目次

2.5.1 製品開発の根拠 4
2.5.1.1 臨床薬理学的分類，申請効能・効果及び用法・用量 4
2.5.1.2 潰瘍性大腸炎の治療の現状及びアンメットメディカルニーズ 4
2.5.1.3 潰瘍性大腸炎の治療にグセルクマブを使用する科学的根拠 6
2.5.1.4 臨床開発経緯 6
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 12
2.5.2.1 生物薬剤学的所見の要約 12
2.5.2.2 生体試料分析 12
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 14
2.5.3.1 日本人健康被験者におけるグセルクマブの薬物動態の要約 14
2.5.3.2 UC患者におけるグセルクマブの薬物動態の要約 14
2.5.3.3 免疫原性 16
2.5.3.4 バイオマーカー 16
2.5.4 有効性の概括評価 18
2.5.4.1 試験対象集団 18
2.5.4.2 試験対象集団の特性 19
2.5.4.3 統計学的手法 21
2.5.4.4 寛解導入試験（IS-2）の有効性の結果 24
2.5.4.5 寛解維持試験の有効性の結果 31
2.5.4.6 ベースライン時のmodified Mayoスコアが4の被験者 41
2.5.5 安全性の概括評価 44
2.5.5.1 薬理クラスでの安全性プロファイル 44
2.5.5.2 試験対象集団の特徴及び曝露の程度 44
2.5.5.3 有害事象 46
2.5.5.4 臨床検査値の評価 61
2.5.5.5 特別な患者集団及び状況下での安全性 66
2.5.5.6 その他の疾患患者でのグセルクマブの安全性 66
2.5.5.7 曝露-反応関係と安全性 67
2.5.5.8 抗グセルクマブ抗体が安全性に与える影響 67
2.5.5.9 世界における市販後使用経験 67
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 70
2.5.6.1 治療の背景 70
2.5.6.2 ベネフィット 70
2.5.6.3 リスク 72
2.5.6.4 推奨用法及び用量 75
2.5.6.5 ベネフィット・リスク評価 77
2.5.6.6 ベネフィット・リスクのデータ 83
2.5.7 参考文献 138

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
6-MP	6-mercaptopurine（6-メルカプトプリン）
ADA	antidrug antibody（抗薬物抗体）
ADT	advanced therapy
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）
AUC	area under the serum concentration vs time curve（血清中濃度-時間曲線下面積）
AZA	azathioprine（アザチオプリン）
CD	Crohn's Disease（クローン病）
CI	confidence interval（信頼区間）
CL	total clearance（全身クリアランス）
C_{max}	maximum observed serum concentration（最高血清中濃度）
COVID-19	Coronavirus disease 2019（新型コロナウイルス感染症）
CRP	C-reactive protein（C反応性タンパク質）
CSR	clinical study report（治験総括報告書）
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale（コロンビア自殺評価スケール）
CYP	cytochrome P450（チトクローム P450）
DDI	drug-drug interaction（薬物相互作用）
ECLIA	electrochemiluminescent immunoassay（電気化学発光免疫測定）
E_{max}	maximum drug effect（最大効果）
eDISH	evaluation of drug-induced serious hepatotoxicity
EQ-5D	EuroQol 5 dimensions descriptive system
EQ-VAS	EuroQol visual analog scale
E-R	exposure-response（曝露-反応）
FAS	Full Analysis Set（最大の解析対象集団）
HLT	high level term
IBD	inflammatory bowel disease（炎症性腸疾患）
IBDQ	Inflammatory Bowel Disease Questionnaire（炎症性腸疾患 QOL 質問票）
IFNγ	interferon gamma（インターフェロンγ）
IL	interleukin（インターロイキン）
IS-1	Induction Study 1（寛解導入試験 1）
IS-2	Induction Study 2（寛解導入試験 2）
IV	Intravenous/ly［静脈内（投与）］
JAK	Janus kinase（ヤヌスキナーゼ）
MACE	major adverse cardiovascular events（主要心血管イベント）
MCS	mental component summary
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities（国際医薬用語集）
MSD	Meso Scale Discovery（メソスケールディスカバリー）
MTX	methotrexate（メトトレキサート）
Nab	neutralizing antibody（中和抗体）
PCS	physical component summary
PK	pharmacokinetic(s)（薬物動態）
PROMIS	Patient-Reported Outcomes Measurement Information System
PROMIS-29	29-question Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (instrument)
PROMIS Fatigue SF 7a	PROMIS Fatigue 7-items Short Form
PT	preferred term（基本語）
q4w	every 4 weeks（4 週間隔）
q8w	every 8 weeks（8 週間隔）

略号又は略称	名称及び内容
QoL	quality of life（生活の質）
SC	subcutaneous/ly［皮下（投与）］
SCS	Summary of Clinical Safety（臨床的安全性）
SD	standard deviation（標準偏差）
SMQ	Standardised MedDRA Queries
SOC	system organ class（器官別大分類）
STRIDE	The Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease
$t_{1/2}$	elimination half-life（消失半減期）
TNFα	tumor necrosis factor alpha（腫瘍壊死因子 α）
UC	ulcerative colitis（潰瘍性大腸炎）
ULN	upper limit of normal（基準値上限）
VAS	visual analog scale
VTE	venous thromboembolism（静脈血栓塞栓症）
Week I-X	Week of QUASAR IS-1 or 2
Week M-X	Week of QUASAR Maintenance Study
WPAI-GH	Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire-General Health

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 臨床薬理学的分類，申請効能・効果及び用法・用量

2.5.1.1.1 臨床薬理学的分類

グセルクマブ（トレムフィア®）は，ヒトインターロイキン（IL）-23 の p19 サブユニットと高い親和性及び特異性で結合する完全ヒト型免疫グロブリン G1λ モノクローナル抗体である。グセルクマブは，解剖治療化学（ATC）分類法に基づき，IL 阻害薬に分類される（ATC 分類コード：L04AC16）。

2.5.1.1.2 申請する効能又は効果，用法及び用量

予定する効能又は効果（案），用法及び用量（案）を表 2.5.1-1 に示す。

表 2.5.1-1 申請を予定する効能又は効果（案），用法及び用量（案）

	トレムフィア点滴静注 200 mg	トレムフィア皮下注 100 mg シリンジ トレムフィア皮下注 200 mg シリンジ トレムフィア皮下注 200 mg ペン
効能又は効果（案）	中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）	中等症から重症の潰瘍性大腸炎の維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）
用法及び用量（案）	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。	通常，成人にはグセルクマブ（遺伝子え）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。

2.5.1.2 潰瘍性大腸炎の治療の現状及びアンメットメディカルニーズ

2.5.1.2.1 潰瘍性大腸炎

潰瘍性大腸炎（UC）は，消化管で慢性的な炎症が起こる原因不明の炎症性腸疾患（IBD）であり，環境的要因に対し遺伝的に感受性の高い場合に発症しやすいと考えられている（Ordás 2012; Danese 2004）。UC は青年後期及び成人初期に診断されることが最も多いが，いずれの年齢層でも発症する可能性がある（Loftus 2004）。UC 患者では，下痢，直腸出血，体重減少，腹痛，便意切迫，疲労，発熱が生じ，関節炎等の腸管外の合併症も認められる（Regueiro 2023; Ordás 2012; Caron 2023）。UC は慢性的に寛解と再燃を繰り返す特徴があり，UC 患者の 15%は入院を要する急性増悪を起こす（Willert 2008）。重症の UC 患者では，中毒性巨大結腸症や穿孔を引き起こす可能性がある（潰瘍性大腸炎・クローン病 診断基準・治療指針 令和 4 年度改訂版）。また，成人 UC 患者の約 20%が，診断後 10 年以内に結腸切除術を受ける（Van Limbergen 2008）。

2.5.1.2.2 潰瘍性大腸炎の治療の現状及びアンメットメディカルニーズ

UC の主な治療目標は，寛解の導入と維持，QoL の改善，コルチコステロイドの長期使用の回避及びがん化リスクの最小化である（Kornbluth 2010）。UC では，臨床的寛解と内視鏡的寛解を治療目標とし，各治療目標が達成できたかどうかを確認しながら適切な治療を行い，長期予後の改善を目指す treat to target ストラテジーが導入されるようになった。さらに，組織学的寛解は長期予後改善の因子の 1 つと考えられており，treat to target ストラテジーでの治療目標となる可能性がある（久松 2019）。

UC 治療薬のうち，5-ASA 製剤は，軽症から中等症の活動期 UC に対する導入療法として有効性及び安全性が示されている（IBD 診療ガイドライン 2020）。コルチコステロイドは寛解導入療法として有効であるが，安全性の懸念があり，寛解維持効果が示されていない。また，ステロイド依存性の UC 患者では，AZA 投与後に治療効果が現れるまで 3～4 カ月かかる場合がある（アザニン®錠添付文書）。コルチコステロイド又は免疫調節薬（6-MP，AZA）では，患者によっては臨床的寛解が得られても内視鏡的寛解に至らない場合がある（久松 2019）。コルチコステロイド又は免疫調節薬（6-MP，AZA）で効果不十分又は寛解を維持できなかった場合，Advanced therapy（生物学的製剤又は JAK 阻害剤等，以下 ADT）による治療が次の選択肢となる（潰瘍性大腸炎・クローン病 診断基準・治療指針 令和 4 年度改訂版）。

結腸切除術の予測因子（広い病変域，重度の疾患活動性，コルチコステロイドが早期に必要，炎症性マーカー値の上昇など）を有する患者では，入院，結腸切除及び QoL 低下のリスクが高まる可能性がある（Yarur 2011; Burisch 2017）。そのため，結腸切除のリスクが高い中等症から重症の UC 患者では，段階的に治療法を変更するのではなく，生物学的製剤による治療を早期に開始することが推奨されている（Feuerstein 2020）。

UC に対する ADT として，以下の薬剤が国内外で承認されている（久松 2019; Das 2023; Sandborn 2023）。

- TNFα 拮抗薬：インフリキシマブ，ゴリムマブ，アダリムマブ
- 抗 α4β7 インテグリン抗体製剤：ベドリズマブ
- 抗 IL-12/23p40 抗体製剤：ウステキヌマブ
- 抗 IL-23p19 抗体製剤：ミリキズマブ
- JAK 阻害剤：トファシチニブ，ウパダシチニブ，フィルゴチニブ
- 選択的スフィンゴシン-1-リン酸受容体調節薬：オザニモド，etrasimod（国内で未承認）

しかし，UC 患者の約 1/3 は，ADT で効果が認められず（一次無効），寛解が認められた UC 患者の 10%では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節が必要となる（Afzali 2023）。さらに，既承認の ADT では，重篤な感染症，結核，悪性腫瘍などの安全性上のリスクが懸念される（エンタイビオ®添付文書，オンボー®添付文書，シンポニー®添付文書，ステラーラ®添付文書，ヒュミラ®添付文書，レミケード®添付文書，スキリージ®添付文書，ゼポジア®添付文書）。

薬剤による治療以外に重症の UC 患者では，外科治療が必要な場合がある（潰瘍性大腸炎・クローン病 診断基準・治療指針 令和 4 年度改訂版）。こうした手術は QoL を低下させ，さらに回

腸嚢炎，便失禁，生殖機能障害等の合併症リスクとの関連性が認められている（Ramos-Andrade 2016; Hahnloser 2007）。

以上より，既存治療又は ADT による治療で効果不十分又は忍容性不良の 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。

2.5.1.3 潰瘍性大腸炎の治療にグセルクマブを使用する科学的根拠

グセルクマブが阻害する IL-23 は，炎症性免疫疾患を誘発することが知られているヒト $CD4^+$ IL-17 産生性 Th-17 細胞，$CD8^+$ IL-17 産生性 Tc17 細胞の増殖及び生存に影響を及ぼす制御性サイトカインである（Sewell 2022; Verstockt 2023; Ciric 2009）。また，多くの免疫性疾患の病態生理の根底にある慢性炎症に IL-23/IL-17 経路が関与すること（Ouyang 2008; Tato 2006），IBD の罹患率に IL-23/IL-23R の遺伝子多型が関連することが報告されている（Duerr 2006; Xu 2015; Peng 2017; Kim 2011）。

IBD に対する IL-23 阻害の治療効果は，クローン病（CD）を対象とした IL-12/23 p40 抗体製剤［briakinumab（Panaccione 2015）及びウステキヌマブ（Sandborn 2012）］の臨床試験で確立された。ウステキヌマブは中等症から重症の CD（2017 年 3 月）及び UC（2020 年 3 月）の適応症で，それぞれ日本で承認されている。また，活動期 UC 患者及び CD 患者を対象に，ミリキズマブ，グセルクマブ及びリサンキズマブ（いずれも抗 IL23 p19 モノクローナル抗体）を投与したときの有効性及び安全性が確認されている（Feagan 2017; Sandborn 2020; Sandborn 2022; D'Haens 2022; Peyrin-Biroulet 2023）。ミリキズマブは US では UC 及び CD の適応症で承認され，EU 及び日本では UC の適応症で承認されている。またリサンキズマブは UC 及び CD の適応症で，US，EU 及び日本で承認されている。

CNTO1959UCO3001 試験（QUASAR 試験，以下 UCO3001 試験）は，既存治療（6-MP，AZA，コルチコステロイド）又は ADT（TNFα 拮抗薬，ベドリズマブ又はトファシチニブ）で効果不十分又は忍容性がない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 2b/3 相臨床試験であり，その第 3 相寛解導入試験及び第 3 相寛解維持試験の結果から，当該患者に対するグセルクマブの有効性及び安全性が確認されている。また抗薬物抗体の陽性率は低く，グセルクマブの有効性や薬物動態への影響は認められていない。さらに，グセルクマブは複数の適応症（既存治療で効果不十分な尋常性乾癬，乾癬性関節炎，膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症，掌蹠膿疱症）に対して国内で承認されており，蓄積されたデータから日本人での安全性について特段の懸念は示されていない。

以上のことから，グセルクマブは UC に対する新たな治療法を提供できると考える。

2.5.1.4 臨床開発経緯

2.5.1.4.1 グセルクマブの臨床開発計画

グセルクマブの UC に対する開発を目的として実施中の UCO3001 試験は，既存治療又は ADT で効果不十分又は忍容性がない中等症から重症の活動期 UC 患者を対象に，グセルクマブの有効性及び安全性を評価するデザインとした。UCO3001 試験は，単一の治験実施計画書の下，第 2b

相寛解導入試験 1（以下 IS-1），第 3 相寛解導入試験 2（以下 IS-2）及び第 3 相寛解維持試験で構成された。寛解導入試験から寛解維持試験に移行した場合，グセルクマブの総投与期間は 1 年以上となる［56 週間（最大 68 週間）：12 週間（最大 24 週間）の IV 導入投与及び 44 週間の SC 維持投与］。寛解維持試験の Week M-44 で有効性及び安全性の評価を完了し，治験薬の投与継続によりベネフィットを得られる可能性があると判断された被験者は，長期継続投与（LTE）期への移行が可能であった。LTE 期ではさらに最大 4 年間治験薬を投与し，維持療法の長期的な有効性及び安全性を評価する。

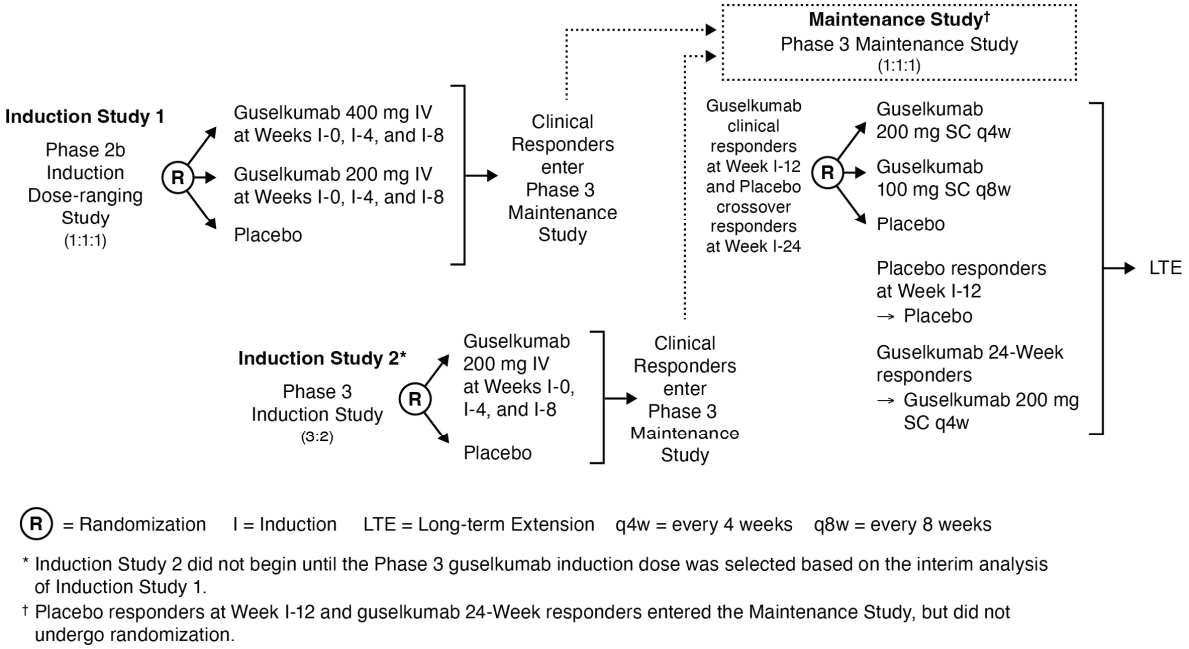


図 2.5.1-2 UCO3001 試験の概要

UCO3001 試験は，UC 患者を対象とした臨床試験のデザイン，実施及び解析に関する現在の標準的な方法に従いデザインされた。UCO3001 試験の COVID-19 及びロシア，ウクライナの危機によるデータの収集・品質・完全性への影響は限定的であった。本申請資料に含まれる全ての試験は，ヘルシンキ宣言の倫理的原則，ICH 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）ガイドライン，適用される規制要件及び各治験実施計画書を遵守して実施された。

なお，国内では，日本人健康被験者にグセルクマブ（200 mg，600 mg，1200 mg）を単回 IV 投与したときの安全性，忍容性及び薬物動態を評価した，二重盲検，プラセボ対照，ランダム化試験である CNTO1959CRD1002 試験を実施し，グセルクマブを高用量投与したときの安全性及び忍容性を確認している。

本承認申請の臨床データパッケージを表 2.5.1-2 に示す。

表 2.5.1-2 UC に係る承認申請で予定する臨床データパッケージ

相	実施地域	試験番号	対象	目的	被験者数（日本人）	評価/参考資料
2b/3	国際共同	UCO3001（実施中）	中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎患者	グセルクマブを寛解導入投与及び維持投与したときの有効性及び安全性の評価	IS-1：313 例（36 例）[a] IS-2：701 例（58 例）[a] 寛解維持試験：568 例（52 例）[a]	評価
1	国内	CRD1002（完了）	健康被験者	グセルクマブを単回 IV 投与したときの安全性，忍容性及び薬物動態の評価	24 例[b]	評価
1	海外	CRD1003（完了）	健康被験者	3 つの異なるデバイス［1 mL Prefilled syringe-[redacted]（PFS-U），2 mL PFS-U，2 mL Prefilled syringe-[redacted]（PFS-Y）］を用いてグセルクマブ 200 mg を SC 投与したときの生物学的同等性の評価	436 例[b]	参考
1	海外	EDI1001（完了）	健康被験者	PFS-U から調製したグセルクマブ 100 mg/mL 又は Final Vialed Product（FVP）10 mg/mL を用いてグセルクマブ 200 mg を IV 投与したときの生物学的同等性の評価	140 例[b]	参考

a：主要解析集団（modified Mayo score が 5～9），b：グセルクマブ投与例数
IS-1：Induction Study 1，IS-2：Induction Study 2，IV：静脈内，SC：皮下

2.5.1.4.2 規制当局によるガイダンス及び助言

UC に対するグセルクマブの開発に際し，独立行政法人医薬品医療機器総合機構と以下の治験相談を実施した。

・医薬品[redacted]相談（オーファン以外，受付番号：P[redacted]）（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]について助言を踏まえて，UCO3001 試験に参加した。

・医薬品[redacted]相談（オーファン以外，受付番号：P[redacted]）（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）[redacted]について相談し，合意を得た。

参考文献

Afzali A (2023), Lukanova R, Hennessy F, et al. Unmet Needs in Real-World Advanced Therapy-Naïve and -Experienced Patients with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis in the United States. Adv Ther. 2023;40:4321–4338.

Burisch J (2017), Ungaro R, Vind I, et al. Proximal disease extension in patients with limited ulcerative colitis: a danish population-based inception cohort. Journal of Crohn's and Colitis. 2017;11(10):1200-1204.

Caron B (2023), Ghosh S, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Identifying, Understanding, and Managing Fecal Urgency in Inflammatory Bowel Diseases. Clin Gastroenterol Hepatol. 2023;21(6):1403-1413.

Ciric B (2009), El-behi M, Cabrera R, Zhang GX, Rostami A. IL-23 drives pathogenic IL-17-producing CD8+ T cells. J Immunol. 2009;182(9):5296-5305.

Danese S (2004), Sans M, Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: the role of environmental factors. Autoimmun Rev. 2004;3(5):394-400.

Das R (2023), Steinhart AH. Choosing Therapies in Ulcerative Colitis. J Can Assoc Gastroenterol. 2024;7(1):9-21.

D'Haens G (2022), Panaccione R, Baert F, et al. Risankizumab as induction therapy for Crohn's disease: results from the phase 3 ADVANCE and MOTIVATE induction trials. Lancet. 2022;399(10340):2015-2030.

Duerr RH (2006), Taylor KD, Brant SR, et al. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. Science. 2006;314(5804):1461-1463.

Feagan BG (2017), Sandborn WJ, D'Haens G, et al. Induction therapy with the selective interleukin-23 inhibitor risankizumab in patients with moderate-to-severe Crohn's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study. Lancet. 2017;389(10080):1699-1709.

Feuerstein JD (2020), Isaacs KL, Schneider Y, et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis. Gastroenterology. 2020;158(5):1450-1461.

Hahnloser D (2007), Pemberton JH, Wolff BG, Larson DR, Crownhart BS, Dozois RR. Results at up to 20 years after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. Br J Surg. 2007;94(3):333-340.

Kim SW (2011), Kim ES, Moon CM, et al. Genetic polymorphisms of IL-23R and IL-17A and novel insights into their associations with inflammatory bowel disease. Gut. 2011;60(11):1527-1536.

Kornbluth A (2010), Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. Am J Gastroenterol. 2010 Mar;105(3):501-523; quiz 524. Erratum in: Am J Gastroenterol. 2010;105(3):500.

Limbergen JV (2008), Russell RK, Drummond HE, et al. Definition of phenotypic characteristics of childhood-onset inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 2008;135(4):1114-1122.

Loftus EV Jr (2004). Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. Gastroenterology. 2004;126(6):1504-1517.

Ordás I (2012), Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. Lancet. 2012;380(9853):1606-1619.

Ouyang W (2008), Kolls JK, Zheng Y. The biological functions of T helper 17 cell effector cytokines in inflammation. Immunity. 2008;28(4):454-467.

Panaccione R (2015), Sandborn WJ, Gordon GL, et al. Briakinumab for treatment of Crohn's disease: results of a randomized trial. Inflamm Bowel Dis. 2015;21(6):1329-1340.

Peng LL (2017), Wang Y, Zhu FL, Xu WD, Ji XL, Ni J. IL-23R mutation is associated with ulcerative colitis: A systemic review and meta-analysis. Oncotarget. 2017;8(3):4849-4863.

Peyrin-Biroulet L (2023), Allegretti JR, Rubin DT, et al. Guselkumab in Patients With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis: QUASAR Phase 2b Induction Study. Gastroenterology. 2023;165(6):1443-1457.

Ramos-Andrade D (2016), Andrade L, Ruivo C, Portilha MA, Caseiro-Alves F, Curvo-Semedo L. Imaging the postoperative patient: long-term complications of gastrointestinal surgery. Insights Imaging. 2016;7(1):7-20.

Regueiro M (2023), Hunter T, Lukanova R, et al. Burden of Fatigue Among Patients with Ulcerative Colitis and Crohn's Disease: Results from a Global Survey of Patients and Gastroenterologists. Adv Ther. 2023;40(2):474-488.

Sandborn WJ (2023), Vermeire S, Peyrin-Biroulet L, et al. Etrasimod as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (ELEVATE): two randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 studies. Lancet. 2023;401(10383):1159-1171. Erratum in: Lancet. 2023;401(10381):1000.

Sandborn WJ (2022), D'Haens GR, Reinisch W, et al. Guselkumab for the Treatment of Crohn's Disease: Induction Results From the Phase 2 GALAXI-1 Study. Gastroenterology. 2022;162(6):1650-1664.e8.

Sandborn WJ (2020), Ferrante M, Bhandari BR, et al. Efficacy and Safety of Mirikizumab in a Randomized Phase 2 Study of Patients With Ulcerative Colitis. Gastroenterology. 2020;158(3):537-549.e10.

Sandborn WJ (2012), Gasink C, Gao LL, et al. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn’s disease. N Engl J Med. 2012;367(16):1519-1528.

Sewell GW (2022), Kaser A. Interleukin-23 in the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease and Implications for Therapeutic Intervention. J Crohns Colitis. 2022;16(Supplement_2):ii3-ii19.

Tato CM (2006), O'Shea JJ. Immunology: what does it mean to be just 17?. Nature. 2006;441(7090):166-168.

Verstockt B (2023), Salas A, Sands BE, et al. IL-12 and IL-23 pathway inhibition in inflammatory bowel disease. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2023;20(7):433-446.

Willert RP (2008), Lawrance IC. Use of infliximab in the prevention and delay of colectomy in severe steroid dependant and refractory ulcerative colitis. World J Gastroenterol. 2008;14(16):2544-2549.

Xu WD (2015), Xie QB, Zhao Y, Liu Y. Association of Interleukin-23 receptor gene polymorphisms with susceptibility to Crohn's disease: A meta-analysis. Sci Rep. 2015;5:18584.

Yarur AJ (2011), Strobel SG, Deshpande AR, Abreu MT. Predictors of aggressive inflammatory bowel disease. Gastroenterol Hepatol (N Y). 2011;7(10):652-659.

アザニン®錠 50 mg 添付文書 2020 年 9 月改訂（第 1 版）

エンタイビオ®点滴静注用 300 mg 添付文書 2023 年 1 月改訂（第 1 版）

オンボー®点滴静注 300 mg 添付文書 2023 年 6 月改訂（第 2 版）

潰瘍性大腸炎・クローン病 診断基準・治療指針 令和 4 年度改訂版

シンポニー®皮下注 50 mg シリンジ・オートインジェクター添付文書 2024 年 1 月改訂（第 6 版）

ステラーラ®点滴静注 130 mg 添付文書 2021 年 10 月改訂（第 3 版）

日本消化器学会　炎症性腸疾患（IBD）診療ガイドライン 2020（改訂第 2 版）

久松理一（2019）.炎症性腸疾患 診断と治療の最前線.2019;61(8):1523-1537.

ヒュミラ®皮下注シリンジ・ペン添付文書 2023 年 6 月改訂（第 4 版）

レミケード®点滴静注用 100 添付文書 2022 年 11 月改訂（第 2 版）

スキリージ®点滴静注 600 mg 添付文書 2024 年 10 月改訂（第 3 版）

ゼポジア®カプセル 0.92 mg 添付文書 2024 年 12 月改訂（第 1 版）

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1 生物薬剤学的所見の要約

2.5.2.1.1 静脈内投与用製剤

【2.7.1.1.1.1】【2.7.1.2.1.1】

UCO3001 試験の寛解導入試験では，IV 寛解導入投与用のグセルクマブは 1 mL PFS-U（既承認の SC 投与製剤）を 100 mg/mL 無菌液剤として供給した。推奨用量である 200 mg の IV 投与を容易にするため，市販予定製剤としてグセルクマブ 200 mg を含有する 20 mL（10 mg/mL）の最終バイアル製剤（FVP）を開発した。FVP には既承認の 1 mL PFS-U と同じ原薬を使用した。

UCO3001 試験で IV 投与時の薬剤調製に使用した 1 mL PFS-U と市販予定の FVP を用いてグセルクマブ 200 mg を単回 IV 投与したときの PK の評価を目的として CNTO1959EDI1001 試験（以下 EDI1001 試験）を実施した。その結果，FVP を用いてグセルクマブ 200 mg を単回 IV 投与したときの PK は，1 mL PFS-U を用いたグセルクマブ 200 mg の単回 IV 投与と生物学的に同等であった。

2.5.2.1.2 皮下投与デバイス

【2.7.1.1.1.2】【2.7.1.2.1.2】

UCO3001 試験の寛解維持試験では，1 mL PFS-U を用いてグセルクマブ（100 mg q8w 及び 200 mg q4w）を SC 投与した。200 mg の SC 投与を容易にするため，市販予定の 2 mL SC 投与デバイスとして以下の 2 種類のデバイスを開発した。2 mL SC 投与デバイスには既承認の 1 mL PFS-U と同じ液剤が充填されている。

- [redacted] を装着した 200 mg PFS（2 mL PFS-U）
- [redacted] オートインジェクターを装着した 200 mg PFS（2 mL PFS-Y）

UCO3001 試験で SC 投与時に使用した標準デバイス（1 mL PFS-U）と 2 種類の新しい 2 mL SC 投与デバイス（2 mL PFS-U 及び 2 mL PFS-Y）を用いてグセルクマブ 200 mg を単回 SC 投与したときの PK の評価を目的として CNTO1959CRD1003 試験（以下 CRD1003 試験）を実施した。その結果，2 mL PFS-U 又は 2 mL PFS-Y を用いてグセルクマブ 200 mg を単回 SC 投与したときの PK は，標準デバイス（2×1 mL PFS-U）での単回 SC 投与と生物学的に同等であった。

2.5.2.2 生体試料分析

【2.7.1.1.2】【2.7.1.1.3】

UCO3001 試験，EDI1001 試験，CRD1003 試験及び CRD1002 試験の血清中グセルクマブ濃度は，MSD プラットフォームを用いてバリデートされた電気化学発光免疫測定（ECLIA）法により測定した。

グセルクマブに対する抗体の検出には，MSD プラットフォームでバリデートされた ECLIA 法を用い，UCO3001 試験，EDI1001 試験及び CRD1003 試験では，さらに共存薬剤耐性を改善した

分析法を用いた。同様に，共存薬剤耐性を改善した非細胞ベースの ECLIA 法を開発し，抗グセルクマブ抗体陽性の血清試料中の中和抗体（NAb）を分析した。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

本項では，日本人健康被験者での単回 IV 投与試験（CRD1002 試験）結果，並びに UC 患者を対象に実施した UCO3001 試験の寛解導入試験及び寛解維持試験から得られた薬物動態（PK），曝露-反応（ER），免疫原性，薬力学及びバイオマーカーの解析結果を示す。

2.5.3.1 日本人健康被験者におけるグセルクマブの薬物動態の要約

【2.7.2.2.4】

日本人健康被験者にグセルクマブ 200 mg，600 mg 及び 1200 mg を単回 IV 投与したとき，AUC は用量に比例して増加した。C_{max} は 200 mg 及び 600 mg IV では用量に比例して増加し，1200 mg IV は用量比をわずかに下回る増加を示した。

2.5.3.2 UC 患者におけるグセルクマブの薬物動態の要約

2.5.3.2.1 寛解導入試験での血清中グセルクマブ濃度

【2.7.2.2.1】【2.7.2.2.2】【2.7.2.3.1】

UC 患者にグセルクマブ 200 mg 又は 400 mg を Week I-0，I-4 及び I-8 に IV 投与したとき，血清中グセルクマブ濃度のピーク及びトラフ値の中央値は Week I-12 まで各評価時点で概ね用量比例性を示した。グセルクマブ 200 mg 及び 400 mg の初回 IV 投与 1 時間後（Week I-0）の血清中グセルクマブ濃度の中央値は，それぞれ 58.4 µg/mL 及び 113.9 µg/mL であった。Week I-12 の血清中グセルクマブのトラフ濃度の中央値は，200 mg 及び 400 mg IV 群でそれぞれ 10.1 µg/mL 及び 19.9 µg/mL であった。

寛解導入試験では，体重にかかわらず 200 mg 及び 400 mg の固定用量を IV 投与したため，血清中グセルクマブ濃度の中央値は体重の増加に伴い低下する傾向が認められた。

IS-1 及び IS-2 の 200 mg IV 投与時の Week I-12 までの血清中グセルクマブ濃度の中央値は，ADT-failure の方が ADT-non-failure（大部分は ADT-naïve）の被験者より低い傾向が認められた。

免疫調節薬（AZA，6-MP，MTX）の併用に関して，Week I-12 までの血清中グセルクマブのトラフ濃度に明らかな影響は認められなかった。

2.5.3.2.2 寛解維持試験での血清中グセルクマブ濃度

【2.7.2.2.3】【2.7.2.3.1】

寛解維持試験で Week M-0 の初回 SC 投与前の血清中グセルクマブ濃度の中央値は，ランダム化された 3 つの投与群間で同程度であり，プラセボ，グセルクマブ 100 mg SC q8w 及び 200 mg SC q4w 群でそれぞれ 10.9 µg/mL，11.8 µg/mL 及び 11.1 µg/mL であった。

グセルクマブを 200 mg SC q4w 及び 100 mg SC q8w で投与したときの血清中グセルクマブ濃度は，それぞれ Week M-8 及び Week M-12 で定常状態に達した。グセルクマブ 200 mg SC q4w の定常状態におけるトラフ濃度の中央値は 8.63～9.65 µg/mL であった。グセルクマブ 100 mg SC q8w

の定常状態におけるトラフ濃度の中央値は 1.04～1.35 μg/mL であった。グセルクマブ 200 mg SC q4w のトラフ濃度の中央値は，100 mg SC q8w の約 8 倍であった。

グセルクマブを 200 mg SC q4w 及び 100 mg SC q8w の固定用量で投与したとき，血清中グセルクマブ濃度の中央値は体重の増加に伴って低下する傾向が認められた。

グセルクマブ 100 mg SC q8w にランダム化された被験者のうち，clinical response の消失基準に合致し 200 mg SC q4w への用量調節を行った被験者では，clinical response の消失基準に合致しなかった被験者と比較して用量調節前の定常状態における血清中グセルクマブ濃度の中央値は約 50%低かった。このことから，100 mg SC q8w 投与を受けた一部の UC 患者では，より高い用量である 200 mg SC q4w に増量することで臨床的ベネフィットが得られる可能性が示唆された。一方，グセルクマブ 200 mg SC q4w にランダム化された被験者では，clinical response の消失基準に合致した被験者と基準に合致しなかった被験者で血清中グセルクマブ濃度は同程度であった。

グセルクマブ 200 mg IV 又は 400 mg IV による導入投与後の Week I-12 時点で clinical response が認められなかった被験者には，Week I-12，I-16 及び I-20 にグセルクマブ 200 mg を SC 投与した。これらの被験者の一部ではグセルクマブ SC 追加投与により clinical response が認められた。グセルクマブ 200 mg SC q4w を投与したときの定常状態における血清中グセルクマブ濃度の中央値は，Week I-12 時点に clinical response が認められた被験者よりも Week I-24 時点に clinical response が認められた被験者の方が低かった。

寛解維持試験の Week M-44 までの血清中グセルクマブ濃度の中央値は，ADT-failure の方が ADT-non-failure（大部分は ADT-naïve）の被験者より低い傾向が認められた。

免疫調節薬の併用に関して，Week M-44 までの血清中グセルクマブ濃度に明らかな影響は認められなかった。

2.5.3.2.3　母集団 PK 解析

【2.7.2.3.2】

UCO3001 試験の寛解導入試験のベースライン時の modified Mayo スコアが 5～9 の UC 患者を対象に，寛解導入試験及び寛解維持試験の併合データを用いて母集団 PK 解析を実施した。

UC 患者の血清中グセルクマブ濃度推移は，一次吸収及び一次消失を伴う 2 コンパートメント線形 PK モデルにより適切に記述された。

最終の母集団 PK モデルでは，体重 70 kg の被験者における CL（全身クリアランス），Q（コンパートメント間の血流速度），V2（中央コンパートメントの分布容積）及び V3（末梢コンパートメントの分布容積）の母集団平均は，それぞれ 0.312 L/day，0.298 L/day，3.38 L 及び 2.58 L であった。定常状態における分布容積 V_{ss}（=V2+V3）は 5.96 L であり，ka（吸収速度定数）及び SC 投与時の F（バイオアベイラビリティ）はそれぞれ 0.123 day^{-1} 及び 58.8%であった。消失半減期は 16.5 日と推定された。

グセルクマブの PK に対する有意な共変量は，寛解導入試験のベースライン時の体重，血清アルブミン，CRP，年齢，性別及び生物学的製剤による前治療無効歴であった。しかしながら，これらの共変量がグセルクマブの PK パラメータに及ぼす影響は限定的であり，解析データセットのカテゴリー全体で評価した場合の変動の範囲は，代表値の 0.8～1.25 の範囲内であった。した

がって，曝露量の観点から検討した共変量による用量補正は不要であり，設定した寛解導入用量及び維持用量を投与することが適切と考えられた。

人種，便中カルプロテクチン，modified Mayo スコア，罹病期間，ADT Failure Status，免疫原性，免疫調節薬（6-MP，AZA 又は MTX）の併用及びコルチコステロイドは，グセルクマブの PK に有意な影響を及ぼさなかった。

2.5.3.2.4　薬物相互作用

【2.7.2.3.5】

グセルクマブ投与による DDI の可能性を検討するために，文献レビュー，グセルクマブとウステキヌマブ（抗 IL-12/23 抗体）の非臨床及び臨床 DDI 試験，並びにグセルクマブ及びウステキヌマブの社内グローバル安全性データベースを用いたあらゆる情報源（自発報告/臨床試験/レジストリ）から DDI の可能性がある症例のレビューを含む段階的評価を実施した。

その結果，中等症から重症の活動期 UC 患者にグセルクマブの申請用法・用量を投与したとき，CYP 基質薬剤と臨床的に重要な DDI を引き起こす可能性は低いことが示された。

2.5.3.3　免疫原性

【2.7.2.4.1】

UC 患者を対象とした UCO3001 試験の寛解導入試験及び寛解維持試験での抗グセルクマブ抗体（ADA）の発現率は低かった。

IS-1 及び IS-2 でグセルクマブ 200 mg IV 寛解導入投与を受けた 508 例のうち，6 例（1.2%）が Week I-12 までに ADA 陽性であった。6 例のいずれも NAb 陽性ではなかった。

寛解維持試験の Week M-44 までに，寛解導入試験及び寛解維持試験を通してグセルクマブの継続投与を受けた 501 例のうち，58 例（11.6%）が ADA 陽性であった。これらの ADA 陽性被験者の大部分（72.4%，58 例中 42 例）は最高抗体価が 1:11.25 であり，これは ADA 検出アッセイに必要な最小希釈倍率であった。グセルクマブの投与を受け，適切な検体が得られた被験者における Week M-44 までの NAb の陽性率は，1.8%（9/501 例）であった

免疫調節薬の併用に関して，ADA 発現に対する明らかな影響は認められなかった。免疫調節薬併用下で Week M-44 までに ADA 陽性を示した被験者の割合は 12.1%であったのに対し，免疫調節薬非併用下では 10.8%であった。

2.5.3.4　バイオマーカー

【2.7.2.4.2】

IS-1 の被験者から採取した結腸組織及び血清検体を用いて実施した探索的バイオマーカー解析から以下の結果が示された。

- ベースライン時の UC 結腸組織における IL-23p19（IL-23A）の遺伝子発現は，IBD 以外の対照組織と比較して増加していた。

- グセルクマブによる IL-23 阻害の薬力学的作用により，組織トランスクリプトミクス及び血清プロテオミクスで測定した IL-23 経路が抑制された。
- グセルクマブの寛解導入投与により，Week I-4 及び Week I-12 時点の IL-17A，IL-22 及び IFNγ の血清タンパク濃度が投与前と比較して低下した。
- グセルクマブの寛解導入投与により，Week I-12 時点で IL-17A，IL-22 及び IFNγ の結腸粘膜生検組織中の RNA 量が投与前と比較して低下した。

2.5.4 有効性の概括評価

潰瘍性大腸炎（UC）患者に対するグセルクマブ静脈内（IV）投与及び皮下（SC）投与の有効性は，国際共同第 2b/3 相臨床試験［CNTO1959UCO3001 試験（QUASAR 試験，以下 UCO3001 試験）］の結果を用いて評価した。UCO3001 試験は，中等症から重症の活動期 UC 患者を対象としたランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較，多施設共同試験で，寛解導入試験 1（Induction Study 1，以下 IS-1），寛解導入試験 2（Induction Study 2，以下 IS-2）及び寛解維持試験の 3 試験から構成される。寛解維持試験はランダム化治療中止試験で，IS-1 又は IS-2 のグセルクマブ導入投与 12 週時点で clinical response が認められた被験者を再ランダム化対象とした。UCO3001 試験の試験デザインの詳細は【2.7.3.1.1.1】に示した。

本概括評価では，主に UCO3001 試験の第 3 相試験 2 試験（IS-2 及び寛解維持試験）の結果に基づき，グセルクマブの有効性を評価した。当該 2 試験の概要を表 2.5.4-1 に示す。

表 2.5.4-1 第 3 相試験の概要（UCO3001 試験）

試験	投与群	有効性の主要解析集団（日本人集団）	実施状況
IS-2	グセルクマブ 200 mg IV プラセボ IV	421 例（33 例） 280 例（25 例）	完了
寛解維持試験	グセルクマブ 100 mg SC q8w グセルクマブ 200 mg SC q4w プラセボ SC	188 例（14 例） 190 例（24 例） 190 例（14 例）	継続中 （本申請では 44 週までのデータを評価）

IV＝静脈内，q4w＝4 週間隔，q8w＝8 週間隔，SC＝皮下

2.5.4.1 試験対象集団

【2.7.3.1.1.1】

UCO3001 試験は，いずれの試験も 18 歳以上で既存治療［6-メルカプトプリン（6-MP），アザチオプリン（AZA）又はコルチコステロイド］又は advanced therapy（ADT：TNFα 拮抗薬，ベドリズマブ又はトファシチニブ）で効果不十分又は忍容性がない中等症から重症の活動期 UC 患者を対象とした。

(1) 寛解導入試験（IS-2）

IS-2 は，中央機関による内視鏡ビデオ読影の評価で，ベースラインの modified Mayo スコアが 4～9，Mayo 直腸出血サブスコアが 1 以上，かつ Mayo 内視鏡サブスコアが 2 以上の被験者を対象とした。Modified Mayo スコアが 4 の被験者は，全体の 5%を組入れ上限とした。治験薬を投与され，ベースラインの modified Mayo スコアが 5～9 の被験者 701 例（グセルクマブ 200 mg IV 群 421 例，プラセボ IV 群 280 例）を有効性の主要解析集団（FAS）とした。主要解析集団 701 例のうち，導入投与 12 週（Week I-12）よりも前に治験薬投与を中止した被験者は 42 例（6.0%）であった。

(2) 寛解維持試験

寛解維持試験は，IS-1 又は IS-2 のグセルクマブ導入投与 12 週時点で clinical response が認められた被験者（グセルクマブ IV 群で Week I-12 時点に clinical response が認められた被験者及び Week I-12 後にグセルクマブ IV 投与にクロスーオーバーされたプラセボ IV 群の被験者で Week I-24 時点に clinical response が認められた被験者）を再ランダム化した。寛解維持試験で再ランダム化された被験者のうち，IS-1 又は IS-2 のベースライン（Week I-0）の modified Mayo スコアが 5～9 で，寛解維持試験で治験薬を投与された被験者 568 例（グセルクマブ 100 mg SC q8w 群 188 例，グセルクマブ 200 mg SC q4w 群 190 例，プラセボ SC 群 190 例）を有効性の主要解析集団（ランダム化解析対象集団）とした。このうち，118 例（グセルクマブ 100 mg SC q8w 群 19 例，グセルクマブ 200 mg SC q4w 群 30 例，プラセボ SC 群 69 例）は clinical response の消失によりグセルクマブ 200 mg SC q4w への用量調節を実施した。主要解析集団 568 例のうち，維持投与 44 週（Week M-44）よりも前に治験薬投与を中止した被験者は 68 例（12.0%）であった。

IS-1 又は IS-2 のグセルクマブ導入投与 24 週（Week I-24）時点に clinical response が認められた被験者は寛解維持試験に移行したが，再ランダム化対象外とし，主要解析集団には含めなかった。当該被験者の有効性の結果は 2.5.4.5.4 項に示した。

2.5.4.2 試験対象集団の特性

(1) 全体集団

【2.7.3.3.1】

UCO3001 試験の被験者のベースラインの人口統計学的特性，疾患特性及び治療歴は，適応取得を予定している中等症から重症の活動期 UC 患者の特性を表すものであり，IS-1 及び IS-2 の試験間並びに各試験の投与群間で概して同様であった。

寛解導入試験（IS-2）

IS-2 の主要解析集団（701 例）の年齢の中央値は 39.0 歳，体重の中央値は 70.60 kg で，男性（56.9%）及び白人（72.5%）の割合が高かった。被験者の地域別の割合は，東ヨーロッパが 42.2%と最も多く，アジアは 20.3%，西ヨーロッパや北米・南米を含むその他の地域は 37.5%であった。

IS-2 のベースラインの modified Mayo スコアの平均値（SD）は 6.9（1.10）であった。ベースラインの modified Mayo スコアが 7～9 の被験者の割合は 64.5%，Mayo 内視鏡サブスコアが 3 の被験者は 67.9%と半数以上が重症の UC 患者で，疾患範囲が全大腸炎型の被験者の割合は 47.8%であった。罹病期間の中央値（範囲）は 5.31 年（0.3～47.7 年）であった。ベースラインの CRP の中央値は 4.2 mg/L，便中カルプロテクチンの中央値は 1641.0 mg/kg で，CRP 高値（3 mg/L 超）が認められた被験者の割合は 58.8%，便中カルプロテクチン高値（250 mg/kg 超）が認められた被験者の割合は 89.6%であった。

IS-2 のベースラインに経口コルチコステロイドを使用していた被験者の割合は 43.1%，免疫抑制剤（6-MP，AZA 又はメトトレキサート）を使用していた被験者の割合は 20.8%であった。

ADT-non-failure の被験者の割合は 50.9%（内訳は ADT naïve 48.4%，ADT 治療歴あり 2.6%）で，ADT で効果不十分又は忍容性がない（ADT-failure）被験者の割合は 49.1%であった。

寛解維持試験

寛解維持試験の主要解析集団（568 例）の寛解導入試験のベースライン（Week I-0）の疾患特性は，寛解導入試験の主要解析集団と概して同様であった。また，寛解維持試験のベースライン（Week M-0）の主要解析集団の疾患特性は投与群間で概して同様であった（M5.3.5.1.1-4/CSR/TSIDEM605A）。寛解維持試験のベースラインの modified Mayo スコアの平均値（SD）は 2.5（1.53），CRP の中央値は 1.5 mg/L，便中カルプロテクチンの中央値は 303.5 mg/kg で，寛解導入試験のベースラインよりも改善がみられた。寛解維持試験のベースラインに clinical remission が認められた被験者が 34.2%，内視鏡的治癒が認められた被験者が 39.1%であったことからも，寛解維持試験に再ランダム化された被験者ではグセルクマブの導入投与による有効性が認められていることが示された。寛解維持試験のベースラインに CRP 高値（3 mg/L 超）が認められた被験者の割合は 32.0%，便中カルプロテクチン高値（250 mg/kg 超）が認められた被験者の割合は 53.6%であった。

(2) 日本人集団

【2.7.3.3.6.2】【2.7.3.3.6.3】

UCO3001 試験の日本人集団のベースラインの人口統計学的特性，疾患特性及び治療歴は，全体集団とおおむね同様であり，各試験の投与群間でも明らかな不均衡は認められなかった。

寛解導入試験（IS-2）

日本人集団 58 例の年齢の中央値は 43.5 歳，体重の中央値は 61.65 kg で，男性の割合は 63.8%であった。ベースラインの modified Mayo スコアの平均値（SD）は 6.9（1.27）であった。ベースラインの modified Mayo スコアが 7～9 の被験者の割合は 62.1%（36 例）で，Mayo 内視鏡サブスコアが 3（重症）の被験者は 70.7%（41 例），疾患範囲が全大腸炎型の被験者の割合は 27.6%（16 例）であった。罹病期間の中央値（範囲）は 4.39 年（0.9～47.7 年）であった。ベースラインの CRP の中央値は 1.5 mg/L，便中カルプロテクチンの中央値は 1400.5 mg/kg で，CRP 高値（3 mg/L 超）が認められた被験者の割合は 24.1%（14 例），便中カルプロテクチン高値（250 mg/kg 超）が認められた被験者の割合は 92.6%（50 例）であった。

寛解維持試験

再ランダム化された日本人集団 52 例の寛解維持試験のベースラインの疾患特性は投与群間でおおむね同様であった。寛解維持試験のベースラインの modified Mayo スコアの平均値（SD）は 2.5（1.60），CRP の中央値は 0.4 mg/L，便中カルプロテクチンの中央値は 165.0 mg/kg で，全体集団と同様に，寛解導入試験のベースラインよりも改善がみられた。寛解維持試験のベースラインに CRP 高値（3 mg/L 超）が認められた被験者の割合は 9.6%（5 例），便中カルプロテクチン高値（250 mg/kg 超）が認められた被験者の割合は 41.2%（21 例）であった。

2.5.4.3 統計学的手法

UCO3001 試験の有効性評価項目の定義及び解析方法の詳細は【2.7.3.1.2】に示した。

2.5.4.3.1 寛解導入試験（IS-2）

【2.7.3.1.2.2 (2)】

主要評価項目及び重要な副次評価項目に対して，全体の第一種の過誤確率を両側有意水準 0.05 でコントロールするため，多重性を調整した固定順序法を用いて検定した（図 2.5.4-1）。有意差が示されなかった評価項目があった場合，続く下位の評価項目は全て有意性なしとみなし，それらの検定に関連する p 値は名目値とした。

その他の有効性評価項目の解析では，多重性を調整しなかった。

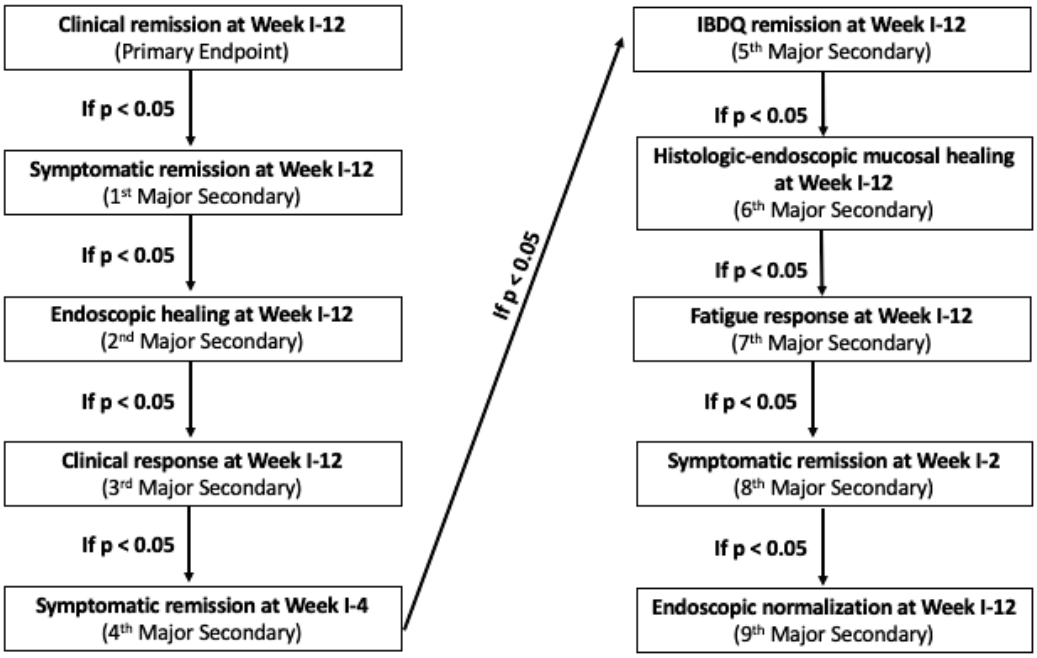


図 2.5.4-1 Global Testing Procedure for Primary and Major Secondary Endpoints in IS-2

2.5.4.3.2　寛解維持試験

【2.7.3.1.2.2 (3)】

主要評価項目及び重要な副次評価項目に対して，全体の第一種の過誤確率を両側有意水準 0.05 でコントロールするため，多重性を調整した固定順序法を用いて検定した（図 2.5.4-2）。

主要評価項目では，まずグセルクマブ 200 mg SC q4w 群を検定し，プラセボ SC 群との有意差（$p < 0.05$）が認められた場合に有意性ありとみなした。グセルクマブ 100 mg SC q8w 群は，グセルクマブ SC 両群でプラセボ SC 群との有意差（$p < 0.05$）が認められた場合に有意性ありとみなした。その後，有意性が認められたグセルクマブ投与群の重要な副次評価項目に対して，固定順序法を用いて検定した。

重要な副次評価項目は，各グセルクマブ SC 群とプラセボ SC 群の有効性を比較した。ある評価項目で有意差が認められなかった場合，続く下位の評価項目は全て有意性なしとみなし，それらの検定に関連する p 値は名目値とした。

その他の有効性評価項目の解析では，多重性を調整しなかった。

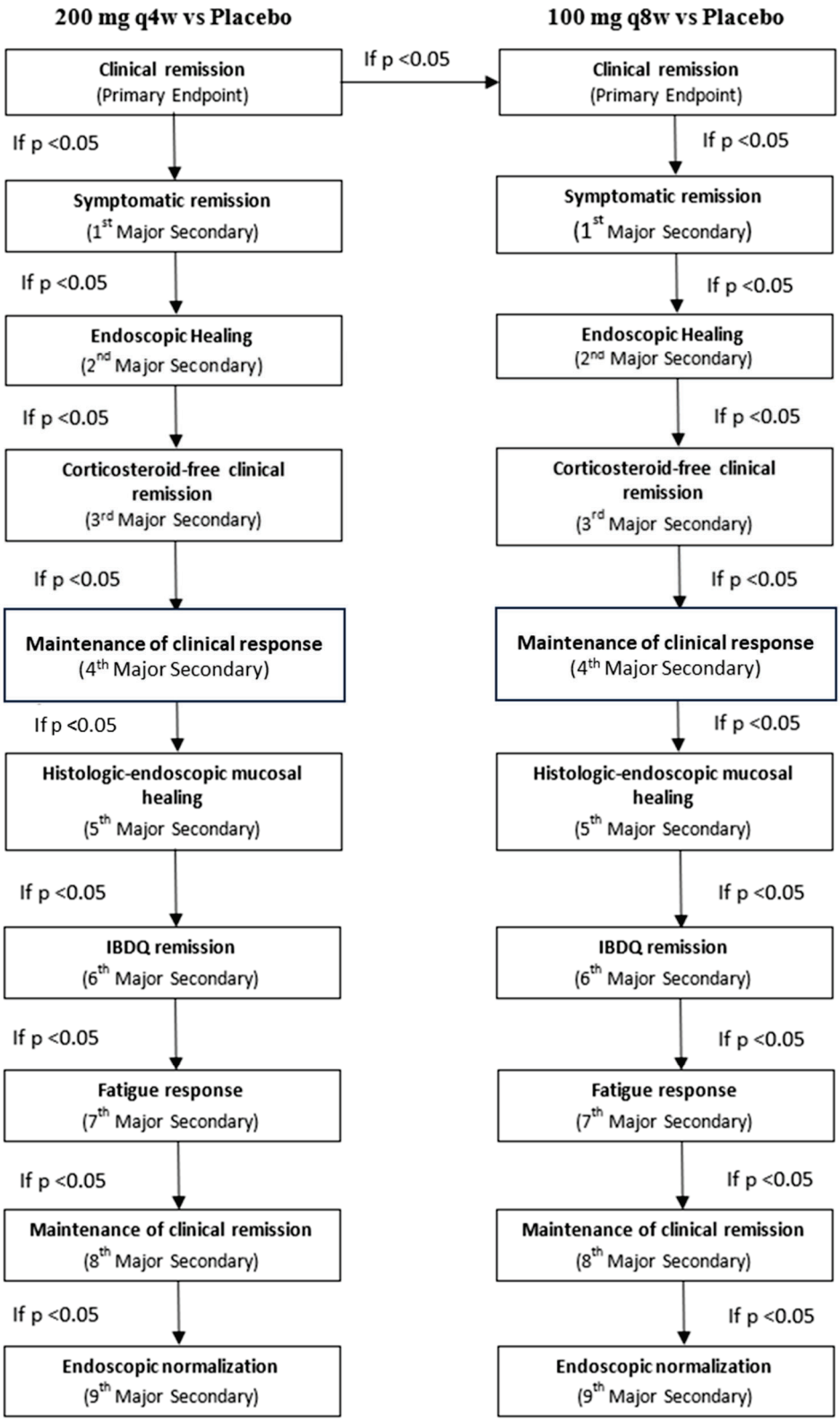


図 2.5.4-2 Global Testing Procedure for Primary and Major Secondary Endpoints at Week M-44

2.5.4.4　寛解導入試験（IS-2）の有効性の結果

2.5.4.4.1　主要評価項目及び重要な副次評価項目

【2.7.3.2.2.1】

(1) 全体集団

IS-2 の Week I-12 時点に clinical remission が認められた被験者の割合は，プラセボ IV 群（7.9%）と比較してグセルクマブ 200 mg IV 群（22.6%）で統計学的に有意に高く（p <0.001），主要評価項目を達成した（表 2.5.4-2）。感度分析及び補足的解析でも同様の結果が得られ，当該結果の頑健性が支持された。グセルクマブ 200 mg IV 群で Week I-12 時点に clinical remission が認められた被験者の割合は，人口統計学的特性別や，疾患特性，併用薬及び前治療歴等の UC 関連因子別の部分集団間でも一貫していた。

重要な副次評価項目では，ほぼ全ての評価項目（Week I-12 の fatigue response まで）でプラセボ IV 群と比較してグセルクマブ 200 mg IV 群で統計学的に有意な改善（p < 0.001）が認められた（表 2.5.4-2）。Week I-2 時点の symptomatic remission が認められた被験者の割合では有意な群間差が認められなかったため，下位の項目である Week I-12 時点の内視鏡的正常化は有意性なしとみなした。

表 2.5.4-2 主要評価項目及び重要な副次評価項目を達成した被験者の割合
(CNTO1959UCO3001 Phase 3 Induction Study 2; Full Analysis Set)

	Placebo IV	Guselkumab 200 mg IV
Full Analysis Set[a]	280	421
Primary Endpoint		
Clinical remission[b] at Week I-12	22 (7.9%)	95 (22.6%)‡
Major Secondary Endpoints		
Symptomatic remission[c] at Week I-12	58 (20.7%)	210 (49.9%)‡
Endoscopic healing[d] at Week I-12	31 (11.1%)	113 (26.8%)‡
Clinical response[e] at Week I-12	78 (27.9%)	259 (61.5%)‡
Symptomatic remission[c] at Week I-4	36 (12.9%)	95 (22.6%)‡
IBDQ remission[f] at Week I-12	83 (29.6%)	216 (51.3%)‡
Histologic-endoscopic mucosal healing[g] at Week I-12	21 (7.5%)	99 (23.5%)‡
Fatigue response[h] at Week I-12	60 (21.4%)	173 (41.1%)‡
Symptomatic remission[c] at Week I-2	26 (9.3%)	51 (12.1%)
Endoscopic normalization[i] at Week I-12	14 (5.0%)	63 (15.0%)‡

‡p-value<0.001; †p-value<0.01; *p-value<0.05. p-values were based on the Cochran-Mantel-Haenszel chi-square test stratified by advanced therapy (ADT)-failure status (Yes/No) and concomitant use of corticosteroids at baseline (Yes/No).
Key: IV = intravenous
Notes: p-values for endoscopic normalization are nominal.
Major secondary endpoints are listed in the order of the testing procedure.
a Includes only participants with a modified Mayo score of 5-9 at induction baseline.
b Clinical remission=a Mayo stool frequency subscore of 0 or 1 and not increased from induction baseline, a Mayo rectal bleeding subscore of 0, and a Mayo endoscopy subscore of 0 or 1 with no friability present on the endoscopy.
c Symptomatic remission=a stool frequency subscore of 0 or 1 and not increased from induction baseline, and a rectal bleeding subscore of 0.
d Endoscopic healing =an endoscopy subscore of 0 or 1 with no friability present on the endoscopy.
e Clinical response=a decrease from induction baseline in the modified Mayo score by ≥30% and ≥2 points, with either a ≥1 point decrease from baseline in the rectal bleeding subscore or a rectal bleeding subscore of 0 or 1.
f IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) remission=total IBDQ score ≥170.
g Histologic-endoscopic mucosal healing =achieving a combination of histologic healing and endoscopic healing.
h Fatigue response=a ≥7-point improvement from baseline in PROMIS (Patient-Reported Outcomes Measurement Information System) Fatigue short form 7a.
i Endoscopic normalization =an endoscopy subscore of 0.

Adapted from: Mod5.3.5.1.1-3/CSR /TEFCREM501, TEFSREM501, TEFENDO501, TEFCRES501, TEFIBDQ501, TEFMUCO501, TEFPROMIS501, TEFENDN501

(2) 日本人集団

【2.7.3.3.6.2 (1)】

IS-2 で Week I-12 時点に clinical remission が認められた被験者の割合は，プラセボ IV 群（8.0%，2/25 例）よりグセルクマブ 200 mg IV 群（27.3%，9/33 例）で高く，全体集団と同様の結果が認められた。

また，重要な副次評価項目のいずれにおいても，プラセボ IV 群よりグセルクマブ 200 mg IV 群で改善が認められた被験者の割合が高く，全体集団と同様の傾向が認められた。

2.5.4.4.2　その他の主な有効性評価項目

2.5.4.4.2.1　臨床症状の経時的改善

(1) 全体集団

【2.7.3.2.2.2 (1) 2)】【2.7.3.2.2.2 (1) 4)】

Symptomatic Mayo スコア（排便回数サブスコア及び直腸出血サブスコア）のいずれも，グセルクマブ 200 mg IV 群では Week I-2 時点から減少（改善）が認められ，Week I-12 まで持続した（図 2.7.3-12，図 2.7.3-13）。

グセルクマブ 200 mg IV 群では，最も早い評価時点である Week I-2 から symptomatic response が認められた被験者の割合が増加し，プラセボ IV 群との差が認められた。また，symptomatic remission（直腸出血サブスコアが 0 を基準の一つとする symptomatic response より厳格な項目）が認められた被験者の割合も，グセルクマブ 200 mg IV 群では Week I-4 時点から増加し，プラセボ IV 群との差が認められた。いずれもプラセボ IV 群との差は Week I-12 まで経時的に拡大した（図 2.7.3-14，図 2.7.3-15）。

(2) 日本人集団

【2.7.3.3.6.2 (2) 1) a)】【2.7.3.3.6.2 (2) 1) c)】

Symptomatic Mayo スコアのいずれも，全体集団と同様にグセルクマブ 200 mg IV 群で経時的に減少（改善）する傾向が認められた。

グセルクマブ 200 mg IV 群では，全体集団と同様に Week I-2 時点から symptomatic remission が認められ，Week I-12 時点に symptomatic remission が認められた被験者の割合も，全体と同様にプラセボ IV 群（28.0%，7/25 例）よりグセルクマブ 200 mg IV 群（54.5%，18/33 例）で高かった。

2.5.4.4.2.2　内視鏡的・組織学的治癒

(1) 全体集団

内視鏡評価による粘膜治癒は，UC の徴候・症状を客観的に確認できる重要な治療目標である（Pandey 2022; Peyrin-Biroulet 2015; Rubin 2019a; Turner 2021）。内視鏡的・組織学的な改善は，長期的な寛解，コルチコステロイド投与なしでの寛解，入院率や結腸切除術率の減少等，治療による疾患活動性の低下と相関があり，histologic remission は，長期的な寛解の予後因子となることが示されている（Ahn 2018; Li 2020; Pandey 2022; Parkes 2023）。

重要な副次評価項目として設定された Week I-12 時点の内視鏡的治癒，内視鏡的・組織学的粘膜治癒及び内視鏡的正常化が認められた被験者の割合は，いずれもプラセボ IV 群よりグセルクマブ 200 mg IV 群で高かった（表 2.5.4-2）。また，Week I-12 時点に histologic remission 及び組織学的治癒等，その他の内視鏡的・組織学的改善が認められた被験者の割合も，プラセボ IV 群よりグセルクマブ 200 mg IV 群で高かった【2.7.3.2.2.2 (1) 3)】。

(2) 日本人集団

【2.7.3.3.6.2 (2) 1) b)】

重要な副次評価項目として設定された Week I-12 時点の内視鏡的治癒，内視鏡的・組織学的粘膜治癒及び内視鏡的正常化が認められた被験者の割合，並びにその他の内視鏡的・組織学的改善が認められた被験者の割合は，いずれもプラセボ IV 群よりグセルクマブ 200 mg IV 群で高く，全体集団と同様の傾向が認められた。

2.5.4.4.2.3 炎症バイオマーカー

(1) 全体集団

【2.7.3.2.2.2 (2)】

血清 CRP 値及び便中カルプロテクチン値は UC の内視鏡的疾患活動性と相関する。基準値上限を超える CRP 値又は 250 mg/kg を超える便中カルプロテクチン値は，内視鏡的疾患活動性のリスク増加と関連している。また，基準値上限以下への CRP 値の低下及び 250 mg/kg 以下への便中カルプロテクチン値の低下は，UC の寛解状態と相関し，これらの炎症バイオマーカーの正常化は the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) -II で UC の中期治療目標とされている（Rubin 2019a; Turner 2021）。

グセルクマブ 200 mg IV 群では，CRP 値及び便中カルプロテクチン値の低下が最初の評価時点である Week I-4 時点から認められ，Week I-12 まで持続した。ベースラインに CRP 値が 3 mg/L 超であった被験者のうち，Week I-12 時点に CRP 値が 3 mg/L 以下となった被験者の割合は，プラセボ IV 群 16.3%，グセルクマブ 200 mg IV 群 40.3%，ベースラインに便中カルプロテクチン値が 250 mg/kg 超であった被験者のうち，Week I-12 時点に便中カルプロテクチン値が 250 mg/kg 以下となった被験者の割合は，プラセボ IV 群 17.3%，グセルクマブ 200 mg IV 群 29.4%で，いずれもプラセボ IV 群よりグセルクマブ 200 mg IV 群で改善が認められた。

(2) 日本人集団

【2.7.3.3.6.2 (2) 2)】

グセルクマブ 200 mg IV 群では，全体集団と同様に CRP 値及び便中カルプロテクチン値の低下が Week I-4 時点から認められ，Week I-12 まで持続した。ベースラインに CRP 値が 3 mg/L 超であった日本人被験者のうち，Week I-12 時点に CRP 値が 3 mg/L 以下となった被験者の割合は，プラセボ IV 群 0%（0/5 例），グセルクマブ 200 mg IV 群 55.6%（5/9 例），ベースラインに便中カルプロテクチン値が 250 mg/kg 超であった日本人被験者のうち，Week I-12 時点に便中カルプロテクチン値が 250 mg/kg 以下となった被験者の割合は，プラセボ IV 群 36.4%（8/22 例），グセルクマブ 200 mg IV 群 42.9%（12/28 例）であった。いずれもプラセボ IV 群よりグセルクマブ 200 mg IV 群で改善が認められ，全体集団と同様の傾向が認められた。

2.5.4.4.2.4　健康関連 QoL

(1) 全体集団

1) 疲労

疲労は UC 患者に高頻度にみられる症状で，疾患の重症度と相関する（Regueiro 2023）。疲労は，PROMIS Fatigue SF 7a を用いて評価した。

Week I-12 時点に fatigue response（PROMIS Fatigue SF 7a でベースラインから 7 ポイント以上の改善）が認められた被験者の割合は，プラセボ IV 群と比較してグセルクマブ 200 mg IV 群で有意に高かった（表 2.5.4-2）。

また，Week I-12 時点の PROMIS Fatigue SF 7a の T スコアのベースラインからの変化量のグセルクマブ 200 mg IV 群とプラセボ IV 群との群間差（最小二乗平均値）は-3.7 で，プラセボ IV 群と比較してグセルクマブ 200 mg IV 群でより改善が認められた【2.7.3.2.2.2 (3) 1)】。

2) 便意切迫感及び腹痛

【2.7.3.2.2.2 (3) 2)】

便意切迫感及び腹痛は 50%を超える UC 患者にみられ，患者の視点から UC 治療の重要な指標とされる（Ghosh 2021; Louis 2020）。便意切迫感は UC 患者が最も改善を望む症状の一つであり，治療に満足できない主な理由の一つである（Dubinsky 2023）。便意切迫感及び腹痛は，IBDQ を用いて評価した。IBDQ ではスコアが低いほど明らかな腸症状があることを示し，7 の場合は回復（症状及び影響なし）を示す。

ベースライン時に IBDQ の質問 16（impact of bowel urgency）又は質問 24（bowel urgency severity）のスコアが 5 以下であった被験者のうち，Week I-12 時点に臨床的に意味のある改善（2 ポイント以上の改善）が認められた被験者の割合は，質問 16 でプラセボ IV 群 33.0%，グセルクマブ 200 mg IV 群 57.7%，質問 24 でプラセボ IV 群 33.0%，グセルクマブ 200 mg IV 群 58.6%で，いずれもプラセボ IV 群と比較してグセルクマブ 200 mg IV 群で高かった。また，ベースライン時に IBDQ の質問 16 又は質問 24 のスコアが 6 以下であった被験者のうち，Week I-12 時点で便意切迫感が回復（消失）していた被験者の割合は，プラセボ IV 群（8.2%）と比較してグセルクマブ 200 mg IV 群（19.7%）で高かった。

ベースライン時に IBDQ の質問 13（腹痛）のスコアが 5 以下であった被験者のうち，Week I-12 時点に臨床的に意味のある腹痛の改善（2 ポイント以上の改善）が認められた被験者の割合は，プラセボ IV 群（33.0%）と比較してグセルクマブ 200 mg IV 群（52.0%）で高かった。また，ベースライン時に IBDQ の腹痛のスコアが 6 以下であった被験者のうち，Week I-12 時点で腹痛が回復（消失）していた被験者の割合は，プラセボ IV 群と比較してグセルクマブ 200 mg IV 群で約 10%高かった。

3) 健康関連 QoL

【2.7.3.2.2.2 (3) 3)】

UC の症状や合併症は，患者の QoL に大きな影響を及ぼす。STRIDE-II では，IBD 診療における長期目標として，症状の消失及び健康関連 QoL の正常化が追加された（Turner 2021）。

IBDQ（Week I-12 時点の IBDQ remission 並びに腹痛及び便意切迫感を含む腸症状，全身機能，心理機能及び社会的機能の全ての IBDQ ドメインスコア）により評価した IBD 特有の QoL，PROMIS-29 の 7 つのドメイン（うつ，不安，身体機能，疼痛による影響，疲労，睡眠障害，社会的役割及び活動への参加能力）及び各ドメインにより評価した全般的健康関連 QoL，疼痛強度スコア，MCS 及び PCS，並びに EQ-5D 及び EQ-VAS により評価した全般的な健康状態のいずれも，グセルクマブ 200 mg IV 群ではベースラインからの改善が認められた。

(2) 日本人集団

【2.7.3.3.6.2 (2) 3)】

1) 疲労

日本人集団で Week I-12 時点に fatigue response が認められた被験者の割合は，プラセボ IV 群（24.0%，6/25 例）よりグセルクマブ 200 mg IV 群（33.3%，11/33 例）で高く，全体集団と同様の傾向が認められた。

2) 便意切迫感及び腹痛

日本人集団でベースライン時に IBDQ の質問 16（impact of bowel urgency）又は質問 24（bowel urgency severity）のスコアが 5 以下であった被験者のうち，Week I-12 時点に臨床的に意味のある改善（2 ポイント以上の改善）が認められた被験者の割合は，質問 16 でプラセボ IV 群 50.0%（5/10 例），グセルクマブ 200 mg IV 群 69.2%（9/13 例），質問 24 でプラセボ IV 群 26.3%（5/19 例），グセルクマブ 200 mg IV 群 59.3%（16/27 例）であった。また，ベースライン時に IBDQ の質問 16 又は質問 24 のスコアが 6 以下であった被験者のうち，Week I-12 時点で便意切迫感が回復（消失）していた被験者の割合は，プラセボ IV 群 12.0%（3/25 例），グセルクマブ 200 mg IV 群 30.0%（9/30 例）であった。

日本人集団でベースライン時に IBDQ の質問 13（腹痛）のスコアが 5 以下であった被験者のうち，Week I-12 時点に臨床的に意味のある腹痛の改善（2 ポイント以上の改善）が認められた被験者の割合は，プラセボ IV 群で 50.0%（9/18 例），グセルクマブ 200 mg IV 群で 36.8%（7/19 例）であった。この結果は，ベースラインに腹痛スコアが 4～5 の（改善状態に近い）被験者の割合がプラセボ IV 群よりグセルクマブ 200 mg IV 群で高かったことが影響していると考えられた。また，ベースライン時に IBDQ の腹痛のスコアが 6 以下であった被験者のうち，Week I-12 時点で腹痛が回復（消失）していた被験者の割合は，プラセボ IV 群で 27.3%（6/22 例），グセルクマブ 200 mg IV 群で 32.1%（9/28 例）であった。

3) 健康関連 QoL

日本人集団で IBDQ により評価した IBD 特有の QoL，PROMIS-29 の 7 つのドメイン及び各ドメインにより評価した全般的健康関連 QoL，疼痛強度スコア，並びに EQ-5D 及び EQ-VAS により評価した全般的な健康状態のいずれも，全体集団と同様に，グセルクマブ 200 mg IV 群では概してベースラインからの改善傾向が認められた。

2.5.4.4.2.5 医療資源利用と医療経済へのグセルクマブの影響

【2.7.3.2.2.3】

仕事の生産性及び日常活動の支障の 4 項目の WPAI-GH で評価した医療経済に関する指標は，プラセボ IV 群と比較してグセルクマブ 200 mg IV 群でより改善が認められた。

IS-2 で Week I-12 までに UC に関連した救急科受診，入院及び手術を受けた被験者の割合は，グセルクマブ 200 mg IV 群ではいずれも 2%未満で，プラセボ IV 群より低かった。

2.5.4.4.3 重要な部分集団における有効性

2.5.4.4.3.1 ADT-Failure Status

【2.7.3.3.3.1 (1)】

IS-2 のベースライン時の ADT-failure status（ADT-failure，ADT-non-failure，ADT-naïve）別のいずれの集団の有効性の結果も主要解析集団と一貫していた。主要評価項目及び重要な副次評価項目は，いずれの集団もプラセボ IV 群と比べてグセルクマブ 200 mg IV 群でより改善が認められた。各評価項目を達成した被験者の割合は，ADT-failure（TNFα 拮抗薬，ベドリズマブ又はトファシチニブに対して効果不十分又は忍容性がない被験者を含む）の集団と比べて ADT-non-failure 及び ADT-naïve の集団で高かった（表 2.7.3-8）。

2.5.4.4.4 導入投与 12 週時に Clinical Response が認められなかった被験者での有効性

【2.7.3.2.2.4】

一部の患者では治療効果が緩徐となり，さらに長期間の治療が必要となることがある。他の生物学的製剤では，規定の導入期間で奏効がみられなかった患者でも，投与を継続することによって有効性が示されている（D'Haens 2023; Sands 2019）。

グセルクマブ 200 mg IV 群で Week I-12 時点に clinical response が認められなかった被験者（clinical non-responder）に対して，Week I-12，I-16 及び I-20 にグセルクマブ 200 mg を追加で SC 投与し，グセルクマブの継続投与による有効性を評価した。当該試験の計画時に，グセルクマブ IV 導入投与後の clinical non-responder に対して，次の投与までの期間を 8 週間空けることは臨床的に不適切と判断した。そのため，clinical non-responder に対して，グセルクマブ 100 mg SC q8w ではなく，200 mg SC q4w での投与を Week I-12 から開始した。

Clinical non-responder の 55.0%（66/120 例）に Week I-24 時点で clinical response が認められたことから，グセルクマブ 200 mg を q4w で追加 SC 投与することの臨床的ベネフィットが示された。

2.5.4.4.5　有効性と薬物動態

【2.7.2.3.3.1 (1)】【2.7.3.3.5.1】

寛解導入試験にランダム化され，グセルクマブ投与を受けた被験者のうち，ベースライン時の modified Mayo スコアが 5～9 で，評価可能な PK 及び特定の有効性評価項目のデータをいずれも有する被験者集団で，グセルクマブ導入投与の E-R モデリング解析（ロジスティック回帰）を実施した。

その結果，血清中グセルクマブ濃度が高い被験者ほど有効性が高い傾向が認められたが，CL 又は $t_{1/2}$ を考慮した場合，E-R 解析の対象とした 4 つの重要な有効性評価項目（Week I-12 時点の clinical remission，clinical response，内視鏡的治癒及び内視鏡的・組織学的粘膜治癒）で明らかな正の E-R 関係は認められなかった。CL 又は $t_{1/2}$ がグセルクマブの有効性に影響を及ぼす機序は不明であるが，この結果から，グセルクマブの CL 及び $t_{1/2}$ が被験者の原疾患（例：疾患の重症度）に関連している可能性が示唆された。当該結果は，IS-1 で被験者にグセルクマブ 200 mg 又は 400 mg を IV 導入投与したときに有効性の用量反応性が認められなかったこととも一致し，導入用量としてグセルクマブ 200 mg を IV 投与することの妥当性が裏付けられた。

2.5.4.4.6　有効性と免疫原性

【2.7.2.4.1.3 (1)】【2.7.3.2.2.7】

IS-2 のグセルクマブ 200 mg IV 群で適切な血液試料が得られた被験者のうち，Week I-12 までの抗グセルクマブ抗体が陽性であった被験者の割合は低く（1.5%，6/409 例），中和抗体が認められた被験者はいなかった。Week I-12 時点の主要評価項目及び重要な副次評価項目と抗グセルクマブ抗体の発現との間に関連性は認められなかったが，抗グセルクマブ抗体陽性の被験者数が少なかったため，データの解釈には限界がある。

2.5.4.5　寛解維持試験の有効性の結果

2.5.4.5.1　主要評価項目及び重要な副次評価項目

【2.7.3.2.3.1】

(1) 全体集団

Week M-44 時点に clinical remission が認められた被験者の割合は，プラセボ SC 群（18.9%）と比較してグセルクマブ 200 mg SC q4w 群（50.0%）及び 100 mg SC q8w 群（45.2%）で統計学的に有意に高く（いずれも $p < 0.001$），主要評価項目を達成した（表 2.5.4-3）。感度分析及び補足的解析でも同様の結果が得られ，当該結果の頑健性が支持された。

重要な副次評価項目のいずれも，プラセボ SC 群と比較してグセルクマブ 100 mg SC q8w 群及び 200 mg SC q4w 群で統計学的に有意な改善が認められた（表 2.5.4-3）。Week M-44 時点の clinical remission（主要評価項目），clinical remission の維持，内視鏡的・組織学的粘膜治癒は，グセルクマブ 100 mg SC q8w 群よりグセルクマブ 200 mg SC q4w 群で数値的に高かった。

寛解維持試験に移行後，Week M-44 時点に clinical remission が認められた被験者の割合は，グセルクマブ SC 両群では増加し，プラセボ SC 群では減少した。内視鏡的・組織学的改善及び histologic remission でも同様の傾向が認められたことからも，グセルクマブ維持投与による継続的な有効性が示された【2.7.3.2.3.2 (2)】。

表 2.5.4-3 Week M-44 時点で主要評価項目及び重要な副次評価項目を達成した被験者の割合（CNTO1959UCO3001 Maintenance Study; Randomized Full Analysis Set）

	Placebo SC	Guselkumab 100 mg SC q8w	Guselkumab 200 mg SC q4w
Randomized Full Analysis Set	190	188	190
Primary Endpoint			
Clinical remission[a]	36 (18.9%)	85 (45.2%)‡	95 (50.0%)‡
Major Secondary Endpoints			
Symptomatic remission[b]	71 (37.4%)	132 (70.2%)‡	131 (68.9%)‡
Endoscopic healing[c]	36 (18.9%)	93 (49.5%)‡	98 (51.6%)‡
Corticosteroid-free clinical remission[d]	35 (18.4%)	85 (45.2%)‡	93 (48.9%)‡
Maintenance of clinical response[e]	82 (43.2%)	146 (77.7%)‡	142 (74.7%)‡
Histologic-endoscopic mucosal healing[f]	32 (16.8%)	82 (43.6%)‡	91 (47.9%)‡
IBDQ remission[g]	71 (37.4%)	121 (64.4%)‡	122 (64.2%)‡
Fatigue response[h]	56 (29.5%)	95 (50.5%)‡	82 (43.2%)†
Maintenance of clinical remission[i]	20/59 (33.9%)	40/66 (60.6%)†	50/69 (72.5%)‡
Endoscopic normalization[j]	29 (15.3%)	65 (34.6%)‡	64 (33.7%)‡

Key: q4w = every 4 weeks, q8w = every 8 weeks, SC = subcutaneous
‡p-value<0.001; †p-value<0.01. p-values were based on the Cochran-Mantel-Haenszel chi-square test stratified by clinical remission status at maintenance baseline (Yes/No) and induction treatment (guselkumab 400 mg IV, guselkumab 200 mg IV, or placebo IV→guselkumab 200 mg IV) unless otherwise specified.
a Clinical remission=a Mayo stool frequency subscore of 0 or 1 and not increased from induction baseline, a Mayo rectal bleeding subscore of 0, and a Mayo endoscopy subscore of 0 or 1 with no friability present on the endoscopy.
b Symptomatic remission=a stool frequency subscore of 0 or 1 and not increased from induction baseline, and a rectal bleeding subscore of 0.
c Endoscopic healing=an endoscopy subscore of 0 or 1 with no friability present on the endoscopy.
d Corticosteroid-free clinical remission=clinical remission without any use of corticosteroids for ≥8 weeks prior to assessment.
e Clinical response=a decrease from induction baseline in the modified Mayo score by ≥30% and ≥2 points, with either a ≥1 point decrease from induction baseline in the rectal bleeding subscore or a rectal bleeding subscore of 0 or 1.
f Histologic-endoscopic mucosal healing=achieving a combination of histologic healing and endoscopic healing.
g IBDQ remission=total Inflammatory Bowel Disease Questionnaire score ≥170.
h Fatigue response= a ≥7-point improvement from induction baseline in PROMIS (Patient-Reported Outcomes Measurement Information System) Fatigue short form 7a.
i Maintenance of clinical remission=clinical remission among participants in clinical remission at maintenance baseline. The p-values were based on the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test, stratified by induction treatment (guselkumab 400 mg IV, guselkumab 200 mg IV, placebo IV crossover to guselkumab 200 mg IV).
j Endoscopic normalization=an endoscopy subscore of 0.

Adapted from: Mod5.3.5.1.1-4/CSR/TEFCREM601, TEFKEY601

(2) 日本人集団

【2.7.3.3.6.3 (1)】

寛解維持試験で Week M-44 時点に clinical remission が認められた被験者の割合は，プラセボ SC 群（21.4%，3/14 例）よりグセルクマブ 100 mg SC q8w 群（50.0%，7/14 例）及び 200 mg SC q4w 群（50.0%，12/24 例）で高く，全体集団と同様の結果が認められた。

また，重要な副次評価項目のほぼ全て（Week M-44 時点の fatigue response を除く）において，プラセボ SC 群よりグセルクマブ 100 mg SC q8w 群及び 200 mg SC q4w 群で改善が認められた被験者の割合が高く，全体集団とおおむね同様の傾向が認められた。

2.5.4.5.2　その他の主な有効性評価項目

2.5.4.5.2.1　寛解状態の維持

(1) 全体集団

【2.7.3.2.3.2 (1) 2)】

グセルクマブ SC 両群では，寛解維持試験のベースライン時に symptomatic remission が認められた被験者の割合が Week M-44 まで維持され，グセルクマブ維持投与の効果の持続性が示された。一方，プラセボ SC 群では，symptomatic remission が認められた被験者の割合が経時的に低下し，グセルクマブ SC 両群との差が Week M-16 から認められた。グセルクマブ SC 両群とプラセボ SC 群との差は Week M-44 まで経時的に拡大した（図 2.7.3-6）。

(2) 日本人集団

【2.7.3.3.6.3 (2) 1) a)】

寛解維持試験のベースライン時に symptomatic remission が認められた被験者の割合は，グセルクマブ SC 両群では Week M-44 まで維持された一方，プラセボ SC 群では経時的に低下し，全体集団と同様の傾向が認められた。

2.5.4.5.2.2　内視鏡的・組織学的治癒

(1) 全体集団

重要な副次評価項目として設定された Week M-44 時点の内視鏡的治癒，内視鏡的・組織学的粘膜治癒及び内視鏡的正常化が認められた被験者の割合は，いずれもプラセボ SC 群よりグセルクマブ SC 両群で有意に高かった（表 2.5.4-3）。また，Week M-44 時点に histologic remission 及び組織学的治癒等，その他の内視鏡的・組織学的改善が認められた被験者の割合も，プラセボ SC 群よりグセルクマブ SC 両群で高かった【2.7.3.2.3.2 (1) 3)】。

寛解維持試験に移行後，Week M-44 時点に内視鏡的治癒，組織学的治癒，内視鏡的・組織学的粘膜治癒又は内視鏡的正常化が認められた被験者の割合は，グセルクマブ SC 両群では増加し，プラセボ SC 群では減少した【2.7.3.2.3.2 (2)】。

(2) 日本人集団

【2.7.3.3.6.3 (1) 2)】

Week M-44 時点の内視鏡的治癒，内視鏡的・組織学的粘膜治癒及び内視鏡的正常化が認められた被験者の割合は，いずれもプラセボ SC 群よりグセルクマブ SC 両群で高く，全体集団と同様の傾向が認められた。

2.5.4.5.2.3　コルチコステロイドの併用回避

(1) 全体集団

【2.7.3.2.3.2 (1) 5)】

コルチコステロイドは，骨量の低下，骨粗鬆症，緑内障，糖尿病，心血管疾患，血栓塞栓症，創傷治癒の不良，死亡リスク等，全身毒性や長期投与による副作用があるため，コルチコステロイドの使用回避はUCの臨床的管理において重要な治療目標である（George 2020）。

寛解維持試験のベースライン時に，被験者の約40%が経口コルチコステロイドの投与を受けていた。当該被験者は，治験実施計画書に従い，Week M-0からコルチコステロイドの1日量の漸減を開始した。以下の結果から，コルチコステロイドを併用しなくても，グセルクマブ維持投与が有効であることが示された。

- 寛解維持試験中に経口コルチコステロイドが不要となった被験者の割合は，プラセボSC群と比較してグセルクマブSC両群で高かった。グセルクマブSC両群とプラセボSC群との差はWeek M-8から認められ，その後もWeek M-44まで継続して認められた。
- 寛解維持試験のベースライン時に経口コルチコステロイドを併用していた被験者で，Week M-44までに経口コルチコステロイドが不要となった被験者の割合は，プラセボSC群（36.0%）よりグセルクマブSC両群で高く（200 mg SC q4w群 65.8%，100 mg SC q8w群 71.2%），Week M-44時点にcorticosteroid-free clinical remissionが認められた被験者の割合も，プラセボSC群と比較してグセルクマブSC両群で統計学的に有意に高かった（表2.5.4-3）。
- Week M-44時点の経口コルチコステロイドの1日平均投与量のベースラインからの変化量（中央値）は，プラセボSC群（0.00 mg/日）と比較してグセルクマブSC両群（いずれも-10.00 mg/日）でより減少が認められた（M.5.3.5.1.1-4/CSR/TEFCORT601）。

(2) 日本人集団

【2.7.3.3.6.3 (2) 1) b)】

寛解維持試験のベースライン時に，プラセボSC群では7.1%（1/14例），グセルクマブSC群では21.1%（8/38例）の被験者が経口コルチコステロイドの投与を受けていた。Week M-44までに経口コルチコステロイドの併用が不要となった被験者の割合は，プラセボSC群0%（0/1例），グセルクマブ200 mg SC q4w群50.0%（3/6例），100 mg SC q8w群100.0%（2/2例）であった。

2.5.4.5.2.4　炎症バイオマーカー

(1) 全体集団

【2.7.3.2.3.2 (3)】

グセルクマブSC両群ではCRP値及び便中カルプロテクチン値の低下が認められ，Week M-44まで持続した。一方で，プラセボSC群ではCRP値及び便中カルプロテクチン値の上昇が認められた。寛解導入試験のベースライン時にCRP値が3 mg/L超であった被験者のうち，Week M-44

時点に CRP 値が 3 mg/L 以下となった被験者の割合は，プラセボ SC 群 21.4%，グセルクマブ 100 mg SC q8w 群で 43.3%，グセルクマブ 200 mg SC q4w 群 40.4%，寛解導入試験のベースライン時に便中カルプロテクチン値が 250 mg/kg 超であった被験者のうち，Week M-44 時点に便中カルプロテクチン値が 250 mg/kg 以下となった被験者の割合は，プラセボ SC 群 14.9%，グセルクマブ 100 mg SC q8w 群 44.7%，グセルクマブ 200 mg SC q4w 群 45.3%で，いずれもプラセボ SC 群よりグセルクマブ SC 両群で高かった。

(2) 日本人集団

【2.7.3.3.6.3 (2) 2)】

寛解導入試験のベースライン時に CRP 値が 3 mg/L 超であった日本人被験者のうち，Week M-44 時点に CRP 値が 3 mg/L 以下となった被験者の割合は，プラセボ SC 群 16.7%（1/6 例），グセルクマブ 100 mg SC q8w 群 75.0%（3/4 例），200 mg SC q4w 群 57.1%（4/7 例）であった。寛解導入試験のベースライン時に便中カルプロテクチン値が 250 mg/kg 超であった日本人被験者のうち，Week M-44 時点に便中カルプロテクチン値が 250 mg/kg 以下となった被験者の割合は，プラセボ SC 群 25.0%（3/12 例），グセルクマブ 100 mg SC q8w 群 50.0%（6/12 例），200 mg SC q4w 群 52.6%（10/19 例）であった。いずれもプラセボ SC 群よりグセルクマブ SC 両群で改善が認められ，全体集団と同様の傾向が認められた。

2.5.4.5.2.5 健康関連 QoL

(1) 全体集団

1) 疲労

Week M-44 時点に fatigue response（PROMIS Fatigue SF 7a でベースラインから 7 ポイント以上の改善）が認められた被験者の割合は，プラセボ SC 群と比較してグセルクマブ SC 両群で有意に高かった（表 2.5.4-3）。

また，Week M-44 時点の PROMIS Fatigue SF 7a の T スコアのベースラインからの変化量は，グセルクマブ SC 両群で維持され，プラセボ SC 群では増加（悪化）した【2.7.3.2.3.2 (4) 1)】。

2) 便意切迫感及び腹痛

【2.7.3.2.3.2 (4) 2)】

グセルクマブ導入投与後に IBDQ の質問 16（impact of bowel urgency）又は質問 24（bowel urgency severity）のスコアに臨床的に意味のある改善（2 ポイント以上の改善）が認められた被験者で，Week M-44 時点でも改善が維持された被験者の割合は，質問 16 ではプラセボ SC 群（36.9%），グセルクマブ 100 mg SC q8w 群（75.3%），グセルクマブ 200 mg SC q4w 群（71.4%），質問 24 ではプラセボ SC 群（35.8%），グセルクマブ 100 mg SC q8w 群（66.1%），グセルクマブ 200 mg SC q4w 群（62.7%）で，いずれもプラセボ SC 群よりグセルクマブ SC 両群で高かった。また，寛解導入試験のベースライン時に IBDQ の質問 16 又は質問 24 のスコアが 6 以下であった被験者のうち，Week M-44 時点で便意切迫感が回復（消失）していた被験者の割合

は，グセルクマブ SC 両群（100 mg SC q8w 群 31.4%，200 mg SC q4w 群 34.4%）ともにプラセボ SC 群（19.8%）より高かった。

グセルクマブ導入投与後に IBDQ の質問 13（腹痛）のスコアに臨床的に意味のある腹痛の改善（2 ポイント以上の改善）が認められた被験者で，Week M-44 時点でも改善が維持された被験者の割合は，プラセボ SC 群（35.2%）よりグセルクマブ 100 mg SC q8w 群（69.4%）及びグセルクマブ 200 mg SC q4w 群（60.6%）で高かった。また，寛解導入試験のベースライン時に IBDQ の腹痛のスコアが 6 以下であった被験者のうち，Week M-44 時点で腹痛が回復（消失）していた被験者の割合は，グセルクマブ SC 両群ともにプラセボ SC 群より約 8%高かった。

3) 健康関連 QoL

【2.7.3.2.3.2 (4) 3)】

IBDQ（腹痛及び便意切迫感を含む腸症状，全身機能，心理機能及び社会的機能の全ての IBDQ ドメインスコア）により評価した IBD 特有の QoL，PROMIS-29 の 7 つのドメイン（うつ，不安，身体機能，疼痛による影響，疲労，睡眠障害，社会的役割及び活動への参加能力）及び各ドメインにより評価した全般的健康関連 QoL，疼痛強度スコア，MCS 及び PCS，並びに EQ-5D 及び EQ-VAS により評価した全般的な健康状態のいずれも，グセルクマブ SC 両群で Week M-44 まで改善が持続し，プラセボ SC 群と比較して改善が持続した被験者の割合が高かった。

(2) 日本人集団

【2.7.3.3.6.3 (2) 3)】

1) 疲労

日本人集団で Week M-44 時点に fatigue response が認められた被験者の割合は，プラセボ SC 群（35.7%，5/14 例），グセルクマブ 100 mg SC q8w 群（42.9%，6/14 例）及び 200 mg SC q4w 群（20.8%，5/24 例）であった。

2) 便意切迫感及び腹痛

日本人集団でグセルクマブ導入投与後に IBDQ の質問 16（impact of bowel urgency）又は質問 24（bowel urgency severity）のスコアに臨床的に意味のある改善（2 ポイント以上の改善）が認められた被験者のうち，Week M-44 時点でも改善が維持された被験者の割合は，質問 16 ではプラセボ SC 群 0%（0/5 例），グセルクマブ 100 mg SC q8w 群 100.0%（2/2 例），グセルクマブ 200 mg SC q4w 群 62.5%（5/8 例），質問 24 ではプラセボ SC 群 44.4%（4/9 例），グセルクマブ 100 mg SC q8w 群 90.0%（9/10 例），グセルクマブ 200 mg SC q4w 群 61.5%（8/13 例）であった。また，寛解導入試験のベースライン時に IBDQ の質問 16 又は質問 24 のスコアが 6 以下であった被験者のうち，Week M-44 時点で便意切迫感が回復（消失）していた被験者の割合は，プラセボ SC 群 23.1%（3/13 例），グセルクマブ 100 mg SC q8w 群 35.7%（5/14 例），グセルクマブ 200 mg SC q4w 群 30.4%（7/23 例）であった。

日本人集団でグセルクマブ導入投与後に IBDQ の質問 13（腹痛）のスコアに臨床的に意味のある腹痛の改善（2 ポイント以上の改善）が認められた被験者のうち，Week M-44 時点でも改善が維持された被験者の割合は，プラセボ SC 群 28.6%（2/7 例），グセルクマブ 100 mg SC q8w 群 80.0%（8/10 例），グセルクマブ 200 mg SC q4w 群 54.5%（6/11 例）であった。また，寛解導入試験のベースライン時に IBDQ の腹痛のスコアが 6 以下であった被験者のうち，Week M-44 時点で腹痛が回復（消失）していた被験者の割合は，プラセボ SC 群 38.5%（5/13 例），グセルクマブ 100 mg SC q8w 群 42.9%（6/14 例），グセルクマブ 200 mg SC q4w 群 45.0%（9/20 例）であった。

3) 健康関連 QoL

日本人集団で IBDQ により評価した IBD 特有の QoL，PROMIS-29 の 7 つのドメイン及び各ドメインにより評価した全般的健康関連 QoL，疼痛強度スコア，並びに EQ-5D 及び EQ-VAS により評価した全般的な健康状態のいずれも，全体集団と同様にグセルクマブ SC 両群ではベースラインからの改善傾向が認められた。

2.5.4.5.2.6　医療資源利用と医療経済へのグセルクマブの影響

【2.7.3.2.3.3】

仕事の生産性及び日常活動の支障の 4 項目の WPAI-GH で評価した医療経済に関する指標は，グセルクマブ SC 両群で改善が認められた。寛解維持試験のベースラインから Week M-44 までの overall work impairment の変化量のプラセボ SC 群との群間差（最小二乗平均値）は，グセルクマブ 100 mg SC q8w 群で-12.4%，グセルクマブ 200 mg SC q4w 群で-11.4%であった。

Week M-44 までに UC に関連した救急科受診，入院及び手術を受けた被験者の割合は，いずれも各群で 2%未満と低かった。

2.5.4.5.3　重要な部分集団における有効性

2.5.4.5.3.1　ADT-failure status

【2.7.3.3.3.2 (1)】

寛解維持試験の ADT-failure status（ADT-failure，ADT-non-failure，ADT-naïve）別のいずれの集団の有効性の結果も主要解析集団と一貫していた。主要評価項目及び重要な副次評価項目は，いずれの集団もプラセボ SC 群と比べてグセルクマブ SC 両群でより改善が認められた。各評価項目を達成した被験者の割合は，ADT-failure の集団と比べて ADT-non-failure 及び ADT-naïve の集団で高かった。ADT non-failure 及び ADT-naïve の集団では，同程度の有効性が認められた（表 2.7.3-9）。

2.5.4.5.3.2　疾患範囲及び炎症バイオマーカー

【2.7.3.3.3.2 (2)】

(1) 疾患範囲

UCO3001 試験における疾患範囲は，スクリーニング時の内視鏡所見に基づき，被験者の UC 既往病歴及び過去の内視鏡検査結果を考慮した上で，治験担当医師が「全大腸炎型」又は「左側大腸炎型」で判定した。

寛解維持試験の主要解析集団で，寛解導入試験のベースラインに全大腸炎型であった被験者の割合は 45.2%であった。主要評価項目及び重要な副次評価項目を達成した被験者の割合は，全大腸炎型及び左側大腸炎型の部分集団のいずれも，プラセボ SC 群と比較してグセルクマブ SC 両群で高かった。グセルクマブ SC 両群ともに，主要評価項目及び重要な副次評価項目を達成した被験者の割合及びプラセボ SC 群との群間差は，全大腸炎型の被験者集団の方が左側大腸炎型の被験者集団より大きかった。

全大腸炎型の被験者のうち，主要評価項目及び重要な副次評価項目を達成した被験者の割合は，ほとんどの項目でグセルクマブ 200 mg SC q4w 群の方がグセルクマブ 100 mg SC q8w 群より高かった。一方，左側大腸炎型の被験者のうち，主要評価項目及び重要な副次評価項目を達成した被験者の割合は，グセルクマブ SC 両群で同程度であった。このことから，炎症範囲が広範の UC 患者に対しては，維持用量としてグセルクマブ 200 mg を q4w で投与する方がより大きな臨床的ベネフィットを得られる可能性が示唆された。

(2) 炎症バイオマーカー

主要評価項目及び重要な副次評価項目を達成した被験者の割合は，寛解導入試験及び寛解維持試験のベースライン時の CRP 値及び便中カルプロテクチン値に基づくいずれの部分集団でも，プラセボ SC 群と比べてグセルクマブ SC 両群でより改善が認められた。

寛解維持試験のベースライン時に CRP 高値（3 mg/L 超）が認められた集団では，主要評価項目及び重要な副次評価項目を達成した被験者の割合は，グセルクマブ 200 mg SC q4w 群の方がグセルクマブ 100 mg SC q8w 群より高かった。一方，寛解維持試験のベースライン時に CRP 高値ではなかった被験者（3 mg/L 以下）のうち，主要評価項目及び重要な副次評価項目を達成した被験者の割合は，グセルクマブ SC 両群で同程度であった。便中カルプロテクチン値に基づく部分集団では，主要評価項目及び重要な副次評価項目を達成した被験者の割合はグセルクマブ SC 両群で同程度であった。

寛解導入試験のベースライン時の CRP 値及び便中カルプロテクチン値に基づく部分集団でも同様の傾向が認められたが，CRP 高値が認められた集団ではグセルクマブ SC 両群間の差は小さかった。

以上から，グセルクマブ SC 維持投与レジメン（100 mg q8w 及び 200 mg q4w）はいずれも有効であるものの，炎症度合いが高い UC 患者に対しては，グセルクマブ 200 mg を q4w で投与する方がより大きな臨床的ベネフィットを得られる可能性が示唆された。

2.5.4.5.4　導入投与 24 週時に Clinical Response が認められた被験者での有効性

【2.7.3.2.3.6】

IS-1 又は IS-2 のグセルクマブ 200 mg IV 群の被験者で，Week I-12 時点では clinical response が認められず，Week I-24 時点に clinical response が認められた 123 例は，寛解維持試験でグセルクマブ 200 mg SC を q4w で投与された。このうち，Week M-44 時点で 83 例（67.5%）が clinical response を維持しており，37 例（30.1%）に clinical remission が認められた。この結果が主要解析集団（Week I-12 時点で clinical response が認められた被験者）のグセルクマブ 200 mg SC q4w 群（表 2.5.4-3）より数値的に低いことからも，当該集団ではより治療抵抗性があることが示唆された。Symptomatic remission が認められた被験者の割合は，当該集団でも主要解析集団と同様に Week M-44 まで維持されており，治療抵抗性の患者にもグセルクマブの継続投与が有効であることが示唆された。

2.5.4.5.5　用量調節

【2.7.3.2.3.7】

UC 患者に対して，生物学的製剤による治療効果が認められなかった場合や効果の減弱がみられた場合，医師が同製剤の増量を検討することがある（Singh 2023）。寛解維持試験では，modified Mayo スコアに基づく clinical response の消失基準に合致した被験者は，盲検下で 1 回のみグセルクマブ 200 mg SC q4w への用量調節を可能とした。

2.5.4.5.5.1　グセルクマブ 100 mg SC q8w → 200 mg SC q4w への調節

グセルクマブ 100 mg SC q8w 群では，19 例が clinical response の消失基準に合致し，用量調節（グセルクマブ 200 mg SC q4w への増量）を行った。用量調節後に symptomatic response 及び symptomatic remission が認められた被験者数は用量調節の 4 週後から増加し，用量調節 12 週後に symptomatic response が認められた被験者は 11 例（57.9%），symptomatic remission が認められた被験者は 5 例（26.3%）であった。

グセルクマブ 100 mg SC q8w 群で clinical response の消失基準に合致した（臨床的再燃が認められた）被験者の血清中グセルクマブ濃度は，臨床的再燃がなかった被験者と比較して低かった。用量調節後，被験者の血清中グセルクマブ濃度の増加に伴い有効性が認められた。

以上より，該当被験者数は限られているものの，グセルクマブ 200 mg SC q4w への増量による臨床的ベネフィットが示唆された。

2.5.4.5.5.2　グセルクマブ 200 mg SC q4w → 200 mg SC q4w への調節（みかけ上の調節）

グセルクマブ 200 mg SC q4w 群では，30 例が clinical response の消失基準に合致し，みかけ上の用量調節を行った。みかけ上の用量調節の 12 週後に symptomatic response が認められた被験者は 22 例（73.3%），symptomatic remission が認められた被験者は 12 例（40.0%）であった。

2.5.4.5.5.3　プラセボ SC → グセルクマブ 200 mg SC q4w への調節（投与中断後の再投与）

様々な要因（感染症又は手術による中止，寛解後の投与中止など）による生物学的製剤の治療中断は臨床的再燃につながる可能性がある（Rubin 2019b）。そのため，投与中断後に再度効果が認められることは，治療を中断する際の重要な考慮事項となる。

寛解維持試験で clinical response の消失基準に合致したプラセボ SC 群の被験者は，Week M-8 から Week M-32 の間にグセルクマブ 200 mg SC q4w への用量調節を行った。プラセボ SC 群を含む主要解析集団の被験者はグセルクマブ IV 導入投与により clinical response が認められていることから，プラセボ SC 群で用量調節を行った被験者の結果を用いて，投与中断後にグセルクマブ 200 mg SC q4w にて投与を再開したときの有効性を評価することが可能であった。

寛解維持試験中にプラセボ SC 群で clinical response の消失基準に合致した 69 例のうち，symptomatic response 及び symptomatic remission が認められた被験者数は，用量調節の 4 週後に増加し，グセルクマブ投与再開 12 週後に symptomatic response が認められた被験者は 62 例（89.9%），symptomatic remission が認められた被験者は 44 例（63.8%）であった。

以上より，該当被験者数は限られているものの，グセルクマブ IV 導入投与で clinical response が認められた被験者では，グセルクマブ SC 維持投与の開始が遅れた場合でも，再度 IV 導入投与することなく，臨床的ベネフィットを得られることが示唆された。

2.5.4.5.6　有効性と薬物動態

【2.7.2.3.3.1 (2)】【2.7.3.3.5.2】

寛解維持試験に再ランダム化され，グセルクマブを投与された被験者のうち，寛解導入試験のベースライン時の modified Mayo スコアが 5～9 で，PK 及び選択した有効性評価項目ともに評価可能なデータを有する被験者のデータを用いて，グセルクマブ維持投与の E-R モデリング解析（ロジスティック回帰）を実施した。

グセルクマブを 200 mg q4w 又は 100 mg q8w で SC 投与を受けた被験者で，E-R 解析の対象とした 4 つの重要な有効性評価項目［Week M-44 時点の clinical remission，clinical response（clinical response の維持），内視鏡的治癒及び内視鏡的・組織学的粘膜治癒］の全てで一貫して正の E-R 関係が認められた。CL 又は $t_{1/2}$ を考慮した場合でも，血清中グセルクマブ濃度と有効性との間に正の相関が認められた。寛解導入試験のベースライン時の UC の重症度が高い場合には，E_{max} に影響を及ぼすことが示され，重症の UC 患者では，100 mg SC q8w より 200 mg SC q4w での維持投与の方がより治療効果が大きいことが示された。当該結果により，炎症範囲が広範の UC 患者に対しては，維持用量としてグセルクマブ 200 mg を q4w で投与することでより大きな臨床的ベネフィットをもたらす可能性が裏付けられた。

2.5.4.5.7　有効性と免疫原性

【2.7.2.4.1.3 (2)】【2.7.3.2.3.5】

寛解維持試験で clinical remission，内視鏡的治癒，寛解維持試験のベースライン時からの Mayo スコアの変化量及び clinical response の維持等，複数の評価項目に対する抗グセルクマブ抗体の影響を，第 3 相試験でグセルクマブ投与を受けた 334 例（IS-2 でグセルクマブ 200 mg IV 投与を受

けた被験者及び寛解維持試験でグセルクマブ 100 mg SC q8w 又は 200 mg SC q4w の投与を受けた被験者）のデータを併合して評価した。

有効性が認められた被験者の割合は抗グセルクマブ抗体陽性と抗グセルクマブ抗体陰性の被験者で同程度であり，抗グセルクマブ抗体による有効性への明らかな影響は認められなかった。

- Week M-44 までに抗グセルクマブ抗体が陽性であった 32 例のうち，clinical remission が認められた被験者は 14 例（43.8%），clinical response が認められた被験者は 24 例（75.0%），内視鏡的治癒が認められた被験者は 15 例（46.9%）であった。
- Week M-44 までに抗グセルクマブ抗体が陰性であった 302 例のうち，clinical remission が認められた被験者は 142 例（47.0%），clinical response が認められた被験者は 229 例（75.8%），内視鏡的治癒が認められた被験者は 151 例（50.0%）であった。

2.5.4.6 ベースライン時の modified Mayo スコアが 4 の被験者

【2.7.3.3.4】

IS-1 及び IS-2 では，全体の 5%を上限として，ベースライン時の modified Mayo スコアが 4 の被験者も組み入れた。ベースライン時の modified Mayo スコアが 4 の被験者は主要解析集団には含めなかったが，ベースライン時の内視鏡サブスコアが 2 又は 3，直腸出血サブスコアが 1 以上の明らかな疾患活動性を有する被験者として組み入れた。

ベースライン時の modified Mayo スコアが 4 であった被験者（IS-1 及び IS-2 併合）の Week I-12 時点の clinical response，clinical remission，内視鏡的治癒の結果は，主要解析集団（ベースライン時の modified Mayo スコアが 5～9 の被験者）の結果と同様に，プラセボ IV 群と比較してグセルクマブ 200 mg IV 群でより改善が認められた。

同様に，寛解導入試験のベースライン時の modified Mayo スコアが 4 であった被験者の Week M-44 時点の clinical response，clinical remission，内視鏡的治癒の結果は，プラセボ SC 群と比較してグセルクマブ SC 両群でより改善が認められたが，被験者数が少ないためデータの解釈には限界がある。

参考文献

Ahn HJ (2018), Kang SB. Can histologic remission be a better prognostic factor and therapeutic target beyond endoscopic mucosal healing in patients with ulcerative colitis? Intest Res. 2018;16(1):1-3.

D'Haens G (2023), Dubinsky M, Kobayashi T, et al. Mirikizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med. 2023;388(26):2444-2455.

Dubinsky M (2023), Bleakman AP, Panaccione R, et al. Bowel urgency in ulcerative colitis: current perspectives and future directions. Am J Gastroenterol. 2023;118(11):1940-1953.

George J (2020), Singh S, Dulai PS, et al. Corticosteroid-free remission vs overall remission in clinical trials of moderate-severe ulcerative colitis and Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis. 2020;26(4):515-523.

Ghosh S (2021), Sanchez Gonzalez Y, Zhou W, et al. Upadacitinib treatment improves symptoms of bowel urgency and abdominal pain, and correlates with quality of life improvements in patients with moderate to severe ulcerative colitis. J Crohns Colitis. 2021;15(12):2022-2030.

Li K (2020), Marano C, Zhang H, et al. Relationship between combined histologic and endoscopic endpoints and efficacy of ustekinumab treatment in patients with ulcerative colitis. Gastroenterology. 2020;159(6):2052-2064.

Louis E (2020), Ramos-Goñi JM, Cuervo J, et al. A qualitative research for defining meaningful attributes for the treatment of inflammatory bowel disease from the patient perspective. Patient. 2020;13(3):317-325.

Pandey A (2022), Achrafie L, Kodjamanova P, et al. Endoscopic mucosal healing and histologic remission in ulcerative colitis: a systematic literature review of clinical, quality-of-life and economic outcomes. Curr Med Res Opin. 2022;38(9):1531-1541.

Parkes G (2023), Ungaro RC, Danese S, et al. Correlation of mucosal healing endpoints with long-term clinical and patient-reported outcomes in ulcerative colitis. J Gastroenterol. 2023;58(10):990-1002.

Peyrin-Biroulet L (2015), Sandborn W, Sands BE, et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. Am J Gastroenterol. 2015;110(9):1324-1338.

Regueiro M (2023), Hunter T, Lukanova R, et al. Burden of Fatigue Among Patients with Ulcerative Colitis and Crohn's Disease: Results from a Global Survey of Patients and Gastroenterologists. Adv Ther. 2023;40(2):474-488.

Rubin DT (2019a), Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD. ACG clinical guideline: ulcerative colitis in adults. Am J Gastroenterol. 2019;114(3):384-413.

Rubin DT (2019b). Restarting biologic agents after a drug holiday. Gastroenterol Hepatol (N Y). 2019;15(11):612-615.

Sands BE (2019), Sandborn WJ, Panaccione R, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. N Engl J Med. 2019;381(13):1201-1214.

Singh H (2023), Wilson L, Tencer T, Kumar J. Systematic literature review of real-world evidence on dose escalation and treatment switching in ulcerative colitis. Clinicoecon Outcomes Res. 2023;15:125-138.

Turner D (2021), Ricciuto A, Lewis A, et al; International Organization for the Study of IBD. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. Gastroenterology. 2021;160(5):1570-1583.

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 薬理クラスでの安全性プロファイル

IL-23p19 モノクローナル抗体であるグセルクマブの安全性プロファイルは，複数の疾患を対象とする臨床試験データ，及び既承認適応症である尋常性乾癬及び乾癬性関節炎等での約 6 年の市販後データにより確認されている。2017 年 7 月 13 日の米国での発売から 2023 年 6 月 30 日までにグセルクマブが投与された患者数は，世界全体で 407,104 人年と推計される。

炎症性腸疾患及び他の適応症で承認されているこの薬理クラスの生物学的製剤の安全性プロファイルは，良好である。これらの薬剤の添付文書で注意喚起されている副作用（重大な副作用）は，重篤な感染症，重篤な過敏症等である（スキリージ®点滴静注 600 mg 添付文書；オンボー®点滴静注 300 mg 添付文書；ステラーラ®点滴静注 130 mg 添付文書；イルミア®皮下注 100 mg シリンジ添付文書）。

2.5.5.2 試験対象集団の特徴及び曝露の程度

2.5.5.2.1 試験対象集団

【2.7.4.1.1】

グセルクマブの安全性は，中等症から重症の活動期 UC 患者を対象とした第 2b/3 相国際共同試験である UCO3001 試験の寛解導入試験（IS-1 及び IS-2）及び寛解維持試験の Week M-44 までの結果を用いて評価した。グセルクマブの安全性評価に用いた解析集団の詳細は【2.7.4.1.1.3】に示した。

グセルクマブの主要な安全性解析集団は，UCO3001 試験でベースラインの modified Mayo スコアが 5～9 の被験者とし，以下の 2 つの解析集団で寛解導入試験及び寛解維持試験の主要な安全性評価を実施し，グセルクマブの短期的及び長期的な安全性を評価した。

- UC 導入期安全性解析集団（1,014 例）：IS-1 及び IS-2 のプラセボ対照期間（Week I-0～I-12）の主要な安全性評価に用いた。本解析集団は，IS-1 及び IS-2 を併合した被験者集団とし，各投与群の内訳は，グセルクマブ 200 mg IV 群が 522 例，400 mg IV 群が 107 例，プラセボ IV 群が 385 例であった。IS-2 では選択されなかったグセルクマブ 400 mg IV のデータも，200 mg IV のデータと共に提示した。
- UC 維持期ランダム化安全性解析集団（568 例）：寛解維持試験の Week M-44 までの主要な安全性評価に用いた。本解析集団は，寛解維持試験で再ランダム化された被験者集団とし，各投与群の内訳は，グセルクマブ 200 mg SC q4w 群が 190 例，100 mg SC q8w 群が 186 例，プラセボ SC 群が 192 例であった。

ベースラインの modified Mayo スコアが 4～9 の被験者で治験薬が投与された被験者集団（UC 導入期全投与安全性解析集団），並びに寛解維持試験にランダム化されなかった被験者集団である UC 維持期非ランダム化安全性解析集団及び UC 維持期安全性解析集団（ランダム化及び非ランダム化解析集団を含む）の安全性プロファイルは【2.7.4.2.1 (1)，2.7.4.2.1 (2)】に示した。

また，補助的な解析として，CD 及び既承認の適応症である乾癬（尋常性乾癬及び乾癬性関節炎）のデータも併合した（SCS 全投与安全性解析集団）。この解析集団を用いて，プラセボ対照

期間及び全報告期間（1 年）の UC，CD（GALAXI1 試験：本申請時点で利用可能で解析したデータを用いた），及び乾癬の患者集団の安全性を評価した。発現頻度がまれな有害事象（悪性腫瘍，活動性結核，MACE，VTE）は，SCS 全投与安全性解析集団の 1 年以上の安全性データ［乾癬性関節炎は最大 2 年，CD は最大 3 年，尋常性乾癬は最大 5 年］を用いて評価した。

2.5.5.2.2　曝露状況及び安全性の追跡調査

【2.7.4.1.2】

2.5.5.2.2.1　潰瘍性大腸炎

曝露期間の算出方法は【2.7.4.1.1.4(5)】に示した。

(1) 寛解導入試験

1) 全体集団

UC 導入期安全性解析集団では，プラセボ対照期間（Week I-0 から Week I-12 まで）にグセルクマブが IV 投与された被験者は 629 例［IS-1：208 例（グセルクマブ 200 mg IV 群 101 例，400 mg IV 群 107 例），IS-2：421 例（グセルクマブ 200 mg IV 群）］であった。

2) 日本人集団

寛解導入試験のプラセボ対照期間（Week I-0 から Week I-12）では，ベースラインの modified Mayo スコアが 5～9 の被験者でグセルクマブが IV 投与された日本人被験者は IS-1 で 27 例（グセルクマブ 200 mg IV 群 12 例，400 mg IV 群 15 例），IS-2 で 33 例（グセルクマブ 200 mg IV 群）であった。

(2) 寛解維持試験

1) 全体集団

寛解維持試験の UC 維持期ランダム化安全性解析集団でグセルクマブが SC 投与された被験者は 376 例（グセルクマブ 200 mg SC q4w 群 190 例，100 mg SC q8w 群 186 例）であった。

Week M-8 から Week M-32 までの間に clinical response の消失基準（【2.7.3.2.7.6】）を満たし用量調節した被験者は，グセルクマブ 200 mg SC q4w→200 mg SC q4w 群が 30 例，グセルクマブ 100 mg SC q8w→200 mg SC q4w 群が 19 例，プラセボ SC→200 mg SC q4w 群が 69 例であった。UC 維持期非ランダム化安全性解析集団（グセルクマブ 200 mg SC q4w 投与）は 123 例であった。

2) 日本人集団

寛解導入試験のベースラインの modified Mayo スコアが 5～9 で，寛解維持試験で再ランダム化された被験者のうち，グセルクマブが SC 投与された日本人被験者は 38 例（グセルクマブ 200 mg SC q4w 群 24 例，100 mg SC q8w 群 14 例）であった。

Week M-8 から Week M-32 までの間に clinical response の消失基準を満たし用量調節した日本人被験者は，グセルクマブ 200 mg SC q4w→200 mg SC q4w 群が 5 例，グセルクマブ 100 mg SC q8w→200 mg SC q4w 群が 0 例，プラセボ SC→200 mg SC q4w 群が 3 例であった。

(3) 寛解導入試験及び寛解維持試験併合

UC 維持期ランダム化安全解析集団のグセルクマブ群 376 例のうち，グセルクマブを 6 カ月以上投与した被験者は 376 例（100.0%），1 年以上投与した被験者は 320 例（85.1%）であった。

2.5.5.2.2.2　炎症性腸疾患及び乾癬

SCS 全投与安全性解析集団のプラセボ対照期間では，グセルクマブを投与した被験者は 2,756 例（UC 659 例，CD 219 例，IBD 併合 878 例，乾癬併合 1,878 例）であった。全報告期間（1 年）では，グセルクマブを投与した被験者は 4,179 例（UC 968 例，CD 220 例，IBD 併合 1,188 例，乾癬併合 2,991 例）であった。SCS 全投与安全性解析集団の全報告期間（1 年）でのグセルクマブの投与期間の平均は 33.9 週であり，グセルクマブを 6 カ月以上及び 1 年以上投与した被験者の割合は 86.7%及び 46.7%であった。総投与量の中央値（範囲）は 700.0（10～5,400） mg であった。

2.5.5.3　有害事象

【2.7.4.2.1】

UCO3001 試験で得られた中等症から重症の活動期 UC 患者に対するグセルクマブの安全性プロファイルは，既知の安全性プロファイルと同様であり，新たな安全性上の懸念は認められなかった。

2.5.5.3.1　有害事象の概要

(1) 全体集団

- 寛解導入試験及び寛解維持試験でのグセルクマブ群の有害事象の発現割合はプラセボ群と同程度であった（表 2.5.5-1）。
- 寛解導入試験及び寛解維持試験の治験薬投与期間中に有害事象が経時的に増加する傾向は認められなかった。
- 寛解維持試験のグセルクマブの投与群間（200 mg SC q4w 及び 100 mg SC q8w）で，安全性プロファイルに臨床的に意味のある差は認められなかった。
- 寛解維持試験で 200 mg SC q4w に用量調節した被験者の用量調節後の安全性プロファイルは，200 mg SC q4w 群の安全性プロファイル（200 mg SC q4w 群で用量調節をしなかった被験者及び用量調節した被験者の用量調節前までの安全性データを含む）と同様であった。
- 寛解導入試験のベースラインの人口統計学的特性，疾患特性，併用薬及び ADT 治療歴に基づく部分集団解析では，プラセボ群と比較してグセルクマブ群の安全性プロファイルに大きな影響を与える因子は認められなかった。

死亡

- グセルクマブの投与による死亡のリスクは示唆されなかった。
- 寛解導入試験で 3 例（グセルクマブ 200 mg IV 群で 1 例，プラセボ IV 群で 2 例）の死亡が認められた（2.5.5.3.3.1(1)）。
- 寛解維持試験では死亡例は認められなかった。

注目すべき有害事象

- 寛解導入試験及び寛解維持試験での悪性腫瘍，重篤な感染症，日和見感染，MACE 及び VTE の発現割合はいずれの投与群でも低かった。活動性結核，アナフィラキシー及び血清病反応は認められなかった。
- 寛解導入試験及び寛解維持試験で臨床的に重要な肝障害（重篤又は治験薬の投与中止に至った事象）は認められなかった。Hy's law の基準に合致する被験者は認められなかった。

表 2.5.5-1 有害事象の概要（寛解導入試験及び寛解維持試験）

	QUASAR IS-1 and IS-2 (Week I-0 to Week I-12)			QUASAR Maintenance Study (Week M-0 to Week M-44)		
	UC Induction Safety Analysis Set			UC Maintenance Randomized Safety Analysis Set		
	Placebo IV	Guselkumab 200 mg IV q4w	Guselkumab 400 mg IV q4w	Placebo SC[a]	Guselkumab 100 mg SC q8w[a]	Guselkumab 200 mg SC q4w[a]
N	385	522	107	192	186	190
Average duration of follow-up (weeks)	12.0	12.2	12.2	34.0	40.5	39.2
Average exposure (number of administrations)	2.9	2.9	3.0	8.2	9.9	9.6
Subjects who died	2 (0.5%)	1 (0.2%)	0	0	0	0
Subjects with 1 or more:						
Adverse events	201 (52.2%)	253 (48.5%)	55 (51.4%)	131 (68.2%)	120 (64.5%)	133 (70.0%)
Adverse events by maximum intensity[b]						
Mild	104 (27.0%)	162 (31.0%)	29 (27.1%)	57 (29.7%)	61 (32.8%)	73 (38.4%)
Moderate	72 (18.7%)	78 (14.9%)	22 (20.6%)	69 (35.9%)	49 (26.3%)	54 (28.4%)
Severe	25 (6.5%)	13 (2.5%)	4 (3.7%)	5 (2.6%)	10 (5.4%)	6 (3.2%)
Serious adverse events	26 (6.8%)	13 (2.5%)	3 (2.8%)	1 (0.5%)	5 (2.7%)	12 (6.3%)
Adverse events leading to discontinuation of study agent	14 (3.6%)	8 (1.5%)	0	13 (6.8%)	7 (3.8%)	5 (2.6%)
Infections[c]	54 (14.0%)	82 (15.7%)	9 (8.4%)	63 (32.8%)	59 (31.7%)	59 (31.1%)
Serious infections[c]	1 (0.3%)	3 (0.6%)	0	0	1 (0.5%)	2 (1.1%)
Opportunistic infections	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
Active tuberculosis	0	0	0	0	0	0
Malignancies	0	2 (0.4%)	0	4 (2.1%)	0	1 (0.5%)
Anaphylactic reactions	0	0	0	0	0	0
Serum sickness reactions	0	0	0	0	0	0
MACE	2 (0.5%)	2 (0.4%)	0	0	0	1 (0.5%)
VTE	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (0.5%)
Clinically important hepatic disorders	0	0	0	0	0	0

[a] Includes data up to the time of dose adjustment for subjects who had a dose adjustment.
[b] The maximum severity event of each subject is used.
[c] Infections were defined as any adverse events which were coded to the MedDRA system organ class 'Infections and infestations'.
Note: Includes only subjects with modified Mayo score 5-9 at induction baseline.
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 26.0.
Note: Active tuberculosis events are identified by the MedDRA HLT of 'Tuberculous infections' excluding the preferred term of 'Latent tuberculosis'. Malignancies are defined as the narrow terms in the MedDRA SMQ of 'Malignant Tumours'. Anaphylactic reactions are identified using the following preferred terms: Anaphylactic reaction, Anaphylactic shock, Anaphylactoid reaction, Anaphylactoid shock, and Type I hypersensitivity. Serum sickness reactions are identified using the

following preferred terms: Serum sickness, and Serum sickness-like reaction. Opportunistic infections are defined as the narrow terms in the MedDRA SMQ of 'Opportunistic Infections'. MACE were identified by clinical review. VTE terms are based on customized MedDRA query. Hepatic disorder adverse events are defined as the narrow terms in the MedDRA SMQ of 'DRUG RELATED HEPATIC DISORDERS - COMPREHENSIVE SEARCH' and clinically important hepatic disorder AEs are those reported as SAEs or AEs leading to discontinuation of study intervention.

(2) 日本人集団

寛解導入試験及び寛解維持試験の日本人被験者での安全性プロファイルは良好であり，全体集団とおおむね同様であった。日本人被験者では，死亡，重篤な感染症，悪性腫瘍，活動性結核，日和見感染，MACE，VTE，アナフィラキシー，血清病反応，及び臨床的に重要な肝障害は認められなかった。IS-1，IS-2 及び寛解維持試験での日本人集団の有害事象の概要を表 2.5.5-2，表 2.5.5-3， 表 2.5.5-4 に示す。

表 2.5.5-2 有害事象の概要［IS-1，安全性解析集団（日本人）］

		Guselkumab		
	Placebo IV	200 mg IV	400 mg IV	Combined
Analysis set: Safety	9	12	15	27
Average duration of follow-up (weeks)	12.4	12.3	12.4	12.3
Average exposure (number of administrations)	3.0	3.0	3.0	3.0
Subjects with 1 or more:				
Adverse events	6 (66.7%)	5 (41.7%)	8 (53.3%)	13 (48.1%)
Serious adverse events	0	0	1 (6.7%)	1 (3.7%)
Adverse events leading to discontinuation of study agent	0	0	0	0
Reasonably-related adverse events[a]	2 (22.2%)	1 (8.3%)	2 (13.3%)	3 (11.1%)
Infections[b]	0	1 (8.3%)	0	1 (3.7%)
Serious infections	0	0	0	0
Infections requiring oral or parenteral antimicrobial treatment	0	0	0	0
Adverse events within 1 hour of infusion	0	0	0	0
Adverse events leading to death	0	0	0	0

Note: Includes only subjects with modified Mayo score 5-9 at induction baseline.
[a] An adverse event that is assessed by the investigator as possibly, probably, or very likely related to study agent or if the relationship to study agent is missing.
[b] Infections as assessed by the investigator.
[tsfae301ajpn.rtf] [PROD/cnto1959/uco3001/dbr_inducs1_w32/re_w32_jpn/tsfae301ajpn.sas] 05NOV2023, 23:58

表 2.5.5-3 有害事象の概要［IS-2，安全性解析集団（日本人）］

	Placebo IV	Guselkumab 200 mg IV
Analysis set: Safety	25	33
Average duration of follow-up (weeks)	11.7	12.0
Average exposure (number of administrations)	2.8	3.0
Subjects who died	0	0
Subjects with 1 or more:		
Adverse events	11 (44.0%)	12 (36.4%)
Serious adverse events	1 (4.0%)	2 (6.1%)
Adverse events leading to discontinuation of study agent	1 (4.0%)	0
Infections[a]	3 (12.0%)	2 (6.1%)
Serious infections[a]	0	0
Adverse events within 1 hour of infusion	0	0

	Placebo IV	Guselkumab 200 mg IV

Note: Includes only subjects with modified Mayo score 5-9 at induction baseline.
[a] Infections were defined as any adverse event which was coded to the MedDRA system organ class 'Infections and infestations'.

[tsfae501ajpn.rtf] [PROD/cnto1959/uco3001/dbr_inducs2_w32/re_w32_jpn/tsfae501ajpn.sas] 08NOV2023, 21:37

表 2.5.5-4 有害事象の概要［UC 維持期ランダム化安全性解析集団（日本人）］

		Randomized Guselkumab (up to Dose Adjustment)[b]			Dose Adjustment[c]				
	Randomized Placebo SC[a,b]	100 mg SC q8w	200 mg SC q4w	Combined	Randomized Pbo SC[a] → Gus 200 mg SC q4w	Gus 100 mg SC q8w → Gus 200 mg SC q4w	Gus 200 mg SC q4w → Gus 200 mg SC q4w	Randomized to Gus 200 mg SC q4w at Week M-0[d]	All Guselkumab[e]
Analysis set: Randomized Safety	14	14	24	38	3	0	5	24	41
Average duration of follow-up (weeks)	36.7	44.3	38.8	40.8	23.1	-	27.0	44.4	42.8
Average exposure (number of administrations)	8.7	11.0	9.6	10.1	5.7	-	6.4	11.0	10.6
Subjects who died	0	0	0	0	0	-	0	0	0
Subjects with 1 or more:									
Adverse events	12 (85.7%)	8 (57.1%)	21 (87.5%)	29 (76.3%)	2 (66.7%)	-	4 (80.0%)	22 (91.7%)	32 (78.0%)
Adverse events by maximum intensity:									
Mild[f]	7 (50.0%)	6 (42.9%)	13 (54.2%)	19 (50.0%)	2 (66.7%)	-	3 (60.0%)	13 (54.2%)	21 (51.2%)
Moderate[g]	4 (28.6%)	2 (14.3%)	8 (33.3%)	10 (26.3%)	0	-	1 (20.0%)	9 (37.5%)	11 (26.8%)
Severe[h]	1 (7.1%)	0	0	0	0	-	0	0	0
Serious adverse events	1 (7.1%)	0	2 (8.3%)	2 (5.3%)	0	-	0	2 (8.3%)	2 (4.9%)
Adverse events leading to discontinuation of study agent	3 (21.4%)	0	0	0	0	-	0	0	0
Infections[i]	4 (28.6%)	5 (35.7%)	7 (29.2%)	12 (31.6%)	1 (33.3%)	-	0	7 (29.2%)	13 (31.7%)
Serious infections[i]	0	0	0	0	0	-	0	0	0

	Randomized Guselkumab (up to Dose Adjustment)[b]			Dose Adjustment[c]				
				Randomized Pbo SC[a] → Gus 200 mg SC q4w	Gus 100 mg SC q8w → Gus 200 mg SC q4w	Gus 200 mg SC q4w → Gus 200 mg SC q4w	Randomized to Gus 200 mg SC q4w at Week M-0[d]	
Randomized Placebo SC[a,b]	100 mg SC q8w	200 mg SC q4w	Combined					All Guselkumab[e]

Note: Includes only subjects with modified Mayo score 5-9 at induction baseline.
Note: A subject may appear in more than column/treatment group. A subject's exposure and adverse event data may be split across columns/treatment groups.
[a] Subjects who were in clinical response to guselkumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] Includes data from Week M-0 up to the time of dose adjustment for subjects who had a dose adjustment or through Week M-44 for those who did not.
[c] Includes data from the time of dose adjustment onward for subjects who had a dose adjustment to guselkumab 200 mg SC q4w (or a sham dose adjustment for the guselkumab 200 mg SC q4w group).
[d] Includes data from Week M-0 through Week M-44 for subjects who were randomized to guselkumab 200 mg SC q4w on entry into this maintenance study, regardless of dose adjustment.
[e] Includes 1) data from the first guselkumab dose through Week M-44 for subjects who were randomized to placebo SC and had a dose adjustment; and 2) data from Week M-0 through Week M-44 for subjects who were randomized to guselkumab 200 mg q4w or 100 mg q8w and received at least one dose of guselkumab.
[f] Includes subjects with at least 1 adverse event, where all adverse events are of mild intensity.
[g] Includes subjects with at least 1 adverse event of moderate intensity, and no adverse events of severe intensity.
[h] Includes subjects with at least 1 adverse event of severe intensity.
[i] Infections were defined as any adverse event which was coded to the MedDRA system organ class 'Infections and infestations'.

[tsfae601bjpn.rtf] [PROD/cnto1959/uco3001/dbr_maintenance_w44/re_w44_jpn/tsfae601bjpn.sas] 14DEC2023, 20:52

2.5.5.3.2　全ての有害事象

【2.7.4.2.1(1)及び(2)】

有害事象は，MedDRA の SOC 及び PT に従って分類した。MedDRA の version は各試験の実施時の version（IS-1 は 24.1，IS-2 は 25.1，寛解維持試験は 26.0）を用い，併合解析では 26.0 を用いた。なお，UCO3001 試験での有害事象と治験薬の因果関係は，関連なし（Not related），多分なし（Doubtful），可能性小（Possible），可能性大（Probable），ほぼ確実（Very likely）の 5 段階で評価し，関連なし又は多分なしと判断された事象を「関連性なし」，それ以外を「関連性あり」とした。

2.5.5.3.2.1　寛解導入試験

(1) 全体集団

寛解導入試験の Week I-12 までの有害事象の発現割合は，投与群間で同程度であった［グセルクマブ 200 mg IV 群 48.5%（253/522 例），400 mg IV 群 51.4%（55/107 例），プラセボ IV 群 52.2%（201/385 例）（以下同順）］（表 2.5.5-1）。グセルクマブ IV 群の主な有害事象（SOC）は，「感染症および寄生虫症」，「胃腸障害」であった。グセルクマブ IV 群で 5%以上に認められた有害事象は，貧血［5.6%（29/522 例），8.4%（9/107 例），8.1%（31/385 例）］，COVID-19［5.2%（27/522 例），1.9%（2/107 例），4.2%（16/385 例）］，及び頭痛［3.1%（16/522 例），5.6%（6/107 例），3.9%（15/385 例）］であった。

治験薬と関連のある有害事象の発現割合も投与群間で大きな差はなかった［IS-1：グセルクマブ 200 mg IV 群 12.9%（13/101 例），400 mg IV 群 11.2%（12/107 例），プラセボ IV 群 19.0%

（20/105 例），IS-2：グセルクマブ 200 mg IV 群 12.8%（54/421 例），プラセボ IV 群 8.2%（23/280 例）］。

有害事象の重症度はほとんどが軽度又は中等度であり，いずれかのグセルクマブ IV 群で 2 例以上に認められた重度の有害事象は，潰瘍性大腸炎［0.6%（3/522 例），0.9%（1/107 例），4.4%（17/385 例）］及び貧血 0.4%（2/522 例），0.9%（1/107 例），0.5%（2/385 例）］であった。

(2) 日本人集団

寛解導入試験の日本人集団での有害事象の発現割合はプラセボ IV 群と比べてグセルクマブ IV 群で低かった［IS-1：グセルクマブ 200 mg IV 群 41.7%（5/12 例），400 mg IV 群 53.3%（8/15 例），プラセボ IV 群 66.7%（6/9 例），IS-2：グセルクマブ 200 mg IV 群 36.4%（12/33 例），プラセボ IV 群 44.0%（11/25 例）］（表 2.5.5-2 及び表 2.5.5-3）。IS-1 のいずれかのグセルクマブ IV 群で 2 例以上に認められた有害事象は，皮膚嚢腫［グセルクマブ 200 mg IV 群 16.7%（2/12 例），400 mg IV 群 0%，プラセボ IV 群 0%］，頭痛［グセルクマブ 200 mg IV 群 0%，400 mg IV 群 13.3%（2/15 例），プラセボ IV 群 0%］であった。IS-2 のグセルクマブ 200 mg IV 群で 2 例以上に認められた有害事象は，発熱［グセルクマブ 200 mg IV 群 6.1%（2/33 例），プラセボ IV 群 0%］であった。

治験薬と関連性のある有害事象の発現割合は，プラセボ IV 群と比べてグセルクマブ IV 群で低い，又は同程度であった［IS-1：グセルクマブ 200 mg IV 群 8.3%（1/12 例），400 mg IV 群 13.3%（2/15 例），プラセボ IV 群 22.2%（2/9 例），IS-2：グセルクマブ 200 mg IV 群 6.1%（2/33 例），プラセボ IV 群 4.0%（1/25 例）］。

グセルクマブ IV 群での有害事象の重症度は軽度又は中等度であり，重度な有害事象は認められなかった。

2.5.5.3.2.2 寛解維持試験

(1) 全体集団

寛解維持試験の Week M-44 までの有害事象の発現割合は，投与群間で同程度であった［グセルクマブ 200 mg SC q4w 群 70.0%（133/190 例），100 mg SC q8w 群 64.5%（120/186 例），プラセボ SC 群 68.2%（131/192 例）（以下同順）］（表 2.5.5-1）。グセルクマブ SC 群の主な有害事象（SOC）は「感染症及び寄生虫症」，「胃腸障害」であった。グセルクマブ IV 群で 5%以上に認められた有害事象は，潰瘍性大腸炎［13.2%（25/190 例），9.1%（17/186 例），29.7%（57/192 例）］，COVID-19［9.5%（18/190 例），12.9%（24/186 例），14.1%（27/192 例）］，関節痛［7.9%（15/190 例），4.3%（8/186 例），6.8%（13/192 例）］，上気道感染［6.8%（13/190 例），3.2%（6/186 例），4.2%（8/192 例）］であった。

治験薬と関連性のある有害事象の発現割合は，プラセボ SC 群とグセルクマブ 100 mg SC q8w 群は同程度であったが，200 mg SC q4w 群では高かった［23.2%（44/190 例），16.1%（30/186 例），14.1%（27/192 例）］。

有害事象の重症度はほとんどが軽度又は中等度であり，いずれかのグセルクマブ SC 群で 2 例以上に認められた重度の有害事象は頭痛［0%，1.1%（2/186 例），1.0%（2/192 例）］であった。

(2) 日本人集団

寛解維持試験の Week M-44 までの日本人集団での有害事象の発現割合は，グセルクマブ 200 mg SC q4w 群とプラセボ SC 群では同程度であり，200 mg SC q4w 群とプラセボ SC 群と比べて 100 mg SC q8w 群では低かった［グセルクマブ 200 mg SC q4w 群 87.5%（21/24 例），100 mg SC q8w 群 57.1%（8/14 例），プラセボ SC 群 85.7%（12/14 例）（以下同順）］（表 2.5.5-4）。いずれかのグセルクマブ SC 群で 3 例以上に認められた有害事象は発熱［25.0%（6/24 例），14.3%（2/14 例），14.3%（2/14 例）］であった。

治験薬と関連性のある有害事象の発現割合は，100 mg SC q8w 群とプラセボ SC 群と比べて 200 mg SC q4w 群で高かった［25.0%（6/24 例），7.1%（1/14 例），7.1%（1/14 例）］が，いずれかのグセルクマブ SC 群で 2 例以上に認められる事象はなかった。

グセルクマブ SC 群での有害事象の重症度は軽度又は中等度であり，重度な有害事象は認められなかった。

2.5.5.3.3 重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

2.5.5.3.3.1 死亡

【2.7.4.2.1(4)】

(1) 全体集団

寛解導入試験では，IS-1 では死亡例は認められなかった。IS-2 では 3 例（グセルクマブ 200 mg IV 群で 1 例，プラセボ IV 群で 2 例）の死亡が報告された。

- グセルクマブ 200 mg IV 群：5[redacted]歳アジア人女性（閉経後）が，治験薬の初回投与から 6 日目（Day 6）に急性心筋梗塞のため死亡した。当該被験者は心血管リスク因子（糖尿病，高脂血症，喫煙歴 35 年，冠動脈疾患の家族歴）があり，治験薬との関連性なしと判断された。
- プラセボ IV 群：2 例中 1 例は自然死，1 例は心停止であった。

寛解維持試験では，死亡例は報告されなかった。

(2) 日本人集団

日本人集団では，死亡例は報告されなかった。

2.5.5.3.3.2 その他の重篤な有害事象

【2.7.4.2.1(5)】

寛解導入試験及び寛解維持試験での重篤な有害事象の発現割合は低く，最も多く発現した SOC は「胃腸障害」であった。グセルクマブを投与した被験者の 2 例以上に認められた重篤な有害事象は，潰瘍性大腸炎（7 例），クロストリジウムディフィシレ感染（2 例），貧血（2 例）及び不安（2 例）であった。最も多く認められた重篤な有害事象は，基礎疾患の症状と一致しており，グセルクマブを投与したことによる明らかな影響は認められなかった。また，重篤な有害事象のほとんどが治験担当医師によって治験薬との関連性なしと判断された。

(1) 全体集団

寛解導入試験

寛解導入試験のプラセボ対照期間に認められたグセルクマブ IV 群の重篤な有害事象の発現割合は低く，投与群間で同程度であった［グセルクマブ 200 mg IV 群 2.5%（13/522 例），400 mg IV 群で 2.8%（3/107 例），プラセボ IV 群で 6.8%（26/385 例）（以下同順）］（表 2.5.5-1）。いずれかのグセルクマブ IV 群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は，潰瘍性大腸炎［1.1%（6/522 例），0.9%（1/107 例），4.4%（17/385 例）］，クロストリジウムディフィシレ感染［0.4%（2/522 例），0%，0%］，貧血［0.4%（2/522 例），0.9%（1/107 例），0.3%（1/385 例）］であった。

寛解維持試験

寛解維持試験での重篤な有害事象の発現割合は，プラセボ SC 群に比べて，グセルクマブ SC 群で高く，グセルクマブ SC 群では，100 mg SC 群に比べ，200 mg SC 群の方が高かった［グセルクマブ 200 mg SC q4w 群 6.3%（12/190 例），100 mg SC q8w 群 2.7%（5/186 例），プラセボ SC 群 0.5%（1/192 例）］（表 2.5.5-1）。グセルクマブ SC 群で認められた重篤な有害事象のうち，治験薬との関連性ありと判断されたのは 3 例［膿瘍（100 mg SC q8w 群），失神（100 mgSC q8w 群），腺癌（200 mg SC q4w 群），各 1 例］であった。いずれかのグセルクマブ SC 群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は不安［グセルクマブ 200 mg SC q4w 群 1.1%（2/190 例），100 mg SC q8w 群 0%，プラセボ SC 群 0%］であった。

(2) 日本人集団

日本人集団で重篤な有害事象が認められた被験者は少なく，治験薬との因果関係は 1 例（憩室炎，以下に叙述）を除き関連性なしと判断された。

寛解導入試験

寛解導入試験のプラセボ対照期間では，重篤な有害事象は IS-1 でグセルクマブ 400 mg IV 群の 1 例（心房細動）に，IS-2 でグセルクマブ 200 mg IV 群の 2 例（潰瘍性大腸炎，粘膜脱症候群，各 1 例），プラセボ IV 群の 1 例に認められた。グセルクマブ IV 群で認められた重篤な有害事象はいずれも中等度であり，治験薬との関連性なしと判断された。

IS-2 の安全性評価のための最終来院時までに（Week I-12 以降），プラセボ IV 群からグセルクマブ 200 mg IV に切り替えた 1 例に重篤な有害事象（憩室炎）が認められた。当該事象は Day 157 で発現し，治験薬との関連性あり（「可能性小」）と判断された。本事象は回復し，治験薬の投与は継続された。

寛解維持試験

寛解維持試験では，重篤な有害事象はグセルクマブ 200 mg SC q4w 群の 2 例（乳腺線維腺腫，不安，各 1 例），プラセボ SC 群の 1 例で認められ，100 mg SC q8w 群では認められなかった。グセルクマブ SC 群で認められた重篤な有害事象はいずれも中等度であり，治験薬との関連性なしと判断された。

2.5.5.3.3.3　治験薬の投与中止に至った有害事象

【2.7.4.2.1(6)】

(1) 全体集団

寛解導入試験

寛解導入試験での治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，プラセボ IV 群に比べてグセルクマブ 200 mg IV 群で低く，グセルクマブ 400 mg IV 群では認められなかった［グセルクマブ 200 mg IV 群 1.5%（8/522 例），グセルクマブ 400 mg IV 群 0%，プラセボ IV 群 3.6%（14/385 例）（以下同順）］。いずれかのグセルクマブ IV 群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は，潰瘍性大腸炎［0.6%（3/522 例），0%，2.9%（11/385 例）］であった。

寛解維持試験

寛解維持試験での治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，プラセボ SC 群に比べてグセルクマブ SC 群で低く，グセルクマブ SC 群間では差は認められなかった［グセルクマブ 200 mg SC q4w 群 2.6%（5/190 例），100 mg SC q8w 群 3.8%（7/186 例），プラセボ群 6.8%（13/192 例）（以下同順）］。いずれかのグセルクマブ SC 群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は，潰瘍性大腸炎［1.6%（3/190 例），1.6%（3/186 例），4.7%（9/192 例）］であった。

(2) 日本人集団

寛解導入試験及び寛解維持試験の日本人集団では，グセルクマブの投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2.5.5.3.4　感染症

【2.7.4.2.1(7)】

抗サイトカイン療法は，免疫調整作用により感染症（結核及び日和見感染等の感染症）の発現リスクが増加する可能性があるため，感染症を評価した。活動性結核及び日和見感染の結果は，2.5.5.3.8.2，2.5.5.3.8.3 に示した。

(1) 全体集団

寛解導入試験

UC 導入期安全性解析集団での感染症の発現割合は，グセルクマブ 200 mg IV 群とプラセボ IV 群では同程度であり，グセルクマブ 400 mg IV 群で低かった［グセルクマブ 200 mg IV 群 15.7%（82/522 例），400 mg IV 群 8.4%（9/107 例），プラセボ IV 群 14.0%（54/385 例）（以下同順）］。いずれかのグセルクマブ IV 群で 5%以上に認められた感染症は，COVID-19［5.2%（27/522 例），1.9%（2/107 例），4.2%（16/385 例）］であった。感染症のほとんどは軽度又は中等度であり，またほとんどの事象は治験薬との関連性なしと判断された。重篤な感染症は 2.5.5.3.5 に記載した。治験薬の投与中止に至った感染症は，グセルクマブ 200 mg IV 群の 1 例（ブドウ球菌性敗血症）で認められた。

寛解維持試験

UC 維持期ランダム化安全性解析集団での感染症の発現割合は，投与群間で同程度であった［グセルクマブ 200 mg SC q4w 群で 31.1%（59/190 例），100 mg SC q8w 群で 31.7%（59/186 例），プラセボ SC 群で 32.8%（63/192 例）（以下同順）］。いずれかのグセルクマブ SC 群の 5%以上に認められた感染症は，COVID-19［9.5%（18/190 例），12.9%（24/186 例），14.1%（27/192 例）］及び上気道感染［6.8%（13/190 例），3.2%（6/186 例），4.2%（8/192 例）］であった。感染症のほとんどは軽度又は中等度であり，またほとんどの事象は治験薬との関連性なしと判断された。重篤な感染症は 2.5.5.3.5 に記載した。治験薬の投与中止に至った感染症は，グセルクマブ SC 群では認められなかった。

(2) 日本人集団

寛解導入試験

寛解導入試験では，IS-1 ではグセルクマブ 200 mg IV 群の 1 例（歯周炎）に，IS-2 ではグセルクマブ 200 mg IV 群の 2 例（上咽頭炎，COVID-19，各 1 例）及びプラセボ IV 群の 3 例に感染症が認められた。IS-1 及び IS-2 のプラセボ対照期間（Week I-12 まで）では，グセルクマブ IV 群で重度の感染症，治験薬の投与中止に至った感染症，及び治験薬との関連性がある感染症は認められなかった。

寛解維持試験

UC 維持期ランダム化安全性解析集団の日本人集団での感染症の発現割合は，グセルクマブ 200 mg SC q4w 群で 29.2%（7/24 例），100 mg SC q8w 群で 35.7%（5/14 例），プラセボ SC 群で 28.6%（4/14 例）（以下同順）であった。いずれかのグセルクマブ SC 群で 2 例以上に認められた感染症は，上咽頭炎［8.3%（2/24 例），14.3%（2/14 例），7.1%（1/14 例）］，COVID-19［8.3%（2/24 例），0%，14.3%（2/14 例）］であった。グセルクマブ SC 群では，重度の感染症，重篤な感染症，治験薬の投与中止に至った感染症，及び治験薬との関連性がある感染症は認められなかった。

2.5.5.3.5　重篤な感染症

【2.7.4.2.1(7)】

(1) 全体集団

寛解導入試験

UC 導入期安全性解析集団での重篤な感染症の発現割合はいずれの投与群でも低く，投与群間で同程度であった［グセルクマブ 200 mg IV 群で 0.6%（3/522 例），400 mg IV 群で 0%，プラセボ IV 群で 0.3%（1/385 例）］。グセルクマブ 200 mg IV 群で認められた重篤な感染症 3 例の内訳（PT）は，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 例であった。

寛解維持試験

UC 維持期ランダム化安全性解析集団での重篤な感染症の発現割合はいずれの投与群でも低かった［グセルクマブ 200 mg SC q4w 群で 1.1%（2/190 例），100 mg SC q8w 群で 0.5%（1/186 例），プラセボ SC 群で 0%］。重篤な感染症の内訳（PT）は，細菌感染 1 例（グセルクマブ

200 mg SC q4w 群），合併症を伴う虫垂炎 1 例（グセルクマブ 200 mg SC q4w 群），膿瘍 1 例（グセルクマブ 100 mg SC q8w 群）であった。

(2) 日本人集団

IS-1 及び IS-2 の日本人集団では，プラセボ対照期間に重篤な感染症は認められなかった。IS-2 では，プラセボ IV 群で Week I-12 以降にグセルクマブを投与した 1 例に重篤な感染症（憩室炎）が認められた（2.5.5.3.3.2(2)）。

寛解維持試験の日本人集団では重篤な感染症は認められなかった。

2.5.5.3.6 静脈内投与後 1 時間以内に発現した有害事象

【2.7.4.2.1(7)】

(1) 全体集団

UC 導入期安全性解析集団での静脈内投与後 1 時間以内に発現した有害事象の発現割合は，投与群間でおおむね同程度であった［グセルクマブ 200 mg IV 群で 1.5%（8/522 例），400 mg IV 群で 0%，プラセボ IV 群で 0.8%（3/385 例）］。グセルクマブ 200 mg IV 群で 2 例以上に認められた事象（PT）は失神（2 例）であった。静脈内投与後 1 時間以内に発現した重篤な事象及び治験薬の投与中止に至った事象は認められなかった。治験担当医師によりアナフィラキシーと判断された事象は認められなかった。

(2) 日本人集団

IS-1 及び IS-2 の日本人集団で静脈内投与後 1 時間以内に発現した有害事象は認められなかった。

2.5.5.3.7 注射部位反応

【2.7.4.2.1(7)】

(1) 全体集団

UC 維持期ランダム化安全性解析集団でのグセルクマブの SC 投与による注射部位反応の発現割合は，グセルクマブ SC 群全体で 4.0%［グセルクマブ 200 mg SC q4w 群 7.9%（15/190 例），100 mg SC q8w 群 0%］であった。注射部位反応で，重篤な事象及び治験薬の投与中止に至った事象は認められなかった。グセルクマブ総投与回数は，グセルクマブ 200 mg SC q4w 群 3,664 回，100 mg SC q8w 群 839 回であり，グセルクマブ群間での発現割合の差は，総投与回数の差による可能性が考えられた。グセルクマブ 200 mg SC q4w 群の投与回数あたりの発現割合は 2.5%（93/3,664 回）であった。グセルクマブ 200 mg SC q4w 群で 2 例以上に認められた注射部位反応（PT）は，注射部位反応［3.7%（7/190 例）］，注射部位そう痒感［2.1%（4/190 例）］，注射部位紅斑［1.6%（3/190 例）］であった。

UC 維持期ランダム化安全性解析集団でのプラセボの SC 投与による注射部位反応の発現割合は，グセルクマブ 100 mg SC q8w 群（プラセボ SC q8w をグセルクマブと交互に投与）で 1.1%（2/186 例），プラセボ SC 群で 1.0%（2/192 例）であった。

(2) 日本人集団

UC 維持期ランダム化安全性解析集団の日本人集団でのグセルクマブの SC 投与による注射部位反応は，グセルクマブ SC 群全体で 7.9%［グセルクマブ 200 mg SC q4w 群 12.5%（3/24 例），

100 mg SC q8w 群 0%］であった。注射部位反応で，重篤な事象及び治験薬の投与中止に至った事象は認められなかった。グセルクマブ 200 mg SC q4w 群の投与回数あたりの発現割合は，5.2%（24/462 回）であった。グセルクマブ 200 mg SC q4w 群で 2 例以上に認められた注射部位反応（PT）はなかった。

UC 維持期ランダム化安全性解析集団の日本人集団で，プラセボの SC 投与による注射部位反応は認められなかった。

2.5.5.3.8　注目すべき有害事象

【2.7.4.2.1(7)】

UCO3001 試験全体でグセルクマブを投与した被験者では活動性結核，アナフィラキシー及び血清病反応は認められなかった。悪性腫瘍，日和見感染，MACE，及び VTE の発現割合はいずれの投与群でも低かった。

以下に示す結果から，グセルクマブの維持療法間（200 mg SC q4w，100 mg SC q8w）で臨床的に意味のある安全性プロファイルの差は認められなかった。

注目すべき有害事象は，特記するものを除いて主要な安全性解析集団（2.5.5.2.1）の結果を記載する。

2.5.5.3.8.1　悪性腫瘍

抗サイトカイン療法は，免疫調整作用により悪性腫瘍の発現リスクが増加する可能性があるため，注目すべき有害事象として評価した。

(1) 全体集団

寛解導入試験の UC 導入期安全性解析集団では，悪性腫瘍はグセルクマブ 200 mg IV 群の 2 例に認められた。内訳（PT）は，扁平上皮癌（Day 23 に発現），基底細胞癌（Day 32 に発現）が各 1 例であった。2 例とも非メラノーマ性皮膚癌であり，いずれの被験者も皮膚癌のリスク因子を有していた。また，UC 導入期全投与安全性解析集団のグセルクマブ 200 mg IV 群の 1 例に悪性腫瘍（基底細胞癌，Day 15 に発現）が認められた。一般的な悪性腫瘍の潜伏期間を考慮すると，グセルクマブ初回投与から悪性腫瘍が発現するまでの期間が短いことから，グセルクマブの投与と悪性腫瘍の発現に関連性がないことが示唆された。上記 3 例とも治験薬との関連性なしと判断された。

寛解維持試験の UC 維持期ランダム化解析集団では，悪性腫瘍はグセルクマブ 200 mg SC q4w 群の 1 例，プラセボ SC 群の 4 例に認められた。

グセルクマブ 200 mg SC q4w 群

- 全大腸炎型 UC の罹患歴（9 年）がある 4[redacted] 歳白人女性で直腸の腺癌（重篤）が認められた。寛解導入試験ではグセルクマブ 200 mg が IV 投与されており，寛解維持試験の Day 180 に当該事象が認められた。当該事象は治験薬との関連性あり（「可能性小」）と判断され，治験薬の投与は中止された。

プラセボ SC 群

- 基底細胞癌が 2 例（いずれも非重篤），乳癌が 2 例（いずれも非重篤）に認められた。基底細胞癌の 1 例は寛解導入試験（グセルクマブ IV 投与）でも基底細胞癌が報告されていた。

UC 維持期全投与安全性解析集団（寛解導入試験のベースラインの modified Mayo スコアが 4 の被験者及び非ランダム化の被験者を含む）では，上記以外の 3 例（4 件）に悪性腫瘍が認められた。いずれも治験薬との関連性なしと判断された。

- 非ランダム化プラセボ SC 群の 1 例に乳癌が認められた。
- 非ランダム化グセルクマブ 200 mg SC q4w 群の 1 例に腎明細胞癌が認められた。
- 寛解維持試験でプラセボ SC 群→グセルクマブ 200 mg SC q4w に用量調節された（Day 102 に用量調節）1 例に 2 件の皮膚有棘細胞癌（Day 201 に発現）が認められた。当該被験者は寛解導入試験のプラセボ対照期間にも扁平上皮癌が報告されていた。

(2) 日本人集団

日本人集団で悪性腫瘍は認められなかった。

2.5.5.3.8.2 活動性結核

寛解導入試験及び寛解維持試験で，活動性結核は認められなかった。

スクリーニングで潜在性結核と診断され，潜在性結核治療薬と共にグセルクマブを投与した 31 例では，活動性結核を発症した被験者は認められなかった。

2.5.5.3.8.3 日和見感染

(1) 全体集団

寛解導入試験の UC 導入期安全性解析集団では，プラセボ対照期間に日和見感染が認められた被験者は IS-2 のプラセボ IV 群の 1 例のみであった。また，Week I-12 以降に，グセルクマブ IV 群の 1 例で日和見感染［大腸でのサイトメガロウイルス感染（重篤），Day 86 に発現］が認められた。当該被験者は，試験期間中ステロイドが投与されていた。当該事象は，治験薬との関連性なしと判断されたが，治験実施計画書の中止基準に従い治験薬の投与は中止された。

寛解維持試験では日和見感染は認められなかった。

(2) 日本人集団

日本人集団では日和見感染は認められなかった。

2.5.5.3.8.4 アナフィラキシー及び血清病反応

モノクローナル抗体による治療では，抗薬物抗体の発現，並びに急性又は遅発性の過敏症を伴う可能性がある。

寛解導入試験及び寛解維持試験で，アナフィラキシー及び血清病反応は認められなかった。

2.5.5.3.8.5 MACE

IBD 患者では消化管に慢性的な炎症が生じるため，アテローム性動脈硬化のリスクが増加する（Biondi 2020）。UC 患者では心筋梗塞，脳卒中及び心血管死のリスクが増加することが報告されている（Kristensen 2013; Singh 2014; Panhwar 2019）。抗サイトカイン療法は，抗炎症作用により理論上 MACE のリスクを調節する可能性があるが，MACE 発現リスクとの潜在的な関連性は不明である。

(1) 全体集団

寛解導入試験の UC 導入期安全性解析集団では，MACE は IS-2 の 4 例（グセルクマブ 200 mg IV 群 2 例，プラセボ群 2 例）に認められた。IS-1 では MACE は認められなかった。グセルクマブ 200 mg IV 群で認められた MACE の内訳は以下のとおりであった。

- 非致死的な心筋梗塞（重篤）が 1 例に認められた。当該事象は，治験薬との関連性あり（「可能性小」）と判断された。事象は回復したが，治験薬の投与は中止された。
- 致死的な急性心筋梗塞（重篤）が 1 例に認められた。当該事象は，治験薬との関連性なしと判断された（2.5.5.3.3.1）。

寛解維持試験の UC 維持期ランダム化安全性解析集団では，MACE はグセルクマブ 200 mg SC q4w 群の 1 例［出血性卒中（重篤）］に認められた。当該事象は，治験薬との関連性なしと判断されたが，治験薬の投与は中止された。

(2) 日本人集団

日本人集団では MACE は認められなかった。

2.5.5.3.8.6 VTE

IBD 患者では，一般的な集団と比較して VTE の発現リスクが高いことが報告されている（Magro 2014; Weng 2018; Yoshida 2009）。抗サイトカイン療法は，抗炎症作用により理論上 VTE のリスクを調節する可能性があるが，VTE 発現リスクとの潜在的な関連性は不明である。

(1) 全体集団

寛解導入試験の UC 導入期安全性解析集団では，VTE は IS-1 のグセルクマブ 200 mg IV 群 1 例［四肢静脈血栓症（非重篤）］に認められた。当該事象は，治験薬との関連性なしと判断され，治験薬の投与は継続された。

寛解維持試験の UC 維持期ランダム化安全性解析集団では，VTE はグセルクマブ 200 mg SC q4w 群の 1 例［深部静脈血栓症（非重篤）］で認められた。当該事象は，治験薬との関連性なしと判断され，治験薬の投与は継続された。また，UC 維持期全投与安全性解析集団のうち，非ランダム化グセルクマブ 200 mg SC q4w 群の 1 例で VTE［深部静脈血栓症（非重篤）及び肺塞栓症（重篤）］が認められた。いずれの事象も治験薬との関連性なしと判断され，治験薬の投与は継続された。

(2) 日本人集団

日本人集団では VTE は認められなかった。

2.5.5.3.8.7 臨床的に重要な肝障害

潜在的な薬物性肝障害イベントの発現が IL-23p19 阻害剤で報告されている。肝機能検査値異常は IBD 患者の最大 30%で認められ，一過性の検査値異常は IBD 患者の約 50%で認められることが報告されている。IBD 患者で肝機能検査値異常が発現する要因として，非アルコール性脂肪性肝疾患，原発性硬化性胆管炎，胆石症，肉芽腫性肝炎，門脈血栓症，IgG4 関連胆管症，化膿性肝膿瘍，肝アミロイドーシス及び原発性胆汁性肝硬変があり，これらの症状が生じた後に肝機能検査値異常が認められる（Klein 2020; Fousekis 2018; Gisbert 2007）。

(1) 全体集団

UCO3001 試験全体を通じて，臨床的に重要な肝障害（重篤又は治験薬の投与中止に至った事象）は認められなかった。臨床検査値の血液生化学検査の結果から Hy's low の基準に合致する被験者は認められなかった（2.5.5.4.2）。肝障害の発現割合は低く，投与群間で同程度であった。

寛解導入試験の UC 導入期安全性解析集団では，肝障害の発現割合は，グセルクマブ 200 mg IV 群で 2.3%（12/522 例），400 mg IV 群で 3.7%（4/107 例），プラセボ IV 群で 0.8%（3/385 例）（以下同順）であった。いずれかのグセルクマブ IV 群で 2 例以上に認められた有害事象は，γ-グルタミントランスフェラーゼ増加［1.0%（5/522 例），0%，0.5%（2/385 例）］，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［0.8%（4/522 例），1.9%（2/107 例），0.3%（1/385 例）］，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［0.8%（4/522 例），0.9%（1/107 例），0%］，血中ビリルビン増加［0.4%（2/522 例），0%，0%］，胆汁うっ滞［0.4%（2/522 例），0%，0%］であった。

寛解維持試験の UC 維持期ランダム化安全性解析集団では，肝障害の発現割合は，グセルクマブ 200 mg SC q4w 群で 2.1%（4/190 例），100 mg SC q8w 群で 5.4%（10/186 例），プラセボ SC 群で 2.1%（4/192 例）（以下同順）であった。いずれかのグセルクマブ SC 群で 2 例以上に認められた有害事象は，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加［1.1%（2/190 例），1.1%（2/186 例），0%］，血中ビリルビン増加［0%，1.1%（2/186 例），0.5%（1/192 例）］であった。

(2) 日本人集団

日本人集団で臨床的に重要な肝障害は認められなかった。

2.5.5.3.9 自殺念慮，自殺行為及び自傷行動

【2.7.4.2.1(7)】

過去のグセルクマブの臨床試験で，自殺念慮及び自殺行為の徴候は認められていない。しかし，局面型乾癬患者を対象に IL-17R アンタゴニスト（ブロダルマブ）を投与した臨床試験では，自殺念慮及び自殺行為が報告されている（Danesh 2016）。グセルクマブの臨床試験では，規制当局からの指摘に応じて，自殺念慮及び自殺行為のリスクをモニタリングし，C-SSRS を用いて自殺念慮及び自殺行為を評価した。

UCO3001 試験全体で，自殺念慮，自殺行為及び自傷行動の発現割合は低く，自殺既遂は認められなかった。

(1) 全体集団

寛解導入試験では，自殺念慮の発現割合は，IS-1 のグセルクマブ 400 mg IV 群で 1.9%（2/107 例，うち 1 例は不安及びうつ病の既往有り），IS-2 のグセルクマブ 200 mg IV 群で 1.0%（4/421 例，うち 2 例は不安及びうつ病の既往有り）及びプラセボ群で 0.7%（2/280 例）であった。グセルクマブ IV 群で自殺行為及び自殺意思のない自傷行動は認められなかった。

寛解維持試験の UC 維持期ランダム化安全性解析集団では，自殺念慮の発現割合は，グセルクマブ 100 mg SC q8w 群で 0.5%（1/186 例，うつ病の既往有り），プラセボ SC 群 0.5%（1/192 例）に認められ，自殺行為の発現割合は，グセルクマブ 200 mg SC q4w 群で 0.5%（1/190 例），

100 mg SC q8w 群で 0.5%（1/186 例，うつ病の既往有り）であった。自殺意思のない自傷行動は認められなかった。

(2) 日本人集団

寛解導入試験の日本人集団では，自殺念慮は IS-2 のグセルクマブ 200 mg IV 群の 2 例（6.1%）に認められた。2 例中 1 例に不安及びうつ病の既往があった。グセルクマブ IV 群で自殺行為及び自殺意思のない自傷行動は認められなかった。

寛解維持試験の日本人集団では，自殺念慮，自殺行為及び自殺意思のない自傷行動は認められなかった。

2.5.5.4 臨床検査値の評価

【2.7.4.3】

2.5.5.4.1 血液学的検査

(1) 全体集団

UCO3001 試験全体で，ベースライン後の血液学的検査値異常のほとんどは Grade 1 又は 2 であり，Grade 3 の血液学的検査値異常の発現割合は低く，Grade 4 の血液学的検査値異常は認められなかった。

寛解導入試験では，ベースライン後の血液学的検査値異常の最悪 Grade 別の発現割合は，ヘモグロビン減少を除き，投与群間で同程度であった。ヘモグロビン減少が認められた被験者の割合は，プラセボ IV 群がグセルクマブ IV 群より高かった（グセルクマブ 200 mg IV 群 42.5%，400 mg IV 群 39.6%，プラセボ IV 群 52.5%）。Grade 4 の血液学的検査値異常は認められず，Grade 3 の血液学的検査値異常の発現割合は，以下のとおりであった。

- ヘモグロビン減少：グセルクマブ 200 mg IV 群 1.9%，400 mg IV 群 2.8%，プラセボ IV 群 1.3%（以下同順）
- 白血球数減少：0.2%，0%，0%
- リンパ球数減少：1.8%，0.9%，3.5%
- 好中球数減少：0%，0%，0.5%

寛解維持試験では，ベースライン後の血液学的検査値異常の最悪 Grade 別の発現割合は，投与群間で同程度であった。Grade 4 の血液学的検査値異常は認められず，Grade 3 の血液学的検査値異常の発現割合は，以下のとおりであった。Grade 3 の血液学的検査値異常の発現割合は，投与群間で大きな差はなかった。

- ヘモグロビン減少：グセルクマブ 200 mg SC q4w 群 0.5%，100 mg SC q8w 群 1.1%，プラセボ SC 群 0.5%（以下同順）
- 白血球数減少：0%，0%，0.5%
- リンパ球数減少：0%，2.2%，0.5%
- 好中球数減少：1.1%，0.5%，1.6%

(2) 日本人集団

寛解導入試験及び寛解維持試験の日本人集団では，ベースライン後の血液学的検査値異常のほとんどは Grade 1 又は 2 であり，Grade 4 の血液学的検査値異常は認められなかった。Grade 3 の血液学的検査値異常を認めた被験者は，以下のとおりであった。いずれも有害事象としては報告されなかった。

- 寛解導入試験の IS-2 のプラセボ対照期間以降（Week I-12 以降）に，プラセボ IV 群からグセルクマブ 200 mg IV 群に移行した 1 例で Grade 3 の好中球数減少が認められた。

  Grade の推移：Grade 0（Week I-0，I-4，I-8，I-12）→Grade 1（Week I-16）→Grade 0（Week I-20）→Grade 3（Week I-24）

- 寛解維持試験のグセルクマブ 200 mg SC q4w 群の 1 例で Grade 3 の好中球数減少が認められた。当該被験者では寛解導入試験のベースライン及び Week I-12 まで Grade 2 の好中球数減少が認められていた。

  Grade の推移：Grade 2（Screening，Week I-0，I-4，I-8，I-12/M-0，M-4，M-8）→Grade 1（Week M-12）→Grade 2（Week M-20）→Grade 3（Week M-28）→Grade 2（Week M-36，M-44）

2.5.5.4.2 血液生化学検査

(1) 全体集団

UCO3001 試験全体を通じて，血液生化学検査の結果から Hy's low の基準に合致する被験者は認められなかった（図 2.5.5.4-1 及び図 2.5.5.4-2）。eDISH plot の右下四分位（Temple's Corollary）に含まれる被験者も認められたが，例数は少なく，いずれの被験者もリスク因子を有していた。また，これら被験者のトランスアミナーゼ値はいずれも経時的に下降傾向又は正常化しており，治験薬の投与中止には至らなかった。

UCO3001 試験全体を通じて肝機能検査値の変化量（平均値）に臨床的に意味のある変動は認められなかった。また，肝機能検査値の異常とグセルクマブの曝露に関連性は認められなかった（2.5.5.7）。

寛解導入試験では，Week I-12 まで，ほとんどの被験者（89.3%以上）の ALT，AST，アルカリホスファターゼ，及び総ビリルビン値は正常値範囲内（ULN 以下）であった。グセルクマブ IV 群では，グセルクマブ 400 mg IV 群の 1 例を除き，ベースライン後に ALT 又は AST が ULN の 3 倍以上，若しくは総ビリルビンが ULN の 2 倍以上となった被験者は認められなかった。

- グセルクマブ 400 mg IV 群の 1 例で，プラセボ対照期間に ULN の 5 倍以上の ALT 上昇が認められた。ベースラインでも同様の肝機能検査値異常（ALT が ULN の 5 倍以上，AST は ULN の 3 倍以下，総ビリルビン値は正常値範囲内）が認められていた。メサラジンの投与中止後，当該事象は回復し，治験薬の投与は中断せず継続された。

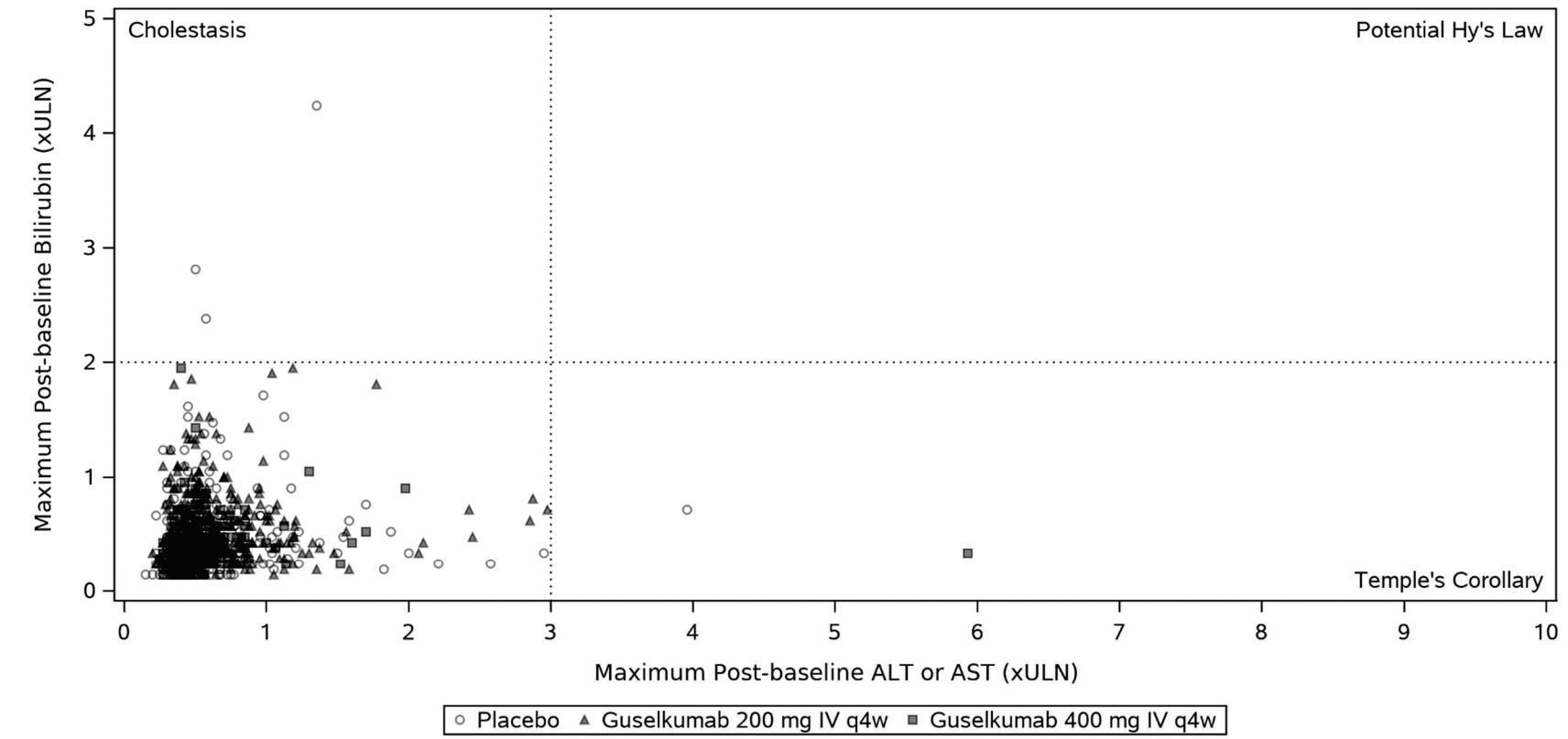
寛解維持試験では，Week M-44 まで，ほとんどの被験者（85.7%以上）の ALT，AST，アルカリホスファターゼ，及び総ビリルビン値は正常値の範囲内（ULN 以下）であった。肝機能検査値異常を示した被験者のほとんどで，肝機能検査値の変化（上昇）は緩やかであった（ULN の 3

倍未満の ALT 又は AST 値上昇，ULN の 2 倍未満のアルカリホスファターゼ又は総ビリルビン値上昇）。

(2) 日本人集団

寛解導入試験の日本人集団では，ベースライン後からの肝機能検査値に臨床的に意味のある変動は認められなかった。

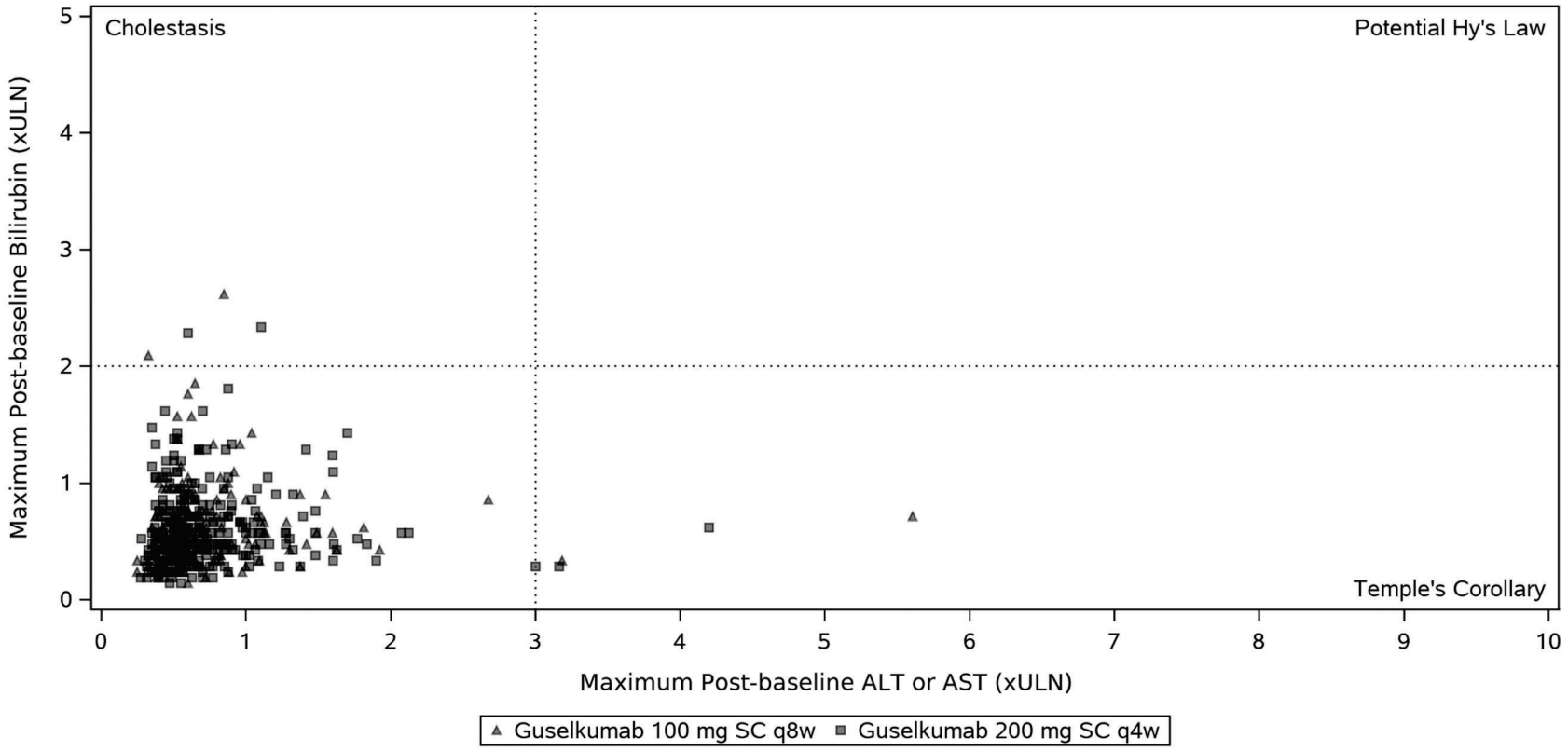
寛解維持試験の日本人集団では，Week M-44 まで，ほとんどの被験者（84.6%以上）の ALT，AST，アルカリホスファターゼ，及び総ビリルビン値は正常値の範囲内（ULN 以下）であった。ALT 又は AST が ULN の 3 倍以上，総ビリルビンが ULN の 2 倍以上，アルカリホスファターゼが ULN の 2 倍以上の被験者は認められなかった。



Key: ALT=alanine aminotransferase, AST=aspartate aminotransferase, ULN=upper limit of normal.
Note: CNTO1959UCO3001; Induction Study 1 and Induction Study 2.
Note: Includes all treated subjects (regardless of modified Mayo score at induction baseline).
Note: A potential Hy's Law case was defined as having any post-baseline total bilirubin ≥2 x ULN within 5 days after a post-baseline ALT or AST ≥3 x ULN, and alkaline phosphatase <2 x ULN. Subjects with a potential Hy's Law case were identified by a red circle, if any.

[gsflab03uc.rtf] [PROD/xcp_immunology/cnto1959_scs/dbr_uco_2024_03/re_sbla/gsflab03uc.sas] 25JAN2024, 04:57

図 2.5.5.4-1 重篤な薬物性肝障害の評価（eDISH）［寛解導入試験（併合），プラセボ対照期間，UC 導入期全投与安全性解析集団］



Key: ALT=alanine aminotransferase, AST=aspartate aminotransferase, ULN=upper limit of normal.
Note: Includes data up to the time of dose adjustment for subjects who had a dose adjustment.
Note: Maximum post-baseline values are relative to the Maintenance Study baseline.
Note: Includes all treated subjects (regardless of modified Mayo score at induction baseline).
Note: A potential Hy's Law case was defined as having any post-baseline total bilirubin ≥2 x ULN within 5 days after a post-baseline ALT or AST ≥3 x ULN, and alkaline phosphatase <2 x ULN. Subjects with a potential Hy's Law case were identified by a red circle, if any.

[gsflab03ub.rtf] [PROD/xcp_immunology/cnto1959_scs/dbr_uco_2024_03/re_sbla/gsflab03ub.sas] 31JAN2024, 11:04

図 2.5.5.4-2 重篤な薬物性肝障害の評価（eDISH）（寛解維持試験，44 週まで，UC 維持期全投与安全性解析集団）

2.5.5.5　特別な患者集団及び状況下での安全性

2.5.5.5.1　部分集団

【2.7.4.5.1，2.7.4.5.2】

内因性要因（ベースラインの人口統計学的特性，疾患特性）及び外因性要因（併用薬，ADT 治療歴）の被験者の安全性への影響を評価するために，部分集団解析を実施した。解析方法は【2.7.4.1.1.4 (7)】に示した。

ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性は UCO3001 試験におけるグセルクマブの安全性に大きな影響を及ぼさなかった。

ベースラインの免疫調節薬又はコルチコステロイドの併用，若しくは ADT 治療歴は，UCO3001 試験におけるグセルクマブの安全性に大きな影響を及ぼさなかった。

2.5.5.5.2　妊婦及び授乳婦

【2.7.4.5.4】

グセルクマブは妊婦又は授乳婦を対象とした臨床試験は実施していない。盲検解除された実施中及び完了したグセルクマブの介入試験（対象：乾癬患者，乾癬性関節炎患者，UC 患者，CD 患者，化膿性汗腺炎患者，掌蹠膿疱症患者，及び健康成人）の 2023 年 11 月 1 日までの累積データでは，120 件の妊娠が認められた。この報告には，これらの試験でグセルクマブに曝露された女性被験者の妊娠（母胎妊娠）63 件及び男性被験者の女性パートナーの妊娠 57 件が含まれる。これらの妊娠転帰の報告からは，グセルクマブ投与による妊娠転帰への特段の影響は認められなかった。

2.5.5.5.3　高齢者

UC，尋常性乾癬，及び乾癬性関節炎患者を対象としたグセルクマブの第 2 相及び第 3 相臨床試験の 4,837 例のうち，65 歳以上は 294 例，75 歳以上は 29 例であった。臨床試験でグセルクマブを投与した 65 歳以上と 65 歳未満の間で，安全性に差は認められなかった。しかし，65 歳以上の例数が十分ではないため，結論付けることはできなかった。

2.5.5.6　その他の疾患患者でのグセルクマブの安全性

【2.7.4.2.3】

UC，CD，及び乾癬の患者集団である SCS 全投与安全性解析集団の曝露は 2.5.5.2.2.2 に示した。

UC 患者集団でのグセルクマブの安全性プロファイルは，CD 患者集団（GALAXI 1 試験）と同様であり，既承認の乾癬患者集団とも同様であった。

プラセボ対照期間及び全報告期間（1 年）での有害事象，重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象，重度の有害事象，感染症及び重篤な感染症の 100 人年あたりの発現例数は，SCS 全投与安全性解析集団ではグセルクマブ群がプラセボ群に比べて同程度又は低かった。UC 患者集団，CD 患者集団及び乾癬患者集団での死亡例は少なかった（100 人年あたりの発現件数：IBD 及び乾癬（併合）患者のグセルクマブ群 0.11，プラセボ群 0.90）。

SCS 全投与安全性解析集団では，グセルクマブ群で 100 人年あたりの発現例数が最も高かった感染症は，上咽頭炎（プラセボ対照期間 16.07，全報告期間 14.56）で，次いで上気道感染（プラ

セボ対照期間 10.50，全報告期間 9.23），COVID-19（プラセボ対照期間 3.28，全報告期間 4.10）であった。重篤な感染症はほとんど報告されなかった。SCS 全投与安全性解析集団のグセルクマブ群で報告された 100 人年あたりの重篤な感染症の発現例数（UC，CD，及び乾癬，以下同順）は，プラセボ対照期間では 1.95，3.98，及び 0.84 であり，全報告期間では 2.08，2.35，及び 1.07 であった。重篤な感染症が発現した被験者の多くでグセルクマブの投与は継続された。

SCS 全投与安全性解析集団の注目すべき有害事象の評価では，グセルクマブの投与による新たな安全性のシグナルを示唆する知見は報告されず，既知の安全性プロファイルと同様であった。

2.5.5.7　曝露-反応関係と安全性

【2.7.2.3.3.2，2.7.4.4.1】

安全性に関する E-R 解析には，寛解導入試験のベースラインの modified Mayo スコアが 5〜9 で，ランダム化され，治験薬が投与された被験者の併合データを用いた。血清中のグセルクマブの平均トラフ濃度と特定の安全性事象（重篤な有害事象，感染症，重篤な感染症）及び肝機能検査値（ALT，AST，総ビリルビン）との関係を，寛解導入試験及び寛解維持試験のそれぞれについて検討した。

- グセルクマブ 200 mg q4w を導入投与として 3 回 IV 投与したとき，グセルクマブの平均トラフ濃度と特定の安全性事象及び肝機能検査値との間に関連性は認められなかった。
- グセルクマブ 100 mg q8w 又は 200 mg q4w を M-0 から M-44 まで SC 投与したとき，定常状態でのグセルクマブの平均トラフ濃度と特定の安全性事象及び肝機能検査値との間に関連性は認められなかった。

2.5.5.8　抗グセルクマブ抗体が安全性に与える影響

【2.7.2.4.1，2.7.4.4.2】

寛解導入試験でグセルクマブ 200 mg IV を投与された 508 例及び寛解維持試験でグセルクマブを SC 投与された 334 例（寛解導入試験で 200 mg IV を投与され，寛解維持試験で 200 mg SC q4w 又は 100 mg q8w を投与）について，共存薬物耐性を改善した ADA アッセイを用いて抗グセルクマブ抗体を解析した。抗グセルクマブ抗体の発現割合は寛解導入試験（1.2%）及び寛解維持試験（9.6%）のいずれでも低かった。

静脈内投与後 1 時間以内に発現した有害事象又は注射部位反応に対する抗グセルクマブ抗体の影響は認められなかった。抗グセルクマブ抗体陽性であった被験者割合が低く，各有害事象が認められた被験者数が少なかったため，注射部位反応の発現に対する抗グセルクマブ抗体の影響は明確に結論付けられなかった。

2.5.5.9　世界における市販後使用経験

【2.7.4.6】

グセルクマブの市販後の安全性データは，グセルクマブの国際誕生日（2017 年 7 月 13 日）から集積されている。

2023 年 7 月 12 日までに計 11,026 人が臨床試験でグセルクマブを投与された。2023 年 6 月 30 日までの累積出荷量（325,684,760 mg）に基づく市販後のグセルクマブの推定累積曝露量は 407,104 人年であった。新たな安全性の懸念は認められなかった。

グセルクマブは現在まで尋常性乾癬，乾癬性関節炎，及び掌蹠膿疱症患者の治療に対して良好な安全性プロファイルを継続して示している。

参考文献

Biondi RB (2020), Salmazo PS, Bazan SGZ, Hueb JC, de Paiva SAR, Sassaki LY. Cardiovascular Risk in Individuals with Inflammatory Bowel Disease. Clin Exp Gastroenterol. 2020;13:107-113.

Danesh MJ (2016), Kimball AB. Brodalumab and suicidal ideation in the context of a recent economic crisis in the United States. J Am Acad Dermatol. 2016;74(1):190-192.

Fousekis FS (2018), Theopistos VI, Katsanos KH, Tsianos EV, Christodoulou DK. Hepatobiliary Manifestations and Complications in Inflammatory Bowel Disease: A Review. Gastroenterology Res. 2018;11(2):83-94.

Gisbert JP (2007), Luna M, González-Lama Y, et al. Liver injury in inflammatory bowel disease: long-term follow-up study of 786 patients. Inflamm Bowel Dis. 2007;13(9):1106-1114.

Klein M (2020), Nunez P, Bay C, et al. Liver Disorders in Inflammatory Bowel Disease. Hepatology. 2020;8(1):26-32.

Kristensen SL (2013), Ahlehoff O, Lindhardsen J, et al. Disease activity in inflammatory bowel disease is associated with increased risk of myocardial infarction, stroke and cardiovascular death--a Danish nationwide cohort study [published correction appears in PLoS One. 2013;8(4)] PLoS One. 2013;8(2):e56944.

Magro F (2014), Soares JB, Fernandes D. Venous thrombosis and prothrombotic factors in inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol. 2014;20:4857–4872.

Panhwar MS (2019), Mansoor E, Al-Kindi SG, Sinh P, et al. Risk of Myocardial Infarction in Inflammatory Bowel Disease: A Population-based National Study. Inflamm Bowel Dis. 2019;25(6):1080-1087.

Singh S (2014), Singh H, Loftus EV Jr, Pardi DS. Risk of cerebrovascular accidents and ischemic heart disease in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2014;12(3):382-393.

Weng MT (2018), Park SH, Matsuoka K, et al. Incidence and risk factor analysis of thromboembolic events in East Asian patients with inflammatory bowel disease, a multinational collaborative study. Inflamm Bowel Dis. 2018;24(8):1791-1800.

Yoshida H (2009), Granger DN. Inflammatory bowel disease: a paradigm for the link between coagulation and inflammation. Inflamm Bowel Dis. 2009;15:1245–1255

ステラーラ®点滴静注 130 mg 添付文書（2021 年 10 月改訂，第 3 版）

イルミア®皮下注 100 mg シリンジ添付文書（2020 年 6 月作成，第 1 版）

オンボー®点滴静注 300 mg 添付文書（2023 年 6 月改訂，第 2 版）

スキリージ®点滴静注 600 mg 添付文書（2022 年 9 月作成，第 1 版）

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

UC の概要は【2.5.1.2.1】に示した。

2.5.6.1.2 現行の治療

UC の治療の現状及びアンメットメディカルニーズは【2.5.1.2.2】に示した。

2.5.6.2 ベネフィット

【2.5.4】

UCO3001 試験の結果から，中等症から重症の活動期 UC 患者に対するグセルクマブの寛解導入投与及び維持投与の有効性が示された。

2.5.6.2.1 臨床評価項目

導入療法

IS-2 の主要評価項目である Week I-12 の clinical remission は，プラセボ IV 群と比較してグセルクマブ 200 mg IV 群で統計学的に有意に高い有効性が認められた。事前に規定した感度分析及び補足的解析でも同様の結果が得られ，当該結果の頑健性が示された。

重要な副次評価項目である Week I-4 及び Week I-12 の symptomatic remission が認められた被験者の割合は，プラセボ群と比較してグセルクマブ群で統計学的に有意に高かった。

維持療法

寛解維持試験の主要評価項目である Week M-44 の clinical remission は，プラセボ SC 群と比較してグセルクマブ SC 群（100 mg q8w，200 mg q4w）で統計学的に有意に高い有効性が認められた。事前に規定した感度分析及び補足的解析でも同様の結果が得られ，当該結果の頑健性が示された。また，Week M-44 の clinical remission が認められた被験者の割合は，グセルクマブ 100 mg SC q8w 群と比較して 200 mg SC q4w 群の方が高かった。

重要な副次評価項目である Week M-44 の clinical response，symptomatic remission，corticosteroid free clinical remission，及び clinical remission の維持は，プラセボ SC 群と比較してグセルクマブ SC 群で有意に高い有効性が認められた。Week M-44 時点で clinical remission の維持が認められた被験者の割合は，グセルクマブ 100 mg SC q8w 群と比較して 200 mg SC q4w 群の方が高かった。

また，IS-2 及び寛解維持試験の主要評価項目とほとんどの重要な副次評価項目は，ADT-failure status（ADT-failure，ADT-nonfailure 及び ADT-naive）及びその他の部分集団解析でも，プラセボ群と比較していずれのグセルクマブ群でも高い有効性が認められた。

2.5.6.2.2　内視鏡的・組織学的評価項目

導入療法

IS-2 の重要な副次評価項目である Week I-12 の内視鏡的治癒，内視鏡的・組織学的粘膜治癒について，プラセボ IV 群と比較してグセルクマブ 200 mg IV 群で統計学的に有意な改善が認められた。さらに，Week I-12 の組織学的治癒や histologic remission 等，その他の内視鏡的・組織学的評価項目でもグセルクマブ 200 mg IV 群で有効性が示された。

維持療法

寛解維持試験の重要な副次評価項目である Week M-44 の内視鏡的治癒，内視鏡的・組織学的粘膜治癒及び内視鏡的正常化について，プラセボ SC 群と比較していずれのグセルクマブ SC 群（100 mg q8w，200 mg q4w）でも統計学的に有意な改善が認められた。さらに，Week M-44 の組織学的治癒，histologic remission や深い内視鏡的・組織学的粘膜治癒等，その他の内視鏡的・組織学的評価項目でもいずれのグセルクマブ SC 群でも有効性が示された。また，Week M-44 の内視鏡的・組織学的粘膜治癒が認めれた被験者の割合は，グセルクマブ 100 mg SC q8w 群と比較して 200 mg SC q4w 群の方が高かった。

2.5.6.2.3　健康関連 QoL

導入療法

IS-2 の重要な副次評価項目である Week I-12 の IBDQ remission，fatigue response が認められた被験者の割合は，プラセボ IV 群と比較してグセルクマブ 200 mg IV 群で有意に高かった。

維持療法

寛解維持試験の重要な副次評価項目である Week M-44 の IBDQ remission，fatigue response が認められた被験者の割合は，プラセボ SC 群と比較してグセルクマブ SC 群（100 mg q8w，200 mg q4w）で有意に高かった。

2.5.6.2.4　部分集団解析

UCO3001 試験の寛解導入試験（IS-1 及び IS-2）のベースライン時に広範囲の疾患病変（全大腸炎型）が認められた被験者集団，及び寛解維持試験のベースライン時に炎症バイオマーカーである CRP 値が高値（3 mg/L 超）であった被験者集団で，主要評価項目及びほとんどの重要な副次評価項目を達成した被験者の割合は，100 mg SC q8w 群と比較して 200 mg SC q4w 群の方が高かった。このことから，患者の状態（導入投与開始時の病変範囲，炎症バイオマーカーの変化）に応じて，グセルクマブの SC 維持投与レジメンを 200 mg q4w で開始することで高い臨床的ベネフィットが得られると考えられた。

IS-1 及び IS-2 の Week I-12 で clinical response が認められなかった被験者（Week I-12 nonresponder）に対し，グセルクマブを 200 mg SC q4w で継続投与した結果，Week I-24 で clinical response が認められた。さらに IS-1 及び IS-2 の Week I-12 で clinical response が認められず Week I-24 で clinical response が認められた被験者（Week I-24 responder）に対し，寛解維持試験でグセルクマブを 200 mg q4w で継続投与することで，Week M-44 で臨床的に意味のある有効性が示唆

された。このことから，患者の状態（Week I-12 nonresponder 及び Week I-24 responder）に応じて，グセルクマブ 200 mg q4w の維持投与レジメンを継続することで効果発現が遅い UC 患者にもグセルクマブが有効であることが考えられた。

グセルクマブ 100 mg SC q8w 群で治験薬投与後に clinical response の消失基準に合致し，グセルクマブ 200 mg SC q4w に用量調節された被験者でも，100 mg q8w から 200 mg SC q4w に用量調節後に有効性が示唆された。このことから，グセルクマブを 100 mg SC q8w で維持投与されている患者で臨床的再燃が認められた場合，200 mg q4w に増量することで臨床的ベネフィットが得られると考えられた。

2.5.6.2.5　日本人集団でのベネフィット

IS-2 の日本人集団では，主要評価項目である Week I-12 の clinical remission が認められた被験者の割合はプラセボ IV 群と比較してグセルクマブ 200 mg IV 群で高く，全体集団と同様の傾向を示した。また，重要な副次評価項目で有効性が認められた被験者の割合は，全ての項目でプラセボ IV 群と比較してグセルクマブ 200 mg IV 群で高く，全体集団と一貫した有効性が認められた。

寛解維持試験の日本人集団では，主要評価項目である Week M-44 の clinical remission が認められた被験者の割合はプラセボ SC 群と比較してグセルクマブ SC 両群（100 mg q8w，200 mg q4w）で高く，全体集団と同様の傾向を示した。また，重要な副次評価項目で有効性が認められた被験者の割合は，ほぼ全ての項目（Week M-44 の fatigue response を除く）でプラセボ SC 群と比較してグセルクマブ SC 両群で高く，全体集団とおおむね一貫した有効性が確認された。また，ADT-failure status の部分集団解析結果でも，全体集団とおおむね一貫した有効性が確認された。

以上から，日本人 UC 患者に対するグセルクマブの導入投与及び維持投与の有効性が期待できる。

ベネフィットのまとめ

IS-2 では主要評価項目，重要な副次評価項目で頑健な有効性が認められ，グセルクマブ 200 mg IV 寛解導入療法で治療効果が示された。グセルクマブ維持投与レジメンの 100 mg q8w 及び 200 mg q4w では Week M-44 での有効性が認められ，寛解導入療法後の維持療法として治療効果が示された。さらに，200 mg q4w については，効果の発現が遅い（Week I-24 responder），効果減弱，炎症度合いが高い（ベースラインの CRP 値が 3 mg/L 超）及び広範囲の疾患病変（全大腸炎型）の患者集団に対して維持投与を継続することで臨床的ベネフィットが得られた。

また，200 mg を 4 週間隔で SC 投与する際は自己投与も可能となる計画であるため，患者の利便性にも貢献できる。

2.5.6.3　リスク

【2.5.5】

本項では，感染症，IL-23 阻害剤（グセルクマブや他の生物学的製剤）の重要な特定されたリスクである重篤な感染症，グセルクマブの注目すべき有害事象（活動性結核，日和見感染，アナ

フィラキシー及び血清病反応，悪性腫瘍，MACE，VTE，肝障害），並びに自殺念慮，自殺行為及び自傷行動を評価した。

2.5.6.3.1　感染症

感染症

UC 導入期安全性解析集団及び UC 維持期ランダム化安全性解析集団で感染症の発現割合に大きな群間差はなく，発現割合の最も高かった感染症は COVID-19 であった。ほとんどの感染症は非重篤，軽度又は中等度であった。また，治験薬の投与中止に至った感染症が，UC 導入期安全性解析対象集団のグセルクマブ 200 mg IV 群で 1 例（ブドウ球菌性敗血症）に認められた。

SCS 全投与解析対象集団での感染症の 100 人年あたりの発現例数は，いずれの患者集団でも同程度であった。主な感染症は，上咽頭炎［プラセボ対照期間 16.07，全報告期間（1 年）14.56］，上気道感染［プラセボ対照期間 10.50，全報告期間（1 年）9.23］，COVID-19［プラセボ対照期間 3.28，全報告期間（1 年）4.10］であった。

重篤な感染症

UCO3001 試験全体で重篤な感染症の発現割合に大きな群間差はなかった。UC 導入期安全性解析集団で，4 例（グセルクマブ 200 mg IV 群 3 例，プラセボ IV 群 1 例）に重篤な感染症が認められた。また，UC 維持期ランダム化安全性解析集団で，Week M-44 までに 3 例（グセルクマブ 100 mg SC q8w で 1 例，200 mg SC q4w で 2 例）の重篤な感染症が認められた。

SCS 全投与解析集団での重篤な感染症の発現割合は低く，グセルクマブの投与中止に至った事象は少なかった。

日和見感染

IS-2 の Week I-12 以降に，グセルクマブ 200 mg IV 群（Week I-12 以降に 200 mg SC 投与）でサイトメガロウイルス大腸炎が認められた。

SCS 全投与解析集団では，グセルクマブ群で日和見感染の発現割合は低く，全報告期間（1 年）にグセルクマブ群で 2 例以上に認められた日和見感染はなかった。

活動性結核

UCO3001 試験全体，SCS 全投与安全性解析集団で，全報告期間（1 年，1 年超）に活動性結核は認められなかった。

2.5.6.3.2　アナフィラキシー又は血清病反応

UCO3001 試験全体で，アナフィラキシー，血清病反応は認められなかった。

SCS 全投与解析対象集団では，全報告期間（1 年）に，グセルクマブを投与された被験者でアナフィラキシー又は血清病反応は認められなかった。

2.5.6.3.3　悪性腫瘍

UC 導入期安全性解析集団では，IS-2 のグセルクマブ 200 mg IV 群で非メラノーマ性皮膚癌が 2 例に認められ，いずれの被験者も皮膚癌のリスク因子を有していた。

UC 維持期ランダム化安全性解析集団では，悪性腫瘍が 5 例［グセルクマブ 200 mg SC q4w 群で 1 例（腺癌），プラセボ群で 4 例（乳癌 2 例，基底細胞癌 2 例）］に認められた。上記の発現例以外の悪性腫瘍は，UC 維持期全投与安全性解析集団の 3 例［グセルクマブ 200 mg SC q4w 群（非ランダム化）で 1 例（腎明細胞癌），プラセボ SC 群（非ランダム化）で 1 例（乳癌），プラセボ SC 群（プラセボ SC 群にランダム化後，グセルクマブ 200 mg q4w に用量調節）で 1 例（皮膚有棘細胞癌，2 件）］に認められた。

SCS 全投与安全性解析集団では，グセルクマブ投与により悪性腫瘍の発現リスクが増加するエビデンスは示されなかった。CD と乾癬の臨床試験では，全報告期間（1 年，1 年超）で，悪性腫瘍の発現割合は同程度であり，グセルクマブの追跡期間を延長しても，悪性腫瘍の発現リスクは増加しないことが示された。

2.5.6.3.4　MACE

UC 導入期安全性解析集団では，IS-2 で MACE が 4 例（グセルクマブ 200 mg IV 群で 2 例，プラセボ IV 群で 2 例）認められた。グセルクマブ 200 mg IV 群に認められた事象の内訳は，非致死的な心筋梗塞及び致死的な心筋梗塞で，いずれの被験者も心血管リスク因子を有していた。UC 維持期ランダム化解析集団では，グセルクマブ 200 mg SC q4w 群の 1 例に MACE（出血性卒中）が認められた。

SCS 全投与安全性解析集団では，グセルクマブ群で MACE の発現リスクが増加する傾向は認められなかった。SCS 全投与安全性解析集団でのグセルクマブ群での MACE の発現割合は低く，全報告期間（1 年）ではプラセボ群の発現割合と同程度であった。CD と乾癬の臨床試験では，全報告期間（1 年，1 年超）で MACE の発現割合は同様であり，グセルクマブの追跡期間を延長しても MACE のリスクが低いことが示された。

2.5.6.3.5　VTE

UCO3001 試験全体を通して，いずれのグセルクマブ群でも VTE の発現割合は低く，グセルクマブ群で血栓症イベントのリスクが増加する傾向は示されなかった。UC 導入期安全性解析集団では，グセルクマブ 200 mg IV 群の 1 例に VTE（四肢静脈血栓症）が認められた。UC 維持期ランダム化安全性解析集団では，グセルクマブ 200 mg SC q4w 群の 1 例に VTE（深部静脈血栓症）が認められた。また，寛解維持試験でランダム化されなかったグセルクマブ 200 mg SC q4w の 1 例に VTE が 3 件［深部静脈血栓症 1 件（非重篤）及び肺塞栓症 2 件（重篤及び非重篤）］認められた。UCO3001 試験で VTE が認められた被験者は，いずれの被験者も VTE の既往歴があった。

SCS 全投与安全性解析集団では，VTE の発現割合は低かった。CD と乾癬の臨床試験では，全報告期間（1 年，1 年超）で VTE の発現割合は同様であり，グセルクマブの追跡期間を延長しても VTE のリスクは低いことが示された。

2.5.6.3.6　肝障害

UCO3001 試験全体では，Hy’s law 基準に合致する検査値異常は認められなかった。肝障害の発現割合に大きな群間差はなく，重篤及び治験薬投与中止に至った肝障害は認められなかった。

SCS 全投与解析集団で，プラセボ対照期間と全報告期間（1 年）での 100 人年あたりの肝障害の発現件数は，プラセボ群と比較してグセルクマブ群で多かった。しかし，グセルクマブ群の全報告期間（1 年）での 100 人年あたりの肝障害の発現件数は，プラセボ対照期間と比較して低かった。全報告期間（1 年）での 100 人年あたりの肝障害の発現件数は，CD 及び乾癬の臨床試験と比較して UC の臨床試験で，いずれの投与群でも低かった。

2.5.6.3.7　自殺念慮，自殺行為及び自傷行動

UCO3001 試験全体で，自殺念慮，自殺行為又は自傷行動が認められた被験者の割合は低く，大きな群間差は認められなかった。また，自殺既遂は認められなかった。

SCS 全投与解析集団では，自殺念慮，自殺行為又は自殺意思のない自傷行動が認められた被験者の割合は低く，大きな群間差もなかった。

2.5.6.3.8　日本人集団でのリスク

IS-2 でのグセルクマブの 200 mg IV 導入投与では，日本人集団で有害事象の発現状況は全体集団と同様であった。また，寛解維持試験の日本人集団で，グセルクマブの SC 維持投与（100 mg q8w，200 mg q4w）の安全性に懸念はなかった。

リスクのまとめ

UCO3001 試験の安全性は良好かつ許容可能で新たな安全性の懸念は認められず，既存の適応症の安全性プロファイルと同様で管理可能であると考えられた。

2.5.6.4　推奨用法及び用量

2.5.6.4.1　静脈内投与による導入療法

IS-1 及び IS-2 の結果から，グセルクマブ導入投与の推奨用法及び用量は，初回，4 週後，8 週後にグセルクマブ 200 mg を点滴静注することとした。

IS-1 の中間解析結果から，グセルクマブ IV 導入投与のいずれの用量（200 mg，400 mg）でも安全性上の懸念は認められず，プラセボ IV 群と比較してグセルクマブ IV 群で Week I-12 に良好な有効性が認められた。IS-1 でグセルクマブ 200 mg 又は 400 mg を導入投与したとき，400 mg IV 投与の 200 mg IV 投与に対する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，IS-2 ではグセルクマブ IV 導入投与の用量として 200 mg を選択した。

IS-2 では，主要評価項目である Week I-12 の clinical remission，及びほとんどの重要な副次評価項目について，プラセボ IV 群と比較してグセルクマブ IV 群で統計学的に有意（$p<0.001$）かつ

臨床的に意味のある有効性が認められた。そのため，中等症から重症の活動期 UC 患者で，グセルクマブ 200 mg IV 投与による導入療法は有効であることが示された。

さらに，IS-1 及び IS-2 を併合した E-R 解析では，CL 又は $t_{1/2}$ を考慮したとき，グセルクマブ 200 mg 又は 400 mg を IV 導入投与された UC 患者で，明らかな曝露反応関係は認められなかった。

日本人集団の有効性は全体集団とおおむね同様であり，グセルクマブ 200 mg IV 導入投与での有効性が認められた。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。

したがって IS-1 及び IS-2 の結果から，寛解導入投与の推奨用法及び用量を，「グセルクマブとして 1 回 200 mg を初回，4 週後，8 週後に点滴静注する」と設定した。

2.5.6.4.2　皮下投与による維持療法

寛解維持試験のグセルクマブの SC 維持投与レジメンである 100 mg q8w 及び 200 mg q4w は，プラセボ SC と比較して，いずれも多重性を調整した全ての有効性評価項目で統計学的に有意かつ臨床的に意味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，グセルクマブの既知の安全性プロファイルと同様であった。

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った。安全性プロファイルも全体集団と同様で，日本人集団特有の懸念は認められなかった。

以上より寛解維持試験で両維持投与レジメンの良好な有効性が得られたことから，グセルクマブの維持療法の標準用量を 100 mg q8w とし，用法及び用量（案）で「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。」を設定した。

さらに以下の点を踏まえ，グセルクマブの維持療法の用法及び用量（案）で「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。」と設定した。

- 寛解維持試験の有効性評価項目のうち，Week M-44 の clinical remission，clinical remission の維持，corticosteroid-free clinical remission，内視鏡的・組織学的粘膜治癒が認めれた被験者の割合は，グセルクマブ 100 mg SC q8w 群と比較して 200 mg SC q4w 群の方が高かった（図 2.5.6-2）。
- 部分集団解析から，UCO3001 試験の寛解導入試験（IS-1 及び IS-2）のベースライン時に広範囲の疾患病変（全大腸炎型）が認められた被験者集団，及び寛解維持試験のベースライン時に炎症バイオマーカーである CRP 値が高値（3 mg/L 超）であった被験者集団で，主要評価項目及びほとんどの重要な副次評価項目を達成した被験者の割合は，100 mg SC q8w 群と比較して 200 mg SC q4w 群の方が高かった。このことから，導入投与開始時の病変範囲や開始後の炎症バイオマーカーの変化等の患者の状態に応じて，グセルクマブの SC 維持投与レジメンを 200 mg q4w で開始することで高い臨床的ベネフィットが得られると考えられた。UC の病変が広範囲に及ぶことや CRP 値の上昇は，UC 患者での侵襲的な疾患経過や結腸切除の予測因子であるため（Dassopoulos 2015），これらの部分集団解析結果は臨床的に重要である。

- IS-1 及び IS-2 の Week I-12 で clinical response が認められなかった被験者に対し，グセルクマブを 200 mg SC q4w で継続投与した結果，半数以上の被験者に Week I-24 で clinical response が認められた。さらに Week I-12 で clinical response が認められず Week I-24 で clinical response が認められた被験者（Week I-24 responder）に対し，寛解維持試験でグセルクマブを 200 mg q4w で継続投与することで，Week M-44 で臨床的に意味のある有効性が示唆された。このことから，効果発現が遅い UC 患者（Week I-24 responder）にグセルクマブ 200 mg SC q4w の維持投与レジメンを継続することは有効であると考えられた。
- グセルクマブ 100 mg SC q8w 群で維持投与開始後に clinical response の消失基準に合致し，グセルクマブ 200 mg SC q4w に用量調節された被験者でも，用量調節後に有効性が示唆された。このことから，グセルクマブを 100 mg SC q8w で維持投与されている患者で臨床的再燃が認められた場合，200 mg SC q4w に増量することで臨床的ベネフィットが得られると考えられた。

また，グセルクマブの SC 維持投与レジメン（100 mg q8w，200 mg q4w）の有効性について，E-R 関係を評価した結果，4 つの重要な副次評価項目（Week M-44 の clinical remission，clinical response，内視鏡的治癒，内視鏡的・組織学的粘膜治癒）で，正の E-R 関係が認められた。さらに E-R モデル解析では，これらの重要な副次評価項目について，IS-1 及び IS-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，グセルクマブ 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。このように，E-R モデル解析の結果からも，患者の状態（広範囲の疾患病変）に応じてグセルクマブの SC 維持投与レジメンを 200 mg q4w で開始することで臨床的ベネフィットが得られると考えられた。

以上より，グセルクマブ維持療法の用法及び用量（案）を「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。」と設定した。

2.5.6.5 ベネフィット・リスク評価

2.5.6.5.1 評価方法

中等症から重症の活動期 UC 患者に対する寛解導入投与及び維持投与としてのグセルクマブのベネフィット・リスクプロファイルを示した。

全体集団及び重要な部分集団で，ベネフィット・リスクプロファイルに影響を及ぼす重要な有効性評価項目及び安全性評価項目を特定するために構造化アプローチを用いた。有効性については，IS-2 及び寛解維持試験の主要評価項目である clinical remission，内視鏡的又は組織学的な評価項目や健康関連 QoL 等を評価した。安全性については，グセルクマブ又はその他の生物学的製剤に関連するリスク又は潜在的リスクを評価した。

全ての有効性及び安全性評価項目は，IS-2 の Week I-12 まで及び寛解維持試験の Week M-44 までの結果を評価した（corticosteroid-free clinical remission や clinical remission の維持は Week M-44 のみを評価対象とした）。ベネフィット・リスク評価の一環として，2 つのグセルクマブ SC 維持投与レジメン（100 mg q8w，200 mg q4w）間の有効性及び安全性を評価し，両維持投与レジメ

ンのベネフィット・リスクの違いを確認した。部分集団解析は，ADT-failure status，トファシチニブの治療歴，IS-2 のベースライン時の疾患範囲及び寛解維持試験のベースライン時の CRP 値（3 mg/L 超）別に実施した。

ベネフィット・リスク評価で用いたすべての有効性及び安全性評価項目について，100 例あたりのグセルクマブ群とプラセボ群の被験者割合の差を算出し，ベネフィット・リスクを評価した。有効性の評価では，この差が正に傾くとプラセボ群と比較してグセルクマブ群の有効性が高いことを示しており，安全性の評価では，負に傾くとプラセボ群と比較してグセルクマブ群で有害事象の発現割合が低いことを示す。またベネフィット・リスク評価を補完するため，人年法に基づきイベント発現率及び有害事象の発現割合の群間差も評価した。有効性は，FAS（IS-2）又は最大のランダム化解析対象集団（寛解維持試験）を対象に評価した。安全性は，安全性解析集団（IS-2）又は UC 維持期ランダム化安全性解析集団（寛解維持試験）を対象に評価した。なお，自殺のリスク評価では，MedDRA ver 26.0 の基本語「自殺企図」及び「自殺既遂」を使用した。いずれのベネフィット・リスク解析も仮説検定を目的としていないため，多重性の調整は行わなかった。

2.5.6.5.2　ベネフィット・リスクプロファイル

中等症から重症の活動期 UC は慢性炎症性疾患であり，適切な治療を施さない場合，症状の悪化や死亡に至る場合もある。また，【2.5.1.2.2】で記載したとおり，中等症から重症の活動期 UC に対する既存治療又は ADT は複数あるが，多くの UC 患者では効果不十分，効果が得られても治療効果が減弱する，安全性上の懸念から ADT による治療が困難である。したがって，既存治療又は ADT で効果不十分あるいは忍容性不良の 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。

導入療法

IS-2 での Week I-12 の有効性の結果からグセルクマブ 200 mg IV 投与のベネフィットが示された。グセルクマブ 200 mg IV 群及びプラセボ IV 群の各 100 例あたりに Week I-12 の clinical remission が認められる被験者数は，プラセボ IV 群と比較してグセルクマブ 200 mg IV 群で 14.9 例（95% CI: 9.9～19.9）多かった。さらに，副次評価項目でもグセルクマブ 200 mg IV 群の有効性が示された（図 2.5.6-1）。

グセルクマブ 200 mg IV 群のプラセボ IV 群に対する有効性は，ADT-naïve，ADT-failure 及びトファシチニブの治療歴ありの被験者を対象とした部分集団解析でも一貫していた（表 2.5.6-2，図 2.5.6-3，図 2.5.6-4）。

安全性については，プラセボ対照期間でのグセルクマブ 200 mg IV 群とプラセボ IV 群の有害事象の発現割合は同程度であり，ADT-naïve，ADT-failure 及びトファシチニブの治療歴ありの被験者を対象とした部分集団解析でも同様であった（表 2.5.6-2，表 2.5.6-5，図 2.5.6-3，図 2.5.6-4）。

維持療法

寛解維持試験での Week M-44 の有効性評価項目の結果から，グセルクマブ SC 維持投与レジメン（100 mg q8w，200 mg q4w）のベネフィットが示された。グセルクマブ SC 群（100 mg q8w，200 mg q4w）及びプラセボ SC 群の各 100 例あたりに Week M-44 の clinical remission が認められる被験者数は，プラセボ SC 群と比較してグセルクマブ 100 mg SC q8w 群，200 mg SC q4w 群で，それぞれ 25.2 例（95% CI: 16.4～33.9），29.5 例（95% CI: 20.9～38.1）多かった（図 2.5.6-2）。グセルクマブ SC 維持投与レジメン（100 mg q8w，200 mg q4w）のプラセボ SC 投与に対する有効性は，ADT-naïve，ADT-failure 及びトファシチニブの治療歴ありの被験者を対象とした部分集団解析でも一貫していた（表 2.5.6-3，表 2.5.6-4，図 2.5.6-5，図 2.5.6-6）。

全体集団ではプラセボ SC 投与と比較していずれのグセルクマブ SC 維持投与レジメンでも高い有効性が認められた。グセルクマブ SC 維持投与レジメン間で有効性を比較した場合，Week M-44 の clinical remission，corticosteroid-free clinical remission，clinical remission の維持，内視鏡的・組織学的粘膜治癒についてグセルクマブ 100 mg SC q8w 群より 200 mg SC q4w 群で高い有効性が示された（表 2.5.6-3，表 2.5.6-4，図 2.5.6-2）。

さらに，IS-1 及び IS-2 のベースライン時に疾患範囲が広範（全大腸炎型）の被験者，寛解維持試験のベースライン時に CRP 値が 3 mg/L 超の被験者では，多くの有効性評価項目に対しグセルクマブ 100 mg SC q8w 群より 200 mg SC q4w 群で高い有効性が認められた（表 2.5.6-3，表 2.5.6-4，図 2.5.6-7，図 2.5.6-8）。

寛解維持試験で認められた有害事象の発現割合は，グセルクマブ SC 維持投与レジメン（100 mg q8w，200 mg q4w）とプラセボ SC 投与で同程度であり，ADT-naïve，ADT-failure 及びトファシチニブの治療歴ありの被験者を対象とした部分集団解析でも同様の傾向であった（表 2.5.6-3，表 2.5.6-4，表 2.5.6-6，表 2.5.6-7，図 2.5.6-5，図 2.5.6-6）。

中等症から重症の活動期 UC 患者に対するグセルクマブ SC 維持投与レジメン（100 mg q8w，200 mg q4w）の良好な安全性は，既存の適応症の安全性プロファイルと一致しており，新たな安全性の懸念は特定されなかった。

結論

ベネフィット・リスクの概要を表 2.5.6-1 に示す。UCO3001 試験の結果から，中等症から重症の活動期 UC 患者に対するグセルクマブの 200 mg IV 寛解導入投与レジメン及び SC 維持投与レジメン（100 mg q8w，200 mg q4w）の良好なベネフィット・リスクプロファイルが示され，ADT-naïve 及び ADT-failure の集団を含む複数の部分集団でも同様のベネフィット・リスクプロファイルが示された。また，日本人集団でも同様に，良好なベネフィット・リスクプロファイルが示された。以上より，長期の治療効果と良好な安全性プロファイル，また炎症度合いが高い UC 患者でも良好なベネフィット・リスクが示されたことから，グセルクマブは既存治療又は ADT による治療で効果不十分又は忍容性不良の UC 患者に対する新たな治療選択肢になると考える。

表 2.5.6-1 ベネフィット・リスクの概要

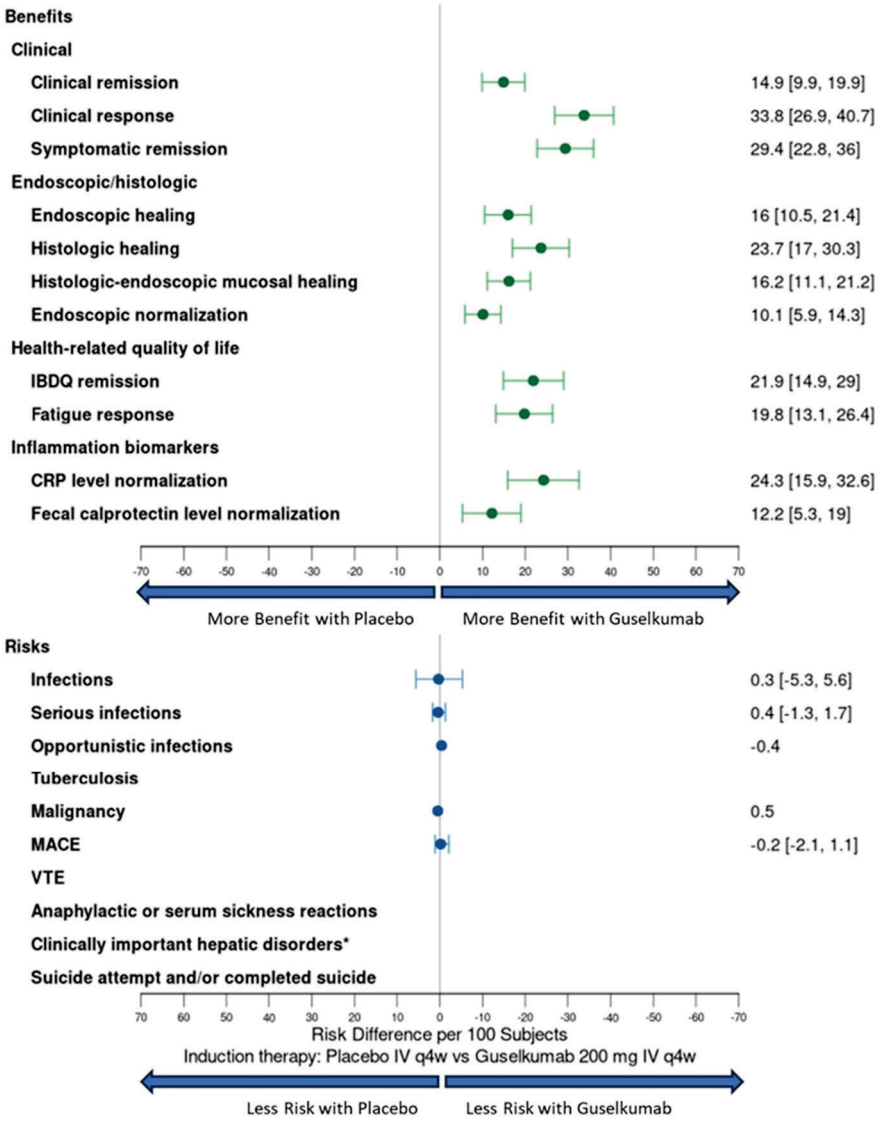
	エビデンス及び不確実性	結論及び理由
UC の特徴	UC は，消化管で慢性的な炎症が起こる原因不明の炎症性腸疾患である。UC 患者では，下痢・直腸出血・体重減少・腹痛・便意切迫・疲労・発熱が生じ，関節炎等の腸管外の合併症も認められる。UC は慢性的に寛解と再燃を繰り返す特徴があり，罹患期間中に UC 患者の 15%は入院を要する急性増悪を起こす。成人 UC 患者の約 20%が，診断後 10 年以内に結腸切除術を受ける。	UC は，患者の QoL に重大な影響を及ぼす可能性のある重篤で衰弱性の疾患である。 UC 患者の状態及び QoL を改善でき，高い有効性，安全性及び利便性を有する新たな治療選択肢が求められている。
UC 治療の現状	UC の治療では，5-ASA 製剤，コルチコステロイド，並びに免疫調節薬（AZA 及び 6-MP など）を用いる。コルチコステロイド又は免疫調節薬による治療で効果不十分又は寛解を維持できなかった場合，生物学的製剤又は低分子薬による治療が次の選択肢となる。UC 治療薬として，以下の薬剤が国内外で承認されている。 ・TNFα 拮抗薬：インフリキシマブ，ゴリムマブ，アダリムマブ ・抗 α4β7 インテグリン抗体製剤：ベドリズマブ ・抗 IL-12/23 抗体製剤：ウステキヌマブ ・抗 IL-23 抗体製剤：ミリキズマブ ・JAK 阻害剤：トファシチニブ，ウパダシチニブ，フィルゴチニブ ・選択的スフィンゴシン-1-リン酸受容体調節薬：ozanimod，etrasimod（UC 治療薬として日本で未承認） UC 患者の約 1/3 は，ADT で効果が認められず（一次無効），寛解が認められた UC 患者の 10%では治療効果が消失する（二次無効）。一次無効又は二次無効の UC 患者は，治療の変更や用量調節が必要となる。	既存治療や ADT による治療で効果不十分又は忍容性不良の UC 患者に対し，長期間投与可能で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。
有効性	UCO3001 試験の結果から，グセルクマブ 200 mg IV 寛解導入投与レジメン及び SC 維持投与レジメン（100 mg q8w，200 mg q4w）の有効性が示された。IS-2 で Week I-12 に clinical remission（主要評価項目）が認められた被験者の割合，寛解維持試験の Week M-44 で clinical remission（主要評価項目）が認められた被験者の割合は，いずれもプラセボ群と比較してグセルクマブ群で高かった。 IS-2 及び寛解維持試験で，symptomatic remission，内視鏡的治癒，内視鏡的・組織学的粘膜治癒，IBDQ remission 及び fatigue response などの副次評価項目でもグセルクマブ IV 寛解導入投与レジメン及び SC 維持	UCO3001 試験の結果から，プラセボ群と比較してグセルクマブ IV 寛解導入投与レジメン及び SC 維持投与レジメン（100 mg q8w，200 mg q4w）の頑健な有効性が示された。 IS-2 及び寛解維持試験の主要評価項目，複数の副次評価項目でグセルクマブの有効性が認められた。また，部分集団解析結果から，グセルクマブ維持投与レジメンを 200 mg SC q4w で開始することで，よりベネフィットが得られる可能性が示唆された。

	投与レジメンの有効性が示された。 また，部分集団（ADT-naïve，ADT-failure，トファシチニブによる治療歴あり，IS-1 及び IS-2 のベースライン時に疾患範囲が広範，寛解維持試験のベースライン時に CRP 値が 3 mg/L 超）の解析結果から，グセルクマブ 100 mg SC q8w 群と比較して 200 mg SC q4w 群で高い有効性が示された。	
安全性	UCO3001 試験の結果から，中等症から重症の活動期 UC 患者に対するグセルクマブ導入療法及び維持療法の良好な安全性が示された。また，安全性の結果は既知の安全性プロファイルと一致しており，新たな安全性の懸念は特定されなかった。 2 つのグセルクマブ SC 維持投与レジメン（100 mg q8w，200 mg q4w）の安全性プロファイルは同様で，臨床的に意味のある差はなかった。 UCO3001 試験で認められた「感染症および寄生虫症」の発現割合は投与群間でおおむね同程度であり，重篤な感染症の発現割合は低かった。悪性腫瘍，MACE 及び VTE はほとんど認められなかった。アナフィラキシー，血清病反応，肝障害（重篤，治験薬投与中止）又は活動性結核は認められなかった。	中等症から重症の活動期 UC 患者に対するグセルクマブ導入療法及び維持療法の良好な安全性は，既知の安全性プロファイルと一致しており，新たな安全性の懸念は特定されなかった。
ベネフィット・リスクの要約 中等症から重症の活動期 UC 患者に対し，グセルクマブ 200 mg を 0, 4 及び 8 週に IV 寛解導入投与，グセルクマブ 100 mg を 8 週間隔又は患者の状態に応じて 200 mg を 4 週間隔で SC 維持投与することの良好なベネフィット・リスクプロファイルが示された。		

参考文献

Dassopoulos T (2015), Cohen RD, Scherl EJ, Schwartz RM, Kosinski L, Regueiro MD. Ulcerative colitis care pathway. Gastroenterology. 2015;149(1):238-245.

2.5.6.6 ベネフィット・リスクのデータ



Normalization of CRP levels (≤3 mg/L) among those patients with abnormal CRP (>3 mg/L) at induction baseline.

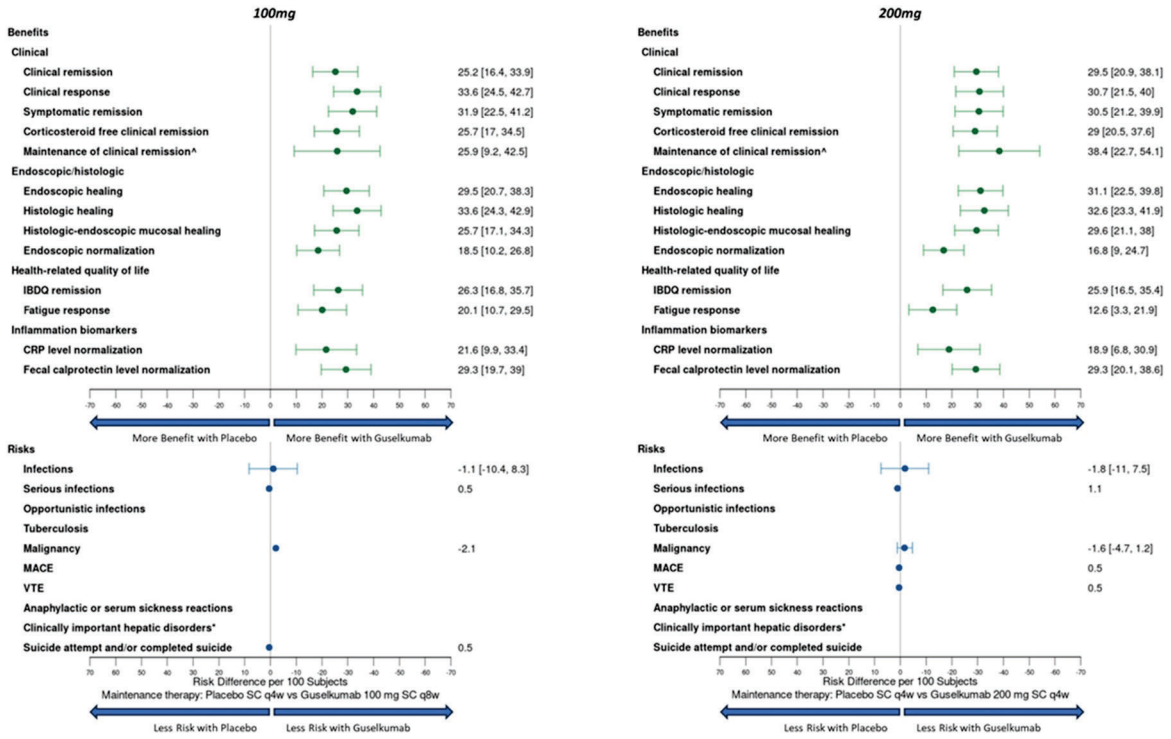
Normalization of fecal calprotectin levels (≤250 mg/kg) among patients with elevated fecal calprotectin (>250 mg/kg) at induction baseline.

*Clinically important hepatic disorders were defined as hepatic disorder SAEs or AEs leading to discontinuation.

For efficacy, the adjusted treatment difference(s) and CI(s) were based on the Wald statistic with Cochran-Mantel-Haenszel weight; for safety, the CIs for risk difference were based on Newcombe method; No CI was tabulated when there were 0 or 1 event in either group.

For safety/risk outcomes with no point estimates shown, no events were reported in either treatment group.

図 2.5.6-1 Treatment Comparison (Guselkumab IV Induction vs Placebo) of Key Efficacy Outcomes at Week I-12 and Safety Outcomes Through Week I-12 Based on Incident Proportions during the Phase 3 Induction Study



^ Maintenance of clinical remission was only measured for those participants who achieved clinical remission at maintenance baseline.

Normalization of CRP levels (≤3 mg/L) among those patients with abnormal CRP (>3 mg/L) at induction baseline.

Normalization of fecal calprotectin levels (≤250 mg/kg) among patients with elevated fecal calprotectin (>250 mg/kg) at induction baseline.

*Clinically important hepatic disorders were defined as hepatic disorder SAEs or AEs leading to discontinuation.

For efficacy, the adjusted treatment difference(s) and CI(s) were based on the Wald statistic with Cochran-Mantel-Haenszel weight; for safety, the CIs for risk difference were based on Newcombe method; No CI was tabulated when there were 0 or 1 event in either group.

図 2.5.6-2 Treatment Comparison (Guselkumab SC Maintenance vs Placebo) of Key Efficacy and Safety Outcomes Based on Incident Proportions Through Week M-44 during the Phase 3 Maintenance Study

表 2.5.6-2 Treatment Comparison (GUS Induction Dose vs PBO) of Key Efficacy Outcomes at Week I-12 and Safety Outcomes Through Week I-12 Based on Incident Proportions During the Phase 3 Induction Study; Full Analysis Set/Safety Analysis Set (Study CNTO1959UCO3001)

	Placebo		Guselkumab Induction IV Dose		Difference (Guselkumab-Placebo)[b]
	No. (%) of Subjects With Event	95% CI[a]	No. (%) of Subjects With Event	95% CI[a]	Difference per 100 Subjects (95% CI)[c]
Overall					
Analysis set: full analysis set	280		421		
Efficacy at Week I-12					
Clinical remission	22 (7.9%)	(4.7%, 11.0%)	95 (22.6%)	(18.6%, 26.6%)	14.9 (9.9, 19.9)
Clinical response	78 (27.9%)	(22.6%, 33.1%)	259 (61.5%)	(56.9%, 66.2%)	33.8 (26.9, 40.7)
Symptomatic remission	58 (20.7%)	(16.0%, 25.5%)	210 (49.9%)	(45.1%, 54.7%)	29.4 (22.8, 36.0)
Histologic-endoscopic mucosal healing	21 (7.5%)	(4.4%, 10.6%)	99 (23.5%)	(19.5%, 27.6%)	16.2 (11.1, 21.2)
Endoscopic healing	31 (11.1%)	(7.4%, 14.7%)	113 (26.8%)	(22.6%, 31.1%)	16.0 (10.5, 21.4)
Endoscopic normalization	14 (5.0%)	(2.4%, 7.6%)	63 (15.0%)	(11.6%, 18.4%)	10.1 (5.9, 14.3)
Histologic healing	60 (21.4%)	(16.6%, 26.2%)	189 (44.9%)	(40.1%, 49.6%)	23.7 (17.0, 30.3)
IBDQ remission	83 (29.6%)	(24.3%, 35.0%)	216 (51.3%)	(46.5%, 56.1%)	21.9 (14.9, 29.0)
Fatigue response	60 (21.4%)	(16.6%, 26.2%)	173 (41.1%)	(36.4%, 45.8%)	19.8 (13.1, 26.4)
Analysis set: safety analysis set	280		421		
Safety through Week I-12					
Infections	43 (15.4%)		66 (15.7%)		0.3 (-5.3, 5.6)
Serious infections	1 (0.4%)		3 (0.7%)		0.4 (-1.3, 1.7)
Opportunistic infections	1 (0.4%)		0		-0.4
Tuberculosis	0		0		.
Anaphylactic or serum sickness-like reactions	0		0		.

	Placebo		Guselkumab Induction IV Dose		Difference (Guselkumab-Placebo)[b]
	No. (%) of Subjects With Event	95% CI[a]	No. (%) of Subjects With Event	95% CI[a]	Difference per 100 Subjects (95% CI)[c]
MACE	2 (0.7%)		2 (0.5%)		-0.2 (-2.1, 1.1)
VTE	0		0		.
Hepatic disorders that are SAEs or AEs leading to discontinuation	0		0		.
Malignancy	0		2 (0.5%)		0.5
Suicide attempt and/or completed suicide	0		0		.

	Placebo		Guselkumab Induction IV Dose		Difference (Guselkumab-Placebo)[b]
	No. (%) of Subjects With Event	95% CI[a]	No. (%) of Subjects With Event	95% CI[a]	Difference per 100 Subjects (95% CI)[c]
Subjects who were ADT failure					
Analysis set: full analysis set	136		208		
Efficacy at Week I-12					
Clinical remission	5 (3.7%)	(0.5%, 6.8%)	26 (12.5%)	(8.0%, 17.0%)	8.8 (3.4, 14.3)
Clinical response	27 (19.9%)	(13.1%, 26.6%)	107 (51.4%)	(44.7%, 58.2%)	31.6 (22.0, 41.1)
Symptomatic remission	19 (14.0%)	(8.1%, 19.8%)	80 (38.5%)	(31.8%, 45.1%)	24.5 (15.7, 33.3)
Histologic-endoscopic mucosal healing	6 (4.4%)	(1.0%, 7.9%)	28 (13.5%)	(8.8%, 18.1%)	9.1 (3.3, 14.8)
Endoscopic healing	7 (5.1%)	(1.4%, 8.9%)	31 (14.9%)	(10.1%, 19.7%)	9.8 (3.7, 15.8)
Endoscopic normalization	3 (2.2%)	(0.0%, 4.7%)	18 (8.7%)	(4.8%, 12.5%)	6.4 (1.9, 11.0)
Histologic healing	21 (15.4%)	(9.4%, 21.5%)	70 (33.7%)	(27.2%, 40.1%)	18.2 (9.4, 27.0)
IBDQ remission	33 (24.3%)	(17.1%, 31.5%)	82 (39.4%)	(32.8%, 46.1%)	15.2 (5.4, 24.9)
Fatigue response	18 (13.2%)	(7.5%, 18.9%)	80 (38.5%)	(31.8%, 45.1%)	25.2 (16.6, 33.9)
Analysis set: safety analysis set	136		208		
Safety through Week I-12					
Infections	25 (18.4%)		38 (18.3%)		-0.1 (-8.8, 8.0)
Serious infections	0		3 (1.4%)		1.4
Opportunistic infections	0		0		.
Tuberculosis	0		0		.
Anaphylactic or serum sickness-like reactions	0		0		.
MACE	2 (1.5%)		2 (1.0%)		-0.5 (-4.3, 2.2)
VTE	0		0		.
Hepatic disorders that are SAEs or AEs leading to discontinuation	0		0		.
Malignancy	0		2 (1.0%)		1.0

	Placebo		Guselkumab Induction IV Dose		Difference (Guselkumab-Placebo)[b]
	No. (%) of Subjects With Event	95% CI[a]	No. (%) of Subjects With Event	95% CI[a]	Difference per 100 Subjects (95% CI)[c]
Suicide attempt and/or completed suicide	0		0		.

	Placebo		Guselkumab Induction IV Dose		Difference (Guselkumab-Placebo)[b]
	No. (%) of Subjects With Event	95% CI[a]	No. (%) of Subjects With Event	95% CI[a]	Difference per 100 Subjects (95% CI)[c]
Subjects who were ADT naive					
Analysis set: full analysis set	137		202		
Efficacy at Week I-12					
Clinical remission	16 (11.7%)	(6.3%, 17.1%)	64 (31.7%)	(25.3%, 38.1%)	20.0 (11.6, 28.3)
Clinical response	48 (35.0%)	(27.0%, 43.0%)	144 (71.3%)	(65.0%, 77.5%)	36.3 (26.2, 46.4)
Symptomatic remission	36 (26.3%)	(18.9%, 33.6%)	122 (60.4%)	(53.7%, 67.1%)	34.1 (24.1, 44.1)
Histologic-endoscopic mucosal healing	15 (10.9%)	(5.7%, 16.2%)	66 (32.7%)	(26.2%, 39.1%)	21.7 (13.4, 30.0)
Endoscopic healing	23 (16.8%)	(10.5%, 23.0%)	77 (38.1%)	(31.4%, 44.8%)	21.3 (12.2, 30.5)
Endoscopic normalization	10 (7.3%)	(2.9%, 11.7%)	42 (20.8%)	(15.2%, 26.4%)	13.5 (6.4, 20.5)
Histologic healing	37 (27.0%)	(19.6%, 34.4%)	113 (55.9%)	(49.1%, 62.8%)	29.0 (18.9, 39.1)
IBDQ remission	47 (34.3%)	(26.4%, 42.3%)	126 (62.4%)	(55.7%, 69.1%)	28.1 (17.7, 38.4)
Fatigue response	40 (29.2%)	(21.6%, 36.8%)	84 (41.6%)	(34.8%, 48.4%)	12.4 (2.2, 22.6)
Analysis set: safety analysis set	137		202		
Safety through Week I-12					
Infections	18 (13.1%)		28 (13.9%)		0.7 (-7.1, 7.9)
Serious infections	1 (0.7%)		0		-0.7
Opportunistic infections	1 (0.7%)		0		-0.7
Tuberculosis	0		0		.
Anaphylactic or serum sickness-like reactions	0		0		.
MACE	0		0		.
VTE	0		0		.
Hepatic disorders that are SAEs or AEs leading to discontinuation	0		0		.
Malignancy	0		0		.
Suicide attempt and/or completed suicide	0		0		.

	Placebo		Guselkumab Induction IV Dose		Difference (Guselkumab-Placebo)[b]
	No. (%) of Subjects With Event	95% CI[a]	No. (%) of Subjects With Event	95% CI[a]	Difference per 100 Subjects (95% CI)[c]

Confidential

	Placebo		Guselkumab Induction IV Dose		Difference (Guselkumab-Placebo)[b]
	No. (%) of Subjects With Event	95% CI[a]	No. (%) of Subjects With Event	95% CI[a]	Difference per 100 Subjects (95% CI)[c]
Tofacitinib experienced					
Analysis set: full analysis set	22		41		
Efficacy at Week I-12					
Clinical remission	0	(0%, 15.4%)	5 (12.2%)	(4.1%, 26.2%)	12.2 (-14.0, 37.2)
Clinical response	1 (4.5%)	(0.1%, 22.8%)	19 (46.3%)	(30.7%, 62.6%)	41.8 (16.9, 63.6)
Symptomatic remission	1 (4.5%)	(0.1%, 22.8%)	12 (29.3%)	(16.1%, 45.5%)	24.7 (-1.2, 48.2)
Histologic-endoscopic mucosal healing	0	(0%, 15.4%)	4 (9.8%)	(2.7%, 23.1%)	9.8 (-16.4, 34.9)
Endoscopic healing	0	(0%, 15.4%)	5 (12.2%)	(4.1%, 26.2%)	12.2 (-14.0, 37.2)
Endoscopic normalization	0	(0%, 15.4%)	2 (4.9%)	(0.6%, 16.5%)	4.9 (-21.1, 30.4)
Histologic healing	4 (18.2%)	(5.2%, 40.3%)	12 (29.3%)	(16.1%, 45.5%)	11.1 (-14.6, 36.2)
IBDQ remission	8 (36.4%)	(17.2%, 59.3%)	16 (39.0%)	(24.2%, 55.5%)	2.7 (-23.4, 28.3)
Fatigue response	2 (9.1%)	(1.1%, 29.2%)	16 (39.0%)	(24.2%, 55.5%)	29.9 (4.5, 53.2)
Analysis set: safety analysis set	22		41		
Safety through Week I-12					
Infections	3 (13.6%)		13 (31.7%)		18.1 (-5.1, 35.7)
Serious infections	0		1 (2.4%)		2.4
Opportunistic infections	0		0		.
Tuberculosis	0		0		.
Anaphylactic or serum sickness-like reactions	0		0		.
MACE	1 (4.5%)		0		-4.5
VTE	0		0		.
Hepatic disorders that are SAEs or AEs leading to discontinuation	0		0		.
Malignancy	0		1 (2.4%)		2.4
Suicide attempt and/or completed suicide	0		0		.

	Placebo		Guselkumab Induction IV Dose		Difference (Guselkumab-Placebo)[b]
	No. (%) of Subjects With Event	95% CI[a]	No. (%) of Subjects With Event	95% CI[a]	Difference per 100 Subjects (95% CI)[c]

Key: CI = Confidence Interval, I = Induction.
[a]The confidence intervals for the proportion of subjects meeting the endpoint in each treatment group were based on the normal approximation confidence limits; for Tofacitinib experienced subgroup only, all confidence intervals were based on exact confidence limits.
[b][Difference] = 100 * difference between [event rates].
[c]For efficacy, the adjusted treatment difference(s), confidence interval(s) were based on the Wald statistic with Cochran-Mantel-Haenszel weight; for safety, the confidence intervals for risk difference were based on Newcombe method; for Tofacitinib experienced subgroup only, all confidence intervals were based on exact confidence limits.
Note: Subjects are counted only once for a given event, regardless of the number of times they actually experienced the event.

[tbr01.rtf] [PROD/xcp_immunology/cnto1959_br/dbr_uco_2024_03/re_sbla/tbr01.sas] 29JAN2024, 01:34

表 2.5.6-3 Treatment Comparison (GUS 100 mg vs. PBO) of Key Efficacy Outcomes Based on Incident Proportions Through Week M-44 During the Phase 3 Maintenance Study; Randomized Full Analysis Set/Randomized Safety Analysis Set (Study CNTO1959UCO3001)

	Placebo		Guselkumab (100mg)		Difference (Guselkumab-Placebo)[b]
	No. (%) of Subjects With Event	95% CI[a]	No. (%) of Subjects With Event	95% CI[a]	Difference per 100 Subjects (95% CI)[c]
Overall					
Analysis set: randomized full analysis set	190		188		
Efficacy at Week M-44					
Clinical remission	36 (18.9%)	(13.4%, 24.5%)	85 (45.2%)	(38.1%, 52.3%)	25.2 (16.4, 33.9)
Clinical response	82 (43.2%)	(36.1%, 50.2%)	146 (77.7%)	(71.7%, 83.6%)	33.6 (24.5, 42.7)
Symptomatic remission	71 (37.4%)	(30.5%, 44.2%)	132 (70.2%)	(63.7%, 76.7%)	31.9 (22.5, 41.2)
Corticosteroid free clinical remission	35 (18.4%)	(12.9%, 23.9%)	85 (45.2%)	(38.1%, 52.3%)	25.7 (17.0, 34.5)
Clinical remission at Week M-44 among the participants who had achieved clinical remission at maintenance baseline	20/59 (33.9%)	(21.8%, 46.0%)	40/66 (60.6%)	(48.8%, 72.4%)	25.9 (9.2, 42.5)
Histologic-endoscopic mucosal healing	32 (16.8%)	(11.5%, 22.2%)	82 (43.6%)	(36.5%, 50.7%)	25.7 (17.1, 34.3)
Endoscopic healing	36 (18.9%)	(13.4%, 24.5%)	93 (49.5%)	(42.3%, 56.6%)	29.5 (20.7, 38.3)

	Placebo		Guselkumab (100mg)		Difference (Guselkumab-Placebo)[b]
	No. (%) of Subjects With Event	95% CI[a]	No. (%) of Subjects With Event	95% CI[a]	Difference per 100 Subjects (95% CI)[c]
Endoscopic normalization	29 (15.3%)	(10.1%, 20.4%)	65 (34.6%)	(27.8%, 41.4%)	18.5 (10.2, 26.8)
Histologic healing	58 (30.5%)	(24.0%, 37.1%)	122 (64.9%)	(58.1%, 71.7%)	33.6 (24.3, 42.9)
IBDQ remission	71 (37.4%)	(30.5%, 44.2%)	121 (64.4%)	(57.5%, 71.2%)	26.3 (16.8, 35.7)
Fatigue response	56 (29.5%)	(23.0%, 36.0%)	95 (50.5%)	(43.4%, 57.7%)	20.1 (10.7, 29.5)
Analysis set: randomized safety analysis set	192		186		
Safety through Week M-44 (up to the time of dose adjustment)					
Infections	63 (32.8%)		59 (31.7%)		-1.1 (-10.4, 8.3)
Serious infections	0		1 (0.5%)		0.5
Opportunistic infections	0		0		.
Tuberculosis	0		0		.
Anaphylactic or serum sickness-like reactions	0		0		.
MACE	0		0		.
VTE	0		0		.
Hepatic disorders that are SAEs or AEs leading to discontinuation	0		0		.
Malignancy	4 (2.1%)		0		-2.1
Suicide attempt and/or completed suicide	0		1 (0.5%)		0.5

	Placebo		Guselkumab (100mg)		Difference (Guselkumab-Placebo)[b]
	No. (%) of Subjects With Event	95% CI[a]	No. (%) of Subjects With Event	95% CI[a]	Difference per 100 Subjects (95% CI)[c]
Subjects who were ADT failure					
Analysis set: randomized full analysis set	75		77		
Efficacy at Week M-44					
Clinical remission	6 (8.0%)	(1.9%, 14.1%)	31 (40.3%)	(29.3%, 51.2%)	30.4 (18.7, 42.1)
Clinical response	21 (28.0%)	(17.8%, 38.2%)	54 (70.1%)	(59.9%, 80.4%)	40.8 (27.4, 54.2)
Symptomatic remission	18 (24.0%)	(14.3%, 33.7%)	50 (64.9%)	(54.3%, 75.6%)	39.1 (25.9, 52.2)
Corticosteroid free clinical remission	5 (6.7%)	(1.0%, 12.3%)	31 (40.3%)	(29.3%, 51.2%)	32.0 (20.6, 43.4)
Clinical remission at Week M-44 among the participants who had achieved clinical remission at maintenance baseline	4/15 (26.7%)	(7.8%, 55.1%)	12/20 (60.0%)	(36.1%, 80.9%)	33.3 (-0.9, 62.1)
Histologic-endoscopic mucosal healing	6 (8.0%)	(1.9%, 14.1%)	29 (37.7%)	(26.8%, 48.5%)	27.7 (16.0, 39.5)
Endoscopic healing	6 (8.0%)	(1.9%, 14.1%)	35 (45.5%)	(34.3%, 56.6%)	35.8 (23.8, 47.8)
Endoscopic normalization	6 (8.0%)	(1.9%, 14.1%)	24 (31.2%)	(20.8%, 41.5%)	21.4 (10.0, 32.7)
Histologic healing	14 (18.7%)	(9.8%, 27.5%)	45 (58.4%)	(47.4%, 69.4%)	38.0 (24.6, 51.5)
IBDQ remission	14 (18.7%)	(9.8%, 27.5%)	45 (58.4%)	(47.4%, 69.4%)	37.9 (25.7, 50.1)
Fatigue response	14 (18.7%)	(9.8%, 27.5%)	36 (46.8%)	(35.6%, 57.9%)	26.6 (13.4, 39.8)
Analysis set: randomized safety analysis set	76		76		
Safety through Week M-44 (up to the time of dose adjustment)					
Infections	26 (34.2%)		28 (36.8%)		2.6 (-12.4, 17.5)
Serious infections	0		1 (1.3%)		1.3
Opportunistic infections	0		0		.
Tuberculosis	0		0		.
Anaphylactic or serum sickness-like reactions	0		0		.

	Placebo		Guselkumab (100mg)		Difference (Guselkumab-Placebo)[b]
	No. (%) of Subjects With Event	95% CI[a]	No. (%) of Subjects With Event	95% CI[a]	Difference per 100 Subjects (95% CI)[c]
MACE	0		0		.
VTE	0		0		.
Hepatic disorders that are SAEs or AEs leading to discontinuation	0		0		.
Malignancy	2 (2.6%)		0		-2.6
Suicide attempt and/or completed suicide	0		0		.

	Placebo		Guselkumab (100mg)		Difference (Guselkumab-Placebo)[b]
	No. (%) of Subjects With Event	95% CI[a]	No. (%) of Subjects With Event	95% CI[a]	Difference per 100 Subjects (95% CI)[c]
Subjects who were ADT naive					
Analysis set: randomized full analysis set	108		105		
Efficacy at Week M-44					
Clinical remission	28 (25.9%)	(17.7%, 34.2%)	53 (50.5%)	(40.9%, 60.0%)	24.3 (12.0, 36.5)
Clinical response	58 (53.7%)	(44.3%, 63.1%)	87 (82.9%)	(75.6%, 90.1%)	29.0 (17.2, 40.8)
Symptomatic remission	50 (46.3%)	(36.9%, 55.7%)	78 (74.3%)	(65.9%, 82.6%)	27.6 (15.1, 40.1)
Corticosteroid free clinical remission	28 (25.9%)	(17.7%, 34.2%)	53 (50.5%)	(40.9%, 60.0%)	24.3 (12.0, 36.5)
Clinical remission at Week M-44 among the participants who had achieved clinical remission at maintenance baseline	14/41 (34.1%)	(20.1%, 50.6%)	28/43 (65.1%)	(49.1%, 79.0%)	31.0 (9.3, 50.6)
Histologic-endoscopic mucosal healing	25 (23.1%)	(15.2%, 31.1%)	52 (49.5%)	(40.0%, 59.1%)	26.1 (14.0, 38.2)
Endoscopic healing	28 (25.9%)	(17.7%, 34.2%)	56 (53.3%)	(43.8%, 62.9%)	27.2 (15.0, 39.5)
Endoscopic normalization	22 (20.4%)	(12.8%, 28.0%)	40 (38.1%)	(28.8%, 47.4%)	17.3 (5.6, 29.1)
Histologic healing	41 (38.0%)	(28.8%, 47.1%)	74 (70.5%)	(61.8%, 79.2%)	32.8 (20.4, 45.2)
IBDQ remission	53 (49.1%)	(39.6%, 58.5%)	71 (67.6%)	(58.7%, 76.6%)	18.9 (6.1, 31.7)
Fatigue response	39 (36.1%)	(27.1%, 45.2%)	54 (51.4%)	(41.9%, 61.0%)	14.7 (1.8, 27.6)
Analysis set: randomized safety analysis set	109		104		
Safety through Week M-44 (up to the time of dose adjustment)					
Infections	36 (33.0%)		30 (28.8%)		-4.2 (-16.3, 8.2)
Serious infections	0		0		.
Opportunistic infections	0		0		.
Tuberculosis	0		0		.
Anaphylactic or serum sickness-like reactions	0		0		.

	Placebo		Guselkumab (100mg)		Difference (Guselkumab-Placebo)[b]
	No. (%) of Subjects With Event	95% CI[a]	No. (%) of Subjects With Event	95% CI[a]	Difference per 100 Subjects (95% CI)[c]
MACE	0		0		.
VTE	0		0		.
Hepatic disorders that are SAEs or AEs leading to discontinuation	0		0		.
Malignancy	2 (1.8%)		0		-1.8
Suicide attempt and/or completed suicide	0		1 (1.0%)		1.0

	Placebo		Guselkumab (100mg)		Difference (Guselkumab-Placebo)[b]
	No. (%) of Subjects With Event	95% CI[a]	No. (%) of Subjects With Event	95% CI[a]	Difference per 100 Subjects (95% CI)[c]
Tofacitinib experienced					
Analysis set: randomized full analysis set	18		20		
Efficacy at Week M-44					
Clinical remission	1 (5.6%)	(0.1%, 27.3%)	5 (25.0%)	(8.7%, 49.1%)	19.4 (-13.4, 48.4)
Clinical response	5 (27.8%)	(9.7%, 53.5%)	13 (65.0%)	(40.8%, 84.6%)	37.2 (4.7, 64.4)
Symptomatic remission	5 (27.8%)	(9.7%, 53.5%)	12 (60.0%)	(36.1%, 80.9%)	32.2 (-0.2, 60.3)
Corticosteroid free clinical remission	1 (5.6%)	(0.1%, 27.3%)	5 (25.0%)	(8.7%, 49.1%)	19.4 (-13.4, 48.4)
Clinical remission at Week M-44 among the participants who had achieved clinical remission at maintenance baseline	1/3 (33.3%)	(0.8%, 90.6%)	1/2 (50.0%)	(1.3%, 98.7%)	16.7 (-69.8, 87.6)
Histologic-endoscopic mucosal healing	1 (5.6%)	(0.1%, 27.3%)	6 (30.0%)	(11.9%, 54.3%)	24.4 (-8.3, 52.5)
Endoscopic healing	1 (5.6%)	(0.1%, 27.3%)	7 (35.0%)	(15.4%, 59.2%)	29.4 (-3.1, 56.7)
Endoscopic normalization	1 (5.6%)	(0.1%, 27.3%)	4 (20.0%)	(5.7%, 43.7%)	14.4 (-18.4, 44.2)
Histologic healing	2 (11.1%)	(1.4%, 34.7%)	9 (45.0%)	(23.1%, 68.5%)	33.9 (2.3, 61.0)
IBDQ remission	4 (22.2%)	(6.4%, 47.6%)	13 (65.0%)	(40.8%, 84.6%)	42.8 (10.9, 68.8)
Fatigue response	3 (16.7%)	(3.6%, 41.4%)	8 (40.0%)	(19.1%, 64.0%)	23.3 (-8.4, 52.2)
Analysis set: randomized safety analysis set	19		19		
Safety through Week M-44 (up to the time of dose adjustment)					
Infections	7 (36.8%)		6 (31.6%)		-5.3 (-32.7, 23.3)
Serious infections	0		0		.
Opportunistic infections	0		0		.
Tuberculosis	0		0		.
Anaphylactic or serum sickness-like reactions	0		0		.

	Placebo		Guselkumab (100mg)		Difference (Guselkumab-Placebo)[b]
	No. (%) of Subjects With Event	95% CI[a]	No. (%) of Subjects With Event	95% CI[a]	Difference per 100 Subjects (95% CI)[c]
MACE	0		0		.
VTE	0		0		.
Hepatic disorders that are SAEs or AEs leading to discontinuation	0		0		.
Malignancy	1 (5.3%)		0		-5.3
Suicide attempt and/or completed suicide	0		0		.

	Placebo		Guselkumab (100mg)		Difference (Guselkumab-Placebo)[b]
	No. (%) of Subjects With Event	95% CI[a]	No. (%) of Subjects With Event	95% CI[a]	Difference per 100 Subjects (95% CI)[c]
CRP > 3 mg/L at maintenance baseline					
Analysis set: randomized full analysis set	63		63		
Efficacy at Week M-44					
Clinical remission	9 (14.3%)	(5.6%, 22.9%)	19 (30.2%)	(18.8%, 41.5%)	14.9 (1.6, 28.2)
Clinical response	23 (36.5%)	(24.6%, 48.4%)	41 (65.1%)	(53.3%, 76.9%)	29.2 (14.1, 44.4)
Symptomatic remission	19 (30.2%)	(18.8%, 41.5%)	39 (61.9%)	(49.9%, 73.9%)	32.7 (17.9, 47.6)
Corticosteroid free clinical remission	8 (12.7%)	(4.5%, 20.9%)	19 (30.2%)	(18.8%, 41.5%)	16.5 (3.4, 29.6)
Clinical remission at Week M-44 among the participants who had achieved clinical remission at maintenance baseline	3/18 (16.7%)	(3.6%, 41.4%)	7/14 (50.0%)	(23.0%, 77.0%)	33.3 (-1.6, 63.0)
Histologic-endoscopic mucosal healing	8 (12.7%)	(4.5%, 20.9%)	18 (28.6%)	(17.4%, 39.7%)	15.3 (2.0, 28.5)
Endoscopic healing	9 (14.3%)	(5.6%, 22.9%)	22 (34.9%)	(23.1%, 46.7%)	19.5 (5.9, 33.1)
Endoscopic normalization	6 (9.5%)	(2.3%, 16.8%)	15 (23.8%)	(13.3%, 34.3%)	14.5 (2.4, 26.6)
Histologic healing	14 (22.2%)	(12.0%, 32.5%)	34 (54.0%)	(41.7%, 66.3%)	32.4 (17.5, 47.3)
IBDQ remission	20 (31.7%)	(20.3%, 43.2%)	34 (54.0%)	(41.7%, 66.3%)	21.5 (5.9, 37.0)
Fatigue response	12 (19.0%)	(9.4%, 28.7%)	33 (52.4%)	(40.0%, 64.7%)	33.0 (18.6, 47.3)
Analysis set: randomized safety analysis set	65		61		
Safety through Week M-44 (up to the time of dose adjustment)					
Infections	17 (26.2%)		22 (36.1%)		9.9 (-6.1, 25.4)
Serious infections	0		1 (1.6%)		1.6
Opportunistic infections	0		0		.
Tuberculosis	0		0		.
Anaphylactic or serum sickness-like reactions	0		0		.

	Placebo		Guselkumab (100mg)		Difference (Guselkumab-Placebo)[b]
	No. (%) of Subjects With Event	95% CI[a]	No. (%) of Subjects With Event	95% CI[a]	Difference per 100 Subjects (95% CI)[c]
MACE	0		0		.
VTE	0		0		.
Hepatic disorders that are SAEs or AEs leading to discontinuation	0		0		.
Malignancy	2 (3.1%)		0		-3.1
Suicide attempt and/or completed suicide	0		0		.

	Placebo		Guselkumab (100mg)		Difference (Guselkumab-Placebo)[b]
	No. (%) of Subjects With Event	95% CI[a]	No. (%) of Subjects With Event	95% CI[a]	Difference per 100 Subjects (95% CI)[c]
Extensive disease at induction baseline					
Analysis set: randomized full analysis set	95		79		
Efficacy at Week M-44					
Clinical remission	11 (11.6%)	(5.1%, 18.0%)	39 (49.4%)	(38.3%, 60.4%)	37.1 (24.8, 49.4)
Clinical response	38 (40.0%)	(30.1%, 49.9%)	63 (79.7%)	(70.9%, 88.6%)	39.8 (27.1, 52.6)
Symptomatic remission	31 (32.6%)	(23.2%, 42.1%)	59 (74.7%)	(65.1%, 84.3%)	42.1 (29.0, 55.2)
Corticosteroid free clinical remission	10 (10.5%)	(4.4%, 16.7%)	39 (49.4%)	(38.3%, 60.4%)	38.2 (26.0, 50.4)
Clinical remission at Week M-44 among the participants who had achieved clinical remission at maintenance baseline	6/28 (21.4%)	(8.3%, 41.0%)	17/25 (68.0%)	(46.5%, 85.1%)	46.6 (19.7, 68.2)
Histologic-endoscopic mucosal healing	9 (9.5%)	(3.6%, 15.4%)	35 (44.3%)	(33.3%, 55.3%)	34.1 (22.1, 46.2)
Endoscopic healing	11 (11.6%)	(5.1%, 18.0%)	41 (51.9%)	(40.9%, 62.9%)	39.5 (27.1, 51.9)
Endoscopic normalization	8 (8.4%)	(2.8%, 14.0%)	31 (39.2%)	(28.5%, 50.0%)	30.5 (18.7, 42.4)
Histologic healing	24 (25.3%)	(16.5%, 34.0%)	51 (64.6%)	(54.0%, 75.1%)	38.2 (24.8, 51.7)
IBDQ remission	29 (30.5%)	(21.3%, 39.8%)	51 (64.6%)	(54.0%, 75.1%)	33.5 (20.2, 46.8)
Fatigue response	24 (25.3%)	(16.5%, 34.0%)	40 (50.6%)	(39.6%, 61.7%)	25.5 (12.1, 39.0)
Analysis set: randomized safety analysis set	96		78		
Safety through Week M-44 (up to the time of dose adjustment)					
Infections	29 (30.2%)		26 (33.3%)		3.1 (-10.5, 16.9)
Serious infections	0		1 (1.3%)		1.3
Opportunistic infections	0		0		.
Tuberculosis	0		0		.
Anaphylactic or serum sickness-like reactions	0		0		.

	Placebo		Guselkumab (100mg)		Difference (Guselkumab-Placebo)[b]
	No. (%) of Subjects With Event	95% CI[a]	No. (%) of Subjects With Event	95% CI[a]	Difference per 100 Subjects (95% CI)[c]
MACE	0		0		.
VTE	0		0		.
Hepatic disorders that are SAEs or AEs leading to discontinuation	0		0		.
Malignancy	2 (2.1%)		0		-2.1
Suicide attempt and/or completed suicide	0		1 (1.3%)		1.3

Key: CI = Confidence Interval, M = Maintenance.
[a]The confidence intervals for the proportion of subjects meeting the endpoint in each treatment group were based on the normal approximation confidence limits; for Tofacitinib experienced subgroup only, all confidence intervals were based on exact confidence limits.
[b][Difference] = 100 * difference between [event rates].
[c]For efficacy, the adjusted treatment difference(s), confidence interval(s) were based on the Wald statistic with Cochran-Mantel-Haenszel weight; for safety, the confidence intervals for risk difference were based on Newcombe method; for Tofacitinib experienced subgroup only, all confidence intervals were based on exact confidence limits.
Note: Subjects are counted only once for a given event, regardless of the number of times they actually experienced the event.
Note: Includes data from Week M-0 up to the time of dose adjustment for subjects who had a dose adjustment or through Week M-44 for those who did not.

[tbr02.rtf] [PROD/xcp_immunology/cnto1959_br/dbr_uco_2024_03/re_sbla/tbr02.sas] 29JAN2024, 01:35

表 2.5.6-4 Treatment Comparison (GUS 200 mg vs. PBO) of Key Efficacy and Safety Outcomes Based on Incident Proportions Through Week M-44 during the Phase 3 Maintenance Study; Randomized Full Analysis Set/Randomized Safety Analysis Set (Study CNTO1959UCO3001)

	Placebo		Guselkumab (200mg)		Difference (Guselkumab-Placebo)[b]
	No. (%) of Subjects With Event	95% CI[a]	No. (%) of Subjects With Event	95% CI[a]	Difference per 100 Subjects (95% CI)[c]
Overall					
Analysis set: randomized full analysis set	190		190		
Efficacy at Week M-44					
Clinical remission	36 (18.9%)	(13.4%, 24.5%)	95 (50.0%)	(42.9%, 57.1%)	29.5 (20.9, 38.1)
Clinical response	82 (43.2%)	(36.1%, 50.2%)	142 (74.7%)	(68.6%, 80.9%)	30.7 (21.5, 40.0)
Symptomatic remission	71 (37.4%)	(30.5%, 44.2%)	131 (68.9%)	(62.4%, 75.5%)	30.5 (21.2, 39.9)
Corticosteroid free clinical remission	35 (18.4%)	(12.9%, 23.9%)	93 (48.9%)	(41.8%, 56.1%)	29.0 (20.5, 37.6)

	Placebo		Guselkumab (200mg)		Difference (Guselkumab-Placebo)[b]
	No. (%) of Subjects With Event	95% CI[a]	No. (%) of Subjects With Event	95% CI[a]	Difference per 100 Subjects (95% CI)[c]
Clinical remission at Week M-44 among the participants who had achieved clinical remission at maintenance baseline	20/59 (33.9%)	(21.8%, 46.0%)	50/69 (72.5%)	(61.9%, 83.0%)	38.4 (22.7, 54.1)
Histologic-endoscopic mucosal healing	32 (16.8%)	(11.5%, 22.2%)	91 (47.9%)	(40.8%, 55.0%)	29.6 (21.1, 38.0)
Endoscopic healing	36 (18.9%)	(13.4%, 24.5%)	98 (51.6%)	(44.5%, 58.7%)	31.1 (22.5, 39.8)
Endoscopic normalization	29 (15.3%)	(10.1%, 20.4%)	64 (33.7%)	(27.0%, 40.4%)	16.8 (9.0, 24.7)
Histologic healing	58 (30.5%)	(24.0%, 37.1%)	122 (64.2%)	(57.4%, 71.0%)	32.6 (23.3, 41.9)
IBDQ remission	71 (37.4%)	(30.5%, 44.2%)	122 (64.2%)	(57.4%, 71.0%)	25.9 (16.5, 35.4)
Fatigue response	56 (29.5%)	(23.0%, 36.0%)	82 (43.2%)	(36.1%, 50.2%)	12.6 (3.3, 21.9)
Analysis set: randomized safety analysis set	192		190		
Safety through Week M-44 (up to the time of dose adjustment)					
Infections	63 (32.8%)		59 (31.1%)		-1.8 (-11.0, 7.5)
Serious infections	0		2 (1.1%)		1.1
Opportunistic infections	0		0		.
Tuberculosis	0		0		.
Anaphylactic or serum sickness-like reactions	0		0		.
MACE	0		1 (0.5%)		0.5
VTE	0		1 (0.5%)		0.5
Hepatic disorders that are SAEs or AEs leading to discontinuation	0		0		.
Malignancy	4 (2.1%)		1 (0.5%)		-1.6 (-4.7, 1.2)
Suicide attempt and/or completed suicide	0		0		.

	Placebo		Guselkumab (200mg)		Difference (Guselkumab-Placebo)[b]
	No. (%) of Subjects With Event	95% CI[a]	No. (%) of Subjects With Event	95% CI[a]	Difference per 100 Subjects (95% CI)[c]
Subjects who were ADT failure					
Analysis set: randomized full analysis set	75		88		
Efficacy at Week M-44					
Clinical remission	6 (8.0%)	(1.9%, 14.1%)	35 (39.8%)	(29.5%, 50.0%)	32.4 (21.1, 43.7)
Clinical response	21 (28.0%)	(17.8%, 38.2%)	59 (67.0%)	(57.2%, 76.9%)	39.4 (25.8, 53.0)
Symptomatic remission	18 (24.0%)	(14.3%, 33.7%)	53 (60.2%)	(50.0%, 70.5%)	36.8 (23.4, 50.2)
Corticosteroid free clinical remission	5 (6.7%)	(1.0%, 12.3%)	35 (39.8%)	(29.5%, 50.0%)	33.8 (22.8, 44.9)
Clinical remission at Week M-44 among the participants who had achieved clinical remission at maintenance baseline	4/15 (26.7%)	(7.8%, 55.1%)	10/18 (55.6%)	(30.8%, 78.5%)	28.9 (-5.9, 59.0)
Histologic-endoscopic mucosal healing	6 (8.0%)	(1.9%, 14.1%)	34 (38.6%)	(28.5%, 48.8%)	31.2 (19.8, 42.5)
Endoscopic healing	6 (8.0%)	(1.9%, 14.1%)	37 (42.0%)	(31.7%, 52.4%)	34.6 (23.1, 46.0)
Endoscopic normalization	6 (8.0%)	(1.9%, 14.1%)	21 (23.9%)	(15.0%, 32.8%)	16.3 (6.4, 26.1)
Histologic healing	14 (18.7%)	(9.8%, 27.5%)	52 (59.1%)	(48.8%, 69.4%)	40.9 (27.8, 54.0)
IBDQ remission	14 (18.7%)	(9.8%, 27.5%)	47 (53.4%)	(43.0%, 63.8%)	35.4 (22.7, 48.0)
Fatigue response	14 (18.7%)	(9.8%, 27.5%)	28 (31.8%)	(22.1%, 41.5%)	13.1 (0.7, 25.6)
Analysis set: randomized safety analysis set	76		88		
Safety through Week M-44 (up to the time of dose adjustment)					
Infections	26 (34.2%)		31 (35.2%)		1.0 (-13.5, 15.2)
Serious infections	0		1 (1.1%)		1.1
Opportunistic infections	0		0		.
Tuberculosis	0		0		.
Anaphylactic or serum sickness-like reactions	0		0		.

	Placebo		Guselkumab (200mg)		Difference (Guselkumab-Placebo)[b]
	No. (%) of Subjects With Event	95% CI[a]	No. (%) of Subjects With Event	95% CI[a]	Difference per 100 Subjects (95% CI)[c]
MACE	0		0		.
VTE	0		0		.
Hepatic disorders that are SAEs or AEs leading to discontinuation	0		0		.
Malignancy	2 (2.6%)		0		-2.6
Suicide attempt and/or completed suicide	0		0		.

	Placebo		Guselkumab (200mg)		Difference (Guselkumab-Placebo)[b]
	No. (%) of Subjects With Event	95% CI[a]	No. (%) of Subjects With Event	95% CI[a]	Difference per 100 Subjects (95% CI)[c]
Subjects who were ADT naive					
Analysis set: randomized full analysis set	108		96		
Efficacy at Week M-44					
Clinical remission	28 (25.9%)	(17.7%, 34.2%)	56 (58.3%)	(48.5%, 68.2%)	28.8 (16.5, 41.1)
Clinical response	58 (53.7%)	(44.3%, 63.1%)	78 (81.3%)	(73.4%, 89.1%)	26.3 (14.0, 38.6)
Symptomatic remission	50 (46.3%)	(36.9%, 55.7%)	73 (76.0%)	(67.5%, 84.6%)	28.2 (15.4, 41.0)
Corticosteroid free clinical remission	28 (25.9%)	(17.7%, 34.2%)	54 (56.3%)	(46.3%, 66.2%)	26.5 (14.2, 38.9)
Clinical remission at Week M-44 among the participants who had achieved clinical remission at maintenance baseline	14/41 (34.1%)	(20.1%, 50.6%)	38/48 (79.2%)	(65.0%, 89.5%)	45.0 (24.9, 62.2)
Histologic-endoscopic mucosal healing	25 (23.1%)	(15.2%, 31.1%)	54 (56.3%)	(46.3%, 66.2%)	29.5 (17.3, 41.7)
Endoscopic healing	28 (25.9%)	(17.7%, 34.2%)	57 (59.4%)	(49.6%, 69.2%)	30.0 (17.6, 42.4)
Endoscopic normalization	22 (20.4%)	(12.8%, 28.0%)	40 (41.7%)	(31.8%, 51.5%)	17.5 (6.0, 29.0)
Histologic healing	41 (38.0%)	(28.8%, 47.1%)	66 (68.8%)	(59.5%, 78.0%)	28.2 (15.2, 41.1)
IBDQ remission	53 (49.1%)	(39.6%, 58.5%)	71 (74.0%)	(65.2%, 82.7%)	23.9 (11.3, 36.5)
Fatigue response	39 (36.1%)	(27.1%, 45.2%)	51 (53.1%)	(43.1%, 63.1%)	15.5 (2.6, 28.5)
Analysis set: randomized safety analysis set	109		96		
Safety through Week M-44 (up to the time of dose adjustment)					
Infections	36 (33.0%)		26 (27.1%)		-5.9 (-18.1, 6.7)
Serious infections	0		1 (1.0%)		1.0
Opportunistic infections	0		0		.
Tuberculosis	0		0		.
Anaphylactic or serum sickness-like reactions	0		0		.

	Placebo		Guselkumab (200mg)		Difference (Guselkumab-Placebo)[b]
	No. (%) of Subjects With Event	95% CI[a]	No. (%) of Subjects With Event	95% CI[a]	Difference per 100 Subjects (95% CI)[c]
MACE	0		0		.
VTE	0		1 (1.0%)		1.0
Hepatic disorders that are SAEs or AEs leading to discontinuation	0		0		.
Malignancy	2 (1.8%)		1 (1.0%)		-0.8 (-5.5, 4.0)
Suicide attempt and/or completed suicide	0		0		.

	Placebo		Guselkumab (200mg)		Difference (Guselkumab-Placebo)[b]
	No. (%) of Subjects With Event	95% CI[a]	No. (%) of Subjects With Event	95% CI[a]	Difference per 100 Subjects (95% CI)[c]
Tofacitinib experienced					
Analysis set: randomized full analysis set	18		10		
Efficacy at Week M-44					
Clinical remission	1 (5.6%)	(0.1%, 27.3%)	6 (60.0%)	(26.2%, 87.8%)	54.4 (17.5, 82.6)
Clinical response	5 (27.8%)	(9.7%, 53.5%)	8 (80.0%)	(44.4%, 97.5%)	52.2 (12.9, 81.3)
Symptomatic remission	5 (27.8%)	(9.7%, 53.5%)	6 (60.0%)	(26.2%, 87.8%)	32.2 (-7.0, 65.2)
Corticosteroid free clinical remission	1 (5.6%)	(0.1%, 27.3%)	6 (60.0%)	(26.2%, 87.8%)	54.4 (17.5, 82.6)
Clinical remission at Week M-44 among the participants who had achieved clinical remission at maintenance baseline	1/3 (33.3%)	(0.8%, 90.6%)	1/1 (100.0%)	(2.5%, 100.0%)	66.7 (-59.1, 99.2)
Histologic-endoscopic mucosal healing	1 (5.6%)	(0.1%, 27.3%)	6 (60.0%)	(26.2%, 87.8%)	54.4 (17.5, 82.6)
Endoscopic healing	1 (5.6%)	(0.1%, 27.3%)	7 (70.0%)	(34.8%, 93.3%)	64.4 (28.0, 88.8)
Endoscopic normalization	1 (5.6%)	(0.1%, 27.3%)	3 (30.0%)	(6.7%, 65.3%)	24.4 (-15.5, 59.3)
Histologic healing	2 (11.1%)	(1.4%, 34.7%)	7 (70.0%)	(34.8%, 93.3%)	58.9 (21.3, 84.8)
IBDQ remission	4 (22.2%)	(6.4%, 47.6%)	7 (70.0%)	(34.8%, 93.3%)	47.8 (8.6, 76.6)
Fatigue response	3 (16.7%)	(3.6%, 41.4%)	5 (50.0%)	(18.7%, 81.3%)	33.3 (-5.2, 66.7)
Analysis set: randomized safety analysis set	19		10		
Safety through Week M-44 (up to the time of dose adjustment)					
Infections	7 (36.8%)		3 (30.0%)		-6.8 (-36.1, 28.3)
Serious infections	0		0		.
Opportunistic infections	0		0		.
Tuberculosis	0		0		.
Anaphylactic or serum sickness-like reactions	0		0		.

	Placebo		Guselkumab (200mg)		Difference (Guselkumab-Placebo)[b]
	No. (%) of Subjects With Event	95% CI[a]	No. (%) of Subjects With Event	95% CI[a]	Difference per 100 Subjects (95% CI)[c]
MACE	0		0		.
VTE	0		0		.
Hepatic disorders that are SAEs or AEs leading to discontinuation	0		0		.
Malignancy	1 (5.3%)		0		-5.3
Suicide attempt and/or completed suicide	0		0		.

	Placebo		Guselkumab (200mg)		Difference (Guselkumab-Placebo)[b]
	No. (%) of Subjects With Event	95% CI[a]	No. (%) of Subjects With Event	95% CI[a]	Difference per 100 Subjects (95% CI)[c]
CRP > 3 mg/L at maintenance baseline					
Analysis set: randomized full analysis set	63		56		
Efficacy at Week M-44					
Clinical remission	9 (14.3%)	(5.6%, 22.9%)	27 (48.2%)	(35.1%, 61.3%)	32.3 (18.3, 46.3)
Clinical response	23 (36.5%)	(24.6%, 48.4%)	43 (76.8%)	(65.7%, 87.8%)	41.4 (26.2, 56.7)
Symptomatic remission	19 (30.2%)	(18.8%, 41.5%)	38 (67.9%)	(55.6%, 80.1%)	36.7 (21.0, 52.4)
Corticosteroid free clinical remission	8 (12.7%)	(4.5%, 20.9%)	26 (46.4%)	(33.4%, 59.5%)	30.9 (17.4, 44.3)
Clinical remission at Week M-44 among the participants who had achieved clinical remission at maintenance baseline	3/18 (16.7%)	(3.6%, 41.4%)	15/17 (88.2%)	(63.6%, 98.5%)	71.6 (41.3, 90.2)
Histologic-endoscopic mucosal healing	8 (12.7%)	(4.5%, 20.9%)	26 (46.4%)	(33.4%, 59.5%)	32.8 (18.5, 47.1)
Endoscopic healing	9 (14.3%)	(5.6%, 22.9%)	29 (51.8%)	(38.7%, 64.9%)	36.2 (21.6, 50.8)
Endoscopic normalization	6 (9.5%)	(2.3%, 16.8%)	18 (32.1%)	(19.9%, 44.4%)	22.4 (9.8, 35.0)
Histologic healing	14 (22.2%)	(12.0%, 32.5%)	36 (64.3%)	(51.7%, 76.8%)	41.9 (26.6, 57.1)
IBDQ remission	20 (31.7%)	(20.3%, 43.2%)	34 (60.7%)	(47.9%, 73.5%)	29.4 (13.8, 44.9)
Fatigue response	12 (19.0%)	(9.4%, 28.7%)	21 (37.5%)	(24.8%, 50.2%)	20.1 (5.1, 35.2)
Analysis set: randomized safety analysis set	65		56		
Safety through Week M-44 (up to the time of dose adjustment)					
Infections	17 (26.2%)		11 (19.6%)		-6.5 (-20.9, 8.7)
Serious infections	0		0		.
Opportunistic infections	0		0		.
Tuberculosis	0		0		.
Anaphylactic or serum sickness-like reactions	0		0		.

	Placebo		Guselkumab (200mg)		Difference (Guselkumab-Placebo)[b]
	No. (%) of Subjects With Event	95% CI[a]	No. (%) of Subjects With Event	95% CI[a]	Difference per 100 Subjects (95% CI)[c]
MACE	0		0		.
VTE	0		0		.
Hepatic disorders that are SAEs or AEs leading to discontinuation	0		0		.
Malignancy	2 (3.1%)		0		-3.1
Suicide attempt and/or completed suicide	0		0		.

	Placebo		Guselkumab (200mg)		Difference (Guselkumab-Placebo)[b]
	No. (%) of Subjects With Event	95% CI[a]	No. (%) of Subjects With Event	95% CI[a]	Difference per 100 Subjects (95% CI)[c]
Extensive disease at induction baseline					
Analysis set: randomized full analysis set	95		83		
Efficacy at Week M-44					
Clinical remission	11 (11.6%)	(5.1%, 18.0%)	52 (62.7%)	(52.2%, 73.1%)	49.4 (37.4, 61.3)
Clinical response	38 (40.0%)	(30.1%, 49.9%)	66 (79.5%)	(70.8%, 88.2%)	38.2 (25.2, 51.2)
Symptomatic remission	31 (32.6%)	(23.2%, 42.1%)	64 (77.1%)	(68.1%, 86.1%)	43.4 (30.4, 56.4)
Corticosteroid free clinical remission	10 (10.5%)	(4.4%, 16.7%)	50 (60.2%)	(49.7%, 70.8%)	48.2 (36.4, 60.1)
Clinical remission at Week M-44 among the participants who had achieved clinical remission at maintenance baseline	6/28 (21.4%)	(8.3%, 41.0%)	25/30 (83.3%)	(65.3%, 94.4%)	61.9 (37.8, 79.7)
Histologic-endoscopic mucosal healing	9 (9.5%)	(3.6%, 15.4%)	48 (57.8%)	(47.2%, 68.5%)	46.7 (34.7, 58.6)
Endoscopic healing	11 (11.6%)	(5.1%, 18.0%)	53 (63.9%)	(53.5%, 74.2%)	50.8 (39.0, 62.7)
Endoscopic normalization	8 (8.4%)	(2.8%, 14.0%)	37 (44.6%)	(33.9%, 55.3%)	34.4 (23.0, 45.7)
Histologic healing	24 (25.3%)	(16.5%, 34.0%)	57 (68.7%)	(58.7%, 78.7%)	41.5 (28.3, 54.7)
IBDQ remission	29 (30.5%)	(21.3%, 39.8%)	59 (71.1%)	(61.3%, 80.8%)	38.6 (25.5, 51.6)
Fatigue response	24 (25.3%)	(16.5%, 34.0%)	37 (44.6%)	(33.9%, 55.3%)	18.6 (5.2, 31.9)
Analysis set: randomized safety analysis set	96		83		
Safety through Week M-44 (up to the time of dose adjustment)					
Infections	29 (30.2%)		28 (33.7%)		3.5 (-9.9, 17.0)
Serious infections	0		0		.
Opportunistic infections	0		0		.
Tuberculosis	0		0		.
Anaphylactic or serum sickness-like reactions	0		0		.

	Placebo		Guselkumab (200mg)		Difference (Guselkumab-Placebo)[b]
	No. (%) of Subjects With Event	95% CI[a]	No. (%) of Subjects With Event	95% CI[a]	Difference per 100 Subjects (95% CI)[c]
MACE	0		0		.
VTE	0		0		.
Hepatic disorders that are SAEs or AEs leading to discontinuation	0		0		.
Malignancy	2 (2.1%)		1 (1.2%)		-0.9 (-6.2, 4.6)
Suicide attempt and/or completed suicide	0		0		.

Key: CI = Confidence Interval, M = Maintenance.
[a]The confidence intervals for the proportion of subjects meeting the endpoint in each treatment group were based on the normal approximation confidence limits; for Tofacitinib experienced subgroup only, all confidence intervals were based on exact confidence limits.
[b][Difference] = 100 * difference between [event rates].
[c]For efficacy, the adjusted treatment difference(s), confidence interval(s) were based on the Wald statistic with Cochran-Mantel-Haenszel weight; for safety, the confidence intervals for risk difference were based on Newcombe method; for Tofacitinib experienced subgroup only, all confidence intervals were based on exact confidence limits.
Note: Subjects are counted only once for a given event, regardless of the number of times they actually experienced the event.
Note: Includes data from Week M-0 up to the time of dose adjustment for subjects who had a dose adjustment or through Week M-44 for those who did not.

[tbr03.rtf] [PROD/xcp_immunology/cnto1959_br/dbr_uco_2024_03/re_sbla/tbr03.sas] 29JAN2024, 01:36

表 2.5.6-5 Treatment Comparison (GUS Induction Dose vs PBO) of Key Safety Outcomes Based on Person-Year Rates Through Week I-12 During the Phase 3 Induction Study; Safety Analysis Set (Study CNTO1959UCO3001)

	Placebo		Guselkumab Induction IV Dose		Difference (Guselkumab-Placebo)
	Event Rate (per 100 Subject-Years)	95% CI[a]	Event Rate (per 100 Subject-Years)	95% CI[a]	Difference per 100 Subject-Years (95% CI)[b]
Overall					
Analysis set: safety analysis set	280		421		
Safety through Week I-12					
Infections	74.96	(55.27, 99.38)	80.13	(63.44, 99.86)	5.17 (-24.41, 33.05)
Serious infections	1.56	(0.04, 8.70)	3.04	(0.63, 8.89)	1.48 (-6.06, 7.53)
Opportunistic infections	1.56	(0.04, 8.70)	0	-	-1.56
Tuberculosis	0	-	0	-	-
Anaphylactic or serum sickness-like reactions	0	-	0	-	-

	Placebo		Guselkumab Induction IV Dose		Difference (Guselkumab-Placebo)
	Event Rate (per 100 Subject-Years)	95% CI[a]	Event Rate (per 100 Subject-Years)	95% CI[a]	Difference per 100 Subject-Years (95% CI)[b]
MACE	3.12	(0.38, 11.28)	2.03	(0.25, 7.33)	-1.09 (-9.45, 4.87)
VTE	0	-	0	-	-
Hepatic disorders that are SAEs or AEs leading to discontinuation	0	-	0	-	-
Malignancy	0	-	4.06	(1.11, 10.39)	4.06
Suicide attempt and/or completed suicide	0	-	0	-	-

	Placebo		Guselkumab Induction IV Dose		Difference (Guselkumab-Placebo)
	Event Rate (per 100 Subject-Years)	95% CI[a]	Event Rate (per 100 Subject-Years)	95% CI[a]	Difference per 100 Subject-Years (95% CI)[b]
Subjects who were ADT failure					
Analysis set: safety analysis set	136		208		
Safety through Week I-12					
Infections	88.26	(58.16, 128.41)	98.35	(72.51, 130.39)	10.09 (-37.66, 54.05)
Serious infections	0	-	6.15	(1.27, 17.96)	6.15
Opportunistic infections	0	-	0	-	-
Tuberculosis	0	-	0	-	-
Anaphylactic or serum sickness-like reactions	0	-	0	-	-
MACE	6.54	(0.79, 23.62)	4.10	(0.50, 14.80)	-2.44 (-19.89, 9.71)
VTE	0	-	0	-	-
Hepatic disorders that are SAEs or AEs leading to discontinuation	0	-	0	-	-
Malignancy	0	-	8.20	(2.23, 20.98)	8.20
Suicide attempt and/or completed suicide	0	-	0	-	-

	Placebo		Guselkumab Induction IV Dose		Difference (Guselkumab-Placebo)
	Event Rate (per 100 Subject-Years)	95% CI[a]	Event Rate (per 100 Subject-Years)	95% CI[a]	Difference per 100 Subject-Years (95% CI)[b]
Subjects who were ADT naive					
Analysis set: safety analysis set	137		202		
Safety through Week I-12					
Infections	65.95	(40.83, 100.82)	65.64	(44.60, 93.17)	-0.31 (-41.03, 36.96)
Serious infections	3.14	(0.08, 17.50)	0	-	-3.14
Opportunistic infections	3.14	(0.08, 17.50)	0	-	-3.14
Tuberculosis	0	-	0	-	-
Anaphylactic or serum sickness-like reactions	0	-	0	-	-
MACE	0	-	0	-	-
VTE	0	-	0	-	-
Hepatic disorders that are SAEs or AEs leading to discontinuation	0	-	0	-	-
Malignancy	0	-	0	-	-
Suicide attempt and/or completed suicide	0	-	0	-	-

	Placebo		Guselkumab Induction IV Dose		Difference (Guselkumab-Placebo)
	Event Rate (per 100 Subject-Years)	95% CI[a]	Event Rate (per 100 Subject-Years)	95% CI[a]	Difference per 100 Subject-Years (95% CI)[b]
Tofacitinib experienced					
Analysis set: safety analysis set	22		41		
Safety through Week I-12					
Infections	57.10	(11.78, 166.87)	145.27	(79.42, 243.74)	88.17 (-39.84, 196.57)
Serious infections	0	-	10.38	(0.26, 57.81)	10.38
Opportunistic infections	0	-	0	-	-
Tuberculosis	0	-	0	-	-
Anaphylactic or serum sickness-like reactions	0	-	0	-	-
MACE	19.03	(0.48, 106.05)	0	-	-19.03
VTE	0	-	0	-	-
Hepatic disorders that are SAEs or AEs leading to discontinuation	0	-	0	-	-
Malignancy	0	-	10.38	(0.26, 57.81)	10.38
Suicide attempt and/or completed suicide	0	-	0	-	-

Key: CI = Confidence Interval, I = Induction.
[a]Confidence intervals were calculated assuming the number of events followed a Poisson Distribution.
[b]Confidence intervals for rate differences were based on Jeffreys hybrid CI method. No CI was tabulated when there were 0 or 1 event in either group.

[tbr04.rtf] [PROD/xcp_immunology/cnto1959_br/dbr_uco_2024_03/re_sbla/tbr04.sas] 29JAN2024, 01:37

表 2.5.6-6 Treatment Comparison (GUS 100 mg vs. PBO) of Key Safety Outcomes Based on Person-Year Rates Through Week M-44 During the Phase 3 Maintenance Study; Randomized Safety Analysis Set (Study CNTO1959UCO3001)

	Placebo		Guselkumab (100mg)		Difference (Guselkumab-Placebo)
	Event Rate (per 100 Subject-Years)	95% CI[a]	Event Rate (per 100 Subject-Years)	95% CI[a]	Difference per 100 Subject-Years (95% CI)[b]
Overall					
Analysis set: randomized safety analysis set	192		186		
Safety through Week M-44 (up to the time of dose adjustment)					

	Placebo		Guselkumab (100mg)		Difference (Guselkumab-Placebo)
	Event Rate (per 100 Subject-Years)	95% CI[a]	Event Rate (per 100 Subject-Years)	95% CI[a]	Difference per 100 Subject-Years (95% CI)[b]
Infections	65.56	(52.14, 81.38)	59.53	(47.62, 73.52)	-6.03 (-25.84, 13.35)
Serious infections	0	-	0.69	(0.02, 3.86)	0.69
Opportunistic infections	0	-	0	-	-
Tuberculosis	0	-	0	-	-
Anaphylactic or serum sickness-like reactions	0	-	0	-	-
MACE	0	-	0	-	-
VTE	0	-	0	-	-
Hepatic disorders that are SAEs or AEs leading to discontinuation	0	-	0	-	-
Malignancy	3.20	(0.87, 8.19)	0	-	-3.20
Suicide attempt and/or completed suicide	0	-	0.69	(0.02, 3.86)	0.69

	Placebo		Guselkumab (100mg)		Difference (Guselkumab-Placebo)
	Event Rate (per 100 Subject-Years)	95% CI[a]	Event Rate (per 100 Subject-Years)	95% CI[a]	Difference per 100 Subject-Years (95% CI)[b]
Subjects who were ADT failure					
Analysis set: randomized safety analysis set	76		76		
Safety through Week M-44 (up to the time of dose adjustment)					
Infections	77.78	(53.54, 109.24)	74.17	(53.68, 99.91)	-3.61 (-41.15, 31.75)
Serious infections	0	-	1.72	(0.04, 9.61)	1.72
Opportunistic infections	0	-	0	-	-
Tuberculosis	0	-	0	-	-
Anaphylactic or serum sickness-like reactions	0	-	0	-	-
MACE	0	-	0	-	-
VTE	0	-	0	-	-
Hepatic disorders that are SAEs or AEs leading to discontinuation	0	-	0	-	-
Malignancy	4.71	(0.57, 17.03)	0	-	-4.71
Suicide attempt and/or completed suicide	0	-	0	-	-

	Placebo		Guselkumab (100mg)		Difference (Guselkumab-Placebo)
	Event Rate (per 100 Subject-Years)	95% CI[a]	Event Rate (per 100 Subject-Years)	95% CI[a]	Difference per 100 Subject-Years (95% CI)[b]
Subjects who were ADT naive					
Analysis set: randomized safety analysis set	109		104		
Safety through Week M-44 (up to the time of dose adjustment)					
Infections	62.17	(45.84, 82.43)	50.17	(36.00, 68.06)	-12.01 (-36.73, 12.22)
Serious infections	0	-	0	-	-
Opportunistic infections	0	-	0	-	-
Tuberculosis	0	-	0	-	-
Anaphylactic or serum sickness-like reactions	0	-	0	-	-
MACE	0	-	0	-	-
VTE	0	-	0	-	-
Hepatic disorders that are SAEs or AEs leading to discontinuation	0	-	0	-	-
Malignancy	2.59	(0.31, 9.36)	0	-	-2.59
Suicide attempt and/or completed suicide	0	-	1.22	(0.03, 6.82)	1.22

	Placebo		Guselkumab (100mg)		Difference (Guselkumab-Placebo)
	Event Rate (per 100 Subject-Years)	95% CI[a]	Event Rate (per 100 Subject-Years)	95% CI[a]	Difference per 100 Subject-Years (95% CI)[b]
Tofacitinib experienced					
Analysis set: randomized safety analysis set	19		19		
Safety through Week M-44 (up to the time of dose adjustment)					
Infections	115.92	(57.87, 207.41)	79.54	(39.71, 142.33)	-36.38 (-136.16, 49.13)
Serious infections	0	-	0	-	-
Opportunistic infections	0	-	0	-	-
Tuberculosis	0	-	0	-	-
Anaphylactic or serum sickness-like reactions	0	-	0	-	-
MACE	0	-	0	-	-
VTE	0	-	0	-	-
Hepatic disorders that are SAEs or AEs leading to discontinuation	0	-	0	-	-
Malignancy	10.54	(0.27, 58.71)	0	-	-10.54
Suicide attempt and/or completed suicide	0	-	0	-	-

	Placebo		Guselkumab (100mg)		Difference (Guselkumab-Placebo)
	Event Rate (per 100 Subject-Years)	95% CI[a]	Event Rate (per 100 Subject-Years)	95% CI[a]	Difference per 100 Subject-Years (95% CI)[b]
CRP > 3 mg/L at maintenance baseline					
Analysis set: randomized safety analysis set	65		61		
Safety through Week M-44 (up to the time of dose adjustment)					
Infections	60.38	(38.68, 89.83)	70.53	(48.24, 99.57)	10.15 (-26.79, 46.40)
Serious infections	0	-	2.20	(0.06, 12.28)	2.20
Opportunistic infections	0	-	0	-	-
Tuberculosis	0	-	0	-	-
Anaphylactic or serum sickness-like reactions	0	-	0	-	-
MACE	0	-	0	-	-
VTE	0	-	0	-	-
Hepatic disorders that are SAEs or AEs leading to discontinuation	0	-	0	-	-
Malignancy	5.03	(0.61, 18.17)	0	-	-5.03
Suicide attempt and/or completed suicide	0	-	0	-	-

	Placebo		Guselkumab (100mg)		Difference (Guselkumab-Placebo)
	Event Rate (per 100 Subject-Years)	95% CI[a]	Event Rate (per 100 Subject-Years)	95% CI[a]	Difference per 100 Subject-Years (95% CI)[b]
Extensive disease at induction baseline					
Analysis set: randomized safety analysis set	96		78		
Safety through Week M-44 (up to the time of dose adjustment)					
Infections	67.85	(48.69, 92.04)	58.81	(41.19, 81.42)	-9.04 (-38.97, 20.59)
Serious infections	0	-	1.63	(0.04, 9.10)	1.63
Opportunistic infections	0	-	0	-	-
Tuberculosis	0	-	0	-	-
Anaphylactic or serum sickness-like reactions	0	-	0	-	-
MACE	0	-	0	-	-
VTE	0	-	0	-	-
Hepatic disorders that are SAEs or AEs leading to discontinuation	0	-	0	-	-
Malignancy	3.31	(0.40, 11.96)	0	-	-3.31
Suicide attempt and/or completed suicide	0	-	1.63	(0.04, 9.10)	1.63

Key: CI = Confidence Interval, M = Maintenance.
[a]Confidence intervals were calculated assuming the number of events followed a Poisson Distribution.
[b]Confidence intervals for rate differences were based on Jeffreys hybrid CI method. No CI was tabulated when there were 0 or 1 event in either group.
Note: Includes data from Week M-0 up to the time of dose adjustment for subjects who had a dose adjustment or through Week M-44 for those who did not.

[tbr05.rtf] [PROD/xcp_immunology/cnto1959_br/dbr_uco_2024_03/re_sbla/tbr05.sas] 29JAN2024, 01:38

表 2.5.6-7 Treatment Comparison (GUS 200 mg vs. PBO) of Key Safety Outcomes Based on Person-Year Rates Through Week M-44 During the Phase 3 Maintenance Study; Randomized Safety Analysis Set (Study CNTO1959UCO3001)

	Placebo		Guselkumab (200mg)		Difference (Guselkumab-Placebo)
	Event Rate (per 100 Subject-Years)	95% CI[a]	Event Rate (per 100 Subject-Years)	95% CI[a]	Difference per 100 Subject-Years (95% CI)[b]
Overall					
Analysis set: randomized safety analysis set	192		190		
Safety through Week M-44 (up to the time of dose adjustment)					

	Placebo		Guselkumab (200mg)		Difference (Guselkumab-Placebo)
	Event Rate (per 100 Subject-Years)	95% CI[a]	Event Rate (per 100 Subject-Years)	95% CI[a]	Difference per 100 Subject-Years (95% CI)[b]
Infections	65.56	(52.14, 81.38)	66.60	(53.88, 81.41)	1.04 (-19.26, 21.02)
Serious infections	0	-	1.40	(0.17, 5.06)	1.40
Opportunistic infections	0	-	0	-	-
Tuberculosis	0	-	0	-	-
Anaphylactic or serum sickness-like reactions	0	-	0	-	-
MACE	0	-	0.70	(0.02, 3.91)	0.70
VTE	0	-	0.70	(0.02, 3.91)	0.70
Hepatic disorders that are SAEs or AEs leading to discontinuation	0	-	0	-	-
Malignancy	3.20	(0.87, 8.19)	0.70	(0.02, 3.91)	-2.50 (-7.53, 1.46)
Suicide attempt and/or completed suicide	0	-	0	-	-

	Placebo		Guselkumab (200mg)		Difference (Guselkumab-Placebo)
	Event Rate (per 100 Subject-Years)	95% CI[a]	Event Rate (per 100 Subject-Years)	95% CI[a]	Difference per 100 Subject-Years (95% CI)[b]
Subjects who were ADT failure					
Analysis set: randomized safety analysis set	76		88		
Safety through Week M-44 (up to the time of dose adjustment)					
Infections	77.78	(53.54, 109.24)	78.75	(58.26, 104.11)	0.97 (-36.57, 36.05)
Serious infections	0	-	1.61	(0.04, 8.95)	1.61
Opportunistic infections	0	-	0	-	-
Tuberculosis	0	-	0	-	-
Anaphylactic or serum sickness-like reactions	0	-	0	-	-
MACE	0	-	0	-	-
VTE	0	-	0	-	-
Hepatic disorders that are SAEs or AEs leading to discontinuation	0	-	0	-	-
Malignancy	4.71	(0.57, 17.03)	0	-	-4.71
Suicide attempt and/or completed suicide	0	-	0	-	-

	Placebo		Guselkumab (200mg)		Difference (Guselkumab-Placebo)
	Event Rate (per 100 Subject-Years)	95% CI[a]	Event Rate (per 100 Subject-Years)	95% CI[a]	Difference per 100 Subject-Years (95% CI)[b]
Subjects who were ADT naive					
Analysis set: randomized safety analysis set	109		96		
Safety through Week M-44 (up to the time of dose adjustment)					
Infections	62.17	(45.84, 82.43)	58.16	(42.26, 78.08)	-4.01 (-29.77, 21.75)
Serious infections	0	-	1.32	(0.03, 7.36)	1.32
Opportunistic infections	0	-	0	-	-
Tuberculosis	0	-	0	-	-
Anaphylactic or serum sickness-like reactions	0	-	0	-	-
MACE	0	-	0	-	-
VTE	0	-	1.32	(0.03, 7.36)	1.32
Hepatic disorders that are SAEs or AEs leading to discontinuation	0	-	0	-	-
Malignancy	2.59	(0.31, 9.36)	1.32	(0.03, 7.36)	-1.27 (-8.16, 5.19)
Suicide attempt and/or completed suicide	0	-	0	-	-

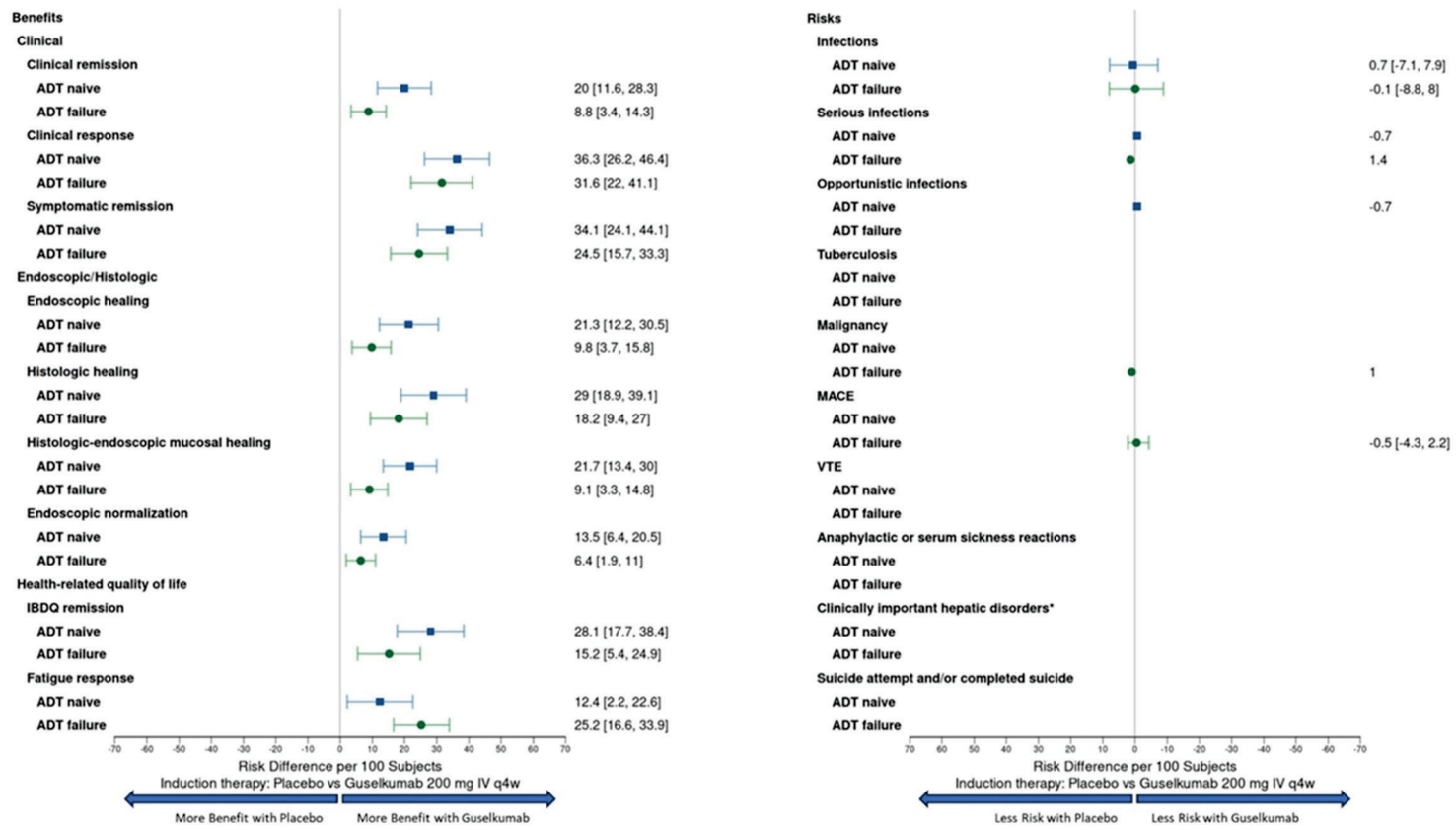
	Placebo		Guselkumab (200mg)		Difference (Guselkumab-Placebo)
	Event Rate (per 100 Subject-Years)	95% CI[a]	Event Rate (per 100 Subject-Years)	95% CI[a]	Difference per 100 Subject-Years (95% CI)[b]
Tofacitinib experienced					
Analysis set: randomized safety analysis set	19		10		
Safety through Week M-44 (up to the time of dose adjustment)					
Infections	115.92	(57.87, 207.41)	53.30	(14.52, 136.47)	-62.62 (-161.99, 38.81)
Serious infections	0	-	0	-	-
Opportunistic infections	0	-	0	-	-
Tuberculosis	0	-	0	-	-
Anaphylactic or serum sickness-like reactions	0	-	0	-	-
MACE	0	-	0	-	-
VTE	0	-	0	-	-
Hepatic disorders that are SAEs or AEs leading to discontinuation	0	-	0	-	-
Malignancy	10.54	(0.27, 58.71)	0	-	-10.54
Suicide attempt and/or completed suicide	0	-	0	-	-

	Placebo		Guselkumab (200mg)		Difference (Guselkumab-Placebo)
	Event Rate (per 100 Subject-Years)	95% CI[a]	Event Rate (per 100 Subject-Years)	95% CI[a]	Difference per 100 Subject-Years (95% CI)[b]
CRP > 3 mg/L at maintenance baseline					
Analysis set: randomized safety analysis set	65		56		
Safety through Week M-44 (up to the time of dose adjustment)					
Infections	60.38	(38.68, 89.83)	34.07	(18.62, 57.16)	-26.31 (-59.57, 5.37)
Serious infections	0	-	0	-	-
Opportunistic infections	0	-	0	-	-
Tuberculosis	0	-	0	-	-
Anaphylactic or serum sickness-like reactions	0	-	0	-	-
MACE	0	-	0	-	-
VTE	0	-	0	-	-
Hepatic disorders that are SAEs or AEs leading to discontinuation	0	-	0	-	-
Malignancy	5.03	(0.61, 18.17)	0	-	-5.03
Suicide attempt and/or completed suicide	0	-	0	-	-

	Placebo		Guselkumab (200mg)		Difference (Guselkumab-Placebo)
	Event Rate (per 100 Subject-Years)	95% CI[a]	Event Rate (per 100 Subject-Years)	95% CI[a]	Difference per 100 Subject-Years (95% CI)[b]
Extensive disease at induction baseline					
Analysis set: randomized safety analysis set	96		83		
Safety through Week M-44 (up to the time of dose adjustment)					
Infections	67.85	(48.69, 92.04)	70.56	(51.47, 94.41)	2.71 (-28.11, 33.31)
Serious infections	0	-	0	-	-
Opportunistic infections	0	-	0	-	-
Tuberculosis	0	-	0	-	-
Anaphylactic or serum sickness-like reactions	0	-	0	-	-
MACE	0	-	0	-	-
VTE	0	-	0	-	-
Hepatic disorders that are SAEs or AEs leading to discontinuation	0	-	0	-	-
Malignancy	3.31	(0.40, 11.96)	1.57	(0.04, 8.74)	-1.74 (-10.52, 5.99)
Suicide attempt and/or completed suicide	0	-	0	-	-

Key: CI = Confidence Interval, M = Maintenance.
[a]Confidence intervals were calculated assuming the number of events followed a Poisson Distribution.
[b]Confidence intervals for rate differences were based on Jeffreys hybrid CI method. No CI was tabulated when there were 0 or 1 event in either group.
Note: Includes data from Week M-0 up to the time of dose adjustment for subjects who had a dose adjustment or through Week M-44 for those who did not.

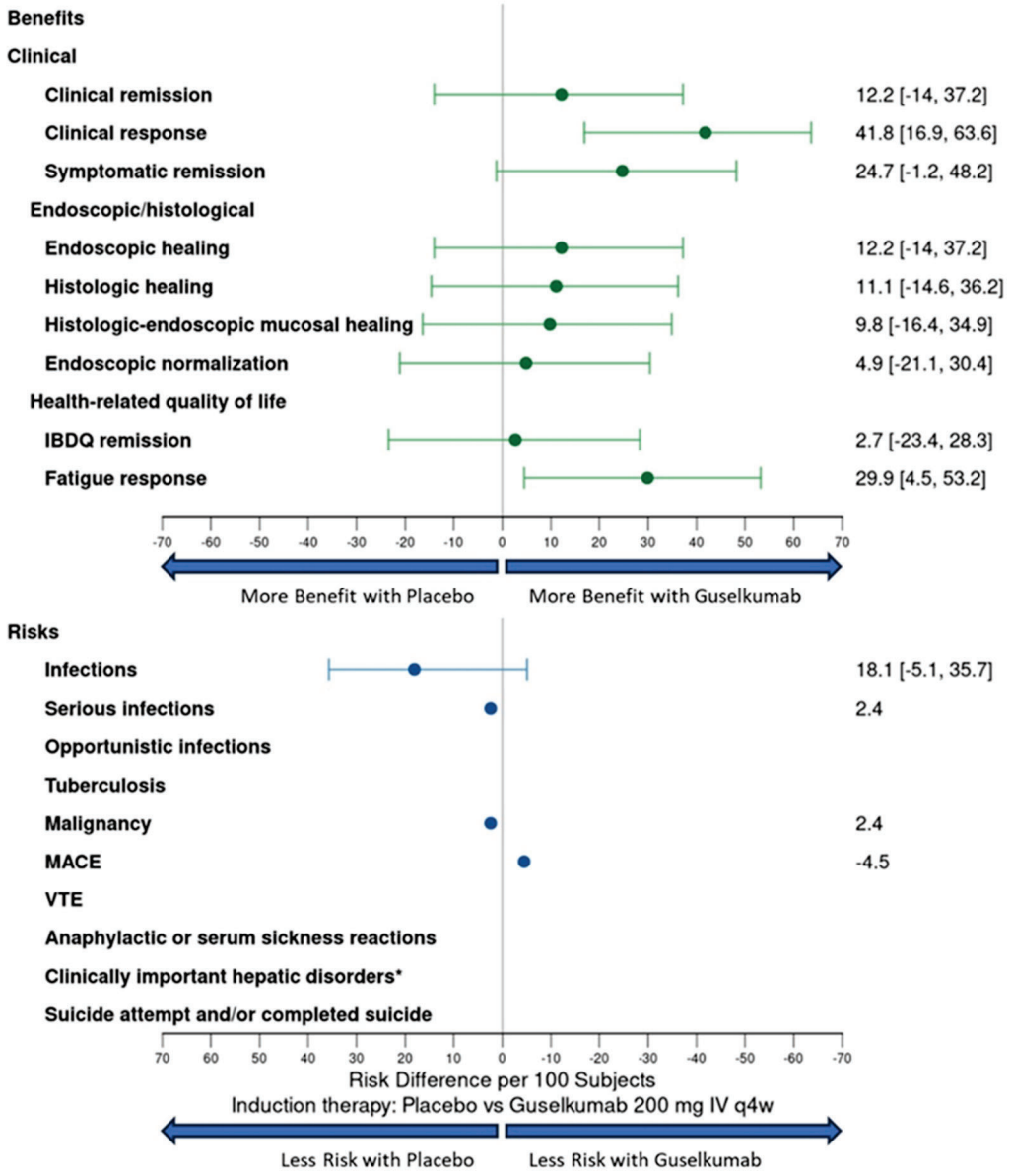
[tbr06.rtf] [PROD/xcp_immunology/cnto1959_br/dbr_uco_2024_03/re_sbla/tbr06.sas] 29JAN2024, 01:38



*Clinically important hepatic disorders were defined as hepatic disorder SAEs or AEs leading to discontinuation.

For efficacy, the adjusted treatment difference(s) and CI(s) were based on the Wald statistic with Cochran-Mantel-Haenszel weight; for safety, the CIs for risk difference were based on Newcombe method; No CI was tabulated when there were 0 or 1 event in either group.

図 2.5.6-3 Treatment Comparison (Guselkumab IV Induction dose vs Placebo) of Key Efficacy Outcomes at Week I-12 and Safety Outcomes Through Week I-12 Based on Incident Proportions during the Phase 3 Induction Study by ADT Experience

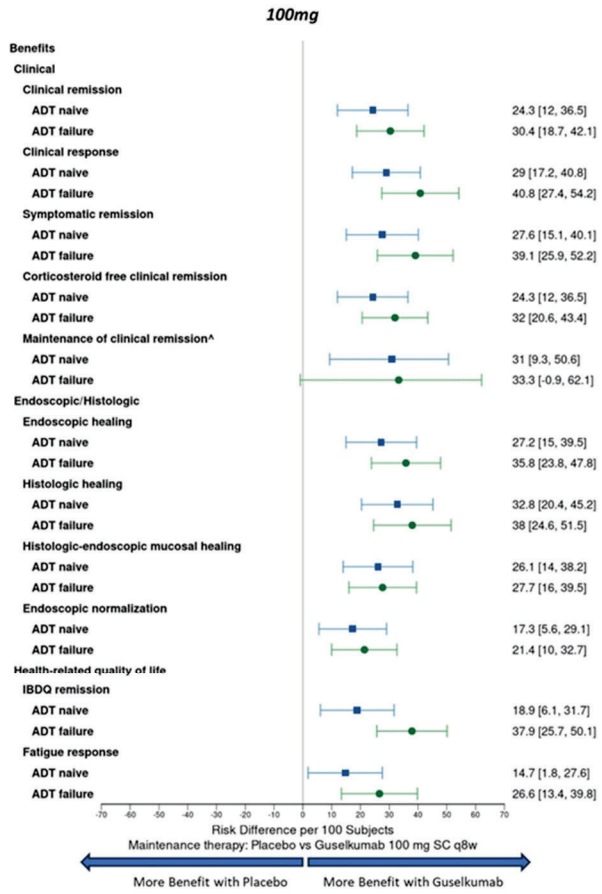


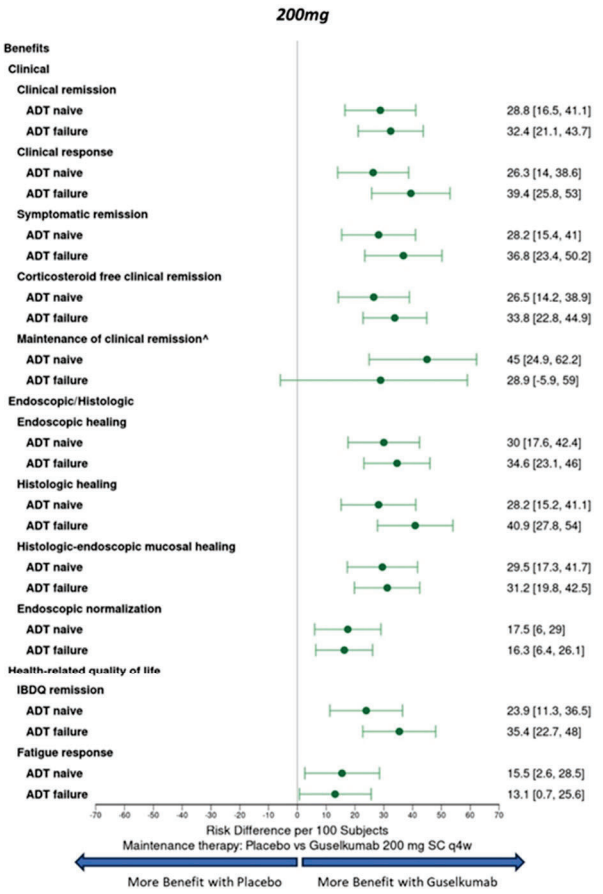
*Clinically important hepatic disorders were defined as hepatic disorder SAEs or AEs leading to discontinuation.

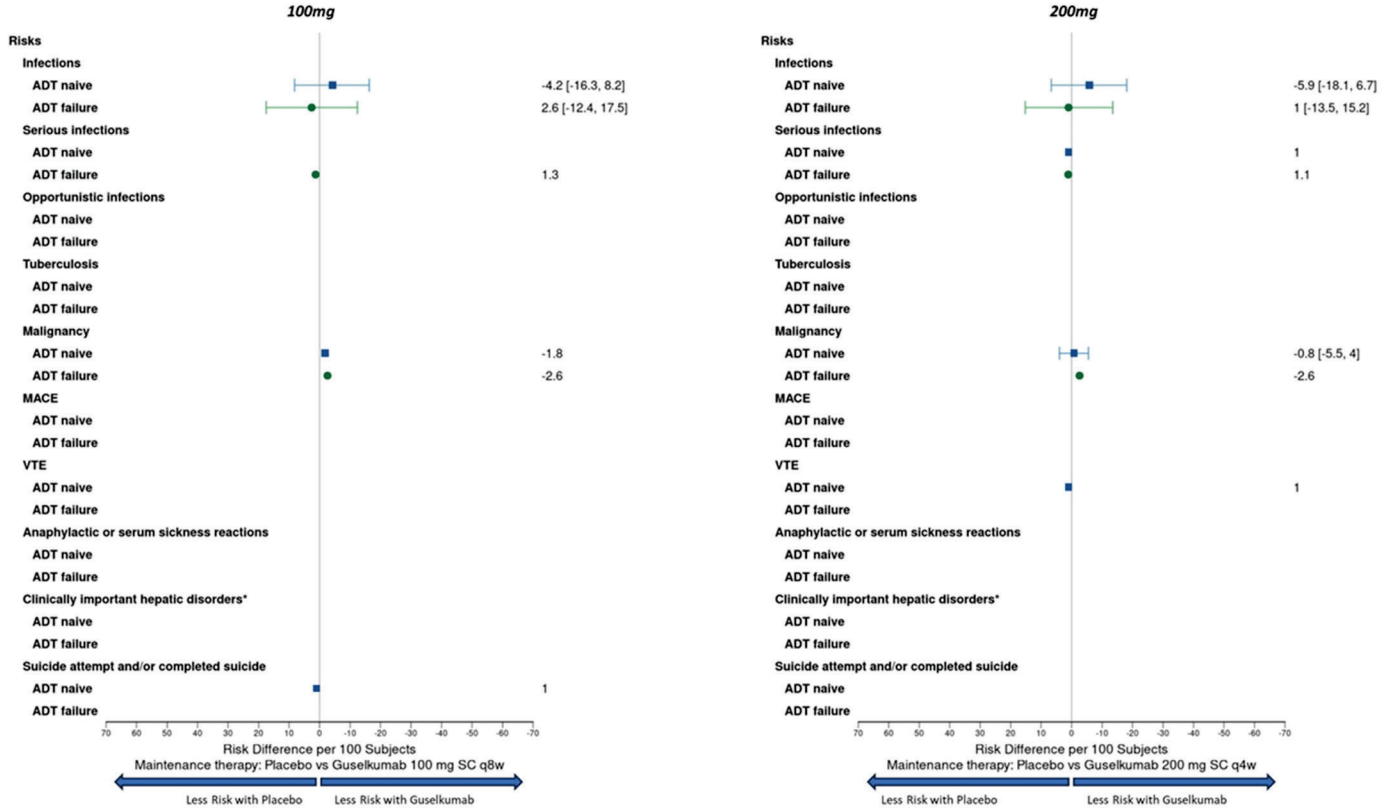
Note: For JAK Inhibitor (tofacitinib)-experienced participants, all but 1 participant had a history of failure.

For efficacy, the adjusted treatment difference(s) and CI(s) were based on exact confidence limits; for safety, the CIs for risk difference were based on Newcombe method; No CI was tabulated when there were 0 or 1 event in either group.

図 2.5.6-4 Treatment Comparison (Guselkumab IV Induction vs Placebo) of Key Efficacy Outcomes at Week I-12 and Safety Outcomes Through Week I-12 Based on Incident Proportions during the Phase 3 Induction Study for JAK Inhibitor (tofacitinib)-experienced Participants


100mg
Benefits
Clinical
Clinical remission
ADT naive 24.3 [12, 36.5]
ADT failure 30.4 [18.7, 42.1]
Clinical response
ADT naive 29 [17.2, 40.8]
ADT failure 40.8 [27.4, 54.2]
Symptomatic remission
ADT naive 27.6 [15.1, 40.1]
ADT failure 39.1 [25.9, 52.2]
Corticosteroid free clinical remission
ADT naive 24.3 [12, 36.5]
ADT failure 32 [20.6, 43.4]
Maintenance of clinical remission^
ADT naive 31 [9.3, 50.6]
ADT failure 33.3 [-0.9, 62.1]
Endoscopic/Histologic
Endoscopic healing
ADT naive 27.2 [15, 39.5]
ADT failure 35.8 [23.8, 47.8]
Histologic healing
ADT naive 32.8 [20.4, 45.2]
ADT failure 38 [24.6, 51.5]
Histologic-endoscopic mucosal healing
ADT naive 26.1 [14, 38.2]
ADT failure 27.7 [16, 39.5]
Endoscopic normalization
ADT naive 17.3 [5.6, 29.1]
ADT failure 21.4 [10, 32.7]
Health-related quality of life
IBDQ remission
ADT naive 18.9 [6.1, 31.7]
ADT failure 37.9 [25.7, 50.1]
Fatigue response
ADT naive 14.7 [1.8, 27.6]
ADT failure 26.6 [13.4, 39.8]
-70 -60 -50 -40 -30 -20 -10 0 10 20 30 40 50 60 70
Risk Difference per 100 Subjects
Maintenance therapy: Placebo vs Guselkumab 100 mg SC q8w
More Benefit with Placebo
More Benefit with Guselkumab


200mg
Benefits
Clinical
Clinical remission
ADT naive 28.8 [16.5, 41.1]
ADT failure 32.4 [21.1, 43.7]
Clinical response
ADT naive 26.3 [14, 38.6]
ADT failure 39.4 [25.8, 53]
Symptomatic remission
ADT naive 28.2 [15.4, 41]
ADT failure 36.8 [23.4, 50.2]
Corticosteroid free clinical remission
ADT naive 26.5 [14.2, 38.9]
ADT failure 33.8 [22.8, 44.9]
Maintenance of clinical remission^
ADT naive 45 [24.9, 62.2]
ADT failure 28.9 [-5.9, 59]
Endoscopic/Histologic
Endoscopic healing
ADT naive 30 [17.6, 42.4]
ADT failure 34.6 [23.1, 46]
Histologic healing
ADT naive 28.2 [15.2, 41.1]
ADT failure 40.9 [27.8, 54]
Histologic-endoscopic mucosal healing
ADT naive 29.5 [17.3, 41.7]
ADT failure 31.2 [19.8, 42.5]
Endoscopic normalization
ADT naive 17.5 [6, 29]
ADT failure 16.3 [6.4, 26.1]
Health-related quality of life
IBDQ remission
ADT naive 23.9 [11.3, 36.5]
ADT failure 35.4 [22.7, 48]
Fatigue response
ADT naive 15.5 [2.6, 28.5]
ADT failure 13.1 [0.7, 25.6]
-70 -60 -50 -40 -30 -20 -10 0 10 20 30 40 50 60 70
Risk Difference per 100 Subjects
Maintenance therapy: Placebo vs Guselkumab 200 mg SC q4w
More Benefit with Placebo
More Benefit with Guselkumab

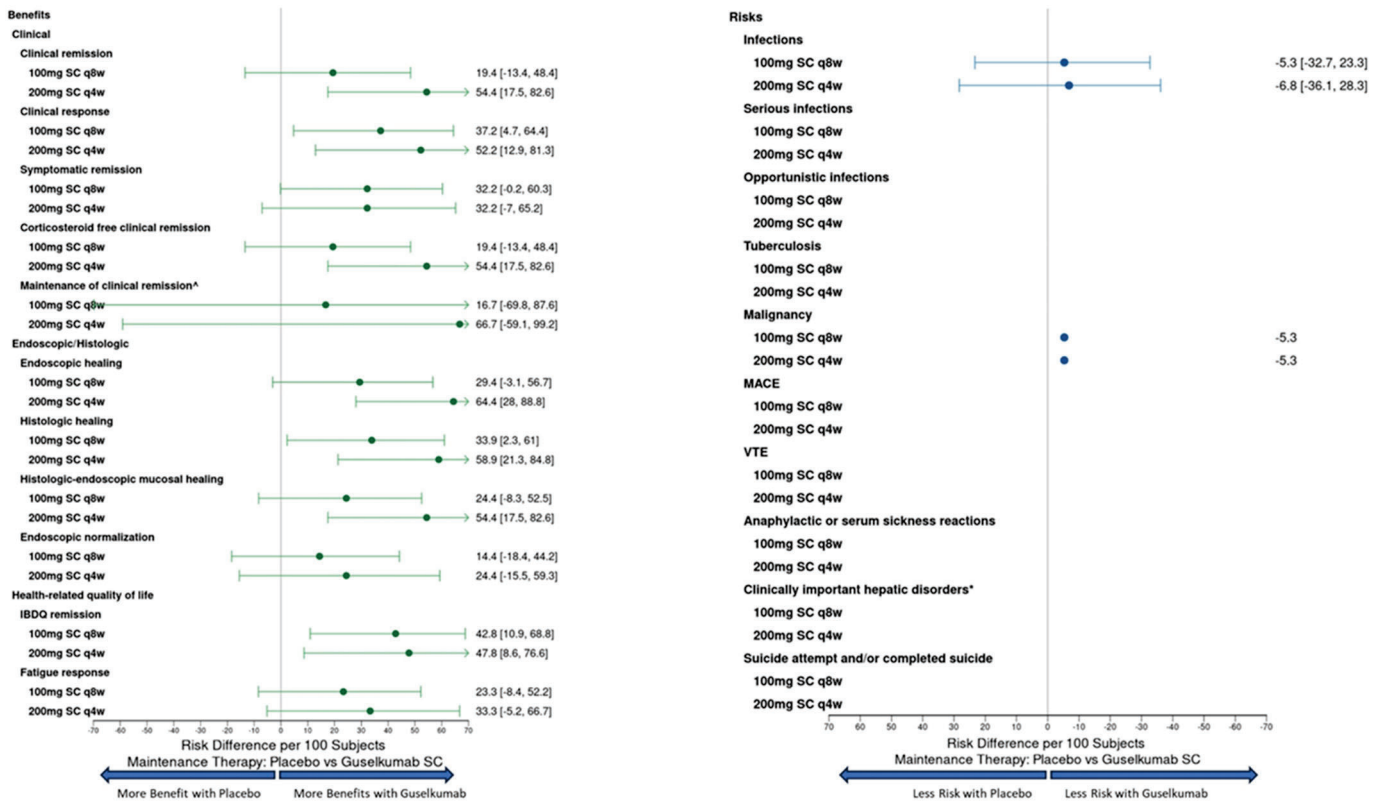


^ Maintenance of clinical remission was only measured for those participants who achieved clinical remission at maintenance baseline.

*Clinically important hepatic disorders were defined as hepatic disorder SAEs or AEs leading to discontinuation.

For efficacy, the adjusted treatment difference(s) and CI(s) were based on the Wald statistic with Cochran-Mantel-Haenszel weight; for safety, the CIs for risk difference were based on Newcombe method; No CI was tabulated when there were 0 or 1 event in either group.

図 2.5.6-5 Treatment Comparison (Guselkumab SC Maintenance vs. Placebo) of Key Efficacy and Safety Outcomes Based on Incident Proportions Through Week M-44 during the Phase 3 Maintenance Study by ADT-failure Status



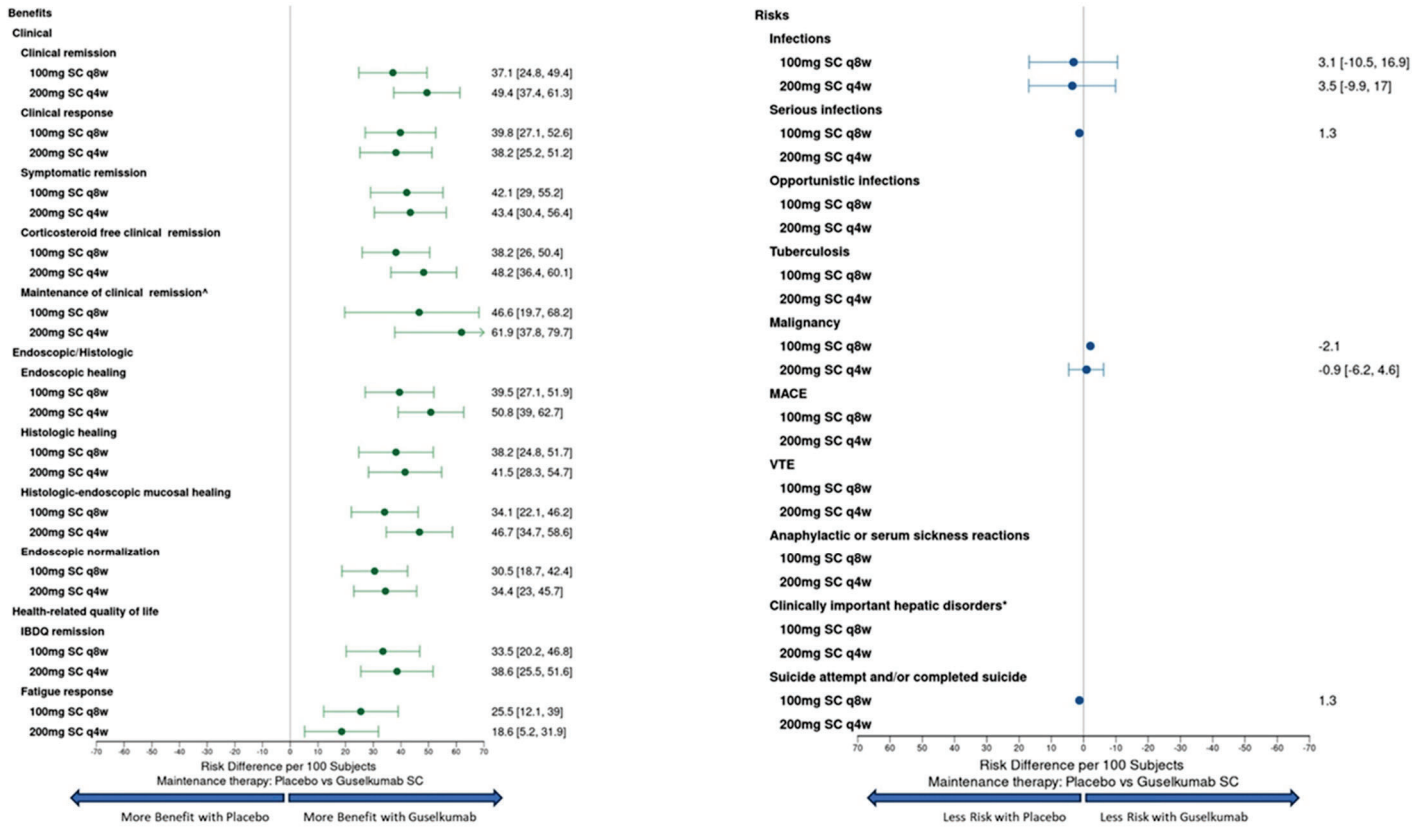
^ Maintenance of clinical remission was only measured for those participants who achieved clinical remission at maintenance baseline.

*Clinically important hepatic disorders were defined as hepatic disorder SAEs or AEs leading to discontinuation.

Note: For JAK Inhibitor (tofacitinib)-experienced participants, all participants had a history of failure.

For efficacy, the adjusted treatment difference(s) and CI(s) were based on exact confidence limits; for safety, the CIs for risk difference were based on Newcombe method; No CI was tabulated when there were 0 or 1 event in either group.

図 2.5.6-6 Treatment Comparison (Guselkumab SC Maintenance vs. Placebo) of Key Efficacy and Safety Outcomes Based on Incident Proportions Through Week M-44 during the Phase 3 Maintenance Study for JAK Inhibitor (tofacitinib)-experienced Participants

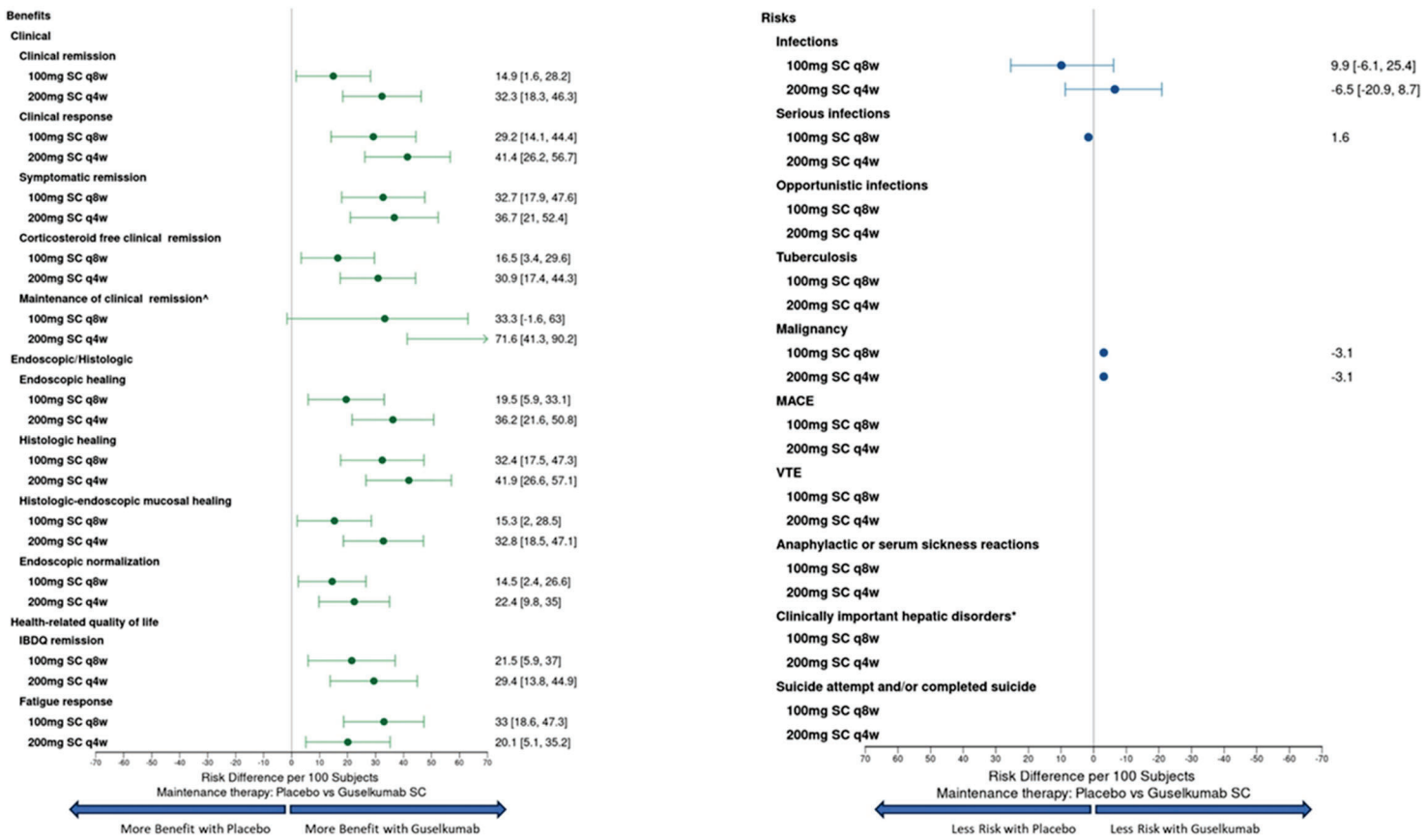


^ Maintenance of clinical remission was only measured for those participants who achieved clinical remission at maintenance baseline.

*Clinically important hepatic disorders were defined as hepatic disorder SAEs or AEs leading to discontinuation.

For efficacy, the adjusted treatment difference(s) and CI(s) were based on the Wald statistic with Cochran-Mantel-Haenszel weight; for safety, the CIs for risk difference were based on Newcombe method; No CI was tabulated when there were 0 or 1 event in either group.

図 2.5.6-7 Treatment Comparison (Guselkumab SC Maintenance vs. Placebo) of Key Efficacy and Safety Outcomes Based on Incident Proportions Through Week M-44 during the Phase 3 Maintenance Study for Participants with Extensive UC Disease at Induction Baseline



^ Maintenance of clinical remission was only measured for those participants who achieved clinical remission at maintenance baseline.

*Clinically important hepatic disorders were defined as hepatic disorder SAEs or AEs leading to discontinuation.

For efficacy, the adjusted treatment difference(s) and CI(s) were based on the Wald statistic with Cochran-Mantel-Haenszel weight; for safety, the CIs for risk difference were based on Newcombe method; No CI was tabulated when there were 0 or 1 event in either group.

図 2.5.6-8 Treatment Comparison (Guselkumab SC Maintenance vs. Placebo) of Key Efficacy and Safety Outcomes Based on Incident Proportions Through Week M-44 during the Phase 3 Maintenance Study for Participants with Elevated CRP (>3 mg/L) at Maintenance Baseline

2.5.7 参考文献

2.5 臨床に関する概括評価の参考文献の掲載先を以下に示す。

2.5.1 製品開発の根拠：「参考文献」の項
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価：該当なし
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価：該当なし
2.5.4 有効性の概括評価：「参考文献」の項
2.5.5 安全性の概括評価：「参考文献」の項
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論：「参考文献」の項