

審議結果報告書

令和 7 年 3 月 10 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] トレムフィア点滴静注200mg、同皮下注200mgシリンジ、同皮下注200mgペン、同皮下注100mgシリンジ
[一 般 名] グセルクマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] ヤンセンファーマ株式会社
[申請年月日] 令和 6 年 4 月 25 日

[審 議 結 果]

令和 7 年 3 月 6 日に開催された医薬品第一部会において、トレムフィア点滴静注 200mg、同皮下注 200mg シリンジ及び同皮下注 200mg ペンの承認申請並びにトレムフィア皮下注 100mg シリンジの一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

トレムフィア点滴静注 200mg、同皮下注 200mg シリンジ及び同皮下注 200mg ペンは生物由来製品に該当し、製剤は劇薬に該当するとされ、トレムフィア点滴静注 200mg、同皮下注 200mg シリンジ、同皮下注 200mg ペン及び同皮下注 100mg シリンジの再審査期間は 6 年とされた。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

なお、部会委員より、国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（CNT01959UC03001 試験）の維持試験の多重性の調整方法について、以下の意見があった。

- ・審査報告（1）28 ページに「最初に本薬 200mg SC Q4W 群の主要評価項目について有意水準両側 5 %で仮説検定し、帰無仮説を棄却できた場合に、本薬 200mg SC Q4W 群の 1 つ目の副次評価項目と本薬 100mg SC Q8W 群の主要評価項目をそれぞれ有意水準両側 5 %で同時に仮説検定し、」と記載されている。しかしながら、維持試験の試験実施計画書及び統計解析計画書によると、グセルクマブ（遺伝子組換え）200mg を 4 週間間隔で皮下投与する群（以下、「本薬 200mg SC Q4W 群」）とグセルクマブ（遺伝子組換え）100mg を 8 週間間隔で皮下投与する群（以下、「本薬 100mg SC Q8W 群」）の主要評価項目の仮説検定は、副次評価項目の仮説検定と独立している。本薬 200mg SC Q4W 群と本薬 100mg SC Q8W 群の主要評価項目の帰無仮説をどちら

らも棄却できた場合に本薬 100mg SC Q8W 群の有効性を主張する計画となっていたことから、維持試験において、主要評価項目の第一種の過誤確率は 5 %以下に制御されていたと解釈すべきである。

上記を踏まえ、医薬品第一部会において、維持試験の有効性評価について、維持試験では主要評価項目の第一種の過誤確率は 5 %以下に制御されており、プラセボ群に対する本薬 100mg SC Q8W 群の優越性は検証されたと判断された。当該判断による審査結果の変更はない。

令和 7 年 3 月 7 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

審査報告書の修正表

[販 売 名] トレムフィア点滴静注 200 mg、同皮下注 200 mg シリンジ、同皮下注 200 mg ペン、同皮下注 100 mg シリンジ
[一 般 名] グセルクマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] ヤンセンファーマ株式会社
[申請年月日] 令和 6 年 4 月 25 日

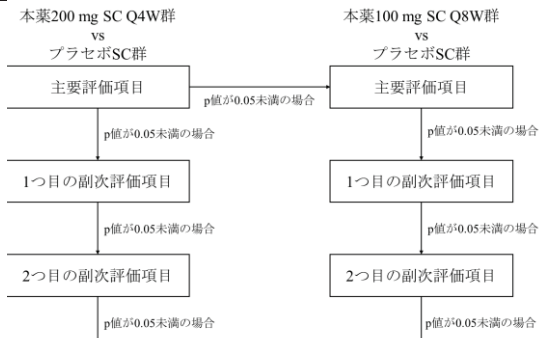
令和 7 年 2 月 10 日付の上記品目の審査報告書について、令和 7 年 3 月 6 日に開催された医薬品第一部会の審議の結果、下記のとおり修正を行う。

この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
別紙 23	15	本薬 200 mg SC Q4W 群及び本薬 100 mg SC Q8W 群において、プラセボ SC 群との間に統計学的に有意な差が認められた。	本薬 200 mg SC Q4W 群において、プラセボ SC 群との間に統計学的に有意な差が認められた。 <u>また、本薬 100 mg SC Q8W 群においても、プラセボ SC 群と比較して、44 週時の臨床的寛解達成割合が高い傾向が示された。</u>
別紙 23	表 16	本薬 100 mg SC Q8W 群（188 例） p 値 ≤ 0.001 b) 有意水準両側 5%、維持試験開始時の臨床的寛解（達成、未達成）及び導入試験①・②での投与群（本薬 400 mg IV 群、本薬 200 mg IV 群、プラセボ IV/本薬 200 mg IV 群）を層別因子とした CMH 検定。 <u>本薬 200 mg SC Q4W 群で帰無仮説が棄却された場合に本薬 100 mg SC Q8W 群の仮説検定を実施することで多重性が調整された。</u>	本薬 100 mg SC Q8W 群（188 例） p 値 ≤ 0.001 b) 有意水準両側 5%、維持試験開始時の臨床的寛解（達成、未達成）及び導入試験①・②での投与群（本薬 400 mg IV 群、本薬 200 mg IV 群、プラセボ IV/本薬 200 mg IV 群）を層別因子とした CMH 検定 c) 本試験では、 <u>本薬 200 mg SC Q4W 群の主要評価項目で有意水準両側 5%のもと帰無仮説を棄却できた場合に、本薬 200 mg SC Q4W 群の 1 つ目の副次評価項目と本薬 100 mg SC Q8W 群の主要評価項目をそれぞれ有意水準両側 5%で同時に仮説検定する計画とされており、試験全体の第一種の過誤の確率が 5%以下に強く制御されていなかった。そのため、本薬 100 mg SC Q8W 群については多重性の調整された仮説検定は実施されていない（7.R.1.2 参照）。</u>

頁	行	修正後	修正前
別紙 28	12	(削除)	<u>7.R.1.2 維持試験における仮説検定の多重性の調整方法について</u> <u>機構は、本薬 100 mg SC Q8W 群の主要評価項目を評価するにあたって試験全体の第一種の過誤の確率が事前に規定された 5%以下に強く制御されていなかった懸念があると考え、申請者に説明を求めたところ、維持試験における仮説検定の多重性の調整方法について、申請者は以下のように説明した。</u> <u>維持試験では、仮説検定の多重性の調整方法として、階層型手順を用いた。具体的には、図 9 のとおり、最初に本薬 200 mg SC Q4W 群の主要評価項目について有意水準両側 5%で仮説検定し、帰無仮説を棄却できた場合に、本薬 200 mg SC Q4W 群の 1 つ目の副次評価項目と本薬 100 mg SC Q8W 群の主要評価項目をそれぞれ有意水準両側 5%で同時に仮説検定し、それぞれ帰無仮説が棄却できた場合は、次の階層順の評価項目の仮説検定を行い、以降は帰無仮説を棄却できなくなるまで仮説検定を有意水準両側 5%で繰り返す計画とした。本調整方法では、最初に仮説検定を行う本薬 200 mg SC Q4W 群の主要評価項目に対する帰無仮説が真の場合、他の帰無仮説の真偽に依存せず第一種の過誤の確率が有意水準両側 5%で制御されているものの、試験全体の第一種の過誤確率は有意水準両側 5%で強く制御されないことから、本薬 100 mg SC Q8W 群の主要評価項目については多重性の調整された仮説検定が実施されたと主張することは難しい。したがって、本薬 100 mg SC Q8W 群の主要評価項目の検証については、試験全体の第一種の過誤確率の制御に問題があったため、多重性の調整された仮説検定に基づく評価は困難であると考え。しかしながら、本薬 100 mg SC Q8W 群の主要評価項目で得られた点推定値、95%信頼区間及び副次評価項目の結果も含めて、総合的に本薬 100 mg SC Q8W の有効性を評価することは可能と考える。</u>

頁	行	修正後	修正前
			 図 9 維持試験における仮説検定の多重性の調整方法（2 つ目の副次評価項目まで抜粋） 機構は、以下のよう考える。 本薬 200 mg SC Q4W 群の主要評価項目については、最初に仮説検定を実施して統計学的に有意であった場合にのみ以降の仮説検定に進むことができる計画とされており、他の評価項目に対する仮説検定によらず第一種の過誤の確率が 5%以下で制御されていることから、プラセボ群と比較した本薬 200 mg SC Q4W 群の主要評価項目における有効性の評価は仮説検定の結果も含めて適切に評価可能である。一方で、プラセボ群と比較した本薬 100 mg SC Q8W 群の主要評価項目における有効性の評価については、申請者が説明しており、試験全体の第一種の過誤の確率を 5%以下に強く制御できていないことから、仮説検定による評価を以て有効性を評価することは適切ではない。したがって、本薬 100 mg SC Q8W の有効性は、主要評価項目及び副次評価項目の点推定値や 95% 信頼区間等を踏まえて、臨床的に意義があるか、各有効性評価で一貫した結果が示唆されているか等の観点から総合的に検討する必要がある。
別紙 30	27	プラセボ SC 群との比較で本薬 200 mg SC Q4W 群及び本薬 100 mg SC Q8W 群の有効性は示された。	プラセボ SC 群との比較で本薬 200 mg SC Q4W 群の有効性は示され、本薬 100 mg SC Q8W 群の有効性もプラセボ SC 群と比較して高い傾向が認められた。
別紙 32	6	以上より、無作為化 ATAS 及び無作為化 FAS の主要評価項目及び副次評価項目の結果から、本薬 200 mg SC Q4W 及び本薬 100 mg SC Q8W の維持効果は示されたと考える。	以上より、無作為化 ATAS 及び無作為化 FAS の主要評価項目及び副次評価項目の結果から、本薬 200 mg SC Q4W の維持効果は示されたと考える。また、本薬 100 mg SC Q8W については、試験全体の第一種の過誤の確率が有意水準両側 5%以下に強く制御されていないことから、仮説検定によって優越性が検証されたと主張することはできない（7.R.1.2 参照）ものの、主要評価項目だけでなく、副次評価項目において

頁	行	修正後	修正前
			も一貫してプラセボ SC に比べて高い傾向が認められたこと、プラセボ SC 群との差は、主要評価項目及び各副次評価項目において本薬 100 mg SC Q8W 群と本薬 200 mg SC Q4W 群との間で同程度であったことを踏まえると、本薬 100 mg SC Q8W についても臨床的に意義のある維持効果が確認できたと考える。
別紙 34	3	本薬 100 mg SC Q8W の有効性については、無作為化 ATAS 及び無作為化 FAS のいずれの解析集団においても、本薬 100 mg SC Q8W 群は主要評価項目である「44 週時の臨床的寛解の達成割合」がプラセボ SC 群に比べて高い<u>有効性が示され</u>、達成割合は本薬 200 mg SC Q4W 群と同程度であった。また、各副次評価項目についても、本薬 100 mg SC Q8W 群はプラセボ SC 群に比べて達成割合が高い傾向が認められ、その程度は本薬 200 mg SC Q4W 群と同程度であり、それぞれ主要評価項目の結果を支持する結果が得られた。これらの結果を踏まえると、中等症から重症の UC 患者で本薬 100 mg SC Q8W の維持効果は期待できると判断できる。	本薬 100 mg SC Q8W の有効性については、試験全体の第一種の過誤の確率が 5%以下に強く制御されていないため仮説検定による堅牢性が高い評価が困難である(7.R.1.2 参照)。一方で、無作為化 ATAS 及び無作為化 FAS のいずれの解析集団においても、本薬 100 mg SC Q8W 群は主要評価項目である「44 週時の臨床的寛解の達成割合」がプラセボ SC 群に比べて高い<u>傾向が認められ</u>、達成割合は本薬 200 mg SC Q4W 群と同程度であった。また、各副次評価項目についても、本薬 100 mg SC Q8W 群はプラセボ SC 群に比べて達成割合が高い傾向が認められ、その程度は本薬 200 mg SC Q4W 群と同程度であり、それぞれ主要評価項目の結果を支持する結果が得られた。これらの結果を踏まえると、<u>本薬 100 mg SC Q8W の有効性評価における第一種の過誤の確率の制御に係る問題を考慮した上でも、総合的に本薬 100 mg SC Q8W についても臨床的に意義のある有効性を有すると推定でき</u>、中等症から重症の UC 患者で本薬 100 mg SC Q8W の維持効果は期待できると判断できる。
別紙 46	11	UCO3001 試験の維持試験の結果から、本薬 200 mg SC Q4W <u>及び本薬 100 mg SC Q8W</u> の意義のある有効性が示された。	UCO3001 試験の維持試験の結果から、本薬 200 mg SC Q4W の意義のある有効性が示され、本薬 100 mg SC Q8W についても仮説検定による評価は難しいものの(7.R.1.2 参照)、主要評価項目及び副次評価項目の結果から意義のある有効性が確認できた。

(下線部変更)

以上

審査報告書

令和7年2月10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トレムフィア点滴静注 200 mg、②同皮下注 200 mg シリンジ、③同皮下注 200 mg ペン、④同皮下注 100 mg シリンジ
- [一 般 名] グセルクマブ（遺伝子組換え）
- [申 請 者] ヤンセンファーマ株式会社
- [申請年月日] 令和6年4月25日
- [剤形・含量] ① 1バイアル中にグセルクマブ（遺伝子組換え）200 mg を含有する水性注射剤
②③1 シリンジ（2.0 mL）中にグセルクマブ（遺伝子組換え）200 mg を含有する水性注射剤
④ 1 シリンジ（1.0 mL）中にグセルクマブ（遺伝子組換え）100 mg を含有する水性注射剤
- [申 請 区 分] ① 医療用医薬品（3）新投与経路医薬品
②③医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品、（8）剤型追加に係る医薬品（再審査期間中のもの）
④ 医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
- [特 記 事 項] なし
- [審査担当部] 新薬審査第一部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の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。本品目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。

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、以下の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

- ① 中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）
②③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）
④ 〇既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、掌蹠膿疱症

○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)

[用法及び用量]

- ① 通常、成人にはグセルクマブ（遺伝子組換え）として、1回 200 mg を初回、4 週後、8 週後に点滴静注する。
- ②③通常、成人にはグセルクマブ（遺伝子組換え）として、点滴静注製剤による導入療法終了 8 週後から、1回 100 mg を 8 週間隔で皮下投与する。なお、患者の状態に応じて、点滴静注製剤による導入療法終了 4 週後以降に、1回 200 mg を 4 週間隔で皮下投与することもできる。
- ④ 〈尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、掌蹠膿疱症〉
通常、成人にはグセルクマブ（遺伝子組換え）として、1回 100 mg を初回、4 週後、以降 8 週間隔で皮下投与する。
〈潰瘍性大腸炎〉
通常、成人にはグセルクマブ（遺伝子組換え）として、点滴静注製剤による導入療法終了 8 週後から、1回 100 mg を 8 週間隔で皮下投与する。なお、患者の状態に応じて、点滴静注製剤による導入療法終了 4 週後以降に、1回 200 mg を 4 週間隔で皮下投与することもできる。

(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 12 月 12 日

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

申請品目

- [販 売 名] ①トレムフィア点滴静注 200 mg、②同皮下注 200 mg シリンジ、③同皮下注 200 mg ペン、④同皮下注 100 mg シリンジ
- [一 般 名] グセルクマブ（遺伝子組換え）
- [申 請 者] ヤンセンファーマ株式会社
- [申請年月日] 令和 6 年 4 月 25 日
- [剤形・含量] ① 1 バイアル中にグセルクマブ（遺伝子組換え）200 mg を含有する水性注射剤
②③1 シリンジ（2.0 mL）中にグセルクマブ（遺伝子組換え）200 mg を含有する水性注射剤
④ 1 シリンジ（1.0 mL）中にグセルクマブ（遺伝子組換え）100 mg を含有する水性注射剤

[申請時の効能・効果]

- ① 中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）
- ②③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）
- ④ ○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、掌蹠膿疱症
○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 通常、成人にはグセルクマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200 mg を初回、4 週後、8 週後に点滴静注する。
- ②③通常、成人にはグセルクマブ（遺伝子組換え）として、点滴静注製剤による導入療法開始 16 週以降、1 回 100 mg を 8 週間隔で皮下投与する。なお、患者の状態に応じて、導入療法開始 12 週以降は、1 回 200 mg を 4 週間隔で皮下投与することができる。
- ④ 〈尋常性乾癬、関節症性乾癬¹⁾、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、掌蹠膿疱症〉
通常、成人にはグセルクマブ（遺伝子組換え）として、1 回 100 mg を初回、4 週後、以降 8 週間隔で皮下投与する。
〈潰瘍性大腸炎〉

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。

通常、成人にはグセルクマブ（遺伝子組換え）として、点滴静注製剤による導入療法開始 16 週以降、1 回 100 mg を 8 週間隔で皮下投与する。なお、患者の状態に応じて、導入療法開始 12 週以降は、1 回 200 mg を 4 週間隔で皮下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	5
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	12
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	51
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	52

[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。活動期では、軽症から中等症には 5-アミノサリチル酸（5-ASA）製剤が寛解導入に使用され、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）阻害剤等が寛解導入に使用されている。また、維持期には主に 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用いられ、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）。

グセルクマブ（遺伝子組換え）（本薬）は、米国 Centocor 社（現 Janssen Research and Development 社）が創製したヒトインターロイキン（IL）-23 を構成する p19 サブユニットに対するヒト 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するが、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。

本邦において、本薬はトレムフィア皮下注 100 mg シリンジとして 2018 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」に係る効能・効果で承認され、2018 年 11 月に「既存治療で効果不十分な下記疾患 掌蹠膿疱症」に係る効能・効果が追加されている。

申請者は、中等症から重症の UC 患者を対象とした本薬の国際共同試験の成績等に基づき、本薬の有効性及び安全性が確認できたとして、今般、「トレムフィア点滴静注 200 mg、同皮下注 200 mg シリンジ、同皮下注 200 mg ペン」の医薬品製造販売承認申請及び「トレムフィア皮下注 100 mg シリンジ」の医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

本薬は、2024 年 12 月現在、尋常性乾癬等に係る効能・効果で欧米を含む 90 以上の国又は地域で承認されており、UC に係る効能・効果では、米国で 2024 年 9 月に承認され、欧州で 2024 年 4 月に承認申請され承認審査中である。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は、静注製剤の新投与経路並びに皮下注製剤の新効能及び新用量に係るものである。

トレムフィア点滴静注 200 mg については新投与経路医薬品として申請されていることから、品質に係る資料が提出されている。また、トレムフィア皮下注 200 mg シリンジ及び同皮下注 200 mg ペンについても、剤形追加に係る医薬品としても申請されていることから、品質に係る資料が提出されている。いずれの製剤も既承認製剤（トレムフィア皮下注 100 mg シリンジ）と同一の原薬を使用し、処方（トレムフィア点滴静注 200 mg のみ）、充填量並びに容器及び施栓系が既承認製剤と異なる製剤である。機構において新投与経路医薬品及び剤形追加に係る医薬品として品質に関する審査を行った結果、問題は認められなかった。

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

非臨床薬理試験に関して、本薬の IL-23 に対する結合能等は初回承認時に評価済みである（「トレムフィア皮下注 100 mg シリンジ」審査報告書〈平成 30 年 2 月 13 日〉）。効力を裏付ける試験として、本薬の IL-23 産生炎症性単球の表面に発現する Fcγ 受容体 I (CD64) に対する結合能、当該炎症性単球により産生される IL-23 に対する結合能等が新たに検討された。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *in vitro* 試験

3.1.1.1 本薬の CD64 に対する結合 (CTD 4.2.1.1.1<参考資料>)

初代培養ヒト単球を用いて、本薬 (0.012~27 µg/mL) の CD64 に対する結合能がフローサイトメトリ一法により検討された。本薬は、IFNγ で刺激した単球に濃度依存的に結合し、当該細胞に結合した本薬の量は CD64 の発現量と相関した。また、本薬の IFNγ で刺激した単球に対する結合は、抗 CD64 抗体により阻害された。

3.1.1.2 本薬のヒト炎症性単球上の CD64 及び同細胞により産生される IL-23 に対する結合 (CTD 4.2.1.1.2)

本薬 (0.3 µg/mL) 存在下で CD64 陽性の炎症性単球²⁾ を Toll 様受容体リガンド (リポ多糖及びレシキモド) で刺激して IL-23 産生を誘導し、当該細胞に結合した本薬及び IL-23 の量がフローサイトメトリ一法により検討された。その結果、本薬は当該細胞に結合し、その量は CD64 の発現量と相関した。また、当該細胞には IL-23 も結合しており、その量は当該細胞に結合した本薬の量と相関した。以上より申請者は、本薬が炎症性単球上の CD64 と同細胞により産生される IL-23 を同時に捕捉することが示されたと説明している。

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された効力を裏付ける試験成績及び申請者の説明から、本薬は IL-23 を介した炎症反応を抑制して UC に対する治療効果を示すことが期待できると考える。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新投与経路、新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであることから（「トレムフィア皮下注 100 mg シリンジ」審査報告書〈平成 30 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、新投与経路、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（「トレムフィア皮下注 100 mg シリンジ」審査報告書〈平成 30 年 2 月 13 日〉）、新たな試験成績は提出されていない。

²⁾ ヒト末梢血から単離した単球を顆粒球マクロファージコロニー刺激因子及び IFNγ 存在下で 6 日間培養して分化させた。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本申請で主な評価資料とされた国際共同第 II/III 相試験 (CNT01959UCO3001 試験) においては、1 mL PFS-U 製剤 (100 mg/mL、静脈内³⁾ 及び皮下投与) が用いられた。市販予定製剤は 200 mg バイアル製剤 (10 mg/mL、静脈内投与)、1 mL PFS-U 製剤、2 mL PFS-U 製剤及び 2 mL PFS-Y 製剤 (100 mg/mL、皮下投与)⁴⁾ であるが、それらと臨床試験において用いられた製剤との生物学的同等性⁵⁾ が示されている。

国際共同第 II/III 相試験 (CNT01959UCO3001 試験) 及び国内第 I 相試験 (CNT01959CRD1002 試験) における本薬の血清中濃度は、初回承認時と同一の ECLIA 法で測定され、定量下限は 0.01 µg/mL であった (「トレムフィア皮下注 100 mg シリンジ」審査報告書〈平成 30 年 2 月 13 日〉)。また、抗本薬抗体及び中和抗体は、ECLIA 法で測定された。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1.1 : 試験番号 CNT01959CRD1002 <2018 年 6 月～10 月>)

日本人健康成人 (目標被験者数 24 例 : 各用量群 8 例〈プラセボ群 2 例及び本薬群 6 例〉) を対象に、本薬を単回静脈内投与したときの薬物動態及び安全性を検討することを目的にプラセボ対照無作為化二重盲検試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、プラセボ、本薬 200、600 又は 1,200 mg を単回静脈内投与することとされた。

治験薬が投与された 24 例全例が安全性解析対象集団とされ、本薬が投与された 18 例全例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬を単回静脈内投与したときの本薬の血清中薬物動態パラメータは表 1 のとおりであり、本薬の AUC_{0-inf} は概ね用量に比例して増加した。本薬の C_{max} は 200 及び 600 mg の用量間では概ね用量に比例して増加したが、1,200 mg では用量比を下回った。

表 1 日本人健康成人に本薬を単回静脈内投与したときの本薬の血清中薬物動態パラメータ

本薬 投与量	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-inf} (µg・day/mL)	t _{1/2} (day)
200 mg	6	71.6±7.97	798±152	18.4±2.5
600 mg	6	216±22.3	2,637±439	20.0±2.3
1,200 mg	6	369±35.3	5,136±905	18.7±2.1

平均値±標準偏差

抗本薬抗体の発現状況について、抗本薬抗体陽性の被験者は認められなかった。

安全性について、有害事象はプラセボ群で 50.0% (3/6 例)、本薬 200 mg 群で 66.7% (4/6 例)、本薬 600 mg 群で 50.0% (3/6 例)、本薬 1,200 mg 群で 16.7% (1/6 例) に認められ、副作用はプラセボ群で 16.7% (1/6 例)、本薬 200 mg 群で 16.7% (1/6 例)、本薬 600 mg 群で 33.3% (2/6 例)、本薬 1,200 mg 群で 16.7% (1/6 例) に認められた。死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

³⁾ 1 mL PFS-U 製剤中の薬液を使用して点滴静注した。

⁴⁾ 1 mL PFS-U 製剤、2 mL PFS-U 製剤及び 2 mL PFS-Y 製剤は、原薬製造工程及び処方組成が同一である。

⁵⁾ CNT01959EDI1001 試験 (CTD 5.3.1.2.2) において、1 mL PFS-U 製剤 (100 mg/mL) 及び 200 mg バイアル製剤 (10 mg/mL) を用いて本薬 200 mg を単回静脈内投与したときの生物学的同等性が確認された。CNT01959CRD1003 試験 (CTD 5.3.1.2.1) において、1 mL PFS-U 製剤 (2×1 mL)、2 mL PFS-U 製剤 (1×2 mL) 及び 2 mL PFS-Y 製剤 (1×2 mL) を用いて本薬 200 mg を単回皮下投与したときの生物学的同等性が確認された。

6.2.2 国際共同第 II/III 相試験（導入試験①）（CTD 5.3.5.1.1-1 及び 2：試験番号 CNT01959UCO3001 <2019 年 9 月～2022 年 2 月>）

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 7.1.1 参照。

用法・用量は、プラセボ又は本薬 200 若しくは 400 mg を 4 週毎に 1 時間かけて静脈内投与することとされた。プラセボ又は本薬投与により投与開始 12 週目に臨床的改善が認められなかった被験者（それぞれプラセボ導入ノンレスポonderグループ又は本薬導入ノンレスポonderグループ）について、プラセボ導入ノンレスポonderグループでは本薬 200 mg を 4 週毎に静脈内投与、本薬導入ノンレスポonderグループでは本薬 200 mg を 4 週毎に皮下投与することとされた⁶⁾。

薬物動態について、導入試験①における本薬投与開始 0～12 週後の本薬の投与開始 1 時間後の血清中濃度及び C_{trough} は表 2 のとおりであり、日本人集団と全体集団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血清中本薬濃度 (µg/mL)

	本薬投与量		0 週	4 週	8 週	12 週
日本人 集団	200 mg	投与開始 1 時間後の濃度	60.36±9.61 (14)	71.54±12.93 (14)	76.29±17.43 (14)	—
		C _{trough}	—	6.34±3.07 (14)	9.34±4.23 (14)	9.63±3.22 (13)
	400 mg	投与開始 1 時間後の濃度	115.47±20.90 (17)	131.58±35.79 (17)	137.64±33.96 (17)	—
		C _{trough}	—	14.65±5.79 (17)	20.29±7.73 (17)	22.79±8.50 (15)
全体 集団	200 mg	投与開始 1 時間後の濃度	60.79±17.80 (101)	66.98±17.90 (98)	68.99±20.81 (92)	—
		C _{trough}	—	6.37±3.18 (98)	9.38±4.80 (96)	11.07±6.07 (90)
	400 mg	投与開始 1 時間後の濃度	114.68±26.53 (107)	131.85±37.87 (103)	137.81±41.65 (103)	—
		C _{trough}	—	13.00±5.87 (103)	19.02±9.03 (105)	20.92±10.40 (93)

平均値±標準偏差（評価例数）、—：該当せず

本薬投与開始後に免疫原性が評価された被験者（200 mg 群：106 例、400 mg 群：110 例）における抗本薬抗体の発現状況について、本薬投与開始から 12 週後までに抗本薬抗体が検出された被験者は認められなかった。

6.2.3 国際共同第 II/III 相試験（導入試験②）（CTD 5.3.5.1.1-3：試験番号 CNT01959UCO3001 <2019 年 9 月～2023 年 1 月>）

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 7.1.2 参照。

用法・用量は、プラセボ又は本薬 200 mg を 4 週毎に 1 時間かけて静脈内投与することとされた。また、プラセボ導入ノンレスポonderグループでは本薬 200 mg を 4 週毎に静脈内投与、本薬導入ノンレスポonderグループでは本薬 200 mg を 4 週毎に皮下投与することとされた⁶⁾。

薬物動態について、導入試験②における本薬投与開始 0～12 週後の本薬の投与開始 1 時間後の血清中

⁶⁾ 盲検性を確保するため、プラセボ導入ノンレスポonderグループではプラセボを皮下投与、本薬導入ノンレスポonderグループではプラセボを静脈内投与もすることとされた。

濃度及び C_{trough} は表 3 のとおりであり、日本人集団と全体集団とで明らかな差異は認められなかった。

表 3 UC 患者に静脈内投与したときの血清中本薬濃度 (µg/mL)

	本薬投与量		0 週	4 週	8 週	12 週
日本人 集団	200 mg	投与開始 1 時間後の濃度	64.27±11.04 (35)	69.76±16.26 (35)	72.39±16.75 (34)	—
		C _{trough}	—	7.45±3.08 (35)	9.40±4.77 (34)	11.62±6.02 (34)
全体 集団	200 mg	投与開始 1 時間後の濃度	62.59±15.09 (405)	67.39±16.27 (407)	68.77±16.66 (393)	—
		C _{trough}	—	6.27±3.23 (391)	8.71±4.31 (382)	10.09±5.06 (352)

平均値±標準偏差 (評価例数)、—: 該当せず

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、本薬投与開始から 12 週後までに抗本薬抗体が検出された被験者の割合は 1.4% (6/428 例) であり、いずれも中和抗体は陰性であった。

6.2.4 国際共同第 II/III 相試験 (維持試験) (CTD 5.3.5.1.1-4 : 試験番号 CNTO1959UCO3001 <2019 年 9 月～2023 年 9 月>)

導入試験①又は②で臨床的改善を認めた UC 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 (一部単盲検) 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 7.1.3 参照。

用法・用量は、導入試験の本薬投与群のうち 12 週時に臨床的改善を認めた被験者及びプラセボ導入ノンレスポonder集団のうち 24 週時に臨床的改善を認めた被験者では、プラセボを 4 週毎に皮下投与、本薬 200 mg を 4 週毎に皮下投与、又は本薬 100 mg を 8 週毎に皮下投与⁷⁾ することとされた。導入試験の本薬導入ノンレスポonder集団のうち 24 週時に臨床的改善を認めた被験者では、本薬 200 mg を 4 週毎に皮下投与することとされた (非無作為化本薬 200 mg SC Q4W 群)。導入試験のプラセボ投与群のうち 12 週時に臨床的改善を認めた被験者では、プラセボを 4 週毎に皮下投与することとされた。また、維持試験中に再燃した (表 9 の臨床的改善の基準を満たさなくなった) 被験者では、8 週目以降に、二重盲検下で本薬 200 mg を 4 週毎に皮下投与への用量調節が可能とされた。

薬物動態について、維持試験の治験薬投与開始 0～44 週時における治験薬投与直前の血清中本薬濃度は表 4 のとおりであり、本薬 200 mg を 4 週毎に皮下投与及び 100 mg を 8 週毎に皮下投与したとき、血清中本薬濃度はそれぞれ維持試験の 8 週目及び 12 週目以降に定常状態に達した。各時点での治験薬投与直前の血清中本薬濃度について、日本人集団と全体集団とで明らかな差異は認められなかった。

⁷⁾ 本薬 100 mg SC Q8W 群では、本薬は維持試験の 4 週目から 8 週間毎に投与され、盲検性確保のため、プラセボが維持試験の 0 週から 8 週間毎に投与された。

表 4 維持試験の各時点における治験薬投与直前の血清中本薬濃度 (µg/mL) ^{a)}

	投与群	0 週 ^{b)}	4 週 ^{b)}	8 週 ^{b)}	12 週 ^{b)}	20 週 ^{b)}	28 週 ^{b)}	36 週 ^{b)}	44 週 ^{b)}
日本人 集団	プラセボ ^{c)}	14.15±7.27 (16)	4.40±3.34 (16)	1.64±1.36 (16)	0.63±0.53 (15)	0.13±0.14 (12)	0.03±0.03 (10)	0.00±0.01 (9)	0.00±0.00 (9)
	本薬 100 mg SC Q8W ^{d)}	16.19±7.96 (16)	5.15±3.18 (16)	5.26±2.20 (16)	1.68±0.75 (16)	1.48±0.73 (16)	1.33±0.48 (16)	1.21±0.65 (16)	1.63±1.00 (16)
	本薬 200 mg SC Q4W ^{d)}	14.10±7.77 (26)	11.00±6.13 (26)	10.96±5.26 (26)	10.22±6.05 (26)	10.56±6.24 (24)	10.75±6.27 (26)	11.09±6.38 (26)	11.08±7.48 (25)
	非無作為化 本薬 200 mg SC Q4W ^{e)}	9.39±3.51 (8)	10.40±4.99 (9)	9.32±3.89 (9)	9.30±4.17 (8)	9.72±5.54 (9)	11.27±5.41 (7)	10.71±4.89 (7)	9.69±5.60 (6)
全体 集団	プラセボ ^{c)}	12.01±7.30 (191)	3.72±3.06 (192)	1.44±1.66 (185)	0.56±0.62 (179)	0.11±0.14 (144)	0.02±0.04 (124)	0.00±0.02 (105)	0.04±0.36 (101)
	本薬 100 mg SC Q8W ^{d)}	12.87±7.34 (191)	4.10±3.17 (189)	4.70±2.63 (180)	1.63±1.21 (174)	1.32±0.88 (153)	1.28±0.80 (150)	1.26±0.84 (144)	1.37±0.90 (144)
	本薬 200 mg SC Q4W ^{d)}	12.61±7.52 (187)	10.13±5.28 (191)	9.52±4.49 (185)	9.48±4.98 (188)	9.98±5.04 (180)	10.30±5.29 (172)	10.16±5.43 (166)	10.66±6.01 (161)
	非無作為化 本薬 200 mg SC Q4W ^{e)}	8.93±4.88 (120)	8.20±4.75 (119)	8.46±4.50 (113)	8.36±4.94 (114)	9.03±5.48 (105)	9.07±4.74 (97)	9.42±5.26 (96)	9.42±5.60 (89)

平均値±標準偏差 (評価例数)

a) 本薬 200 mg SC Q4W に用量調節した被験者では、用量調節前までのデータ

b) 維持試験の治験薬投与開始時点を 0 週としたときの週数

c) 導入試験の本薬投与群のうち 12 週時に臨床的改善を認め、維持試験でプラセボが投与された被験者

d) 導入試験の本薬投与群のうち 12 週時に臨床的改善を認めた被験者及びプラセボ導入ノンレスポonder 集団のうち 24 週時に臨床的改善を認めた被験者のうち、維持試験で本薬 100 mg SC Q8W 又は 200 mg SC Q4W が投与された被験者

e) 導入試験の本薬導入ノンレスポonder 集団のうち、本薬の 12 週目以降の皮下投与により 24 週目に臨床的改善を認め、維持試験で本薬 200 mg SC Q4W が投与された被験者

治験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、維持試験の治験薬投与開始から 44 週時までに抗本薬抗体が検出された被験者の割合は、プラセボ群 7.0% (14/200 例)、本薬 100 mg SC Q8W 群 9.5% (19/199 例)、200 mg SC Q4W 群 11.1% (22/199 例) であり、非無作為化本薬 200 mg SC Q4W 群では 16.0% (20/125 例) であった。このうち中和抗体の評価が可能であった被験者において維持試験の 44 週時までに中和抗体が検出された被験者の割合は、プラセボ群 7.1% (1/14 例)、本薬 100 mg SC Q8W 群 5.6% (1/18 例)、200 mg SC Q4W 群 18.2% (4/22 例) であり、非無作為化本薬 200 mg SC Q4W 群では 30.0% (6/20 例) であった。

6.2.5 母集団薬物動態解析 (CTD 5.3.3.5.1)

UC 患者を対象とした国際共同第 II/III 相試験 (CNT01959UCO3001 試験) で得られた本薬の薬物動態データ (計 859 例、10,115 測定時点) を用いて母集団薬物動態解析が実施された (使用ソフトウェア: NONMEM Version 7.4)。本薬の薬物動態は、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⁸⁾の結果、CL に対して体重、ベースライン時の血清アルブミン、ベースライン時の CRP、年齢⁹⁾、生物学的製剤無効歴及び性が、V2 及び V3 に対して体重が最終モデルの共変量として選択された。なお、当該母集団薬物動態モデルはベースライン時の mMayo スコアが 5 点～9 点の集団の薬物動態データを用いて構築されたが、mMayo スコアが 4 点の UC 患者 (37 例) の薬物動態データを用いた外部バリデーションの結果から、当該モデルは mMayo スコアが 4 点の UC 患者における薬物動態も記述可能なモデルである旨を申請者は説明している。UC 患者に本薬 200 mg を 4 週毎

⁸⁾ 本薬の CL に対して、体重、体表面積、年齢、性、人種、罹患期間、mMayo スコアのベースライン値、内視鏡所見サブスコア、CRP 値、便中カルプロテクチン、ベースライン時の eGFR、ALP、AST、ALT、血清アルブミン値、総ビリルビン、血小板、白血球数、抗本薬抗体の有無、ADT 不応歴の有無、生物学的製剤無効歴の有無、免疫調節薬 (アザチオプリン、6-メルカプトプリン、メトトレキサート) 使用の有無、ステロイド使用の有無、喫煙の有無、糖尿病の有無、V2 及び V3 に対して体重が共変量としてそれぞれ検討された。

⁹⁾ 年齢と eGFR の相関 (r=0.4) を考慮し、最終モデルでは eGFR ではなく年齢が選択された。

に静脈内投与し、12 週時から 200 mg を 4 週毎に皮下投与したときの薬物動態パラメータは、表 5 のとおり推定され、mMayo スコアが 4 点の集団と 5 点～9 点の集団で明確な差異は認められなかった。

表 5 UC 患者に本薬を静脈内及び皮下投与したときの薬物動態パラメータ (推定値)

mMayo スコア	例数	AUC _{week 0-12} ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$)	12 週時の C_{trough} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC _{week 40-44} ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$)	44 週時の C_{trough} ($\mu\text{g/mL}$)
4	37	1,800 $\pm$ 379	10.0 $\pm$ 3.53	402 $\pm$ 122	9.10 $\pm$ 3.24
5-9	859	1,750 $\pm$ 480	9.72 $\pm$ 4.91	384 $\pm$ 149	8.64 $\pm$ 4.18

平均値 $\pm$ 標準偏差

6.2.6 曝露－反応解析 (CTD 5.3.3.5.1)

UC 患者における、本薬 200 又は 400 mg を 4 週毎に静脈内投与したときの投与 12 週時の C_{trough} と臨床的寛解の達成割合の関係は図 1 のとおりであり、曝露量が高いほど、臨床的寛解の達成割合が高くなる傾向が示された。一方で、導入試験①における本薬 200 mg 群と本薬 400 mg 群の臨床的寛解の達成割合に用量反応関係は認められなかったことから (表 10 参照)、交絡因子について検討したところ、図 2 のとおり、CL が低い患者では、CL が高い患者と比較して臨床的寛解の達成割合が高く、また、同じ CL 区分で比較した場合 200 mg 及び 400 mg の用量間では臨床的寛解の達成割合に差異は認められなかった。以上より、申請者は、本薬の CL が本薬の有効性に影響を及ぼした¹⁰⁾ 機序は不明であるが、曝露－反応関係の検討結果からも、導入期では本薬 200 mg と本薬 400 mg との間に用量反応関係はないと考えたと説明している。

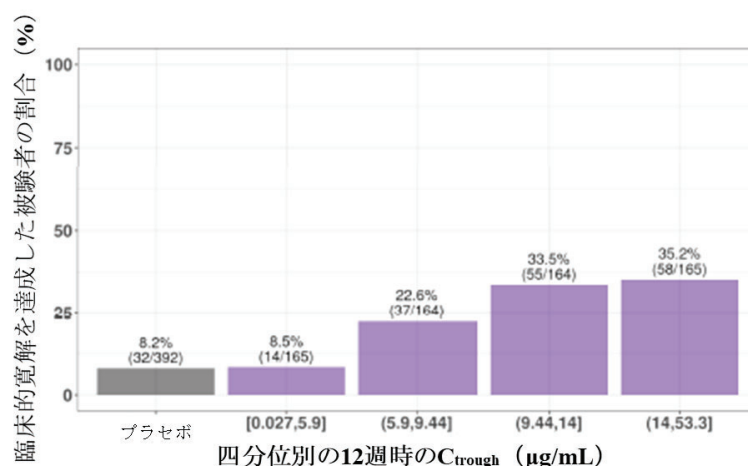


図 1 UC 患者における 12 週時の本薬の有効性に関する曝露－反応関係 (臨床的寛解の達成割合)

図中の数値は、臨床的寛解の達成割合% (達成例数/評価例数)

¹⁰⁾ 共変量として CL 又は $t_{1/2}$ を含めた場合と含めない場合で、12 週時での C_{trough} と有効性の関係についてロジスティック回帰分析が実施された (mMayo スコアが 5～9 の集団における検討)。ロジスティック回帰モデルに CL 及び $t_{1/2}$ を含まない場合、 C_{trough} と有効性の相関が認められたが、 $t_{1/2}$ 及び CL を含むモデルでは、 C_{trough} と有効性との明確な相関は認められなかった。

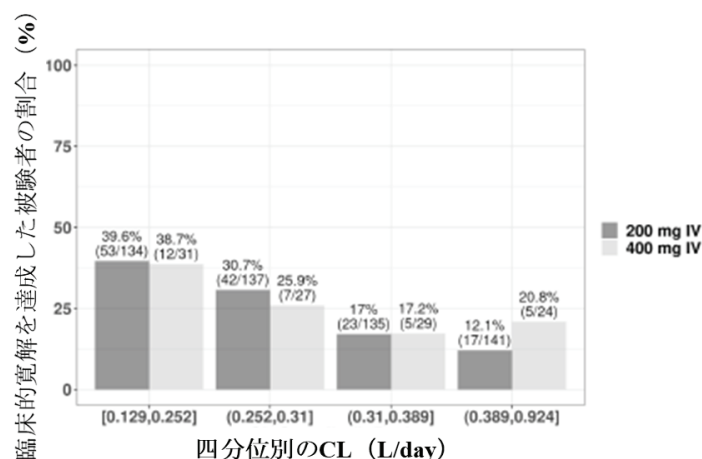


図2 各用量における本薬のCLの四分位別の12週時での臨床的寛解の達成割合

図中の数値は、臨床的寛解の達成割合% (達成例数/評価例数)

UC 患者における、本薬 100 mg を 8 週毎又は 200 mg を 4 週毎に皮下投与したときの投与 44 週時の C_{trough} と臨床的寛解達成割合の関係は図 3 のとおりであり、曝露量が高いほど、臨床的寛解の達成割合が高くなる傾向が示された¹¹⁾。また、維持試験では曝露量 (C_{ave} 及び C_{trough}) と CL 又は $t_{1/2}$ との間に相関が認められたことから、CL 又は $t_{1/2}$ を共変量として含まない E_{max} モデルを用いて曝露－反応解析が実施された。共変量の検討¹²⁾の結果、 E_{max} に対して疾患の範囲が、切片 (薬物曝露がない場合の有効性評価項目の反応) に対して維持試験のベースライン時の寛解の状態が、臨床的寛解達成割合に関する曝露－反応解析の共変量として選択された。「疾患の範囲」又は「維持試験のベースライン時点の臨床的寛解」で層別化したときの曝露－反応関係は図 4 のとおりであり、申請者は以下のように説明している。

- 導入試験のベースライン時に全大腸炎型 UC を有する患者では、本薬 100 mg を 8 週毎に皮下投与したときと比較して、200 mg を 4 週毎に皮下投与した際に、44 週時に臨床的寛解を達成する可能性が高いことが示唆された。
- 寛解維持期のベースライン時に寛解状態である UC 患者では、44 週時に臨床的寛解を達成する可能性が高いことが示唆された。

¹¹⁾ 寛解導入における曝露－反応モデル解析と同様に、寛解維持試験の 44 週時における曝露－反応の傾向が本薬の体内動態特性 (CL 又は $t_{1/2}$) に起因するか否かを評価された。その結果、CL 又は $t_{1/2}$ を考慮した場合においても、本薬の曝露量は有効性と相関すると考えられた。

¹²⁾ 体重、人種、民族 (中国人又は日本人)、ベースライン時のアルブミン値、mMayo スコアの寛解導入期のベースライン値、罹患期間、CRP 値、便中カルプロテクチン、ADT 不応歴の有無、生物学的製剤無効歴の有無、疾患の範囲、維持試験のベースライン時の内視鏡的治癒、維持試験のベースライン時の臨床的寛解、寛解導入期のベースライン時の免疫調節薬の使用有無、寛解導入期のベースライン時のステロイド使用の有無が共変量として検討された。

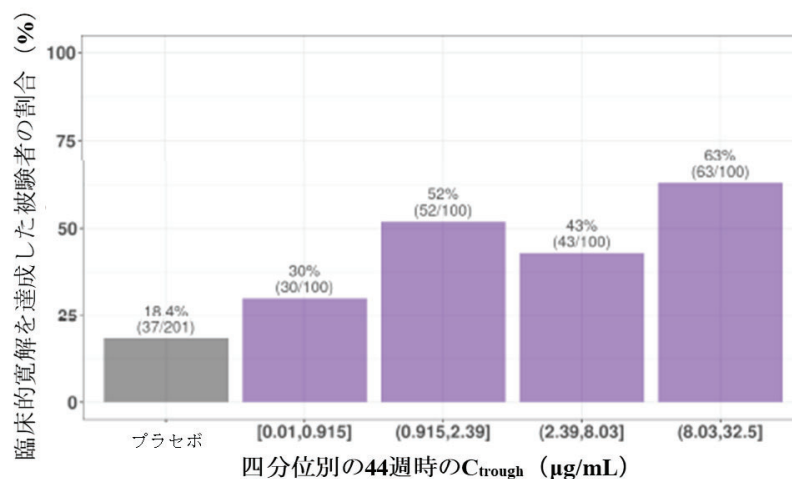


図3 UC患者における44週時の本薬の有効性に関する曝露—反応関係（臨床的寛解の達成割合）
図中の数値は、臨床的寛解の達成割合%（達成例数/評価例数）

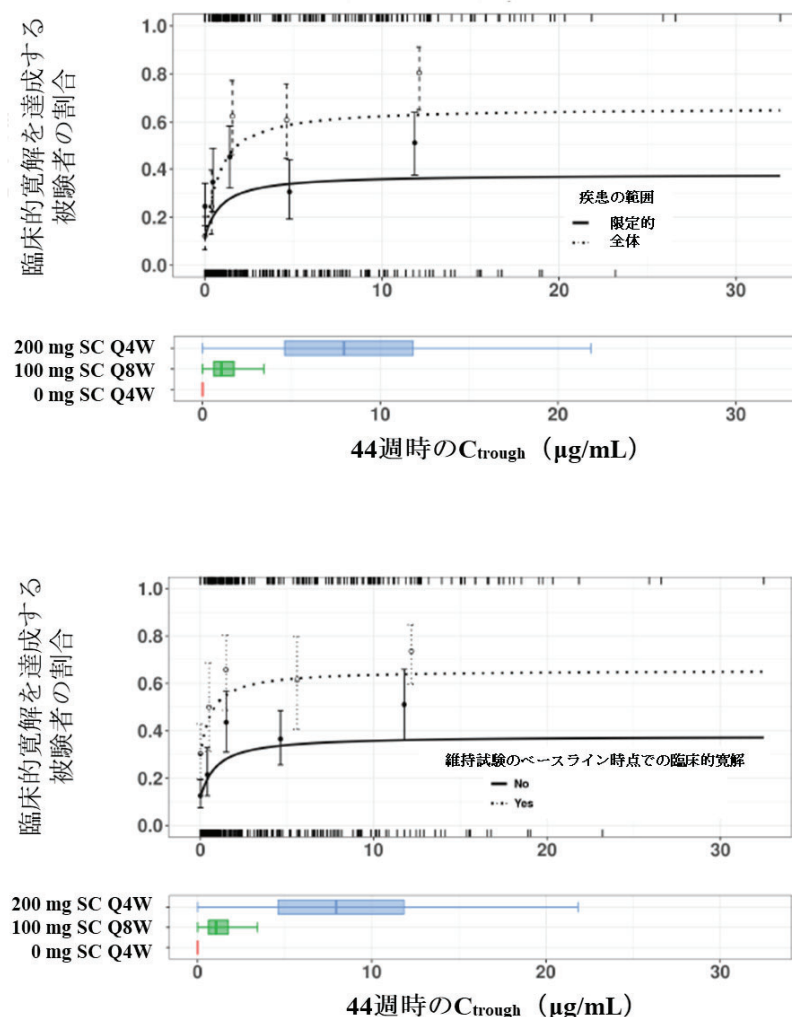


図4 疾患の範囲（上）又は維持試験のベースライン時点での臨床的寛解の状態（下）で層別化したときのUC患者における44週時のC_{trough}と臨床的寛解の関係

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料より、本薬の薬物動態は適切に評価されており、臨床薬物動態の観点からは、本薬の臨床使用における特段の懸念点はないと判断した。本薬の用法・用量の適切性については、国際共同試験の有効性及び安全性の成績も踏まえて、7 項において議論する。

7. 臨床的有效性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

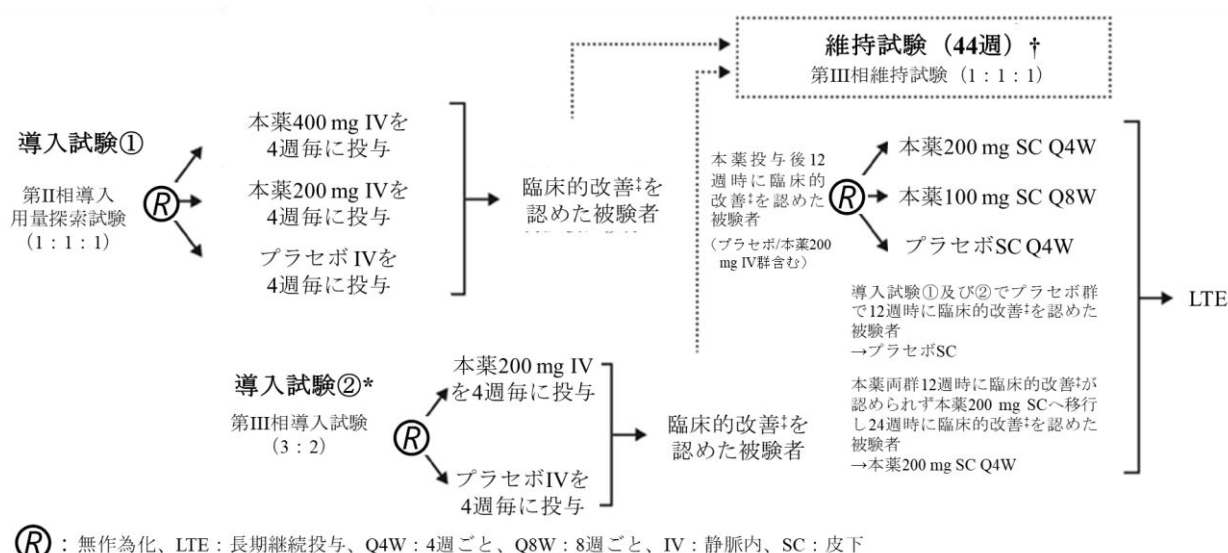
有効性及び安全性の評価資料として、UC 患者を対象とした国際共同第 II/III 相試験 1 試験（表 6）が提出された。

表 6 有効性及び安全性に関する評価資料の概略

実施地域	相	試験名	対象患者	群、例数、投与期間、デザイン	用法・用量の概略	主な有効性評価項目
国際共同	II/III	CNT01959UCO3001	中等症又は重症の UC 患者	<u>導入試験①（II 相、12 又は 24 週間、二重盲検）</u> ・プラセボ IV 群 105 例（日本人 9 例） ・本薬 200 mg IV 群 101 例（日本人 12 例） ・本薬 400 mg IV 群 107 例（日本人 15 例）	<u>0～12 週時</u> ・プラセボ又は本薬を 4 週毎に静脈内投与（12 週時に臨床的改善を認めた被験者は維持試験へ移行） <u>12～24 週時（12 週時に臨床的改善を認めなかった被験者のみ）</u> ・プラセボ IV 群：本薬 200 mg を 4 週毎に静脈内投与 ・本薬 IV 群：本薬 200 mg を 4 週毎に皮下投与	12 週時の臨床的改善達成割合
				<u>導入試験②（III 相、12 又は 24 週間、二重盲検）</u> ・プラセボ IV 群 280 例（日本人 25 例） ・本薬 200 mg IV 群 421 例（日本人 33 例）	・プラセボ IV 群：本薬 200 mg を 4 週毎に静脈内投与 ・本薬 IV 群：本薬 200 mg を 4 週毎に皮下投与	12 週時の臨床的寛解達成割合
				<u>維持試験（III 相、44 週間）</u> ・主要解析集団（二重盲検、導入試験本薬 IV 群の 12 週時及びプラセボ IV 群の 24 週時に臨床的改善を認めた被験者） プラセボ SC 群 190 例（日本人 14 例） 本薬 100 mg SC Q8W 群 188 例（日本人 14 例） 本薬 200 mg SC Q4W 群 190 例（日本人 24 例） ・非無作為化プラセボ SC Q4W 群（導入試験プラセボ IV 群の 12 週時に臨床的改善を認めた被験者）114 例（日本人 12 例） ・非無作為化本薬 200 mg SC Q4W 群（導入試験で本薬を皮下投与され 24 週時に臨床的改善を認めた被験者）123 例（日本人 10 例）	・プラセボを 4 週毎に皮下投与 ・本薬 100 mg を 8 週毎に皮下投与 ・本薬 200 mg を 4 週毎に皮下投与	44 週時の臨床的寛解達成割合
					・プラセボを 4 週毎に皮下投与 ・本薬 200 mg を 4 週毎に皮下投与	

7.1 国際共同第 II/III 相試験（CTD 5.3.5.1.1-1～4：試験番号 CNT01959UCO3001 <導入試験①：2019 年 9 月～2022 年 2 月、導入試験②：2019 年 9 月～2023 年 1 月、維持試験：2019 年 9 月～2023 年 9 月>）

中等症から重症の UC 患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的に多施設共同プラセボ対照無作為化（一部非無作為化）二重盲検並行群間比較試験が実施された。本試験は、導入試験①（第 II 相）、導入試験②（第 III 相）及び維持試験（第 III 相）で構成された（試験全体のデザインの概略は図 5 参照）。



* 導入試験②は、導入試験①の中間解析に基づき、本薬を導入用量を200 mgに決定した後で開始された。

† 導入試験①及び②でプラセボ群で12週時に臨床的改善を認めた被験者及び本薬両投与量群で12週時に臨床的改善が認められず本薬200 mg SC Q4Wが投与され、24週時に臨床的改善を認めた被験者も、維持試験への移行は可能であったが、無作為化の対象とはされなかった。

‡ 臨床的改善の判定基準は表9参照。

図 5 CANTO1959UCO3001 試験全体の概略図

導入試験 (①及び②) の主な組入れ基準は表 7 のとおりとされ、維持試験の組入れ基準は、導入試験で 12 週時又は 24 週時に臨床的改善が認められた被験者とされた。

表 7 主な選択・除外基準

<主な選択基準> ・18 歳以上 ・mMayo スコア (表 8) が 4 点以上 9 点以下 ・直腸出血サブスコアが 1 点以上かつ内視鏡所見サブスコア (表 8) (中央判定による評価) が 2 点以上 ・以下のいずれかに該当 ・既存治療 (6-メルカプトプリン、アザチオプリン若しくはステロイド) で効果不十分であった又は忍容性がなかった ・ステロイドに対する依存歴 (UC の症状を再燃させずにステロイドを漸減できない等) がある ・TNFα 拮抗薬、ベドリズマブ (遺伝子組換え) 若しくはトファシチニブで効果不十分であった又は忍容性がなかった <主な除外基準> ・入院治療中である、12 週間以内に結腸切除を必要とする可能性が高い、又は以下のうち 4 つ以上の症状がある場合 ・1 日に 6 回以上の血便がある ・限局的な強い腹痛又は反跳痛がある ・38 度以上の発熱 ・100 bpm 以上の頻脈 ・ヘモグロビン濃度 8.5 g/dL 未満の貧血 ・病変が直腸のみ又は結腸の 20 cm 未満に局限している ・臨床試験の評価に影響を与える疾患の既往を有する ・分類不能腸炎、顕微鏡的大腸炎、虚血性大腸炎又はクローン病と診断されている、又はクローン病を疑う所見がある ・便検査で病原体陽性又は <i>Clostridioides (Clostridium) difficile</i> 毒素検査が陽性

本試験の選択基準及び有効性評価に用いられた mMayo スコアは表 8、主な有効性評価項目の効果判定基準は表 9 のとおりとされた。

表 8 mMayo スコア

排便回数	0：通常通りの排便回数 1：通常より 1～2 回排便回数が多い 2：通常より 3～4 回排便回数が多い 3：通常より 5 回以上排便回数が多い
直腸出血	0：出血は認められない 1：排便回数の半分未満でわずかに血液が認められる 2：ほとんどの排便時に明らかに出血がある 3：血液のみが排出される
内視鏡所見	0：正常又は非活動性疾患 1：軽度（発赤、血管透見像の減少、軽度の脆弱） 2：中等度（顕著な紅斑、血管透見の消失、脆弱、びらん） 3：重度（自然出血、潰瘍）

表 9 主な有効性評価項目の効果判定基準

臨床的改善	・ mMayo スコアがベースラインから 30%以上かつ 2 点以上減少 ・ 直腸出血サブスコアが 1 点以上減少又は 1 点以下になった場合
臨床的寛解	・ 排便回数サブスコアが 1 点以下 ・ 直腸出血サブスコアが 0 点及び内視鏡所見サブスコアが 1 点以下、かつ、排便回数サブスコアが増加していない場合は内視鏡所見で脆弱化が認められない
内視鏡的治癒	・ 内視鏡所見サブスコアが 1 点以下及び内視鏡所見で脆弱化が認められない
組織学的粘膜治癒	・ 上記の内視鏡的治癒 ・ 組織学的改善（好中球の浸潤が陰窩の 5%未満、陰窩破壊が無し及び Geboes grading system によるびらん、潰瘍又は肉芽組織が認められない）
内視鏡的正常化	・ 内視鏡所見サブスコアが 0 点

各試験の概要は、7.1.1～7.1.3 のとおりであった。

7.1.1 導入試験①（第 II 相導入用量探索試験）

中等症から重症の活動期 UC 患者（表 7）（中間解析時の目標症例数：150 例、最終的な想定症例数：約 390 例¹³⁾）を対象に、導入期における本薬 200 mg 及び 400 mg の有効性及び安全性を評価し、導入試験②の用量を決定することを目的に多施設共同プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（27 カ国 141 施設〈国内 61 施設〉）が実施された（試験デザインは図 6 参照）。

¹³⁾ ウステキスマブ（遺伝子組換え）の UC 寛解導入臨床試験（CNT01275UCO3001 試験）及びミリキズマブ（遺伝子組換え）の UC 第 II 相試験（I6T-MC-AMAC 試験）の成績を参考に、主要評価項目である「12 週時の臨床的改善達成割合」について、プラセボ群 30%、本薬群 60%と仮定した場合、導入試験②の用量を決定するための中間解析において、有意水準両側 5%のカイ二乗検定のもとで少なくとも検出力 80%を確保するために必要な症例数は各群 50 例（合計 150 例）と算出された。また、維持試験の症例数確保のため、最終的な目標症例数は設定せず、導入試験②の用量を決定するまでの間、本試験への登録は継続することとされた。試験終了時には約 390 例（各群約 130 例）が登録されることが見込まれ、この症例数のもとでは検出力 90%超が担保されるとされた。

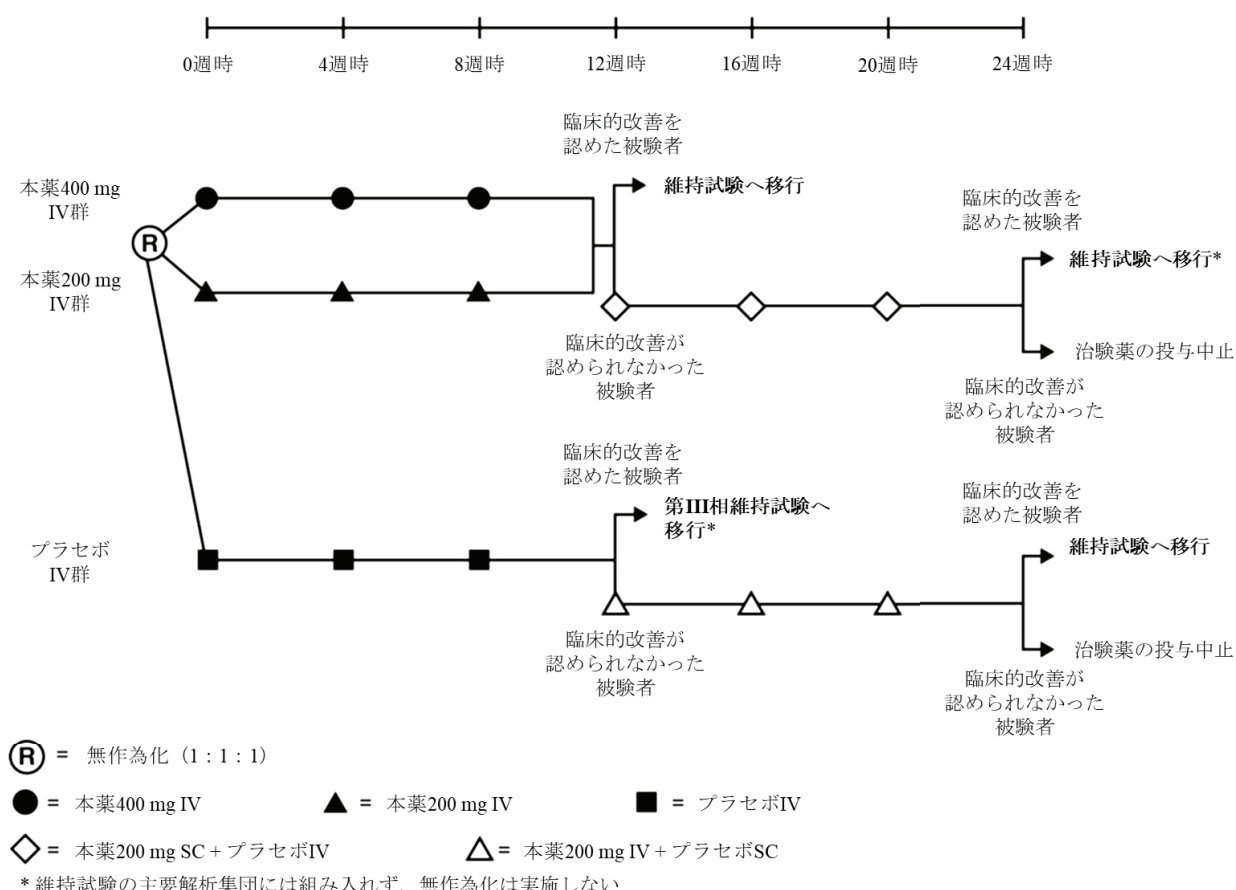


図6 導入試験①の概略図

用法・用量は、プラセボ（プラセボ IV 群）、本薬 200 mg（本薬 200 mg IV 群）又は本薬 400 mg（本薬 400 mg IV 群）を 4 週毎に静脈内投与することとされた。12 週時に臨床的改善を認めた被験者は、維持試験に移行した。12 週時に臨床的改善を認めなかった被験者のうち、プラセボ IV 群では、本薬 200 mg を 4 週毎に静脈内投与（プラセボ IV/本薬 200 mg IV 群）、本薬 200 mg IV 群及び本薬 400 mg IV 群では、本薬 200 mg を 4 週毎に皮下投与（本薬 IV/本薬 200 mg SC 群）することとされ¹⁴⁾、24 週時に臨床的改善を認めた被験者は維持試験に移行した。24 週時に臨床的改善を認めなかった被験者は、それ以降は治験薬を投与せず、治験薬の最終投与から 12 週後に安全性評価を実施し試験を終了することとされた。

無作為化された 328 例のうち治験薬が投与されなかったプラセボ IV 群の 1 例を除く 327 例（プラセボ IV 群 108 例〈日本人 9 例〉、本薬 200 mg IV 群 108 例〈日本人 14 例〉、本薬 400 mg IV 群 111 例〈日本人 17 例〉）が全投与解析対象集団（ATAS）及び全投与安全性解析対象集団（ATSAS）とされ、このうちベースラインの mMayo スコアが 5 点～9 点であった 313 例（プラセボ IV 群 105 例〈日本人 9 例〉、本薬 200 mg IV 群 101 例〈日本人 12 例〉、本薬 400 mg IV 群 107 例〈日本人 15 例〉）が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が主たる有効性解析集団とされた。また、本試験では導入試験②の用量を決定する目的で 12 週時の評価を完了又は試験を中止した被験者が 150 例に達した時点で中間解析¹⁵⁾ が実施され、治験薬が投与されなかったプラセボ IV 群の 1 例を除く 149 例（プラセボ IV 群 49 例〈日本人 6 例〉、本薬 200 mg IV 群 50 例〈日本人 8 例〉、本薬 400 mg IV 群 50 例〈日本人 9 例〉）が中間解

¹⁴⁾ 盲検性を確保するため、プラセボ IV/本薬 200 mg IV 群ではプラセボを皮下投与、本薬 IV/本薬 200 mg SC 群ではプラセボを静脈内投与することとされた。

¹⁵⁾ 治験依頼者の職員のうち、本試験とは独立した限られた職員に対して、中間解析の対象となる 150 例の盲検性が解除された。

析の対象となった。ATASのうち、主要評価項目の評価時期である12週時までの中止割合は1.5% (5/327例：プラセボIV群2例、本薬200mg IV群2例、本薬400mg IV群1例)で、中止理由は、「被験者による同意撤回」3例 (プラセボIV群1例、本薬200mg IV群1例、本薬400mg IV群1例)、「その他」2例 (プラセボIV群1例、本薬200mg IV群1例)であった。また、FASのうち、主要評価項目の評価時期である12週時までの中止割合は1.6% (5/313例：プラセボIV群2例、本薬200mg IV群2例、本薬400mg IV群1例)で、中止理由の内訳はATASの中止例と同じであった。

FASのうち、12週時に臨床的改善を認めず12週以降に本薬が投与された被験者数は、144例 (プラセボIV群：66例〈日本人5例〉、本薬200mg IV群38例〈日本人5例〉、本薬400mg IV群40例〈日本人6例〉)であった。24週時までの中止割合は、3.5% (5/144例：プラセボIV/本薬200mg IV群3例、本薬400mg IV/本薬200mg SC群2例)であり、中止理由は、「有害事象」4例 (プラセボIV/本薬200mg IV群2例、本薬400mg IV/本薬200mg SC群2例)、「治験計画書からの逸脱」1例 (プラセボIV/本薬200mg IV群1例)であった。

有効性について、最終解析時における主要評価項目である「12週時の臨床的改善を達成した被験者の割合」(FAS)は、表10のとおりであり、本薬200mg IV群及び本薬400mg IV群のいずれの群においても、プラセボIV群との間に統計学的に有意な差が認められた。また、中間解析時における「12週時の臨床的改善を達成した被験者の割合」は、プラセボIV群で26.5% (13/49例)、本薬200mg IV群で64.0% (32/50例)、本薬400mg IV群で56.0% (28/50例)であった。

表10 12週時の臨床的改善を達成した被験者の割合 (導入試験①、FAS)

	プラセボIV群 (105例)	本薬200mg IV群 (101例)	本薬400mg IV群 (107例)
臨床的改善達成割合	27.6 (29)	61.4 (62)	60.7 (65)
プラセボIV群との差 [95%CI] ^{a)}		33.6 [20.9, 46.3]	33.1 [20.8, 45.4]
p値 ^{b)}		<0.001	<0.001

割合% (例数)、欠測は未達成として補完

a) ADT 不応歴の有無及びベースライン時のステロイド併用の有無を層別因子としたCMH法

b) 有意水準両側5%、ADT 不応歴の有無及びベースライン時のステロイド併用の有無を層別因子としたCMH検定。最終解析時における各本薬群とプラセボ群との対比較はHochberg法を用いて多重性を調整。中間解析と最終解析の間での多重性調整は行われなかった。

安全性について、安全性解析対象集団における有害事象は、プラセボIV群で56.2% (59/105例)、本薬200mg IV群で44.6% (45/101例)、本薬400mg IV群で49.5% (53/107例)、プラセボIV/本薬200mg IV群で51.5% (34/66例)及び本薬IV/本薬200mg SC群で42.3% (33/78例)に認められた。副作用は、プラセボIV群で19.0% (20/105例)、本薬200mg IV群で12.9% (13/101例)、本薬400mg IV群で11.2% (12/107例)、プラセボIV/本薬200mg IV群で13.6% (9/66例)及び本薬IV/本薬200mg SC群で14.1% (11/78例)に認められた。いずれかの群で3%以上に認められた有害事象は表11、いずれかの群で2例以上に認められた副作用は表12のとおりであった。

表 11 いずれかの群で 3%以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

	プラセボ IV 群 (105 例)	本薬 200 mg IV 群 (101 例)	本薬 400 mg IV 群 (107 例)	プラセボ IV/ 本薬 200 mg IV 群 ^{a)} (66 例)	本薬 IV/ 本薬 200 mg SC 群 ^{b)} (78 例)
評価期間	12 週時まで	12 週時まで	12 週時まで	12 週時以降	12 週時以降
全有害事象	56.2 (59)	44.6 (45)	49.5 (53)	51.5 (34)	42.3 (33)
貧血	9.5 (10)	6.9 (7)	7.5 (8)	6.1 (4)	3.8 (3)
頭痛	6.7 (7)	3.0 (3)	5.6 (6)	3.0 (2)	3.8 (3)
潰瘍性大腸炎	6.7 (7)	1.0 (1)	3.7 (4)	4.5 (3)	5.1 (4)
関節痛	1.9 (2)	2.0 (2)	3.7 (4)	1.5 (1)	1.3 (1)
腹痛	1.9 (2)	4.0 (4)	2.8 (3)	0	0
COVID-19	3.8 (4)	5.9 (6)	1.9 (2)	1.5 (1)	1.3 (1)
リンパ球減少症	4.8 (5)	1.0 (1)	1.9 (2)	0	0
発熱	3.8 (4)	2.0 (2)	0.9 (1)	0	1.3 (1)
上気道感染	0	1.0 (1)	0.9 (1)	4.5 (3)	0

MedDRA/J ver. 24.1、発現割合% (例数)

a) 12 週時までプラセボ IV を投与され、臨床的改善を認めず、12 週時以降本薬 200 mg IV を投与された集団

b) 12 週時まで本薬 200 又は 400 mg IV を投与され、臨床的改善を認めず、12 週以降本薬 200 mg SC を投与された集団

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

	プラセボ IV 群 (105 例)	本薬 200 mg IV 群 (101 例)	本薬 400 mg IV 群 (107 例)	プラセボ IV/ 本薬 200 mg IV 群 ^{a)} (66 例)	本薬 IV/ 本薬 200 mg SC 群 ^{b)} (78 例)
評価期間	12 週時まで	12 週時まで	12 週時まで	12 週時以降	12 週時以降
全副作用	19.0 (20)	12.9 (13)	11.2 (12)	13.6 (9)	14.1 (11)
潰瘍性大腸炎	1.0 (1)	1.0 (1)	1.9 (2)	1.5 (1)	0
悪心	1.0 (1)	0	1.9 (2)	0	0
白血球減少症	0	0	1.9 (2)	0	1.3 (1)
リンパ球減少症	1.9 (2)	1.0 (1)	0.9 (1)	0	0
頭痛	1.9 (2)	2.0 (2)	0.9 (1)	1.5 (1)	0
腹痛	0	3.0 (3)	0.9 (1)	0	0
咳嗽	0	2.0 (2)	0	0	0
食欲減退	1.9 (2)	0	0	0	0

MedDRA/J ver. 24.1、発現割合% (例数)

a) 12 週時までプラセボ IV を投与され、臨床的改善を認めず、12 週時以降本薬 200 mg IV を投与された集団

b) 12 週時まで本薬 200 又は 400 mg IV を投与され、臨床的改善を認めず、12 週時以降本薬 200 mg SC を投与された集団

死亡は認められず、重篤な有害事象は、プラセボ IV 群で 6.7% (7/105 例：潰瘍性大腸炎 4 例、血性下痢、一過性脳虚血発作及び尿管結石各 1 例)、本薬 200 mg IV 群で 1.0% (1/101 例：貧血)、本薬 400 mg IV 群で 2.8% (3/107 例：貧血、潰瘍性大腸炎及び心房細動各 1 例)、プラセボ IV/本薬 200 mg IV 群で 3.0% (2/66 例：潰瘍性大腸炎及び帯状疱疹各 1 例) 及び本薬 IV/本薬 200 mg SC 群で 3.8% (3/78 例：潰瘍性大腸炎 2 例、貧血、低蛋白血症及び急性腹症各 1 例〈重複あり〉) に認められた。このうち、本薬 400 mg IV 群の潰瘍性大腸炎 1 例、プラセボ IV/本薬 200 mg IV 群の帯状疱疹 1 例は副作用とされたが、転帰はいずれも回復であった。

投与中止に至った有害事象は、プラセボ IV 群で 2.9% (3/105 例：潰瘍性大腸炎 2 例及び結腸異形成 1 例)、本薬 200 mg IV 群で 1.0% (1/101 例：潰瘍性大腸炎)、プラセボ IV/本薬 200 mg IV 群で 3.0% (2/66 例：潰瘍性大腸炎、鉄欠乏性貧血、葉酸欠乏、帯状疱疹及び肺炎各 1 例〈重複あり〉) 及び本薬 IV/本薬 200 mg SC 群で 2.6% (2/78 例：潰瘍性大腸炎、急性腹症、貧血及び低蛋白血症各 1 例〈重複あり〉) に認められ、本薬 400 mg IV 群では認められなかった。このうち、プラセボ IV 群の結腸異形成 1 例、本薬 200 mg IV 群の潰瘍性大腸炎 1 例、プラセボ IV/本薬 200 mg IV 群の帯状疱疹、肺炎及び結腸異形成各 1 例 (重複あり) は副作用とされたが、転帰はいずれも回復又は回復傾向であった。

日本人集団における安全性について、有害事象は、プラセボ IV 群で 66.7% (6/9 例)、本薬 200 mg IV 群で 41.7% (5/12 例)、本薬 400 mg IV 群で 53.3% (8/15 例)、プラセボ IV/本薬 200 mg IV 群で 80.0% (4/5 例) 及び本薬 IV/本薬 200 mg SC 群で 54.5% (6/11 例) に認められた。副作用は、プラセボ IV 群で

22.2% (2/9 例)、本薬 200 mg IV 群で 8.3% (1/12 例)、本薬 400 mg IV 群で 13.3% (2/15 例)、プラセボ IV/本薬 200 mg IV 群で 20.0% (1/5 例) 及び本薬 IV/本薬 200 mg SC 群で 27.3% (3/11 例) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は、頭痛 (本薬 400 mg IV 群 2 例)、潰瘍性大腸炎 (プラセボ IV 群 1 例、本薬 400 mg IV 群 1 例、本薬 IV/本薬 200 mg SC 群 3 例)、皮膚嚢腫 (本薬 200 mg IV 群 2 例) であった。死亡は認められず、重篤な有害事象は本薬 400 mg IV 群で 6.7% (1/15 例：心房細動) 及び本薬 IV/本薬 200 mg SC 群で 9.1% (1/11 例：潰瘍性大腸炎) に認められたが、いずれも副作用とはされなかった。投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.1.2 導入試験② (第 III 相導入試験)

中等症から重症の活動期 UC 患者 (目標症例数 560 例¹⁶⁾) を対象に、導入療法の有効性及び安全性を検証することを目的に多施設共同プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験 (32 カ国 240 施設 (国内 69 施設)) が実施された (試験デザインは図 7 参照)。

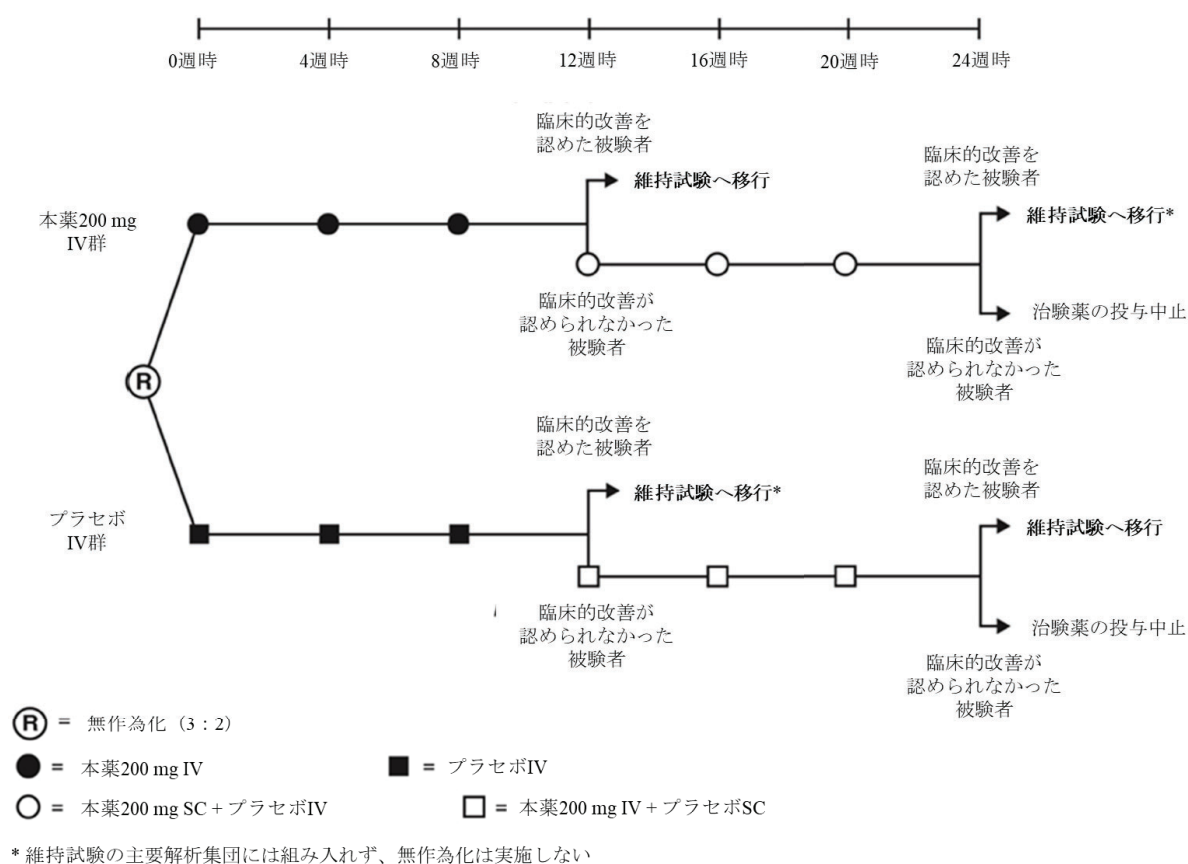


図 7 導入試験②の概略図

用法・用量は、導入試験①の中間解析の結果 (7.1.1 参照) に基づき、用量として 200 mg が選択され、本薬 400 mg IV 群が設定されていないことを除き、導入試験①と同一の設定とされた (導入試験①の用法・用量は 7.1.1 参照)。

¹⁶⁾ 主要評価項目である「12 週時の臨床的寛解を達成した割合」について、ウスティヌマブ (遺伝子組換え) の UC 寛解導入臨床試験 (CNT01275UCO3001 試験) 及びミリキズマブ (遺伝子組換え) の UC 第 II 相試験 (I6T-MC-AMAC 試験) の成績に基づき、プラセボ群 8%、本薬群 20%と仮定したとき、有意水準両側 5%のカイ二乗検定のもとで検出力 90%を確保するために必要な症例数は、プラセボ群：本薬群=2:3 とした場合、プラセボ群 148 例、本薬群 222 例と算出された。ただし、維持試験の主要有効性解析集団の被験者数を十分に確保するためには、導入試験①及び②の総被験者数として 1,000 例が必要であり、導入試験②では少なくとも 560 例が必要とされた。

無作為化された 736 例のうち治験薬が投与されなかったプラセボ IV 群の 1 例を除く 735 例（プラセボ IV 群 295 例〈日本人 26 例〉、本薬 200 mg IV 群 440 例〈日本人 35 例〉）が ATAS 及び ATSAS とされ、このうちベースラインの mMayo スコアが 5 点～9 点であった被験者 701 例（プラセボ IV 群 280 例〈日本人 25 例〉、本薬 200 mg IV 群 421 例〈日本人 33 例〉）が、FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が主たる有効性解析集団とされた。ATAS のうち主要評価項目の評価時期である 12 週時までの中止割合は 4.6% (34/735 例：プラセボ IV 群 25 例、本薬 200 mg IV 群 9 例) で、中止理由は、「被験者による同意撤回」25 例（プラセボ IV 群 17 例、本薬 200 mg IV 群 8 例）、「死亡」2 例（プラセボ IV 群 2 例）、「その他」7 例（プラセボ IV 群 6 例、本薬 200 mg IV 群 1 例）であった。また、FAS のうち主要評価項目の評価時期である 12 週時までの中止割合は 4.6% (32/701 例：プラセボ IV 群 23 例、本薬 200 mg IV 群 9 例) で、中止理由は、「被験者による同意撤回」24 例（プラセボ IV 群 16 例、本薬 200 mg IV 群 8 例）、「死亡」2 例（プラセボ IV 群 2 例）、「その他」6 例（プラセボ IV 群 5 例、本薬 200 mg IV 群 1 例）であった。

FAS のうち、12 週時に臨床的改善を認めず 12 週以降本薬が投与された被験者は、290 例（プラセボ IV/本薬 200 mg IV 群 165 例〈日本人 15 例〉、本薬 IV/本薬 200 mg SC 群 125 例〈日本人 10 例〉）であった。24 週時までの中止割合は、6.9% (20/290 例：プラセボ IV/本薬 200 mg IV 群 9 例、本薬 IV/本薬 200 mg SC 群 11 例) であり、中止理由は、「有害事象」10 例（プラセボ IV/本薬 200 mg IV 群 4 例、本薬 IV/本薬 200 mg SC 群 6 例）、「有効性の欠如」（プラセボ IV/本薬 200 mg IV 群 1 例、本薬 IV/本薬 200 mg SC 群 3 例）、「追跡不能」1 例（本薬 IV/本薬 200 mg SC 群 1 例）、「被験者による同意撤回」4 例（プラセボ IV/本薬 200 mg IV 群 3 例、本薬 IV/本薬 200 mg SC 群 1 例）、「その他」1 例（プラセボ IV/本薬 200 mg IV 群 1 例）であった。

有効性について、主要評価項目である「12 週時の臨床的寛解を達成した被験者の割合」（FAS）は、表 13 のとおりであり、本薬 200 mg IV 群において、プラセボ IV 群との間に統計学的に有意な差が認められた。

表 13 12 週時の臨床的寛解を達成した被験者の割合（導入試験②、FAS）

	プラセボ IV 群 (280 例)	本薬 200 mg IV 群 (421 例)
臨床的寛解達成割合	7.9 (22)	22.6 (95)
プラセボ IV 群との差 [95%CI] ^{a)}		14.9 [9.9, 19.9]
p 値 ^{b)}		<0.001

割合% (例数)、欠測は未達成として補完

a) ADT 不応歴の有無及びベースライン時のステロイド併用の有無を層別因子とした CMH 法

b) 有意水準両側 5%、ADT 不応歴の有無及びベースライン時のステロイド併用の有無を層別因子とした CMH 検定

安全性について、安全性解析対象集団における有害事象は、プラセボ IV 群で 49.3% (138/280 例)、本薬 200 mg IV 群で 49.4% (208/421 例)、プラセボ IV/本薬 200 mg IV 群で 39.4% (65/165 例)、本薬 IV/本薬 200 mg SC 群で 44.8 (56/125 例) に認められた。副作用は、プラセボ IV 群で 8.2% (23/280 例)、本薬 200 mg IV 群で 12.8% (54/421 例)、プラセボ IV/本薬 200 mg IV 群で 7.3% (12/165 例)、本薬 IV/本薬 200 mg SC 群で 6.4% (8/125 例) に認められた。いずれかの群で 3%以上に認められた有害事象は表 14、いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用は表 15 のとおりであった。

表 14 いずれかの群で3%以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

	プラセボ IV 群 (280 例)	本薬 200 mg IV 群 (421 例)	プラセボ IV/ 本薬 200 mg IV 群 ^{a)} (165 例)	本薬 IV/ 本薬 200 mg SC 群 ^{b)} (125 例)
評価期間	12 週時まで	12 週時まで	12 週時以降	12 週時以降
全有害事象	49.3 (138)	49.4 (208)	39.4 (65)	44.8 (56)
COVID-19	4.3 (12)	5.0 (21)	7.3 (12)	7.2 (9)
貧血	6.8 (19)	5.0 (21)	2.4 (4)	4.8 (6)
上咽頭炎	2.5 (7)	1.4 (6)	3.0 (5)	2.4 (3)
頭痛	2.9 (8)	3.1 (13)	0.6 (1)	0
潰瘍性大腸炎	8.2 (23)	2.6 (11)	4.8 (8)	6.4 (8)

MedDRA/J ver. 24.1、発現割合% (例数)

a) 12 週時までプラセボ IV を投与され、臨床的改善を認めず、12 週時以降本薬 200 mg IV を投与された集団

b) 12 週時まで本薬 200 mg IV を投与され、臨床的改善を認めず、12 週以降本薬 200 mg SC を投与された集団

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

	プラセボ IV 群 (280 例)	本薬 200 mg IV 群 (421 例)	プラセボ IV/ 本薬 200 mg IV 群 ^{a)} (165 例)	本薬 IV/ 本薬 200 mg SC 群 ^{b)} (125 例)
評価期間	12 週時まで	12 週時まで	12 週時以降	12 週時以降
全副作用	8.2 (23)	12.8 (54)	7.3 (12)	6.4 (8)
頭痛	1.1 (3)	1.2 (5)	0	0
発疹	0.4 (1)	1.2 (5)	0	0.8 (1)
関節痛	0.7 (2)	1.0 (4)	0.6 (1)	0.8 (1)
貧血	0.7 (2)	1.0 (4)	0	0
好中球数減少	0	0.7 (3)	0.6 (1)	0.8 (1)
白血球数減少	0	0.7 (3)	0.6 (1)	0.8 (1)
γ-GT 増加	0	0.7 (3)	0	0
悪心	1.1 (3)	0.5 (2)	0.6 (1)	0.8 (1)
上咽頭炎	0.4 (1)	0.5 (2)	0	0
不眠症	0	0.5 (2)	0.6 (1)	0
湿疹	0	0.5 (2)	0.6 (1)	0
そう痒症	0	0.5 (2)	0	0
潰瘍性大腸炎	1.1 (3)	0.2 (1)	0.6 (1)	0.8 (1)
ヘモグロビン減少	0.7 (2)	0	0	0
筋力低下	0	0	1.2 (2)	0

MedDRA/J ver. 24.1、発現割合% (例数)

a) 12 週時までプラセボ IV を投与され、臨床的改善を認めず、12 週時以降本薬 200 mg IV を投与された集団

b) 12 週時まで本薬 200 mg IV を投与され、臨床的改善を認めず、12 週以降本薬 200 mg SC を投与された集団

死亡は 3 例 (プラセボ IV 群 2 例：自然死及び心停止各 1 例、本薬 200 mg IV 群 1 例：急性心筋梗塞¹⁷⁾) に認められた。重篤な有害事象は、プラセボ IV 群で 7.1% (20/280 例：潰瘍性大腸炎 14 例、大腸炎、慢性膵炎、虫垂炎、心停止、貧血、死亡及び高血圧各 1 例)、本薬 200 mg IV 群で 2.9% (12/421 例：潰瘍性大腸炎 6 例、クロストリジウム・ディフィシル感染 2 例、腸管穿孔、粘膜脱症候群、ブドウ球菌性敗血症、急性心筋梗塞、心筋梗塞及び貧血各 1 例)、プラセボ IV/本薬 200 mg IV 群で 1.8% (3/165 例：潰瘍性大腸炎、憩室炎及び頭蓋脳損傷各 1 例)、本薬 IV/本薬 200 mg SC 群で 2.4% (3/125 例：潰瘍性大腸炎、サイトメガロウイルス感染、胃腸炎及びうつ病各 1 例〈重複あり〉) に認められた。このうち、プラセボ IV 群の潰瘍性大腸炎 3 例、高血圧 1 例、本薬 200 mg IV 群のクロストリジウム・ディフィシル感染、心筋梗塞及びブドウ球菌性敗血症各 1 例、プラセボ IV/本薬 200 mg IV 群の憩室炎及び頭蓋脳損傷各 1 例は副作用とされたが、転帰はいずれも回復であった。

投与中止に至った有害事象は、プラセボ IV 群で 3.9% (11/280 例：潰瘍性大腸炎 9 例、大腸炎及びサイトメガロウイルス感染各 1 例)、本薬 200 mg IV 群で 1.7% (7/421 例：潰瘍性大腸炎 2 例、下痢、腸管穿孔、多汗症、ブドウ球菌性敗血症、心筋梗塞、胸部不快感及び悪寒各 1 例〈重複あり〉)、プラセ

¹⁷⁾ 51 歳のアジア人女性。糖尿病、脂質異常症、35 年間の喫煙歴及び冠動脈疾患の家族歴を含む複数の心血管のリスク因子を有しており、治験薬開始後 6 日目に急性心筋梗塞により死亡。治験薬との関連は「多分なし」とされた。

ボ IV/本薬 200 mg IV 群で 4.2% (7/165 例：潰瘍性大腸炎 3 例、会陰瘻 2 例、皮膚浮腫、失神及び頭蓋脳損傷各 1 例〈重複あり〉)、本薬 IV/本薬 200 mg SC 群で 4.0% (5/125 例：潰瘍性大腸炎 3 例、失神及びサイトメガロウイルス感染各 1 例) に認められた。このうち、プラセボ IV 群の潰瘍性大腸炎 1 例、本薬 200 mg IV 群の心筋梗塞、ブドウ球菌性敗血症、胸部不快感、悪寒及び多汗症各 1 例 (重複あり)、プラセボ IV/本薬 200 mg IV 群の失神及び頭蓋脳損傷各 1 例、本薬 IV/本薬 200 mg SC 群の潰瘍性大腸炎 1 例は副作用とされたが、転帰はいずれも回復であった。

日本人集団における安全性について、有害事象は、プラセボ IV 群で 44.0% (11/25 例)、本薬 200 mg IV 群で 36.4% (12/33 例)、プラセボ IV/本薬 200 mg IV 群で 53.3% (8/15 例)、本薬 IV/本薬 200 mg SC 群で 40.0% (4/10 例) に認められた。副作用は、プラセボ IV 群 4.0% (1/25 例)、本薬 200 mg IV 群 6.1% (2/33 例) に認められた。死亡は認められず、重篤な有害事象は、プラセボ IV 群で 4.0% (1/25 例：潰瘍性大腸炎)、本薬 200 mg IV 群で 6.1% (2/33 例：潰瘍性大腸炎及び粘膜脱症候群各 1 例)、プラセボ IV/本薬 200 mg IV 群で 6.7% (1/15 例：憩室炎) に認められ、プラセボ IV/本薬 200 mg IV 群の憩室炎 1 例は副作用とされたが、転帰は回復であった。投与中止に至った有害事象は、プラセボ IV 群で 4.0% (1/25 例：潰瘍性大腸炎) に認められたが副作用とはされず、その他の群では認められなかった。

7.1.3 維持試験 (第 III 相維持試験)

導入試験①又は②で臨床的改善を認めた UC 患者 (目標症例数：484 例¹⁸⁾) を対象に、維持療法における本薬の有効性及び安全性を検証することを目的に多施設共同プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験 (32 カ国 254 施設〈国内 46 施設〉) が実施された (試験デザインは図 8 参照)。

¹⁸⁾ 主要評価項目である「維持試験 44 週時の臨床的寛解を達成した割合」について、ウステキヌマブ (遺伝子組換え) の UC 維持試験 (CANTO1275UCO3001 試験) のデータに基づき、プラセボ群 25%、本薬群の各群 45%と仮定したとき、有意水準両側 5%のもとで検出力 90%を確保するために必要な被験者数は各群 118 例 (合計 354 例) と算出された。さらに、重要な副次評価項目に対しても最低 90%の検出力を得るために、主要解析集団の目標被験者数を 484 例とするとされた。

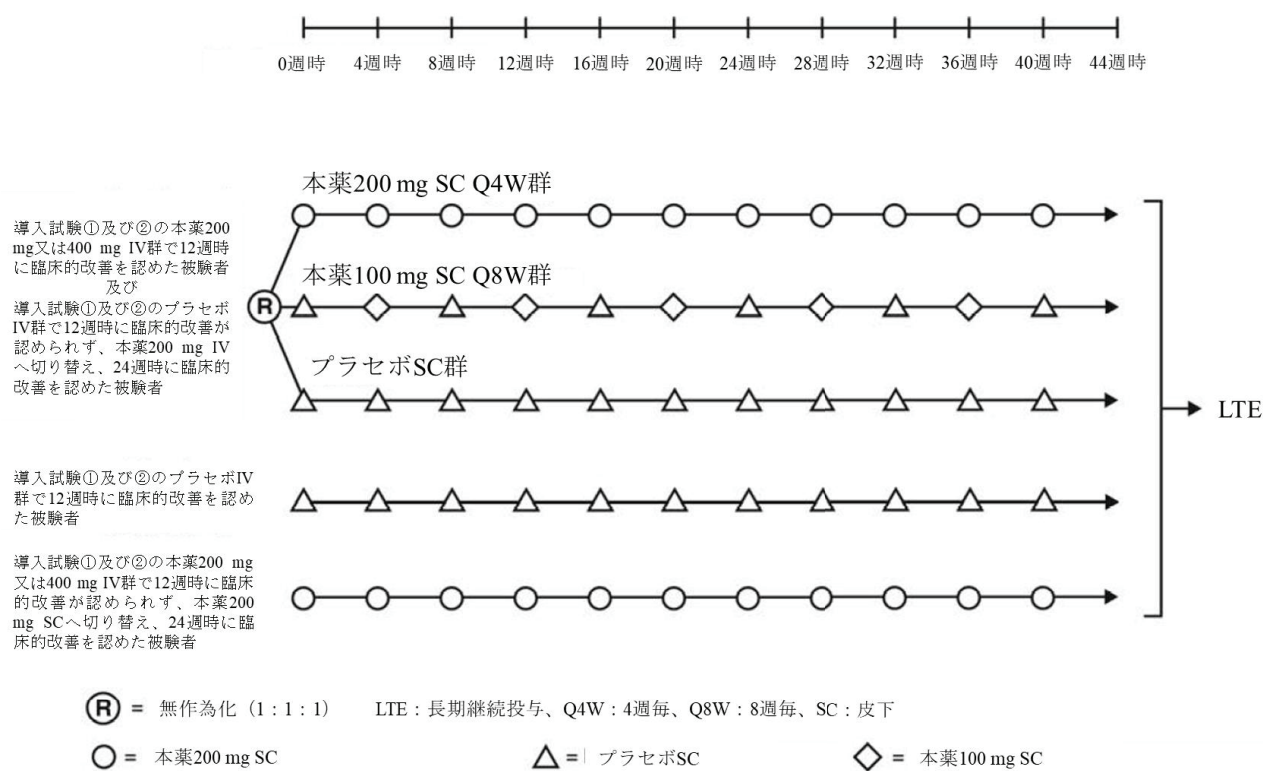


図8 維持試験の概略図

本試験では、導入試験①及び②の本薬 200 mg 又は 400 mg IV 群で 12 週時に臨床的改善が認められた被験者及びプラセボ/本薬 200 mg IV で 24 週時に臨床的改善が認められた被験者が無作為化され、プラセボ（プラセボ SC 群）、本薬 100 mg（本薬 100 mg SC Q8W 群）又は本薬 200 mg（本薬 200 mg SC Q4W 群）のいずれかを、4 週毎に（本薬 100 mg SC Q8W 群ではプラセボ、本薬 100 mg の順で 4 週毎に交互に）40 週間皮下投与することとされた。ただし、本試験の 4 週時から 32 週時までには再燃した場合（表 9 の臨床的改善の基準を満たさなくなった場合）は、盲検下で本薬 200 mg SC Q4W への用量調節が 1 回のみ可能とされ、用量調節後は試験完了まで本薬 200 mg SC Q4W が継続された。導入試験①及び②のプラセボ IV 群で 12 週時に臨床的改善を認めた被験者についてはプラセボを 4 週毎に 40 週間皮下投与（非無作為化プラセボ SC 群）、本薬 IV/本薬 200 mg SC 群で 24 週後に臨床的改善を認めた被験者については本薬 200 mg を 4 週毎に 40 週間皮下投与（非無作為化本薬 200 mg SC Q4W 群）することとされ、再燃時の用量調節は行わないこととされた。

導入試験①及び②から合計 846 例が本試験に移行し、無作為化された 599 例（プラセボ SC 群 201 例〈日本人 16 例〉、本薬 100 mg SC Q8W 群 199 例〈日本人 16 例〉、本薬 200 mg SC Q4W 群 199 例〈日本人 26 例〉）全例に治験薬が 1 回以上投与され無作為化 ATAS 及び無作為化 ATSAS とされた。このうち、導入試験①又は②のベースラインの mMayo スコアが 5 点～9 点であった被験者 568 例（プラセボ SC 群 190 例〈日本人 14 例〉、本薬 100 mg SC Q8W 群 188 例〈日本人 14 例〉、本薬 200 mg SC Q4W 群 190 例〈日本人 24 例〉）が無作為化 FAS 及び無作為化安全性解析対象集団とされ、無作為化 FAS が主要な有効性解析対象集団とされた。なお、本薬 100 mg SC Q8W 群のうち 2 例は本薬 100 mg の初回投与（本試験 4 週時）より前に中止したため、安全性解析ではプラセボ SC 群に含められた（無作為化安全性解析対象集団：プラセボ SC 群 192 例〈日本人 14 例〉、本薬 100 mg SC Q8W 群 186 例〈日本人 14 例〉、本薬 200 mg SC Q4W 群 190 例〈日本人 24 例〉）。また、非無作為化プラセボ SC 群には 122 例（日本人 12 例）、非無作為化本薬 200 mg SC Q4W 群には 125 例（日本人 10 例）が組み入れられ、この

うち導入試験①又は②のベースラインの mMayo スコアが 5 点～9 点で、治験薬が 1 回以上投与された 114 例（日本人 12 例）及び 123 例（日本人 10 例）が非無作為化 FAS 及び非無作為化安全性解析対象集団とされた。

無作為化 ATAS のうち、中止割合は 5.3%（32/599 例：プラセボ SC 群 9 例、本薬 100 mg SC Q8W 群 10 例、本薬 200 mg SC Q4W 群 13 例）であり、中止理由は、「被験者による同意撤回」26 例（プラセボ SC 群 7 例、本薬 100 mg SC Q8W 群 9 例、本薬 200 mg SC Q4W 群 10 例）、「追跡不能」2 例（プラセボ 群 1 例、本薬 100 mg SC Q8W 群 1 例）、「その他」4 例（プラセボ SC 群 1 例、本薬 200 mg SC Q4W 群 3 例）であった。無作為化 FAS のうち、中止割合は 5.6%（32/568 例：プラセボ SC 群 9 例、本薬 100 mg SC Q8W 群 10 例、本薬 200 mg SC Q4W 群 13 例）であり、中止理由の内訳は無作為化 ATAS の中止例と同じであった。また、非無作為化プラセボ SC 群の中止割合は 11.4%（13/114 例）であり、中止理由は、「被験者による同意撤回」12 例、「その他」1 例であり、非無作為化本薬 200 mg SC Q4W 群の中止割合は 7.3%（9/123 例）、中止理由は、「被験者による同意撤回」7 例、「追跡不能」1 例、「その他」1 例であった。

有効性について、主要評価項目である「44 週時の臨床的寛解を達成した被験者の割合」（FAS）は、表 16 のとおりであり、本薬 200 mg SC Q4W 群及び本薬 100 mg SC Q8W 群において、プラセボ SC 群との間に統計学的に有意な差が認められた。

表 16 44 週時に臨床的寛解を達成した被験者の割合（維持試験、無作為化 FAS）

	プラセボ SC 群 (190 例)	本薬 100 mg SC Q8W 群 (188 例)	本薬 200 mg SC Q4W 群 (190 例)
臨床的寛解達成割合	18.9 (36)	45.2 (85)	50.0 (95)
プラセボ SC 群との差 [95%CI] ^{a)}		25.2 [16.4, 33.9]	29.5 [20.9, 38.1]
p 値 ^{b)}		< 0.001	< 0.001

割合%（例数）、欠測は未達成として補完

a) 維持試験開始時の臨床的寛解（達成、未達成）及び導入試験①・②での投与群（本薬 400 mg IV 群、本薬 200 mg IV 群、プラセボ IV/本薬 200 mg IV 群）を層別因子とした CMH 法

b) 有意水準両側 5%、維持試験開始時の臨床的寛解（達成、未達成）及び導入試験①・②での投与群（本薬 400 mg IV 群、本薬 200 mg IV 群、プラセボ IV/本薬 200 mg IV 群）を層別因子とした CMH 検定。本薬 200 mg SC Q4W 群で帰無仮説が棄却された場合に本薬 100 mg SC Q8W 群の仮説検定を実施することで多重性が調整された。

無作為化安全性解析対象集団における安全性について、有害事象はプラセボ SC 群で 68.2%（131/192 例）、本薬 100 mg SC Q8W 群で 64.5%（120/186 例）、本薬 200 mg SC Q4W 群で 70.0%（133/190 例）に、副作用はプラセボ SC 群で 14.1%（27/192 例）、本薬 100 mg SC Q8W 群で 16.1%（30/186 例）、本薬 200 mg SC Q4W 群で 23.2%（44/190 例）に認められた。いずれかの群で 3%以上に認められた有害事象は表 17、いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用は表 18 のとおりであった。

表 17 いずれかの群で 3%以上に認められた有害事象（無作為化安全性解析対象集団）

	プラセボ SC 群 ^{a)} (192 例)	本薬 100 mg SC Q8W 群 ^{a)} (186 例)	本薬 200 mg SC Q4W 群 (190 例)
全有害事象	68.2 (131)	64.5 (120)	70.0 (133)
潰瘍性大腸炎	29.7 (57)	9.1 (17)	13.2 (25)
COVID-19	14.1 (27)	12.9 (24)	9.5 (18)
関節痛	6.8 (13)	4.3 (8)	7.9 (15)
上気道感染	4.2 (8)	3.2 (6)	6.8 (13)
発熱	2.6 (5)	3.8 (7)	4.7 (9)
頭痛	6.3 (12)	3.8 (7)	4.2 (8)
上咽頭炎	4.7 (9)	4.3 (8)	3.7 (7)
腹痛	2.1 (4)	2.7 (5)	3.7 (7)
注射部位反応	0	0	3.7 (7)
貧血	2.6 (5)	2.2 (4)	3.2 (6)
疲労	3.1 (6)	0.5 (1)	1.1 (2)
背部痛	2.6 (5)	4.3 (8)	1.1 (2)

MedDRA/J ver. 24.1、発現割合%（例数）

a) 本薬 200 mg SC Q4W に用量調節した被験者では、用量調節前までのデータ

表 18 いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用（無作為化安全性解析対象集団）

	プラセボ SC 群 ^{a)} (192 例)	本薬 100 mg SC Q8W 群 ^{a)} (186 例)	本薬 200 mg SC Q4W 群 (190 例)
全副作用	14.1 (27)	16.1 (30)	23.2 (44)
注射部位反応	0	0	3.2 (6)
潰瘍性大腸炎	2.6 (5)	0.5 (1)	2.6 (5)
注射部位そう痒感	0	0	2.1 (4)
上気道感染	0.5 (1)	0	2.1 (4)
頭痛	0.5 (1)	0.5 (1)	1.6 (3)
注射部位紅斑	0	0.5 (1)	1.6 (3)
関節痛	1.0 (2)	0	1.1 (2)
白血球減少症	0.5 (1)	0	1.1 (2)
γ-GT 増加	0	0	1.1 (2)
リンパ球減少症	0.5 (1)	1.6 (3)	0.5 (1)
白血球数減少	0	1.6 (3)	0.5 (1)
リンパ球数減少	0	1.1 (2)	0.5 (1)
好中球減少	0	1.1 (2)	0.5 (1)
疲労	1.0 (2)	0	0.5 (1)
上咽頭炎	1.0 (2)	0	0.5 (1)
好中球減少症	1.0 (2)	0.5 (1)	0

MedDRA/J ver. 24.1、発現割合%（例数）

a) 本薬 200 mg SC Q4W に用量調節した被験者では、用量調節前までのデータ

死亡は認められず、重篤な有害事象は、プラセボ SC 群で 0.5% (1/192 例：潰瘍性大腸炎)、本薬 100 mg SC Q8W 群で 2.7% (5/186 例：潰瘍性大腸炎、臍ヘルニア、膿瘍、失神及び急性精神病各 1 例)、本薬 200 mg SC Q4W 群で 6.3% (12/190 例：不安 2 例、潰瘍性大腸炎、腹痛、細菌感染、合併症を伴う虫垂炎、ギラン・バレー症候群、出血性卒中、癒痕ヘルニア嵌頓、癒痕ヘルニア、術後呼吸不全、肋骨骨折、腺癌、乳腺線維腺腫、心房細動、白内障、変形性膝関節症及び女性化乳房各 1 例〈重複あり〉) に認められた。このうち、プラセボ SC 群の潰瘍性大腸炎 1 例、本薬 100 mg SC Q8W 群の膿瘍及び失神各 1 例、200 mg SC Q4W 群の潰瘍性大腸炎及び腺癌各 1 例が副作用とされたが、転帰はいずれも回復であった。

投与中止に至った有害事象は、プラセボ SC 群で 6.8% (13/192 例：潰瘍性大腸炎 9 例、乳癌 2 例、基底細胞癌及び肺炎各 1 例)、本薬 100 mg SC Q8W 群で 3.8% (7/186 例：潰瘍性大腸炎 3 例、直腸狭窄、失神、妊娠時の母体の曝露及びそう痒症各 1 例)、本薬 200 mg SC Q4W 群で 2.6% (5/190 例：潰瘍性大腸炎 3 例、出血性卒中及び腺癌各 1 例) に認められた。このうち、プラセボ SC 群の乳癌 1 例、本薬 100 mg SC Q8W 群のそう痒症及び失神各 1 例、本薬 200 mg SC Q4W 群の腺癌 1 例が副作用とされたが、転帰は乳癌（未回復）を除きいずれも回復であった。

非無作為化安全性解析対象集団における安全性について、有害事象は非無作為化プラセボ SC 群で 72.8% (83/114 例)、非無作為化本薬 200 mg SC Q4W 群で 78.0% (96/123 例) に、副作用は非無作為化プラセボ SC 群で 19.3% (22/114 例)、非無作為化本薬 200 mg SC Q4W 群で 17.9% (22/123 例) に認められた。いずれかの群で 3%以上に認められた有害事象は表 19、いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用は表 20 のとおりであった。

表 19 いずれかの群で 3%以上に認められた有害事象 (非無作為化安全性解析対象集団)

	非無作為化 プラセボ SC 群 (114 例)	非無作為化 本薬 200 mg SC Q4W 群 (123 例)
全有害事象	72.8 (83)	78.0 (96)
潰瘍性大腸炎	22.8 (26)	17.9 (22)
COVID-19	14.0 (16)	17.9 (22)
発熱	2.6 (3)	6.5 (8)
上咽頭炎	7.9 (9)	5.7 (7)
貧血	4.4 (5)	4.9 (6)
インフルエンザ	1.8 (2)	4.9 (6)
関節痛	3.5 (4)	4.1 (5)
上気道感染	1.8 (2)	4.1 (5)
扁桃炎	0	4.1 (5)
頭痛	6.1 (7)	3.3 (4)
副鼻腔炎	0	3.3 (4)
背部痛	3.5 (4)	1.6 (2)
発疹	3.5 (4)	1.6 (2)

MedDRA/J ver. 24.1、発現割合% (例数)

表 20 いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用 (非無作為化安全性解析対象集団)

	非無作為化 プラセボ SC 群 (114 例)	非無作為化 本薬 200 mg SC Q4W 群 (123 例)
全有害事象	19.3 (22)	17.9 (22)
潰瘍性大腸炎	5.3 (6)	4.9 (6)
無力症	0	1.6 (2)
注射部位反応	0	1.6 (2)
注射部位腫脹	0	1.6 (2)
発疹	1.8 (2)	0.8 (1)
貧血	1.8 (2)	0
好中球減少症	1.8 (2)	0

MedDRA/J ver. 24.1、発現割合% (例数)

死亡は認められず、重篤な有害事象は非無作為化プラセボ SC 群で 11.4% (13/114 例：潰瘍性大腸炎 2 例、痔瘻、下痢、炎症性腸疾患、急性膵炎、肛門腫瘍、COVID-19、乳癌、慢性胆嚢炎、胆石症、うつ病、陰唇肥大、膣ポリープ及び高血圧緊急症各 1 例〈重複あり〉)、非無作為化本薬 200 mg SC Q4W 群で 5.7% (7/123 例：潰瘍性大腸炎 2 例、虫垂炎、合併症を伴う虫垂炎、腎明細胞癌、尿管結石症及び肺塞栓症各 1 例〈重複あり〉) に認められた。このうち、非無作為化プラセボ SC 群の肛門腫瘍及び炎症性腸疾患各 1 例、非無作為化本薬 200 mg SC Q4W 群の潰瘍性大腸炎 1 例は副作用とされたが、転帰はいずれも回復であった。

投与中止に至った有害事象は、非無作為化プラセボ SC 群で 9.6% (11/114 例：潰瘍性大腸炎 10 例、乳癌 1 例)、非無作為化本薬 200 mg SC Q4W 群で 4.1% (5/123 例：潰瘍性大腸炎 2 例、結腸異形成、腎明細胞癌、機械性蕁麻疹及びそう痒症各 1 例〈重複あり〉) に認められた。このうち、非無作為化プラセボ SC 群の潰瘍性大腸炎 4 例、非無作為化本薬 200 mg SC Q4W 群の潰瘍性大腸炎、機械性蕁麻疹及びそう痒症各 1 例 (重複あり) は副作用とされ、転帰は、非無作為化プラセボ SC 群の潰瘍性大腸炎 3 例では未回復、それ以外では回復であった。

日本人集団の安全性について、無作為化安全性解析対象集団において、有害事象はプラセボ SC 群で 85.7% (12/14 例)、本薬 100 mg SC Q8W 群で 57.1% (8/14 例)、本薬 200 mg SC Q4W 群で 87.5% (21/24 例) に、副作用はプラセボ SC 群で 7.1% (1/14 例)、本薬 100 mg SC Q8W 群で 7.1% (1/14 例)、本薬 200 mg SC Q4W 群で 25.0% (6/24 例) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は表 21 のとおりであり、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。重篤な有害事象は、プラセボ SC 群で 7.1% (1/14 例：潰瘍性大腸炎 1 例)、本薬 200 mg SC Q4W 群で 8.3% (2/24 例：乳腺線維腺腫及び不安各 1 例) に認められたがいずれも副作用とはされず、本薬 100 mg SC Q8W 群では認められなかった。投与中止に至った有害事象は、プラセボ SC 群で 21.4% (3/14 例：潰瘍性大腸炎 3 例) に認められたがいずれも副作用とはされず、本薬 100 mg SC Q8W 群及び本薬 200 mg SC Q4W 群では認められなかった。

表 21 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象 (日本人集団、無作為化安全性解析対象集団)

	プラセボ SC 群 ^{a)} (14 例)	本薬 100 mg SC Q8W 群 ^{a)} (14 例)	本薬 200 mg SC Q4W 群 (24 例)
全有害事象	85.7 (12)	57.1 (8)	87.5 (21)
発熱	14.3 (2)	14.3 (2)	25.0 (6)
上咽頭炎	7.1 (1)	14.3 (2)	8.3 (2)
COVID-19	14.3 (2)	0	8.3 (2)
頭痛	7.1 (1)	0	8.3 (2)
結膜出血	0	0	8.3 (2)
蕁麻疹	0	0	8.3 (2)
潰瘍性大腸炎	35.7 (5)	0	4.2 (1)
腹痛	7.1 (1)	0	4.2 (1)
齦歯	0	14.3 (2)	0

MedDRA/J ver. 24.1、発現割合% (例数)

a) 本薬 200 mg SC Q4W に用量調節した被験者では、用量調節前までのデータ

非無作為化安全性解析対象集団では、有害事象は非無作為化プラセボ SC 群で 83.3% (10/12 例)、非無作為化本薬 200 mg SC Q4W 群で 90.0% (9/10 例) に、副作用は非無作為化プラセボ SC 群で 16.7% (2/12 例)、非無作為化本薬 200 mg SC Q4W 群で 20.0% (2/10 例) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は表 22 のとおりであり、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。重篤な有害事象は、非無作為化プラセボ SC 群で 16.7% (2/12 例：痔瘻及びうつ病各 1 例) に認められたがいずれも副作用とはされず、非無作為化本薬 200 mg SC Q4W 群では認められなかった。投与中止に至った有害事象は、非無作為化プラセボ SC 群で 8.3% (1/12 例：潰瘍性大腸炎)、非無作為化本薬 200 mg SC Q4W 群で 10.0% (1/10 例：結腸異形成) に認められたが、いずれも副作用とはされなかった。

表 22 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象 (日本人集団、非無作為化安全性解析対象集団)

	非無作為化 プラセボ SC 群 (12 例)	非無作為化 本薬 200 mg SC Q4W 群 (10 例)
全有害事象	83.3 (10)	90.0 (9)
発熱	16.7 (2)	30.0 (3)
潰瘍性大腸炎	8.3 (1)	20.0 (2)
上咽頭炎	8.3 (1)	20.0 (2)
関節痛	8.3 (1)	20.0 (2)

MedDRA/J ver. 24.1、発現割合% (例数)

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 国際共同第 II/III 相試験 (CNT01959UCO3001 試験、以下「UCO3001 試験」) の試験デザインと機構の審査方針について

7.R.1.1 UCO3001 試験の対象患者と有効性及び安全性の主要な解析対象集団について

UCO3001 試験では、mMayo スコアが 4 点～9 点である UC 患者が組み入れられ、mMayo スコアに関する割付因子を設定することなく無作為化されたが、mMayo スコアが 4 点である被験者は有効性及び安全性の主要解析対象集団から除外され、mMayo スコアが 5 点～9 点の部分集団が有効性及び安全性の主要な解析対象集団とされた。申請者は、この理由及び妥当性について、以下のように説明した。

UCO3001 試験では、表 7 に示すとおり、mMayo スコアが 4 点～9 点であることを選択基準に設定し、試験を開始した。しかしながら、試験実施中に、米国 FDA より、UCO3001 試験の mMayo スコアに関する選択基準を米国における中等症から重症の UC の定義である 5 点～9 点に変更することを推奨するが、試験が実施中であることを考慮し、4 点の患者の組入れを継続する場合には主要な解析対象集団は 5 点～9 点の被験者とすべきとの見解が示された。これを踏まえ、申請者は mMayo スコアが 5 点～9 点の被験者を有効性及び安全性の主要な解析対象集団とすることとした上で、UCO3001 試験の mMayo スコアに関する選択基準と主要な解析対象集団の変更について検討し、mMayo スコアが 4 点であっても、mMayo サブスコアに関する選択基準 (直腸出血サブスコアが 1 点以上かつ内視鏡所見サブスコアが 2 点以上) を満たしていれば、中等症程度の疾患活動レベルを有しており本薬の投与対象になり得ると考え、mMayo スコアに関する選択基準 (mMayo スコア 4 点～9 点) は変更しないこととした。この試験計画の変更にあたり、mMayo スコア (4 点又は 5 点～9 点) を割付因子に設定することも検討したが、試験実施中に新たな割付因子を追加することは適切ではないと判断し、割付因子の追加は行わなかった。一方で、mMayo スコアが 4 点の UC 患者の組入れは全体集団の 5%を上限とし、導入試験①及び②合計の目標症例数は 950 例から 1,000 例に変更した。また、mMayo スコアが 4 点～9 点の集団においても補足的に解析を実施する計画とした。

UCO3001 試験の結果、mMayo スコアが 5 点～9 点の集団 (FAS 又は無作為化 FAS) における主な患者背景の分布は、導入試験①及び② (7.R.2.1.2 参照)、維持試験 (7.R.2.2.2 参照) のいずれにおいても投与群間で概ね同様であり、群間の比較可能性は保たれていたと考える。

以上より、試験実施中に有効性及び安全性の主要な解析対象集団を mMayo スコアが 5 点～9 点である部分集団に変更したが、mMayo スコアが 4 点である被験者の割合は 5%以下と規定し、結果として FAS 又は無作為化 FAS における患者背景の分布は投与群間で概ね同様であったことを踏まえると、当該変更は試験結果の群間の比較可能性の担保に大きく影響を及ぼすものではないと考える。

機構は、以下のように考える。

UCO3001 試験で、無作為化された集団 (mMayo スコアが 4 点～9 点の集団) 全体でなく、mMayo スコアが 5 点～9 点の部分集団を有効性及び安全性の主要な解析対象集団に設定したことについて申請者は、mMayo スコアが 4 点の被験者が 5%以下であり、mMayo スコアが 5 点～9 点の集団で被験者背景の分布は投与群間で概ね同様であったことから、試験の解釈に大きな影響はなかった旨説明している。しかしながら、無作為割付は既知及び未知の予後因子の分布が類似した群を作るために実施するものであること、mMayo スコア (4 点又は 5 点～9 点) は割付因子として設定されておらず、mMayo スコアが 5 点～9 点の部分集団内で無作為割付が行われていないことを踏まえると、有効性の主要な解析対象集団内での比較可能性が試験デザインによって担保されているとは言えない。また、mMayo スコアが 4 点であ

っても、直腸出血サブスコアが1点以上かつ内視鏡所見サブスコアが2点以上であれば臨床的には中等症と判断するとの申請者の説明も踏まえると、有効性評価における群間の比較可能性の観点からは、無作為化された全体集団である ATAS 又は無作為化 ATAS での解析結果に基づいて判断することの方が適切である。一方で、試験実施中ではあるものの割付が明らかになる前に主要な有効性解析対象集団として mMayo スコアが5点～9点の被験者が規定されていたことを踏まえると、FAS 又は無作為化 FAS の有効性を確認することも重要である。

以上を踏まえ、UCO3001 試験における本薬の有効性については、ATAS 又は無作為化 ATAS の解析結果を中心としつつ、FAS 又は無作為化 FAS の解析結果を確認した上で評価することとする。また、UCO3001 試験における本薬の安全性については、UCO3001 試験に組み入れられた mMayo スコアが4点の被験者も本薬の投与対象になり得るとの申請者の説明も踏まえ、無作為化された全体集団 (ATSAS 又は無作為化 ATSAS) での結果を中心に評価することとする。

7.R.2 有効性について

7.R.1.1 に記載したとおり、UCO3001 試験の成績については、無作為化による比較可能性が担保された集団である mMayo スコアが4点～9点の全体集団 (ATAS 又は無作為化 ATAS) での解析結果に加えて、盲検解除前の試験実施中に主要な解析対象集団と規定された mMayo スコアが5点～9点の部分集団 (FAS 又は無作為化 FAS) での解析結果も確認した上で、本薬の有効性を評価した。その結果、機構は、7.R.2.1 及び 7.R.2.2 の検討より、既存治療で効果不十分な中等症から重症の UC 患者における本薬の臨床的意義のある寛解導入効果及び維持効果は示されたと考える。

7.R.2.1 導入期について

7.R.2.1.1 第 III 相導入試験（導入試験②）における有効性の結果について

申請者は、UCO3001 試験の導入試験②における主要評価項目である「12 週時の臨床的寛解の達成割合」及び主な副次評価項目の結果について、以下のように説明した。

導入試験②の主要評価項目である「12 週時の臨床的寛解の達成割合」の結果は表 23 のとおりであり、ATAS 及び FAS のいずれの解析対象集団においても、プラセボ IV との比較で本薬 200 mg IV の有効性は示され、また、両解析対象集団間で達成割合に大きな差異は認められなかった。日本人集団についても、ATAS 及び FAS のいずれの解析対象集団においても、全体集団と同様の傾向が認められ、両解析対象集団間で達成割合に大きな差異は認められなかった。

表 23 導入試験②における 12 週時の臨床的寛解の達成割合

	全体集団		日本人集団	
	プラセボ IV 群	本薬 200 mg IV 群	プラセボ IV 群	本薬 200 mg IV 群
FAS				
臨床的寛解達成割合	7.9 (22/280)	22.6 (95/421)	8.0 (2/25)	27.3 (9/33)
プラセボ IV 群との差 [95%CI] ^{a)}		14.9 [9.9, 19.9]		18.0 [2.4, 33.6]
ATAS				
臨床的寛解達成割合	8.5 (25/295)	24.1 (106/440)	7.7 (2/26)	28.6 (10/35)
プラセボ IV 群との差 [95%CI] ^{a)}		15.6 [10.6, 20.6]		19.4 [4.2, 34.7]

割合% (達成例数/評価例数)、欠測は未達成として補完

a) ADT 不応歴の有無及びベースライン時のステロイド併用の有無を層別因子とした CMH 法

また、導入試験②の副次評価項目のうち「12 週時の臨床的改善の達成割合」、「12 週時の内視鏡的治癒の達成割合」、「12 週時の組織学的粘膜治癒の達成割合」及び「12 週時の内視鏡的正常化の達成割合」（表 9 参照）は表 24 のとおりであった。ATAS 及び FAS のいずれの解析対象集団においても、いずれ

の評価項目でもプラセボ IV 群に比べて本薬 200 mg IV 群で達成割合が高い傾向が認められ、また、両解析対象集団間で達成割合に大きな差異は認められなかった。日本人集団についても、ATAS 及び FAS のいずれの解析対象集団においても、いずれの評価項目でも全体集団と同様の傾向が認められ、両解析対象集団間で達成割合に大きな差異は認められなかった。

表 24 導入試験における副次評価項目の結果

		全体集団		日本人集団	
		プラセボ IV 群	本薬 200 mg IV 群	プラセボ IV 群	本薬 200 mg IV 群
12 週時の臨床的改善の達成割合					
FAS	達成割合	27.9 (78/280)	61.5 (259/421)	28.0 (7/25)	63.6 (21/33)
	プラセボ IV 群との差 [95%CI] ^{a)}		33.8 [26.9, 40.7]		36.5 [14.3, 58.8]
ATAS	達成割合	27.8 (82/295)	62.0 (273/440)	26.9 (7/26)	65.7 (23/35)
	プラセボ IV 群との差 [95%CI] ^{a)}		34.2 [27.5, 41.0]		39.5 [18.0, 61.0]
12 週時の内視鏡的治癒の達成割合					
FAS	達成割合	11.1 (31/280)	26.8 (113/421)	8.0 (2/25)	27.3 (9/33)
	プラセボ IV 群との差 [95%CI] ^{a)}		16.0 [10.5, 21.4]		18.0 [2.4, 33.6]
ATAS	達成割合	11.5 (34/295)	28.4 (125/440)	7.7 (2/26)	28.6 (10/35)
	プラセボ IV 群との差 [95%CI] ^{a)}		16.9 [11.5, 22.3]		19.4 [4.2, 34.7]
12 週時の組織学的粘膜治癒の達成割合					
FAS	達成割合	7.5 (21/280)	23.5 (99/421)	8.0 (2/25)	27.3 (9/33)
	プラセボ IV 群との差 [95%CI] ^{a)}		16.2 [11.1, 21.2]		18.0 [2.4, 33.6]
ATAS	達成割合	8.1 (24/295)	24.5 (108/440)	7.7 (2/26)	28.6 (10/35)
	プラセボ IV 群との差 [95%CI] ^{a)}		16.4 [11.4, 21.4]		19.4 [4.2, 34.7]
12 週時の内視鏡的正常化の達成割合					
FAS	達成割合	5.0 (14/280)	15.0 (63/421)	8.0 (2/25)	18.2 (6/33)
	プラセボ IV 群との差 [95%CI] ^{a)}		10.1 [5.9, 14.3]		7.6 [-5.9, 21.0]
ATAS	達成割合	5.1 (15/295)	15.9 (70/440)	7.7 (2/26)	20.0 (7/35)
	プラセボ IV 群との差 [95%CI] ^{a)}		10.8 [6.7, 15.0]		9.8 [-3.6, 23.2]

割合% (達成例数/評価例数)、評価項目の定義は表 9 参照、欠測は未達成として補完

a) ADT 不応歴の有無及びベースライン時のステロイド併用の有無を層別因子とした CMH 法

以上より、ATAS 及び FAS の主要評価項目及び副次評価項目の結果から、本薬 200 mg IV の寛解導入効果は示されたと考える。また、日本人 UC 患者においても、全体集団と同様の傾向が認められたことから、有効性は期待できると考える。

7.R.2.1.2 患者背景別の有効性について

申請者は、UCO3001 試験の導入試験②における患者背景別の 12 週時の臨床的寛解の達成割合について、以下のように説明した。

導入試験②における主な患者背景別の「12 週時の臨床的寛解の達成割合」は表 25 に示すとおりであり、ATAS 及び FAS のいずれの解析対象集団においても、いずれの部分集団についても本薬 200 mg IV 群はプラセボ IV 群と比較して高い傾向が認められた。したがって、検討したいずれの部分集団においても本薬 200 mg IV の有効性は期待できると考える。

表 25 導入試験②における主な患者背景別の 12 週時の臨床的寛解の達成割合

		FAS		ATAS	
		プラセボ IV 群 (280 例)	本薬 200 mg IV 群 (421 例)	プラセボ IV 群 (295 例)	本薬 200 mg IV 群 (440 例)
性	男性	7.5 (12/161)	19.3 (46/238)	8.2 (14/171)	20.6 (50/243)

	女性	8.4 (10/119)	26.8 (49/183)	8.9 (11/124)	28.4 (56/197)
年齢	中央値 (39 歳) 以下	8.6 (13/152)	26.8 (57/213)	9.5 (15/158)	28.6 (63/220)
	中央値 (39 歳) 超	7.0 (9/128)	18.3 (38/208)	7.3 (10/137)	19.5 (43/220)
UC 病期期間	5 年以下	9.5 (13/137)	26.4 (51/193)	10.4 (15/144)	28.6 (58/203)
	5 年超、15 年以下	7.0 (8/114)	20.1 (35/174)	7.5 (9/120)	21.1 (38/180)
	15 年超	3.4 (10/29)	16.7 (9/54)	3.2 (1/31)	17.5 (10/57)
病型	全大腸炎型以外	7.5 (10/133)	24.0 (56/233)	7.6 (11/144)	25.5 (62/243)
	全大腸炎型	8.2 (12/147)	20.7 (39/188)	9.3 (14/151)	22.3 (44/197)
重症度 (Mayo スコア)	6 点以上、10 点以下	7.4 (17/229)	23.4 (81/346)	8.3 (20/240)	25.2 (91/361)
	10 点超	9.8 (5/51)	18.7 (14/75)	9.8 (5/51)	18.7 (14/75)
内視鏡所見 サブスコア	2 点	11.0 (11/100)	38.4 (48/125)	12.3 (14/114)	40.4 (57/141)
	3 点	6.1 (11/180)	15.9 (47/296)	6.1 (11/181)	16.4 (49/299)
ベースライン時の ステロイド使用	なし	5.6 (9/160)	23.0 (55/239)	6.0 (10/167)	24.6 (62/252)
	あり	10.8 (13/120)	22.0 (40/182)	11.7 (15/128)	23.4 (44/188)
ベースライン時の 免疫調整薬 ^{a)} 使用	なし	7.5 (17/226)	21.3 (70/329)	8.4 (20/239)	22.5 (77/342)
	あり	9.3 (5/54)	27.2 (25/92)	8.9 (5/56)	29.6 (29/98)
過去の ADT ^{b)} 使用 の有無及び 使用時の状態	使用歴なし	11.7 (16/137)	31.7 (64/202)	11.9 (17/143)	34.0 (73/215)
	使用歴あり : Non-failure	11.8 (17/144)	32.4 (69/213)	12.0 (18/150)	34.5 (78/226)
	使用歴あり : Failure	3.7 (5/136)	12.5 (26/208)	4.8 (7/145)	13.1 (28/214)

割合% (達成例数/評価例数)、欠測は未達成として補完

a) 6-メルカプトプリン、アザチオプリン又はメトトレキサート

b) TNF α 拮抗薬、ベドリズマブ (遺伝子組換え) 又はトファシチニブ

機構は、7.R.2.1.1 及び 7.R.2.1.2 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。

UCO3001 試験の導入試験②の主要評価項目である「12 週時の臨床的寛解の達成割合」について、ATAS 及び FAS のいずれの解析対象集団でもプラセボ IV 群に比べて本薬 200 mg IV 群で高い有効性が示された。ATAS での結果と FAS での結果を比較すると (表 23)、mMayo スコアが 4 点であり症状がより軽症である被験者を含む ATAS での結果は、FAS での結果に比べてプラセボ IV 群及び本薬 200 mg IV 群ともに達成割合がやや高く、症状がより軽症である方が臨床的寛解に至りやすいと考えられることを踏まえると、ATAS と FAS での解析結果の差は、解析対象集団の差異と整合する。また、副次評価項目においても、ATAS 及び FAS のいずれの解析対象集団でもプラセボ IV 群に比べて本薬 200 mg IV 群で高い有効性が示唆され、それぞれ主要評価項目の結果を支持する結果が得られた。以上より、無作為化された全体集団である ATAS を対象とした解析結果で主要評価項目及び副次評価項目における本薬 200 mg IV の有効性が示され、また、無作為化による群間の比較可能性は担保されていない (7.R.1.1 参照) もの、試験実施中に主要な解析対象集団に設定された FAS での解析結果でも同様に本薬 200 mg IV の有効性が示されていると判断した。したがって、導入試験②の成績から、中等症から重症の UC 患者に対する本薬 200 mg IV の寛解導入効果は示されたと判断できる。また、日本人集団の結果について、症例数が限られているものの、主要評価項目及び副次評価項目を通して、全体集団の結果と一貫していると判断できることから、日本人 UC 患者においても本薬 200 mg IV の寛解導入効果は期待できる。

7.R.2.2 維持期について

7.R.2.2.1 維持試験における有効性の結果について

申請者は、UCO3001 試験の維持試験における主要評価項目である「44 週時の臨床的寛解の達成割合」及び主な副次評価項目の結果について、以下のように説明した。

維持試験の主要評価項目である「44 週時の臨床的寛解の達成割合」の結果は表 26 のとおりであり、無作為化 ATAS 及び無作為化 FAS のいずれの解析対象集団においても、プラセボ SC 群との比較で本薬 200 mg SC Q4W 群及び本薬 100 mg SC Q8W 群の有効性は示された。また、両解析対象集団間で達成割合に大きな差異は認められなかった。日本人集団についても、無作為化 ATAS 及び無作為化 FAS のい

れの解析対象集団においても、全体集団と同様の傾向が認められ、両解析対象集団間で達成割合に大きな差異は認められなかった。

表 26 維持試験における 44 週時の臨床的寛解の達成割合

	全体集団			日本人集団		
	プラセボ SC 群	本薬 100 mg SC Q8W 群	本薬 200 mg SC Q4W 群	プラセボ SC 群	本薬 100 mg SC Q8W 群	本薬 200 mg SC Q4W 群
無作為化 FAS						
臨床的寛解達成割合	18.9 (36/190)	45.2 (85/188)	50.0 (95/190)	21.4 (3/14)	50.0 (7/14)	50.0 (12/24)
プラセボ SC 群との差 [95%CI] ^{a)}		25.2 [16.4, 33.9]	29.5 [20.9, 38.1]		41.9 [14.5, 69.3]	30.5 [6.3, 54.6]
無作為化 ATAS						
臨床的寛解達成割合	18.4 (37/201)	45.2 (90/199)	49.2 (98/199)	18.8 (3/16)	50.0 (8/16)	50.0 (13/26)
プラセボ SC 群との差 [95%CI] ^{a)}		26.1 [17.7, 34.6]	29.7 [21.3, 38.1]		39.3 [13.6, 65.0]	33.6 [11.1, 56.2]

割合% (達成例数/評価例数)、欠測は未達成として補完

a) 維持試験開始時の臨床的寛解 (達成、未達成) 及び導入試験①・②での投与群 (本薬 400 mg IV 群、本薬 200 mg IV 群、プラセボ IV/本薬 200 mg IV 群) を層別因子とした CMH 法

また、維持試験の副次評価項目のうち「44 週時の内視鏡的治癒の達成割合」、「44 週時のステロイドフリー臨床的寛解の達成割合」、「44 週時の組織学的粘膜治癒の達成割合」及び「44 週時の内視鏡的正常化の達成割」の結果は、表 27 のとおりであった。無作為化 ATAS 及び無作為化 FAS のいずれの解析対象集団においても、いずれの項目もプラセボ SC 群に比べて本薬 100 mg SC Q8W 群及び本薬 200 mg SC Q4W 群で達成割合が高い傾向が認められ、また、両解析対象集団間で達成割合に大きな差異は認められなかった。日本人集団についても、無作為化 ATAS 及び無作為化 FAS のいずれの解析対象集団においても、いずれの評価項目でも全体集団と同様の傾向が認められ、両解析対象集団間で達成割合に大きな差異は認められなかった。

表 27 維持試験における副次評価項目の結果

		全体集団			日本人集団		
		プラセボ SC 群	本薬 100 mg SC Q8W 群	本薬 200 mg SC Q4W 群	プラセボ SC 群	本薬 100 mg SC Q8W 群	本薬 200 mg SC Q4W 群
44 週時の内視鏡的治癒の達成割合							
無作為化 FAS	達成割合	18.9 (36/190)	49.5 (93/188)	51.6 (98/190)	21.4 (3/14)	57.1 (8/14)	50.0 (12/24)
	プラセボ SC 群と の差 [95%CI] ^{a)}		29.5 [20.7, 38.3]	31.1 [22.5, 39.8]		46.5 [18.9, 74.2]	30.5 [6.3, 54.6]
無作為化 ATAS	達成割合	18.4 (37/201)	49.2 (98/199)	51.3 (102/199)	18.8 (3/16)	56.3 (9/16)	50.0 (13/26)
	プラセボ SC 群と の差 [95%CI] ^{a)}		30.3 [21.7, 38.8]	31.7 [23.3, 40.1]		42.7 [17.0, 68.5]	33.6 [11.1, 56.2]
44 週時のステロイドフリー臨床的寛解の達成割合							
無作為化 FAS	達成割合	18.4 (35/190)	45.2 (85/188)	48.9 (93/190)	21.4 (3/14)	50.0 (7/14)	50.0 (12/24)
	プラセボ SC 群と の差 [95%CI] ^{a)}		25.7 [17.1, 34.5]	29.0 [20.5, 37.6]		41.9 [14.5, 69.3]	30.5 [6.3, 54.6]
無作為化 ATAS	達成割合	17.9 (36/201)	45.2 (90/199)	48.2 (96/199)	18.8 (3/16)	50.0 (8/16)	50.0 (13/26)
	プラセボ SC 群と の差 [95%CI] ^{a)}		26.7 [18.2, 35.1]	29.2 [20.8, 37.6]		39.3 [13.6, 65.0]	33.6 [11.1, 56.2]
44 週時の組織学的粘膜治癒の達成割合							
無作為化 FAS	達成割合	16.8 (32/190)	43.6 (82/188)	47.9 (91/190)	14.3 (2/14)	57.1 (8/14)	50.0 (12/24)
	プラセボ SC 群と の差 [95%CI] ^{a)}		25.7 [17.1, 34.3]	29.6 [21.1, 38.0]		53.5 [27.2, 79.8]	36.7 [13.8, 59.6]
無作為化 ATAS	達成割合	16.4 (33/201)	43.2 (86/199)	47.7 (95/199)	12.5 (2/16)	56.3 (9/16)	50.0 (13/26)
	プラセボ SC 群と の差 [95%CI] ^{a)}		26.1 [17.7, 34.4]	30.2 [21.9, 38.4]		49.6 [25.3, 73.9]	39.0 [17.4, 60.6]
44 週時の内視鏡的正常化の達成割合							
無作為化 FAS	達成割合	15.3 (29/190)	34.6 (65/188)	33.7 (64/190)	7.1 (1/14)	50.0 (7/14)	29.2 (7/24)
	プラセボ SC 群と の差 [95%CI] ^{a)}		18.5 [10.2, 26.8]	16.8 [9.0, 24.7]		46.5 [21.6, 71.4]	23.9 [4.2, 43.7]
無作為化 ATAS	達成割合	14.9 (30/201)	35.2 (70/199)	33.7 (67/199)	6.3 (1/16)	50.0 (8/16)	30.8 (8/26)
	プラセボ SC 群と の差 [95%CI] ^{a)}		19.8 [11.7, 27.8]	17.5 [9.8, 25.2]		44.4 [22.5, 66.4]	28.4 [9.0, 47.8]

割合% (達成例数/評価例数)、評価項目の定義は表 9 参照、欠測は未達成として補完

a) 維持試験開始時の臨床的寛解 (達成、未達成) 及び導入試験①・②での投与群 (本薬 400 mg IV 群、本薬 200 mg IV 群、プラセボ IV/本薬 200 mg IV 群) を層別因子とした CMH 法

以上より、無作為化 ATAS 及び無作為化 FAS の主要評価項目及び副次評価項目の結果から、本薬 200 mg SC Q4W 及び本薬 100 mg SC Q8W の維持効果は示されたと考える。日本人 UC 患者についても、全体集団と同様の傾向が認められたことから、有効性は期待できると考える。

7.R.2.2.2 患者背景別の有効性について

申請者は、UCO3001 試験の維持試験における患者背景別の 44 週時の臨床的寛解の達成割合について、以下のように説明した。

維持試験における主な患者背景別の「44 週時の臨床的寛解の達成割合」は表 28 に示すとおりであり、無作為化 ATAS 及び無作為化 FAS のいずれの解析対象集団においても、いずれの部分集団についても本薬 100 mg SC Q8W 群及び本薬 200 mg SC Q4W 群はプラセボ SC 群と比較して高い傾向が認められた。したがって、検討したいいずれの部分集団においても本薬 100 mg SC Q8W 及び 200 mg SC Q4W の有効性は期待できると考える。

表 28 維持試験における主な患者背景別の 44 週時の臨床的寛解の達成割合

		無作為化 FAS			無作為化 ATAS		
		プラセボ SC 群 (190 例)	本薬 100 mg SC Q8W 群 (188 例)	本薬 200 mg SC Q4W 群 (190 例)	プラセボ SC 群 (201 例)	本薬 100 mg SC Q8W 群 (199 例)	本薬 200 mg SC Q4W 群 (199 例)
性	男性	18.3 (20/109)	38.2 (39/102)	50.0 (95/190)	17.4 (20/115)	39.3 (42/107)	48.6 (51/105)
	女性	19.8 (16/81)	53.5 (46/86)	50.0 (45/90)	19.8 (17/86)	52.2 (48/92)	50.0 (47/94)
年齢	中央値 (39 歳) 以下	18.9 (18/95)	51.0 (51/100)	51.5 (51/99)	18.2 (18/99)	51.0 (52/102)	50.0 (52/104)

	中央値 (39 歳) 超	18.9 (18/95)	38.6 (34/88)	48.4 (44/91)	18.6 (19/102)	39.2 (38/97)	48.4 (46/95)
UC 病悩期間	5 年以下	19.6 (18/92)	51.1 (46/90)	52.4 (44/84)	18.4 (18/98)	53.2 (50/94)	51.1 (45/88)
	5 年超、 15 年以下	18.7 (14/75)	37.0 (27/73)	45.6 (36/79)	17.9 (14/78)	35.1 (27/77)	44.6 (37/83)
	15 年超	17.4 (4/23)	48.0 (23/48)	55.6 (15/27)	20.0 (5/25)	46.4 (13/28)	57.1 (16/28)
病型	全大腸炎型以外	26.3 (25/95)	42.2 (46/109)	40.2 (43/107)	24.5 (25/102)	41.5 (49/118)	39.5 (45/114)
	全大腸炎型	11.6 (11/95)	49.4 (39/79)	62.7 (52/83)	12.1 (12/99)	50.6 (41/81)	62.4 (53/85)
重症度 (Mayo スコア)	6 点以上、 10 点以下	18.4 (28/152)	44.7 (72/161)	52.9 (81/153)	17.9 (29/162)	44.1 (75/170)	52.5 (83/158)
	10 点超	21.1 (8/38)	48.1 (13/27)	37.8 (14/37)	21.1 (8/38)	48.1 (13/27)	37.8 (14/37)
内視鏡所見サブ スコア	2 点	27.9 (17/61)	52.4 (33/63)	55.2 (37/67)	25.0 (18/72)	50.7 (37/73)	52.7 (39/74)
	3 点	14.7 (19/129)	41.6 (52/125)	47.2 (58/123)	14.7 (19/129)	42.1 (53/126)	47.2 (59/125)
ベースライン時 のステロイド使用	なし	22.1 (25/113)	43.0 (49/114)	56.1 (64/114)	21.7 (26/120)	43.2 (51/118)	55.0 (66/120)
	あり	14.3 (11/77)	48.6 (36/74)	40.8 (31/76)	13.6 (11/81)	48.1 (39/81)	40.5 (32/79)
ベースライン時 の免疫調整薬 ^{a)} 使用	なし	17.0 (25/147)	42.2 (62/147)	50.7 (75/148)	16.3 (25/153)	43.2 (67/155)	50.0 (78/156)
	あり	25.6 (11/43)	56.1 (23/41)	47.6 (20/42)	25.0 (12/48)	52.3 (23/44)	46.5 (20/43)
過去の ADT ^{b)} 使用の有無及び 使用時の状態	使用歴なし	25.9 (28/108)	50.5 (53/105)	58.3 (56/96)	24.1 (28/116)	50.0 (56/112)	57.0 (57/100)
	使用歴あり： Non-failure	26.1 (30/115)	48.6 (54/111)	58.8 (60/102)	24.4 (30/123)	48.3 (57/118)	57.5 (61/106)
	使用歴あり： Failure	8.0 (6/75)	40.3 (31/77)	39.8 (35/88)	9.0 (7/78)	40.7 (33/81)	39.8 (37/93)

割合% (達成例数/評価例数)、欠測は未達成として補完

a) 6-メルカプトプリン、アザチオプリン又はメトトレキサート

b) TNFα 拮抗薬、ベドリズマブ (遺伝子組換え) 又はトファシニブ

機構は、7.R.2.2.1 及び 7.R.2.2.2 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。

本薬 200 mg SC Q4W の有効性について、UCO3001 試験の維持試験の主要評価項目である「44 週時の臨床的寛解の達成割合」は、無作為化 ATAS 及び無作為化 FAS のいずれの解析対象集団でもプラセボ SC 群に比べて本薬 200 mg SC Q4W 群で高い有効性が示された。無作為化 ATAS での結果と無作為化 FAS での結果を比較すると (表 26)、両解析集団で同程度の結果が得られており、両解析集団間で導入試験①及び②のベースラインでの mMayo スコアに差異はあるものの、維持試験では導入試験①及び②で臨床的改善が認められた被験者を対象にしていることを踏まえると、これら解析結果は両解析集団の患者背景と矛盾するものではない。また、副次評価項目においても、無作為化 ATAS 及び無作為化 FAS のいずれの解析対象集団でもプラセボ SC 群に比べて本薬 200 mg SC Q4W 群で高い有効性が示唆され、それぞれ主要評価項目の結果を支持する結果が得られた。以上より、無作為化された全体集団である無作為化 ATAS を対象とした解析結果で主要評価項目及び副次評価項目における本薬 200 mg SC Q4W の有効性が示され、また、無作為化による群間の比較可能性は担保されていない (7.R.1.1 参照) もの、試験実施中に主要な解析対象集団に設定された無作為化 FAS での解析結果でも同様に本薬 200 mg SC Q4W の有効性が示されていると判断した。したがって、維持試験の成績から、中等症から重症の UC 患者に対する本薬 200 mg SC Q4W の維持効果は示されたと判断できる。また、日本人集団の結果について、症例数が限られているものの、主要評価項目及び副次評価項目を通して、全体集団の結果と一貫し

ていると判断できることから、日本人 UC 患者においても本薬 200 mg SC Q4W の維持効果は期待できる。

本薬 100 mg SC Q8W の有効性については、無作為化 ATAS 及び無作為化 FAS のいずれの解析集団においても、本薬 100 mg SC Q8W 群は主要評価項目である「44 週時の臨床的寛解の達成割合」がプラセボ SC 群に比べて高い有効性が示され、達成割合は本薬 200 mg SC Q4W 群と同程度であった。また、各副次評価項目についても、本薬 100 mg SC Q8W 群はプラセボ SC 群に比べて達成割合が高い傾向が認められ、その程度は本薬 200 mg SC Q4W 群と同程度であり、それぞれ主要評価項目の結果を支持する結果が得られた。これらの結果を踏まえると、中等症から重症の UC 患者で本薬 100 mg SC Q8W の維持効果は期待できると判断できる。また、日本人集団の結果について、症例数が限られているものの、主要評価項目及び副次評価項目を通して、全体集団の結果と一貫していると判断できることから、日本人 UC 患者においても本薬 100 mg SC Q8W の維持効果は期待できる。

以上より、維持試験の結果から、本薬 200 mg SC Q4W 及び 100 mg SC Q8W のいずれにおいても臨床的に意義のある維持効果は期待できる。本試験結果を踏まえた維持期の用法・用量については 7.R.6.2 で議論する。

7.R.3 安全性について

7.R.1.1 に記載したとおり、UCO3001 試験の成績については、mMayo スコアが 4～9 の全体集団 (ATSAS 又は無作為化 ATSAS) の結果に基づいて、本薬の安全性を評価した。その結果、機構は、7.R.3.1～7.R.3.3 の検討より、本薬の使用に係る適切な注意喚起をした上で、本薬についての十分な知識と UC 治療に関する十分な知識及び経験を持つ医師のもとで使用すれば、本薬の安全性は管理可能と考える。ただし、「肝障害」については、本薬のリスクベネフィットバランスに影響を及ぼす可能性があるが、臨床試験での検討からは懸念が払しょくできないため、製造販売後調査等で引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.3.1 プラセボと比較した有害事象の発現状況について

7.R.3.1.1 導入期について

申請者は、UCO3001 試験の導入期における有害事象の発現状況について、以下のように説明した。

導入期（導入試験①及び②の 12 週時まで）における有害事象の発現状況は、表 29 のとおりであり、プラセボ IV 群と本薬 200 mg IV 群又は本薬 400 mg IV 群とで臨床上問題となるような差異は認められなかった。日本人集団においても、全体集団と比較して問題となる傾向は認められなかった。

表 29 導入期における有害事象の発現状況（導入試験①及び②併合、ATSAS）

	全体集団			日本人集団		
	プラセボ IV 群 (403 例)	本薬 200 mg IV 群 (548 例)	本薬 400 mg IV 群 (111 例)	プラセボ IV 群 (35 例)	本薬 200 mg IV 群 (49 例)	本薬 400 mg IV 群 (17 例)
全有害事象	51.9 (209)	48.7 (267)	50.5 (56)	48.6 (17)	36.7 (18)	52.9 (9)
全副作用	11.4 (46)	13.0 (71)	11.7 (13)	8.6 (3)	6.1 (3)	17.6 (3)
死亡	0.5 (2)	0.2 (1)	0	0	0	0
重篤な有害事象	6.7 (27)	2.6 (14)	2.7 (3)	2.9 (1)	4.1 (2)	5.9 (1)
重篤な副作用	1.0 (4)	0.5 (3)	1.8 (2)	0	0	5.9 (1)
投与中止に至った有害事象	4.0 (16)	1.5 (8)	0	2.9 (1)	0	0
投与中止に至った副作用	0.5 (2)	0.7 (4)	0	0	0	0
全体集団のいずれかの群で 3%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						
貧血	7.9 (32)	5.7 (31)	8.1 (9)	5.7 (2)	2.0 (1)	5.9 (1)
頭痛	4.0 (16)	2.9 (16)	5.4 (6)	2.9 (1)	0	11.8 (2)
潰瘍性大腸炎	7.4 (30)	2.0 (11)	3.6 (4)	5.7 (2)	2.0 (1)	5.9 (1)
関節痛	2.2 (9)	1.6 (9)	3.6 (4)	8.6 (3)	0	5.9 (1)
腹痛	2.2 (9)	1.5 (8)	2.7 (3)	5.7 (2)	0	0
COVID-19	4.2 (17)	5.1 (28)	1.8 (2)	0	2.0 (1)	0
発熱	2.0 (8)	1.8 (10)	0.9 (1)	2.9 (1)	6.1 (3)	5.9 (1)
上咽頭炎	2.5 (10)	0.9 (5)	0.9 (1)	5.7 (2)	2.0 (1)	0
皮膚嚢腫	0	0.5 (3)	0	0	4.1 (2)	0

MedDRA/J Ver. 26.0、発現割合%（例数）

機構は、導入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、今回実施された試験の全体集団で、プラセボ IV 群に比べて本薬 200 mg IV 群で臨床的に問題となるような傾向は示されていないこと、日本人集団について全体集団と比べて安全性上異なる傾向は認められないことを踏まえると、本邦で本薬を使用するにあたり、臨床的に大きな安全性に関する問題は生じないと考える。なお、注目すべき有害事象の発現状況等については 7.R.3.2 で引き続き検討する。

7.R.3.1.2 維持期について

申請者は、UCO3001 試験の維持試験における有害事象の発現状況について、以下のように説明した。

維持期（維持試験の 44 週時まで）における有害事象の発現状況は、表 30 のとおりであり、本薬 100 mg SC Q8W 群ではプラセボ SC 群に比べて临床上問題となるような差異は認められなかった。本薬 200 mg SC Q4W 群では、副作用の発現割合がプラセボ SC 群に比べて高い傾向が認められたが、主な副作用は注射部位反応（プラセボ SC 群：0 例、本薬 100 mg SC Q8W 群：0 例、本薬 200 mg SC Q4W 群：6 例）、潰瘍性大腸炎（同順 5 例、1 例、5 例）、注射部位そう痒感（同順 0 例、1 例、5 例）、上気道感染（同順 1 例、0 例、5 例）、注射部位紅斑（同順 0 例、2 例、4 例）であり、重篤な副作用や投与中止に至った副作用の発現割合にプラセボ SC 群と大きな差は認められなかった。また、日本人集団では、全体集団と比較して問題となる傾向は認められなかった。

表 30 維持期における有害事象の発現状況（無作為化 ATSAS）

	全体集団			日本人集団		
	プラセボ SC 群 ^{a)} (203 例)	本薬 100 mg SC Q8W 群 ^{a)} (197 例)	本薬 200 mg SC Q4W 群 (199 例)	プラセボ SC 群 ^{a)} (16 例)	本薬 100 mg SC Q8W 群 ^{a)} (16 例)	本薬 200 mg SC Q4W 群 (26 例)
全有害事象	69.0 (140)	66.5 (131)	70.4 (140)	87.5 (14)	62.5 (10)	84.6 (22)
全副作用	13.8 (28)	17.3 (34)	23.1 (46)	6.3 (1)	12.5 (2)	26.9 (7)
死亡	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	1.5 (3)	2.5 (5)	6.0 (12)	6.3 (1)	0	7.7 (2)
重篤な副作用	0	1.0 (2)	0.5 (1)	0	0	0
投与中止に至った有害事象	6.4 (13)	4.1 (8)	2.5 (5)	18.8 (3)	0	0
投与中止に至った副作用	0	1.0 (2)	0.5 (1)	0	0	0
全体集団のいずれかの群で 3%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						
COVID-19	13.8 (28)	14.2 (28)	10.1 (20)	12.5 (2)	6.3 (1)	7.7 (2)
潰瘍性大腸炎	29.6 (60)	10.7 (21)	13.1 (26)	31.3 (5)	0	3.8 (1)
関節痛	6.4 (13)	6.1 (12)	8.0 (16)	6.3 (1)	0	3.8 (1)
上気道感染	3.9 (8)	3.0 (6)	7.5 (15)	0	6.3 (1)	0
頭痛	5.9 (12)	4.1 (8)	4.5 (9)	6.3 (1)	0	11.5 (3)
発熱	3.0 (6)	3.6 (7)	4.5 (9)	18.8 (3)	12.5 (2)	23.1 (6)
上咽頭炎	4.9 (10)	4.1 (8)	3.5 (7)	6.3 (1)	12.5 (2)	7.7 (2)
腹痛	2.0 (4)	2.5 (5)	3.5 (7)	6.3 (1)	0	3.8 (1)
貧血	2.5 (5)	2.5 (5)	3.0 (6)	0	0	0
注射部位反応	0	0	3.5 (7)	0	0	3.8 (1)
注射部位そう痒感	0	0.5 (1)	2.5 (5)	0	6.3 (1)	7.7 (2)
結膜出血	0	0	1.5 (3)	0	0	7.7 (2)
背部痛	2.5 (5)	4.1 (8)	1.0 (2)	0	6.3 (1)	3.8 (1)
蕁麻疹	0	0	1.0 (2)	0	0	7.7 (2)
齲蝕	0	1.0 (2)	0	0	12.5 (2)	0

MedDRA/J ver. 26.0、発現割合%（例数）

a) 本薬 200 mg SC Q4W に用量調節した被験者では、用量調節前までのデータ

機構は、以下のように考える。

維持試験における有害事象の発現状況について、今回実施された試験の全体集団で、本薬 200 mg SC Q4W 群でプラセボ SC 群に比べて副作用の発現割合が高い傾向が認められたが、主な事象は注射部位反応に関連する事象が多く、重篤な副作用及び投与中止に至った副作用の発現割合に大きな差異はなかった。また、本薬 100 mg SC Q8W 群において、プラセボ群との比較で臨床的に問題となるような傾向は示されていない。日本人集団については全体集団と比べて安全性上異なる傾向は認められない。以上を踏まえると、本邦で維持期に本薬を使用するにあたり、臨床的に大きな安全性に関する問題は生じないと考える。なお、注射部位反応を含む注目すべき有害事象の発現状況については 7.R.3.2 で引き続き検討する。

7.R.3.1.3 投与期間別の有害事象の発現状況について

申請者は、UCO3001 試験の投与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た。

維持試験の無作為化 ATSAS における、導入期開始時からの投与期間別の有害事象の発現状況は、表 31 のとおりであり、プラセボ SC 群と本薬両群のいずれにおいても投与期間と有害事象の発現状況に明らかな関連は認められず、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なかった。

表 31 投与期間別の有害事象の発現状況 (UCO3001 試験、無作為化 ATAS)

	0～12 週 ^{a)}			12～24 週 ^{a)}			24～36 週 ^{a)}			36 週以降 ^{a) b)}		
	プラセボ SC 群 (203 例)	本薬 100 mg SC Q8W 群 (197 例)	本薬 200 mg SC Q4W 群 (199 例)	プラセボ SC 群 (203 例)	本薬 100 mg SC Q8W 群 (197 例)	本薬 200 mg SC Q4W 群 (199 例)	プラセボ SC 群 (203 例)	本薬 100 mg SC Q8W 群 (196 例)	本薬 200 mg SC Q4W 群 (199 例)	プラセボ SC 群 (200 例)	本薬 100 mg SC Q8W 群 (194 例)	本薬 200 mg SC Q4W 群 (195 例)
全有害事象	40.9 (83)	31.5 (62)	24.6 (49)	38.4 (78)	39.6 (78)	41.7 (83)	39.4 (80)	34.2 (67)	38.7 (77)	38.0 (76)	46.9 (91)	50.8 (99)
全副作用	10.3 (21)	9.6 (19)	4.5 (9)	7.4 (15)	8.1 (16)	11.6 (23)	6.9 (14)	6.6 (13)	10.1 (20)	6.0 (12)	8.8 (17)	14.9 (29)
重篤な 有害事象	1.5 (3)	0.5 (1)	1.5 (3)	0.5 (1)	1.5 (3)	1.0 (2)	1.0 (2)	1.0 (2)	3.5 (7)	0	1.0 (2)	2.6 (5)
重篤な副作用	0	0	0.5 (1)	0	1.0 (2)	0	0	0	0	0	0.5 (1)	0.5 (1)
投与中止に至 った有害事象	0	0	0	0.5 (1)	1.0 (2)	1.0 (2)	2.5 (5)	0	0	3.5 (7)	3.1 (6)	1.5 (3)
投与中止に至 った副作用	0	0	0	0	0.5 (1)	0	0	0	0	0	0.5 (1)	0.5 (1)
感染症	19.7 (40)	7.1 (14)	6.0 (12)	15.3 (31)	13.2 (26)	11.6 (23)	10.8 (22)	13.8 (27)	12.6 (25)	18.0 (36)	17.0 (33)	23.6 (46)
重篤な感染症	0	0	0.5 (1)	0.5 (1)	1.5 (3)	0.5 (1)	0	0	0	0	0	0.5 (1)
全期間にいずれかの群で 5%以上認められた有害事象												
COVID-19	4.4 (9)	1.5 (3)	2.5 (5)	8.9 (18)	6.1 (12)	3.5 (7)	5.4 (11)	4.6 (9)	2.0 (4)	4.0 (8)	5.2 (10)	6.2 (12)
上気道感染	1.5 (3)	1.0 (2)	0	1.0 (2)	1.0 (2)	3.5 (7)	0.5 (1)	0	1.5 (3)	3.0 (6)	2.6 (5)	5.1 (10)
上咽頭炎	1.5 (3)	1.0 (2)	0	1.5 (3)	0.5 (1)	0.5 (1)	1.5 (3)	2.6 (5)	1.0 (2)	4.0 (8)	1.5 (3)	3.1 (6)
潰瘍性大腸炎	0	0.5 (1)	1.0 (2)	3.9 (8)	3.0 (6)	4.5 (9)	10.8 (22)	2.0 (4)	6.5 (13)	16.0 (32)	5.7 (11)	3.1 (6)
関節痛	1.5 (3)	1.0 (2)	1.5 (3)	4.9 (10)	3.0 (6)	2.5 (5)	1.5 (3)	2.0 (4)	3.0 (6)	2.0 (4)	1.5 (3)	3.6 (7)
発熱	0.5 (1)	0	1.0 (2)	0.5 (1)	1.0 (2)	2.0 (4)	1.0 (2)	0	1.0 (2)	1.5 (3)	3.1 (6)	4.1 (8)
貧血	4.4 (9)	3.6 (7)	2.5 (5)	2.5 (5)	2.0 (4)	3.0 (6)	0.5 (1)	2.0 (4)	1.5 (3)	1.0 (2)	0	1.5 (3)
頭痛	3.0 (6)	3.0 (6)	2.0 (4)	3.4 (7)	2.0 (4)	3.0 (6)	2.0 (4)	1.0 (2)	0.5 (1)	1.0 (2)	1.0 (2)	2.6 (5)

MedDRA/J ver.26.0、発現割合% (例数)

a) 導入試験①又は②の治験薬投与開始からの週数

b) 導入試験①又は②で 12 週時に維持試験に移行した被験者：最長 56 週

導入試験①又は②で 24 週時に維持試験に移行した被験者：最長 68 週

機構は、申請者の説明は妥当であり、今回実施された臨床試験の成績から、本薬の投与期間の長期化による安全性上の特段の問題は示唆されていないと考える。

7.R.3.2 注目すべき有害事象について

申請者は、本薬の作用機序や既知の安全性プロファイルから懸念される注目すべき有害事象である感染症、過敏症、注射に伴う反応、肝障害、心血管系事象、好中球数減少及び悪性腫瘍について、それぞれ以下のとおり説明している。

7.R.3.2.1 感染症について

申請者は、感染症について、以下のように説明した。

UCO3001 試験の導入期及び維持期における感染症¹⁹⁾ 及び日和見感染²⁰⁾ の発現状況は表 32 及び表 33 のとおりであり、プラセボ各群と本薬各群との間に大きな差異は認められなかった。また、感染症のうち重篤な有害事象の発現割合は、導入期のプラセボ IV 群で 0.5% (2/403 例：虫垂炎及びロタウイルス感染各 1 例)、本薬 200 mg IV 群で 0.5% (3/548 例：クロストリジウム・ディフィシレ感染 2 例、ブドウ球菌性敗血症 1 例)、本薬 400 mg IV 群で 0% (0/111 例)、維持期のプラセボ SC 群で 0.5% (1/203 例：骨盤内炎症性疾患)、本薬 100 mg SC Q8W 群で 0.5% (1/197 例：膿瘍)、本薬 200 mg SC Q4W 群で 1.0% (2/199 例：細菌感染及び合併症を伴う虫垂炎各 1 例) であり、プラセボ各群と本薬各群との間に大きな差異は認められなかった。

表 32 導入期における感染症及び日和見感染の発現状況 (導入試験①及び②併合、ATSAS)

	プラセボ IV 群 (403 例)	本薬 200 mg IV 群 (548 例)	本薬 400 mg IV 群 (111 例)
感染症	14.4 (58)	15.3 (84)	8.1 (9)
いずれかの群で 3 例以上に認められた事象			
COVID-19	4.2 (17)	5.1 (28)	1.8 (2)
急性副鼻腔炎	0	0.7 (4)	0.9 (1)
上咽頭炎	2.5 (10)	0.9 (5)	0.9 (1)
上気道感染	0.2 (1)	0.9 (5)	0.9 (1)
気道感染	0	0.9 (5)	0.9 (1)
インフルエンザ	0.2 (1)	0.7 (4)	0.9 (1)
尿路感染	0.2 (1)	1.1 (6)	0
副鼻腔炎	0.2 (1)	0.7 (4)	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0.7 (3)	0.5 (3)	0
毛包炎	0.5 (2)	0.5 (3)	0
胃腸炎	0.2 (1)	0.5 (3)	0
ウイルス性気道感染	0.2 (1)	0.5 (3)	0
日和見感染	0.2 (1)	0	0
サイトメガロウイルス感染	0.2 (1)	0	0

MedDRA/J ver. 26.0、発現割合% (例数)

表 33 維持期における感染症及び日和見感染の発現状況 (維持試験、無作為化 ATSAS)

	プラセボ SC 群 ^{a)} (203 例)	本薬 100 mg SC Q8W 群 ^{a)} (197 例)	本薬 200 mg SC Q4W 群 (199 例)
感染症	33.5 (68)	33.0 (65)	31.7 (63)
いずれかの群で 3 例以上に認められた事象			
COVID-19	13.8 (28)	14.2 (28)	10.1 (20)
上気道感染	3.9 (8)	3.0 (6)	7.5 (15)
上咽頭炎	4.9 (10)	4.1 (8)	3.5 (7)
胃腸炎	1.5 (3)	1.0 (2)	2.5 (5)
尿路感染	1.0 (2)	1.0 (2)	2.0 (4)
咽頭炎	0	1.0 (2)	2.0 (4)
副鼻腔炎	0.5 (1)	1.0 (2)	1.5 (3)
鼻炎	0.5 (1)	0.5 (1)	1.5 (3)
扁桃炎	1.0 (2)	1.5 (3)	1.0 (2)
ウイルス性気道感染	1.5 (3)	0	0.5 (1)
口腔ヘルペス	0	2.0 (4)	0
膀胱炎	0.5 (1)	1.5 (3)	0
日和見感染	0	0	0

MedDRA/J ver. 26.0、発現割合% (例数)

a) 本薬 200 mg SC Q4W に用量調節した被験者では、用量調節前までのデータ

活動性結核²¹⁾ については、UCO3001 試験では、スクリーニング時に潜在性結核の診断歴があった場合、抗結核薬による治療を受けているか治験薬投与前に開始すること、又は 5 年以上前に潜在性結核の

¹⁹⁾ MedDRA SOC で「感染症および寄生虫症」に該当する事象

²⁰⁾ MedDRA SMQ で「日和見感染 (狭義)」に該当する事象

²¹⁾ MedDRA HLT で「結核感染」(PT「潜状結核」を除く)に該当する事象

治療が完了していることが必須であった。抗結核薬を併用した被験者は UCO3001 試験全体で 33 例認められ、抗結核薬併用例も含めて、UCO3001 試験全体を通して活動性結核は認められなかった。また、抗結核薬併用例における有害事象の発現状況は表 34 のとおりであり、認められた有害事象の重症度はいずれも軽度又は中等度であり、重篤な有害事象は認められなかった。

表 34 抗結核薬併用例における有害事象の発現状況 (UCO3001 試験)

	導入試験①及び②併合 (12 週まで、ATSAS)			維持試験 (無作為化 ATSAS)		
	プラセボ IV 群 (6 例)	本薬 200 mg IV 群 (24 例)	本薬 400 mg IV 群 (3 例)	プラセボ SC 群 ^{a)} (6 例)	本薬 100 mg SC Q8W 群 ^{a)} (4 例)	本薬 200 mg SC Q4W 群 (10 例)
全有害事象	33.3 (2)	50.0 (12)	100.0 (3)	66.7 (4)	50.0 (2)	80.0 (8)
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0
重度の有害事象	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0
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	0	8.3 (2)	33.3 (1)	0	0	0
リンパ球数減少	0	8.3 (2)	0	0	25.0 (1)	0
白血球数減少	0	8.3 (2)	0	0	25.0 (1)	0
COVID-19	0	4.2 (1)	0	0	0	30.0 (3)
上気道感染	0	0	0	0	0	40.0 (4)
腹痛	0	0	0	0	0	20.0 (2)
注射部位反応	0	0	0	0	0	20.0 (2)

発現割合% (例数)

a) 本薬 200 mg SC Q4W に用量調節した被験者では、用量調節前までのデータ

以上より、感染症について、UC 患者において新たな安全性上の懸念は認められておらず、活動性結核を含め、既存の効能・効果と同様に添付文書で適切な注意喚起を行うことで、安全性は管理可能と考える。

機構は、申請者の説明は妥当であり、感染症（重篤な感染症、日和見感染、活動性結核を含む）の発現状況について、UCO3001 試験の結果から特段の安全性上の懸念は示されていないと考えるものの、本薬の IL-23 阻害作用により感染症のリスクを増大させる可能性があることから、UC においても添付文書で既承認効能・効果と同様の注意喚起を行う必要があると考える。

7.R.3.2.2 過敏症及び注射に伴う反応について

申請者は、過敏症及び注射に伴う反応について、以下のように説明した。

過敏症について、UCO3001 試験においてアナフィラキシー²²⁾ 及び血清病反応²³⁾ の発現は認められなかった。

また、UCO3001 試験の導入試験①及び②における静脈内投与 1 時間以内に発現した有害事象の発現割合は、プラセボ IV 群で 1.0% (4/403 例：不動性めまい、頭痛、非心臓性胸痛、発熱、錯乱状態及び薬疹各 1 例〈重複あり〉)、本薬 200 mg IV 群で 1.6% (9/548 例：失神 2 例、体位性めまい、感覚鈍麻、無力症、疲労、回転性めまい、尿路感染、注入に伴う反応、低カリウム血症、不安及びほてり各 1 例〈重複あり〉)、本薬 400 mg IV 群で 0% (0/111 例) であった。本薬 200 mg IV 群で認められた失神 2 例について、1 例は副作用とされたが、いずれも軽度で有害事象の発現当日中に回復し、治験薬の投与は継続された。重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った事象は認められなかった。

²²⁾ MedDRA PT で「アナフィラキシー反応」、「アナフィラキシーショック」、「アナフィラキシー様反応」、「アナフィラキシー様ショック」及び「1 型過敏症」に該当する事象

²³⁾ MedDRA PT で「血清病」及び「血清病様反応」に該当する事象

維持試験における注射部位反応²⁴⁾の発現割合は、表 35 のとおりであった。重篤な有害事象は認められず、投与中止に至った有害事象は、本薬 100 mg SC Q8W から本薬 200 mg SC Q4W に用量調節した 1 例（注射部位過敏症反応）に認められたが、転帰は回復であった。なお、本薬の投与回数当たりの注射部位反応の発現割合は本薬 100 mg SC Q8W 群で 0.2%（2 件/884 回）、本薬 200 mg SC Q4W 群で 2.6%（100 件/3,856 回）であった。

表 35 注射部位反応の発現状況（維持試験、無作為化 ATLAS）

	プラセボ SC 群 (203 例)	本薬 100 mg SC Q8W 群 (197 例) ^{a)}		本薬 200 mg SC Q4W 群 (199 例)
		プラセボ SC ^{b)}	本薬 SC ^{b)}	
注射部位反応	1.0 (2)	1.5 (3)	0.5 (1)	8.0 (16)
注射部位反応	0	0	0	3.5 (7)
注射部位紅斑	0	1.0 (2)	0.5 (1)	2.0 (4)
注射部位そう痒感	0	0.5 (1)	0.5 (1)	2.5 (5)
注射部位腫脹	0	0.5 (1)	0.5 (1)	0.5 (1)
注射部位過敏症反応	0	0	0	0.5 (1)
注射部位疼痛	0	0	0	0.5 (1)
注射部位発疹	0	0	0	0.5 (1)
注射部位蕁麻疹	0	0	0	0.5 (1)
注射部位血腫	0.5 (1)	0.5 (1)	0	0
注射部位出血	0.5 (1)	0	0	0

MedDRA/J ver. 26.0、発現割合%（例数）

a) 本薬 200 mg SC Q4W に用量調節した被験者では、用量調節前までのデータ

b) プラセボ SC 投与による事象と本薬 100 mg SC 投与による事象を分けて集計された

以上より、過敏症及び注射に伴う反応について、UC 患者にお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。

過敏症（アナフィラキシー及び血清病反応）について、申請者の説明は妥当であり、UCO3001 試験の結果から特段の安全性上の懸念は示されていない。また、本薬の静脈内投与 1 時間以内に発現した有害事象については、本薬 200 mg IV 群で失神が 2 例認められているものの、重篤な有害事象や投与中止に至った有害事象は認められていないことを踏まえると、安全性上大きな問題となる可能性は示されていない。本薬 SC 投与時の安全性については、本薬 200 mg SC Q4W 群で注射部位反応の発現割合が高い傾向が認められるものの、問題となるような全身性の過敏症や重篤な有害事象は認められず、投与中止に至った有害事象は回復していることを踏まえると、安全性上大きな問題となる可能性は示されていない。ただし、本薬の特性を考慮すれば、重篤な過敏症は UC においても既知のリスクといえることから、添付文書で既承認効能・効果と同様の注意喚起を行う必要がある。

7.R.3.2.3 肝障害について

申請者は、肝障害について、以下のように説明した。

肝障害について、薬物性肝障害イベントの発現が IL-23 阻害薬で報告されているが²⁵⁾、本薬のクローン病患者を対象とした国際共同第 II/III 相試験（CNT01959CRD3001 試験）において、本薬 1,200 mg IV が投与された被験者で薬物性肝障害が疑われる中毒性肝炎が 1 例認められた。そのため、当該試験では、試験の一部を一時中止し、肝機能検査値異常に関する投与中止基準の強化等の対策を講じた上で、試験を再開した。UCO3001 試験では、試験を一時中止し、用法・用量の変更、肝機能検査値異常に関する投

²⁴⁾ 治験担当医師が注射部位反応と判断した皮下投与による有害事象

²⁵⁾ Lancet 2022; 399: 2015-30、N Engl J Med 2023; 388: 2444-55、Gastroenterology 2022; 162: 1650-64

与中止基準の強化等の対策を講じた上で、試験を再開した。その結果、UCO3001 試験の導入期及び維持期における肝障害²⁶⁾ の発現割合は、それぞれ表 36 及び表 37 のとおりであり、プラセボ各群と本薬各群との間で発現割合に大きな差異は認められなかった。また、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象はいずれの群においても認められず、血液生化学検査の結果から Hy's law の基準に合致する被験者も認められなかった。

表 36 導入期における肝障害の発現状況（導入試験①及び②併合、ATSAS）

	プラセボ IV 群 (403 例)	本薬 200 mg IV 群 (548 例)	本薬 400 mg IV 群 (111 例)
肝障害	0.7 (3)	2.4 (13)	3.6 (4)
ALT 増加	0.2 (1)	0.9 (5)	1.8 (2)
AST 増加	0	0.9 (5)	0.9 (1)
肝酵素上昇	0	0	0.9 (1)
肝機能検査値上昇	0	0	0.9 (1)
γ-GT 増加	0.5 (2)	0.9 (5)	0
血中ビリルビン増加	0	0.4 (2)	0
胆汁うっ滞	0	0.4 (2)	0
肝機能異常	0	0.2 (1)	0
トランスアミナーゼ上昇	0.2 (1)	0	0

MedDRA/J ver. 26.0、発現割合%（例数）

表 37 維持期における肝障害の発現状況（維持試験、無作為化 ATSAS）

	プラセボ SC 群 ^{a)} (203 例)	本薬 100 mg SC Q8W 群 ^{a)} (197 例)	本薬 200 mg SC Q4W 群 (199 例)
肝障害	2.0 (4)	5.1 (10)	2.0 (4)
γ-GT 増加	0	1.0 (2)	1.0 (2)
ALT 増加	0	0.5 (1)	0.5 (1)
脂肪肝	0	0.5 (1)	0.5 (1)
AST 増加	0.5 (1)	0	0.5 (1)
肝腫大	0	0	0.5 (1)
非アルコール性脂肪性肝炎	0	0	0.5 (1)
血中ビリルビン増加	0.5 (1)	1.0 (2)	0
肝酵素上昇	0	0.5 (1)	0
肝機能異常	0	0.5 (1)	0
高ビリルビン血症	0	0.5 (1)	0
肝機能検査値上昇	0	0.5 (1)	0
肝嚢胞	0.5 (1)	0	0
肝機能検査異常	0.5 (1)	0	0

MedDRA/J ver. 26.0、発現割合%（例数）

a) 本薬 200 mg SC Q4W に用量調節した被験者では、用量調節前までのデータ

以上より、肝障害について、UC 患者にお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。

UCO3001 試験における肝障害に関連する有害事象の発現状況について、導入試験では、プラセボ IV 群に比べ本薬各群で発現割合が高い傾向が認められたが、重篤な有害事象や投与中止に至った有害事象は認められなかった。また、維持試験では、肝障害の発現割合はプラセボ SC 群に比べ、本薬 100 mg SC Q8W 群ではわずかに高い傾向が示されたものの、本薬 200 mg SC Q4W 群では同程度であり、発現割合に明確な傾向は認められなかった。これらの点を踏まえると、UCO3001 試験の結果からは本薬による肝障害のリスクの明確な上昇は示されてはおらず、現時点で添付文書での注意喚起までは不要である。ただし、クローン病患者を対象とした臨床試験において、本薬 1,200 mg IV と高用量であるものの本薬に

²⁶⁾ MedDRA SMQ で「薬剤に関連する肝障害－包括的検索（狭義）」に該当する事象

よる薬物性肝障害が疑われる中毒性肝炎が認められていること、IL-23 阻害薬で肝障害が報告されていることを踏まえると、肝障害については製造販売後において情報を収集し、新たな情報が得られた場合には、それらも考慮して本薬のリスクベネフィットバランスを検討するとともに医療現場に適切に提供する必要がある。

7.R.3.2.4 心血管系事象について

申請者は、心血管系事象について、以下のように説明した。

UCO3001 試験（ATSAS 及び無作為化 ATSAS）において、MACE²⁷⁾ は、導入期ではプラセボ IV 群で 0.5% (2/403 例：死亡及び心停止各 1 例)、本薬 200 mg IV 群で 0.4% (2/548 例：心筋梗塞及び急性心筋梗塞各 1 例) に、維持期では本薬 200 mg SC Q4W 群で 0.5% (1/199 例：出血性卒中) に認められたが、その他の群では認められなかった。このうち、導入期の本薬 200 mg IV 群の心筋梗塞 1 例は副作用とされ、投与中止されたが、転帰は回復であった。

以上より、心血管系事象について、UC 患者において新たな安全性上の懸念は認められていないと考える。

機構は、申請者の説明は妥当であり、UCO3001 試験の結果から心血管系事象の発現リスクについて安全性上の懸念は示されていないことから、現時点で添付文書での注意喚起は不要と考える。

7.R.3.2.5 好中球数減少について

申請者は、好中球数減少について、以下のように説明した。

UCO3001 試験の導入期及び維持期における好中球数減少²⁸⁾ の発現割合は、それぞれ表 38 及び表 39 のとおりであり、プラセボ群と本薬各群との間で発現割合に大きな差異は認められなかった。また、重篤あるいは投与中止に至った好中球数減少はいずれの群においても認められなかった。

表 38 導入期における好中球数減少の発現状況（導入試験①及び②併合、ATSAS）

	プラセボ IV 群 (403 例)	本薬 200 mg IV 群 (548 例)	本薬 400 mg IV 群 (111 例)
好中球数減少	1.5 (6)	1.8 (10)	4.5 (5)
好中球数減少	0.2 (1)	1.1 (6)	1.8 (2)
白血球減少症	0.5 (2)	0.2 (1)	1.8 (2)
好中球減少症	0.2 (1)	0.5 (3)	0.9 (1)
全血球数減少	0	0	0.9 (1)
白血球数減少	0.2 (1)	1.3 (7)	0
骨髄抑制	0.2 (1)	0	0

MedDRA/J ver. 26.0、発現割合%（例数）

²⁷⁾ 以下の基準に該当する事象を臨床試験のチームとは独立した盲検下の医師がレビューし、MACE と確定した事象

- MedDRA SMQ で「中枢神経系出血および脳血管性損傷に伴う状態（狭義及び広義）」、「虚血性中枢神経系血管障害（狭義）」及び心筋梗塞（狭義及び広義）」に該当する事象
- MedDRA PT で「トロポニン異常」及び「トロポニン I 異常」に該当する事象
- 全ての死亡

²⁸⁾ MedDRA SMQ で「造血障害による血球減少症」に該当する事象のうち、好中球減少症に関連する有害事象

表 39 維持期における好中球数減少の発現状況（維持試験、無作為化 ATAS）

	プラセボ SC 群 ^{a)} (203 例)	本薬 100 mg SC Q8W 群 ^{a)} (197 例)	本薬 200 mg SC Q4W 群 (199 例)
好中球数減少	3.0 (6)	2.5 (5)	3.5 (7)
白血球減少症	1.0 (2)	1.0 (2)	2.0 (4)
好中球減少症	2.5 (5)	1.0 (2)	1.5 (3)
白血球数減少	0	1.5 (3)	0.5 (1)
好中球数減少	0	1.0 (2)	0.5 (1)

MedDRA/J ver. 26.0、発現割合%（例数）

a) 本薬 200 mg SC Q4W に用量調節した被験者では、用量調節前までのデータ

以上より、好中球数減少について、UC 患者において新たな安全性上の懸念は認められていないと考える。

機構は、申請者の説明は妥当であり、UCO3001 試験の結果から好中球数減少のリスクについて安全性上の懸念は示されていないことから、現時点で添付文書での特段の注意喚起は不要と考える。

7.R.3.2.6 悪性腫瘍について

申請者は、悪性腫瘍について、以下のように説明した。

UCO3001 試験において、悪性腫瘍²⁹⁾ は、導入試験①の本薬 200 mg IV 群で 1 例（基底細胞癌）、導入試験②の本薬 200 mg IV 群で 2 例（扁平上皮癌及び基底細胞癌各 1 例）、維持試験のプラセボ SC 群で 5 例（乳癌及び基底細胞癌各 2 例、皮膚有棘細胞癌 1 例）、本薬 200 mg SC Q4W 群で 1 例（直腸腺癌）、非無作為化プラセボ SC 群で 1 例（乳癌）、非無作為化本薬 200 mg SC Q4W 群で 1 例（腎明細胞癌）に認められた。維持試験の本薬 200 mg SC Q4W 群の直腸腺癌 1 例については、副作用とされ、その他の事象については副作用とはされなかった。また、UCO3001 試験及び UC 患者を対象とした海外第 II 相試験（CINTO1959UCO2002 試験）併合解析における悪性腫瘍の発現頻度 [95%CI]（件/100 人・年）は、プラセボ併合群（546 例）で 1.38 [0.38, 3.55]、本薬併合群（968 例）で 1.10 [0.50, 2.09] であったが、米国立衛生研究所 SEER データベース（2023）を用いて SIR³⁰⁾ [95%CI] を算出したところ、プラセボ併合群で 2.29 [0.28, 8.26]、本薬併合群で 1.54 [0.42, 3.94] であった。

以上より、悪性腫瘍について、UC 患者において新たな安全性上の懸念は認められていないと考える。

機構は、UC 患者を対象とした臨床試験の結果からは、本薬による明確な悪性腫瘍の発現リスクは示されていないものの、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されることで悪性腫瘍が発現・増悪する可能性は否定できないことから、UC においても添付文書で既承認効能・効果と同様の注意喚起を行う必要があると考える。

7.R.3.3 抗本薬抗体について

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

UCO3001 試験の導入試験①及び②において、本薬 200 mg IV が投与され抗本薬抗体の評価が可能であった 534 例のうち、1.1%（6 例）が 12 週時までに抗本薬抗体が陽性となり、いずれの被験者も中和抗体

²⁹⁾ MedDRA SMQ で「悪性腫瘍（狭義）」に該当する事象

³⁰⁾ 本薬の臨床試験での発現割合と、年齢、性別及び人種で調整した一般的な米国人集団での予測発現率の比

陽性ではなかった。また、維持試験の本薬投与群で抗本薬抗体の評価が可能であった 523 例のうち、11.7% (61 例) が抗本薬抗体陽性であり、2.1% (11 例) が中和抗体陽性であった。

抗本薬抗体が本薬の安全性に及ぼす影響について、導入試験①及②の本薬投与群における静脈内投与後 1 時間以内に発現した有害事象は、抗本薬抗体陽性例 (6 例) では認められず、抗本薬抗体陰性例で 1.7% (9/528 例) に認められ、抗本薬抗体の明確な影響は認められなかった。また、維持試験の本薬投与群における注射部位反応は、抗本薬抗体陽性例で 14.3% (5/35 例)、抗本薬抗体陰性例で 4.1% (13/317 例) に 44 週までに認められ、抗本薬抗体の明確な影響は認められなかった。ただし、各有害事象が認められた被験者が限られていたため、各有害事象に対する抗本薬抗体の影響は明確に結論付けることはできなかった。

抗本薬抗体が本薬の有効性に及ぼす影響について、導入試験②における 12 週時の臨床的寛解の達成割合は、抗本薬抗体陽性例で 33.3% (2/6 例)、抗本薬抗体陰性例で 24.6% (104/422 例) であり、抗本薬抗体発現の有無で大きな差異は認められなかった。また、維持試験の無作為化された集団における 44 週時の臨床的寛解の達成割合は、抗本薬抗体陽性例で 42.9% (15/35 例)、抗本薬抗体陰性例で 47.0% (149/317 例) であり、抗本薬抗体の有無で大きな差異は認められなかった。

機構は、UCO3001 試験の結果からは、抗本薬抗体の有無により本薬の安全性及び有効性に明らかな影響は認められておらず、抗本薬抗体が臨床的に問題となる可能性は示されていないことから、現時点で新たな注意喚起は不要と考える。

7.R.4 臨床的位置付けについて

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。

UC の主な治療目標は、寛解の導入と維持、QOL の改善、ステロイド長期使用の回避及び癌化リスクの最小化である。UC の治療薬としては、5-ASA 製剤やステロイド、免疫調節薬 (6-メルカプトプリン及びアザチオプリン) が用いられ、これらの薬剤で効果不十分又は寛解を維持できなかった場合、ADT (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 $\alpha 4\beta 7$ インテグリン抗体：ベドリズマブ (遺伝子組換え) 及び抗 IL-12/23 p40 抗体：ウスティキマブ (遺伝子組換え)〉又は JAK 阻害薬〈トファシチニブ、ウパダシチニブ、フィリゴチニブ〉等) が用いられる。しかしながら、ADT による治療では 1/3 の患者で効果が認められず (一次無効)、ADT で寛解が認められた UC 患者でもその 10% で治療期間中に治療効果が減弱する (二次無効)。一次無効又は二次無効の UC 患者は、治療方法の変更や用量調整が必要となり、既存治療や ADT で効果不十分又は不耐の UC 患者に対し、治療効果が長期間持続し良好な安全性プロファイルを有する新たな治療選択肢が求められている。

本薬は、IL-23 の p19 サブユニットと高い特異性及び親和性で結合する完全ヒト型免疫グロブリン G1 λ 抗体であり、同様の作用機序の UC 治療薬として、ミリキズマブ (遺伝子組換え) 及びリサンキズマブ (遺伝子組換え) が承認されている。

既存治療で効果不十分な中等症から重症の UC 患者を対象に実施した国際共同第 II/III 相試験 (UCO3001 試験) において、本薬の寛解導入効果及び維持効果が示され (7.R.2 参照)、安全性については臨床特設問題となる点は認められなかった (7.R.3 参照)。さらに、日本人集団でも有効性及び安全性について全体集団と同様の傾向が認められた。

したがって、本薬は、既存治療で効果不十分な中等症及び重症の UC 患者に対する治療選択肢の一つとなると考える。

機構は、UCO3001 試験のデザインと、当該試験で認められた本薬の有効性（7.R.2 参照）及び安全性（7.R.3 参照）を踏まえると、申請者が説明した本薬の UC 治療上の位置付けは妥当であり、本薬は既承認の他の ADT と同様に、既存治療で効果不十分な中等症から重症の UC 患者に対する治療選択肢の一つになると考える。

7.R.5 効能・効果について

機構は、本薬の効能・効果について、以下のように考える。

国際共同第 II/III 相試験（UCO3001 試験）において、既存治療で効果不十分な中等症から重症の UC 患者に対する本薬の寛解導入効果及び維持効果がそれぞれ示され（7.R.2 参照）、認められた有効性を踏まえると本薬の安全性（7.R.3 参照）は許容可能と判断できる。

本薬 IV 製剤の効能・効果は、UCO3001 試験の導入試験②において寛解導入効果が検証されたことを踏まえると、承認申請のとおり、「中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）」とすることが妥当である。

本薬 SC 製剤の効能・効果は、UCO3001 試験の維持試験において本薬 IV 投与により臨床的改善に至った患者を無作為化して維持効果が示されたことを踏まえると、承認申請のとおり、「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・除外基準を踏まえると、申請時の添付文書（案）のとおり、効果・効能に関連する注意において、「過去の治療において、他の薬物療法（ステロイド、アザチオプリン等）などの適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与する」旨を注意喚起することが適切である。

7.R.6 用法・用量について

7.R.6.1 導入期の用法・用量について

申請者は、導入期の用法・用量について、以下のように説明した。

国際共同第 II/III 相試験（UCO3001 試験）の導入試験①の中間解析結果で、12 週時に本薬 200 mg IV 群及び 400 mg IV 群のいずれの用量でもプラセボ IV 群との比較で有効性が認められ、安全性上の懸念も認められなかった（7.1.1 参照）。導入試験①において、本薬 200 mg IV を上回る本薬 400 mg IV の明らかな臨床的ベネフィットは示されなかったことから、導入試験②では、導入期の用量として 200 mg IV を選択した。導入試験②では、主要評価項目である 12 週時の臨床的寛解達成割合で臨床学的に意味のある差が認められ、ほとんどの重要な副次評価項目についても、プラセボ IV 群との比較で本薬 200 mg IV 群で臨床的に意味のある有効性が認められた（7.R.2.1 参照）。また、認められた有効性を踏まえると本薬の安全性（7.R.3 参照）は許容可能であった。さらに、導入試験①及び②を併合した曝露－反応解析において、曝露－反応関係が認められたものの（6.2.6 参照）、200 mg IV 及び 400 mg IV の用量間では有効性に明らかな差異は認められなかった。加えて、導入試験①及び②の日本人集団における有効性は、いずれの試験でも全体集団と同様の傾向であり、安全性についても、全体集団の安全性プロファイルと同様で、日本人集団特有の懸念は認められなかった。

以上の結果を踏まえ、導入期における用法・用量は導入試験②に準じ、本薬 200 mg を 4 週間隔で 3 回（初回、4 週後、8 週後）静脈内投与すると設定した。

機構は、以下のように考える。

UCO3001 試験における導入試験②で得られた本薬のリスクベネフィットバランスは良好であり、日本人部分集団の成績との一貫性も示されたと判断できることから（7.R.2.1 参照）、本邦における導入期の用法・用量として、本薬 200 mg IV を 4 週間隔で 3 回投与と設定することは可能と考える。

7.R.6.2 維持期の用法・用量について

申請者は、維持期の用法・用量について、以下のように説明した。

UCO3001 試験の維持試験の結果から、本薬 200 mg SC Q4W 及び本薬 100 mg SC Q8W の意義のある有効性が示された。また、両維持投与レジメンの安全性プロファイルはレジメン間で同様かつ良好であり、プラセボ SC と比べ臨床的に大きな問題となる傾向はなかった。日本人集団での両維持投与レジメンの有効性は全体集団と同様であり、安全性プロファイルについても日本人集団特有の懸念は認められなかった。

維持試験における本薬 100 mg SC Q8W 群と本薬 200 mg SC Q4W 群の有効性について、44 週時の臨床的寛解の達成割合（表 26）及び組織学的粘膜治癒の達成割合（表 27）は、本薬 100 mg SC Q8W 群と比較して本薬 200 mg SC Q4W 群の方が数値的に高かった他、44 週時の臨床的寛解の維持の達成割合についても同様の傾向が認められた（表 40）。

表 40 維持試験における 44 週時の臨床的寛解の維持の達成割合

	無作為化 FAS			無作為化 ATAS		
	プラセボ SC 群	本薬 100 mg SC Q8W 群	本薬 200 mg SC Q4W 群	プラセボ SC 群	本薬 100 mg SC Q8W 群	本薬 200 mg SC Q4W 群
44 週時の臨床的寛解 の維持の達成割合 ^{a)}	33.9 (20/59)	60.6 (40/66)	72.5 (50/69)	30.3 (20/66)	60.6 (43/71)	70.3 (52/74)
プラセボ IV 群との差 [95%CI] ^{b)}		25.9 [9.2, 42.5]	38.4 [22.7, 54.1]		29.5 [13.8, 45.3]	39.8 [24.7, 54.8]

割合%（達成例数/評価例数）、欠測は未達成として補完

a) 維持試験開始時に臨床的寛解を達成していた被験者における、44 週時の臨床的寛解の達成割合

b) 維持試験開始時の臨床的寛解（達成、未達成）及び導入試験①・②での投与群（本薬 400 mg IV 群、本薬 200 mg IV 群、プラセボ IV/本薬 200 mg IV 群）を層別因子とした CMH 法

また、部分集団解析において、病型が「全大腸炎型」の集団では本薬 100 mg SC Q8W 群と比較して本薬 200 mg SC Q4W 群の方が 44 週時の臨床的寛解の達成割合が高い傾向が認められ（表 28）、炎症バイオマーカーが高値（CRP が 3 mg/L 超及び便中カルプロテクチン濃度が 250 mg/kg 超）であった集団でも同様であった（表 41）。

表 41 維持試験におけるベースラインの炎症性バイオマーカー別の 44 週時の臨床的寛解の達成割合

		無作為化 FAS			無作為化 ATAS		
		プラセボ SC 群 (190 例)	本薬 100 mg SC Q8W 群 (188 例)	本薬 200 mg SC Q4W 群 (190 例)	プラセボ SC 群 (201 例)	本薬 100 mg SC Q8W 群 (199 例)	本薬 200 mg SC Q4W 群 (199 例)
CRP	3 mg/L 以下	21.3 (27/127)	52.8 (66/125)	50.7 (68/134)	20.3 (27/133)	52.6 (70/133)	51.1 (71/139)
	3 mg/L 超	14.3 (9/63)	30.2 (19/63)	48.2 (27/56)	14.7 (10/68)	30.3 (20/66)	45.0 (27/60)
便中カルプロ テクチン濃度	250 mg/kg 以下	26.7 (23/86)	56.0 (47/84)	56.7 (51/90)	25.3 (23/91)	54.3 (50/92)	55.8 (53/95)
	250 mg/kg 超	11.8 (12/102)	37.6 (38/101)	43.3 (42/97)	12.0 (13/108)	38.5 (40/104)	42.6 (43/101)

割合% (達成例数/評価例数)、欠測は未達成として補完

さらに、曝露－反応解析より、4 つの評価項目（維持期 44 週時の臨床的寛解、臨床的改善、内視鏡的治癒、組織学的粘膜治癒）で、正の曝露－反応関係が認められ、これらの評価項目について、導入試験①及び②のベースライン時に全大腸炎型 UC であった被験者では、本薬 100 mg SC Q8W 群と比較して 200 mg SC Q4W 群で高い有効性が示唆された。

以上より、本薬 100 mg SC Q8W 及び 200 mg SC Q4W のいずれによっても意味のある維持効果が確認された一方で、一部の有効性評価項目や部分集団では本薬 100 mg SC Q8W 群と比べて本薬 200 mg SC Q4W 群で数値的に上回る項目もあったことを踏まえ、維持療法の標準的な用法・用量は本薬 100 mg を 8 週間隔で皮下投与すると設定し、患者の状態に応じて、本薬 200 mg を 4 週間隔で皮下投与することも可能と設定することが適切と考える。

機構は、以下のように考える。

維持試験の成績から、本薬 100 mg SC Q8W によって臨床的に意義のある有効性は期待でき（7.R.2.2 参照）、安全性については、プラセボ SC 群に比べて本薬 100 mg SC Q8W 群で臨床的に問題となる傾向は認められなかった（7.R.3 参照）。したがって、維持期における標準用法・用量を本薬 100 mg を 8 週間隔で皮下投与すると設定することは妥当である。

本薬 200 mg SC Q4W については、多くの有効性評価項目で効果の大きさは本薬 100 mg SC Q8W 群と同程度であったものの（表 26 及び表 27）、本薬 100 mg SC Q8W 群に比べ本薬 200 mg SC Q4W 群の方が点推定値が高い評価項目もあり（表 40）、一部の部分集団（全大腸炎型の集団や炎症性バイオマーカーが高値の集団）では本薬 200 mg SC Q4W は本薬 100 mg SC Q8W 群より有効性が高い傾向が示唆されている（表 28 及び表 41）。また、導入試験①及び②の 12 週時には臨床的改善には至らなかった被験者に対する本薬 200 mg SC Q4W 投与により半数以上の患者で 24 週時に臨床的改善を達成した（7.R.6.3 参照）。安全性についても、プラセボ SC 群及び本薬 100 mg SC Q8W 群に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.3 参照）。以上を踏まえると、本薬 200 mg SC Q4W により追加のベネフィットを得られる集団もいると考えられることから、患者の状態に応じて、本薬 200 mg を 4 週間隔で皮下投与することも可能である。

7.R.6.3 治療継続を判断する時期について

申請者は、本薬で効果が不十分であった場合の治療継続を判断する時期について、以下のように説明した。

導入試験①及び②では、主要評価項目の評価を 12 週時に行い、臨床的改善が認められた被験者は維持試験に移行した。一方で、本薬 200 mg IV 又は 400 mg IV 群で 12 週時に臨床的改善を達成できなかった

被験者は、維持試験には移行せず本薬 200 mg SC Q4W を投与され、24 週時に再評価が行われた。24 週時の主な有効性評価項目の結果は表 42 のとおりであり、半数以上の被験者で 24 週時に臨床的改善を達成した。

表 42 本薬による導入療法 12 週時に臨床的改善を達成しなかった被験者における
本薬 200 mg SC Q4W 継続投与 24 週時の主な有効性評価項目の結果（導入試験①及び②、ATAS）

	導入試験①		導入試験②
	本薬 200 mg IV 群 (38 例)	本薬 400 mg IV 群 (41 例)	本薬 200 mg IV 群 (129 例)
24 週時の臨床的寛解の達成割合	10.5 (4)	9.8 (4)	10.9 (14)
24 週時の臨床的改善の達成割合	57.9 (22)	51.2 (21)	55.0 (71)
24 週時の内視鏡的治癒の達成割合	15.8 (6)	17.1 (7)	14.0 (18)
24 週時の組織学的粘膜治癒の達成割合	15.8 (6)	9.8 (4)	11.6 (15)
24 週時の内視鏡的正常化の達成割合	2.6 (1)	7.3 (3)	6.2 (8)

割合% (例数)

また、24 週時に臨床的改善を達成した被験者は維持試験への移行が可能とされており、125 例³¹⁾ が維持試験の非無作為化本薬 200 mg SC Q4W 群に組み入れられた。非無作為化本薬 200 mg SC Q4W 群における 44 週時の臨床的寛解の達成割合は、29.6% (37/125 例) であり、導入試験①及び②の 12 週時に臨床的改善を達成した被験者が組み入れられた無作為化本薬 200 mg SC Q4W 群 (49.2%) に比べて低かった。この要因について、患者背景について検討したところ、12 週時には臨床的改善が認められず 24 週時に臨床的改善を達成した集団では、12 週時に臨床的改善を達成した集団に比べて、導入試験及び維持試験のベースライン時の UC の重症度及び疾患活動性が高く、ADT failure の割合も高かったことから、一般的に治療に難渋することが予想される集団であったことが一因と考える。このような背景因子を有する集団においても 44 週時に一定の有効性が認められていることを踏まえると、導入期 12 週時に臨床的改善に至らなかった場合でも、本薬による治療を継続することにより、臨床的なベネフィットは期待できると考える。

以上より、本薬の治療継続を判断する時期として、本薬投与開始 24 週時までに臨床的改善が認められない場合は本薬の投与継続の必要性を検討するよう、添付文書で注意喚起する。

機構は、以下のように考える。

導入試験①及び②の 24 週時の結果より、導入期 12 週時に臨床的改善を達成しなかった場合に、本薬 200 mg SC Q4W を 12 週間投与した結果、半数以上の被験者で 24 週時に臨床的改善を達成した (表 42)。この結果を踏まえると、本薬 200 mg IV (0 週、4 週、8 週) による導入療法後の 12 週時点で改善が認められていない場合でも、本薬 200 mg SC Q4W をさらに 12 週間投与し、本薬投与開始 24 週時に臨床的改善が認められない場合は他の治療法への切替えを考慮するよう注意喚起するとの申請者の考えは妥当である。

7.R.6.4 維持期における効果減弱時の用量調節について

申請者は、維持期における効果減弱時の対応について、以下のように説明した。

UCO3001 試験の維持試験（無作為化 ATAS）において、本薬 100 mg SC Q8W 群の被験者 199 例中 23 例に再燃が認められ、本薬 200 mg SC Q4W への用量調節が行われた。当該 23 例における、用量調節 12

³¹⁾ 導入試験①及び②の最終解析に用いた内視鏡所見サブスコアは中央判定に基づいているが、導入試験①及び②から維持試験に移行する際の臨床的改善達成の判定に用いた内視鏡所見サブスコアは各施設判定に基づいているため、導入試験①及び②から維持試験に移行した被験者数 (125 例) と表 42 の 24 週時の臨床的改善の達成例数の合計 (114 例) に差が生じている。

週後の症候的改善及び症候的寛解の達成割合 [95%CI] は、それぞれ 60.9 [38.5, 80.3] % (14/23 例) 及び 34.8 [16.4, 57.3] % (8/23 例) であり、一定の改善傾向が示唆された。また、無作為化 FAS においても、同様の結果が得られた (症候的改善の達成割合 : 57.9 [33.5, 79.8] % (11/19 例)、症候的寛解の達成割合 : 26.3 [9.2, 51.2] % (5/19 例))。安全性については、本薬 100 mg SC Q8W から本薬 200 mg SC Q4W への用量調節が行われた 23 例において、有害事象は 60.9% (14 例)、重篤な有害事象は 4.3% (1 例 : 肛門膿瘍)、投与中止に至った有害事象は 13.0% (3 例 : 潰瘍性大腸炎、肛門膿瘍及び注射部位過敏反応各 1 例) に認められた。以上より、本薬を 100 mg SC Q8W で維持投与されている UC 患者に再燃が認められた場合、200 mg SC Q4W に増量することで、症状を改善できることが示唆され、用量調節した被験者における安全性は用量調節しなかった被験者 (表 30) と同様であった。なお、効果減弱時の本薬の再導入に関するデータはなく、本薬の再導入で実際に効果が得られるかは不明である。

機構は、以下のように考える。

維持試験の本薬 100 mg SC Q8W 群で再燃が認められた被験者は限られているものの、本薬 100 mg SC Q8W から本薬 200 mg SC Q4W への増量により、一定の改善傾向が示唆された。また、安全性についても増量しなかった被験者と大きな差異は認められなかった。本薬 100 mg SC Q8W 群と比較して本薬 200 mg SC Q4W 群で高い有効性を期待できる集団もいると考えられること (7.R.6.2 参照) も踏まえると、本薬 100 mg SC Q8W 投与時に効果が減弱した場合に本薬 200 mg SC Q4W へ増量することは可能である。なお、効果減弱時の本薬の再導入については、臨床試験で検討されておらず実際に効果が得られるか不明であることから、推奨できない。

7.R.6.5 既存の UC 治療薬との併用について

申請者は、本薬と既存の UC 治療薬との併用について、以下のように説明した。

既存の UC 治療薬のうち、生物学的製剤及び JAK 阻害剤については、臨床試験において本薬を併用した際の有効性及び安全性は確認されていないことから、本薬と他の生物学的製剤及び JAK 阻害剤との併用は避けるよう添付文書で注意喚起すべきと考える。

ステロイド及び免疫調節薬との併用については、UCO3001 試験の導入試験①及び②では、ベースライン時にこれらの薬剤を使用していた場合は継続可能とし、維持試験では、ベースライン時にステロイドを使用していた場合は漸減を開始、免疫調節薬を併用していた場合は継続可能と規定していた。導入試験②及び維持試験におけるベースライン時のステロイド又は免疫調節薬の使用の有無別の有効性は、表 25 及び表 28 のとおりであり、いずれの試験においてもステロイド又は免疫調節薬の使用の有無により本薬の有効性に差異は認められなかった。安全性について、導入期及び維持期におけるベースラインのステロイド又は免疫調節薬使用の有無別の有害事象の発現状況は表 43 及び表 44 のとおりであり、臨床的に問題となるような違いは認められなかった。以上より、本薬とステロイド及び免疫調節薬との併用に、特に問題はなく、添付文書における注意喚起は不要と考える。

表 43 導入期におけるベースラインのステロイド及び免疫調節薬の使用の有無別の有害事象の発現状況（導入試験①及び②併合、ATSAS）

	プラセボ IV 群 (403 例)	本薬 200 mg IV 群 (548 例)	本薬 400 mg IV 群 (111 例)
ベースラインのステロイドの使用			
あり	51.5 (87/169)	48.7 (113/232)	50.0 (23/46)
なし	50.4 (118/234)	48.4 (153/316)	47.7 (31/65)
ベースラインの免疫調節薬の使用			
あり	46.6 (34/73)	43.1 (53/123)	53.6 (15/28)
なし	51.8 (171/330)	50.1 (213/425)	47.0 (39/83)

発現割合%（発現例数/評価例数）

表 44 維持期におけるベースラインのステロイド及び免疫調節薬の使用の有無別の有害事象の発現状況（維持試験、無作為化 ATSAS）

	プラセボ SC 群 ^{a)} (203 例)	本薬 100 mg SC Q8W 群 ^{a)} (197 例)	本薬 200 mg SC Q4W 群 (199 例)
ベースラインのステロイドの使用			
あり	73.5 (61/83)	65.8 (52/79)	69.6 (55/79)
なし	65.8 (79/120)	66.9 (79/118)	70.8 (85/120)
ベースラインの免疫調節薬の使用			
あり	58.3 (28/48)	68.2 (30/44)	62.8 (27/43)
なし	72.3 (112/155)	66.0 (101/153)	72.4 (113/156)

発現割合%（発現例数/評価例数）

a) 本薬 200 mg SC Q4W に用量調節した被験者では、用量調節前までのデータ

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又は JAK 阻害剤との併用を避けるよう添付文書で注意喚起すること、本薬とステロイド及び免疫調節薬との併用は可能として特段の注意喚起はしないことは妥当と考える。

7.R.6.6 自己投与について

申請者は、日本人 UC 患者における自己投与時の安全性及び有効性について、以下のように説明した。

UCO3001 試験では、維持試験 44 週時以降に長期継続投与期が設定され、維持試験終了時と同じ用法・用量で治験薬の投与を継続した。長期継続投与期では、被験者が自己投与を希望し、かつ、適切なトレーニングを受けた場合、被験者による在宅自己投与を可能とした³²⁾。その結果、長期継続投与期において、日本人被験者 5 例で本薬の自己投与が実施され、本薬自己投与例における血清中本薬濃度及び Mayo スコアの推移は表 45 のとおりであった。また、本薬自己投与例において、有害事象は 80.0% (4/5 例)、自己投与時の注射部位反応²⁴⁾は 40.0% (2/5 例)に認められたが、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。以上より、適切なトレーニングを実施した上で医師が適切と判断した場合は、本薬皮下投与時の自己投与は可能と考える。

表 45 本薬自己投与例における血清中本薬濃度及び Mayo スコアの推移（UCO3001 試験長期継続投与期、日本人集団）

	維持試験 44 週時 (5 例)	1 回目の自己 投与 4 週後 (5 例)	2 回目の自己 投与 4 週後 (5 例)
血清中本薬濃度 (µg/mL)	13.15±5.066	10.76 ±4.481	8.94±6.113
Mayo スコア			
便回数サブスコア	0.6±0.55	1.0±1.22	1.2±1.10
直腸出血サブスコア	0±0.00	0.4±0.89	0.4±0.89

平均値±標準偏差

³²⁾ 自己投与はいずれの群でも 8 週間隔で実施し、本薬 100 mg SC Q8W 群ではプラセボ投与時に自己投与を実施したため、本薬の自己投与は本薬 200 mg SC Q4W 群でのみ実施された。

機構は、本薬の自己投与を行った被験者から得られた試験成績を踏まえると、自己投与切替え後に本薬の有効性、安全性及び薬物動態に大きな問題は認められておらず、適切な患者を選択して十分な指導を行った上であれば、本薬の自己投与によっても UCO3001 試験で得られた有効性及び安全性を維持されるものと考ええる。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後の検討事項について、以下のように説明した。

本薬の既承認効能・効果のリスク管理計画では、重要な特定されたリスクとして、「重篤な感染症」及び「重篤な過敏症」、重要な潜在的リスクとして、「悪性腫瘍」、「免疫原性」、「好中球数減少」及び「心血管系事象」が設定されており、特定使用成績調査（長期）を実施中である。UCO3001 試験の成績から、UC 患者において新たな安全性上の懸念は認められず、これらの重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクについて、製造販売後に明らかにすべき懸念事項はないと考えることから、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、7.R.3 における検討を踏まえ、「肝障害」については、本薬のリスクベネフィットバランスに影響を及ぼす可能性があるが、臨床試験での検討からは懸念が払しょくできないため、製造販売後調査等で引き続き情報収集する必要があると考える。最終的な製造販売後調査等の要否については、専門協議を踏まえ判断することとする。

7.R.8 小児開発について

申請者は、現在、2 歳以上 18 歳未満の小児における、中等症から重症の活動期 UC 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（CNT01959PUC3001 試験）を実施中である。

機構は、以下のように考える。

小児における UC の罹患状況等を踏まえると、小児 UC 患者に対する本薬の開発は必要であり重要と判断する。

2 歳以上 18 歳未満の UC 患者を対象とした本薬の開発計画は、機構の対面助言（対面助言番号：P-XXXXXXXXXX）において確認済みであることから、「成人を対象とした医薬品の開発期間中に行う小児用医薬品の開発計画の策定について」（令和 6 年 1 月 12 日付け 医薬薬審発 0112 第 3 号）に基づき確認されたものと判断する。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.1-4）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料

に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告(1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の既存治療で効果不十分な中等症から重症の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。また、製剤は劇薬に該当すると判断する。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える。

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

以上

審査報告 (2)

令和 7 年 2 月 5 日

申請品目

[販 売 名] ①トレムフィア点滴静注 200 mg、②同皮下注 200 mg シリンジ、③同皮下注 200 mg ペン、④同皮下注 100 mg シリンジ
[一 般 名] グセルクマブ (遺伝子組換え)
[申 請 者] ヤンセンファーマ株式会社
[申請年月日] 令和 6 年 4 月 25 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性及び安全性について

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

1.2 効能・効果について

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

機構は、本薬の効能・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] (今回の申請に関する部分のみ抜粋)

トレムフィア点滴静注 200 mg :

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

トレムフィア皮下注 200 mg シリンジ、同皮下注 200 mg ペン、同皮下注 100 mg シリンジ :

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

[効能・効果に関連する注意] (今回の申請に関する部分のみ抜粋)

トレムフィア点滴静注 200 mg、同皮下注 200 mg シリンジ、同皮下注 200 mg ペン、同皮下注 100 mg シリンジ :

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

1.3 用法・用量について

専門協議において、審査報告(1)の「7.R.6 用法・用量について」に記載した用法・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、本薬の用法・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] (今回の申請に関する部分のみ抜粋)

トレムフィア点滴静注 200 mg :

通常、成人にはグセルクマブ（遺伝子組換え）として、1回 200 mg を初回、4 週後、8 週後に点滴静注する。

トレムフィア皮下注 200 mg シリンジ、同皮下注 200 mg ペン、同皮下注 100 mg シリンジ :

通常、成人にはグセルクマブ（遺伝子組換え）として、点滴静注製剤による導入療法終了 8 週後から、1回 100 mg を 8 週間隔で皮下投与する。なお、患者の状態に応じて、点滴静注製剤による導入療法終了 4 週後以降に、1回 200 mg を 4 週間隔で皮下投与することもできる。

[用法・用量に関連する注意] (今回の申請に関する部分のみ抜粋)

トレムフィア点滴静注 200 mg :

- 維持療法については、本剤の 3 回目投与の 8 週後から、グセルクマブ（遺伝子組換え）皮下投与用製剤の投与を開始すること。なお、患者の状態に応じ、本剤 3 回目投与の 4 週後から皮下投与用製剤の投与を開始することもできる（維持療法における用法・用量は、グセルクマブ（遺伝子組換え）皮下投与用製剤の電子添文を参照すること）。
- 本剤と他の生物製剤、ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤又はスフィンゴシン 1-リン酸（S1P）受容体調節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。

トレムフィア皮下注 200 mg シリンジ、同皮下注 200 mg ペン、同皮下注 100 mg シリンジ :

〈効能共通〉

- 本剤と他の生物製剤、ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤又はスフィンゴシン 1-リン酸（S1P）受容体調節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。

〈潰瘍性大腸炎〉

- グセルクマブ（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、グセルクマブ（遺伝子組換え）の投与開始後 24 週まで（寛解導入療法期を含む）に治療反応がない場合、他の治療法への切替えを考慮すること。

1.4 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告(1)の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項に記載した、「肝障害」については製造販売後調査等で引き続き情報収集する必要があるとの機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、本薬による「肝障害」のリスクについて製造販売後調査等で評価するよう申請者に求めたところ、申請者は、「肝障害」の発現状況を検討するため製造販売後データベース調査を実施すると回答した。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画(案)について、表46に示す安全性検討事項を設定すること、表47に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

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

表46 医薬品リスク管理計画(案)における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
- 重篤な感染症 - 重篤な過敏症	- 悪性腫瘍 - 免疫原性 - 好中球数減少 - 心血管系事象 - 肝障害	なし
有効性に関する検討事項		
なし		

(下線部追加)

表47 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
- 市販直後調査(潰瘍性大腸炎) - 特定使用成績調査(長期)(尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症) - 特定使用成績調査(長期)(掌跖膿疱症) - 製造販売後データベース調査(潰瘍性大腸炎)	- 市販直後調査による情報提供(潰瘍性大腸炎) - 医療従事者向け資料(適正使用ガイド)の作成と提供 - 適正使用に関する納入前の確実な情報提供(尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、掌跖膿疱症)

(下線部追加)

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下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・用量を以下のとおりとし、承認して差し支えないと判断する。トレムフィア点滴静注 200 mg は新投与経路医薬品であることから、再審査期間は 6 年と設定することが適切と判断する。トレムフィア皮下注 200 mg シリンジ、同皮下注 200 mg ペン、同皮下注 100 mg シリンジは、トレムフィア点滴静注 200 mg の投与後に使用する薬剤であることから、トレムフィア点滴静注 200 mg と同様に、再審査期間は 6 年と設定することが適切と判断する。いずれの品目も生物由来製品に該当し、製剤は劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

トレムフィア点滴静注 200 mg :

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

トレムフィア皮下注 200 mg シリンジ、同皮下注 200 mg ペン、同皮下注 100 mg シリンジ :

中等症から重症の潰瘍性大腸炎の維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

[用法・用量]

トレムフィア点滴静注 200 mg：

通常、成人にはグセルクマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200 mg を初回、4 週後、8 週後に点滴静注する。

トレムフィア皮下注 200 mg シリンジ、同皮下注 200 mg ペン：

通常、成人にはグセルクマブ（遺伝子組換え）として、点滴静注製剤による導入療法終了 8 週後から、1 回 100 mg を 8 週間隔で皮下投与する。なお、患者の状態に応じて、点滴静注製剤による導入療法終了 4 週後以降に、1 回 200 mg を 4 週間隔で皮下投与することもできる。

トレムフィア皮下注 100 mg シリンジ：

〈尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、掌跖膿疱症〉

通常、成人にはグセルクマブ（遺伝子組換え）として、1 回 100 mg を初回、4 週後、以降 8 週間隔で皮下投与する。

〈潰瘍性大腸炎〉

通常、成人にはグセルクマブ（遺伝子組換え）として、点滴静注製剤による導入療法終了 8 週後から、1 回 100 mg を 8 週間隔で皮下投与する。なお、患者の状態に応じて、点滴静注製剤による導入療法終了 4 週後以降に、1 回 200 mg を 4 週間隔で皮下投与することもできる。

(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
5-ASA	5-Aminosalicylate acid	5-アミノサリチル酸
ADT	Advanced therapy	—
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATAS	All treated analysis set	全投与解析対象集団
ATSAS	All treated safety analysis set	全投与安全性解析対象集団
AUC	Area under the serum concentration versus time curve	血清中濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-inf}	AUC up to infinity	投与開始時から投与後無限大時間までの AUC
C _{ave}	Average serum concentration	平均血清中濃度
CD64	Cluster of differentiation 64	白血球分化抗原 64
CI	Confidence interval	信頼区間
CL	Total clearance	全身クリアランス
C _{max}	Maximum concentration	最高血清中濃度
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	—
COVID-19	Coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CRP	C-reactive protein	C 反応性タンパク質
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
C _{trough}	Trough serum concentration	血清中トラフ濃度
ECLIA	Electrochemiluminescent immunoassay	電気化学発光免疫測定法
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
E _{max}	Maximum drug effect	最大薬効
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and drug administration	米国食品医薬品局
γ-GT	γ-Glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HLT	High level terms	高位語
IFN	Interferon	インターフェロン
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IL	Interleukin	インターロイキン
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
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
mMayo	Modified Mayo	—
PFS-U	Prefilled syringe assembled with the [REDACTED]	[REDACTED] を取り付けたプレフィルドシリンジ
PFS-Y	Prefilled syringe assembled with the [REDACTED] Autoinjector	[REDACTED] オートインジェクターを取り付けたプレフィルドシリンジ
PT	Preferred term	基本語
Q4W	Every 4 weeks	4 週間隔

Q8W	Every 8 weeks	8 週間隔
QOL	Quality of life	生活の質
SC	Subcutaneous	皮下
SEER	Surveillance, epidemiology, and end results	—
SIR	Standard incidence rate	標準化罹患比
SMQ	Standardized MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
TNF	Tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
UC	Ulcerative colitis	潰瘍性大腸炎
UCO3001 試験	—	CNT01959UCO3001 試験
V2	Volume of distribution of the central compartment	中央コンパートメントの分布容積
V3	Volume of distribution of the peripheral compartment	末梢コンパートメントの分布容積
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
ウパダシチニブ	—	ウパダシチニブ水和物
トファシチニブ	—	トファシチニブクエン酸塩
フィルゴチニブ	—	フィルゴチニブマレイン酸塩
本薬	—	グセルクマブ（遺伝子組換え）