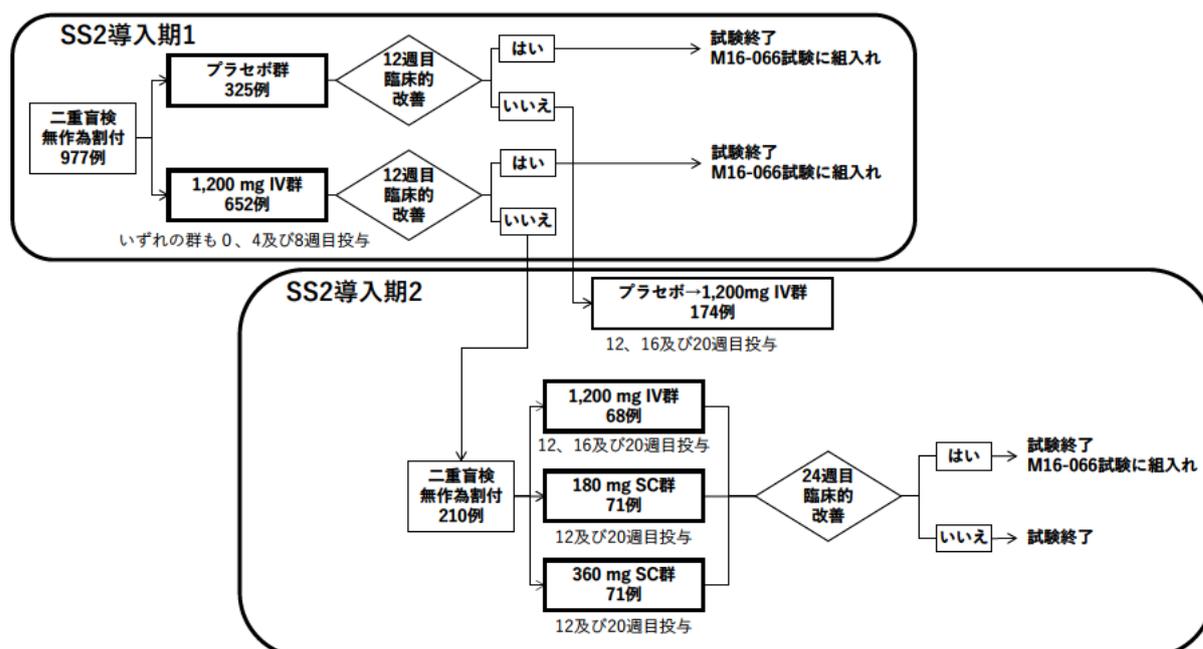


図2 試験デザインの概略

用法・用量について、SS1の導入期1の無作為化コホートでは、プラセボ、本薬600、1,200又は1,800mgを0、4及び8週目に静脈内投与することとされ、無作為化コホートへの組入れ完了後は、非無作為化コホートの組入れを開始し、非盲検下で本薬1,800mgを0、4及び8週目に静脈内投与することとされた。SS2の導入期1では、プラセボ又は本薬1,200mgを0、4及び8週目に静脈内投与することとされた。SS1の導入期2では、導入期1に本薬が投与され、12週時点で臨床的改善が認められなかった被験者が再無作為化され、本薬1,800mgを12、16及び20週目に静脈内投与、又は本薬180若しくは360mgを12及び20週目に皮下投与することとされた。導入期1にプラセボが投与され、12週時点で臨床的改善が認められなかった被験者は、本薬1,800mgを12、16及び20週目に静脈内投与することとされた。SS2の導入期2では、導入期1に本薬が投与され、12週時点で臨床的改善が認められなかった被験者が再無作為化され、本薬1,200mgを12、16及び20週目に静脈内投与、又は本薬180若しくは360mgを12及び20週目に皮下投与することとされた。導入期1にプラセボが投与され、12週時点で臨床的改善が認められなかった被験者は、本薬1,200mgを12、16及び20週目に静脈内投与することとされた。

SS1導入期1無作為化コホートに組み入れられた240例（プラセボ群60例〈日本人9例〉、600mgIV群61例〈日本人9例〉、1,200mgIV群61例〈日本人11例〉、1,800mgIV群58例〈日本人8例〉）全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団¹²⁾及び主たる有効性解析集団（Intent-to-treat (ITT1A)）¹²⁾とされた。SS1導入期1非無作為化コホートには341例が組み入れられ、治験薬未投与であった1例を除いた340例が安全性解析対象集団とされた。

SS1導入期1の治験薬の投与中止例は無作為化コホートで17例（プラセボ群7例〈日本人1例〉、600mgIV群6例〈日本人0例〉、1,200mgIV群3例〈日本人0例〉、1,800mgIV群1例〈日本人0例〉）、非無作為化コホートで34例（日本人3例）であり、中止理由の内訳は表10のとおりであった。

¹²⁾ プラセボ群及び1,800mgIV群に割り付けられた1例及び2例は、実際には本薬600mgを静脈内投与されており、有効性解析は割り付けられたプラセボ群及び1,800mgIV群、安全性解析は実際に投与された600mgIV群に含めて解析された。

SS1 導入期 2 には、215 例¹³⁾ (1,800 mg IV 群 36 例〈日本人 7 例〉、180 mg SC 群 72 例〈日本人 8 例〉、360 mg SC 群 70 例〈日本人 7 例〉、プラセボ→1,800 mg IV 群 37 例〈日本人 4 例〉) が移行し、治験薬未投与であった 360 mg SC 群 1 例並びに SS1 導入期 2 において計画にないプラセボを投与されたプラセボ→1,800 mg IV 群 1 例を除いた 213 例 (1,800 mg IV 群 37 例〈日本人 7 例〉、180 mg SC 群 71 例〈日本人 8 例〉、360 mg SC 群 70 例〈日本人 7 例〉、プラセボ→1,800 mg IV 群 35 例〈日本人 4 例〉) が安全性解析対象集団¹⁴⁾ とされた。

SS1 導入期 2 の治験薬の投与中止例は 22 例 (1,800 mg IV 群 1 例〈日本人 0 例〉、180 mg SC 群 7 例〈日本人 1 例〉、360 mg SC 群 12 例〈日本人 0 例〉、プラセボ→1,800 mg IV 群 2 例〈日本人 0 例〉) であり、中止理由の内訳は表 10 のとおりであった。

表 10 M16-067 試験 SS1 導入期 1 及び 2 における治験薬の投与中止例の内訳

	導入期 1					導入期 2			
	プラセボ群 (60 例)	無作為化			非無作為化	無作為化			非無作為化
		600 mg IV 群 (61 例)	1,200 mg IV 群 (61 例)	1,800 mg IV 群 (58 例)	1,800 mg IV 群 (340 例)	1,800 mg IV 群 (36 例)	180 mg SC 群 (72 例)	360 mg SC 群 (69 例)	プラセボ →1,800 mg IV 群 (37 例)
中止例全体	11.7 (7)	9.8 (6)	4.9 (3)	1.7 (1)	10.0 (34)	2.8 (1)	9.7 (7)	17.4 (12)	5.4 (2)
有害事象	8.3 (5)	1.6 (1)	3.3 (2)	1.7 (1)	2.1 (7)	0	2.8 (2)	5.8 (4)	0
同意の撤回	1.7 (1)	1.6 (1)	0	0	0.9 (3)	2.8 (1)	0	0	0
有効性の欠如	0	1.6 (1)	1.6 (1)	0	5.3 (18)	0	6.9 (5)	8.7 (6)	5.4 (2)
COVID-19 による 治療実施上の制約	0	0	0	0	0	0	0	1.4 (1)	0
その他	1.7 (1)	4.9 (3)	0	0	1.8 (6)	0	0	1.4 (1)	0

中止割合% (例数)

SS2 導入期 1 では、977 例 (プラセボ群 325 例〈日本人 45 例〉、1,200 mg IV 群 652 例〈日本人 89 例〉) が無作為化された。977 例のうち、治験薬が投与されなかった 1,200 mg IV 群の 2 例を除いた 975 例が安全性解析集団¹⁵⁾ (プラセボ群 324 例、1,200 mg IV 群 651 例) 及び主たる有効性解析集団 (ITT2)¹⁵⁾ (プラセボ群 325 例、1,200 mg IV 群 650 例) とされた。SS2 導入期 1 の治験薬の投与中止例は 40 例 (プラセボ群 27 例〈日本人 6 例〉、1,200 mg IV 群 13 例〈日本人 0 例〉) であり、中止理由の内訳は、表 11 のとおりであった。

SS2 導入期 2 には、384 例¹⁶⁾ (1,200 mg IV 群 68 例〈日本人 8 例〉、180 mg SC 群 71 例〈日本人 8 例〉、360 mg SC 群 71 例〈日本人 8 例〉、プラセボ→1,200 mg IV 群 174 例〈日本人 21 例〉) が移行し、治験薬が投与されなかった 360 mg SC 群 1 例及びプラセボ→1,200 mg IV 群 1 例並びに SS2 導入期 2 において計画にないプラセボを投与された 180 mg SC 群 1 例を除いた 381 例 (1,200 mg IV 群 68 例〈日本人 8 例〉、

¹³⁾ SS1 導入期 1 の 12 週時点で臨床的改善が認められなかった 326 例中 117 例 (無作為化コホートのプラセボ群 11 例〈日本人 2 例〉、600 mg IV 群 10 例〈日本人 1 例〉、1,200 mg IV 群 11 例〈日本人 1 例〉、1,800 mg IV 群 9 例〈日本人 1 例〉、非無作為化コホートの 1,800 mg IV 群 76 例〈日本人 6 例〉) は導入期 2 に移行しなかった。117 例の内訳は、12 週以前に投与中止が 49 例、治験実施医療機関により臨床的改善と評価され国際共同第 III 相試験 (M16-066 試験) に登録が 64 例、治験実施医療機関により臨床的改善と評価されたが国際共同第 III 相試験 (M16-066 試験) にも登録されず導入期 2 に移行しなかった 3 例、12 週時の有効性評価の欠測が 1 例であった。

¹⁴⁾ 180 mg SC 群に割り付けられた 1 例は、実際には本薬 360 mg を皮下投与されており、安全性解析は実際に投与された 360 mg SC 群に含めて解析された。プラセボ→1,800 mg IV 群に割り付けられた 1 例は、SS1 導入期 1 で実際には本薬 600 mg を静脈内投与されており、安全性解析は 1,800 mg IV 群 (SS1 導入期 1 で本薬 600 mg、SS1 導入期 2 で本薬 1,800 mg を静脈内投与された集団) に含めて解析された。

¹⁵⁾ プラセボ群に割り付けられた 1 例は、実際には本薬 1,200 mg を静脈内投与されており、有効性解析は割り付けられたプラセボ群、安全性解析は実際に投与された 1,200 mg IV 群に含めて解析された。

¹⁶⁾ SS2 導入期 1 の 12 週時点で臨床的改善が認められなかった 443 例中 90 例 (プラセボ群 47 例〈日本人 10 例〉、1,200 mg IV 群 43 例〈日本人 3 例〉) は導入期 2 に移行しなかった。90 例の内訳は、12 週以前に投与中止が 40 例、治験実施医療機関の誤認により国際共同第 III 相試験 (M16-066 試験) への登録が 50 例であった。

180 mg SC 群 71 例 (日本人 8 例)、360 mg SC 群 69 例 (日本人 8 例)、プラセボ→1,200 mg IV 群 173 例 (日本人 21 例) が安全性解析対象集団¹⁷⁾ とされた。

SS2 導入期 2 の治験薬の投与中止例は 25 例 (1,200 mg IV 群 7 例 (日本人 1 例)、180 mg SC 群 4 例 (日本人 0 例)、360 mg SC 群 5 例 (日本人 0 例)、プラセボ→1,200 mg IV 群 9 例 (日本人 1 例)) であり、中止理由の内訳は、表 11 のとおりであった。

表 11 M16-067 試験 SS2 導入期 1 及び 2 における治験薬の投与中止例の内訳

	導入期 1		導入期 2			
	プラセボ群 (325 例)	1,200 mg IV 群 (650 例)	1,200 mg IV 群 (68 例)	180 mg SC 群 (71 例)	360 mg SC 群 (70 例)	プラセボ →1,200 mg IV 群 (173 例)
中止例全体	8.3 (27)	2.0 (13)	10.3 (7)	5.6 (4)	7.1 (5)	5.2 (9)
有害事象	3.7 (12)	0.3 (2)	1.5 (1)	0	0	1.7 (3)
同意の撤回	1.8 (6)	0.6 (4)	2.9 (2)	4.2 (3)	0	0
有効性の欠如	1.5 (5)	0.2 (1)	4.4 (3)	0	7.1 (5)	2.9 (5)
COVID-19 感染	0	0.2 (1)	0	0	0	0
COVID-19 による治験 実施上の制約	0	0.2 (1)	0	0	0	0
その他	1.2 (4)	0.6 (4)	1.5 (1)	1.4 (1)	0	0.6 (1)

中止割合% (例数)

有効性について、SS1 (ITT1A 集団) における主要評価項目「12 週時の Adapted Mayo スコアに基づく臨床的寛解達成割合」の結果は表 12 のとおりであり、統計学的に有意な用量反応性は示されなかった。

表 12 主要評価項目の結果 (M16-067 試験 SS1、ITT1A、NRI)

	プラセボ群 (60 例)	600 mg IV 群 (61 例)	1,200 mg IV 群 (61 例)	1,800 mg IV 群 (58 例)
12 週時の Adapted Mayo スコアに基づく 臨床的寛解達成割合% (例数)	1.7 (1)	11.5 (7)	9.8 (6)	10.3 (6)
プラセボ群との群間差 [90%信頼区間] ^{a)}	—	9.6 [2.2, 17.0]	8.4 [1.5, 15.3]	8.7 [1.7, 15.6]
調整 p 値 ^{b)}	E _{max} model	0.1427		
	SigE _{max} model	0.2438		
	Logistic model	0.2751		
	Linear model	0.3507		
	Exponential model	0.4989		

a) ベースライン時の副腎皮質ステロイド使用状況 (あり、なし) 及びベースライン時の Adapted Mayo スコア (7 以下、7 超) を層別因子とした Mantel-Haenszel (MH) 推定量又は両側 Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) 検定により算出された。

b) 有意水準片側 5%、MCP-Mod 法の枠組みで 5 つの用量反応関係モデルに対応した多重性を調整した対比検定が行われた。1 つ以上の対比検定で帰無仮説が棄却された場合、統計学的に有意な用量反応性が示されたと判断することとされた。

SS2 (ITT2 集団) における主要評価項目「12 週時の Adapted Mayo スコアに基づく臨床的寛解達成割合」の結果は表 13 のとおりであり、1,200 mg IV 群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた ($p < 0.0001$ 、CMH 検定、有意水準両側 5%)。

¹⁷⁾ 360 mg SC 群に割り付けられた 1 例は、実際には本薬 180 mg を皮下投与されており、安全性解析は実際に投与された 180 mg SC 群に含めて解析された。

表 13 主要評価項目の結果 (M16-067 試験 SS2、ITT2、NRI-MI)

	プラセボ群 (325 例)	1,200 mg IV 群 (650 例)
12 週時の Adapted Mayo スコアに基づく 臨床的寛解達成割合% (例数) ^{a)}	6.2 (20)	20.3 (132)
群間差 [95%信頼区間] ^{b)}	14.0 [10.0, 18.0]	
p 値 ^{b)}	<0.0001	

a) 臨床的寛解を達成した例数は、欠測値を NRI-MI で補完し Rubin's rule を用いて算出された臨床的寛解達成割合と評価人数によって算出された。

b) Advanced Therapy-IR の状況 (あり、なし)、ベースライン時の副腎皮質ステロイド使用状況 (あり、なし) 及びベースライン時の Adapted Mayo スコア (7 以下、7 超) により層別化した MH 推定量又は両側 CMH 検定に基づき算出された。

SS1 導入期 1 の安全性について、有害事象の発現割合は無作為化コホートのプラセボ群 62.7% (37/59 例)、600 mg IV 群 57.8% (37/64 例)、1,200 mg IV 群 44.3% (27/61 例)、1,800 mg IV 群 48.2% (27/56 例)、非無作為化コホートの 1,800 mg IV 群 51.2% (174/340 例) であり、副作用の発現割合は無作為化コホートのプラセボ群 22.0% (13/59 例)、600 mg IV 群 15.6% (10/64 例)、1,200 mg IV 群 14.8% (9/61 例)、1,800 mg IV 群 17.9% (10/56 例)、非無作為化コホートの 1,800 mg IV 群 18.2% (62/340 例) であった。全体集団のいずれかの群で 2% 以上に認められた有害事象及び副作用を表 14 に示した。

表 14 いずれかの群で2%以上に認められた有害事象及び副作用 (M16-067 試験 SS1 導入期 1、安全性解析対象集団)

	無作為化				非無作為化
	プラセボ群 (59 例)	600 mg IV 群 (64 例)	1,200 mg IV 群 (61 例)	1,800 mg IV 群 (56 例)	1,800 mg IV 群 (340 例)
全有害事象	62.7 (37)	57.8 (37)	44.3 (27)	48.2 (27)	51.2 (174)
全副作用	22.0 (13)	15.6 (10)	14.8 (9)	17.9 (10)	18.2 (62)
いずれかの群で2%以上に認められた有害事象					
上咽頭炎	6.8 (4)	7.8 (5)	4.9 (3)	8.9 (5)	7.1 (24)
頭痛	5.1 (3)	3.1 (2)	4.9 (3)	7.1 (4)	6.2 (21)
悪心	3.4 (2)	3.1 (2)	3.3 (2)	3.6 (2)	2.4 (8)
発疹	3.4 (2)	3.1 (2)	1.6 (1)	3.6 (2)	1.8 (6)
嘔吐	1.7 (1)	0	1.6 (1)	3.6 (2)	1.2 (4)
発熱	0	3.1 (2)	0	3.6 (2)	2.1 (7)
不眠症	0	3.1 (2)	0	3.6 (2)	0.6 (2)
上気道感染	0	1.6 (1)	0	3.6 (2)	1.2 (4)
咳嗽	0	1.6 (1)	0	3.6 (2)	1.2 (4)
貧血	3.4 (2)	0	6.6 (4)	1.8 (1)	3.5 (12)
潰瘍性大腸炎	11.9 (7)	3.1 (2)	4.9 (3)	1.8 (1)	7.1 (24)
下痢	0	0	3.3 (2)	1.8 (1)	0.3 (1)
インフルエンザ	3.4 (2)	3.1 (2)	0	1.8 (1)	1.2 (4)
便秘	0	3.1 (2)	0	1.8 (1)	0.6 (2)
関節痛	0	3.1 (2)	4.9 (3)	0	2.1 (7)
腹痛	1.7 (1)	1.6 (1)	3.3 (2)	0	1.5 (5)
腹部膨満	0	0	3.3 (2)	0	0
結腸直腸腺腫	0	0	3.3 (2)	0	0
気管支炎	0	6.3 (4)	1.6 (1)	0	0.3 (1)
ざ瘡	0	3.1 (2)	1.6 (1)	0	1.2 (4)
疲労	3.4 (2)	1.6 (1)	1.6 (1)	0	0.6 (2)
注入部位疼痛	3.4 (2)	0	0	0	0
胃腸炎	0	4.7 (3)	0	0	1.2 (4)
皮膚乾燥	0	3.1 (2)	0	0	1.2 (4)
動悸	0	3.1 (2)	0	0	0
痔核	5.1 (3)	0	0	0	0
脱毛症	0	0	0	0	2.1 (7)
いずれかの群で2%以上に認められた副作用					
頭痛	0	1.6 (1)	3.3 (2)	5.4 (3)	3.2 (11)
上咽頭炎	1.7 (1)	1.6 (1)	1.6 (1)	3.6 (2)	1.8 (6)
嘔吐	1.7 (1)	0	0	3.6 (2)	0.3 (1)
発熱	0	0	0	3.6 (2)	0.6 (2)
便秘	0	3.1 (2)	0	1.8 (1)	0.6 (2)
インフルエンザ	3.4 (2)	0	0	0	0

MedDRA/J ver. 25.1、発現割合 (例数)

死亡に至った有害事象は無作為化コホート及び非無作為化コホートでともに認められなかった。重篤な有害事象の発現割合は、無作為化コホートのプラセボ群 10.2% (6/59 例)、600 mg IV 群 9.4% (6/64 例)、1,200 mg IV 群 6.6% (4/61 例)、1,800 mg IV 群 5.4% (3/56 例) 及び非無作為化コホートの 1,800 mg IV 群 5.9% (20/340 例) であった (表 15)。重篤な副作用の発現割合は、無作為化コホートの 600 mg IV 群 3.1% (2/64 例)、1,200 mg IV 群 1.6% (1/61 例) 及び非無作為化コホートの 1,800 mg IV 群 0.6% (2/340 例) であり、転帰は、非無作為化コホートの 1,800 mg IV 群の潰瘍性大腸炎及び術後創感染が未回復であったが、その他はいずれも回復であった。

表 15 重篤な有害事象 (M16-067 試験 SS1 導入期 1、安全性解析対象集団)

群	重篤な有害事象
無作為化コホート	
プラセボ群	潰瘍性大腸炎 3 例、骨壊死、前立腺癌、結節性紅斑各 1 例
600 mg IV 群	潰瘍性大腸炎、大腸炎、発熱、サイトメガロウイルス感染、ヘモフィルス性肺炎 ^{a)} 、深部静脈血栓症 ^{a)} 各 1 例
1,200 mg IV 群	貧血 2 例、大腸感染、腎仙痛 ^{a)} 各 1 例
1,800 mg IV 群	大腸炎、虫垂炎、医療機器関連敗血症各 1 例
非無作為化コホート	
1,800 mg IV 群	潰瘍性大腸炎 ^{a)} 12 例、肛門膿瘍 2 例、白内障、肛門脱、サイトメガロウイルス感染、処置後感染、術後創感染 ^{a)} 、直腸膿瘍、側腹部痛、自殺念慮、腎不全、胸水各 1 例 (重複あり)

MedDRA/J ver. 25.1

a) 副作用とされた事象 (非無作為化コホートの潰瘍性大腸炎は 12 例中 1 例が副作用とされた)

投与中止に至った有害事象の発現割合は、無作為化コホートのプラセボ群 8.5% (5/59 例：潰瘍性大腸炎 3 例、前立腺癌及び結節性紅斑各 1 例)、600 mg IV 群 3.1% (2/64 例：ヘモフィルス性肺炎及び知覚過敏各 1 例)、1,200 mg IV 群 3.3% (2/61 例：潰瘍性大腸炎 2 例、結腸異形成及び結腸直腸腺腫各 1 例〈重複あり〉)、1,800 mg IV 群 1.8% (1/56 例：大腸炎) 及び非無作為化コホートの 1,800 mg IV 群 3.8% (13/340 例：潰瘍性大腸炎 12 例及び嘔吐 1 例) であった。投与中止に至った副作用の発現例数は、無作為化コホートの 600 mg IV 群のヘモフィルス肺炎及び知覚過敏各 1 例、非無作為化コホートの 1,800 mg IV 群の潰瘍性大腸炎及び嘔吐各 1 例であり、転帰は、潰瘍性大腸炎が未回復であったが、その他はいずれも回復であった。

日本人集団において、SS1 導入期 1 の有害事象の発現割合は、無作為化コホートのプラセボ群 88.9% (8/9 例)、600 mg IV 群 88.9% (8/9 例)、1,200 mg IV 群 36.4% (4/11 例)、1,800 mg IV 群 50.0% (4/8 例)、非無作為化コホートの 1,800 mg IV 群 61.1% (22/36 例) であり、副作用の発現割合は無作為化コホートのプラセボ群 33.3% (3/9 例)、600 mg IV 群 0% (0/9 例)、1,200 mg IV 群 0% (0/11 例)、1,800 mg IV 群 12.5% (1/8 例)、非無作為化コホートの 1,800 mg IV 群 13.9% (5/36 例) であった。日本人集団のいずれかの群で 2% 以上に認められた有害事象を表 16 に示した。日本人集団において、いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用はなかった。

表 16 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象 (M16-067 試験 SS1 導入期 1、安全性解析対象集団、日本人集団)

	無作為化				非無作為化
	プラセボ群 (9 例)	600 mg IV 群 (9 例)	1,200 mg IV 群 (11 例)	1,800 mg IV 群 (8 例)	1,800 mg IV 群 (36 例)
全有害事象	88.9 (8)	88.9 (8)	36.4 (4)	50.0 (4)	61.1 (22)
全副作用	33.3 (3)	0	0	12.5 (1)	13.9 (5)
いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象					
上咽頭炎	11.1 (1)	11.1 (1)	9.1 (1)	37.5 (3)	8.3 (3)
潰瘍性大腸炎	11.1 (1)	11.1 (1)	0	0	11.1 (4)
注入部位疼痛	22.2 (2)	0	0	0	0
咽頭炎	11.1 (1)	0	0	0	5.6 (2)
悪心	0	0	0	0	5.6 (2)
ざ瘡	0	0	0	0	5.6 (2)

MedDRA/J ver. 25.1、発現割合 (例数)

日本人集団において、死亡に至った有害事象は無作為化コホート及び非無作為化コホートでともに認められなかった。重篤な有害事象は、無作為化コホートの 600 mg IV 群の 11.1% (1/9 例：潰瘍性大腸炎)、非無作為化コホートの 1,800 mg IV 群の 11.1% (4/36 例：白内障、肛門脱、潰瘍性大腸炎及び肛門膿瘍各 1 例) に認められたが、重篤な副作用は認められなかった。投与中止に至った有害事象の発現割合は、無作為化コホートのプラセボ群 11.1% (1/9 例：潰瘍性大腸炎)、非無作為化コホートの 1,800 mg IV 群

11.1% (4/36 例：潰瘍性大腸炎 3 例及び嘔吐 1 例)であった。投与中止に至った副作用の発現例数は、非無作為化コホートの 1,800 mg IV 群の嘔吐 1 例であり、転帰は回復であった。

SS1 導入期 2 の安全性について、有害事象の発現割合は 1,800 mg IV 群 43.2% (16/37 例)、180 mg SC 群 45.1% (32/71 例)、360 mg SC 群 52.9% (37/70 例)、プラセボ→本薬 1,800 mg IV 群 54.3% (19/35 例)であった。副作用の発現割合は 1,800 mg IV 群 8.1% (3/37 例)、180 mg SC 群 9.9% (7/71 例)、360 mg SC 群 15.7% (11/70 例)、プラセボ→1,800 mg IV 群 25.7% (9/59 例)であった。全体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を表 17 に示した。

表 17 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 (M16-067 試験 SS1 導入期 2、安全性解析対象集団)

	1,800 mg IV 群 (37 例)	180 mg SC 群 (71 例)	360 mg SC 群 (70 例)	プラセボ→ 1,800 mg IV 群 (35 例)
全有害事象	43.2 (16)	45.1 (32)	52.9 (37)	54.3 (19)
全副作用	8.1 (3)	9.9 (7)	15.7 (11)	25.7 (9)
いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象				
潰瘍性大腸炎	2.7 (1)	4.2 (3)	7.1 (5)	5.7 (2)
背部痛	0	4.2 (3)	0	0
頭痛	0	2.8 (2)	7.1 (5)	5.7 (2)
関節痛	2.7 (1)	2.8 (2)	2.9 (2)	0
発熱	0	2.8 (2)	0	2.9 (1)
ウイルス性上気道感染	0	2.8 (2)	0	2.9 (1)
クロストリジウム検査陽性	0	2.8 (2)	0	0
上咽頭炎	10.8 (4)	1.4 (1)	8.6 (6)	5.7 (2)
貧血	2.7 (1)	1.4 (1)	2.9 (2)	0
四肢痛	0	1.4 (1)	2.9 (2)	2.9 (1)
発疹	0	1.4 (1)	2.9 (2)	2.9 (1)
高血圧	0	1.4 (1)	2.9 (2)	0
不眠症	0	0	4.3 (3)	0
副鼻腔炎	0	0	2.9 (2)	5.7 (2)
咽頭炎	0	0	1.4 (1)	5.7 (2)
皮膚乾燥	0	0	1.4 (1)	5.7 (2)
いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用				
ウイルス性上気道感染	0	2.8 (2)	0	2.9 (1)
咽頭炎	0	0	0	5.7 (2)

MedDRA/J ver. 25.1、発現割合 (例数)

死亡に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象の発現割合は、1,800 mg IV 群 2.7% (1/37 例)、180 mg SC 群 8.5% (6/71 例)、360 mg SC 群 10.0% (7/70 例)、プラセボ→1,800 mg IV 集団 8.6% (3/35 例)であった。重篤な副作用の発現割合は、1,800 mg IV 群 0% (0/37 例)、180 mg SC 群 1.4% (1/71 例)、360 mg SC 群 5.7% (4/70 例)、プラセボ→1,800 mg IV 群 5.7% (2/35 例)であり (表 18)、転帰は、360 mg SC 群の潰瘍性大腸炎 1 例が未回復であったが、その他はいずれも回復であった。

表 18 重篤な有害事象 (M16-067 試験 SS1 導入期 2、安全性解析対象集団)

群	重篤な有害事象
1,800 mg IV 群	サルモネラ症 1 例
180 mg SC 群	潰瘍性大腸炎 3 例、発熱、尿路結石、腎結石症、動脈閉塞性疾患 ^{a)} 、末梢動脈閉塞各 1 例 (重複あり)
360 mg SC 群	潰瘍性大腸炎 ^{a)} 2 例、貧血、頻脈、アナフィラキシー反応 ^{a)} 、マイコプラズマ性肺炎 ^{a)} 、敗血症 ^{a)} 、脳血管発作、呼吸窮迫、高血圧各 1 例 (重複あり)
プラセボ→本薬 1,800 mg IV 群	潰瘍性大腸炎、丹毒 ^{a)} 、肺膿瘍 ^{a)} 、骨壊死、類天疱瘡各 1 例 (重複あり)

MedDRA/J ver. 19.1

a) 副作用とされた事象 (本薬 360 mg SC 群の潰瘍性大腸炎は 2 例中 1 例が副作用とされた)

投与中止に至った有害事象は、180 mg SC 群の 2.8% (2/71 例：発疹及び動脈閉塞性疾患各 1 例)及び 360 mg SC 群の 7.1% (5/70 例：潰瘍性大腸炎 3 例、アナフィラキシー反応、マイコプラズマ性肺炎及び

敗血症各 1 例 (重複あり)) に認められた。投与中止に至った副作用の発現例数は、本薬 180 mg SC 群の動脈閉塞性疾患 1 例、360 mg SC 群の潰瘍性大腸炎、アナフィラキシー反応、マイコプラズマ性肺炎及び敗血症各 1 例であり、転帰は、360 mg SC 群の潰瘍性大腸炎が未回復であったことを除き、いずれも回復であった。

日本人集団において、SS1 導入期 2 の有害事象の発現割合は、1,800 mg IV 群 42.9% (3/7 例)、180 mg SC 群 62.5% (5/8 例)、360 mg SC 群 71.4% (5/7 例)、プラセボ→1,800 mg IV 群 75.0% (3/4 例) であった。いずれかの群で 2 例以上に発現した有害事象は、上咽頭炎 (1,800 mg IV 群 28.6% (2/7 例)、360 mg SC 群 14.3% (1/7 例) 及びプラセボ→1,800 mg IV 群 50.0% (2/4 例)) であった。副作用の発現割合は、1,800 mg IV 群 0% (0/7 例)、180 mg SC 群 12.5% (1/8 例: 注射部位反応)、360 mg SC 群 0% (0/7 例)、プラセボ→1,800 mg IV 群 50.0% (2/4 例: 上咽頭炎、咽頭炎及び皮膚嚢腫各 1 例 (重複あり)) であった。

死亡に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は、180 mg SC 群の 12.5% (1/8 例: 発熱)、360 mg SC 群の 14.3% (1/7 例: 潰瘍性大腸炎) に認められたが、重篤な副作用は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、180 mg SC 群の 12.5% (1/8 例: 発疹) に認められたが、投与中止に至った副作用は認められなかった。

SS2 導入期 1 の安全性について、有害事象の発現割合はプラセボ群 49.7% (161/324 例)、1,200 mg IV 群 42.1% (274/651 例) であり、副作用の発現割合はプラセボ群 8.0% (26/324 例)、1,200 mg IV 群 9.4% (61/651 例) であった。全体集団のいずれかの群で 2% 以上に認められた有害事象を

表 19 に示した。全体集団のいずれかの群で 1% 以上に認められた副作用はなかった。日本人集団において、いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用は、関節痛 (プラセボ群 0% (0/44 例)、1,200 mg IV 群 2.2% (2/89 例)) であった。

表 19 全体集団のいずれかの群で 2% 以上に認められた有害事象 (M16-067 試験 SS2 導入期 1、安全性解析対象集団)

	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群 (324 例)	1,200 mg IV 群 (651 例)	プラセボ群 (44 例)	1,200 mg IV 群 (89 例)
全有害事象	49.7 (161)	42.1 (274)	50.0 (22)	42.7 (38)
COVID-19	5.9 (19)	4.8 (31)	2.3 (1)	1.1 (1)
貧血	6.5 (21)	3.4 (22)	4.5 (2)	1.1 (1)
関節痛	1.5 (5)	3.1 (20)	0	6.7 (6)
頭痛	2.2 (7)	2.9 (19)	4.5 (2)	2.2 (2)
上咽頭炎	2.5 (8)	2.8 (18)	4.5 (2)	5.6 (5)
発熱	3.1 (10)	2.3 (15)	11.4 (5)	7.9 (7)
潰瘍性大腸炎	10.2 (33)	1.7 (11)	13.6 (6)	2.2 (2)

SS2 導入期 1 において、死亡に至った有害事象は 1,200 mg IV 群の 1 例 (COVID-19 肺炎¹⁸⁾) に認められた。重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群 10.2% (33/324 例)、1,200 mg IV 群 2.3% (15/651 例) であった。重篤な副作用の発現割合は、プラセボ群 1.5% (5/324 例)、1,200 mg IV 群 0.5% (3/651 例) であり (表 20)、転帰は、1,200 mg IV 群の COVID-19 肺炎 1 例で死亡、プラセボ群の乳癌及び潰瘍性大腸炎、並びに 1,200 mg IV 群の潰瘍性大腸炎で未回復であったが、その他はいずれも回復であった。

¹⁸⁾ 41 歳外国人女性。本薬投与開始 21 日目に COVID-19 肺炎を発症、33 日目に COVID-19 肺炎による呼吸不全により死亡した。COVID-19 肺炎について、治験担当医師により治験薬との因果関係はありと判断されたものの、COVID-19 ワクチン未接種であり、プレドニゾロン及びメトトレキサートの内服歴、並びに肥満 (BMI 35.7 kg/m²) の既往があったことから、治験依頼者により治験薬との因果関係はなしと判断された。

表 20 重篤な有害事象 (M16-067 試験 SS2 導入期 1、安全性解析対象集団)

群	重篤な有害事象
プラセボ群	潰瘍性大腸炎 ^{a)} 16 例、貧血、痔瘻各 2 例、冠動脈硬化症、悪心、肝硬変、虫垂炎、心内膜炎、感染性腸炎、耳下腺膿瘍、咽頭膿瘍 ^{a)} 、ヘモグロビン減少、乳癌 ^{a)} 、下垂体の良性腫瘍、腎癌、浮動性めまい ^{a)} 、適応障害、全般的な不安障害、肺塞栓症、深部静脈血栓症各 1 例 (重複あり)
1,200 mg IV 群	潰瘍性大腸炎 ^{a)} 、貧血、肺塞栓症各 2 例、びらん性胃炎、四肢膿瘍、COVID-19、COVID-19 肺炎 ^{a)} 、肺炎 ^{a)} 、顔面骨骨折、皮膚裂傷、硬膜下血腫、骨壊死、脳圧排効果、大うつ病、深部静脈血栓症各 1 例 (重複あり)

MedDRA/J ver. 25.1

a) 副作用とされた事象 (潰瘍性大腸炎は、プラセボ群の 16 例中 2 例及び 1,200 mg IV 群の 2 例中 1 例が副作用とされた)

投与中止に至った有害事象は、プラセボ群の 3.7% (12/324 例：潰瘍性大腸炎 7 例、肝硬変、咽頭膿瘍、AST 増加、ALT 増加、浮動性めまい、全般的な不安障害及び深部静脈血栓症各 1 例〈重複あり〉)、1,200 mg IV 群の 0.6% (4/651 例：動悸、潰瘍性大腸炎、COVID-19 肺炎及び会陰膿瘍各 1 例) に認められた。投与中止に至った副作用の発現例数は、プラセボ群の潰瘍性大腸炎、咽頭膿瘍、AST 増加、ALT 増加及び浮動性めまい各 1 例 (重複あり)、1,200 mg IV 群の潰瘍性大腸炎及び COVID-19 肺炎各 1 例であり、転帰は、1,200 mg IV 群の COVID-19 肺炎 1 例で死亡、プラセボ群の潰瘍性大腸炎、AST 増加及び ALT 増加、並びに 1,200 mg IV 群の潰瘍性大腸炎で未回復であったが、その他はいずれも回復であった。

日本人集団において、死亡に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群の 13.6% (6/44 例：潰瘍性大腸炎 2 例、痔瘻、悪心、心内膜炎及び感染性腸炎各 1 例) に認められたが、重篤な副作用は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群の 4.5% (2/44 例：潰瘍性大腸炎 2 例) に認められたが、投与中止に至った副作用は認められなかった。

SS2 導入期 2 の安全性について、有害事象の発現割合は 1,200 mg IV 群 47.1% (32/68 例)、180 mg SC 群 36.6% (26/71 例)、360 mg SC 群 55.1% (38/69 例)、プラセボ→1,200 mg IV 群 38.2% (66/173 例) であり、副作用の発現割合は 1,200 mg IV 群 8.8% (6/68 例)、180 mg SC 群 5.6% (4/71 例)、360 mg SC 群 7.2% (5/69 例)、プラセボ→1,200 mg IV 群 2.9% (5/173 例) であった。全体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を表 21 に示した。

表 21 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 (M16-067 試験 SS2 導入期 2、安全性解析対象集団)

	1,200 mg IV 群 (68 例)	180 mg SC 群 (71 例)	360 mg SC 群 (69 例)	プラセボ→ 1,200 mg IV 群 (173 例)
全有害事象	47.1 (32)	36.6 (26)	55.1 (38)	38.2 (66)
全副作用	8.8 (6)	5.6 (4)	7.2 (5)	2.9 (5)
いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象				
COVID-19	7.4 (5)	5.6 (4)	8.7 (6)	5.8 (10)
上気道感染	4.4 (3)	0	2.9 (2)	0.6 (1)
発熱	4.4 (3)	0	1.4 (1)	4.6 (8)
頭痛	2.9 (2)	1.4 (1)	8.7 (6)	1.7 (3)
上腹部痛	2.9 (2)	0	1.4 (1)	0
咳嗽	2.9 (2)	1.4 (1)	0	1.2 (2)
貧血	1.5 (1)	2.8 (2)	10.1 (7)	2.3 (4)
関節痛	1.5 (1)	1.4 (1)	2.9 (2)	0
潰瘍性大腸炎	1.5 (1)	5.6 (4)	1.4 (1)	2.3 (4)
疲労	1.5 (1)	1.4 (1)	0	1.2 (2)
上咽頭炎	0	1.4 (1)	5.8 (4)	1.7 (3)
尿路感染	0	0	4.3 (3)	1.2 (2)
発疹	0	0	4.3 (3)	0.6 (1)
口腔咽頭痛	0	1.4 (1)	2.9 (2)	0
低蛋白血症	0	0	2.9 (2)	0
好中球減少症	0	0	2.9 (2)	0
高血圧	0	0	1.4 (1)	1.2 (2)
嘔吐	0	2.8 (2)	0	0.6 (1)
胃炎	0	1.4 (1)	0	1.2 (2)
食中毒	0	0	0	1.2 (2)
大腸ポリープ	0	0	0	1.2 (2)
注射部位疼痛	0	0	0	1.2 (2)
インフルエンザ	0	0	0	1.2 (2)
いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用				
上気道感染	2.9 (2)	0	0	0
頭痛	1.5 (1)	1.4 (1)	1.4 (1)	1.2 (2)

MedDRA/J ver. 25.1、発現割合 (例数)

死亡に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は、1,200 mg IV 群の 1.5% (1/68 例: COVID-19)、180 mg SC 群の 5.6% (4/71 例: 潰瘍性大腸炎、小腸炎、交通事故及び子宮脱各 1 例)、360 mg SC 群の 1.4% (1/69 例: 潰瘍性大腸炎)、プラセボ→1,200 mg IV 群の 2.3% (4/173 例: 潰瘍性大腸炎、吐血、クロストリジウム・ディフィシレ感染、膀胱炎及び交通事故各 1 例 (重複あり)) に認められた。重篤な副作用の発現例数は、180 mg SC 群の小腸炎 1 例であり、転帰は回復であった。

投与中止に至った有害事象は、1,200 mg IV 群の 1.5% (1/68 例: 骨粗鬆症及び甲状腺乳頭癌各 1 例 (重複あり))、プラセボ→1,200 mg IV 群の 2.3% (4/173 例: 潰瘍性大腸炎 2 例、状態悪化及びクロストリジウム・ディフィシレ感染各 1 例) に認められた。投与中止に至った副作用の発現例数は、プラセボ→1,200 mg IV 群の潰瘍性大腸炎 1 例であり、転帰は回復であった。

日本人集団において、SS2 導入期 2 の有害事象の発現割合は、1,200 mg IV 群 62.5% (5/8 例)、180 mg SC 群 62.5% (5/8 例)、360 mg SC 群 50.0% (4/8 例)、プラセボ→1,200 mg IV 群 42.9% (9/21 例) であった。いずれかの群で 2 例以上に発現した有害事象は、発熱 (1,200 mg IV 群 25.0% (2/8 例)、360 mg SC 群 12.5% (1/8 例)、プラセボ→1,200 mg IV 群 4.8% (1/21 例))、COVID-19 (1,200 mg IV 群 12.5% (1/8 例)、180 mg SC 群 12.5% (1/8 例)、プラセボ→1,200 mg IV 群 9.5% (2/21 例)) であった。副作用は、1,200 mg IV 群の 12.5% (1/8 例: 発熱) に認められた。

死亡に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は、1,200 mg IV 群の 12.5% (1/8 例: COVID-19)、180 mg SC 群の 12.5% (1/8 例: 子宮脱) に認められたが、重篤な副作用は認められなかった。治験

薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ→1,200 mg IV 群の 4.8% (1/21 例：潰瘍性大腸炎) に認められたが、投与中止に至った副作用は認められなかった。

7.2 第 III 相試験

7.2.1 国際共同第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1-2: 試験番号 M16-066 SS1¹⁹⁾ < 2018 年 8 月～20 年 月データカットオフ (2024 年 4 月時点で継続中) >

M16-067 試験 (7.1.1 参照) の最終来院時点で Adapted Mayo スコアに基づく臨床的改善を達成した UC 患者 (表 22) (目標症例数: 573 例 (各群 191 例)²⁰⁾) を対象に、維持期における本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同プラセボ対照無作為化二重盲検 (一部非無作為化) 並行群間比較試験 (日本を含む 36 カ国 238 施設 (国内 61 施設)) が実施された。

表 22 主な選択・除外基準

<p><主な選択基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ M16-067 試験の最終来院時点で Adapted Mayo スコアに基づく臨床的改善を達成した
<p><主な除外基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 本薬又はいずれかの治験薬の添加剤若しくはチャイニーズハムスター卵巣の成分に対する既知の過敏症が認められた ・ M16-067 試験の期間中に発現した有害事象によって治験担当医師が本試験に不適当と判断した ・ M16-067 試験の最終来院時の内視鏡検査で、高グレードの大腸異形成又は大腸癌が認められた

試験デザインの概略を図 3 に示す。M16-067 試験における投与群に応じ、無作為化又は非無作為化された。

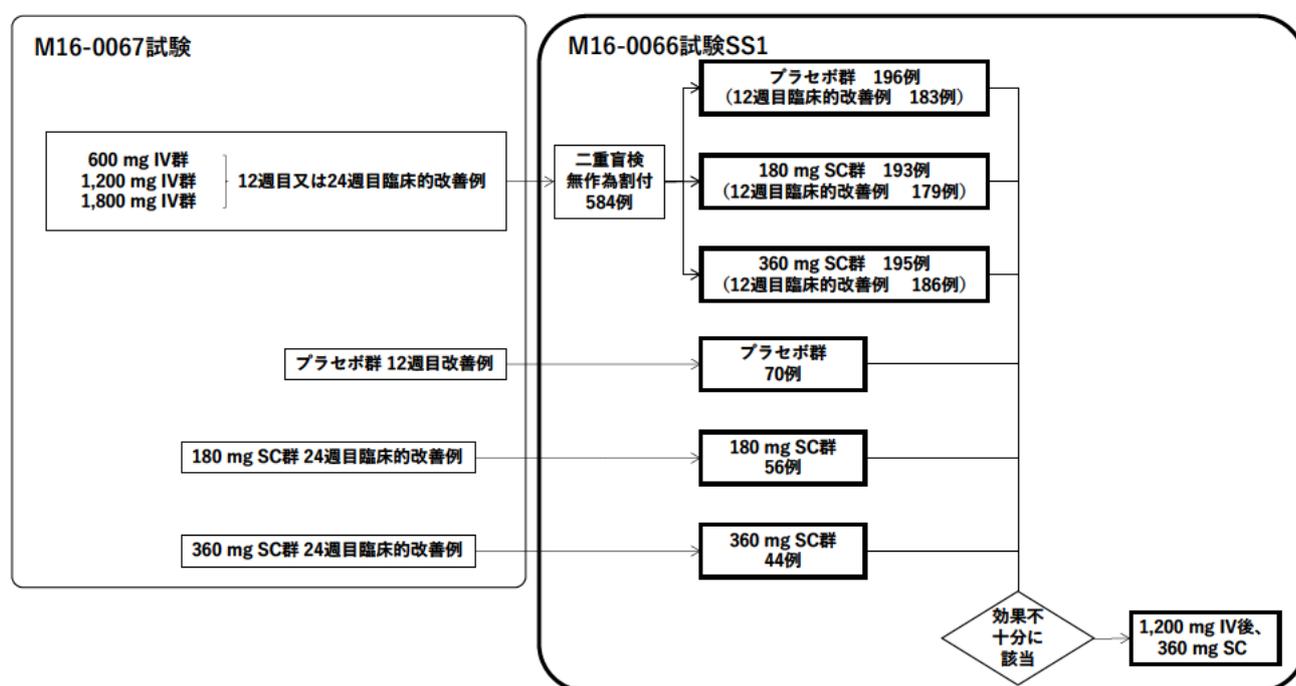


図 3 試験デザインの概略 (M16-066 試験 SS1)

¹⁹⁾ 国際共同第 III 相試験 (M16-066 試験) は 3 つの SS で構成された。SS2 は、52 週間、無作為化、探索的試験である。SS3 は、SS1 又は SS2 を完了した被験者若しくは M16-067 試験の導入期で改善が認められたが、COVID-19 のパンデミック又はウクライナに影響を受ける周辺地域における地理的・政治的対立により最終来院時の内視鏡検査を実施していない被験者を対象とした非盲検長期継続投与試験である。本申請には、SS1 の試験成績が評価資料として提出された。

²⁰⁾ 主要評価項目である「52 週時の Adapted Mayo スコアに基づく臨床的寛解達成割合」について、プラセボ群 22%、本薬群 (180 mg SC 群、360 mg SC 群) が 42% と仮定し、多重性を考慮した有意水準両側 2.5% のもとで検出力を 90% 以上確保するために必要な症例数は、本薬各群及びプラセボ群の割付比率 1 : 1 : 1 としたとき、各群 191 例と算出された。

用法・用量は、M16-067 試験において本薬静脈内投与により臨床的改善を達成した被験者は、プラセボ、本薬 180 又は 360 mg を 8 週ごとに 48 週目まで皮下投与することとされた。M16-067 試験においてプラセボ、本薬 180 又は 360 mg 皮下投与のいずれかにより臨床的改善を達成した被験者は、盲検下で同じ治験薬（プラセボ、本薬 180 又は 360 mg）を 8 週ごとに 48 週目まで維持して皮下投与することとされた。なお、16 週以降、治験担当医師の判断により効果不十分の基準（表 8）に該当した被験者は、非盲検下で本薬 1,200 mg を単回静脈内投与した後、試験終了まで本薬 360 mg を 8 週ごとに皮下投与することが可能とされた。

本試験に組み入れられた 754 例（無作為化 584 例：プラセボ群 196 例〈日本人 35 例〉、180 mg SC 群 193 例〈日本人 31 例〉、360 mg SC 群 195 例〈日本人 32 例〉、非無作為化 170 例：プラセボ群 70 例〈日本人 15 例〉、180 mg SC 群 56 例〈日本人 7 例〉、360 mg SC 群 44 例〈日本人 7 例〉）全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団²⁾とされた。無作為化された 584 例のうち、M16-067 試験において、本薬の静脈内投与で 12 週時に臨床的改善を達成した被験者 548 例（プラセボ群 183 例〈日本人 32 例〉、180 mg SC 群 179 例〈日本人 28 例〉、360 mg SC 群 186 例〈日本人 30 例〉）が ITT1RN_A とされ、主たる有効性解析対象集団とされた。

治験薬の投与中止例は、71 例（無作為化 51 例：プラセボ群 18 例〈日本人 5 例〉、180 mg SC 群 12 例〈日本人 2 例〉、360 mg SC 群 21 例〈日本人 1 例〉、非無作為化 20 例：プラセボ群 9 例〈日本人 2 例〉、180 mg SC 群 5 例〈日本人 1 例〉、360 mg SC 群 6 例〈日本人 0 例〉）であり、中止理由の内訳は、以下の表 23 のとおりであった。

表 23 M16-066 試験 SS1 における治験薬の投与中止例の内訳

	無作為化			非無作為化		
	プラセボ群 (183 例)	180 mg SC 群 (179 例)	360 mg SC 群 (186 例)	プラセボ群 (70 例)	180 mg SC 群 (56 例)	360 mg SC 群 (44 例)
中止例全体	9.8 (18)	6.7 (12)	11.3 (21)	12.9 (9)	8.9 (5)	13.6 (6)
有害事象	0.5 (1)	1.7 (3)	1.1 (2)	5.7 (4)	0	2.3 (1)
有効性の欠如	2.7 (5)	2.8 (5)	4.3 (8)	4.3 (3)	3.6 (2)	6.8 (3)
追跡不能	0.5 (1)	0	0.5 (1)	0	0	2.3 (1)
同意の撤回	2.7 (5)	1.7 (3)	3.8 (7)	2.9 (2)	1.8 (1)	0
地理的・政治的制約	0	0	0.5 (1)	0	0	0
その他	3.3 (6)	0.6 (1)	1.1 (2)	0	3.6 (2)	2.3 (1)

有効性について、主要評価項目である「52 週時の Adapted Mayo スコアに基づく臨床的寛解達成割合」は表 24 のとおりであり、180 mg SC 群及び 360 mg SC 群のいずれにおいてもプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた ($p=0.0004$ 及び $p=0.0019$ 、CMH 検定)。

²⁾ 非無作為化の 180 mg SC 群及び 360 mg SC 群に割り付けられた 12 例及び 13 例は、実際には本薬 360 mg 及び 180 mg を皮下投与されており、安全性解析は実際に投与された 360 mg SC 群及び 180 mg SC 群に含めて解析された。

表 24 主要評価項目の結果 (M16-066 試験、ITT1RN_A、NRI-MI)

	プラセボ群 (183 例)	180 mg SC 群 (179 例)	360 mg SC 群 (186 例)
52 週時の Adapted Mayo スコアに基づく 臨床的寛解達成割合% (例数) ^{a)}	25.1 (46)	40.2 (72)	37.6 (70)
群間差 [95%信頼区間] ^{b)}	-	16.3 [7.4, 25.3]	14.2 [5.3, 23.2]
p 値 ^{b) c)}	-	0.0004	0.0019

- a) 臨床的寛解を達成した例数は、欠測値を NRI-MI で補完し Rubin's rule を用いて算出された臨床的寛解達成割合と評価人数によって算出された。
- b) M16-067 試験のベースライン時の Advanced Therapy-IR の状況 (あり、なし)、M16-066 試験の 0 週時の Adapted Mayo スコアに基づく臨床的寛解の状況 (あり、なし) 及び導入期において最後に投与された本薬の用量 (600 mg、1,200 mg、1,800 mg) により層別化した MH 推定量又は CMH 検定により算出された。
- c) 各用量の比較は有意水準両側 2.5% で実施され、片方の用量で有意差が示されなかった際は、もう片方の用量で多重性調整の対象とした副次評価項目の結果により最大で有意水準両側 5% で再度検定する計画であり、試験全体の第一種の過誤確率は 5% に制御されていた。結果として、どちらの用量も有意水準両側 2.5% で有意差が示された。

安全性について、有害事象の発現割合は、無作為化安全性解析対象集団のプラセボ群 76.5% (150/196 例)、180 mg SC 群 72.5% (140/193 例)、360 mg SC 群 70.8% (138/195 例) であり、非無作為化安全性解析対象集団のプラセボ群 67.1% (47/70 例)、180 mg SC 群 77.2% (44/57 例)、360 mg SC 群 72.1% (31/43 例) であった。副作用の発現割合は、無作為化安全性解析対象集団のプラセボ群 20.9% (41/196 例)、180 mg SC 群 18.7% (36/193 例)、360 mg SC 群 17.4% (34/195 例) であり、非無作為化安全性解析対象集団のプラセボ群 15.7% (11/70 例)、180 mg SC 群 19.3% (11/57 例)、360 mg SC 群 9.3% (4/43 例) であった。

無作為化安全性解析対象集団の全体集団のいずれかの群で 2% 以上に認められた有害事象及び副作用を表 25 及び表 26 に示した。また、非無作為化安全性解析対象集団の全体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を表 27 及び表 28 に示した。

表 25 全体集団のいずれかの群で2%以上に認められた有害事象 (M16-066 試験 SS1、無作為化安全性解析対象集団)

	全体集団			日本人集団		
	プラセボ群 (196 例)	180 mg SC 群 (193 例)	360 mg SC 群 (195 例)	プラセボ群 (35 例)	180 mg SC 群 (31 例)	360 mg SC 群 (32 例)
全有害事象	76.5 (150)	72.5 (140)	70.8 (138)	80.0 (28)	90.3 (28)	68.8 (22)
潰瘍性大腸炎	14.8 (29)	13.0 (25)	13.8 (27)	5.7 (2)	9.7 (3)	0
COVID-19	11.7 (23)	8.8 (17)	13.3 (26)	8.6 (3)	12.9 (4)	9.4 (3)
関節痛	4.6 (9)	5.7 (11)	9.2 (18)	11.4 (4)	0	6.3 (2)
上咽頭炎	8.2 (16)	9.3 (18)	6.2 (12)	25.7 (9)	22.6 (7)	12.5 (4)
頭痛	7.7 (15)	4.7 (9)	4.1 (8)	11.4 (4)	3.2 (1)	9.4 (3)
発熱	3.1 (6)	4.7 (9)	3.6 (7)	11.4 (4)	29.0 (9)	18.8 (6)
上気道感染	3.6 (7)	2.6 (5)	2.6 (5)	2.9 (1)	3.2 (1)	0
高血圧	2.6 (5)	2.1 (4)	2.6 (5)	2.9 (1)	3.2 (1)	3.1 (1)
腹痛	3.6 (7)	0.5 (1)	2.6 (5)	0	0	3.1 (1)
インフルエンザ	2.0 (4)	0.5 (1)	2.6 (5)	2.9 (1)	0	0
不眠症	0	0.5 (1)	2.6 (5)	0	3.2 (1)	0
背部痛	2.0 (4)	1.6 (3)	2.1 (4)	0	3.2 (1)	3.1 (1)
蕁麻疹	0.5 (1)	1.6 (3)	2.1 (4)	0	3.2 (1)	9.4 (3)
便秘	0.5 (1)	1.6 (3)	2.1 (4)	0	0	0
悪心	2.0 (4)	1.0 (2)	2.1 (4)	0	0	0
四肢痛	1.0 (2)	1.0 (2)	2.1 (4)	2.9 (1)	0	0
咳嗽	0.5 (1)	1.0 (2)	2.1 (4)	0	3.2 (1)	3.1 (1)
ALT 増加	0	0.5 (1)	2.1 (4)	0	0	3.1 (1)
そう痒症	0	0.5 (1)	2.1 (4)	0	0	3.1 (1)
無力症	0	0.5 (1)	2.1 (4)	0	0	0
血中ビリルビン増加	0	0	2.1 (4)	0	0	0
疲労	0.5 (1)	2.6 (5)	1.5 (3)	0	0	0
胃腸炎	2.6 (5)	1.6 (3)	1.5 (3)	5.7 (2)	3.2 (1)	0
湿疹	1.0 (2)	2.6 (5)	1.0 (2)	0	6.5 (2)	3.1 (1)
注射部位紅斑	0.5 (1)	2.1 (4)	1.0 (2)	0	0	0
下痢	3.1 (6)	0.5 (1)	1.0 (2)	0	0	3.1 (1)
発疹	1.5 (3)	3.6 (7)	0.5 (1)	0	3.2 (1)	0
尿路感染	1.0 (2)	2.1 (4)	0.5 (1)	0	0	0
ざ瘡	2.0 (4)	1.6 (3)	0.5 (1)	0	3.2 (1)	3.1 (1)
無症候性 COVID-19	2.0 (4)	1.6 (3)	0.5 (1)	0	0	0
片頭痛	2.0 (4)	1.0 (2)	0.5 (1)	0	0	0
痔核	2.0 (4)	0.5 (1)	0.5 (1)	2.9 (1)	0	0
脱毛症	2.0 (4)	0.5 (1)	0.5 (1)	0	0	0
関節障害	2.6 (5)	0	0.5 (1)	2.9 (1)	0	0

MedDRA/J ver. 25.1、発現割合 (例数)

表 26 全体集団のいずれかの群で2%以上に認められた副作用 (M16-066 試験 SS1、無作為化安全性解析対象集団)

	全体集団			日本人集団		
	プラセボ群 (196 例)	180 mg SC 群 (193 例)	360 mg SC 群 (195 例)	プラセボ群 (35 例)	180 mg SC 群 (31 例)	360 mg SC 群 (32 例)
全副作用	20.9 (41)	18.7 (36)	17.4 (34)	20.0 (7)	9.7 (3)	15.6 (5)
関節痛	0	1.6 (3)	4.1 (8)	0	0	0
潰瘍性大腸炎	2.0 (4)	3.1 (6)	1.0 (2)	0	0	0
注射部位紅斑	0.5 (1)	2.1 (4)	1.0 (2)	0	0	0
頭痛	2.0 (4)	0.5 (1)	1.0 (2)	2.9 (1)	0	3.1 (1)
上咽頭炎	3.1 (6)	1.6 (3)	0	5.7 (2)	3.2 (1)	0

MedDRA/J ver. 25.1、発現割合 (例数)

表 27 全体集団のいずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象 (M16-066 試験 SS1、非無作為化安全性解析対象集団)

	全体集団			日本人集団		
	プラセボ群 (70 例)	180 mg SC 群 (57 例)	360 mg SC 群 (43 例)	プラセボ群 (15 例)	180 mg SC 群 (6 例)	360 mg SC 群 (8 例)
全有害事象	67.1 (47)	77.2 (44)	72.1 (31)	86.7 (13)	83.3 (5)	75.0 (6)
潰瘍性大腸炎	18.6 (13)	12.3 (7)	9.3 (4)	20.0 (3)	0	0
COVID-19	4.3 (3)	10.5 (6)	9.3 (4)	6.7 (1)	0	0
潜伏結核	1.4 (1)	5.3 (3)	7.0 (3)	0	0	12.5 (1)
関節痛	0	5.3 (3)	7.0 (3)	0	0	12.5 (1)
そう痒症	0	5.3 (3)	7.0 (3)	0	0	0
頭痛	1.4 (1)	1.8 (1)	7.0 (3)	0	16.7 (1)	12.5 (1)
背部痛	1.4 (1)	5.3 (3)	4.7 (2)	6.7 (1)	16.7 (1)	0
インフルエンザ	2.9 (2)	3.5 (2)	4.7 (2)	0	0	0
排便回数増加	0	3.5 (2)	4.7 (2)	0	0	0
上咽頭炎	2.9 (2)	1.8 (1)	4.7 (2)	13.3 (2)	0	12.5 (1)
関節障害	0	1.8 (1)	4.7 (2)	0	0	0
坐骨神経痛	1.4 (1)	0	4.7 (2)	0	0	0
節足動物刺傷	0	0	4.7 (2)	0	0	12.5 (1)
メラノサイト性母斑	0	0	4.7 (2)	0	0	0
注射部位紅斑	0	3.5 (2)	2.3 (1)	0	0	0
副鼻腔炎	0	3.5 (2)	2.3 (1)	0	0	0
上腹部痛	0	3.5 (2)	2.3 (1)	0	0	0
高血圧	4.3 (3)	1.8 (1)	2.3 (1)	6.7 (1)	0	0
上気道感染	4.3 (3)	1.8 (1)	2.3 (1)	0	0	0
発疹	2.9 (2)	1.8 (1)	2.3 (1)	6.7 (1)	0	0
発熱	4.3 (3)	3.5 (2)	0	20.0 (3)	16.7 (1)	0
消化不良	1.4 (1)	3.5 (2)	0	6.7 (1)	0	0
扁桃炎	1.4 (1)	3.5 (2)	0	0	0	0
気管炎	0	3.5 (2)	0	6.7 (1)	0	0
腎結石症	0	3.5 (2)	0	0	0	0
鉄欠乏性貧血	0	3.5 (2)	0	0	0	0
疲労	0	3.5 (2)	0	0	0	0
インフルエンザ様疾患	0	3.5 (2)	0	0	0	0
葉酸欠乏	0	3.5 (2)	0	0	0	0
貧血	5.7 (4)	1.8 (1)	0	13.3 (2)	0	0
痛風	2.9 (2)	0	0	6.7 (1)	0	0
口腔ヘルペス	2.9 (2)	0	0	6.7 (1)	0	0
体重減少	2.9 (2)	0	0	0	0	0

MedDRA/J ver. 25.1、発現割合 (例数)

表 28 全体集団のいずれかの群で 2 例以上に認められた副作用 (M16-066 試験 SS1、非無作為化安全性解析対象集団)

	全体集団			日本人集団		
	プラセボ群 (70 例)	180 mg SC 群 (57 例)	360 mg SC 群 (43 例)	プラセボ群 (15 例)	180 mg SC 群 (6 例)	360 mg SC 群 (8 例)
全副作用	15.7 (11)	19.3 (11)	9.3 (4)	26.7 (4)	50.0 (3)	0
そう痒症	0	5.3 (3)	0	0	0	0
口腔ヘルペス	2.9 (2)	0	0	6.7 (1)	0	0
潰瘍性大腸炎	2.9 (2)	0	0	0	0	0

MedDRA/J ver. 25.1、発現割合 (例数)

死亡に至った有害事象は無作為化安全性解析対象集団の 360 mg SC 群で 1 例 (結腸腺癌²²⁾) に認められたものの、死亡に至った副作用は認められなかった。重篤な有害事象の発現割合は、無作為化安全性解析対象集団のプラセボ群 8.2% (16/196 例)、180 mg SC 群 5.2% (10/193 例)、360 mg SC 群 5.1% (10/195 例) であり、非無作為化安全性解析対象集団のプラセボ群 11.4% (8/70 例)、180 mg SC 群 3.5% (2/57 例)、360 mg SC 群 14.0% (6/43 例) であった (表 29)。重篤な副作用の発現割合は、無作為化安全性解析対象集団の 180 mg SC 群 0.5% (1/193 例) に、非無作為化安全性解析対象集団のプラセボ群 1.4% (1/70 例)、360 mg SC 群 4.7% (2/43 例) であり、転帰は、非無作為化安全性解析対象集団のリンパ腫が

²²⁾ 61 歳外国人女性。治験薬投与開始前のスクリーニング目的の内視鏡検査で生検が実施され、本薬投与開始 121 日目に当該生検結果より結腸腺癌 (粘液腺癌) と病理診断され、本薬投与を中止した。本薬投与開始 624 日目に結腸腺癌により死亡した。

未回復であったが、その他はいずれも回復であった。

表 29 重篤な有害事象 (M16-066 試験 SS1、安全性解析対象集団)

重篤な有害事象	
無作為化安全性解析対象集団	
プラセボ群	潰瘍性大腸炎 5 例、悪心、COVID-19、カンピロバクター感染、ウイルス性肺炎、上気道感染、腱断裂、ボーエン病、片頭痛、自然流産、うつ病、腎結石症、尿管結石症、外陰異形成、肺塞栓症、大動脈瘤各 1 例 (重複あり)
180 mg SC 群	虫垂炎 2 例、潰瘍性大腸炎 ^{a)} 、気腹、胆嚢炎、胆石症、半月板損傷、術後イレウス、腎仙痛、深部静脈血栓症各 1 例 (重複あり)
360 mg SC 群	腹痛、潰瘍性大腸炎、変色吐物、鼠径ヘルニア、ウイルス性胃腸炎、足関節部骨折、靭帯断裂、交通事故、肥満、結腸腺癌、浸潤性乳管癌各 1 例 (重複あり)
非無作為化安全性解析対象集団	
プラセボ群	潰瘍性大腸炎 3 例、心房細動、COVID-19 肺炎、ウイルス性発疹 ^{a)} 、下垂体の良性腫瘍、尿管結石症、良性前立腺肥大症各 1 例 (重複あり)
180 mg SC 群	自然流産、肺水腫各 1 例
360 mg SC 群	潰瘍性大腸炎、巨大結腸、COVID-19、尿路感染 ^{a)} 、リンパ腫 ^{a)} 、頸動脈血栓症、気胸各 1 例 (重複あり)

MedDRA/J ver. 25.1

a) 副作用とされた事象

投与中止に至った有害事象の発現割合は、無作為化安全性解析対象集団のプラセボ群 1.5% (3/196 例：カンピロバクター感染、関節障害、自然流産及び結節性紅斑各 1 例 (重複あり))、180 mg SC 群 1.6% (3/193 例：期外収縮、大腸炎、潰瘍性大腸炎、疲労及び頭痛各 1 例 (重複あり))、360 mg SC 群 2.6% (5/195 例：潰瘍性大腸炎 2 例、肝機能検査値上昇、結腸腺癌及び浸潤性乳管癌各 1 例)、無作為化安全性解析対象集団のプラセボ群 5.7% (4/70 例：潰瘍性大腸炎 3 例及び蕁麻疹 1 例)、180 mg SC 群 1.8% (1/57 例：排便回数増加) 及び 360 mg SC 群 7.0% (3/43 例：潰瘍性大腸炎 2 例及びリンパ腫 1 例) であった。投与中止に至った副作用の発現例数は、無作為化安全性解析対象集団のプラセボ群のカンピロバクター感染 1 例、180 mg SC 群の潰瘍性大腸炎及び大腸炎各 1 例、360 mg SC 群の肝機能検査値上昇 1 例、非無作為化安全性解析対象集団のプラセボ群の潰瘍性大腸炎及び蕁麻疹各 1 例、360 mg SC 群のリンパ腫 1 例であり、転帰は、無作為化安全性解析対象集団のプラセボ群のカンピロバクター感染、180 mg SC 群の潰瘍性大腸炎及び大腸炎、360 mg SC 群の肝機能検査値上昇、非無作為化安全性解析対象集団の 360 mg SC 群のリンパ腫が未回復であったが、その他は回復であった。

日本人集団において、死亡に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は、無作為化安全性解析対象集団のプラセボ群の 2.9% (1/35 例：上気道感染)、180 mg SC 群の 3.2% (1/31 例：虫垂炎)、360 mg SC 群の 6.3% (2/32 例：腹痛及び靭帯断裂各 1 例) に認められた。非無作為化安全性解析対象集団における重篤な有害事象は、プラセボ群の 13.3% (2/15 例：心房細動及び潰瘍性大腸炎各 1 例) に認められたものの、重篤な副作用は、いずれの解析集団でも認められなかった。投与中止に至った有害事象は、無作為化安全性解析対象集団のプラセボ群の 2.9% (1/39 例：関節障害及び結節性紅斑各 1 例 (重複あり)) 360 mg SC 群 3.1% (1/32 例：肝機能検査値上昇) に認められ、非無作為化安全性解析対象集団では認められなかった。投与中止に至った副作用の発現例数は、無作為化安全性解析対象集団の 360 mg SC 群の肝機能検査値上昇 1 例であり、転帰は未回復であった。

効果不十分の基準 (表 8) に該当し、本薬 1,200 mg を単回静脈内投与した後に、本薬 360 mg を 8 週ごとに皮下投与された被験者 (レスキュー治療を施行した被験者) は、240 例 (無作為化 178 例 (日本人 25 例)、非無作為化 62 例 (日本人 9 例)) であった。これらの集団でのレスキュー治療施行後の安全性について、有害事象は、無作為化例の 54.5% (97/178 例)、非無作為化例の 53.2% (33/62 例) に認められ、副作用は、無作為化例の 11.8% (21/178 例)、非無作為化例の 8.1% (5/62 例) に認められた。無作為化例及び非無作為化例のいずれかで 2% 以上に認められた有害事象を表 30 に示した。全体集団の無作為

化例及び非無作為化例のいずれかで 2%以上に認められた副作用は、注射部位反応（無作為化例 1.1% (2/178 例)、非無作為化例 3.2% (2/62 例)）であった。

日本人集団において、有害事象は、無作為化例の 64.0% (16/25 例)、非無作為化例の 44.4% (4/9 例) に認められ、副作用は、無作為化例の 8.0% (2/25 例)、非無作為化例の 0% (0/9 例) に認められた。日本人集団の無作為化例及び非無作為化例のいずれかで 2 例以上に認められた副作用はなかった。

表 30 全体集団の無作為化例及び非無作為化例のいずれかで 2%以上に認められた有害事象 (M16-066 試験 SS1、安全性解析対象集団 (レスキュー治療を施行した被験者))

	全体集団		日本人集団	
	無作為化例 (178 例)	非無作為化例 (62 例)	無作為化例 (25 例)	非無作為化例 (9 例)
全有害事象	54.5 (97)	53.2 (33)	64.0 (16)	44.4 (4)
潰瘍性大腸炎	11.8 (21)	8.1 (5)	16.0 (4)	0
頭痛	6.2 (11)	1.6 (1)	12.0 (3)	0
COVID-19	5.1 (9)	9.7 (6)	4.0 (1)	11.1 (1)
発熱	4.5 (8)	4.8 (3)	12.0 (3)	0
上咽頭炎	4.5 (8)	3.2 (2)	12.0 (3)	0
貧血	2.2 (4)	0	4.0 (1)	0
悪心	2.2 (4)	0	0	0
背部痛	2.2 (4)	0	4.0 (1)	0
発疹	1.1 (2)	3.2 (2)	0	11.1 (1)
注射部位反応	1.1 (2)	3.2 (2)	4.0 (1)	0
葉酸欠乏	1.1 (2)	3.2 (2)	0	0
咳嗽	0.6 (1)	3.2 (2)	0	0
痔核	0	4.8 (3)	0	11.1 (1)

MedDRA/J ver. 25.1 発現割合 (例数)

死亡に至った有害事象は認められず、重篤な有害事象の発現割合は、無作為化例 7.9% (14/178 例)、非無作為化例 6.5% (4/62 例) であった (表 31)。重篤な副作用の発現割合は、無作為化例 1.7% (3/178 例) であり、転帰は、潰瘍性大腸炎 1 例、表皮悪性黒色腫 1 例で未回復であり、その他は回復であった。日本人集団において、重篤な有害事象は、無作為化例の 4.0% (1/25 例：虚血性小腸炎)、非無作為化例の 11.1% (1/9 例：膀胱肉芽腫) に認められたが、重篤な副作用は認められなかった。

表 31 重篤な有害事象 (M16-066 試験 SS1、安全性解析対象集団 (レスキュー治療を施行した被験者))

	重篤な有害事象
無作為化例	潰瘍性大腸炎 ^{a)} 5 例、狭心症、心筋虚血、腹痛、大腸炎、虚血性小腸炎、大腸ポリープ、虫垂炎、無症候性 COVID-19、COVID-19 肺炎、カンピロバクター感染、腸管吻合合併症、表皮内悪性黒色腫 ^{a)} 、失神、人口流産各 1 例 (重複あり)
非無作為化例	下垂体機能低下症、潰瘍性大腸炎、腹膜垂炎、膀胱肉芽腫各 1 例

MedDRA/J ver. 25.1

a) 副作用とされた事象 (潰瘍性大腸炎は無作為化例で 2 例)

投与中止に至った有害事象の発現割合は、無作為化例 2.8% (5/178 例：潰瘍性大腸炎 3 例、薬物過敏症及び人工流産各 1 例) であった。投与中止に至った副作用の発現例数は、無作為化例の 180 mg SC 群の潰瘍性大腸炎及び薬物過敏症各 1 例であり、転帰はいずれも回復であった。日本人集団において、投与中止に至った有害事象は、無作為化例の 4.0% (1/25 例：潰瘍性大腸炎) に認められたが、投与中止に至った副作用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 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 UC 患者における本薬の臨床的意義のある有効性は示されたと考える。

7.R.1.1 導入期について

7.R.1.1.1 主要評価項目の結果について

申請者は、M16-067 試験 SS2 の主要評価項目の結果について、以下のように説明している。

既存治療で効果不十分な中等症から重症の活動期 UC 患者 (表 9) を対象とした M16-067 試験 SS2 (ITT2) において、主要評価項目である「12 週時の Adapted Mayo スコアに基づく臨床的寛解達成割合」は表 13 のとおりであり、プラセボに対する本薬 1,200 mg IV の優越性が検証された。日本人集団における主要評価項目の結果は全体集団と同様の傾向であり (表 32)、全体集団と日本人集団で一貫した結果が得られていると考える。

表 32 主要評価項目の結果 (M16-067 試験 SS2、ITT2、NRI-MI)

	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群 (325 例)	1,200 mg IV 群 (650 例)	プラセボ群 (45 例)	1,200 mg IV 群 (88 例)
12 週時の Adapted Mayo スコアに基づく臨床的寛解達成割合 ^{a)} (例数)	6.2 (20)	20.3 (132)	5.0 (2)	20.5 (18)
群間差 [95%信頼区間] ^{b)}	14.0 [10.0, 18.0]		15.5 [4.8, 26.2]	

a) 臨床的寛解を達成した例数は、欠測値を NRI-MI で補完し Rubin's rule を用いて算出された臨床的寛解達成割合と評価人数によって算出された。

b) 全体集団においては、Advanced Therapy-IR の状況 (あり、なし)、ベースライン時の副腎皮質ステロイド使用状況 (あり、なし) 及びベースライン時の Adapted Mayo スコア (7 以下、7 超) により層別化した MH 推定量により算出された。日本人集団においては、信頼区間は二項分布の正規近似を用いて算出された。

7.R.1.1.2 主な副次評価項目の結果について

申請者は、M16-067 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。

M16-067 試験 SS2 の主な副次評価項目の結果は表 33 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 1,200 mg IV 群で達成割合が高い傾向が認められ、日本人集団においても全体集団と同様の傾向が認められた。

表 33 主な副次評価項目の結果 (M16-067 試験 SS2、ITT2、NRI-MI)

	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群 (325 例)	1,200 mg IV 群 (650 例)	プラセボ群 (45 例)	1,200 mg IV 群 (88 例)
12 週時の Adapted Mayo スコアに基づく臨床的改善達成割合 ^{a)}	35.7 (116)	64.3 (418)	37.8 (17)	69.3 (61)
群間差 [95%信頼区間] ^{b)}	28.6 [22.3, 34.8]		31.5 [14.4, 48.7]	
12 週時の内視鏡的寛解達成割合 ^{a)}	3.4 (11)	10.6 (69)	2.3 (1)	11.4 (10)
群間差 [95%信頼区間] ^{b)}	7.2 [4.2, 10.2]		9.1 [1.1, 17.1]	
12 週時の内視鏡的改善達成割合 ^{a)}	12.1 (39)	36.5 (237)	5.0 (2)	28.4 (25)
群間差 [95%信頼区間] ^{b)}	24.3 [19.3, 29.4]		23.4 [11.9, 35.0]	

割合 (例数)

a) 臨床的寛解を達成した例数は、欠測値を NRI-MI で補完し Rubin's rule を用いて算出された臨床的寛解達成割合と評価人数によって算出された。

b) 全体集団においては、Advanced Therapy-IR の状況 (あり、なし)、ベースライン時の副腎皮質ステロイド使用状況 (あり、なし) 及びベースライン時の Adapted Mayo スコア (7 以下、7 超) により層別化した MH 推定量を用いて算出された。日本人集団においては、信頼区間は二項分布の正規近似を用いて算出された。

7.R.1.1.3 被験者背景別の有効性について

申請者は、M16-067 試験における被験者背景別の有効性について、以下のように説明している。

M16-067 試験 SS2 における主な被験者背景別の「12 週時の Adapted Mayo スコアに基づく臨床的寛解達成割合」は表 34 のとおりであり、一部の部分集団は症例数が限られることに留意が必要であるものの、いずれの部分集団においても 1,200 mg IV 群ではプラセボ群と比較して高い傾向が認められた。

表 34 主な被験者背景別の 12 週時の Adapted Mayo スコアに基づく臨床的寛解達成割合 (M16-067 試験 SS2、ITT2、NRI-MI)

		プラセボ群 (325 例)	1,200 mg IV 群 (650 例)
年齢	40 歳未満	6.3 (9/147)	20.8 (65/313)
	40 歳以上 65 歳未満	5.2 (8/153)	20.4 (61/299)
	65 歳以上	12.0 (3/25)	15.8 (6/38)
性	男性	5.6 (11/201)	17.9 (69/385)
	女性	7.3 (9/124)	23.8 (63/265)
ベースライン時の体重	60 kg 未満	4.8 (3/63)	24.0 (41/171)
	60 kg 以上	6.6 (17/262)	19.0 (91/479)
ベースライン時の 副腎皮質ステロイド使用	あり	7.4 (8/112)	16.9 (40/236)
	なし	5.6 (12/213)	22.2 (92/414)
ベースライン時の 免疫調節薬使用	あり	6.1 (3/53)	14.8 (16/108)
	なし	6.3 (17/272)	21.4 (116/542)
ベースライン時の Adapted Mayo スコア	7 点以下	8.0 (15/190)	22.6 (85/376)
	8 点以上	3.7 (5/135)	17.2 (47/273)
生物学的製剤、ヤヌスキナーゼ阻害剤又 はスフィンゴシン 1-リン酸受容体調節剤 の無効歴	なし	8.4 (13/155)	29.7 (94/317)
	あり	4.3 (7/170)	11.4 (38/333)
罹患期間	3 年以下	9.5 (8/84)	25.0 (43/172)
	3 年超	5.1 (12/241)	18.6 (89/478)
ベースライン時の 全大腸炎の有無	あり	6.5 (11/174)	15.6 (52/334)
	なし	6.0 (9/151)	25.3 (80/316)
抗本薬抗体の有無	あり	-	18.2 (2/11)
	なし	-	20.6 (130/631)

割合% (達成例数/評価人数)、達成例数は、欠測値を NRI-MI で補完し Rubin's rule を用いて算出された臨床的寛解達成割合と評価人数によって算出された。

機構は、7.R.1.1.1～7.R.1.1.3 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。

M16-067 試験 SS2 (ITT2) において、UC の有効性評価指標として確立している主要評価項目である「12 週時の Adapted Mayo スコアに基づく臨床的寛解達成割合」について、本薬 1,200 mg IV のプラセボに対する優越性が示された。また、得られた有効性は、実臨床において既存治療で効果不十分な中等症から重症の UC の導入療法に使用されている既承認薬の有効性²³⁾と同程度であると判断できることから、臨床的意義は示唆されている。また、臨床的に重要と考えられる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、症例数が少ない検討もあり解釈に限界はあるものの、主要評価項目の結果を支持する結果が認められたことから(表 33 及び表 34)、既存治療で効果不十分な中等症から重症の UC 患者における本薬の臨床的意義のある寛解導入効果は示されたと判断した。日本人集団においても、1,200 mg IV 群ではプラセボ群よりも臨床的寛解達成割合が高く、全体集団の結果と一貫した成績が得られたことから(表 32)、日本人においても同様の有効性が期待できると判断した。

7.R.1.2 維持期について

7.R.1.2.1 主要評価項目の結果について

申請者は、M16-066 試験 SS1 の主要評価項目の結果について、以下のように説明している。

²³⁾ ウステキヌマブ (遺伝子組換え) (N Engl J Med 2019; 381: 1201-14)、ミリキズマブ (遺伝子組換え) (N Engl J Med 2023; 388: 2444-55) 等

M16-066 試験 SS1 の主要評価項目である「52 週時の Adapted Mayo スコアに基づく臨床的寛解達成割合」は表 24 のとおりであり、本薬 180 mg SC 及び 360 mg SC のいずれについてもプラセボに対する優越性が検証された。日本人集団における主要評価項目の結果は全体集団と同様の傾向であり（表 35）、全体集団と日本人集団で一貫した結果が得られていると考える。

表 35 主要評価項目の結果 (M16-066 試験 SS1、ITT1RN A、NRI-MI)

	全体集団			日本人集団		
	プラセボ群 (183 例)	180 mg SC 群 (179 例)	360 mg SC 群 (186 例)	プラセボ群 (32 例)	180 mg SC 群 (28 例)	360 mg SC 群 (30 例)
52 週時の Adapted Mayo スコアに基づく臨床的寛解達成割合 ^{a)} (例数)	25.1 (46)	40.2 (72)	37.6 (70)	25.0 (8)	38.9 (11)	53.3 (16)
群間差 [95%信頼区間] ^{b)}	-	16.3 [7.4, 25.3]	14.2 [5.3, 23.2]	-	13.9 [-9.6, 37.5]	28.3 [5.0, 51.7]

a) 臨床的寛解を達成した例数は、欠測値を NRI-MI で補完し Rubin's rule を用いて算出された臨床的寛解達成割合と評価人数によって算出された。

b) 全体集団においては、M16-067 試験のベースライン時の Advanced Therapy-IR の状況 (あり、なし)、M16-066 試験の 0 週時の Adapted Mayo スコアに基づく臨床的寛解の状況 (あり、なし) 及び導入期において最後に投与された本薬の用量 (600 mg、1,200 mg、1,800 mg) により層別化した MH 推定量により算出された。
日本人集団においては、信頼区間は二項分布の正規近似を用いて算出された。

7.R.1.2.2 主な副次評価項目の結果について

申請者は、M16-066 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。

M16-066 試験 SS1 の主な副次評価項目は表 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と比較して 180 mg SC 群及び 360 mg SC 群で達成割合が高い傾向が認められ、日本人集団においても全体集団と概ね同様の傾向が認められた。

表 36 主な副次評価項目の結果 (M16-066 試験 SS1、ITT1RN A、NRI-MI)

	全体集団			日本人集団		
	プラセボ群 (183 例)	180 mg SC 群 (179 例)	360 mg SC 群 (186 例)	プラセボ群 (32 例)	180 mg SC 群 (28 例)	360 mg SC 群 (30 例)
52 週時の Adapted Mayo スコアに基づく臨床的改善達成割合 ^{a)}	51.9 (95)	68.2 (122)	62.3 (116)	62.5 (20)	75.0 (21)	66.7 (20)
群間差 [95%信頼区間] ^{b)}	-	17.1 [7.5, 26.6]	11.5 [1.7, 21.2]	-	12.5 [-10.7, 35.7]	4.2 [-19.6, 28.0]
0 週時に臨床的寛解例における 52 週時の Adapted Mayo スコアに基づく臨床的寛解達成割合 ^{a)}	39.6 (21/53)	70.2 (31/44)	50.0 (20/40)	44.4 (4/9)	65.0 (4/6)	44.4 (4/9)
群間差 [95%信頼区間] ^{b)}	-	29.2 [10.1, 48.2]	12.5 [-7.6, 32.7]	-	20.6 [-30.4, 71.5]	0.0 [-45.9, 45.9]
副腎皮質ステロイドを 90 日間投与なしでの 52 週時の Adapted Mayo スコアに基づく臨床的寛解達成割合 ^{a)}	25.1 (46)	39.6 (71)	37.1 (69)	25.0 (8)	38.9 (11)	53.3 (16)
群間差 [95%信頼区間] ^{b)}	-	15.8 [6.9, 24.8]	13.7 [4.8, 22.7]	-	13.9 [-9.6, 37.5]	28.3 [5.0, 51.7]
52 週時の内視鏡的寛解達成割合 ^{a)}	14.8 (27)	23.2 (41)	24.3 (45)	12.5 (4)	19.5 (5)	43.3 (13)
群間差 [95%信頼区間] ^{b)}	-	9.5 [1.9, 17.1]	9.6 [2.0, 17.1]	-	7.0 [-11.9, 26.0]	30.8 [9.7, 51.9]
52 週時の内視鏡的改善達成割合 ^{a)}	31.7 (58)	50.8 (91)	48.3 (90)	31.3 (10)	53.2 (15)	60.0 (18)
群間差 [95%信頼区間] ^{b)}	-	20.1 [10.6, 29.6]	17.4 [7.9, 26.9]	-	22.0 [-2.6, 46.5]	28.8 [5.0, 52.5]

割合% (例数) 又は (達成例数/評価人数)

a) 臨床的寛解を達成した例数は、欠測値を NRI-MI で補完し Rubin's rule を用いて算出された臨床的寛解達成割合と評価人数によって算出された。

b) 全体集団においては、M16-067 試験のベースライン時の Advanced Therapy-IR の状況 (あり、なし)、M16-066 試験の 0 週時の Adapted Mayo スコアに基づく臨床的寛解の状況 (あり、なし) 及び導入期において最後に投与された本薬の用量 (600 mg、1,200 mg、1,800 mg) により層別化した MH 推定量を用いて算出された。
日本人集団においては、信頼区間は二項分布の正規近似を用いて算出された。

7.R.1.2.3 被験者背景別の有効性について

申請者は、M16-066 試験 SS1 における被験者背景別の有効性について、以下のように説明している。

維持期における主な被験者背景別の「52 週時の Adapted Mayo スコアに基づく臨床的寛解達成割合」は表 37 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 180 mg SC 群及び 360 mg SC 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 52 週時の Adapted Mayo スコアに基づく臨床的寛解達成割合
(M16-066 試験 SS1、ITT1RN_A、NRI-MI)

		プラセボ群 (183 例)	180 mg SC 群 (179 例)	360 mg SC 群 (186 例)
年齢	40 歳未満	26.0 (27/104)	37.9 (36/95)	33.0 (29/88)
	40 歳以上 65 歳未満	23.5 (16/68)	40.1 (29/72)	43.5 (37/85)
	65 歳以上	27.3 (3/11)	58.3 (7/12)	30.8 (4/13)
性	男性	24.8 (25/101)	42.8 (45/105)	35.5 (38/107)
	女性	25.6 (21/82)	36.5 (27/74)	40.5 (32/79)
ベースライン時の体重	60 kg 未満	12.5 (7/56)	25.6 (11/43)	40.0 (20/50)
	60 kg 以上	30.7 (39/127)	44.8 (61/136)	36.8 (50/136)
ベースライン時の 副腎皮質ステロイド使用	あり	17.6 (12/68)	26.9 (20/74)	28.8 (17/59)
	なし	29.6 (34/115)	49.5 (52/105)	41.7 (53/127)
ベースライン時の 免疫調節薬使用	あり	35.1 (13/37)	31.4 (11/35)	46.9 (15/32)
	なし	22.6 (33/146)	42.3 (61/144)	35.7 (55/154)
ベースライン時の Adapted Mayo スコア	7 点以下	29.3 (27/92)	41.1 (42/102)	36.7 (40/109)
	8 点以上	20.9 (19/91)	39.0 (30/77)	39.0 (30/77)
0 週時の Adapted Mayo スコア に基づく寛解	あり	39.6 (21/53)	70.2 (31/44)	50.0 (20/40)
	なし	19.5 (25/128)	29.9 (40/134)	34.5 (50/145)
生物学的製剤、JAK 阻害剤又はス フィンゴシン 1-リン酸受容体調節 剤の有効歴	なし	31.1 (14/45)	50.9 (23/45)	61.7 (29/47)
	あり	23.2 (32/138)	36.6 (49/134)	29.5 (41/139)
罹患期間	3 年以下	26.2 (11/42)	47.5 (21/44)	43.3 (13/30)
	3 年超	24.8 (35/141)	37.8 (51/135)	36.5 (57/156)
ベースライン時の 全大腸炎の有無	あり	19.4 (19/98)	40.4 (38/94)	36.2 (34/94)
	なし	31.8 (27/85)	39.9 (34/85)	39.1 (36/92)
抗本薬抗体の有無	あり	-	46.2 (6/13)	100 (4/4)
	なし	-	42.2 (66/156)	39.3 (66/168)

割合% (達成例数/評価人数)、達成例数は、欠測値を NRI-MI で補完し Rubin's rule を用いて算出された臨床的寛解達成割合と評価人数によって算出された。

機構は、7.R.1.2.1～7.R.1.2.3 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。

M16-066 試験 SS1 において、UC の有効性評価指標として確立している主要評価項目である「52 週時の Adapted Mayo スコアに基づく臨床的寛解達成割合」について、本薬 180 mg SC 及び 360 mg SC のプラセボに対する優越性が示された。また、得られた有効性は、実臨床において既存治療で効果不十分な中等症から重症の UC の維持療法に使用されている既承認薬の有効性²³⁾と同程度であると判断できることから、臨床的意義は示唆されている。また、臨床的に重要と考えられる主な副次評価項目の結果及び患者背景別の結果について、不十分な症例数での検討もあり解釈に限界はあるものの、総合的に主要評価項目の結果を支持する結果が認められたことから (表 36 及び表 37)、導入期に本薬による治療反応が認められた UC 患者における本薬の臨床的意義のある維持効果は示されたと判断した。日本人集団においても、180 mg SC 群及び 360 mg SC 群ではプラセボ群よりも臨床的寛解達成割合が高く、全体集団の結果と一貫した成績が得られたことから (表 35)、日本人においても同様の有効性が期待できると判断した。

7.R.2 安全性について

機構は、7.R.2.1～7.R.2.3 の検討から、本薬についての十分な知識と UC に関する十分な知識・経験を

もつ医師が使用するのであれば、既承認の効能・効果である CD や尋常性乾癬等での使用法に準じて適切な注意喚起を行うことにより、本薬の安全性は既承認の効能・効果での使用時と同様に管理可能であると考える。

7.R.2.1 有害事象の発現状況の概要

7.R.2.1.1 導入期について

申請者は、M16-067 試験における本薬の安全性の結果について、以下のように説明している。

M16-067 試験 (SS1 及び SS2) における 12 週まで (導入期 1 安全性解析対象集団) の有害事象の発現状況の概要は表 38 及び表 39 のとおりであり、本薬各群とプラセボ群とで臨床上問題となるような違いは認められなかった。日本人集団においては、症例数が限られており、解釈には留意が必要ではあるものの、全体集団と比較して特段問題となる傾向は認められなかった。

表 38 M16-067 試験 SS1 の 12 週までの有害事象の概要 (導入期 1 安全性解析対象集団)

	全体集団				日本人集団			
	プラセボ群 (59 例)	600 mg IV 群 (64 例)	1,200 mg IV 群 (61 例)	1,800 mg IV 群 (56 例)	プラセボ群 (9 例)	600 mg IV 群 (9 例)	1,200 mg IV 群 (11 例)	1,800 mg IV 群 (8 例)
全有害事象	62.7 (37)	57.8 (37)	44.3 (27)	48.2 (27)	88.9 (8)	88.9 (8)	36.4 (4)	50.0 (4)
全副作用	22.0 (13)	15.6 (10)	14.8 (9)	17.9 (10)	33.3 (3)	0	0	12.5 (1)
死亡	0	0	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	10.2 (6)	9.4 (6)	6.6 (4)	5.4 (3)	0	11.1 (1)	0	0
重篤な副作用	0	3.1 (2)	1.6 (1)	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	8.5 (5)	3.1 (2)	3.3 (2)	1.8 (1)	11.1 (1)	0	0	0
全体集団のいずれかの群で 5%以上又は日本人集団のいずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象								
上咽頭炎	6.8 (4)	7.8 (5)	4.9 (3)	8.9 (5)	11.1 (1)	11.1 (1)	9.1 (1)	37.5 (3)
頭痛	5.1 (3)	3.1 (2)	4.9 (3)	7.1 (4)	0	0	0	0
貧血	3.4 (2)	0	6.6 (4)	1.8 (1)	0	0	0	0
潰瘍性大腸炎	11.9 (7)	3.1 (2)	4.9 (3)	1.8 (1)	11.1 (1)	11.1 (1)	0	0
気管支炎	0	6.3 (4)	1.6 (1)	0	0	11.1 (1)	0	0
痔核	5.1 (3)	0	0	0	11.1 (1)	0	0	0
注入部位疼痛	3.4 (2)	0	0	0	22.2 (2)	0	0	0

発現割合% (例数)

表 39 M16-067 試験 SS2 の 12 週までの有害事象の概要 (導入期 1 安全性解析対象集団)

	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群 (324 例)	1,200 mg IV 群 (651 例)	プラセボ群 (44 例)	1,200 mg IV 群 (89 例)
全有害事象	49.7 (161)	42.1 (274)	50.0 (22)	42.7 (38)
全副作用	8.0 (26)	9.4 (61)	2.3 (1)	5.6 (5)
死亡	0	0.2 (1)	0	0
重篤な有害事象	10.2 (33)	2.3 (15)	13.6 (6)	0
重篤な副作用	1.5 (5)	0.5 (3)	0	0
投与中止に至った有害事象	3.7 (12)	0.6 (4)	4.5 (2)	0
全体集団又は日本人集団のいずれかの群で 5%以上に認められた有害事象				
COVID-19	5.9 (19)	4.8 (31)	2.3 (1)	1.1 (1)
貧血	6.5 (21)	3.4 (22)	4.5 (2)	1.1 (1)
関節痛	1.5 (5)	3.1 (20)	0	6.7 (6)
上咽頭炎	2.5 (8)	2.8 (18)	4.5 (2)	5.6 (5)
発熱	3.1 (10)	2.3 (15)	11.4 (5)	7.9 (7)
潰瘍性大腸炎	10.2 (33)	1.7 (11)	13.6 (6)	2.2 (2)
悪心	1.9 (6)	0.5 (3)	6.8 (3)	1.1 (1)

発現割合% (例数)

機構は、申請者の説明及び M16-067 試験における有害事象の発現状況 (7.1.1 参照) を検討した結果、導入期の本薬各群における有害事象の発現状況について、申請者の説明は妥当であり、プラセボ群と比べて明らかな違いは認められていないこと、日本人集団において全体集団と比べ臨床上に異なるような

安全性上の問題点は認められていないことから、既承認の効能・効果と同様の注意喚起を行うことで安全性は管理可能と考える。なお、注目すべき有害事象の発現状況等については7.R.2.2で引き続き検討する。

7.R.2.1.2 維持期について

申請者は、M16-066 試験における本薬の安全性の結果について、以下のように説明している。

M16-066 試験 SS1 の無作為化安全性解析対象集団における有害事象の発現状況の概要は表 40 のとおりであり、180 mg SC 群及び360 mg SC 群において、プラセボ群と比較して臨床上問題となる傾向は認められず、180 mg SC 群と360 mg SC 群の有害事象の発現状況にも大きな違いは認められなかった。日本人集団について、全体集団と比較して臨床上大きな問題となる傾向は認められなかった。

表 40 M16-066 試験 SS1 の有害事象の概要（無作為化安全性解析対象集団）

	全体集団			日本人集団		
	プラセボ群 (196 例)	180 mg SC 群 (193 例)	360 mg SC 群 (195 例)	プラセボ群 (35 例)	180 mg SC 群 (31 例)	360 mg SC 群 (32 例)
全有害事象	76.5 (150)	72.5 (140)	70.8 (138)	80.0 (28)	90.3 (28)	68.8 (22)
全副作用	20.9 (41)	18.7 (36)	17.4 (34)	20.0 (7)	9.7 (3)	15.6 (5)
死亡	0	0	0.5 (1)	0	0	0
重篤な有害事象	8.2 (16)	5.2 (10)	5.1 (10)	2.9 (1)	3.2 (1)	6.3 (2)
重篤な副作用	0	0.5 (1)	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	1.5 (3)	1.6 (3)	2.6 (5)	2.9 (1)	0	3.1 (1)
全体集団又は日本人集団のいずれかの群で5%以上に認められた有害事象						
潰瘍性大腸炎	14.8 (29)	13.0 (25)	13.8 (27)	5.7 (2)	9.7 (3)	0
COVID-19	11.7 (23)	8.8 (17)	13.3 (26)	8.6 (3)	12.9 (4)	9.4 (3)
関節痛	4.6 (9)	5.7 (11)	9.2 (18)	11.4 (4)	0	6.3 (2)
上咽頭炎	8.2 (16)	9.3 (18)	6.2 (12)	25.7 (9)	22.6 (7)	12.5 (4)
頭痛	7.7 (15)	4.7 (9)	4.1 (8)	11.4 (4)	3.2 (1)	9.4 (3)
発熱	3.1 (6)	4.7 (9)	3.6 (7)	11.4 (4)	29.0 (9)	18.8 (6)
蕁麻疹	0.5 (1)	1.6 (3)	2.1 (4)	0	3.2 (1)	9.4 (3)
胃腸炎	2.6 (5)	1.6 (3)	1.5 (3)	5.7 (2)	3.2 (1)	0
倦怠感	1.0 (2)	1.0 (2)	1.5 (3)	5.7 (2)	3.2 (1)	3.1 (1)
湿疹	1.0 (2)	2.6 (5)	1.0 (2)	0	6.5 (2)	3.1 (1)
アレルギー性鼻炎	0	1.0 (2)	1.0 (2)	0	3.2 (1)	6.3 (2)
齦歯	0.5 (1)	0.5 (1)	1.0 (2)	2.9 (1)	3.2 (1)	6.3 (2)
口内炎	0.5 (1)	1.6 (3)	0	2.9 (1)	9.7 (3)	0
白血球数減少	0.5 (1)	1.0 (2)	0	2.9 (1)	6.5 (2)	0

割合% (例数)

M16-066 試験 SS1 の非無作為化安全性解析対象集団における有害事象の発現状況の概要は表 41 のとおりであり、180 mg SC 群及び360 mg SC 群において、プラセボ群と比較して臨床上大きな問題は認められなかった。日本人集団については、症例数が限られており、解釈には留意が必要ではあるものの、全体集団と比較して臨床上大きな問題となる傾向は認められなかった。

表 41 M16-066 試験 SS1 の有害事象の概要 (非無作為化安全性解析対象集団)

	全体集団			日本人集団		
	プラセボ群 (70 例)	180 mg SC 群 (57 例)	360 mg SC 群 (43 例)	プラセボ群 (15 例)	180 mg SC 群 (6 例)	360 mg SC 群 (8 例)
全有害事象	67.1 (47)	77.2 (44)	72.1 (31)	86.7 (13)	83.3 (5)	75.0 (6)
全副作用	15.7 (11)	19.3 (11)	9.3 (4)	26.7 (4)	50.0 (3)	0
死亡	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	11.4 (8)	3.5 (2)	14.0 (6)	13.3 (2)	0	0
重篤な副作用	1.4 (1)	0	4.7 (2)	0	0	0
投与中止に至った有害事象	5.7 (4)	1.8 (1)	7.0 (3)	0	0	0
全体集団のいずれかの群で 5%以上又は日本人集団のいずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象						
潰瘍性大腸炎	18.6 (13)	12.3 (7)	9.3 (4)	20.0 (3)	0	0
COVID-19	4.3 (3)	10.5 (6)	9.3 (4)	6.7 (1)	0	0
潜伏結核	1.4 (1)	5.3 (3)	7.0 (3)	0	0	12.5 (1)
関節痛	0	5.3 (3)	7.0 (3)	0	0	12.5 (1)
そう痒症	0	5.3 (3)	7.0 (3)	0	0	0
頭痛	1.4 (1)	1.8 (1)	7.0 (3)	0	16.7 (1)	12.5 (1)
背部痛	1.4 (1)	5.3 (3)	4.7 (2)	6.7 (1)	16.7 (1)	0
上咽頭炎	2.9 (2)	1.8 (1)	4.7 (2)	13.3 (2)	0	12.5 (1)
発熱	4.3 (3)	3.5 (2)	0	20.0 (3)	16.7 (1)	0
貧血	5.7 (4)	1.8 (1)	0	13.3 (2)	0	0

割合% (例数)

M16-066 試験 SS1 では、16 週以降、効果不十分の基準 (表 8) に該当した被験者は、非盲検下で本薬 1,200 mg を単回静脈内投与 (レスキュー治療) し、試験終了まで本薬 360 mg を 8 週ごとに皮下投与することが可能とされた。レスキュー治療を施行した被験者における有害事象の発現状況の概要は表 42 のとおりであった。レスキュー治療を施行した被験者 (無作為化例及び非無作為化例) で、無作為化安全性解析対象集団の 360 mg SC 群 (レスキュー治療なし又はレスキュー治療施行前まで) と比べ問題となるほど異なる傾向はなかった。日本人集団については、症例数が非常に限られており、解釈には留意が必要ではあるものの、全体集団と比較して臨床的大きな問題となる傾向は認められなかった。

表 42 M16-066 試験 SS1 においてレスキュー治療を施行した被験者の有害事象の概要

	全体集団		日本人集団		<参考> 全体集団 360 mg SC 群 ^{a)} (195 例)
	無作為化例 (178 例)	非無作為化例 (62 例)	無作為化例 (25 例)	非無作為化例 (9 例)	
全有害事象	54.5 (97)	53.2 (33)	64.0 (16)	44.4 (4)	70.8 (138)
全副作用	11.8 (21)	8.1 (5)	8.0 (2)	0	17.4 (34)
死亡	0	0	0	0	0.5 (1)
重篤な有害事象	7.9 (14)	6.5 (4)	4.0 (1)	11.1 (1)	5.1 (10)
重篤な副作用	1.7 (3)	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	2.8 (5)	0	4.0 (1)	0	2.6 (5)
全体集団の無作為化及び非無作為化例のいずれかで 5%以上又は日本人集団の無作為化及び非無作為化例のいずれかで 2 例以上に認められた有害事象					
潰瘍性大腸炎	11.8 (21)	8.1 (5)	16.0 (4)	0	13.8 (27)
頭痛	6.2 (11)	1.6 (1)	12.0 (3)	0	4.1 (8)
COVID-19	5.1 (9)	9.7 (6)	4.0 (1)	11.1 (1)	13.3 (26)
発熱	4.5 (8)	4.8 (3)	12.0 (3)	0	3.6 (7)
上咽頭炎	4.5 (8)	3.2 (2)	12.0 (3)	0	6.2 (12)
上腹部痛	1.1 (2)	1.6 (1)	8.0 (2)	0	0.5 (1)

割合% (例数)

a) 無作為化安全性解析対象集団の 360 mg SC 群 (レスキュー治療なし又は施行前まで)

機構は、申請者の説明及び M16-066 試験における有害事象の発現状況 (7.2.1 参照) を検討した結果、維持期における有害事象の発現状況について、申請者の説明は妥当であり、本薬各群とプラセボ群とで明らかな違いは認められず、180 mg SC 群と 360 mg SC 群との間にも特段の差異は認められていないと考える。また、日本人集団において全体集団と比べ臨床的に異なるような安全性上の問題点は認められておらず、レスキュー治療を施行した集団についても、全体集団及び日本人集団の安全性に臨床的に大きな問題となるほどの差異は認められていないと考える。

以上より、既承認の効能・効果と同様の注意喚起を行うことで本薬の安全性は管理可能と考える。なお、注目すべき有害事象の発現状況については7.R.2.2で引き続き検討する。

7.R.2.1.3 期間別の有害事象の発現状況について

申請者は、M16-066 試験 SS1 における本薬の期間別の有害事象の発現状況について、以下のように説明している。

M16-066 試験 SS1 における期間別の有害事象の発現状況について、無作為化安全性解析対象集団の結果は表 43、非無作為化安全性解析対象集団の結果は表 44 のとおりであり、いずれの期間においても安全性の懸念は認められなかった。

表 43 期間別の有害事象の発現状況 (M16-066 試験 SS1、無作為化安全性解析対象集団)

	0~18 週			19~36 週			37 週~		
	プラセボ群 (196 例)	180 mg SC 群 (193 例)	360 mg SC 群 (195 例)	プラセボ群 (183 例)	180 mg SC 群 (180 例)	360 mg SC 群 (164 例)	プラセボ群 (150 例)	180 mg SC 群 (158 例)	360 mg SC 群 (145 例)
全有害事象	76.5 (150)	72.5 (140)	70.8 (138)	62.3 (114)	52.2 (94)	57.3 (94)	46.7 (70)	34.8 (55)	42.8 (62)
全副作用	20.9 (41)	18.7 (36)	17.4 (34)	12.6 (23)	10.0 (18)	11.0 (18)	6.7 (10)	8.2 (13)	6.2 (9)
重篤な有害事象	8.2 (16)	5.2 (10)	5.1 (10)	4.9 (9)	2.8 (5)	4.3 (7)	3.3 (5)	2.5 (4)	4.1 (6)
重篤な副作用	0	0.5 (1)	0	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	1.5 (3)	1.6 (3)	2.6 (5)	1.1 (2)	0.6 (1)	1.8 (3)	0	0	0.7 (1)
感染症	37.2 (73)	32.1 (62)	34.4 (67)	27.9 (51)	23.3 (42)	29.3 (48)	20.7 (31)	17.1 (27)	16.6 (24)
重篤な感染症	2.0 (4)	1.0 (2)	0.5 (1)	0.5 (1)	0.6 (1)	0.6 (1)	0.7 (1)	0.6 (1)	0.7 (1)
全期間にいずれかの群で5%以上に認められた有害事象									
潰瘍性大腸炎	14.8 (29)	13.0 (25)	13.8 (27)	9.3 (17)	3.3 (6)	6.1 (10)	4.7 (7)	1.3 (2)	2.1 (3)
COVID-19	11.7 (23)	8.8 (17)	13.3 (26)	7.7 (14)	5.6 (10)	11.6 (19)	5.3 (8)	3.8 (6)	6.9 (10)
関節炎	4.6 (9)	5.7 (11)	9.2 (18)	3.3 (6)	2.8 (5)	5.5 (9)	2.7 (4)	2.5 (4)	2.8 (4)
上咽頭炎	8.2 (16)	9.3 (18)	6.2 (12)	4.9 (9)	7.8 (14)	6.7 (11)	5.3 (8)	6.3 (10)	2.8 (4)
頭痛	7.7 (15)	4.7 (9)	4.1 (8)	3.3 (6)	1.1 (2)	3.7 (6)	1.3 (2)	0	2.1 (3)

MedDRA/J ver. 25.1、発現割合% (例数)

表 44 期間別の有害事象の発現状況 (M16-066 試験 SS1、非無作為化安全性解析対象集団)

	0~18 週			19~36 週			37 週~		
	プラセボ群 (70 例)	180 mg SC 群 (57 例)	360 mg SC 群 (43 例)	プラセボ群 (59 例)	180 mg SC 群 (51 例)	360 mg SC 群 (40 例)	プラセボ群 (37 例)	180 mg SC 群 (43 例)	360 mg SC 群 (28 例)
全有害事象	67.1 (47)	77.2 (44)	72.1 (31)	44.1 (26)	70.6 (36)	42.5 (17)	45.9 (17)	55.8 (24)	35.7 (10)
全副作用	15.7 (11)	19.3 (11)	9.3 (4)	5.1 (3)	13.7 (7)	5.0 (2)	5.4 (2)	2.3 (1)	3.6 (1)
重篤な有害事象	11.4 (8)	3.5 (2)	14.0 (6)	6.8 (4)	3.9 (7)	5.0 (2)	8.1 (3)	2.3 (1)	0
重篤な副作用	1.4 (1)	0	4.7 (2)	1.7 (1)	0	2.5 (1)	0	0	0
投与中止に至った有害事象	5.7 (4)	1.8 (1)	7.0 (3)	0	0	5.0 (2)	0	0	0
感染症	25.7 (18)	40.4 (23)	32.6 (14)	16.9 (10)	27.5 (14)	12.5 (5)	18.9 (7)	20.9 (9)	7.1 (2)
重篤な感染症	1.4 (1)	0	4.7 (2)	1.7 (1)	0	0	2.7 (1)	0	0
全期間にいずれかの群で5%以上に認められた有害事象									
潰瘍性大腸炎	18.6 (13)	12.3 (7)	9.3 (4)	5.1 (3)	9.8 (5)	2.5 (1)	5.4 (2)	11.6 (5)	0
COVID-19	4.3 (3)	10.5 (6)	9.3 (4)	5.1 (3)	7.8 (4)	5.0 (2)	5.4 (2)	4.7 (2)	3.6 (1)
潜伏結核	1.4 (1)	5.3 (3)	7.0 (3)	0	0	0	0	0	0
関節痛	0	5.3 (3)	7.0 (3)	0	0	5.0 (2)	0	0	3.6 (1)
そう痒症	0	5.3 (3)	7.0 (3)	0	2.0 (1)	5.0 (2)	0	0	3.6 (1)
頭痛	1.4 (1)	1.8 (1)	7.0 (3)	1.7 (1)	2.0 (1)	5.0 (2)	0	2.3 (1)	3.6 (1)
背部痛	1.4 (1)	5.3 (3)	4.7 (2)	1.7 (1)	3.9 (2)	5.0 (2)	2.7 (1)	4.7 (2)	3.6 (1)
貧血	5.7 (4)	1.8 (1)	0	5.1 (3)	2.0 (1)	0	2.7 (1)	2.3 (1)	0

MedDRA/J ver. 25.1、発現割合% (例数)

機構は、M16-066 試験 SS1 における期間別の有害事象の発現状況から、本薬の投与期間の長期化に伴い、単位期間あたりの有害事象の発現割合が増加する傾向は認められていないことから、本薬の投与期間の長期化について、安全性上の特段の問題はないと考える。

7.R.2.2 注目すべき有害事象

申請者は、本薬で特に注目すべき有害事象として、感染症（重篤な感染症、活動性結核、日和見感染、帯状疱疹）、主要心血管イベント（MACE）、過敏症及びアナフィラキシー反応、注射部位反応、肝関連事象、並びに悪性腫瘍について検討している。各事象の検討は、12 週導入療法安全性併合解析集団、52 週維持療法安全性解析集団及び全安全性併合解析集団を対象に実施された。検討に用いられた解析対象集団の構成は、表 45 のとおりである。

表 45 安全性解析対象集団の構成

解析対象集団	臨床試験
12 週導入療法安全性併合解析集団 ^{a)}	M16-067 試験二重盲検 SS1 導入期 1（本薬 1,200 mg IV 群及びプラセボ群のみ） M16-067 試験二重盲検 SS2 導入期 1
52 週維持療法安全性解析集団	M16-066 試験 SS1 の無作為化安全性解析対象集団（レスキュー治療を含む）
全安全性併合解析集団	M16-067 試験二重盲検 SS1 導入期 1、導入期 2 M16-067 試験非盲検 SS1 導入期 1、導入期 2 M16-067 試験二重盲検 SS2 導入期 1、導入期 2 M16-066 試験 SS1、SS2、SS3

a) 12 週導入療法安全性併合解析集団には、1,800 mg IV 群（58 例）及び 600 mg IV 群（61 例）を含まない。600 mg IV 群（61 例）は、個別の結果は示さず、全安全性併合解析集団の全本薬 IV 集団及び全本薬投与集団に含める。

7.R.2.2.1 感染症

申請者は、感染症について、以下のように説明している。

感染症（MedDRA SOC「感染症および寄生虫症」に含まれる有害事象）のうち、特に注目すべき事象として、重篤な感染症、活動性結核（MedDRA CMQ「活動性結核」に含まれる有害事象）、日和見感染（MedDRA CMQ「結核及び帯状疱疹を除く日和見感染」に含まれる有害事象）及び帯状疱疹（MedDRA CMQ「帯状疱疹」に含まれる有害事象）について検討した。

導入期について、注目すべき感染症の発現割合は表 46 のとおりであり、本薬群でプラセボ群に比べ発現割合が高くなる傾向はなかった。維持期について、注目すべき感染症の発現割合は表 47 のとおりであり、本薬各群とプラセボ群の発現割合は概ね同程度であった。日本人集団の本薬群で認められた注目すべき感染症は、180 mg SC 群の重篤な感染症（虫垂炎）1 例及び 360 mg SC 群の日和見感染症（ヘルペス性状湿疹）1 例であった。

表 46 導入期における注目すべき感染症の発現割合（12 週導入療法安全性併合解析集団）

	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群 (383 例)	1,200 mg IV 群 (712 例)	プラセボ群 (53 例)	1,200mg IV 群 (100 例)
全感染症	16.7 (64)	14.9 (106)	20.8 (11)	13.0 (13)
重篤な感染症	1.0 (4)	0.7 (5)	3.8 (2)	0
活動性結核	0	0	0	0
日和見感染	0	0	0	0
帯状疱疹	0.3 (1)	0.3 (2)	0	0

割合% (例数)

表 47 維持期における注目すべき感染症の発現割合 (52 週維持療法安全性解析集団)

	全体集団				日本人集団			
	プラセボ群 (196 例)	180 mg SC 群 (193 例)	360 mg SC 群 (195 例)	レスキュー治療 (178 例)	プラセボ群 (35 例)	180 mg SC 群 (31 例)	360 mg SC 群 (32 例)	レスキュー治療 (25 例)
全感染症	37.2 (73)	32.1 (62)	34.4 (67)	22.5 (40)	42.9 (6)	38.5 (5)	38.5 (5)	38.5 (5)
重篤な感染症	2.0 (4)	1.0 (2)	0.5 (1)	2.2 (4)	2.9 (1)	3.2 (1)	0	0
活動性結核	0	0	0	0	0	0	0	0
日和見感染	0	0	0.5 (1)	0.6 (1)	0	0	3.1 (1)	0
带状疱疹	1.5 (3)	1.0 (2)	0.5 (1)	1.1 (2)	2.9 (1)	0	0	0

割合% (例数)

全安全性併合解析集団における注目すべき感染症の発現状況 (曝露期間で調整した 100 人年あたりの件数) は表 48 のとおりであり本薬各投与集団とプラセボで明らかな差は認められなかった。また、全安全性併合解析集団の全本薬投与例の感染症の事象の大半は非重篤であった。

表 48 全安全性併合解析集団における注目すべき感染症 (曝露期間で調整した 100 人年あたりの件数)

	プラセボ (383 例)	180 mg SC (1,036 例)	360 mg SC (616 例)	1,200 mg IV (1,103 例)	1,800 mg IV (473 例)	全本薬 SC 例 (1,338 例)	全本薬 IV 例 (1,471 例)	全本薬投与例 (1,512 例)
総曝露期間 (人年)	151.1	1,072.4	687.7	300.5	144.0	1,760.1	460.8	2,220.9
全感染症	66.2	54.2	57.9	76.5	113.2	55.6	90.1	62.8
重篤な感染症	5.3	1.7	1.3	3.0	10.4	1.5	5.6	2.4
活動性結核	0	0	0	0	0	0	0	0
日和見感染	0	0.2	0.4	0	1.4	0.3	0.7	0.4
带状疱疹	0.7	0.8	0.4	1.3	3.5	0.7	2.0	0.9

集団の重複あり

以上より、本薬投与による感染症の発現状況について、臨床上問題となるような懸念は認められていないと考える。

機構は、本薬各群における重篤な感染症、活動性結核、日和見感染、带状疱疹の発現状況について、プラセボ群と比べ臨床上問題となるような懸念は認められていないと考える。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ものの、既承認の効能・効果において、感染症に関する注意喚起が既になされていることから、新たな注意喚起の必要はないと考える。

7.R.2.2.2 心血管系事象

申請者は、UC 患者における主要心血管イベント (MACE)²⁴⁾ の発現状況について検討し、以下のよう説明している。

UC 患者を対象とした本薬の臨床試験において、MACE は治験依頼者が独立した外部委員会として設置した心血管イベント判定委員会により盲検下で判定された。12 週導入療法安全性併合解析集団及び 52 週維持療法安全性解析集団において、MACE の発現は認められなかった。全安全性併合解析集団において、全本薬投与集団の 3 例に MACE が認められた。この 3 例の内訳は、360 mg SC 投与で脳血管発作 2 例及び 180 mg SC 投与で頭蓋内出血 1 例であり、頭蓋内出血の 1 例は死亡した。日本人集団では、MACE の発現は認められなかった。全安全性併合解析集団における 100 人年あたりの発現数は全本薬投与例で 0.1 例/100 人年であり、UC 患者において報告されている MACE の自然発生数 (1.10 例/100 人年) と比較して高い傾向は認められなかった (PLoS One. 2013; 8(2): e56944)。

以上より、本薬投与による MACE のリスク上昇は認められていないと考える。

²⁴⁾ 致死性脳卒中を含む心血管イベントによる死亡、非致死性心筋梗塞及び非致死性脳卒中と定義

機構は、現時点で得られている臨床試験成績からは、UC 患者において報告されている MACE の自然発生数と比較して、本薬投与時に MACE の発現リスクが高まる傾向は認められていないことから、心血管系事象に関する新たな注意喚起の必要はないと考える。

7.R.2.2.3 過敏症（重篤な過敏症を含む）及びアナフィラキシー反応

申請者は、過敏症及びアナフィラキシー反応について、以下のように説明している。

UC 患者を対象とした本薬の臨床試験において、過敏症（MedDRA SMQ「過敏症」に含まれる有害事象）及び独立した外部委員会であるアナフィラキシー判定委員会により判定されたアナフィラキシー反応が評価された。過敏症及びアナフィラキシー反応の発現割合は、導入期及び維持期でそれぞれ表 49 及び表 50 のとおりであった。導入期の過敏症の発現割合は、本薬群とプラセボ群で概ね同程度であり、重篤な過敏症はプラセボ群で 1 例（結節性紅斑）認められたが、治験薬との因果関係はなしと判断された。アナフィラキシー反応はいずれの群においても認められなかった。維持期の過敏症の発現割合は、プラセボ群と本薬 360 mg SC 群で同程度であり、これらの投与群と比較して本薬 180 mg SC 群で多かったものの、用量依存的な傾向は認められなかった。重篤な過敏症及びアナフィラキシー反応はいずれの本薬群においても認められなかった。

表 49 導入期における過敏症及びアナフィラキシー反応の発現割合（12 週導入療法安全性併合解析集団）

	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群 (383 例)	1,200 mg IV 群 (712 例)	プラセボ群 (53 例)	1,200mg IV 群 (100 例)
過敏症	2.6 (10)	3.5 (25)	5.7 (3)	4.0 (4)
重篤な過敏症	0.3 (1)	0	0	0
アナフィラキシー反応	0	0	0	0

割合% (例数)

表 50 維持期における過敏症及びアナフィラキシー反応の発現割合（52 週維持療法安全性解析集団）

	全体集団				日本人集団			
	プラセボ群 (196 例)	180 mg SC 群 (193 例)	360 mg SC 群 (195 例)	レスキュー治療 (178 例)	プラセボ群 (35 例)	180 mg SC 群 (31 例)	360 mg SC 群 (32 例)	レスキュー治療 (25 例)
過敏症	5.1 (10)	10.4 (20)	5.1 (10)	5.1 (9)	2.9 (1)	16.1 (5)	15.6 (5)	4.0 (1)
重篤な過敏症	0	0	0	0	0	0	0	0
アナフィラキシー反応	0	0	0	0	0	0	0	0

割合% (例数)

全安全性併合解析集団における過敏症及びアナフィラキシー反応の発現状況（曝露期間で調整した 100 人年あたりの件数）は表 51 のとおりであり、過敏症の発現頻度は本薬各投与集団とプラセボで概ね同程度であった。重篤な過敏症は、全安全性併合解析集団の全本薬投与例で 1 例に認められた。本事象は、導入期 1 で本薬 1,800 mg を静脈内投与し、導入期 2 で本薬 360 mg を皮下投与後に発現し、治験担当医師により治験薬との因果関係はありと判断され、治験薬の投与中止に至った。また、本事象は委員会により判定されたアナフィラキシー反応であった。

表 51 全安全性併合解析集団における過敏症及びアナフィラキシー反応（曝露期間で調整した 100 人年あたりの件数）

	プラセボ (383 例)	180 mg SC (1,036 例)	360 mg SC (616 例)	1,200 mg IV (1,103 例)	1,800 mg IV (473 例)	全本薬 SC 例 (1,338 例)	全本薬 IV 例 (1,471 例)	全本薬投与例 (1,512 例)
総曝露期間 (人年)	151.1	1,072.4	687.7	300.5	144.0	1,760.1	460.8	2,220.9
過敏症	9.3	5.2	7.9	14.3	23.6	6.2	17.4	8.6
重篤な過敏症	0.7	0	0.1	0	0	<0.1	0	<0.1
アナフィラキシー反応	0	0	0.1	0	0	<0.1	0	<0.1

集団の重複あり

以上より、本薬投与による過敏症及びアナフィラキシー反応の発現状況について、臨床上問題となるような懸念は認められていないと考える。

機構は、以下のように考える。

本薬各群における過敏症の発現状況について、プラセボ群と比べ臨床上問題となるような懸念は認められないと考える。タンパク製剤である本薬の投与により、重篤な過敏症が発現するリスクがあるものの、既承認の効能・効果において、アナフィラキシー等の重篤な過敏症があらわれることがある旨が既に注意喚起されていることから、新たな注意喚起の必要はないと考える。

7.R.2.2.4 注射部位反応

申請者は、注射部位反応について、以下のように説明している。

注射部位反応（MedDRA CMQ「注射部位反応」に含まれる有害事象）の発現割合は、導入期及び維持期でそれぞれ表 52 及び表 53 のとおりであり、本薬各群とプラセボ群で概ね同程度であった。

表 52 導入期における注射部位反応の発現割合（12 週導入療法安全性併合解析集団）

	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群 (383 例)	1,200 mg IV 群 (712 例)	プラセボ群 (53 例)	1,200mg IV 群 (100 例)
注射部位反応	1.6 (6)	0.7 (5)	5.7 (3)	2.0 (2)

割合% (例数)

表 53 維持期における注射部位反応の発現割合（52 週維持療法安全性解析集団）

	全体集団				日本人集団			
	プラセボ群 (196 例)	180 mg SC 群 (193 例)	360 mg SC 群 (195 例)	レスキュー治療 (178 例)	プラセボ群 (35 例)	180 mg SC 群 (31 例)	360 mg SC 群 (32 例)	レスキュー治療 (25 例)
注射部位反応	1.0 (2)	3.6 (7)	2.6 (5)	2.8 (5)	0	3.2 (1)	0	4.0 (1)

割合% (例数)

全安全性併合解析集団における注射部位反応の発現状況（曝露期間で調整した 100 人年あたりの件数）は表 54 のとおりであり、重篤な事象や投与中止に至った事象は認められなかった。

表 54 全安全性併合解析集団における注射部位反応（曝露期間で調整した 100 人年あたりの件数）

	プラセボ (383 例)	180 mg SC (1,036 例)	360 mg SC (616 例)	1,200 mg IV (1,103 例)	1,800 mg IV (473 例)	全本薬 SC 例 (1,338 例)	全本薬 IV 例 (1,471 例)	全本薬投与例 (1,512 例)
総曝露期間 (人年)	151.1	1,072.4	687.7	300.5	144.0	1,760.1	460.8	2,220.9
注射部位反応	7.9	4.7	7.0	5.0	4.2	5.6	4.6	5.4

集団の重複あり

以上より、本薬投与による注射部位反応のリスク上昇は認められていないと考える。

機構は、注射部位反応は、全安全性併合解析集団では 360 mg SC 投与集団でやや多いものの、維持期の検討では本薬各群とプラセボ群の発現割合は同程度であり、現時点では臨床的に問題となる傾向は認められていないことから、注射部位反応に関する新たな注意喚起の必要はないと考える。

7.R.2.2.5 肝関連事象

申請者は、肝関連事象について、以下のように説明している。

肝関連事象²⁵⁾の発現割合は、導入期は表 55、維持期は表 56 のとおりであり、本薬各群とプラセボ群で大きく異ならなかった。いずれの本薬群においても重篤な肝関連事象は認められなかった。

表 55 導入期における肝関連事象の発現割合 (12 週導入療法安全性併合解析集団)

	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群 (383 例)	1,200 mg IV 群 (712 例)	プラセボ群 (53 例)	1,200 mg IV 群 (100 例)
肝関連事象 割合% (例数)	4.2 (16)	1.5 (11)	1.9 (1)	2.0 (2)

表 56 維持期における肝関連事象の発現割合 (52 週維持療法安全性解析集団)

	全体集団				日本人集団			
	プラセボ群 (196 例)	180 mg SC 群 (193 例)	360 mg SC 群 (195 例)	レスキュー治療 (178 例)	プラセボ群 (35 例)	180 mg SC 群 (31 例)	360 mg SC 群 (32 例)	レスキュー治療 (25 例)
肝関連事象 割合% (例数)	0.5 (1)	1.6 (3)	6.7 (13)	0.6 (1)	0	0	6.3 (2)	4.0 (1)

全安全性併合解析集団における肝関連事象の発現状況 (曝露期間で調整した 100 人年あたりの件数) は表 57 のとおりであった。

表 57 全安全性併合解析集団における肝関連事象 (曝露期間で調整した 100 人年あたりの件数)

	プラセボ (383 例)	180 mg SC (1,036 例)	360 mg SC (616 例)	1,200 mg IV (1,103 例)	1,800 mg IV (473 例)	全本薬 SC 例 (1,338 例)	全本薬 IV 例 (1,471 例)	全本薬投与例 (1,512 例)
総曝露期間 (人年)	151.1	1,072.4	687.7	300.5	144.0	1,760.1	460.8	2,220.9
肝関連事象 集団の重複あり	13.2	2.5	3.5	7.0	3.5	2.9	5.9	3.5

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) に該当する可能性のある症例 (AST 又は ALT : 基準値上限の 3 倍以上、総ビリルビン : 基準値上限の 2 倍以上) が M16-066 試験 SS1 の 180 mg SC 群で 1 例²⁶⁾、360 mg SC 群で 1 例²⁷⁾、レスキュー治療を行った集団で 1 例²⁸⁾に認められたものの、いずれも Hy's law 該当例とは確定されなかった。

以上より、本薬投与による肝関連事象のリスク上昇は認められていないと考える。

機構は、肝関連事象の発現割合について、本薬各群とプラセボ群で大きく異ならず、本薬各群で重篤な肝関連事象は認められていないとの申請者の説明を踏まえると、肝関連事象に関する新たな注意喚起の必要はないと考える。

7.R.2.2.6 悪性腫瘍

申請者は、悪性腫瘍 (MedDRA SMQ 「悪性腫瘍」に含まれる有害事象) の発現状況について、以下の

²⁵⁾ MedDRA SMQ の「肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞傷害」、「非感染性肝炎」、「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸」、「肝臓関連臨床検査、徴候および症状」及び「肝臓に関連する凝固および出血障害」に該当する事象。

²⁶⁾ 5 歳外国人男性、XXXXXXXXXX の既往歴を有し、ベールライン時点で AST、ALT、アルカリホスファターゼ、直接ビリルビン及びγ-グルタミルトランスフェラーゼの高値が認められた。91 日目 (維持期の開始日) から AST 及び ALT の基準値上限の 3 倍以上、総ビリルビン及びアルカリホスファターゼの基準値上限の 2 倍以上の上昇が認められた。肝機能の臨床検査値はその後高値を維持し、183 日目に「漿液腫」が発現した。256 日目には「肝不全」が発現し腹水ドレナージが実施された。肝不全の発現から 1 カ月後に重篤な有害事象として「原発性硬化性胆管炎」が発現し、本薬の投与中止に至ったが、治験薬との因果関係は否定された。

²⁷⁾ 4 歳日本人男性。本薬投与開始後 452 日目に「肝機能検査値上昇」が発現した。477 日目に AST 及び ALT の基準値上限の 3 倍以上の上昇が認められ、540 日目に ALT は減少したものの、ALT は基準値上限の 3 倍以上が維持され、総ビリルビンの基準値上限の 2 倍以上の上昇が認められた。

²⁸⁾ 4 歳日本人男性、XXXXXXXXXX の既往歴を有していた。本薬投与開始後 113 日目に AST の基準値上限の 3 倍以上の上昇が認められ、「肝機能異常」が発現したが、141 日目に AST は正常値まで減少し、「肝機能異常」も消失した。673 日目に総ビリルビンの基準値上限の 2 倍以上の上昇が認められた。

ように説明している。

悪性腫瘍は、12週導入療法安全性併合解析集団において、本薬 1,200 mg IV 群では認められず、プラセボ群では3例（乳癌、前立腺癌及び腎癌各1例）に認められた。52週維持療法安全性解析集団において、本薬 360 mg SC 群2例（結腸腺癌及び浸潤性乳管癌各1例）、レスキュー治療を行った集団1例（表皮内悪性黒色腫）及びプラセボ群1例（ボーエン病）に認められた。日本人集団では12週導入療法及び52週維持療法安全性併合解析集団のいずれにおいても認められなかった。

全安全性併合解析集団における悪性腫瘍の発現状況（曝露期間で調整した100人年あたりの件数）は表58のとおりであり、全本薬投与集団では前述の3例以外に、16例（基底細胞癌7例、甲状腺乳頭癌3例、ボーエン病、乳癌、リンパ腫、皮膚神経内分泌癌、乳頭状腎細胞癌及び前立腺癌各1例）に認められた。

表 58 全安全性併合解析集団の悪性腫瘍（曝露期間で調整した100人年あたりの件数）

	プラセボ (383例)	180 mg SC (1,036例)	360 mg SC (616例)	1,200 mg IV (1,103例)	1,800 mg IV (473例)	全本薬 SC 例 (1,338例)	全本薬 IV 例 (1,471例)	全本薬投与例 (1,512例)
総曝露期間 (人年)	151.1	1,072.4	687.7	300.5	144.0	1,760.1	460.8	2,220.9
悪性腫瘍	2.0	0.7	1.2	0.7	1.4	0.9	0.9	0.9

集団の重複あり

以上より、本薬投与による悪性腫瘍のリスク上昇は認められていないと考える。

機構は、悪性腫瘍の発現割合について、本薬各群とプラセボ群で同程度であることを踏まえ、現時点で臨床的に問題となる傾向は認められないと考える。本薬の免疫抑制作用により悪性腫瘍に対する免疫応答を抑制することで悪性腫瘍の発現リスクが増大する可能性が考えられるが、既承認の効能・効果において、本薬との因果関係は明確ではないものの悪性腫瘍の発現が報告されている旨の注意喚起が既になされていることから、新たな注意喚起の必要はないと考える。

7.R.2.3 抗本薬抗体

申請者は、UC患者に本薬を投与した際の抗本薬抗体の発現状況、安全性及び有効性について、以下のように説明した。

導入期及び維持期に本薬を投与され免疫原性が評価された被験者における、最長76週間の投与期間中の抗本薬抗体及び中和抗体の発現割合はそれぞれ7.6% (37/486例) 及び3.7% (18/486例) であった。導入期において1,200 mgを0、4及び8週時に静脈内投与後、維持期において180 mg又は360 mgを8週ごとに皮下投与した被験者における、64週間の投与期間中の抗本薬抗体発現割合はそれぞれ8.9% (8/90例) 及び4.4% (4/91例)、中和抗体発現割合は6.7% (6/90例) 及び2.2% (2/91例) であった。

抗本薬抗体が安全性に及ぼす影響を評価するため、過敏症及び注射部位反応（注入に伴う反応を含む）の発現割合を抗本薬抗体陽性例と陰性例で比較した。全安全性併合解析集団のうち1,200 mg IV投与集団では、過敏症の発現割合は抗本薬抗体陽性例及び陰性例でそれぞれ4.5% (2/44例) 及び3.3% (32/975例) であった。注射部位反応（注入に伴う反応を含む）の発現割合は陽性例及び陰性例でそれぞれ0% (0/44例) 及び1.1% (11/975例) であった。維持期の180 mg SC投与集団における、過敏症反応の発現割合は、陽性例及び陰性例でそれぞれ4.1% (2/49例) 及び2.7% (25/920例) であった。注射部位反応の発現割合は、陽性例及び陰性例でそれぞれ2.0% (1/49例) 及び1.3% (12/920例) であった。維持期の360 mg SC投与集団では、過敏症の発現割合は、陽性例及び陰性例でそれぞれ2.9% (1/34例) 及び4.7% (27/572例) であり、注射部位反応の発現割合は、陽性例及び陰性例でそれぞれ5.9% (2/34例) 及び

2.1% (12/572 例) であった。陽性例の反応はすべて軽度であった。過敏症及び注射部位反応の発現割合が全般的に低いことを考慮すると、陽性例と陰性例との間の発現割合の差は臨床的に重要ではないと考える。

抗本薬抗体が有効性に及ぼす影響について、本薬各群で抗本薬抗体陰性例と比較して陽性例で臨床的寛解達成割合が低くなる傾向は認められなかった (表 34 及び表 37)。

以上から、抗本薬抗体が陽性となる割合は低く、また、抗本薬抗体は本薬の安全性及び有効性に対して臨床的に重要な影響を及ぼさないことが示された。

機構は、抗本薬抗体が本薬の安全性及び有効性に影響する傾向は現時点で認められていないと考える。タンパク製剤である本薬の投与により、抗本薬抗体が発現する可能性があることを踏まえ、UC 患者における抗本薬抗体の発現状況について、適切に情報提供する必要があるものの、新たな注意喚起の必要はないと考える。

7.R.3 臨床的位置付けについて

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

本邦では、既存治療である 5-ASA 製剤、ステロイド、アザチオプリン、6-メルカプトプリン等に対して効果不十分、効果減弱又は不耐容となった UC 患者には、生物学的製剤 (抗 TNF α 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)、ゴリムマブ (遺伝子組換え))、抗ヒト $\alpha_4\beta_7$ インテグリン抗体 (ベドリズマブ (遺伝子組換え))、抗 IL-12/23 p40 抗体 (ウステキヌマブ (遺伝子組換え))、JAK 阻害剤 (トファチニブ、ウパダシチニブ、フィルゴチニブ) 等の使用が推奨されており (『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)、これに加え、抗 IL-23 p19 抗体製剤であるミリキズマブ (遺伝子組換え) も 2023 年 3 月に承認された。しかしながら、いずれの治療においても一定の効果不十分例、効果減弱例及び不耐容例が認められており、既承認薬と異なる作用機序を有する薬剤の必要性は依然として高い。

本薬は、大腸粘膜の炎症への関与が強く示唆されているサイトカインである IL-23 の p19 サブユニットを標的とするモノクローナル抗体である。

既存治療で効果不十分な中等症から重症の UC 患者を対象とした M16-067 試験及び M16-066 試験 SS1 において、本薬の寛解導入効果及び維持効果が示され (7.R.1 参照)、安全性については臨床上特段問題となる点は認められなかった (7.R.2 参照)。以上より、本薬は既存治療で効果不十分な中等症及び重症に他の生物学的製剤及び JAK 阻害剤と同様に用いる新たな UC に対する治療選択肢の一つになると考える。

機構は、M16-067 試験及び M16-066 試験 SS1 の対象患者及び試験成績を踏まえると、申請者の説明のとおり、本薬は他の生物学的製剤及び JAK 阻害剤と同様の位置付けで、既存治療で効果不十分な中等症から重症の UC に対する治療選択肢の一つになると考える。

7.R.4 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。

M16-067 試験及び M16-066 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 UC 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 (7.R.1 参照)、示された有効性を踏まえると安全性 (7.R.2 参照) は許容可能と判断できる。

したがって、本薬点滴静注製剤及び本薬皮下注製剤の効能・効果は、承認申請のとおり、「中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入療法 (既存治療で効果不十分な場合に限る)」及び「中等症から重症の潰瘍性大腸炎の維持療法 (既存治療で効果不十分な場合に限る)」とすることが妥当である。また、臨床試験における選択基準・除外基準を踏まえ、効能・効果に関連する注意において、「過去の治療において、他の薬物療法 (5-ASA 製剤、ステロイド、アザチオプリン等) 等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与する」旨を注意喚起し、効能・効果にある「既存治療」を規定することが適切と考える。

7.R.5 用法・用量について

7.R.5.1 導入期

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。

M16-067 試験 SS1 において、導入期の用量として 600 mg、1,200 mg 及び 1,800 mg (0、4 及び 8 週時に静脈内投与) を検討した結果、主要評価項目である「12 週時の Adapted Mayo スコアに基づく臨床的寛解達成割合」について、統計学的に有意な用量反応性は示されなかった (7.1.1 参照)。しかしながら、M16-067 試験 SS1 において、本薬各群でプラセボ群と比較して Adapted Mayo スコアに基づく臨床的寛解達成割合が高い傾向が認められており (表 12)、曝露-反応解析では、評価したすべての評価項目で、曝露量依存的な有効性の増加が認められた (図 1)。UC 患者の導入期においては、本薬の曝露量が高いほど良好な有効性が期待され、本薬 1,200 mg から 1,800 mg へ用量が増量することで有効性も高くなると予測したが、用量が近接して曝露量分布が重なり合い、有効性の差の程度はわずかであった (6.2.5 参照)。したがって、導入期において、本薬を高用量投与することで得られるベネフィットは大きいと考えるが、本薬 1,800 mg で、1,200 mg を上回る臨床的に意味のあるベネフィットは得られないと考えた。

安全性については、いずれの本薬群においても新たな安全性リスクは特定されず、プラセボ群と比べて臨床的に問題となる傾向は認められなかった (7.R.2 参照)。

以上の結果を踏まえ、導入期の用量として本薬 1,200 mg を選択し、4 週間ごとに 3 回 (0 週、4 週、8 週) 静脈内投与と設定した M16-067 試験 SS2 の結果、本薬の有効性が示され (7.R.1 参照)、安全性は許容可能と考えた (7.R.2 参照) ことから、M16-067 試験 SS2 に準じて、本薬の申請用法・用量を設定することは妥当と考える。

機構は、M16-0067 試験の成績と申請者の導入期の用量と有効性及び安全性に関する説明を踏まえると、導入期における本薬の用法・用量を、1,200 mg を 0、4 及び 8 週に静脈内投与とすることは妥当と考える。

7.R.5.2 維持期

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。

M16-066 試験 SS1 において、維持期の用量として 180 mg SC 及び 360 mg SC (8 週ごとに投与) を検討した結果、主要評価項目である「52 週時の Adapted Mayo スコアに基づく臨床的寛解達成割合」について、本薬 180 mg SC 群及び 360 mg SC 群のいずれにおいてもプラセボ群との間に統計学的有意差が示

され、優越性が検証された。主要評価項目について、180 mg SC 群と 360 mg SC 群の結果は同程度であり、360 mg SC 群の点推定値が 180 mg SC 群の点推定値をわずかに下回っていた。その理由としては、M16-066 試験 SS1 の主たる有効性解析集団とされた ITT1RN_A の被験者において、
 あったものの、
 及び
 において、
 が有効性の位置関係に影響した可能性があると考えた。この
 するため、
 、52 週時の臨床的寛解について解析した結果は、表 59 のとおりであり、主要解析で認められた本薬 180 mg SC 群と 360 mg SC 群の差は減少した。また、日本人集団における 52 週時の Adapted Mayo スコアに基づく臨床的寛解達成割合は 180 mg SC 群と比べて 360 mg SC 群で高かった (7.R.1.2.1 参照)。

表 59 52 週時の臨床的寛解達成割合 (M16-066 試験 SS1、ITT1RN A、NRI-MI)

	プラセボ群 (183 例)	180 mg SC 群 (179 例)	360 mg SC 群 (186 例)
52 週時の Adapted Mayo スコアに基づく臨床的寛解達成割合% (例数) ^{a)}	25.1 (46)	40.2 (72)	37.6 (70)
群間差 [95%信頼区間] ^{b)}	-	15.0 [7.4, 23.3]	12.5 [5.3, 23.2]
調整群間差 [95%信頼区間] ^{c)}	-	15.7 [6.8, 24.6]	15.1 [6.4, 23.8]

割合% (例数)

- a) 臨床的寛解を達成した例数は、欠測値を NRI-MI で補完し Rubin's rule を用いて算出された臨床的寛解達成割合と評価人数によって算出された。
- b) 本薬群とプラセボ群との比較は、M16-067 試験のベースライン時の Advanced Therapy-IR の状況 (あり、なし)、M16-066 試験の 0 週 Adapted Mayo スコアに基づく臨床的寛解達成状況 (あり、なし) 及び導入期において最後に投与された本薬の用量 (600 mg、1,200 mg、1,800 mg) により層別化し、MH 推定量を用いて算出された。
- c) 本薬群とプラセボ群との比較は、M16-067 試験のベースライン時の Advanced Therapy-IR の数 (0、1 又は 2、2 超)、M16-066 試験の 0 週時の Adapted Mayo スコアに基づく臨床的寛解達成状況 (あり、なし) 及び導入期において最後に投与された本薬の用量 (600 mg、1,200 mg、1,800 mg) により層別化し、MH 推定量を用いて算出された。

また、M16-066 試験 SS1 の維持期開始時点の臨床的寛解達成の有無別の 52 週時の Adapted Mayo スコアに基づく臨床的寛解達成割合は表 60 のとおりであり、維持期開始時点で臨床的寛解未達成であるものの臨床的改善を達成している被験者における 52 週時の Adapted Mayo スコアに基づく臨床的寛解達成割合は 180 mg SC 群と比べて 360 mg SC 群で高かった。

表 60 維持療法開始時点の臨床的寛解達成の有無別の 52 週時の臨床的寛解達成割合 (M16-066 試験 SS1、ITT1RN A、NRI-MI)

		プラセボ群 (183 例)	180 mg SC 群 (179 例)	360 mg SC 群 (186 例)
維持療法開始時点の 臨床的寛解達成	あり	39.6 (21/53)	70.2 (31/44)	50.0 (20/40)
	なし (臨床的改善達成)	19.5 (25/128)	29.9 (40/134)	34.5 (50/145)

割合% (達成例数/評価人数)、達成例数は、欠測値を NRI-MI で補完し Rubin's rule を用いて算出された臨床的寛解達成割合と評価人数によって算出された。

安全性については、180 mg SC 群及び 360 mg SC 群のいずれにおいても、プラセボ群と比べて臨床的に問題となる傾向は認められなかった (7.R.2 参照)。

以上の結果を踏まえると、維持療法の開始時点で臨床的改善は認められたものの臨床的寛解には至らなかった被験者集団では、360 mg 皮下投与により、180 mg 皮下投与と比べて高い維持効果が得られる可能性があると考えられる。したがって、維持療法の用法・用量として本薬 180 又は 360 mg の 8 週間隔での皮下投与とすることは妥当と考える。

本薬の投与継続の必要性を検討する時期については、M16-067 試験 SS2 の導入期 2 では、12 週間の導入期 1 で本薬が投与され、臨床的改善が認められなかった被験者が再無作為化され、さらに本薬が 12 週間投与された (7.1.1 参照)。導入期 2 の「24 週時の Adapted Mayo スコアに基づく臨床的改善達成割合」は、180 mg SC 群 56.3% (40/71 例)、360 mg SC 群 57.1% (40/70 例)、1,200 mg IV 群 50.0% (34/68 例) であった。導入期 2 において本薬 180 mg 又は 360 mg の皮下投与により 24 週時に臨床的改善を達成した被験者が一定割合認められたことから、維持療法の投与間隔が 8 週間であることも踏まえ、維持療法の 3 回目の投与 (本薬投与開始後 28 週時点) までに本薬の治療反応を確認し、投与継続の必要性を判断するよう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。

M16-066 試験 SS1 の主要評価項目である「52 週時の Adapted Mayo スコアに基づく臨床的寛解達成割合」について、180 mg SC 及び 360 mg SC のいずれについてもプラセボに対する優越性が検証されたことから、維持期における本薬の用法・用量として、180 及び 360 mg 皮下投与のいずれも選択肢となり得る。しかしながら、180 mg SC 群と 360 mg SC 群の治療効果は同程度であることから、維持療法の推奨用法・用量は本薬 180 mg を 8 週間隔で皮下投与とすることが適切である。一方で、M16-066 試験 SS1 の維持期開始時点で一定の治療反応 (臨床的改善) はあるものの、臨床的寛解は達成していない集団では、180 mg SC 群と比べて 360 mg SC 群で 52 週時の Adapted Mayo スコアに基づく臨床的寛解達成割合がやや高い傾向があったことを考慮すると、維持療法を開始する際に、治療反応の程度に応じて 360 mg 皮下投与を選択可能とすることは妥当と考える。したがって、維持期における本薬の推奨用法・用量は、180 mg を 8 週間隔で皮下投与とし、患者の状態に応じて 360 mg を 8 週間隔で皮下投与することができることが適切と考える。

また、M16-067 試験 SS2 の成績及び申請者の説明を踏まえると、申請者が提案した投与継続の必要性に関する注意喚起の内容は妥当と考える。

7.R.5.3 効果減弱時

申請者は、維持期に本薬の効果が減弱した場合の用法・用量について、以下のように説明している。

維持期における効果を検討した M16-066 試験 SS1 では、16 週以降、効果不十分の基準 (表 8) に該当した被験者は、非盲検下で本薬 1,200 mg を単回静脈内投与 (レスキュー治療) し、試験終了まで本薬 360 mg を 8 週ごとに皮下投与することを可能とした。また、レスキュー治療後に再び効果が減弱した場合、前回のレスキュー治療から 16 週間以上経過していれば再度のレスキュー治療を可能とし、レスキュー治療の回数は、試験期間中は 2 回までとした。

ITT1RN_A においてレスキュー治療を施行した被験者の割合は、プラセボ群 33.9% (62/183 例)、180 mg SC 群 16.2% (29/179 例)、360 mg SC 群 23.7% (44/186 例) であった。レスキュー治療を施行した被験者における 52 週時の有効性の結果は表 61 のとおりであり、Adapted Mayo スコアに基づく臨床的寛解又は臨床的改善を達成した被験者が認められた。安全性については、臨床的に問題となる傾向は認められなかった (7.2.1 参照)。

表 61 レスキュー治療を受けた被験者における 52 週時の有効性 (M16-066 試験 SS1、ITT1RN_A、NRI)

	全体集団			日本人集団		
	プラセボ群 (62 例)	180 mg SC 群 (29 例)	360 mg SC 群 (44 例)	プラセボ群 (7 例)	180 mg SC 群 (1 例)	360 mg SC 群 (8 例)
Adapted Mayo スコア に基づく臨床的寛解 達成割合	17.7 (11)	20.7 (6)	25.0 (11)	14.3 (1)	0	25.0 (2)
Adapted Mayo スコア に基づく臨床的改善 達成割合	58.1 (36)	55.2 (16)	52.3 (23)	28.6 (2)	0	62.5 (5)

割合% (例数)

以上の結果を踏まえ、180 又は 360 mg 皮下投与による維持療法開始後 16 週以降に効果が減弱した場合、再度 1,200 mg を単回静脈内投与することができることと設定した。また、効果減弱時に再び 1,200 mg を投与する場合には、臨床試験における投与間隔の設定に準じ、用法・用量に関連する注意の項に、前回の 1,200 mg 投与から少なくとも 16 週間あけることが適切であり、その旨を注意喚起する。

機構は、以下のように考える。

レスキュー治療の用量・用量について、M16-067 試験 SS1 の結果、導入期の用量として本薬 1,200 mg (4 週間ごとに 3 回静脈内投与) が選択されたこと、M16-067 試験 SS2 の結果、本薬 1,200 mg 静脈内投与によるレスキューの有効性が示されたことを踏まえると、本薬 1,200 mg を単回静脈内投与としたことは妥当である。一方、M16-066 試験 SS1 におけるレスキュー単回静脈内投与後の維持期の用法・用量について、M16-066 試験 SS1 の有効性の結果を踏まえると、本薬 360 mg 皮下投与に加え、180 mg 皮下投与も検討することが適切であったと考える。しかし、M16-066 試験 SS1 において本薬 360 mg 皮下投与の安全性は本薬 180 mg 皮下投与と比較して特段の問題がないこと、レスキュー治療後に 360 mg 皮下投与を行った結果、有効性が得られた被験者がいることから、維持療法を開始後 16 週以降に効果が減弱した場合に本薬 1,200 mg を単回静脈内投与のレスキュー後は、本薬 360 mg を 8 週間隔で皮下投与と設定することは可能と考える。

ただし、レスキュー治療を施行した被験者のうち、52 週時に臨床的寛解に至った被験者は 2~3 割程度であり、効果には限界があることから、他の治療法を選択した方が良い可能性もあるため、安易なレスキュー治療の繰返しは推奨するべきではない。したがって、レスキュー治療の必要性を慎重に検討する必要がある旨、レスキュー治療後に再び効果が減弱した場合の 2 回目のレスキュー治療は 1 回目から 16 週間以上の間隔をあける必要がある旨、3 回以上のレスキュー治療に関する試験成績はないことから、漫然と繰り返すべきではない旨を注意喚起することが適切である。

7.R.5.4 UC に対する既存の治療薬との併用について

申請者は、UC に対する既存の治療薬と本薬との併用について、以下のように説明している。

UC 患者を対象とした本薬の臨床試験では、本薬の有効性及び安全性評価に影響を及ぼすと考えられる既存の生物学的製剤及び JAK 阻害剤の併用を禁止しており、UC 患者に本薬と他の生物学的製剤及び JAK 阻害剤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、本薬と他の生物学的製剤及び JAK 阻害剤の併用を避けるように添付文書で注意喚起することとする。

ステロイドとの併用について、12 週導入療法安全性併合解析集団の 1,200 mg IV 群では、ベースラインでステロイドを使用していた被験者の割合は 37.4% であった。12 週導入療法安全性併合解析集団及び全安全性併合解析集団におけるステロイド使用の有無別の有害事象の発現状況の概要は表 62 及び表 63 のとおりであり、本薬群とプラセボ群とで臨床問題となるような違いは認められなかった。また、有

効性について、ステロイド使用の有無によらず、本薬各群ではプラセボ群より概ね高い傾向が認められた(7.R.1.1.3 及び 7.R.1.2.3 参照)。以上より、本薬とステロイドとの併用に、特に問題はないと考える。

表 62 ベースラインのステロイド使用の有無別の有害事象の概要 (12 週導入療法安全性併合解析集団)

	ベースラインのステロイド使用あり		ベースラインのステロイド使用なし	
	プラセボ群 (136 例)	1,200 mg IV 群 (226 例)	プラセボ群 (247 例)	1,200mg IV 群 (446 例)
全有害事象	50.7 (69)	47.7 (127)	52.2 (129)	39.0 (174)
全副作用	10.3 (14)	9.4 (25)	10.1 (25)	10.1 (45)
死亡	0	0.4 (1)	0	0
重篤な有害事象	8.8 (12)	2.3 (6)	10.9 (27)	2.9 (13)
投与中止に至った有害事象	2.9 (4)	1.5 (4)	5.3 (13)	0.4 (2)
重篤な感染症	0.7 (1)	0.8 (2)	1.2 (3)	0.7 (3)

発現割合% (例数)

表 63 全安全性併合解析集団におけるベースラインのステロイド使用の有無別の有害事象の概要 (曝露期間で調整した 100 人年あたりの件数)

	ベースラインのステロイド使用あり		ベースラインのステロイド使用なし	
	プラセボ (136 例)	全本薬投与例 (595 例)	プラセボ (247 例)	全本薬投与例 (917 例)
総曝露期間 (人年)	47.2	897.3	103.8	1,323.6
全有害事象	355.9 (168)	247.6 (2,222)	383.4 (398)	213.5 (2,826)
全副作用	36.0 (17)	39.5 (354)	52.0 (54)	35.4 (468)
死亡	0	0.1 (1)	0	0.2 (2)
重篤な有害事象	31.8 (15)	12.7 (114)	37.6 (39)	9.1 (120)
投与中止に至った有害事象	12.7 (6)	4.9 (44)	17.3 (18)	2.9 (39)
重篤な感染症	2.1 (1)	3.2 (29)	6.7 (7)	1.8 (24)

集団の重複あり

免疫調節薬との併用について、12 週導入療法安全性併合解析集団の 1,200 mg IV 群では、ベースラインで免疫調節薬 (アザチオプリン、6-MP 及び MTX) を使用していた被験者の割合は 17.3%であった。12 週導入療法安全性併合解析集団及び全安全性併合解析集団における免疫調節薬使用の有無別の有害事象の発現状況の概要は表 64 及び表 65 のとおりであり、本薬群とプラセボ群とで臨床上問題となるような違いは認められなかった。また、有効性について、免疫調節薬使用の有無によらず、本薬各群ではプラセボ群より高い傾向が認められた(7.R.1.1.3 及び 7.R.1.2.3 参照)。以上より、免疫調節薬との併用に、特に問題はないと考える。

表 64 ベースラインの免疫調節薬使用の有無別の有害事象の概要 (12 週導入療法安全性併合解析集団)

	ベースラインの免疫調節薬使用あり		ベースラインの免疫調節薬使用なし	
	プラセボ群 (62 例)	1,200 mg IV 群 (123 例)	プラセボ群 (321 例)	1,200mg IV 群 (589 例)
全有害事象	46.8 (29)	35.0 (43)	52.6 (169)	43.8 (258)
全副作用	11.3 (7)	9.8 (12)	10.0 (32)	9.8 (58)
死亡	0	0	0	0.2 (1)
重篤な有害事象	6.5 (4)	1.6 (2)	10.9 (35)	2.9 (17)
投与中止に至った有害事象	0	0	5.3 (17)	1.0 (6)
重篤な感染症	3.2 (2)	0	0.6 (2)	0.8 (5)

発現割合% (例数)

表 65 全安全性併合解析集団におけるベースラインの免疫調節薬使用の有無別の有害事象の概要
(曝露期間で調整した 100 人年あたりの件数)

	ベースラインの免疫調節薬使用あり		ベースラインの免疫調節薬使用なし	
	プラセボ (62 例)	全本薬投与例 (273 例)	プラセボ (321 例)	全本薬投与例 (1,239 例)
総曝露期間 (人年)	26.3	429.0	124.8	1,791.9
全有害事象	410.6 (108)	220.0 (944)	367.0 (458)	229.0 (4,104)
全副作用	76.0 (20)	35.9 (154)	40.9 (51)	37.3 (668)
死亡	0	0.2 (1)	0	0.1 (2)
重篤な有害事象	19.0 (5)	9.3 (40)	39.3 (49)	10.8 (194)
投与中止に至った有害事象	0	3.7 (16)	19.2 (24)	3.7 (67)
重篤な感染症	7.6 (2)	2.8 (12)	4.8 (6)	2.3 (41)

集団の重複あり

機構は、申請者の説明を踏まえると、本薬と他の生物学的製剤及び JAK 阻害剤の併用を避けるように添付文書で注意喚起すること、また、本薬とステロイド及び免疫調節薬との併用を可能とすることは妥当と考える。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、本薬の製造販売後調査について、以下のように説明している。

本邦において本薬は 2019 年 3 月に「既存治療で効果不十分な下記疾患 尋常性乾癬、関節症性乾癬¹⁾、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症」に対し、本薬 75 及び 150 mg の皮下投与 (0 週、4 週、以降 12 週間隔) の用法・用量が、2022 年 9 月に「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の寛解導入療法及び維持療法」に対し、本薬 600 mg の静脈内投与 (0 週、4 週、8 週) 及び本薬 360 mg の皮下投与 (8 週間隔) の用法・用量が承認されている。本薬は、2023 年 3 月 25 日までに 80 の国又は地域で承認されており、製造販売後の推定累積使用患者数は 415,408 人年であった。2019 年 3 月 26 日から 2023 年 3 月 25 日までに入手した製造販売後の報告 (自発報告、文献報告等) に基づき評価した。製造販売後の全ての報告 (124,140 例) のうち、発現割合が高かった有害事象は乾癬 (10.5%)、そう痒症 (3.5%)、薬効欠如 (3.2%)、疲労 (3.1%) 及び COVID-19 (2.4%) であり、発現割合が高かった重篤な有害事象は死亡 (0.2%) であった。製造販売後の全ての報告の 124,140 例のうち、2,932 例が CD 患者における報告であり、発現割合が高かった有害事象は疲労 (15%)、頭痛 (11%) 及び下痢 (6%) であった。CD 患者における 432 例の重篤な有害事象の報告のうち、発現割合が高かった重篤な有害事象はクローン病 (11%)、入院 (7%) 及び腸閉塞 (6%) であった。報告された尋常性乾癬等の患者における死亡の原因の多くは併存疾患 (脳卒中、癌、腎臓病等) であり、乾癬は複数の合併症を伴うことから死亡のリスクが高くなる可能性が報告されていること (Arch Dermatol. 2007; 143: 1493-9) を踏まえると、尋常性乾癬等や CD の患者において製造販売後に認められた有害事象は既知のものであり、新たな安全性上の懸念は認められていないと考える。

感染症の発現状況について、M16-067 試験及び M16-066 試験 SS1 は高齢者や糖尿病等の感染症のリスク因子を有する被験者も組み入れられ、免疫調節薬や経口副腎皮質ステロイドの感染症のリスクを増大させる可能性のある薬剤の併用も可能とする試験計画であった。しかしながら、12 週導入療法安全性併合解析集団や 52 週維持療法安全性解析集団において、プラセボ群と比較して本薬群で重篤な感染症の発現割合が高くなる傾向は認められず (7.R.2.2.1 参照)、本薬群で認められた重篤な感染症の副作用は M16-067 試験の 2 例 (肺炎及び COVID-19 肺炎各 1 例) のみであったことから、UC 患者における本薬投与による感染症の発現リスクは上昇していないと考える。なお、製造販売後においては、自発報告や文献報告等より有害事象の情報収集に努めるとともに、報告された有害事象の評価及び検討を行い、安

全性上の問題等が懸念された場合には、必要に応じて、適切な安全性確保のための措置を講じる予定である。

以上より、平成31年3月14日付け薬生薬審発0314第4号/薬生安発0304第4号「医薬品の製造販売後調査等の実施計画の策定に関する検討の進め方について」に則り検討した結果、尋常性乾癬等に係る本薬皮下注製剤の製造販売後臨床試験及びCDに係る本薬の製造販売後データベース調査の他に、本承認申請において別途明らかにすべきリサーチクエスションはなく、新たな製造販売後調査等の追加の医薬品安全性監視活動を実施する必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。

既承認のCDや尋常性乾癬等の製造販売後においても現時点までに新たな対応が必要な安全性の問題は認められておらず、UC患者を対象としたM16-067試験及びM16-066試験SS1においてプラセボ群と比較し本薬群で重篤な感染症の発現割合が高くなる傾向は認められていないと考える。また、UC及びCDは炎症性腸疾患に分類され、病態や治療薬、併用薬等に一定の類似性があること、CDに係る本薬の承認後に一定程度蓄積されているCD患者における本薬の使用実態下の安全性情報を見る限り、現時点ではUC治療のために本薬を提供した際に特有の安全性上の問題が発生する可能性は低いと考えられることを踏まえると、UC患者を対象とした製造販売後調査等の追加の医薬品安全性監視活動を実施する必要はないとした申請者の説明は妥当である。

以上より、本薬のUCに係る承認後には、通常の医薬品安全性監視活動を実施し、安全性が懸念されるシグナルが認められた場合には、改めて追加の医薬品安全性監視活動等の必要性を検討することが適切である。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の既存治療で効果不十分な中等症から重症の潰瘍性大腸炎に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は潰瘍性大腸炎治療における新たな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6年5月16日

申請品目

- [販 売 名] ①スキリージ点滴静注 600 mg、②同皮下注 180 mg オートドージャー、③同皮下注 360 mg オートドージャー
- [一 般 名] リサンキズマブ (遺伝子組換え)
- [申 請 者] アッヴィ合同会社
- [申請年月日] 令和5年9月14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」、「7.R.2 安全性について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.2 効能・効果について

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

機構は、スキリージ点滴静注 600 mg、スキリージ皮下注 180 mg オートドージャー及びスキリージ皮下注 360 mg オートドージャーの効能・効果を以下のとおりとし、効能・効果に関連する注意を以下のように設定することが適切と判断した。

[効能・効果]

スキリージ点滴静注 600 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)
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)

スキリージ皮下注 180 mg オートドージャー :

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)
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)

スキリージ皮下注 360 mg オートドーズ：

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）

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）

（下線部追加）

[効能・効果に関連する注意]

スキリージ点滴静注 600 mg、スキリージ皮下注 180 mg オートドーズ及びスキリージ皮下注 360 mg オートドーズ：

〈クローン病〉

過去の治療において、栄養療法、他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、アザチオプリン等）等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。

〈潰瘍性大腸炎〉

過去の治療において、他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、アザチオプリン等）等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。

（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）の「7.R.5 用法・用量について」に記載した導入期及び維持期の用法・用量に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、スキリージ点滴静注 600 mg、スキリージ皮下注 180 mg オートドーズ及びスキリージ皮下注 360 mg オートドーズの用法・用量を以下のとおりとし、用法・用量に関連する注意を以下のように設定することが適切と判断した。

[用法・用量]

スキリージ点滴静注 600 mg：

〈クローン病〉

通常、成人にはリサンキズマブ（遺伝子組換え）として、600 mg を 4 週間隔で 3 回（初回、4 週、8 週）点滴静注する。なお、リサンキズマブ（遺伝子組換え）の皮下投与用製剤による維持療法開始 16 週以降に効果が減弱した場合、1200 mg を単回点滴静注することができる。

〈潰瘍性大腸炎〉

通常、成人にはリサンキズマブ（遺伝子組換え）として、1200 mg を 4 週間隔で 3 回（初回、4 週、8 週）点滴静注する。なお、リサンキズマブ（遺伝子組換え）の皮下投与用製剤による維持療法開始 16 週以降に効果が減弱した場合、1200 mg を単回点滴静注することができる。

スキリージ皮下注 180 mg オートドーズ：

〈クローン病〉

リサンキズマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤による導入療法終了 4 週間後から、通常、成人にはリサンキズマブ（遺伝子組換え）として 360 mg を 8 週間隔で皮下投与する。

〈潰瘍性大腸炎〉

リサンキズマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤による導入療法終了4週間後から、通常、成人にはリサンキズマブ（遺伝子組換え）として180 mgを8週間隔で皮下投与する。なお、患者の状態に応じて、360 mgを8週間隔で投与することができる。

スキリージ皮下注 360 mg オートドージャー：

〈クローン病〉

リサンキズマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤による導入療法終了4週間後から、通常、成人にはリサンキズマブ（遺伝子組換え）として360 mgを8週間隔で皮下投与する。

〈潰瘍性大腸炎〉

リサンキズマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤による導入療法終了4週間後から、通常、成人にはリサンキズマブ（遺伝子組換え）として180 mgを8週間隔で皮下投与する。なお、患者の状態に応じて、360 mgを8週間隔で投与することができる。

（下線部追加）

[用法・用量に関連する注意]

スキリージ点滴静注 600 mg：

- 維持療法については、3回目投与の4週間後から、リサンキズマブ（遺伝子組換え）の皮下投与用製剤の投与を開始すること（維持療法における用法及び用量は、リサンキズマブ（遺伝子組換え）の皮下投与用製剤の電子添文を参照すること）。
- リサンキズマブ（遺伝子組換え）の皮下投与製剤による維持療法中に効果が減弱した場合の1200 mg 単回投与については、その必要性を慎重に検討すること。また、以下の点に注意すること。
 - 1200 mg 単回投与を行った8週間後からリサンキズマブ（遺伝子組換え）の皮下投与製剤の投与を再開すること。
 - 1200 mg の再投与を行う場合は、前回の1200 mg 投与から16週以上の間隔をあけること。
 - 1200 mg の投与を3回以上行った場合の有効性及び安全性を評価する臨床試験は実施していないため、漫然と繰り返さないこと。
- 本剤と他の生物製剤又はヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤との併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。

スキリージ皮下注 180 mg オートドージャー：

〈効能共通〉

- リサンキズマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤による導入療法にて効果不十分な患者では、本剤の皮下投与開始後、3回目の投与までに治療反応がない場合、投与を継続しても効果が得られない可能性があることから、本剤の投与継続の必要性を検討すること。
- 本剤と他の生物製剤又はヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤との併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。

〈クローン病〉

- 維持療法において効果減弱時にリサンキズマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤を単回投与した場合は、その 8 週後から本剤の皮下投与を再開すること（効果減弱時における用法及び用量は、リサンキズマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤の電子添文を参照すること）。

〈潰瘍性大腸炎〉

- 維持療法を開始する際には、治療反応の程度を考慮の上、用量を選択すること。
- 維持療法において効果減弱時にリサンキズマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤を単回投与した場合は、その 8 週後から本剤の用量を 360 mg とし、皮下投与を再開すること（効果減弱時における用法及び用量は、リサンキズマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤の電子添文を参照すること）。

スキリージ皮下注 360 mg オートドージャー：

〈効能共通〉

- リサンキズマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤による導入療法にて効果不十分な患者では、本剤の皮下投与開始後、3 回目の投与までに治療反応がない場合、投与を継続しても効果が得られない可能性があることから、本剤の投与継続の必要性を検討すること。
- 本剤と他の生物製剤又はヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤との併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。

〈クローン病〉

- 維持療法において効果減弱時にリサンキズマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤を単回投与した場合は、その 8 週後から本剤の皮下投与を再開すること（効果減弱時における用法及び用量は、リサンキズマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤の電子添文を参照すること）。

〈潰瘍性大腸炎〉

- 維持療法を開始する際には、治療反応の程度を考慮の上、用量を選択すること。
- 維持療法において効果減弱時にリサンキズマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤を単回投与した場合は、その 8 週後から本剤の用量を 360 mg とし、皮下投与を再開すること（効果減弱時における用法及び用量は、リサンキズマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤の電子添文を参照すること）。

（下線部追加）

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」に記載した、本薬の UC に係る使用に関しては、通常の医薬品安全性監視活動において、安全性が懸念されるシグナルが認められた場合には、改めて追加の医薬品安全性監視活動等の必要性を検討することが適切との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、表 66 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項の変更は現時点では不要であり、表 67 に示す現在実施中の追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を継続して実施することが適切と判断した。

表 66 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 重篤な過敏症 	<ul style="list-style-type: none"> 心血管系事象 悪性腫瘍 免疫原性 好中球数減少 	<ul style="list-style-type: none"> なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> なし 		

（現行から変更なし）

表 67 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"> 製造販売後臨床試験（M15-997 試験）（乾癬） 製造販売後データベース調査〔重篤な感染症〕（CD） 	<ul style="list-style-type: none"> 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 納入前の確実な情報提供

（現行から変更なし）

2. 審査報告（1）の修正事項

審査報告（2）作成時に、審査報告（1）を以下のとおり修正したが、本修正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	修正前	修正後
4	30	7.1.1 国際共同第 II/III 相試験（CTD 5.3.5.1-1: 試験番号 M16-067<サブスタディ 1:2018 年 月～20 年 月、サブスタディ 2:20 年 月～20 年 月データカットオフ（2024 年 4 月時点で継続中）>	7.1.1 国際共同第 II/III 相試験（CTD 5.3.5.1-1: 試験番号 M16-067<サブスタディ 1:2018 年 月～20 年 月、サブスタディ 2:20 年 月～20 年 月データカットオフ（2023 年 5 月試験終了）>
10	8		

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。スキリージ皮下注 180 mg オートドージャーは生物由来製品に該当し、製剤は劇薬に該当すると判断する。なお、再審査期間は残余期間（令和 10 年 9 月 25 日まで）と設定する。

[効能・効果]

スキリージ点滴静注 600 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）

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）

スキリージ皮下注 180 mg オートドージャー :

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）

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）

スキリージ皮下注 360 mg オートドージャー :

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）

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）

（下線部追加）

[用法・用量]

スキリージ点滴静注 600 mg :

〈クローン病〉

通常、成人にはリサンキズマブ（遺伝子組換え）として、600 mg を 4 週間隔で 3 回（初回、4 週、8 週）点滴静注する。なお、リサンキズマブ（遺伝子組換え）の皮下投与用製剤による維持療法開始 16 週以降に効果が減弱した場合、1200 mg を単回点滴静注することができる。

〈潰瘍性大腸炎〉

通常、成人にはリサンキズマブ（遺伝子組換え）として、1200 mg を 4 週間隔で 3 回（初回、4 週、8 週）点滴静注する。なお、リサンキズマブ（遺伝子組換え）の皮下投与用製剤による維持療法開始 16 週以降に効果が減弱した場合、1200 mg を単回点滴静注することができる。

スキリージ皮下注 180 mg オートドージャー :

〈クローン病〉

リサンキズマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤による導入療法終了 4 週間後から、通常、成人にはリサンキズマブ（遺伝子組換え）として 360 mg を 8 週間隔で皮下投与する。

〈潰瘍性大腸炎〉

リサンキズマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤による導入療法終了 4 週間後から、通常、成人にはリサンキズマブ（遺伝子組換え）として 180 mg を 8 週間隔で皮下投与する。なお、患者の状態に応じて、360 mg を 8 週間隔で投与することができる。

スキリージ皮下注 360 mg オートドージャー :

〈クローン病〉

リサンキズマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤による導入療法終了 4 週間後から、通常、成人にはリサンキズマブ（遺伝子組換え）として 360 mg を 8 週間隔で皮下投与する。

〈潰瘍性大腸炎〉

リサンキズマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤による導入療法終了 4 週間後から、通常、成人にはリサンキズマブ（遺伝子組換え）として 180 mg を 8 週間隔で皮下投与する。なお、患者の状態に応じて、360 mg を 8 週間隔で投与することができる。

（下線部追加）

[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 concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
AUC _{inf}	AUC up to infinity	投与開始時から投与後無限大時間までの AUC
Advanced Therapy-IR	—	生物学的製剤、JAK 阻害剤又はスフィンゴシン 1-リン酸受容体調節剤に対して不耐容又は効果不十分
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
CD	Crohn's disease	クローン病
C _{max}	Maximum serum concentration	最高血清中濃度
C _{trough}	Trough serum concentration	最小血清中濃度
CL	Clearance	クリアランス
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IL	Interleukin	インターロイキン
ITT	Intent-to-treat	—
ITT2	—	国際共同第 II/III 相試験 (M16-067 試験) SS2 導入期 1 における ITT
ITT1A	—	国際共同第 II/III 相試験 (M16-067 試験) SS1 導入期 1 における ITT
ITT1RN_A	—	国際共同第 III 相試験 (M16-066 試験) SS1 無作為化コホートにおける ITT
IV	Intravenous	静脈内
JAK	Janus kinase	ヤヌスキナーゼ
MACE	Major adverse cardiovascular events	主要心血管イベント
MCP	Multiple comparison procedure	多重比較法
MCP-Mod	Multiple comparison procedure-modeling	—
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MH	Mantel-Haenszel	—
6-MP	6-Mercaptopurine	6-メルカプトプリン
MTX	Methotrexate	メトトレキサート
NRI	Non-responder imputation	ノンレスポonder補完法
NRI-MI	—	新型コロナウイルス感染症又はウクライナと影響を受ける周辺地域における地理的・政治的対立による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
RBS	Rectal Bleeding Subscore	直腸出血
SC	Subcutaneous	皮下
SFS	Stool Frequency Subscore	排便回数
SMQ	Standardized MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類

SS	Sub-study	サブスタディ
TNF	Tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
UC	Ulcerative colitis	潰瘍性大腸炎
V_{ss}	Volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本薬	—	リサンキズマブ（遺伝子組換え）