目次

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 4
2.7.1.1 背景及び概観 4
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 8
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 16
2.7.1.4 付録 18

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
ADA	anti-drug antibody（抗薬物抗体）
AE	adverse event（有害事象）
ANCOVA	analysis of covariance（共分散分析）
AUC	area under the serum concentration versus time curve（血清中濃度-時間曲線下面積）
$AUC_{0\text{-}85d}$	area under the serum concentration versus time curve from time zero to Day 85（0 時間から 85 日目までの血清中濃度-時間曲線下面積）
AUC_{inf}	area under the serum concentration versus time curve from time zero to infinity（0 時間から無限大時間までの血清中濃度-時間曲線下面積）
AUC_{last}	area under the serum concentration versus time curve from time zero to the time corresponding to the last quantifiable concentration（0 時間から最終定量可能時間までの血清中濃度-時間曲線下面積）
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）
CL/F	apparent total clearance after extravascular administration （血管外投与後のみかけの全身クリアランス）
C_{max}	maximum observed serum concentration（最高血清中濃度）
CV	coefficient of variation（変動係数）
ECLIA	electrochemiluminescent immunoassay（電気化学発光免疫測定）
EMA	European Medicines Agency（欧州医薬品庁）
FDA	Food and Drug Administration（米国食品医薬品局）
[redacted]L	[redacted]L[redacted]
FVP	final vialed product (for IV injection)（最終バイアル製剤（静注用））
GMR	Geometric mean ratio（幾何平均比）
IgG	immunoglobulin G（免疫グロブリン G）
IL-23	interleukin 23（インターロイキン 23）
IS	Induction Study（寛解導入試験）
ISR	Incurred sample reanalysis（測定試料を用いた分析法の再現性確認）
IV	intravenous(ly)（静脈内）
[redacted]L	[redacted]L[redacted]
MSD	Meso Scale Discovery
NAb	neutralizing antibody（中和抗体）
NRS	numerical rating scale（数値評価スケール）
PFS	prefilled syringe（プレフィルドシリンジ）
PFS-U	prefilled syringe assembled with the [redacted]（[redacted]を取り付けたプレフィルドシリンジ）
PFS-Y	prefilled syringe assembled with the [redacted] Autoinjector（[redacted] オートインジェクターを取り付けたプレフィルドシリンジ）
PK	pharmacokinetic(s)（薬物動態）
PsA	psoriatic arthritis（乾癬性関節炎）
PsO	plaque psoriasis（尋常性乾癬）
q4w	every 4 weeks（4 週間隔）
q8w	every 8 weeks（8 週間隔）
RCI	repeated confidence interval（反復信頼区間）
SC	subcutaneous(ly)（皮下）
SD	standard deviation（標準偏差）
$t_{1/2}$	elimination half-life（消失半減期）
t_{max}	time to reach the maximum observed serum concentration（最高血清中濃度到達時間）

略号又は略称	名称及び内容
TOST	two one-sided tests（2 つの片側検定）
UC	ulcerative colitis（潰瘍性大腸炎）
V_z	volume of distribution（分布容積）
V_z/F	apparent volume of distribution after extravascular administration（血管外投与後のみかけの分布容積）

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

グセルクマブ（CNTO1959，トレムフィア®）は，IL-23 に対する完全ヒト型 IgG1λ モノクローナル抗体である。グセルクマブは IL-23 に高い親和性及び特異性で結合し，IL-23 を介したシグナル伝達及び生物学的作用を阻害する。

UC 患者を対象としたグセルクマブの臨床データは，以下の試験で構成される。

- CNTO1959UCO3001 試験（以下 UCO3001 試験）：中等症から重症の活動期 UC 患者を対象にした第 2b 相寛解導入用量設定試験（IS-1），第 3 相寛解導入試験（IS-2）及び第 3 相寛解維持試験（M5.3.5.1.1-1～5.3.5.1.1-4）

さらに，健康被験者を対象として以下の第 1 相 PK 試験を実施した。

- CNTO1959EDI1001 試験（以下 EDI1001 試験）：1 mL PFS-U の 100 mg/mL 製剤（標準製剤）及び市販予定の 10 mg/mL 最終バイアル製剤（FVP）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試験（M5.3.1.2.2）
- CNTO1959CRD1003 試験（以下 CRD1003 試験）：3 種類の SC 投与デバイス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試験（M5.3.1.2.1）
- CNTO1959CRD1002 試験（以下 CRD1002 試験）：日本人健康被験者を対象にグセルクマブを単回 IV 投与時の安全性及び PK を評価した【M2.7.2.2.4】

本項では，成人の UC 患者を対象とした臨床試験におけるグセルクマブの PK 及び免疫原性の分析法の要約，並びに EDI1001 試験及び CRD1003 試験の結果を示す。本申請資料に示した PK，ADA 及び NAb 分析法の概要並びにバリデーション報告書を付録 1 に示す。なお，ECLIA 法のバリデーションは，生体試料分析法バリデーションに関する FDA ガイダンス及び EMA ガイダンスに準拠して実施した。ECLIA 法のバリデーション及び ECLIA 法を用いた試料分析は「医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法（リガンド結合法）のバリデーションに関するガイドライン」で推奨される指針も満たしている（平成 26 年 4 月 1 日付け薬食審査発 0401 第 1 号）。

2.7.1.1.1 製剤及び機器の開発

既承認のグセルクマブ PFS-U 100 mg（1 mL PFS-U）は，[redacted] を有する SC 投与用固定針付き 1 mL ガラスシリンジに充填された単回使用の無菌液剤（グセルクマブ 100 mg/1 mL）として供給される。

IV 投与による導入投与用に市販予定の FVP 200 mg 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。

さらに，高用量（200 mg/2 mL）の SC 投与用に 2 種類の 2 mL PFS デバイスを開発した。2 mL PFS 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。

2.7.1.1.1.1　IV 導入投与用の 200 mg 製剤：FVP

UCO3001 試験では，IV 投与による寛解導入投与のグセルクマブは 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。推奨用量であるグセルクマブ 200 mg の IV 投与を容易にするため，UC 患者を対象とした IV 投与用の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）ガラスバイアル入りの FVP を開発した。

この FVP は，既承認の製剤（100 mg/mL）を 10 mg/mL に希釈（[redacted]）し，透明なガラスバイアルで提供する。新規製剤の詳細は，モジュール 3（M3.2.P，M3.2A）の関連する項に示す。

UCO3001 試験で使用した 1 mL PFS-U と市販予定の IV 投与用 FVP について，製品品質特性及び安定性プロファイルを比較するための詳細な同等性/同質性試験（M3.2.P2.3）を実施した上で，さらに EDI1001 試験を実施した。本試験の結果から，1 mL PFS-U 又は FVP を用いてグセルクマブ 200 mg を単回 IV 投与したときの生物学的同等性が示された（2.7.1.2.1.1 項）。

2.7.1.1.1.2　SC 投与用の 200 mg 製剤：2 mL PFS-U 及び 2 mL PFS-Y

UCO3001 試験では，1 mL PFS-U を用いてグセルクマブの維持用量（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。

- [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）

2 mL PFS-U 及び PFS-Y にはいずれも既承認の 1 mL PFS-U と同一の液剤（200 mg/2 mL，グセルクマブ 100 mg/mL と同一）を充填した。製剤に関する詳細な情報は，モジュール 3（M3.2.P，M3.2A）の関連する項に示す。

2 種類の新しい 2 mL SC 投与デバイスと，UCO3001 試験でグセルクマブの SC 投与に用いた既承認の 1 mL PFS-U デバイスについて，製品品質特性及び安定性プロファイルを比較するための詳細な同等性/同質性試験（M3.2.P2.3）を実施した上で，さらに CRD1003 試験を実施した。本試験の結果から，2 mL PFS-U（1×2 mL），2 mL PFS-Y（1×2 mL）及び標準デバイス 1 mL PFS-U（2×1 mL）を用いてグセルクマブ 200 mg を単回 SC 投与したときの生物学的同等性が示された（2.7.1.2.1.2 項）。

2.7.1.1.2　血清中グセルクマブ濃度測定のための生体試料分析法

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 ECLIA 法により測定した。この方法は，乾癬を対象としたグセルクマブの臨床試験で用いた分析法と同じ方法である。MSD プラットフォームによる ECLIA 法の詳細は，以前に提出した乾癬の適応に関する承認申請資料及びバリデーション報告書（M5.3.1.4.1/CP2014V-027）に記載した。

乾癬での承認申請時以降に分析法のバリデーションレポートの新たな補遺を追加した。表 2.7.1-1 に記載するように，本申請に関連する 10 件の新しい補遺（A24～A28，A30，A33，A35，A37 及び A38）を追加した（M5.3.1.4.1/CP2014V-027）。

-70℃で 4 及び 5 年間保存後のヒト血清中グセルクマブ濃度測定のための追加の安定性評価を実施した（CP2014V-027-A24，CP2014V-027-A28）。処方緩衝液を変更した新規原薬を用いて，分析法の精度を確認した（CP2014V-027-A25）。[redacted]L[redacted]（[redacted]L）で濃度測定するための ISR 及び平行性評価（CP2014V-027-A26）を UCO3001 試験検体で実施し，[redacted]L[redacted]（[redacted]L）で濃度測定するための 2 回目の ISR 及び平行性評価（CP2014V-027-A27）を EDI1001 試験検体で実施した。[redacted]L で 3 回目の ISR 及び平行性評価（CP2014V-027-A30）を CRD1003 試験検体で実施し，4 回目の ISR 及び平行性評価（CP2014V-027-A33）を UCO3001 試験検体で実施した。分析用に新規組換え体の試薬を調製し，分析法への影響を検証した（CP2014V-027-A35）。UCO3001 試験検体を用いて [redacted]L で濃度測定を行うための ISR 評価（CP2014V-027-A37）を実施し，さらに UCO3001 試験の濃度測定を [redacted]L から [redacted]L に移管する際に追加のクロスバリデーション（CP2014V-027-A038）を実施した。この分析法は，[redacted] にも移管され，UCO3001 試験の[redacted]人患者コホートの濃度測定で使用された。[redacted] への分析法の移管については，フルバリデーション及び ISR 評価（M5.3.1.4.2/SH-J01-R2560）を実施し，UC 及び CD 患者集団における選択性のクロスバリデーション（SH-J01-R2560-A1）を実施した。

表 2.7.1-1 MSD プラットフォームによるヒト血清中グセルクマブ濃度測定のための ECLIA 法のバリデーション報告書（CP2014V-027）の更新履歴

報告書番号	更新内容
CP2014V-027-A24	パーシャルバリデーション：補足的安定性試験
CP2014V-027-A25	パーシャルバリデーション：薬物ストック処方緩衝液の変更
CP2014V-027-A26	バリデーション：[redacted]L で実施した UC 患者対象試験検体を用いた ISR 及び平行性評価の検討
CP2014V-027-A27	バリデーション：[redacted]L で実施した健康被験者対象試験検体を用いた ISR 及び平行性評価の検討
CP2014V-027-A28	フルバリデーション：5 年間-70℃で保存検体での LLOQ の補足安定性
CP2014V-027-A30	バリデーション：生物学的同等性試験 CNTO1959CRD1003 検体を用いた ISR 及び平行性評価の検討
CP2014V-027-A33	バリデーション：[redacted]L で実施した UC 患者対象試験検体を用いた ISR 及び平行性評価の検討
CP2014V-027-A35	パーシャルバリデーション：組換え体捕獲と検出試薬の性能確認
CP2014V-027-A37	バリデーション：[redacted]L で実施した UC 患者対象試験検体を用いた ISR の検討
CP2014V-027-A38	[redacted]L から [redacted]L への分析法移管のためのクロスバリデーション
SH-J01-R2560 SH-J01-R2560-A1	[redacted] への分析法移管のためのフルバリデーション

2.7.1.1.3 血清中抗グセルクマブ抗体検出のための生体試料分析法

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，さらに共存薬剤耐性を改善して臨床試験（UCO3001 試験，EDI1001 試験，CRD1003 試

験）の測定に用いた。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）を検出するためにバリデートした。

各試験に用いた生物学的分析法及び関連するバリデーション報告書の概要を付録 1 に示す。

2.7.1.1.3.1 MSD ECLIA 法によるヒト血清中抗グセルクマブ抗体の検出法

抗グセルクマブ抗体（ADA）の評価は，スクリーニング試験（陽性検体の推定），特異性確認試験（陽性検体の同定）及び抗体価測定の 3 段階で実施した。

初期の CP2010V-008 はバリデートされた ECLIA 法であり，過去に乾癬の承認申請に関連した臨床試験（用法・用量は 0，4 週で 100 mg，その後 100 mg q8w 又は q4w で SC 投与）で使用した。UC 患者を対象とした UCO3001 試験では，より高用量（寛解導入療法：グセルクマブを最大で 400 mg IV q4w，維持療法：最大で 200 mg SC q4w）を投与したことから，初期の ECLIA 法から共存薬物耐性を改善し，より高い血清中グセルクマブ濃度が存在する場合にも ADA を十分に評価できるようにした。健康被験者を対象とした CRD1003 試験及び EDI1001 試験でも，共存薬物耐性を改善した分析法（M5.3.1.4.3/CP2019V-068）を使用した。初期の分析法（CP2010V-008）と改訂した分析法（CP2019V-068）の分析パラメータの詳細を付録 2 に示す。改訂された分析法は [redacted] に移管し，フルバリデーションを実施した（M5.3.1.4.4/SH-J01-R2671R1）。UCO3001 試験において[redacted]で採取した検体はすべて [redacted] で測定し，その他の地域では [redacted]L と [redacted]L で測定した。

改訂した ADA 分析法のバリデーションを行い，健康被験者並びに乾癬，UC 及び CD 患者を含む対象集団に対して ADA 検出の特異的カットポイントを設定した（M5.3.1.4.3/CP2019V-068）。この改訂した ECLIA 法には，試験法の共存薬物耐性を改善するため，固相抽出及び酸解離工程を含めた。本分析法では，グセルクマブ 200 mg を q4w で IV 又は SC 投与したときの血清中グセルクマブのトラフ濃度（CD 患者を対象とした第 2b 相試験 CRD3001 試験では，1200 mg IV q4w 投与で Week 12 に血清中グセルクマブ濃度の中央値が 50.4 μg/mL，200 mg SC q4w 投与で Week 24 に 7.71 μg/mL）よりもはるかに高い 1,000 μg/mL のグセルクマブ濃度で試料中の ADA 陽性対照 100 ng/mL を検出可能であった。

抗グセルクマブ抗体の分析結果は陽性又は陰性に分類した。

- 陽性：ベースライン（投与前）検体が陰性で，グセルクマブ投与後のいずれかの時点で 1 つ以上の陽性検体が認められた被験者を ADA 陽性と定義した。ベースライン（投与前）検体で ADA が検出された被験者では，投与後検体の最高抗体価がベースライン時の抗体価の 2 倍以上（EDI1001 及び CRD1003，UCO3001 試験の IS-1 及び IS-2）又は 4 倍以上（UCO3001 試験の寛解維持試験）であった場合にのみ ADA 陽性とみなし，投与によって増強された抗体価の状態を陽性と定義した。
- 陰性：グセルクマブ投与後のいずれの評価時点においても陽性が認められなかった場合に陰性とした。

2.7.1.1.3.2 MSD ECLIA 法によるヒト血清中抗グセルクマブ中和抗体の検出法

初期の分析法 CP2013V-057 は，ヒト血清試料中の NAb を検出するためのバリデートされた非細胞ベースの ECLIA 法である。CP2013V-057 は乾癬を適応症とする臨床試験で使用されたが，UCO3001 試験では使用しなかった。

ADA 陽性被験者から採取したヒト血清試料中の NAb を検出するために，共存薬物耐性を改善した ECLIA 法（M5.3.1.4.5/CP2020V-071）をバリデートした。CP2020V-071 において，プールした未希釈ヒト血清中に NAb 陽性対照物質（CNTO[redacted]）が 0.5 µg/mL 又は 1 µg/mL 存在したときの共存薬物耐性は，外因性グセルクマブで 63.1 µg/mL 又は 125.2 µg/mL であった。プールした未希釈ヒト血清中に別の NAb 陽性対照物質（CNTO[redacted]）1 µg/mL が存在する場合，本分析法は外因性グセルクマブ 4.14 µg/mL まで許容可能であった。UCO3001 試験では，この改訂した分析法を用いた。変更後の共存薬物耐性を改善した NAb 測定法についてはバリデーション報告書（M5.3.1.4.5/CP2020V-071）に記載した。初期及び改訂後の NAb 分析法の重要な分析パラメータの詳細を付録 3 に示す。

UCO3001 試験の[redacted]患者コホートについては，改訂された分析法を[redacted]（M5.3.1.4.6/SH-J01-R3412）に移管して測定し，その他の地域の検体分析は[redacted]L と[redacted]L（CP2020V-071）で実施した。

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1 相対的バイオアベイラビリティ及び生物学的同等性

2.7.1.2.1.1 第 2/3 相試験で使用した IV 製剤と市販予定の IV 製剤の生物学的同等性試験（EDI1001 試験）

市販予定の IV 製剤である FVP と第 2b/3 相試験で用いた PFS-U について，以下のデータに基づき生物学的同等性を評価した。

1. 製品品質特性及び安定性プロファイルを比較するための PFS 及び FVP の詳細な同等性/同質性評価（M3.2.P.2.3 を参照）。
2. 1 mL PFS-U 及び FVP を用いてグセルクマブ 200 mg を単回 IV 投与したときの生物学的同等性を評価する第 1 相試験（EDI1001 試験）。本項では EDI1001 試験の試験デザイン及び結果を要約する（詳細は M5.3.1.2.2/CSR を参照）。

(1) EDI1001 試験 【5.3.1.2.2】

1) 試験デザイン

EDI1001 試験は，健康被験者を対象に 1 mL PFS-U 及び FVP 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を評価する第 1 相，ランダム化，非盲検，並行群間比較試験であった。本試験では，被験者を 2 つの群に割り付け，1 つの群には 1 mL PFS-U（100 mg）2 本分の内容物を 100 mL のブドウ糖注射液に混合して調製したグセルクマブ 200 mg を単回 IV 投与

し，もう一方の群にはグセルクマブ FVP 200 mg バイアルの内容物を 0.9%生理食塩水 250 mL を入れた IV 投与バッグに混合して調製したグセルクマブ 200 mg を単回 IV 投与した。

被験者を体重（70 kg 未満，70 kg 以上 80 kg 未満及び 80 kg 以上）で層別し，2 つの投与群にランダムに割り付けた。治験薬投与後，12 週間追跡調査した。

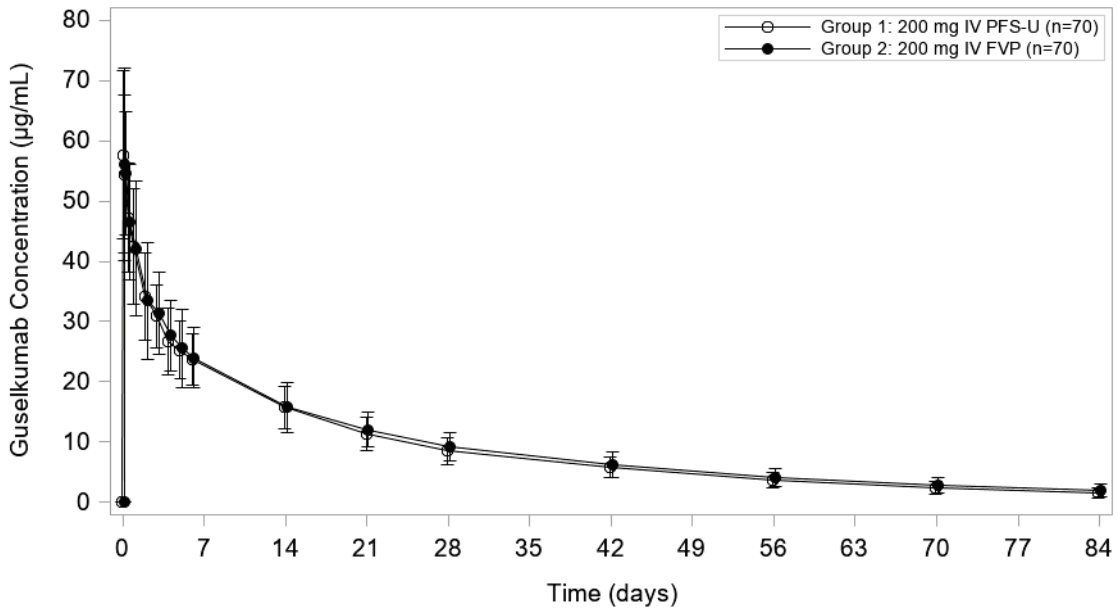
2) 結果

計 140 例の健康被験者を，1 mL PFS-U 又は 10 mg/mL FVP を用いてグセルクマブ 200 mg を IV 投与する群にランダムに割り付けた（各 70 例）。このうち 139 例（99.3%）が試験を完了し，1 例（0.7%）がその他の理由（被験者の移転）により試験参加を早期中止した（M5.3.1.2.2/CSR/Tab 3）。

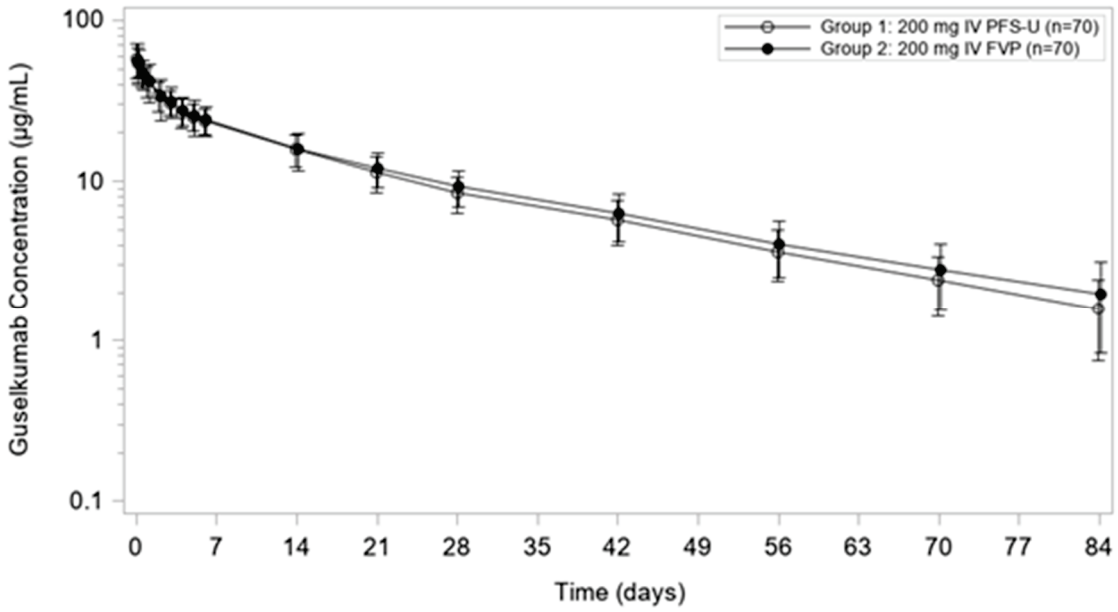
グセルクマブ 200 mg を単回 IV 投与したときの平均（±SD）血清中グセルクマブ濃度推移は，2 つの投与群間で同様であった（図 2.7.1-1）。また，グセルクマブの PK パラメータ，C_{max}，t_{max}，$AUC_{0\text{-}85d}$，AUC_{last}，AUC_{inf}，$t_{1/2}$，CL 及び V_z は，2 つの製剤間で同程度であった（表 2.7.1-2）。

図 2.7.1-1 1 mL PFS-U（Group 1）又は FVP（Group 2）を用いてグセルクマブ 200 mg を単回 IV 投与したときの平均（SD）血清中グセルクマブ濃度推移（EDI1001 試験）

Linear plot



Semi-log plot



Source: M5.3.1.2.2/CSR/Fig 3

表 2.7.1-2 健康被験者にグセルクマブ 200 mg を単回 IV 投与後の PK パラメータ（EDI1001 試験）

Pharmacokinetic Parameter (mean [SD], t_{max}: median [range])	Group 1: 200 mg IV PFS-U	Group 2: 200 mg IV FVP
n	69[a]	69[b]
C_{max} (µg/mL)	59.1 (10.6)	58.8 (10.9)
t_{max} (day)	0.0625 (0.0592 - 5.0033)	0.0625 (0.0592 - 0.1688)
$AUC_{0\text{-}85d}$ (µg·day/mL)	748 (158)	780 (178)
AUC_{last} (µg·day/mL)	743 (162)	780 (178)
AUC_{inf} (µg·day/mL)	796 (184)	855 (223)
$t_{1/2}$ (day)	22.0 (5.8)	23.8 (5.7)
CL (L/day)	0.264 (0.0606)	0.249 (0.0651)
V_z (L)	8.07 (1.66)	8.26 (1.60)

[a] n=68 for $AUC_{0\text{-}85d}$ and n=66 for AUC_{inf}, CL and V_z.
[b] n=68 for AUC_{inf}, CL and V_z.

Source: M5.3.1.2.2/CSR/Tab 8

表 2.7.1-3 に，C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均並びに生物学的同等性評価のための幾何平均比とその 90% CI を要約する。FVP（試験製剤）と 1 mL PFS-U（標準製剤）の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均比は 1 に近く，90% CI は生物学的同等性の許容域である 80%～125%の範囲内であった。

表 2.7.1-3 グセルクマブ 200 mg を単回 IV 投与したときの製剤間の C_{max} 及び AUC_{inf} の比較（EDI1001 試験）

	Geometric Mean		Geometric Mean Ratio (Test / Reference)		
	200 mg IV PFS-U (Reference)	200 mg IV FVP (Test)	%	90% CI, %	CV, %
n	69[a]	69[b]			
C_{max} (µg/mL)	57.9	57.8	99.77	94.36 - 105.50	20.0
AUC_{inf} (µg·day/mL)	776	829	106.76	99.70 - 114.32	24.3

[a] n=66 for AUC_{inf}.
[b] n=68 for AUC_{inf}.

Source: M5.3.1.2.2/CSR/Tab 9

いずれの投与群においても，グセルクマブに対する ADA 陽性率は 1.4%（1/70 例）であった（M5.3.1.2.2/CSR/Sec 5.7）。また，PFS-U と FVP での AE 発現に臨床的に意味のある違いは認められなかった（表 2.7.1-4，M5.3.1.2.2/CSR/Sec 5.2.2）。

表 2.7.1-4 治験薬投与後に発現した AE の全体的な要約（EDI1001 試験）

	Group 1: 200 mg IV PFS-U	Group 2: 200 mg IV FVP
Analysis set: Safety	70	70
Subjects with 1 or more:		
AEs	35 (50.0%)	39 (55.7%)
Related AEs	15 (21.4%)	25 (35.7%)
AEs leading to death	0	0
Serious AEs	1 (1.4%)	0
Related serious AEs	1 (1.4%)	0
AEs leading to termination of study participation	0	0

Source: M5.3.1.2.2/CSR/Tab 6

3) 結論

本試験の結果から，1 mL PFS-U を用いたグセルクマブ 200 mg の単回 IV 投与と 10 mg/mL FVP を用いたグセルクマブ 200 mg の単回 IV 投与後の PK は生物学的に同等であることが示された。

2.7.1.2.1.2 第 2b/3 相試験で使用した 1 mL PFS と市販予定の 2 mL PFS の皮下投与時の生物学的同等性試験（CRD1003）

2 種類の 2 mL SC 投与デバイスと第 2b/3 相試験で用いた 1 mL PFS について，以下のデータに基づき生物学的同等性を評価した。

1. 製品品質特性及び安定性プロファイルを比較するための SC 投与デバイス間の詳細な同等性/同質性評価（M3.2.P.2.3 を参照）
2. 2 mL PFS-U 又は 2 mL PFS-Y 並びに標準製剤である 1 mL PFS-U を用いてグセルクマブ 200 mg を単回 SC 投与したときの生物学的同等性を評価する第 1 相試験（CRD1003 試験）。本項では CRD1003 試験の試験デザイン及び結果を要約する（詳細は M5.3.1.2.1/CSR を参照）。

(1) CRD1003 試験 【5.3.1.2.1】

1) 試験デザイン

CRD1003 試験は，健康被験者を対象にグセルクマブ 200 mg を 3 種類のデバイスで SC 投与したときの生物学的同等性を評価する第 1 相，ランダム化，非盲検，2 パート，並行群間，アダプティブデザイン試験であった。

グセルクマブ 200 mg を以下の 3 つの方法のいずれかで SC 投与した。

- 1 mL PFS-U（標準デバイス）を用いてグセルクマブ 100 mg を 2 回 SC 投与する。
- 2 mL PFS-U（試験デバイス 1）を用いてグセルクマブ 200 mg を 1 回 SC 投与する。
- 2 mL PFS-Y（試験デバイス 2）を用いてグセルクマブ 200 mg を 1 回 SC 投与する。

CRD1003 試験では，Part 1 及び Part 2 からなるアダプティブデザインを採用した。本試験の Part 1 の結果を用いて Part 2 の被験者数を決定した。Part 1 では，各群の目標被験者数を 42 例とし，3 つの投与群それぞれに計 125 例をランダムに割り付けた。Part 1 で得られた PK データ（各投与群の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均比及び CV%）を用いて Part 2 で生物学的同等性を示すのに十分な被験者数を設定した。Part 2 では計 311 例の被験者を組み入れ，標準デバイス，試験デバイス 1 及び試験デバイス 2 の各群にそれぞれ 122，123 及び 66 例をランダムに割り付けた。Part 1 及び Part 2 ともに，被験者を体重（70 kg 未満，70 kg 以上 80 kg 未満及び 80 kg 以上）で層別化し，ランダムに割り付けた。治験薬投与後，12 週間追跡調査した。

試験終了時の生物学的同等性評価における第一種の過誤を適切に制御するため，生物学的同等性の評価には 2 つの異なる統計手法を用いた。

1. 2 つの片側検定（TOST）法：TOST 法（Brannath 2006）では，事前に規定した重み付け Z 統計量を使用した。Part 1 及び Part 2 の重みを事前に規定するために Part 1 及び Part 2 の推

定被験者数を用い，試験終了時の生物学的同等性の検定には検定統計量の加重和を用いた。以下の場合に生物学的同等性が認められることとした。

AUC_{inf}及びC_{max}の両方について$T_U^* < -t_{1-\alpha,df}$及び$T_L^* > t_{1-\alpha,df}$

ここでの$t_{1-\alpha,df}$は統合試験統計量 T*の自由度に基づく臨界値であり，それぞれのデバイス比較や PK パラメータ間で異なると考えられた。

2. Repeated confidence interval（RCI）法：最終解析で調整した幾何平均比の両側 90% RCI を算出し，生物学的同等性を評価した （Jennison 1989）。標準デバイス（2×1 mL PFS-U）と比較して，試験デバイス 1（1×2 mL PFS-U）及び試験デバイス 2（1×2 mL PFS-Y）のC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均比の 90% RCI がいずれも 80%～125%の範囲内に含まれた場合に生物学的同等性が認められるとした。

2) 結果

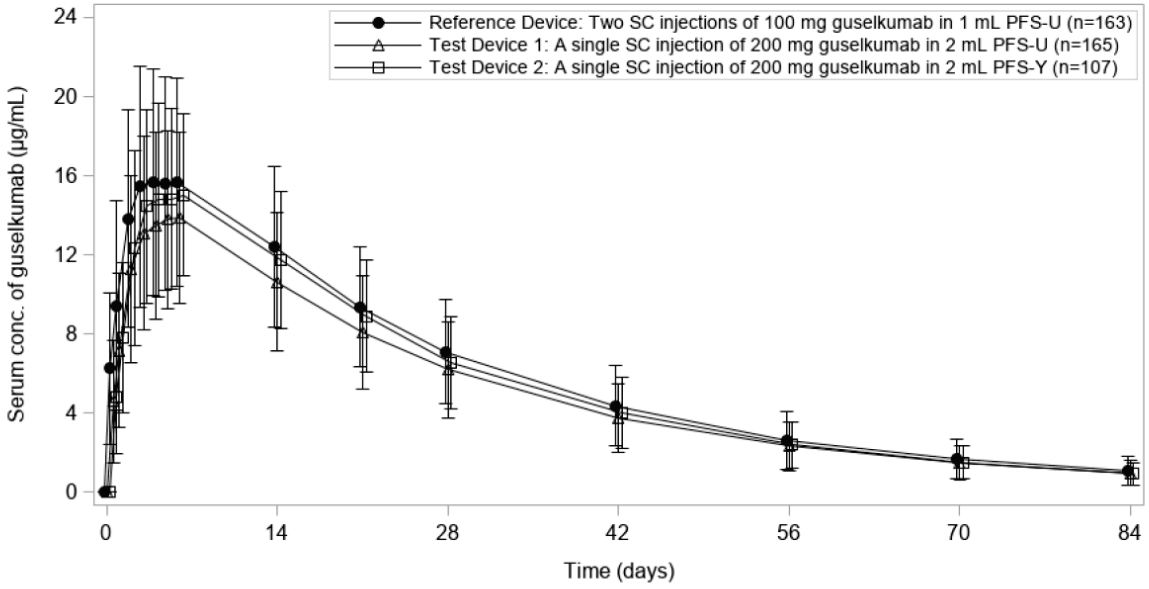
Part 1 及び Part 2 でランダム化された計 440 例の被験者のうち，4 例は投与前の早期中止のため治験薬投与を受けなかった。標準デバイス（2×1 mL PFS-U：164 例），試験デバイス 1（1×2 mL PFS-U：165 例）又は試験デバイス 2（1×2 mL PFS-Y：107 例）のいずれかの投与を受けた健康被験者計 436 例を安全性及び PK 解析対象集団とした（M5.3.1.2.1/CSR/Sec 4.1）。標準デバイス投与群の 1 例はグセルクマブの投与を受けたが，C_{max}に達する前に試験を中止した。そのため，血清中濃度データが不十分であり，PK パラメータの正確な評価ができなかったため，この被験者は PK 解析対象集団から除外した。

人口統計学的特性及びベースライン特性は，各投与群の被験者間で同様であった（M5.3.1.2.1/CSR/Sec 4.4）。

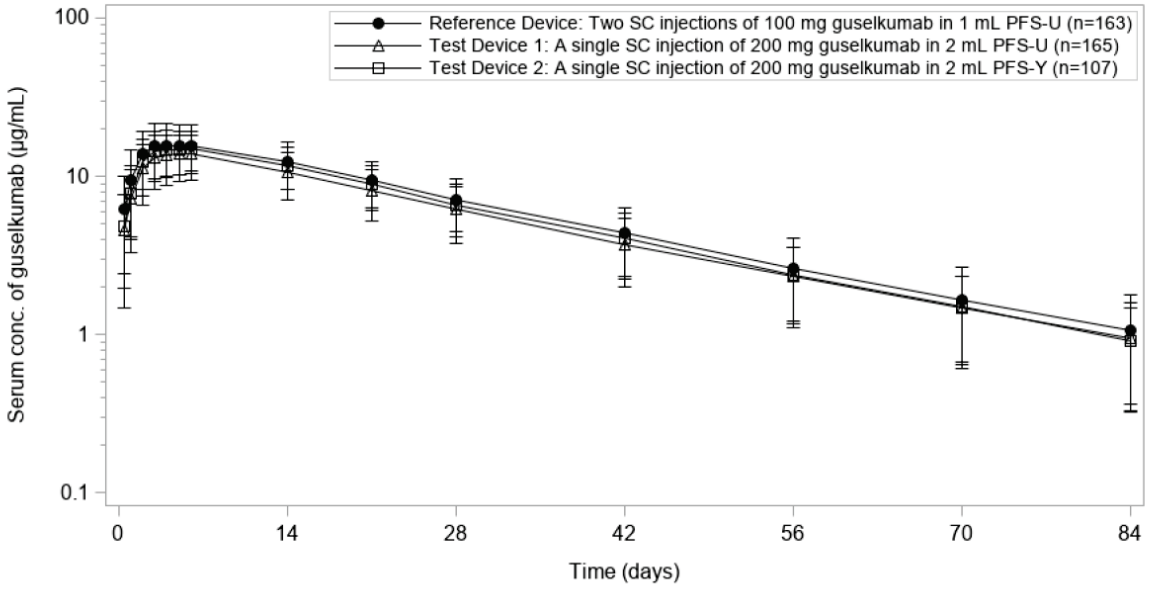
グセルクマブ 200 mg を単回 SC 投与後の平均（±SD）血清中グセルクマブ濃度推移は，3 つの SC 投与デバイス群で同様であった（図 2.7.1-2）。また，各投与群の単回 SC 投与後の PK パラメータ，C_{max}，t_{max}，$AUC_{0\text{-}85d}$，AUC_{last}，AUC_{inf}，$t_{1/2}$，CL/F 及びV_z/F は同程度であった（表 2.7.1-5）。

図 2.7.1-2 標準デバイス（2×100 mg/1 mL PFS-U），試験デバイス 1（1×200 mg/2 mL PFS-U）又は試験デバイス 2（1×200 mg/2 mL PFS-Y）を用いてグセルクマブ 200 mg を単回 SC 投与したときの平均（SD）血清中グセルクマブ濃度推移（CRD1003 試験）

Panel A: Linear Plot



Panel B: Semi-log Plot



Source: M5.3.1.2.1/CSR/Fig 3

表 2.7.1-5 健康被験者にグセルクマブ 200 mg を単回 SC 投与したときの PK パラメータ（CRD1003 試験）

Pharmacokinetic Parameter (mean [SD], t_{max}: median [range])	Reference Device 2×1 mL PFS-U	Test Device 1 1×2 mL PFS-U	Test Device 2 1×2 mL PFS-Y
n	155[a]	163[b]	106[c]
C_{max} (μg/mL)	16.7 (5.21)	14.8 (4.62)	15.9 (4.48)
t_{max} (day)	5.00 (1.98 – 14.99)	5.00 (2.00 – 14.04)	5.00 (2.00 – 14.01)
$AUC_{0\text{-}85d}$ (μg·day/mL)	493 (169)	428 (150)	463 (148)
AUC_{last} (μg·day/mL)	493 (169)	428 (150)	463 (148)
AUC_{inf} (μg·day/mL)	526 (192)	459 (170)	491 (164)
$t_{1/2}$ (day)	19.6 (4.2)	20.1 (4.8)	19.1 (4.0)
CL/F (L/day)	0.442 (0.202)	0.521 (0.296)	0.455 (0.159)
V_z/F (L)	11.9 (4.29)	14.1 (5.67)	12.1 (3.48)

[a] n=154 for $AUC_{0\text{-}85d}$ and AUC_{last}, n=153 for AUC_{inf}, CL/F, and V_z/F, n=160 for $t_{1/2}$.
[b] n=160 for $AUC_{0\text{-}85d}$ and AUC_{last}, n=161 for AUC_{inf}, CL/F, and V_z/F.
[c] n=105 for $AUC_{0\text{-}85d}$ and AUC_{last}, AUC_{inf}, $t_{1/2}$, CL/F, and V_z/F.
Source:M5.3.1.2.1/CSR/Tab 10

また，TOST 法及び RCI 法のいずれにおいても，標準デバイス（2×1 mL PFS-U）と比較して，試験デバイス 1（1×2 mL PFS-U）及び試験デバイス 2（1×2 mL PFS-Y）は生物学的同等性基準を満たした（表 2.7.1-6 及び表 2.7.1-7）。

表 2.7.1-6 TOST 法による生物学的同等性の判定結果（CRD1003 試験）

Device	PK Parameter	Part 1[a]	Part 2[b]	Combined[c]
Test Device 1 (2 mL PFS-U) $t_{1-\alpha,df}$ =1.650	AUC_{inf}	$T_{AUC,\,1L}$ = 1.10 $T_{AUC,\,1U}$ = -4.51	$T_{AUC,\,2L}$ = 1.79 $T_{AUC,\,2U}$ = -7.66	$T^*_{AUC,\,L}$ = 2.10 $T^*_{AUC,\,U}$ = -8.87
	C_{max}	$T_{Cmax\,1L}$ = 1.19 $T_{Cmax,\,1U}$ = -4.57	$T_{Cmax\,2L}$ = 2.19 $T_{Cmax,\,2U}$ = -8.12	$T^*_{Cmax\,L}$ = 2.49 $T^*_{Cmax,\,U}$ = -9.29
Test Device 2 (2 mL PFS-Y) $t_{1-\alpha,df}$ =1.651	AUC_{inf}	$T_{AUC,\,1L}$ = 1.88 $T_{AUC,\,1U}$ = -4.50	$T_{AUC,\,2L}$ = 4.29 $T_{AUC,\,2U}$ = -4.29	$T^*_{AUC,\,L}$ = 4.61 $T^*_{AUC,\,U}$ = -6.06
	C_{max}	$T_{Cmax\,1L}$ = 2.55 $T_{Cmax,\,1U}$ = -3.95	$T_{Cmax\,2L}$ = 4.06 $T_{Cmax,\,2U}$ = -5.14	$T^*_{Cmax\,L}$ = 4.79 $T^*_{Cmax,\,U}$ = -6.47

TOST according to Brannath 2006 and Berger 1996.
[a] LS mean estimated using ANCOVA model with factor of study device (Test, Reference) and covariate of body weight.
[b] LS mean estimated using ANCOVA model with factors of study device (Test, Reference) and study site (US, Germany), and covariate body weight.
[c] Weighted test with pre-specified weight.
Source: M5.3.1.2.1/CSR/Tab 11

表 2.7.1-7 RCI 法による生物学的同等性の判定結果（CRD1003 試験）

BE Test (GMR [90% CI])	PK Parameter	Part 1	Part 2	Combined
Test Device 1 (2 mL PFS-U)/ Reference	AUC_{inf}	87.32 (76.48, 99.69)	87.05 (80.51, 94.12)	87.15 (81.93, 93.58)
	C_{max}	87.74 (77.13, 99.82)	87.96 (81.90, 94.47)	87.88 (82.24, 93.91)
Test Device 2 (2 mL PFS-Y)/ Reference	AUC_{inf}	91.25 (81.21, 102.52)	99.99 (91.75, 108.98)	96.34 (89.71, 103.46)
	C_{max}	95.31 (85.03, 106.84)	97.41 (89.90, 105.56)	96.56 (90.24, 103.32)

RCI calculated according to Lehmacher 1999. GMR: geometric mean ratio.
Source: M5.3.1.2.1/CSR/Tab 12

グセルクマブに対する ADA 陽性の割合は 3 つの SC 投与デバイス群間でおおむね同程度であった。免疫原性が評価可能であった 432 例のうち，投与 12 週までに標準デバイス（2×1 mL PFS-

U），試験デバイス 1（1×2 mL PFS-U）及び試験デバイス 2（1×2 mL PFS-Y）でそれぞれ 4.3%（7/162 例），3.0%（5/164 例）及び 6.6%（7/106 例）が ADA 陽性であった（M5.3.1.2.1/CSR/Sec 5.7）。

各 SC 投与デバイス群間で，AE 発現に関して臨床的に意味のある違いは認められなかった（表 2.7.1-8）。注射部位反応の発現頻度はいずれの投与群でも同程度であった。NRS 疼痛スコアも投与群間で同程度であった（M5.3.1.2.1/CSR/Sec 5.2.2）。

表 2.7.1-8 治験薬投与後に発現した AE の全体的な要約（CRD1003 試験）

	Reference Device 2×1 mL PFS-U	Test Device 1 1×2 mL PFS-U	Test Device 2 1×2 mL PFS-Y
Analysis set: Safety	164	165	107
Average duration of follow-up (days)	85.3	84.4	85.4
Subjects with 1 or more:			
AEs	117 (71.3%)	110 (66.7%)	72 (67.3%)
Related AEs[a]	96 (58.5%)	91 (55.2%)	63 (58.9%)
AEs leading to death[b]	0	0	0
Serious AEs	1 (0.6%)	2 (1.2%)	0
Related serious AEs	1 (0.6%)	2 (1.2%)	0
AEs leading to termination of study participation	0	0	0

[a]An AE was categorized as related if assessed by the investigator as possibly, probably, or very likely related to study agent.
[b]AEs leading to death were based on AE outcome of Fatal.
Source: M5.3.1.2.1/CSR/Tab 6

3) 結論

グセルクマブ SC 投与用標準デバイス（2×1 mL PFS-U）と試験デバイス 1（1×2 mL PFS-U），及び標準デバイス（2×1 mL PFS-U）と試験デバイス 2（1×2 mL PFS-Y）を用いてグセルクマブ 200 mg を単回 SC 投与後の PK は生物学的に同等であることが示された。

2.7.1.2.2 臨床試験に用いる生物学的分析法及び分析法

2.7.1.2.2.1 グセルクマブのヒト試験のための生体試料分析法及び分析法

臨床薬理試験に用いた生物学的分析法及び関連するバリデーション報告書の概要を付録 1 に示す。グセルクマブの分析法バリデーション報告書はすべて M5.3.1.4 に示す。

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし。

参考文献

「医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法（リガンド結合法）のバリデーションに関するガイドライン」（平成 26 年 4 月 1 日付け 薬食審査発 0401 第 1 号）

Berger RL, Hsu JC. Bioequivalence trials, intersection-union tests and equivalence confidence sets. Stat Sci. 1996;11(4):283-302.

Brannath W, König F, Bauer P. Estimation in flexible two stage designs. Stat Med. 2006;25(19):3366-81.

Jennison C, Turnbull B. Interim Analysis: The Repeated Confidence Interval Approach. J Royal Stat Soc: Series B. 1989;51(3):305-361.

Lehmacher W, Wassmer, G. Adaptive sample size calculations in group sequential trials. Biometrics. 1999;55(4):1286-1290.

2.7.1.4 付録

Appendix 1: Summary of Validation Reports Used in Guselkumab Clinical Studies Supporting This Submission

Study	Assay for guselkumab concentration in human serum: MSD ECLIA (PK)	Assays for ADA to guselkumab in human serum: MSD ECLIA (ADA)	Assay for neutralizing antibodies to guselkumab in human serum: MSD ECLIA (NAb)
Clinical Studies			
UCO3001	CP2014V-027 [previously submitted]	CP2019V-068	CP2020V-071
UCO3001 [redacted] Cohort	SH-J01-R2560	SH-J01-R2671R1	SH-J01-R3412
Bioequivalence Studies			
EDI1001	CP2014V-027 [previously submitted]	CP2019V-068	NA
CRD1003			
Japanese HV subject			
CRD1002	CP2014V-027 [previously submitted]	CP2010V-008 [previously submitted]	NA

NA=not applicable.

Confidential

Appendix 2: Details of the Bioanalytical Validation Assays Used to Identify Samples Positive for ADA to Guselkumab

Validation Report	Sensitivity		Selectivity				Cut-point NV (%Inh. indicating ADA-positive)[c]		
			Drug tolerance						
			Mouse mAb positive control (CNTO [redacted])		Cyno pAb positive control ([redacted])				
	Mouse mAb control (ng/mL)[a]	Cyno pAb control (ng/mL)[b]	Positive control	Guselkumab Concentration	Positive control	Guselkumab Concentration	HV	PsO	PsA
CP2010V-008	3.1	6.2	100 ng/mL	6.25 µg/mL	100 ng/mL	12.5 µg/mL	≥1.74 (≥48.5%)	≥1.25 (≥48.5%)	≥1.25 (≥48.5%).
			500 ng/mL	12.5 µg/mL	500 ng/mL	25.0 µg/mL			
CP2010V-008-*A8*							≥1.20 (≥30.4%)	≥1.20 (≥30.4%)	≥1.42 (≥30.4%)
							HV		UC
CP2019V-068	0.77	0.77	100 ng/mL	1000 µg/mL	100 ng/mL	1000 µg/mL	1.03 (≥17.7%)		1.03 (≥17.7%)
SH-J01-R2671R1	0.2	NA	250 ng/mL	1000 µg/mL	NA		1.13 (≥14.6%)		1.13 (≥14.6%)
			100 ng/mL	250 µg/mL					

[a] Maximum sensitivity was observed for ADA (CNTO [redacted]) at the serum concentration shown.

[b] Maximum sensitivity was observed for cynomolgus monkey polyclonal ADA ([redacted] at the serum concentration shown.

[c] Samples were classified as specific for ADAs to guselkumab if in the absence of guselkumab, the uninhibited sample signal ≥X NV, and in the presence of 50 µg/mL guselkumab, the sample signal was inhibited by ≥ Y%.

Appendix 3: Details of the Bioanalytical Validation Assays Used to Identify Samples Positive for NAb to Guselkumab

Validation Report	Sensitivity	Selectivity		Specificity			
	pAb positive control in neat human serum (ng/mL)[a]	Drug tolerance		Tolerance limit of hIL-23 in neat human serum (µg/mL)	Cut-point %Inh. indicating NAb-positive[b]		
		Positive control	Guselkumab Concentration				
CP2013V-057	157.53 (Polyclonal NAb) 114.35 (CNTO [redacted])	2.5 µg/mL (Polyclonal NAb)	3.08 µg/mL	3.07	PsA: ≥19.65%	PsO: ≥22.46%	
		5.0 µg/mL (Polyclonal NAb)	5.03 µg/mL				
		500 ng/mL (Polyclonal NAb)	834.56 ng/mL				
		1000 ng/mL (CNTO [redacted])[c]	1.58 µg/mL[c]				
		1000 ng/mL (CNTO [redacted])[c]	4.23 µg/mL[c]				
CP2020V-071	256.36 (CNTO [redacted]) 632.42 ng/mL (CNTO [redacted])	500 ng/mL (CNTO [redacted])	63.07 µg/mL	9.49	≥24.80		
		1000 ng/mL (CNTO [redacted])	125.21 µg/mL				
		1000 ng/mL (CNTO [redacted])	4.14 µg/mL				
SH-J01-R3412	415.415 (CNTO [redacted])	1000 ng/mL (CNTO [redacted])	0.321 µg/mL	7.50	UC: ≥16.40%	CD: 8.63%	PsA: 12.16%

Note: "hIL-23" refers to human IL-23.

[a] Maximum sensitivity was observed for NAb at the serum concentration shown.

[b] Samples were classified as specific for NAb to guselkumab if the sample signal inhibited by ≥ Y% compared with control.

[c] The data for this experiment can be found in CP2020V-071.

目次

2.7.2 臨床薬理試験 4
2.7.2.1 背景及び概観 4
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 13
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 27
2.7.2.4 特別な試験 59
2.7.2.5 付録 81

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
5-ASA	5-aminosalicylic acid（5-アミノサリチル酸）
6-MP	6-mercaptopurine（6-メルカプトプリン）
ADA	antidrug antibody（抗薬物抗体）
ADT	advanced therapy
AE	adverse event（有害事象）
ALP	alkaline phosphatase（アルカリホスファターゼ）
ALT	alanine aminotransferase（アラニンアミノトランスフェラーゼ）
AST	aspartate aminotransferase（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）
AUC_{inf}	area under the serum concentration vs time curve from time 0 to infinity（0 時間から無限大時間までの血清中濃度-時間曲線下面積）
AZA	azathioprine（アザチオプリン）
C_{ave}	average serum concentration（平均血清中濃度）
$C_{ave, week0-12}$	average serum concentration over Week I-0 to I-12（Week I-0 から Week I-12 までの平均血清中濃度）
$C_{ave, week36-44}$	steady-state average serum concentration over Week M-36 to M-44（Week M-36 から Week M-44 までの定常状態における平均血清中濃度）
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）
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_{trough}	serum trough concentration, ie, serum concentration immediately prior to the next administration （血清中トラフ濃度，次回投与直前の血清中濃度）
$C_{trough, week12}$	trough concentration at Week I-12（Week I-12 時点のトラフ濃度）
$C_{trough, week44}$	trough concentration at Week M-44（Week M-44 時点のトラフ濃度）
CV	coefficient of variation（変動係数）
CXCL	chemokine (C-X-C motif) ligand（ケモカイン（C-X-C モチーフ）リガンド）
CYP	cytochrome P450（チトクローム P450）
DDI	drug-drug interaction（薬物相互作用）
EC_{50}	concentration corresponding to 50% of the maximum drug effect（最大薬効の 50%に相当する濃度）
ECLIA	electrochemiluminescent immunoassay（電気化学発光免疫測定法）
eGFR	estimated glomerular filtration rate（推算糸球体濾過量）
E_{max}	maximum drug effect（最大薬効）
E-R	exposure-response（曝露-反応）
FDA	Food and Drug Administration (US)（米国食品医薬品局）
FVP	final vialed product (for IV injection)（最終バイアル製剤（静注用））
GALAXI	CNTO1959CRD3001
GMR	geometric mean ratio（幾何平均比）
IBD	inflammatory bowel disease（炎症性腸疾患）
ICE	intercurrent event（中間事象）
IFNγ	interferon gamma（インターフェロンγ）
IIV	interindividual variability（個体間変動）
IL	interleukin（インターロイキン）
IQR	interquartile range（四分位範囲）
IS-1	Induction Study 1 [CNTO1959UCO3001 (QUASAR) Phase 2b Induction Study]（寛解導入試験 1［CNTO1959UCO3001（QUASAR）第 2b 相寛解導入試験］）
IS-2	Induction Study 2 [CNTO1959UCO3001 (QUASAR) Phase 3 Induction Study]（寛解導入試験 2［CNTO1959UCO3001（QUASAR）第 3 相寛解導入試

略号又は略称	名称及び内容
	験］）
IV	intravenous(ly)（静脈内）
mAb	monoclonal antibody（モノクローナル抗体）
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）
PD	pharmacodynamic(s)（薬力学）
PK	pharmacokinetic(s)（薬物動態）
PsA	psoriatic arthritis（乾癬性関節炎）
PsO	plaque psoriasis（尋常性感染）
PT	preferred term（基本語）
Q	inter-compartmental flow（コンパートメント間の血流）
q4w	every 4 weeks（4 週間隔）
q8w	every 8 weeks（8 週間隔）
QUASAR	CNTO1959UCO3001
R	randomized（ランダム化）
RNA	ribonucleic acid（リボ核酸）
RSE	relative standard error（相対標準誤差）
SAA	serum amyloid A（血清アミロイド A）
SAE	serious adverse event（重篤な有害事象）
SC	subcutaneous(ly)（皮下）
$t_{1/2}$	elimination half-life（消失半減期）
Th	T-helper（ヘルパーT 細胞）
TNF	tumor necrosis factor（腫瘍壊死因子）
UC	ulcerative colitis（潰瘍性大腸炎）
ULN	upper limit of normal（基準値上限）
V2	volume of distribution of the central compartment（中央コンパートメントの分布容積）
V3	volume of distribution of the peripheral compartment（末梢コンパートメントの分布容積）
Week I-12	Week 12 of the QUASAR IS-1 or 2（寛解導入試験の Week 12）
Week M-44	Week 44 of the QUASAR Maintenance Study（寛解維持試験の Week 44）

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

本項では，中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎（UC）を適応症とする承認申請に際して，UC 患者を対象に実施した CNTO1959UCO3001 試験（以下 UCO3001 試験）から得られた薬物動態（PK），曝露-反応（E-R），免疫原性，薬力学（PD），及びバイオマーカーの解析結果を示す。

UCO3001 試験は，18 歳以上の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，多施設国際共同試験であり，以下の 3 つの試験で構成された。

- 第 2b 相寛解導入用量設定試験（寛解導入試験 1，以下 IS-1）
- 第 3 相寛解導入試験（寛解導入試験 2，以下 IS-2）
- 第 3 相寛解維持試験

本項には，UCO3001 試験（IS-1 及び IS-2 及び寛解維持試験）から得られた血清中グセルクマブ濃度データ（2.7.2.2 及び 2.7.2.3.1）を含む臨床薬理所見の概要を示す。また，日本人健康被験者を対象に単回 IV 投与時の PK を評価した CNTO1959CRD1002 試験（以下 CRD1002 試験）の結果（2.7.2.2.4）を示す。グセルクマブの PK に対する内因性/外因性要因の影響を評価した母集団 PK 解析（2.7.2.3.2），グセルクマブの曝露量と UC 患者集団における有効性/安全性との関係を評価した E-R 解析（2.7.2.3.3）の結果を示す。2.7.2.3.5 に IBD 患者集団におけるグセルクマブ投与による DDI の可能性に関する体系的評価の結果を示す。UCO3001 試験での寛解導入試験及び寛解維持試験における免疫原性（2.7.2.4.1）の結果を示すとともに，IS-1 での UC 患者から得られた結腸組織及び血清検体でのバイオマーカー解析（2.7.2.4.2）の概要を示す。

2.7.2.1.1 生物薬剤学的性質及び製剤組成

グセルクマブは現在，SC 投与用 100 mg プレフィルドシリンジ[redacted]（1 mL PFS-U）として，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，乾癬性紅皮症及び掌蹠膿疱症の適応で承認されている。

UCO3001 試験でのグセルクマブの用法・用量は，寛解導入療法としてグセルクマブ 200 mg IV q4w を 3 回投与し，その後，維持療法として 100 mg SC q8w 又は 200 mg SC q4w を投与した（2.7.2.1.3）。

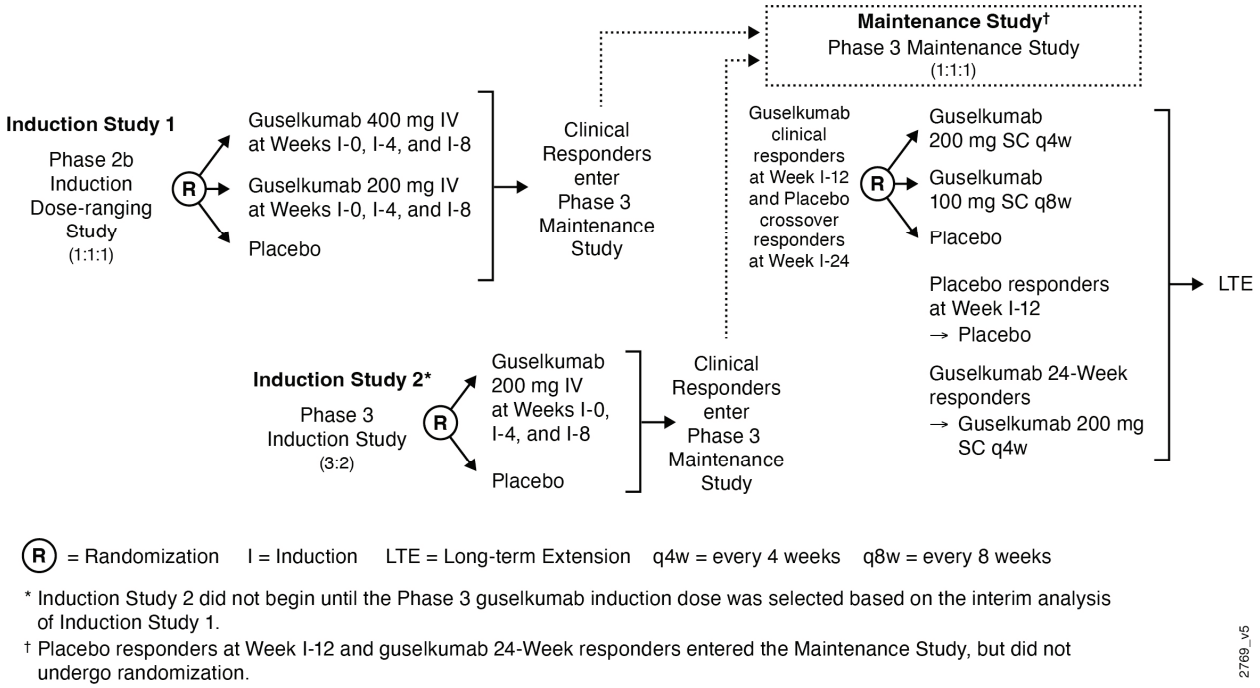
導入療法用に市販予定の IV 投与用製剤としてグセルクマブ 200 mg を含有する最終バイアル製剤（FVP）を開発した。FVP には既承認の 1 mL PFS-U と同じ原薬を使用した。さらに，高用量（200 mg/2 mL）の SC 投与用に 2 種類の 2 mL PFS デバイスを開発した。2 mL PFS デバイスには既承認の 1 mL PFS-U と同じ液剤が充填されている（M2.7.1.1.1）。

2.7.2.1.2 臨床薬理データ

本項では，中等症から重症の活動期 UC 患者を対象とした UCO3001 試験から得られた PK，免疫原性及びバイオマーカーを含む臨床薬理データ及び日本人健康成人を対象とした CRD1002 試験について要約する。市販予定の新しい IV 製剤及び SC 投与デバイスに関する 2 つの PK 評価試験は【2.7.1.2.1】に示す。

- UCO3001 試験の全体的な試験デザインを図 2.7.2-1 に示す。UCO3001 試験は，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，多施設共同試験であった。
- CRD1002 試験では，日本人健康被験者にグセルクマブを単回 IV 投与後の安全性及び PK を評価したランダム化，二重盲検，プラセボ対照，用量漸増試験であった。

図 2.7.2-1 第 2b/3 相 UCO3001 試験デザインの概要



Source: M5.3.5.1.1-3/CSR/Fig 1

UCO3001 試験（付録 1）及び CRD1002 試験の概要を表 2.7.2-1 に示す。

表 2.7.2-1 PK を評価した臨床試験一覧

Study ID/Phase	Participant Population	Dose Regimen	Route of Administration	Number of Participants Treated[a]	Location of CSR in eCTD
UCO3001/ Phase 2b (Induction Study 1)	Adult patients with moderately to severely active UC and demonstrated inadequate response or failure to tolerate conventional or advanced therapy [b]	(1) Randomized participants (1:1:1): Weeks I-0, I-4, and I-8: guselkumab 400 mg IV OR Weeks I-0, I-4, and I-8: guselkumab 200 mg IV OR Weeks I-0, I-4, and I-8: Placebo IV (2) Nonresponders at Week I-12: (a) Guselkumab group: Weeks I-12, I-16, and I-20: guselkumab 200 mg SC *and* placebo IV [c] (b) Placebo group (crossed over): Weeks I-12, I-16, and I-20: guselkumab 200 mg IV *and* placebo SC [c]	IV (SC) [d]	313 (208 guselkumab, 105 placebo)	M5.3.5.1.1-1, M5.3.5.1.1-2
UCO3001/ Phase 3 (Induction Study 2)	Adult patients with moderately to severely active UC and demonstrated inadequate response or failure to tolerate conventional or advanced therapy [b]	(1) Randomized participants (3:2): Weeks I-0, I-4, and I-8: guselkumab 200 mg IV OR Weeks I-0, I-4, and I-8: placebo IV (2) Nonresponders at Week I-12: (a) Guselkumab group: Weeks I-12, I-16, and I-20: guselkumab 200 mg SC and placebo IV [c] (a) Placebo group (crossed over): Weeks I-12, I-16, and I-20: guselkumab 200 mg IV *and* placebo SC [c]	IV (SC) [d]	701 (421 guselkumab, 280 placebo)	M5.3.5.1.1-3
UCO3001/ Phase 3 (Maintenance Study)	Participants with moderately to severely active UC who have demonstrated a clinical response to guselkumab treatment in either Induction Study 1 or Induction Study 2	(a) Guselkumab clinical responders at Week I-12 and placebo crossover to guselkumab clinical responders at Week I-24: randomized (1:1:1) to receive the following at Week M-0 to M-44: Guselkumab 100 mg SC q8w OR Guselkumab 200 mg SC q4w OR Placebo SC q4w (b) Guselkumab responders at Week I-24: guselkumab 200 mg SC q4w Week M-0 to M-44 (c) Placebo responders at Week I-12: placebo SC q4w Week M-0 to M-44	SC	Total: 805 Randomized (a): 568 (378 guselkumab, 190 placebo) Nonrandomized (b+c): 237 (123 guselkumab, 114 placebo)	M5.3.5.1.1-4
CRD1002	Japanese healthy male adult participants	Single IV administration of 200, 600, and 1200 mg guselkumab	IV	24 (18 guselkumab, 6 placebo)	M5.3.3.1.1

[a] Participants with a modified Mayo score of 5-9 at induction baseline.
[b.] Conventional (ie, 6-MP, AZA, or corticosteroids) or advanced therapy (ie, TNF-α antagonists, vedolizumab, or tofacitinib)
[c] To maintain the blind, both IV and SC administrations were given to all participants who were not in clinical response at Week I-12 and continued treatment.
[d] In the 2 induction studies IS-1 and IS-2, induction treatment was generally administered IV, but in the guselkumab group, nonresponders at Week I-12 were switched to guselkumab SC.

2.7.2.1.3　UC 患者を対象とした試験の用量設定根拠

UC 患者を対象としたグセルクマブの第 2b/3 相臨床試験で使用した用法・用量の設定は，主にクローン病（CD）患者を対象としたグセルクマブの用量設定試験（CNTO1959CRD3001 試験，以下 CRD3001 試験の第 2b 相試験パート：GALAXI 1）の有効性及び安全性の結果，並びに既承認のグセルクマブの乾癬での用量反応及び E-R 関係に基づいている。また，類似の作用機序を有する他剤［例：抗 IL-23 抗体薬であるミリキズマブ（Geert 2019，Reich 2019）及び抗 IL-12/23 抗体薬であるウステキヌマブ（Sands 2019）］の公表データも参照した。UCO3001 試験は当初 CRD3001 試験と同じ導入及び維持用量を設定したが，GALAXI 1 の中間解析結果に基づき，UCO3001 試験の IS-1 の IV 投与の用量を改訂し，200 mg 又は 400 mg を Week I-0，I-4 及び I-8 に投与することとした。

2.7.2.1.3.1　寛解導入試験 1（第 2b 相寛解導入用量設定試験）

IS-1 では，グセルクマブ 400 mg IV 又は 200 mg IV を 4 週間隔で Week I-0，I-4 及び I-8 に投与し，プラセボと比較した。

UC 患者を対象とした第 2b 相寛解導入試験の用量の設定根拠は，以下に基づいている。

- 既承認の抗 IL-12/23 抗体薬であるウステキヌマブも CD と UC で同じ用法・用量を用いている。グセルクマブ 200 mg IV 投与での寛解導入療法は，CD 患者を対象とした第 2b 相試験（CRD3001 試験，GALAXI 1）で有効性を示し，第 3 相試験（CRD3001 試験，GALAXI 2/3）でも選択されたことから，UC 患者対象の臨床試験においても適切な用量である可能性が示唆された。また，UC 患者では炎症負荷が高いため，CD 患者よりも高い導入用量が必要となる可能性があった。したがって，UC 患者を対象とした第 2b 相寛解導入試験では，グセルクマブ 400 mg IV 投与による寛解導入療法も検討した。
- 乾癬患者を対象としたグセルクマブ（Gordon 2015，Machado 2018）と他の抗 IL-23 抗体薬であるミリキズマブ（Reich 2019）との試験間比較及び UC を対象としたミリキズマブの用量設定試験結果（Sandborn 2019）からも，UC の寛解導入療法におけるグセルクマブ 200 mg IV q4w 投与の妥当性が支持された。

2.7.2.1.3.2　寛解導入試験 2（第 3 相寛解導入試験）

第 2b 相 IS-1 の最初の 150 例（プラセボ，グセルクマブ 200 mg IV 又は 400 mg IV にランダムに割り付けられた被験者）が Week I-12 来院を完了したか，又は Week I-12 来院前に試験参加を中止した後，有効性及び安全性の中間解析を実施し，第 3 相 IS-2 での検証的評価のためにグセルクマブ IV 寛解導入用量を選択した。

IS-1 で評価したグセルクマブ 200 mg IV 及び 400 mg IV 投与による寛解導入療法は，Week I-12 での中間解析でプラセボと比較して臨床的に意味のある有効性を示した（M5.3.5.1.1-3/CSR/Sec 10）。いずれの導入用量も Week I-12 まで安全で忍容性は良好であった。中間解析の結果，有効性の主要評価項目において高用量のグセルクマブ 400 mg IV 投与による明らかなベネフィットは認められなかったため，第 3 相 IS-2 では低用量のグセルクマブ 200 mg IV 投与を選択した。

2.7.2.1.3.3　寛解維持試験（第 3 相）

寛解維持試験では，グセルクマブ 100 mg SC q8w 又は 200 mg SC q4w を投与し，プラセボと比較した。

UC の治療に使用される他の生物学的製剤と同様に，SC 投与による維持療法に必要な薬物曝露量は，グセルクマブ 200 mg IV 投与での導入療法よりも低いと予想された。これは，導入療法により疾患の炎症負荷が減少することで有効性を維持するために必要な薬物曝露量が初回の導入療法に必要な曝露量よりも低くなる可能性があるためである（Côté-Daigneault 2015）。

寛解維持試験では，乾癬での承認用量であるグセルクマブ 100 mg SC q8w の投与を維持用量として選択した。グセルクマブはウステキヌマブ（抗 IL-12/23 mAb）よりも IL-23 に対する結合親和性が高い（Zhou 2021）ことから，グセルクマブの維持用量 100 mg SC q8w は，ウステキヌマブの UC での維持用量 90 mg SC q8w と同程度又はそれ以上の有効性を示すと予想された。

更に高い有効性（Sandborn 2019）が得られるかを評価するため，寛解維持試験では，高用量のグセルクマブ 200 mg SC q4w も選択した。

これらの UC 患者を対象とした臨床試験で選択した SC 投与による維持療法の用法・用量は，現在実施中の CD 患者を対象としたグセルクマブの第 2/3 相試験（CRD3001 試験）と同一である。また，100 mg SC q8w 及び 200 mg SC q4w 投与による維持療法の検討により，UC 患者での 4 倍の用量範囲及び約 8 倍の定常状態におけるトラフ濃度範囲での用量反応並びに E-R 関係の評価が可能となった。

用量設定根拠に関する詳細については，UCO3001 試験の寛解維持試験の CSR（M5.3.5.1.1-4/CSR/App 1）を参照のこと。

2.7.2.1.4　PK 及び免疫原性評価の分析法

本項に記載されている PK 及び免疫原性評価に関連する生物学的分析法の要約は【2.7.1.1.1】に示す。

2.7.2.1.4.1　血清中グセルクマブ濃度測定

MSD プラットフォームでバリデートされた電気化学発光免疫測定（ECLIA）法を用いて血清中グセルクマブ濃度を測定した。ECLIA 法で測定した試料中の定量下限は 0.01 µg/mL であった【2.7.1.1.2】。

2.7.2.1.4.2　抗グセルクマブ抗体を測定するためのイムノアッセイ

抗グセルクマブ抗体（ADA）の評価は，スクリーニング試験（陽性検体の推定），特異性確認試験（陽性検体の同定）及び抗体価測定の 3 段階で実施した。

グセルクマブに対する抗体の検出には，MSD プラットフォームの ECLIA 法を用いた【2.7.1.1.3.1】。

グセルクマブに対する中和抗体（NAb）の検出には，バリデートされた非細胞ベースの ECLIA 法を用いた【2.7.1.1.3.2】。

2.7.2.1.5　母集団薬物動態解析

中等症から重症の活動期 UC 患者を対象としたグセルクマブの第 2b 相用量設定試験（IS-1）及び第 3 相試験（IS-2 及び寛解維持試験）で得られた併合 PK データを用いて，母集団 PK 解析を実施した。主要目的は以下のとおりであった。

- 中等症から重症の活動期 UC 患者にグセルクマブを IV 及び SC 投与後の PK を明らかにする。
- 中等症から重症の活動期 UC 患者におけるグセルクマブの PK に顕著な影響を及ぼす可能性のある事前規定した共変量（中国人及び日本人を含む）の影響を特定し，定量化する。

UCO3001 試験の寛解導入試験及び寛解維持試験の Week M-44 までのデータを併合して母集団 PK 解析を実施した。母集団 PK 解析データセットに含まれる試験の PK 検体採取スケジュールは表 2.7.2-2 に示した。寛解導入試験のベースライン時の modified Mayo スコアが 5～9 で，グセルクマブの投与を 1 回以上受け，有効な PK 測定値が 1 点以上得られた被験者（PK 解析対象集団）を母集団 PK 解析の対象とした。

母集団 PK モデル構築に用いたデータ及び方法の詳細については，母集団 PK 解析報告書（M5.3.3.5.1/PopPK-ER report）に示す。

表 2.7.2-2 母集団 PK 解析データセットに含めた試験での PK 検体採取スケジュール

	Study Visit Time (Overall Time in Weeks from Week I-0 of Induction [a])														
	I-0 (0)[b]	I-4 (4)[b]	I-8 (8)[b]	I-12 (12)[d]	I-16 (16)	I-20 (20)	I-24 (24)[d]	M-0 (12/24)[d]	M-4 (16/28)	M-8 (20/32)	M-12 (24/36)	M-20 (32/44)	M-28 (40/52)	M-36 (48/60)	M-44 (56/68)
UCO3001 Induction 1 [c]	X	X	X	X	X	X	X	**NA**							
UCO3001 Induction 2 [c]	X	X	X	X	X	X	X	**NA**							
UCO3001 Maintenance	**NA**							X	X	X	X	X	X	X	X

[a] Overall time (in weeks) is calculated from the first guselkumab administration visit in the induction study. For the Maintenance Study, overall time was derived by adding 12 weeks (for those who were responders to guselkumab IV induction treatment at I-12 and who went on to Maintenance Study) or by adding 24 weeks (for guselkumab Week I-24 responders who received SC guselkumab at Weeks I-12, I-16, I-20 and became responders at Week I-24 before going into the Maintenance Study). For placebo nonresponders who received IV guselkumab at Weeks I-12, I-16, I-20, the Weeks I-12, I-16, I-20 visits are regarded as Weeks I-0, I-4, I-8, respectively, with respect to the overall time.
[b] Samples were obtained pre-administration and 1-hour post-administration
[c] One random PK sample collected between Week I-0 and Week I-12
[d] The sample at Week M-0 is the same as the sample as Weeks I-12 or I-24 where applicable

2.7.2.1.5.1 母集団 PK 解析で評価した内因性要因

人口統計学的特性，UC の疾患特性及び炎症バイオマーカー，腎機能（eGFR），臨床検査値，並びに免疫原性（ADA 陽性/陰性）が活動期 UC 患者におけるグセルクマブの PK の変動に及ぼす影響を評価した。クリアランス（CL）に対して評価した内因性共変量の一覧を表 2.7.2-3 に示した。体重については分布容積（V2 及び V3）への影響も評価した。

表 2.7.2-3 グセルクマブのクリアランスへの影響を評価した内因性要因

Category	Covariates [a]	Type
Demographic characteristics	Body weight, body surface area, age	Continuous
	Sex, ethnicity (including Japanese vs non-Japanese, Chinese vs non-Chinese)	Discrete
UC disease characteristics at baseline	Disease duration, modified baseline Mayo score, endoscopic subscore	Continuous
UC biomarkers at baseline	CRP, fecal calprotectin	Continuous
Renal function at baseline	baseline EGFR	Continuous
Laboratory characteristics at baseline	ALP, AST, ALT, serum albumin, total bilirubin, platelets, white blood cell count	Continuous
Immunogenicity	ADA status positive/negative	Discrete

[a] Measured at induction baseline.
Source: M5.3.3.5.1/PopPK-ER Report/Tab 4

2.7.2.1.5.2 母集団 PK 解析で評価した外因性要因

UC に対する前治療，併用薬（免疫調節薬及びコルチコステロイド），現在の喫煙状況及び糖尿病の病歴が活動期 UC 患者におけるグセルクマブの PK の変動に及ぼす影響を評価した。CL に対して評価した外因性共変量の一覧を表 2.7.2-4 に示した。

表 2.7.2-4 グセルクマブのクリアランスへの影響を評価した外因性要因

Category	Covariates [a]	Type
Prior UC treatment	ADT failure status, biologic failure status	Discrete
Concomitant medication	Immunomodulator use (ie, AZA, 6-MP, MTX), corticosteroid use	Discrete
Lifestyle	Current smoking status	Discrete
Comorbidities	Past/current history of diabetes	Discrete

[a] Measured at induction baseline.
Source: M5.3.3.5.1/PopPK-ER Report/Tab 4

2.7.2.1.6 曝露-反応関係

血清中グセルクマブ濃度と有効性との関係を，記述的比較及びモデリングアプローチを用いて検討した。E-R 解析で評価した有効性指標は，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あった。

E-R 解析の主要目的は以下のとおりであった。

- UC 患者に IV 投与による寛解導入療法及び SC 投与による維持療法を行ったときのグセルクマブの曝露量と臨床的有効性指標との関係を明らかにする。

- UC 患者での IV 投与による導入用量である 200 mg q4w の設定根拠となるエビデンスをモデル解析に基づき提供する。
- UC 患者での SC 投与による維持用量の選択をサポートする。
- 選択した共変量（中国人及び日本人を含む）の影響及び共変量に基づく用量補正の必要性を評価する。
- グセルクマブの曝露量と特定の安全性事象（感染症，重篤な感染症，SAE）又は肝機能検査値との潜在的な関連性を評価する。

全 3 試験（IS-1，IS-2 及び寛解維持試験）の E-R 解析の主要解析対象集団は，PK 及び有効性データが得られている，寛解導入試験のベースライン時の modified Mayo スコアが 5～9 のランダム化された被験者を解析対象とした。寛解導入試験及び寛解維持試験の主要評価項目の評価時点は，それぞれ Week I-12 及び Week M-44 であったため，これら 2 つの主要評価時点で E-R 解析を実施した。

E-R 解析で用いた共変量の一覧を表 2.7.2-5 に示す。

表 2.7.2-5 曝露-反応解析で評価した共変量

Category	Covariates	Type
Demographic characteristics	Baseline body weight; race and ethnicity (eg, Chinese, Japanese)[a]	Continuous
Baseline laboratory characteristics	Albumin at induction baseline	Continuous
Disease characteristics at induction baseline	Modified Mayo score; disease duration; CRP; fecal calprotectin	Continuous
	CRP (cutoff: 5 mg/L); ADT failure status; biologics-failure status; extent of disease	Discrete
Disease characteristics at maintenance baseline	CRP (cutoff: 3 mg/L); CRP (cutoff: 5 mg/L); fecal calprotectin (cutoff: 250 mg/kg); endoscopic healing status; clinical remission status	Discrete
Baseline concomitant medications	Immunomodulator use at induction baseline; corticosteroid use at induction baseline	Discrete

[a] Ethnicity variables (ie, Chinese vs non-Chinese and Japanese vs non-Japanese) were included to support regional regulatory submissions in Asia.
Source: M5.3.3.5.1/PopPK-ER Report/Tab 6

E-R 解析におけるすべての共変量の影響を，E_{max} モデルの切片（薬物曝露がない場合の有効性評価項目の反応），EC_{50}（最大薬物効果の 50%に相当する血清中濃度）及び E_{max}（最大薬物効果）パラメータを用いて評価した。

2.7.2.1.7 グセルクマブと CYP 基質との薬物相互作用

慢性炎症時のサイトカイン濃度の上昇は，肝及び腸管の代謝酵素 CYP の発現をダウンレギュレートすることが報告されている（Aitken 2006，Morgan 2009）。IL-23 阻害薬であるグセルクマブの投与によりサイトカイン濃度が正常化すると，CYP の発現が上昇し，低分子薬の曝露量が低下する可能性がある。そのため，グセルクマブ投与が CYP により代謝される低分子薬と臨床的に重要な DDI を引き起こす可能性について評価した。

文献情報及びグセルクマブ及びウステキヌマブ（抗 IL-12/23 mAb）での DDI 試験結果に基づき，IBD 患者でのグセルクマブの DDI の可能性をベドリズマブでの評価（Sun 2021）と同じ方法で体系的に評価した（M5.3.2.2.1/DDI report）。

2.7.2.1.8　免疫原性の解析

UCO3001 試験の寛解導入試験及び寛解維持試験における抗グセルクマブ抗体（ADA）の発現率及び抗体価，並びに ADA とグセルクマブの PK，有効性及び安全性への影響を 2.7.2.4.1 に示す。

2.7.2.1.9　バイオマーカー解析

UCO3001 試験 IS-1 の被験者の結腸組織及び血清検体を用いて探索的バイオマーカー解析を実施し，グセルクマブ又はプラセボを 12 週間投与後の薬力学的変化並びに疾患関連の分子及び細胞の変化を評価した。遺伝子及びタンパク発現に対する治験薬の影響を検討し，疾患状態及び治癒の組織学的評価のため，結腸組織生検検体を組織トランスクリプトミクスにより解析した。これらの解析の主な目的は，頑健な RNA 転写プロファイルを評価し，個々の転写産物と複合分子シグネチャーの検出及び細胞経路と治療効果及び臨床転帰との関連を明らかにし，UC における IL23 阻害の作用機序の詳細を検討することであった。

血清中バイオマーカー分析として血清検体を血清プロテオミクスによって分析し，炎症誘発及び抗炎症作用に関連するタンパクを測定した。本解析の目的は，UC 又はグセルクマブの作用機序に関連する生物学的反応と相関する可能性のあるプロテオミクスプロファイルの変化を評価することであった。

疾患又は作用機序に関連するバイオマーカー及びトランスクリプトームによる疾患プロファイルに対するグセルクマブの影響の概要を 2.7.2.4.2 に示し，詳細はバイオマーカー報告書（M5.3.4.2.1/BMR）に示す。

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1　UCO3001 寛解導入試験 1（IS-1；第 2b 相用量設定試験）

【5.3.5.1.1-1】【5.3.5.1.1-2】

IS-1 の主要目的は，中等症から重症の活動期 UC 患者を対象に寛解導入療法としてのグセルクマブの有効性及び安全性を評価すること，並びに第 3 相 IS-2 の寛解導入用量を選択するためにグセルクマブの用量反応を評価することであった。臨床薬理評価に関連する副次目的は，グセルクマブの PK，免疫原性及び PD（バイオマーカー）を評価することであった。

IS-1 のデザインの概略を図 2.7.2-2 に示す。被験者（328 例）を，グセルクマブ 200 mg IV，グセルクマブ 400 mg IV 又はプラセボ IV 投与群に 1:1:1 の割合でランダム化し，Week I-0，I-4 及び I-8 に治験薬を投与した。ベースライン時の modified Mayo スコアが 5～9 の被験者計 313 例が治験薬の投与を受けた。Week I-12 に被験者の clinical response を評価し，その後の治験薬投与は Week I-12 時点の clinical response の状態に基づいて決定した。

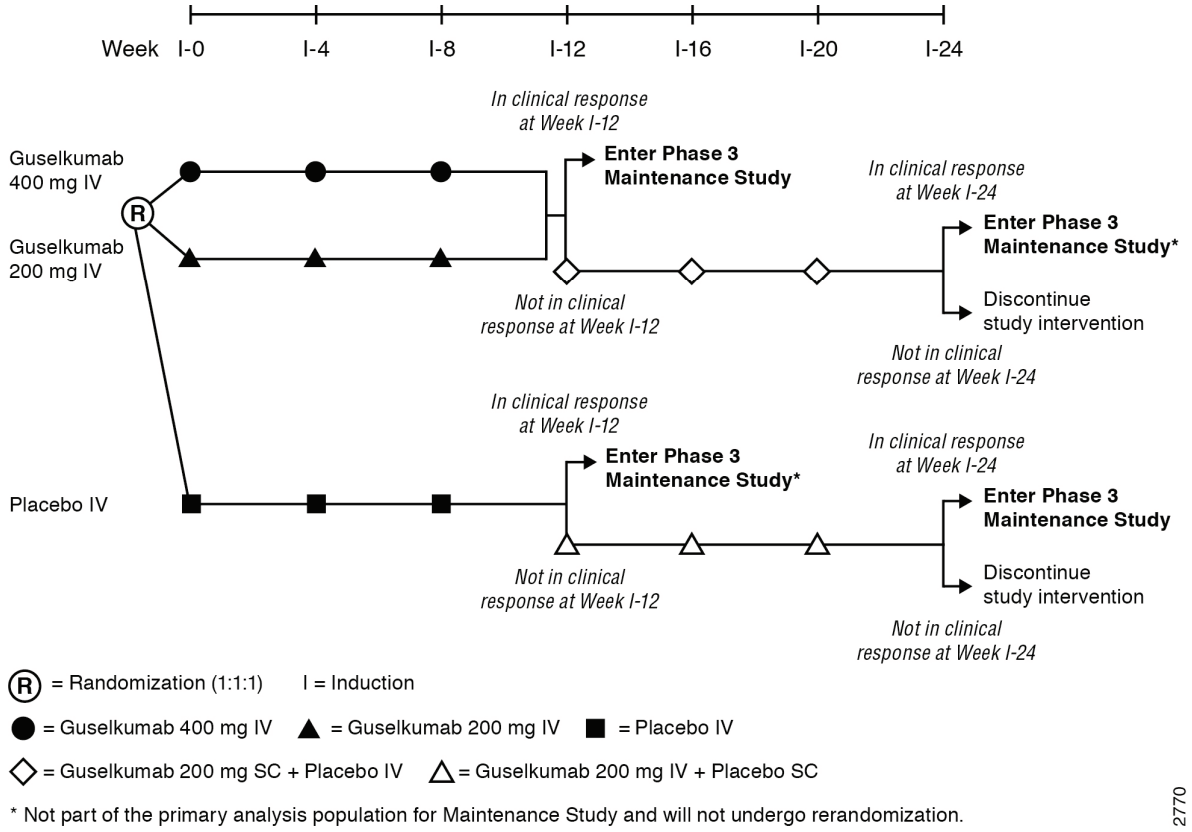
- グセルクマブ群の clinical responder（125 例：200 mg IV 群及び 400 mg IV 群でそれぞれ 60 例及び 65 例）及びプラセボ群の clinical responder（32 例）を寛解維持試験に組み入れた。
- グセルクマブ群の clinical non-responder は IS-1 で試験を継続し，Week I-12，I-16 及び I-20 にグセルクマブ 200 mg SC（及びプラセボ IV）の 3 回投与に切り替えた。
- プラセボ群の clinical non-responder は IS-1 で試験を継続したが，クロスオーバーしてグセルクマブ 200 mg IV（及びプラセボ SC）を Week I-12，I-16 及び I-20 に 3 回投与した。

Non-responder には盲検性を維持するため，上記のように治験薬を IV 及び SC 投与した。

Week I-12 の non-responder の clinical response を Week I-24 に再評価し，グセルクマブ群の clinical responder（49 例；200 mg IV 及び 400 mg IV 群のそれぞれ 27 例及び 22 例）及びプラセボ群のクロスオーバーでの clinical responder（49 例）が寛解維持試験に移行した（M5.3.5.1.1-1/CSR/Att TSIDS303）。

UC に対する薬物療法（5-ASA 製剤，経口コルチコステロイド，6-MP，AZA 又は MTX）は，いずれも IS-1 終了時まで一定用量を維持し，毒性又は医学的必要性により治験担当医師が必要と判断した場合にのみ，中止又は減量を可能とした。IS-1 の期間中に UC 特異的治療（又は制限/禁止された薬剤又は治療）の開始又は増量があった被験者は寛解維持試験への移行が禁止された。

図 2.7.2-2 UCO3001 寛解導入試験 1（第 2b 相寛解導入用量設定試験）の試験デザイン



Source: M5.3.5.1.1-1/CSR/Fig 2

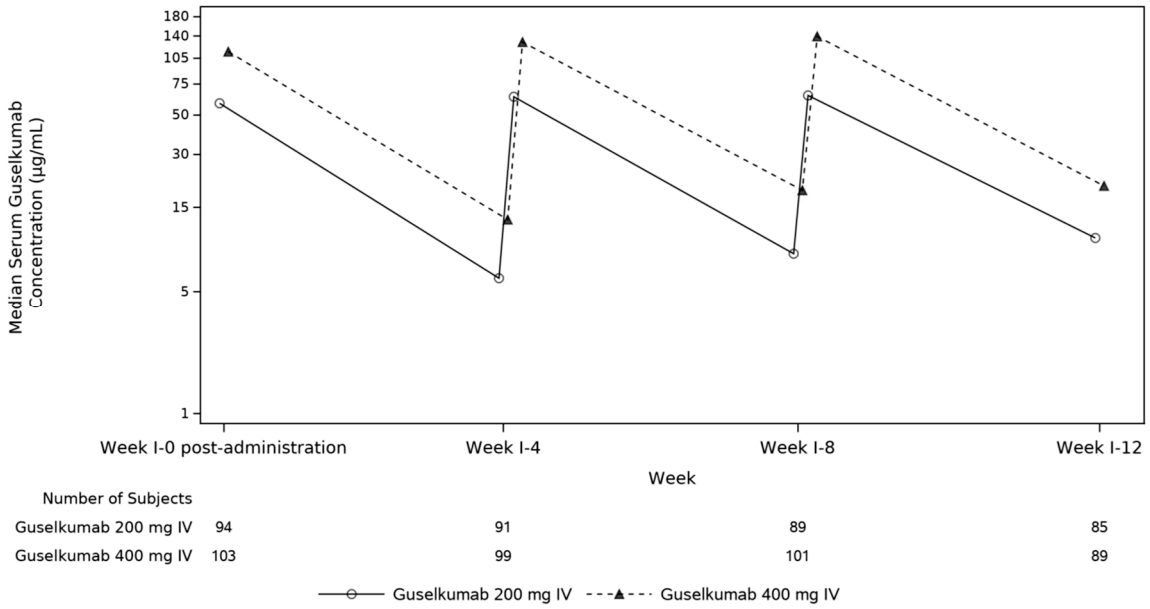
血清中グセルクマブ濃度及び抗グセルクマブ抗体は，12 週間の寛解導入期の規定の時点で採取した血液検体を用いて測定した。また，追加でグセルクマブを SC 投与した被験者については，Week I-24 まで血清中グセルクマブ濃度を測定した。

UCO3001 IS-1 試験の詳細及び結果は，CSR（M5.3.5.1.1-1/CSR，M5.3.5.1.1-2/CSR/Addendum）に記載した。

2.7.2.2.1.1　血清中グセルクマブ濃度推移

Week I-0，I-4 及び I-8 にグセルクマブ 200 mg IV 又は 400 mg IV を投与したとき，血清中グセルクマブ濃度の中央値は Week I-12 までの各時点でほぼ用量に比例して増加した（図 2.7.2-3）。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）における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（表 2.7.2-6）。IS-1 の主要有効性評価項目の評価時点である 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 IV 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（M5.3.5.1.1-2/CSR Addendum/Sec 5.3.1）。また，各時点での血清中グセルクマブ濃度の中央値は，日本人と全体集団で同程度であった（表 2.7.2-6）。ベースライン時の modified Mayo スコア 5～9 の集団でのこれらの結果は，modified Mayo スコア 4～9 の日本人（M5.3.5.4.1-1/TPKCONC301BJPN）及び全体集団（M5.3.5.1.1-2/CSR/Addendum/Att TPKCONC301BA）においても同様であった。

図 2.7.2-3 寛解導入試験 1 の Week I-12 までの血清中グセルクマブ濃度推移



Includes only participants with modified Mayo score 5-9 at induction baseline.
Concentrations below the lowest quantifiable concentration (ie, <0.01 µg/mL) were treated as zero in calculating the summary statistics.
Source: Mod 5.3.5.1.1-2/CSR/Addendum/Fig 1

表 2.7.2-6 寛解導入試験 1 の各時点での血清中グセルクマブ濃度の中央値
(日本人及び全体集団での解析)

	Japanese		Whole population	
	200 mg IV	400 mg IV	200 mg IV	400 mg IV
Week I-0, preadministration	0.00 (0.0; 0.0) n=12	0.00 (0.0; 0.0) n=15	0.00 (0.00; 0.00) n=98	0.00 (0.00; 0.00) n=106
Week I-0, 1 hour after IV administration	63.51 (52.03; 69.50) n=12	114.04 (100.19; 139.83) n=15	58.37 (49.63; 70.02) n=94	113.93 (94.53; 135.79) n=103
Week I-4, preadministration	5.22 (3.75; 9.11) n=12	15.41 (8.40; 17.58) n=15	5.99 (3.90; 7.91) n=91	12.83 (8.62; 16.46) n=99
Week I-4, 1 hour after IV administration	70.89 (56.48; 82.82) n=12	120.38 (104.76; 145.20) n=15	63.54 (55.84; 78.36) n=91	129.31 (103.05; 155.40) n=99
Week I-8, preadministration	7.92 (5.68; 12.77) n=12	19.03 (14.60; 29.48) n=15	8.22 (5.80; 11.39) n=89	18.74 (12.90; 24.27) n=101
Week I-8, 1 hour after IV administration	71.53 (59.47; 84.98) n=12	138.11 (103.96; 171.85) n=15	64.57 (56.76; 76.53) n=85	139.66 (106.33; 167.10) n=99
Week I-12[a]	9.22 (5.97; 12.36) n=11	19.60 (16.91; 29.10) n=13	10.09 (6.50; 14.75) n=85	19.87 (12.95; 27.50) n=89

Each value represents median (IQ range).
Includes only participants with modified Mayo score 5-9 at induction baseline.
Concentrations below the lowest quantifiable concentration (ie, <0.01 µg/mL) were treated as zero in calculating the summary statistics.
[a] Includes data for participants who did not receive study agent administration at Week I-12 and preadministration results for those who received treatment at Week I-12.
Source: M5.3.5.1.1-2/CSR/Addendum/Att TPKCONC301AA, M5.3.5.4.1-1/TPKCONC301AJPN,

2.7.2.2.1.2 ベースライン体重別の Week I-12 までの血清中グセルクマブ濃度

Week I-12 までの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 200 mg IV 群における Week I-12 のグセルクマブのトラフ濃度の中央値は，ベースライン時の体重が第 1 四分位から第 4 四分位（それぞれ 55.8 kg 以下，55.8 kg 超 68.6 kg 以下，68.6 kg 超 82.0 kg 以下及び 82.0 kg 超）でそれぞれ 14.2 μg/mL，9.1 μg/mL，7.6 μg/mL 及び 10.7 μg/mL であった（M5.3.5.1.1-2/CSR/Addendum/Sec 5.3.2, Att TPKCONC303AA）。

グセルクマブ 400 mg IV 群でも，Week I-12 までの血清中グセルクマブ濃度の中央値とベースライン時の体重には，200 mg IV 群と同様の結果が認められた。（M5.3.5.1.1-2/CSR/Addendum/Sec 5.3.2, Att TPKCONC303BA）。

2.7.2.2.1.3 Week I-12 clinical non-responder における Week I-24 までの血清中グセルクマブ濃度

グセルクマブ群の Week I-12 の clinical non-responder において，グセルクマブ 200 mg IV→200 mg SC 群及びグセルクマブ 400 mg IV→200 mg SC 群では，Week I-24 の血清中グセルクマブ濃度の中央値はそれぞれ 7.7 μg/mL 及び 9.5 μg/mL であった。Week I-12，I-16 及び I-20 にグセルクマブ 200 mg を SC 投与することにより，持続的な薬物曝露が得られた。（M5.3.5.1.1-2/CSR/Addendum/Sec 5.3.5, Att TPKCONC302A）。

グセルクマブ 200 mg IV 及び 400 mg IV 群のいずれにおいても，Week I-12 の clinical non-responder では， clinical responder と比較して，血清中グセルクマブ濃度の中央値が低値を示す傾向が認められた。グセルクマブ 200 mg IV 群では，Week I-12 の血清中グセルクマブ濃度の中央値は，clinical non-responder では 7.6 μg/mL であったのに対し，clinical responder では 11.0 μg/mL であった。同様に，グセルクマブ 400 mg IV 群では，Week I-12 の血清中グセルクマブ濃度の中央値は，clinical non-responder では 14.5 μg/mL，clinical responder では 24.4 μg/mL であった（M5.3.5.1.1-2/CSR/Addendum/Sec 5.3.6, Att TPKCONC301CA, Att TPKCONC302A）。

2.7.2.2.2 UCO3001 寛解導入試験 2（IS-2；第 3 相寛解導入試験）

【5.3.5.1.1-3】

IS-2 の主要目的は，中等症から重症の活動期 UC 患者における寛解導入療法としてのグセルクマブの有効性及び安全性を確認することであった。臨床薬理評価に関連する副次目的は，グセルクマブの PK，免疫原性及び PD を評価することであった。

IS-2 のデザインの概略を図 2.7.2-4 に示す。IS-2 の試験対象集団及び試験デザインは，グセルクマブの導入用量が 200 mg のみであったことを除き，第 2b 相パートの IS-1 と同一であった。被験者（736 例）をグセルクマブ 200 mg IV 又はプラセボ IV 投与に 3:2 の割合でランダムに割り付けた。ベースライン時の modified Mayo スコアが 5～9 の計 701 例に以下のように治験薬を投与した。

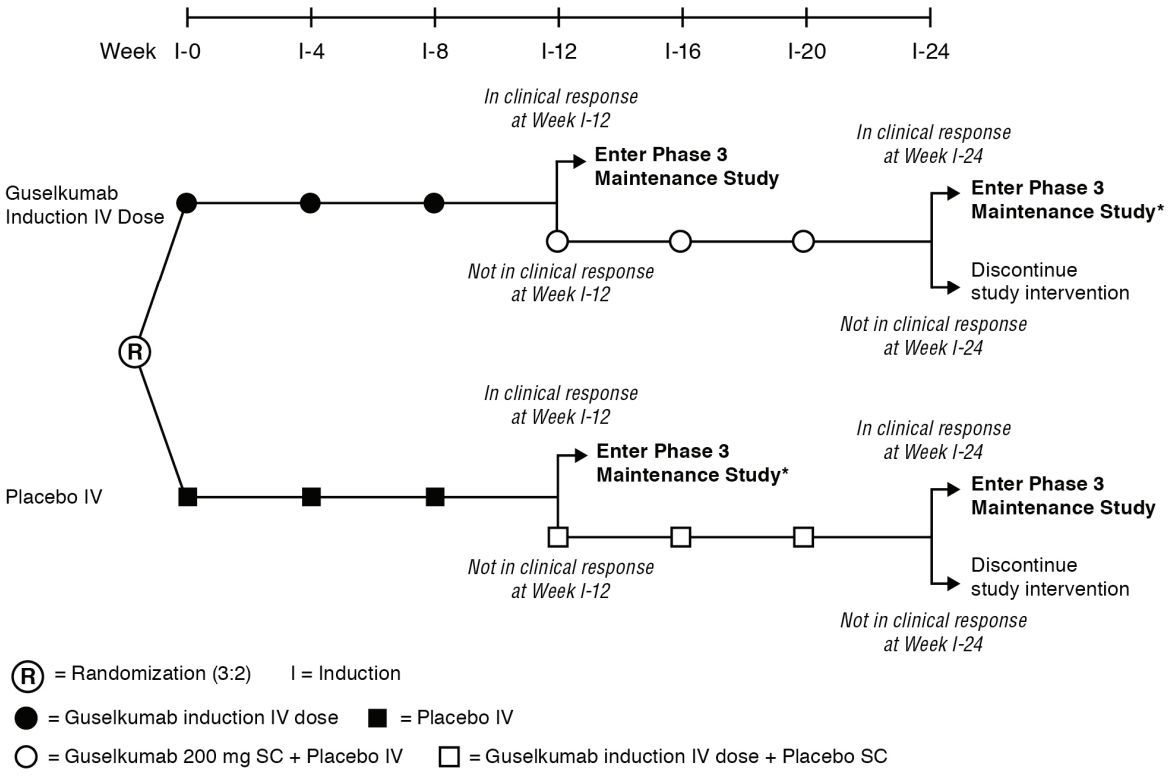
- グセルクマブ 200 mg IV を Week I-0，I-4 及び I-8 に投与（421 例）
- プラセボ IV を Week I-0，I-4 及び I-8 に投与（280 例）

UC に対する薬物療法（5-ASA 製剤，経口コルチコステロイド，6-MP，AZA 又は MTX）は，いずれも IS-2 終了時まで一定用量を維持し，毒性又は医学的必要性により治験担当医師が必要と判断した場合にのみ，中止又は減量を可能とした。IS-2 の期間中に UC 特異的治療（又は制限/禁止された薬剤又は治療）の開始又は増量があった被験者は寛解維持試験への移行が禁止された。

Week I-12 に clinical response を評価し，その後の治験薬投与は，IS-1 と同様に Week I-12 での被験者の clinical response の状態により決定した。

Week I-24 に，Week I-12 で non-responder であった被験者について臨床効果を再評価し，グセルクマブ群の Week I-24 で clinical response が認められたすべての被験者（74 例）及びプラセボ群のクロスオーバー被験者で clinical response が認められたすべての被験者（120 例）を寛解維持試験に組み入れた（M5.3.5.1.1-3/CSR/Att TSIDS503）。

図 2.7.2-4 UCO3001 寛解導入試験 2（第 3 相寛解導入試験）の試験デザイン



* Not part of the primary analysis population for Maintenance Study and will not undergo rerandomization.

Source: M5.3.5.1.1-3/CSR/Fig 2

血清中グセルクマブ濃度及び抗グセルクマブ抗体は，12 週間の寛解導入期の規定の時点で採取した血液検体を用いて測定した。また，追加でグセルクマブを SC 投与した被験者については，Week I-24 まで血清中グセルクマブ濃度を測定した。

IS-2 の詳細及び結果は，CSR（M5.3.5.1.1-3/CSR）に記載する。

2.7.2.2.2.1 Week I-12 までの血清中グセルクマブ濃度

グセルクマブ 200 mg IV を Week I-0，I-4 及び I-8 に投与したとき，IV 投与 1 時間後の血清中グセルクマブ濃度の中央値はそれぞれ 60.1 μg/mL，65.4 μg/mL 及び 66.6 μg/mL であった（表 2.7.2-7）。IS-2 の主要有効性評価時点である Week I-12 の血清中グセルクマブのトラフ濃度の中央値は 9.4 μg/mL であった（M5.3.5.1.1-2/CSR/Sec 5.3.1, Att TPKCON501A）。

また，各時点での血清中グセルクマブ濃度の中央値は，日本人と全体集団で同程度であった（表 2.7.2-7）。ベースライン時の modified Mayo スコア 5～9 の集団でのこれらの結果は，modified Mayo スコア 4～9 の日本人（付録 22）及び全体集団（付録 23）においても同様であった。

表 2.7.2-7 寛解導入試験 2 の各時点での血清中グセルクマブ濃度の中央値
(日本人及び全体集団での解析)

	Japanese 200 mg IV	Whole population 200 mg IV
Week I-0, preadministration	0.00 (0.00; 0.00) n=33	0.00 (0.00; 0.00) n=416
Week I-0, 1 hour after IV administration	61.76 (58.02; 68.08) n=33	60.08 (52.74; 71.13) n=389
Week I-4, preadministration	7.13 (4.43; 9.32) n=33	5.74 (3.85; 8.24) n=376
Week I-4, 1 hour after IV administration	65.13 (60.12; 75.65) n=33	65.40 (55.00; 77.79) n=389
Week I-8, preadministration	8.77 (4.87; 11.47) n=32	8.06 (5.29; 11.29) n=366
Week I-8, 1 hour after IV administration	69.59 (64.12; 78.76) n=32	66.64 (56.21; 79.33) n=376
Week I-12[a]	11.08 (6.52; 14.96) n=32	9.35 (6.25; 13.38) n=336

Each value represents median (IQ range).
Includes only participants with modified Mayo score 5-9 at induction baseline.
Concentrations below the lowest quantifiable concentration (ie, <0.01 μg/mL) were treated as zero in calculating the summary statistics.
[a] Includes data for participants who did not receive study agent administration at Week I-12 and preadministration results for those who received treatment at Week I-12.
Source: M5.3.5.1.1-3/Att TPKCONC501A, M5.3.5.4.1-2/TPKCONC501AJPN

2.7.2.2.2.2 ベースライン体重別の Week I-12 までの血清中グセルクマブ濃度

Week I-0，I-4 及び I-8 にグセルクマブ 200 mg を IV 投与したとき，Week I-12 までの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。Week I-12 のトラフ濃度の中央値は，ベースライン時の体重が第 1 四分位から第 4 四分位（それぞれ 60.0 kg 以下，60.0 kg 超 71.3 kg 以下，71.3 kg 超 83.7 kg 以下及び 83.7 kg 超）でそれぞれ 11.3 μg/mL，10.8 μg/mL，8.5 μg/mL 及び 7.2 μg/mL であった（M5.3.5.1.1-3/CSR/Att TPKCONC504）。

2.7.2.2.2.3 Week I-12 clinical non-responder における Week I-24 までの血清中グセルクマブ濃度

グセルクマブ群の Week I-12 clinical non-responder（200 mg IV→200 mg SC 投与）では，Week I-24 の血清中グセルクマブ濃度の中央値は 6.9 μg/mL であった。Week I-12，I-16 及び I-20 にグセル

クマブ 200 mg SC を追加投与することで，被験者に持続的な薬物曝露が得られた（M5.3.5.1.1-3/CSR/Sec 5.3.3, Att TPKCONC502）。

Week I-12 に clinical response が認められなかった被験者の血清中グセルクマブ濃度の中央値は，Week I-12 に clinical response が認められた被験者と比較して低値を示す傾向が認められた。グセルクマブ 200 mg IV 群では，Week I-12 に clinical response が認められなかった被験者での Week I-12 の血清中グセルクマブ濃度の中央値は 7.4 μg/mL であったのに対し，clinical response が認められた被験者では 10.5 μg/mL であった（M5.3.5.1.1-3/Att TPKCONC502）。

2.7.2.2.3　寛解維持試験（第 3 相寛解維持試験）

【5.3.5.1.1-4】

寛解維持試験の主要目的は，IS-1 又は IS-2 の Week I-24 までにグセルクマブ投与により clinical response が認められた中等症から重症の活動期 UC 患者を対象として，グセルクマブの維持療法の有効性及び安全性を評価することであった。臨床薬理評価に関連する副次目的は，グセルクマブの PK，免疫原性及び PD を評価することであった。

寛解維持試験の試験デザインの概略を図 2.7.2-5 に示す。IS-1（267 例）又は IS-2（579 例）を完了し，導入療法により clinical response が得られた計 805 例を寛解維持試験に組み入れた。

主要解析対象集団は，寛解導入試験のベースライン時の modified Mayo スコアが 5～9 で，寛解導入試験の Week I-12 clinical responder 又はプラセボからクロスオーバー後 Week I-24 に clinical responder であった計 568 例であった。これらの被験者を以下のいずれかの群に 1:1:1 の比でランダムに割り付けた。

- グセルクマブ 200 mg SC q4w 群（190 例）
- グセルクマブ 100 mg SC q8w 群（プラセボ SC q8w を交互に投与，188 例）
- プラセボ SC q4w 群（190 例）

グセルクマブ 100 mg SC q8w 群の被験者には，盲検性を維持するため，規定の来院時にプラセボ SC 投与 1 回及びグセルクマブ 100 mg SC 投与 1 回又はプラセボ SC 投与を 2 回実施した。

グセルクマブ 100 mg SC q8w 群の最初の維持用量は Week M-4 に投与し，200 mg SC q4w 群の最初の維持用量は Week M-0 に投与した。

IS-1 又は IS-2 のグセルクマブ Week I-24 responder 及び Week I-12 のプラセボ responder も寛解維持試験に移行したが，ランダム化は行わなかった。グセルクマブ Week I-24 responder（寛解導入試験のベースライン時に modified Mayo スコアが 5～9 である 123 例）は，グセルクマブ 200 mg SC q4w 投与による維持投与を開始した。寛解導入試験のプラセボ群の responder（114 例）は，維持療法として引き続きプラセボ SC q4w を投与した。

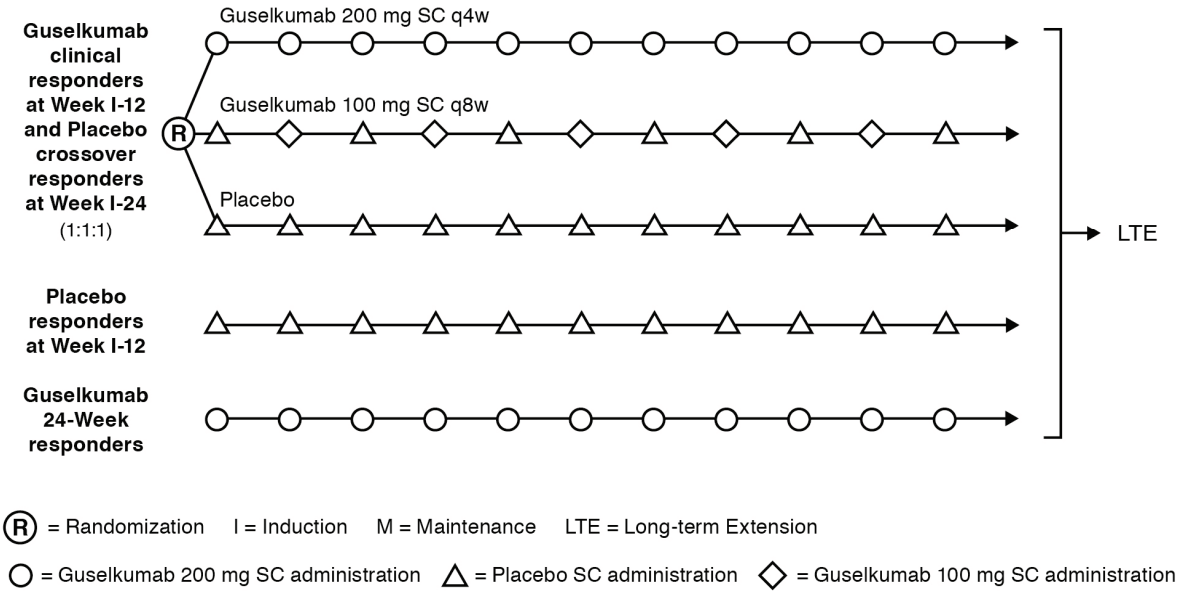
寛解維持試験中にランダム化され，clinical response の消失の基準【M2.7.3.1.1.1(3)】に合致した被験者（118 例）は，Week M-8 以降，単盲検下で以下に示す用量調節を行った（M5.3.5.1.1-4/CSR/Sec 3.1.1.1 及び Sec 4.6）。

- グセルクマブ 200 mg SC q4w 群：グセルクマブ 200 mg SC q4w の投与を継続（みかけの用量調節：30 例）

・ グセルクマブ 100 mg SC q8w 群：グセルクマブ 200 mg SC q4w 投与に切り替え（19 例）

・ プラセボ SC 群：グセルクマブ 200 mg SC q4w 投与に切り替え（69 例）

図 2.7.2-5 UCO3001 寛解維持試験（第 3 相寛解維持試験）の試験デザイン



Guselkumab 24-Week responders: Participants initially randomized to guselkumab who are not in clinical response at Week I-12 who then receive 3 doses of guselkumab 200 mg SC and achieve clinical response at Week I-24.
Placebo crossover responders: Participants initially randomized to placebo who are not in clinical response at Week I-12 who then crossover to guselkumab induction IV dose treatment and achieve clinical response at Week I-24.

Source: M5.3.5.1.1-4/CSR/Fig 2

Week M-44 までの規定の時点で採取した血液検体を用いて血清中グセルクマブ濃度及び抗グセルクマブ抗体を測定した。

寛解維持試験の詳細及び結果は，CSR（M5.3.5.1.1-4/CSR）に記載した。

2.7.2.2.3.1 Week M-44 までの血清中グセルクマブ濃度

寛解維持試験中にグセルクマブの SC 投与を受けた被験者は，プラセボの SC 投与を受けた被験者とは対照的に血清中グセルクマブの濃度が Week M-44 まで持続した（図 2.7.2-6，表 2.7.2-8）。グセルクマブ 200 mg SC q4w 群又は 100 mg SC q8w 群にランダム化された被験者の血清中グセルクマブ濃度の中央値は，Week M-44 まで検出限界を上回る値で推移した。Week M-0 の血清中グセルクマブ濃度の中央値は，200 mg SC q4w，100 mg SC q8w 及びプラセボ SC 群でそれぞれ 11.1 μg/mL，11.8 μg/mL 及び 10.9 μg/mL であった（表 2.7.2-8）。

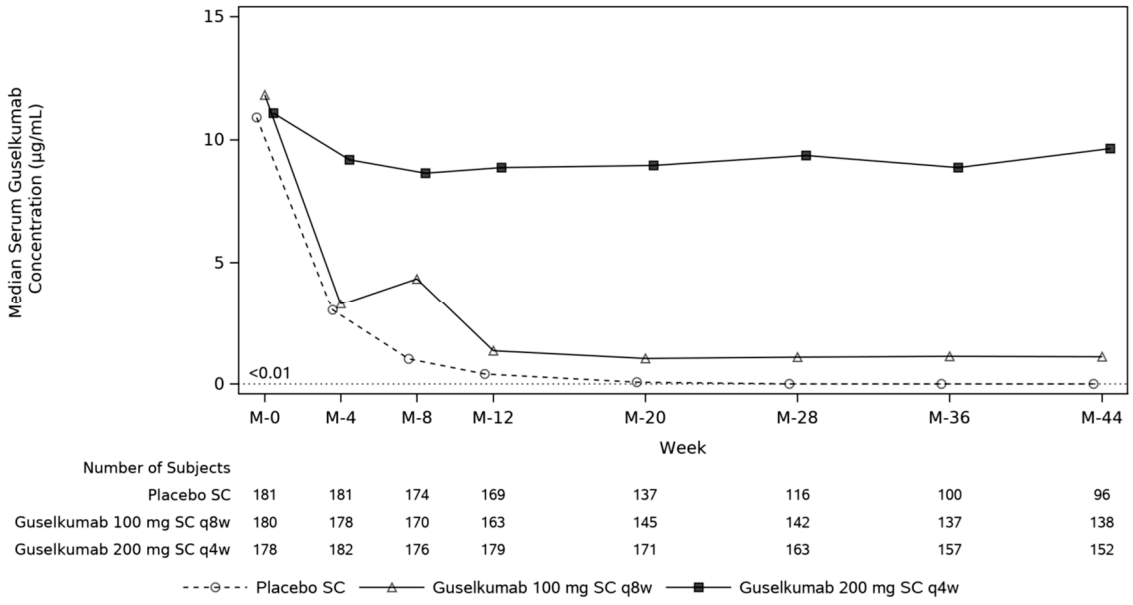
グセルクマブ 200 mg SC q4w 及び 100 mg SC q8w 投与による維持療法後の血清中グセルクマブ濃度は，それぞれ Week M-8 及び Week M-12 に定常状態に達した（図 2.7.2-6）。200 mg SC q4w の定常状態における血清中グセルクマブのトラフ濃度（Week M-8，M-12，M-20，M-28，M-36 及び M-44）の中央値は，8.63～9.65 μg/mL の範囲であった。100 mg SC q8w では，定常状態における血清中グセルクマブのトラフ濃度（Week M-12，M-20，M-28，M-36 及び M-44）の中央値は

1.04～1.35 μg/mL の範囲であった（表 2.7.2-8）。グセルクマブ 200 mg SC q4w の定常状態でのトラフ濃度の中央値は，100 mg SC q8w の約 8 倍であった。Week M-44 の血清中グセルクマブ濃度の中央値は，200 mg SC q4w で 9.65 μg/mL，100 mg SC q8w では 1.10 μg/mL であった（表 2.7.2-8）。

寛解維持試験の血清中グセルクマブ濃度に対する異なる IV 寛解導入用量の影響は，経時的に減少した。プラセボ SC 群にランダム化された被験者では，血清中グセルクマブ濃度の中央値は，寛解導入試験でグセルクマブ 400 mg IV 投与を受けた被験者では Week M-36 までに，グセルクマブ 200 mg IV 投与を受けた被験者では Week M-28 までに定量下限未満に低下した（M5.3.5.1.1-4/CSR/Sec 5.3.2.1.1）。

また，各時点での血清中グセルクマブ濃度の中央値は，日本人と全体集団で同程度であった（表 2.7.2-8）。寛解導入試験のベースライン時の modified Mayo スコア 5～9 の集団でのこれらの結果は，modified Mayo スコア 4～9 の日本人（M5.3.5.4.1-3/TPKCONC601CJPN）及び全体集団（M5.3.5.1.1-4/CSR/Att TPKCONC601C）においても同様であった。

図 2.7.2-6 寛解維持試験での Week M-44 までの血清中グセルクマブ濃度推移



Includes only participants with modified Mayo score 5-9 at induction baseline.
(1) Data after dose adjustment were excluded for participants who received an increased dose at the time of dose adjustment.
(2) Concentrations below the lowest quantifiable concentration (ie, <0.01 μg/mL) were treated as zero in calculating the summary statistics.
Source: M5.3.5.1.1-4/CSR/Fig 17

表 2.7.2-8 寛解維持試験の各時点での血清中グセルクマブ濃度の中央値
(日本人及び全体集団での解析)

	Japanese			Whole population		
	Placebo SC[a]	100 mg SC q8w	200 mg SC q4w	Placebo SC[a]	100 mg SC q8w	200 mg SC q4w
Week M-0	12.48 (8.75; 15.88) n=14	15.24 (12.31; 19.03) n=14	14.55 (6.97; 21.02) n=24	10.91 (7.80; 14.96) n=181	11.82 (7.26; 16.61) n=180	11.08 (7.23; 15.90) n=178

	Japanese			Whole population		
	Placebo SC[a]	100 mg SC q8w	200 mg SC q4w	Placebo SC[a]	100 mg SC q8w	200 mg SC q4w
Week M-4	3.10 (1.86; 4.95)) n=14	4.58 (3.22; 6.78) n=14	9.26 (5.98; 16.15) n=24	3.02 (1.67; 4.88) n=181	3.29 (1.75; 5.95) n=178	9.18 (6.27; 14.04) n=182
Week M-8	1.18 (0.61; 2.17) n=14	4.48 (3.56; 6.85) n=14	10.51 (6.40; 15.45) n=24	1.03 (0.54; 1.68) n=174	4.34 (2.76; 6.07) n=170	8.63 (6.37; 12.66) n=176
Week M-12	0.47 (0.23; 0.77) n=13	1.45 (1.10; 2.32) n=14	9.48 (5.57; 15.88) n=24	0.41 (0.19; 0.75) n=169	1.35 (0.82; 2.28) n=163	8.87 (5.45; 12.88) n=179
Week M-20	0.07 (0.01; 0.21) n=11	1.26 (0.93; 1.79) n=14	8.31 (4.83; 15.07) n=22	0.07 (0.02; 0.16) n=137	1.04 (0.72; 1.71) n=145	8.95 (6.02; 13.70) n=171
Week M-28	0.02 (0.00; 0.04) n=9	1.46 (0.86; 1.79) n=14	8.76 (5.68; 15.99) n=24	0.00 (0.00; 0.03) n=116	1.10 (0.73; 1.72) n=142	9.36 (6.34; 13.64) n=163
Week M-36	0.00 (0.00; 0.00) n=8	1.24 (0.65; 1.44) n=14	9.66 (4.93; 15.76) n=24	0.00 (0.00; 0.00) n=100	1.13 (0.68; 1.61) n=137	8.88 (6.06; 13.46) n=157
Week M-44	0.00 (0.00; 0.00) n=8	1.20 (0.77; 2.36) n=14	7.89 (4.59; 17.07) n=23	0.00 (0.00; 0.00) n=96	1.10 (0.72; 1.84) n=138	9.65 (6.62; 12.92) n=152

Each value represents median (IQ range).
Includes only subjects with modified Mayo score 5-9 at induction baseline.
Data after dose adjustment were excluded for participants who received an increased dose at the time of dose adjustment.
Concentrations below the lowest quantifiable concentration (ie, <0.01 µg/mL) were treated as zero in calculating the summary statistics.
[a] Participants who were in clinical response to guselkumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
Source: M5.3.5.1.1-4/CSR/Tab 18, Att TPKCONC601B, M5.3.5.4.1-3/TPKCONC601AJPN

2.7.2.2.3.2 ベースライン体重別の Week M-44 までの血清中グセルクマブ濃度

維持用量のグセルクマブを SC 投与したときの血清中グセルクマブのトラフ濃度は，各グセルクマブ投与群で体重の増加に伴って低下する傾向が認められた。Week M-4 からグセルクマブ 100 mg SC q8w を投与したとき，寛解導入試験のベースライン時の体重の各四分位（58.2 kg 未満，58.2 kg 以上 68.75 kg 未満，68.75 kg 以上 83.5 kg 未満及び 83.5 kg 以上）での Week M-44 の血清中グセルクマブのトラフ濃度の中央値は，それぞれ 1.84 µg/mL，1.23 µg/mL，1.00 µg/mL 及び 0.77 µg/mL であった。200 mg SC q4w でも同様の傾向が認められた（M5.3.5.1.1-4/Sec 5.3.2.1.3, Att TPCONC603A 及び Att TPCONC603B）。

2.7.2.2.3.3 用量調節した被験者での Week M-44 までの血清中グセルクマブ濃度

グセルクマブ 100 mg SC q8w 群にランダム化された被験者では，用量調節基準（clinical response 消失基準）に合致した被験者の血清中グセルクマブ濃度は基準に合致しなかった被験者と比較して低かった。Week M-0 の血清中グセルクマブ濃度の中央値は，100 mg SC q8w から 200 mg SC q4w SC 投与に用量調節した被験者（19 例）では 8.16 µg/mL であったのに対し，100 mg SC q8w から用量調節しなかった被験者（161 例）では 12.5 µg/mL であった（M5.3.5.1.1-4/CSR/Sec 5.3.2.1.2.1, Att TPKCONC606, Att TPKCONC607）。これら 2 つの部分集団では，Week M-12 までに同様のパターンが認められた。Week M-12 の定常状態における血清中濃度の中央値は，用量調節を行った被験者（14 例）の方が用量調節を行わなかった被験者（149 例）よりも約 50%低かった（0.70 µg/mL 及び 1.41 µg/mL）。用量調節を行った被験者の大多数は Week M-12 ま

でに用量を増量していたため，Week M-12 以降の比較は行っていない（M5.3.5.1.1-4/CSR/Sec 5.3.2.1.2.1）。

血清中グセルクマブ濃度は，グセルクマブ 100 mg SC q8w 投与からグセルクマブ 200 mg SC q4w 投与への用量調節後に増加した。これらの被験者の平均トラフ濃度の中央値は，用量調節前の 0.73 μg/mL から用量調節後に 6.51 μg/mL に増加した（M5.3.5.1.1-4/Att TPKCONC608）。

一方で，グセルクマブ 200 mg SC q4w 群にランダム化された被験者の血清中グセルクマブ濃度は，用量調節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同程度であった。Week M-12 から M-44 までにみかけ上の用量調節を行った被験者の血清中グセルクマブ濃度の中央値は 8.38 ～9.68 μg/mL であり，用量調節基準に合致しなかった被験者の 8.68 ～9.68 μg/mL と同程度であった（M5.3.5.1.1-4/CSR/Sec 5.3.2.1.2.2）。

プラセボ群にランダム化された被験者では，プラセボ SC からグセルクマブ 200 mg SC q4w への用量調節後，血清中グセルクマブ濃度は増加した。血清中グセルクマブの平均トラフ濃度の中央値は 0.17 μg/mL から 7.84 μg/mL に増加した（M5.3.5.1.1-4/CSR/Sec 5.3.2.1.2.3, Att TPKCONC608）。

2.7.2.2.3.4　Week I-24 responder の Week M-44 までの血清中グセルクマブ濃度

グセルクマブ 200 mg IV 又は 400 mg IV での寛解導入療法後の Week I-12 時点に clinical response が認められなかった被験者は，IS-1 又は IS-2 の Week I-12，I-16 及び I-20 にグセルクマブ 200 mg SC q4w の追加投与を受けた。Week I-24 時点に clinical response が認められた被験者（グセルクマブ Week I-24 clinical responder）は，寛解維持試験中もグセルクマブ 200 mg SC q4w 投与を継続した。したがって，寛解導入試験の Week I-24 は，グセルクマブの Week I-24 clinical responder の寛解維持試験の Week M-0 に相当する。

グセルクマブ Week I-24 clinical responder では，血清中グセルクマブ濃度は Week M-0 に定常状態に達したと考えられた。Week I-24 clinical responder に寛解維持試験でグセルクマブを 200 mg SC q4w で投与したとき，血清中グセルクマブのトラフ濃度の中央値は 6.97～8.64 μg/mL であった（M5.3.5.1.1-4/CSR/Sec 5.3.2.2）。

Week I-24 clinical responder にグセルクマブ 200 mg SC q4w で投与したときの血清中グセルクマブ濃度を IV 寛解導入試験の Week I-12 時点の clinical responder と比較した。寛解維持試験において，グセルクマブ 200 mg SC q4w にランダム化された被験者は，概ね Week M-8 にグセルクマブの定常状態に達し，その時点までに寛解導入用量の影響は消失したことから，Week M-8 以降の血清中グセルクマブ濃度を比較した。Week M-8 から M-44 までの血清中グセルクマブのトラフ濃度の中央値は，グセルクマブ寛解導入 clinical responder では 8.63 ～9.65 μg/mL であったのに対し，Week I-24 clinical responder では 7.50 ～8.64 μg/mL であった（M5.3.5.1.1-4/CSR/Sec 5.3.2.2）。

2.7.2.2.4　CRD1002 試験

【5.3.3.1.1】

本試験は，日本人の健康男性被験者に，グセルクマブ 200 mg，600 mg 及び 1200 mg を単回 IV 投与したときの安全性，忍容性及び PK を評価する，二重盲検，プラセボ対照，ランダム化試験であった。

本試験には日本人被験者 24 例を組み入れた。以下に示す 3 つの用量コホートに 8 例ずつ，各コホートでグセルクマブ群又はプラセボ群に 3:1 の比でランダムに割り付けた（グセルクマブ群 6 例，プラセボ群 2 例）。

- コホート 1：グセルクマブ 200 mg 又は対応するプラセボ
- コホート 2：グセルクマブ 600 mg 又は対応するプラセボ
- コホート 3：グセルクマブ 1200 mg 又は対応するプラセボ

適格な被験者は，8 時間以上の絶食の後，ベースラインの安全性評価のため Day -1 に治験実施医療機関に入院した。

Day 1 に治験薬を投与された後，被験者は Day 4 まで治験実施医療機関に入院した。その後，Day 113 まで通院し，安全性，忍容性，PK 及び免疫原性の評価を受けた。

2.7.2.2.4.1　治験対象集団

本試験は日本人健康男性被験者を対象とした。24 例を組み入れ，18 例をグセルクマブ群（200, 600 又は 1200 mg を各 6 例に投与）に，6 例をプラセボ群にランダムに割り付けた。全 24 例にグセルクマブ又はプラセボを単回 IV 投与し，23 例が試験を完了した。治験薬を投与した 24 例全例を安全性解析対象集団とし，グセルクマブを投与した 18 例を PK 及び免疫原性解析対象集団とした。

グセルクマブ 1200 mg 群の 1 例（4.2%）が Day 120 に追跡不能のため試験を中止した。中止前の被験者に AE は認められず，中止時点で被験者の盲検解除は行われなかった。

ベースラインの人口統計学的特性は投与群間でおおむね類似していた。年齢［平均値（標準偏差），以下同様］は 30.7（9.14）歳（範囲：20～47 歳），体重は 64.4（6.54）kg（範囲：54～79 kg），BMI は 22.2（1.71）kg/m^2（範囲：19～25 kg/m^2）であった。

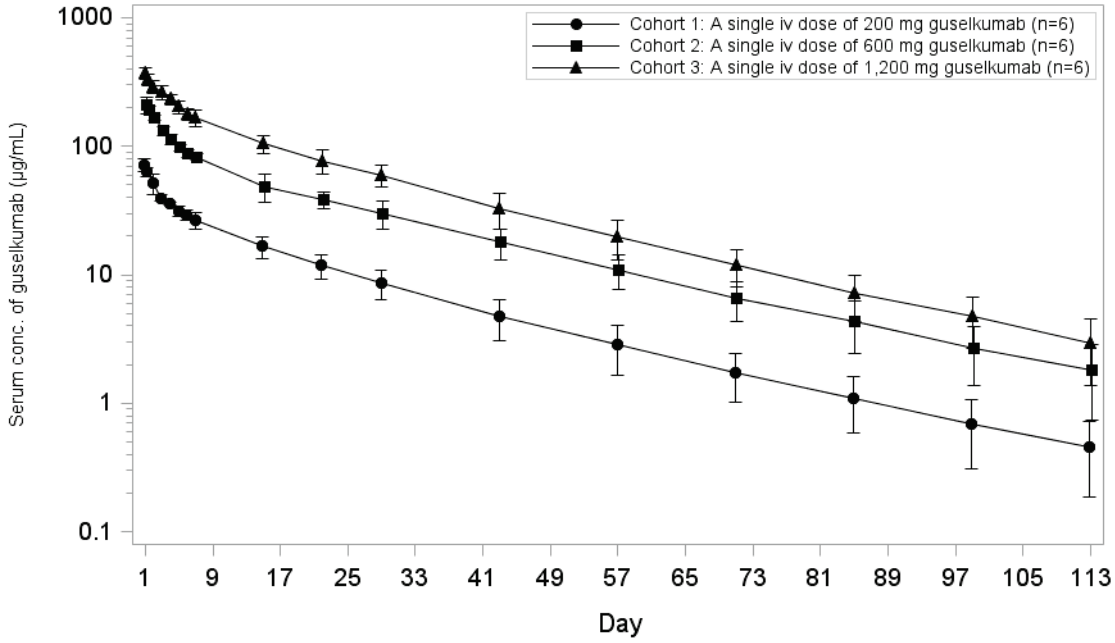
試験期間中に治験実施計画書からの重大な逸脱が報告された被験者はいなかった。全ての被験者が治験実施計画書に記載された予定スケジュールに従って治験薬を投与された。

2.7.2.2.4.2　薬物動態の結果

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，平均血清中グセルクマブ濃度は，全てのコホートで投与終了時に最高値を示した後，徐々に低下した（図 2.7.2-7）。

AUC は用量に比例して増加した。C_{max} は 200 mg 及び 600 mg IV では用量比に伴う増加を示し，1200 mg IV では用量比をわずかに下回る増加を示した。$t_{1/2}$ の平均値は 18.4～20.0 日で全ての用量で同程度であった。CL，V_z 及び V_{ss} の平均値は全ての用量で同程度であり，それぞれ 232～259 mL/day，6392～6716 mL 及び 5584～5719 mL であった。

図 2.7.2-7 平均（SD）血清中グセルクマブ濃度推移（CRD1002 試験）



Source: M5.3.3.1.1/CSR/Fig 2

表 2.7.2 -9 グセルクマブを単回 IV 投与後の PK パラメータ（CRD1002 試験）

Pharmacokinetics of guselkumab (Mean [SD])	Single IV administration of guselkumab		
	200 mg (Cohort 1)	600 mg (Cohort 2)	1200 mg (Cohort 3)
n	6	6	6[a]
C_{max} (µg/mL)	71.6 (7.97)	216 (22.3)	369 (35.3)
AUC_{last} (µg·day/mL)	786 (144)	2583 (403)	5148 (937)
AUC_{∞} (µg·day/mL)	798 (152)	2637 (439)	5136 (905)
$t_{1/2}$ (day)	18.4 (2.5)	20.0 (2.3)	18.7 (2.1)
CL (mL/day)	259 (53.5)	232 (34.6)	239 (37.0)
V_z (mL)	6716 (452)	6642 (809)	6392 (796)
V_{ss} (mL)	5648 (222)	5719 (510)	5584 (667)
MRT_{∞} (day)	22.5 (4.05)	25.0 (3.91)	23.7 (3.39)
$C_{max,\ dose\ normalized}$ (µg/mL)[b]	71.6 (7.97)	72.0 (7.44)	61.6 (5.88)
$AUC_{last,\ dose\ normalized}$ (µg·day/mL)[b]	786 (144)	861 (134)	858 (156)
$AUC_{\infty,\ dose\ normalized}$ (µg·day/mL)[b]	798 (152)	879 (146)	856 (151)
$CL_{body\ weight\ normalized}$ (mL/day/kg)	4.21 (0.729)	3.51 (0.648)	3.67 (0.642)
$V_{z,\ body\ weight\ normalized}$ (mL/kg)	110 (7.77)	100 (12.1)	97.9 (9.99)
$V_{ss,\ body\ weight\ normalized}$ (mL/kg)	92.5 (8.19)	86.0 (5.53)	85.4 (7.05)

AUC_{last}: area under the serum concentration versus time curve from time 0 to the time corresponding to the last quantifiable serum concentration, AUC_{∞}: area under the serum concentration versus time curve from time 0 to infinity with extrapolation of the terminal phase, CL: total systemic clearance after IV administration, C_{max}: maximum observed serum concentration, MRT; mean residence time, V_z: total volume of distribution at terminal phase after IV administration, V_{ss}: total volume of distribution at steady-state after IV administration, $t_{1/2}$: terminal half-life

[a] n=5 for AUC_{last} and $AUC_{last,\ dose\ normalized}$

[b] Dose normalized to 200 mg

Source: M5.3.3.1.1/CSR/Tab 3

2.7.2.2.4.3　免疫原性の結果

抗グセルクマブ抗体陽性の被験者は認められなかった。

2.7.2.2.4.4　結論

日本人健康男性を対象にグセルクマブ 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 では用量比例的に増加し，1200 mg IV は用量比をわずかに下回る増加を示した。CL，V_z 及び V_{ss} は用量に依存せずおおむね一定の値を示した。

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

本項では，中等症から重症の活動期 UC 患者を対象とした UCO3001 試験（IS-1，IS-2 及び寛解維持試験）のデータを用いた追加の PK 関連の解析，母集団 PK 解析，並びに有効性及び安全性に関する E-R 解析結果を示す。

2.7.2.3.1　血清中グセルクマブ濃度の追加解析

UCO3001 試験における血清中グセルクマブ濃度の追加解析は以下の所見に基づき実施した。

- 血清中グセルクマブ濃度は，IS-1 及び IS-2 において 200 mg IV 寛解導入療法後に同程度であった。
- 1 種類以上の ADT が無効（ADT failure）であった被験者の血清中グセルクマブ濃度は，ADT non-failure と比較して低く，生物学的製剤が無効（biologic failure）であった被験者の血清中グセルクマブ濃度は，biologic non-failure と比較して低値を示した。
- 血清中グセルクマブ濃度は，免疫調節薬（6-MP，AZA，MTX）併用の有無にかかわらず同程度であった。

血清中グセルクマブ濃度の追加解析は，IS-1，IS-2 及び寛解維持試験の用法・用量（導入療法：200 mg IV q4w を 3 回投与，維持療法： 200 mg SC q4w 又は 100 mg SC q8w 投与）で治験薬投与を受け，寛解導入試験のベースライン時に modified Mayo スコアが 5〜9 であった被験者の併合データに基づいて実施した。

2.7.2.3.1.1　IS-1 と IS-2 の血清中グセルクマブ濃度の比較

200 mg IV 投与後の血清中グセルクマブ濃度推移は，IS-1 と IS-2 で同様であった（付録 2）。グセルクマブ 200 mg を IV 導入投与したとき（IS-1 及び IS-2 の併合データを使用），Week I-0，I-4 及び I-8 の IV 投与 1 時間後の血清中グセルクマブ濃度の中央値は，それぞれ 59.9 μg/mL，65.0 μg/mL 及び 66.3 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 9.45 μg/mL であった（付録 2）。

2.7.2.3.1.2　ADT failure 又は biologic failure の状態別の血清中グセルクマブ濃度

IS-1 及び IS-2 の 200 mg IV 投与時の血清中グセルクマブ濃度を，ADT non-failure（大部分が ADT naive）と ADT failure の間で，Week I-12 まで経時的に比較した。血清中グセルクマブ濃度の中央値は，ADT failure の方が ADT non-failure の被験者より数値的に低い傾向が認められた（付録 3）。同様の結果が UCO3001 試験の個々の試験でも観察された［IS-1 及び IS-2（付録 3）及び寛解維持試験（M5.3.5.1.1-4/CSR/Sec 5.3.2.1.4）］。

さらに，グセルクマブの PK に対する生物学的製剤の無効（biologic failure）の影響を評価するため，biologic non-failure 及び biologic failure の状態別に，Week I-12（付録 4）及び Week M-44（付録 5）までの血清中グセルクマブ濃度を各時点で要約した。IS-1 又は IS-2 でグセルクマブ 200 mg を IV 投与した被験者では，Week I-12 までに血清中グセルクマブ濃度の中央値が biologic failure 歴のある被験者で低い傾向が認められた。グセルクマブ 200 mg IV 投与の clinical responder で，100 mg SC q8w 投与又は 200 mg SC q4w SC 投与にランダム化された biologic failure 歴のある被験者でも，Week M-44 までの血清中グセルクマブ濃度の中央値が低い傾向が認められた。

2.7.2.3.1.3　ベースライン時の免疫調節薬の使用別の血清中グセルクマブ濃度

寛解導入試験のベースライン時の免疫調節薬（AZA，6-MP，MTX）の使用がグセルクマブの PK に及ぼす影響を評価するため，IS-1 及び IS-2 でグセルクマブ 200 mg を IV 投与した被験者を対象に，Week I-12 までの血清中グセルクマブ濃度を各時点で要約した（付録 6）。血清中グセルクマブ濃度の中央値は，免疫調節薬の使用の有無にかかわらず同程度であった。同様の結果が寛解維持試験においても認められた（M5.3.5.1.1-4/CSR/Sec 5.3.2.1.5）。

2.7.2.3.2　活動期 UC 患者における母集団 PK 解析

【5.3.3.5.1】

UCO3001 試験の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。母集団 PK 解析のデータ，方法及び結果に関する詳細は，母集団 PK 解析報告書（M5.3.3.5.1/PopPK-ER report）に示す。

2.7.2.3.2.1　母集団 PK 解析に用いたデータセット

UCO3001 試験（寛解導入試験及び寛解維持試験）で，寛解導入試験のベースライン時の modified Mayo スコアが 5～9 であり，グセルクマブを 1 回以上投与された被験者のうち，有効な PK 測定値が 1 点以上得られた被験者 859 例での計 10115 の血清中グセルクマブ濃度データを，母集団 PK 解析に含めた。

最終母集団 PK データセットの被験者（859 例）の年齢の中央値（範囲）は 39 歳（18～84 歳）で，65 歳以上及び 75 歳以上の被験者は 6.1%（52 例）及び 1.04%（9 例）であった。体重の中央値（範囲）は 70.5 kg（36～148 kg）であった。被験者の多くは男性（499 例，58.1%）及び白人（609 例，70.9%）であった。

859 例のうち 69.5%（597 例）が正常な腎機能（eGFR：90 mL/min 以上）を有し，28.5%（245 例）が軽度の腎機能障害（eGFR：60 mL/min～90 mL/min），2.0%（17 例）が中等度の腎機能障害（eGFR：30 mL/min～60 mL/min）を有していた。重度の腎機能障害（eGFR：30 mL/min 未満）を有する被験者はいなかった。被験者の 3.0%（26 例）及び 1.7%（15 例），寛解導入ベースライン時点で ALT 及び AST が基準値を上回っていた。

被験者の約半数（51.6%）は biologic non-failure であった。被験者の罹病期間の中央値（範囲）は 5.39 年（0.3～47.7 年）であり，寛解導入試験のベースライン時の modified Mayo スコアの中央値は 7（5～9）であった。被験者の約 70%は内視鏡サブスコアが 3（重度の活動性）であり，被験者の 47%は全大腸炎型（結腸全体に影響を及ぼす状態）であった。寛解導入試験のベースライン時に被験者の 21.0%が免疫調節薬（6-MP，AZA 又は MTX）を併用し，被験者の 44.9%がコルチコステロイドの投与を受けていた。治験薬投与後に抗グセルクマブ抗体が認められた被験者の割合（859 例中 58 例，6.7%）は限られていた（M5.3.3.5.1/PopPK-ER report/Tab 2, Tab 3）。

母集団 PK 解析において，グセルクマブのクリアランス（CL）に関して，表 2.7.2-3（内因性要因）及び表 2.7.2-4（外因性要因）に要約したグセルクマブの PK に対する潜在的な共変量を評価した。体重の分布容積（V2 及び V3）に対する影響についても評価した。

2.7.2.3.2.2　UC 患者における母集団 PK 解析結果

UC 患者における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。最終的な母集団 PK パラメータの推定値及び共変量効果の推定値を表 2.7.2-10 に要約する。

モデルパラメータは良好に推定され，ほとんどのパラメータの相対標準誤差（RSE）は 20%未満であった。CL に対する共変量として体重，ベースライン時の血清アルブミン，ベースライン時の CRP，ベースライン時の eGFR，biologic failure 及び性別，V2 及び V3 に対する共変量として体重を組み込んだモデルを構築した。検討したその他の共変量は有意ではなかった。また，モノクローナル抗体（mAb）の体内動態は通常腎機能の影響を受けないため，年齢と eGFR の相関（r=0.4）を考慮して，最終モデルでは eGFR ではなく年齢を選択した（M5.3.3.5.1/PopPK-ER report/Sec 5.1.3）。

最終モデルを用いて，導入用量 200 mg q4w で 3 回の IV 投与による曝露量（$C_{trough,\ week12}$ 及び $C_{ave,\ week0\text{-}12}$）及び維持用量 200 mg SC q4w の SC 投与による曝露量指標（$C_{trough,\ week44}$ 及び $C_{ave,\ week40\text{-}44}$）の推定値に対する共変量の影響を評価するフォレストプロットを作成した。フォレストプロットにおける共変量効果は，幾何平均比の点推定値及びその 90% CI （図 2.7.2-8 及び図 2.7.2-9）として示した。最終モデルで得られた有意な共変量（体重，年齢，ベースライン時の血清アルブミン，ベースライン時の CRP，性別及び biologic failure）による曝露量への影響は，点推定値又はその 90% CI の上限/下限が 0.8～1.25 の範囲内にあったことから，寛解導入試験及び寛解維持試験のいずれにおいても，C_{trough} 又は C_{ave} に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた。したがって，PK に対して検討した共変量による用量補正は不要と考えられた。

表 2.7.2-10 グセルクマブの最終母集団 PK モデルにおけるパラメータ推定値：中等症から重症の活動期 UC 患者

Parameters[a]	Estimate[b]	95% CI	Magnitude of Change[f]
CL (L/day) [c]	0.312 (1.82)	(0.301, 0.323)	--
BWT on CL	0.538 (8.42)	(0.449, 0.627)	-18.3% to +22.5%
ALB on CL	-1.17(13.3)	(-1.48, -0.864)	+23.1% to -14.2%
CRP on CL	0.0365 (21.3)	(0.021, 0.052)	-8.2% to +8.2%
AGE on CL	-0.0741 (40.4)	(-0.133, -0.0155)	4.69% to -3.83%
FBIO on CL	0.108 (19.1)	(0.0676, 0.148)	+10.8%
SEX on CL	-0.111 (15.9)	(-0.146, -0.0763)	-11.1%
Q (L/day)	0.298 (8.96)	(0.246, 0.350)	--
V2 (L) [d]	3.38 (0.757)	(3.33, 3.43)	--
BWT on V2	0.512 (5.72)	(0.455, 0.569)	-17.5% to +21.3%
V3 (L)[e]	2.58 (4.19)	(2.37, 2.79)	--
BWT on V3	0.512 (5.72)	(0.455, 0.569)	-17.5% to +21.3%
k_a (1/day)	0.123 (8.02)	(0.104, 0.142)	--
F1	0.588 (3.33)	(0.55, 0.626)	--
IIV of CL (CV%)	25.9% (3.05) [3.34][b]	(25.9%, 26.7%)	--
IIV of V2 (CV%)	18.1% (4.42) [17.5][b]	(17.8%, 18.7%)	--
IIV of V3 (CV%)	25.6% (7.24) [32.1][b]	(24.6%, 27.4%)	--
IIV of F1 (CV%)	38.6% (4.41) [24.6][b]	(38.2%, 39.04%)	--
Proportional residual error	0.193 (2.43)	(0.184, 0.202%)	--
Additive residual error (μg/mL)	0.0182 (39.3)	(0.0042, 0.0322)	--

[a] CL= clearance of the central compartment; Q= inter-compartmental flow; V2= volume of distribution of the central compartment; V3= volume of distribution of the peripheral compartment; k_a= first-order absorption rate constant; F1= subcutaneous bioavailability; BWT= baseline body weight in kilograms; ALB= baseline serum albumin in g/L; CRP= C-reactive protein (g/L); AGE= age in years; FBIO= failed prior biologics status (0=not failed, 1=failed); SEX= sex (0= male, 1= female); IIV= interindividual variability; calculated as (variance)$^{1/2}$*100% except for IIV on F1 (logit scale parameter) which is calculated as (variance)$^{1/2}$*(1-THETA.F1)*100%.

[b] Mean (RSE%) [Shrinkage %] estimates by NONMEM from the final PK analysis dataset.

[c] $CL\left(\frac{L}{day}\right) = 0.312 \times \left(\frac{BWT}{70}\right)^{0.538} \times \left(\frac{ALB}{43}\right)^{-1.17} \times \left(\frac{CRP}{4.28}\right)^{0.0365} \times \left(\frac{AGE}{39}\right)^{-0.0741} \times 1.108^{FBIO} \times 0.889^{SEX}$

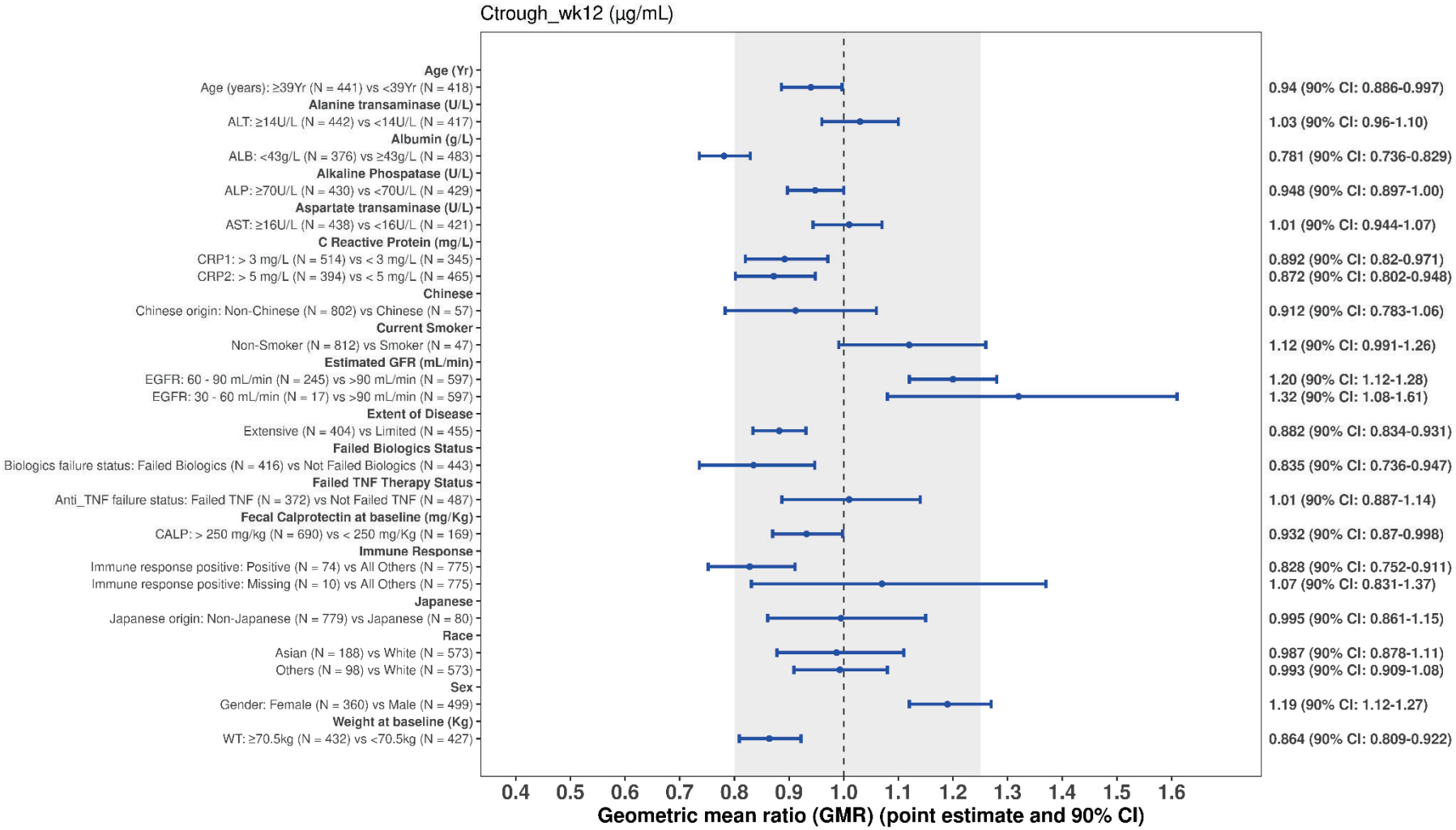
[d] $V2(L) = 3.38 \times (\frac{BWT}{70})^{0.512}$

[e] $V3(L) = 2.58 \times (\frac{BWT}{70})^{0.512}$

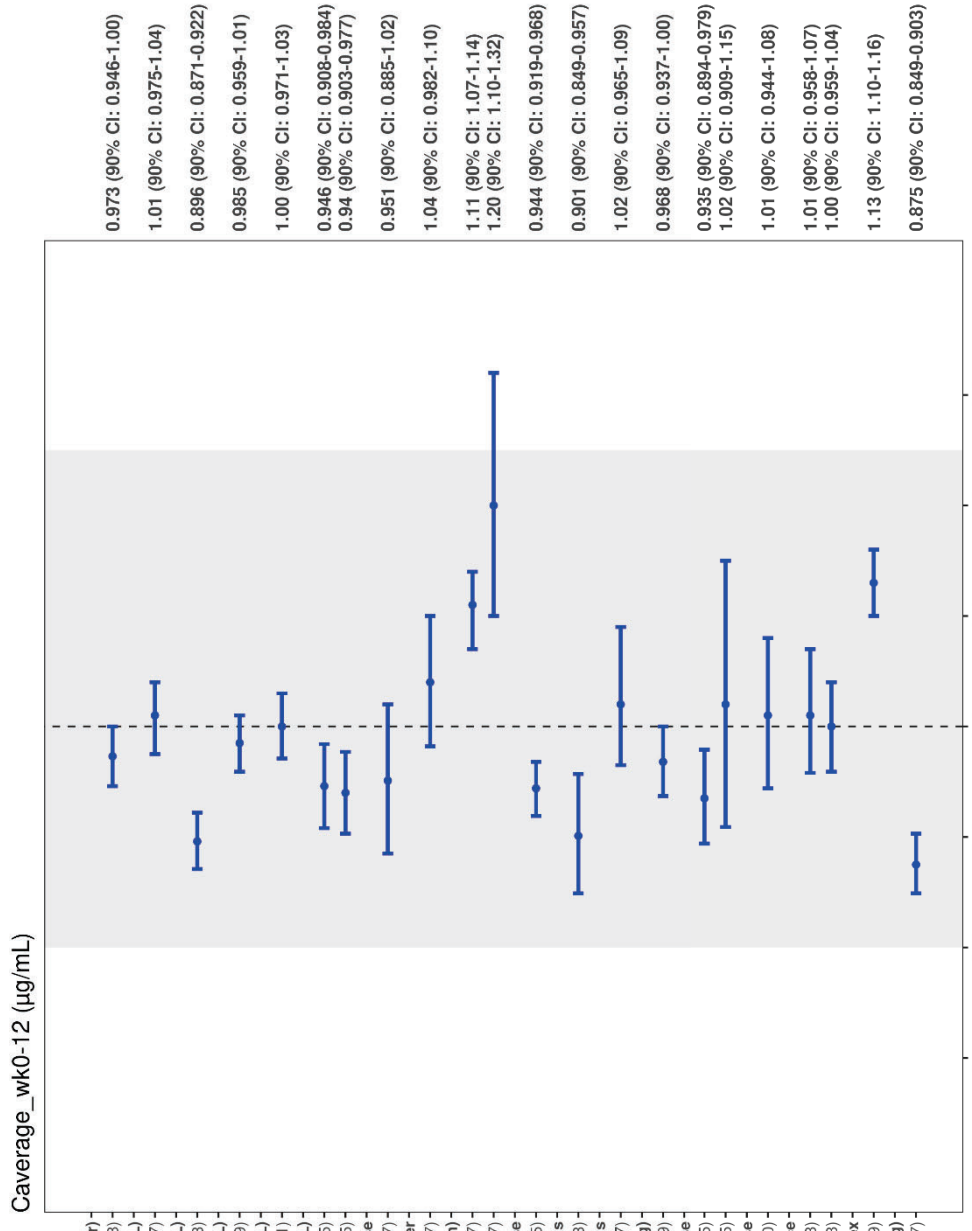
[f] The magnitude of change in the parameter estimate caused by a continuous covariate was expressed as a range, i.e., % change from the median value when the covariate factor varied from the 5th percentile to the 95th percentile of the population.

Source: M5.3.3.5.1/PopPK-ER report/Tab 7

図 2.7.2-8 寛解導入期のグセルクマブ曝露量（$C_{trough,\ week12}$ 及び $C_{average,\ week0\text{-}12}$）に対する共変量の影響を示すフォレストプロット

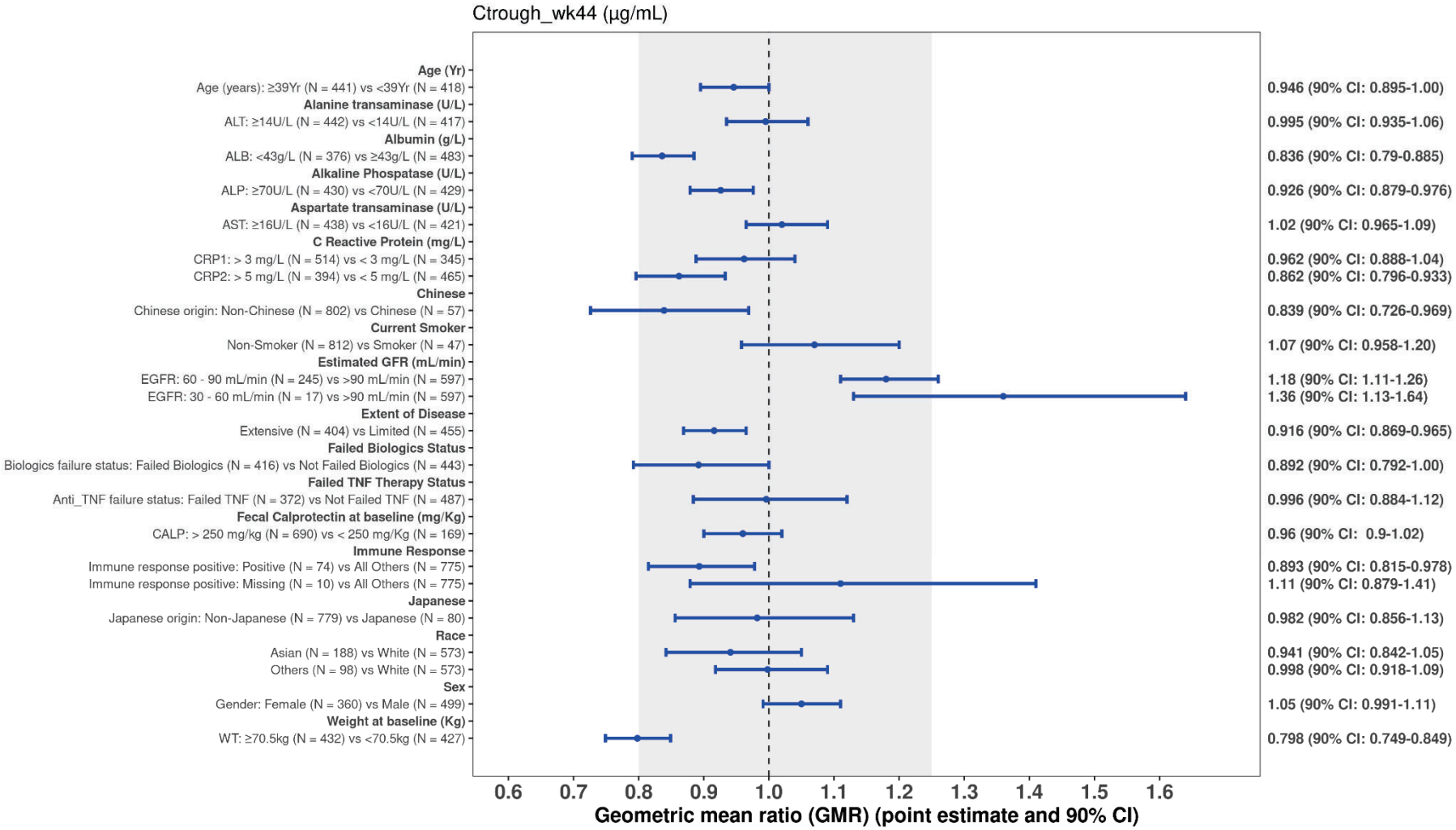


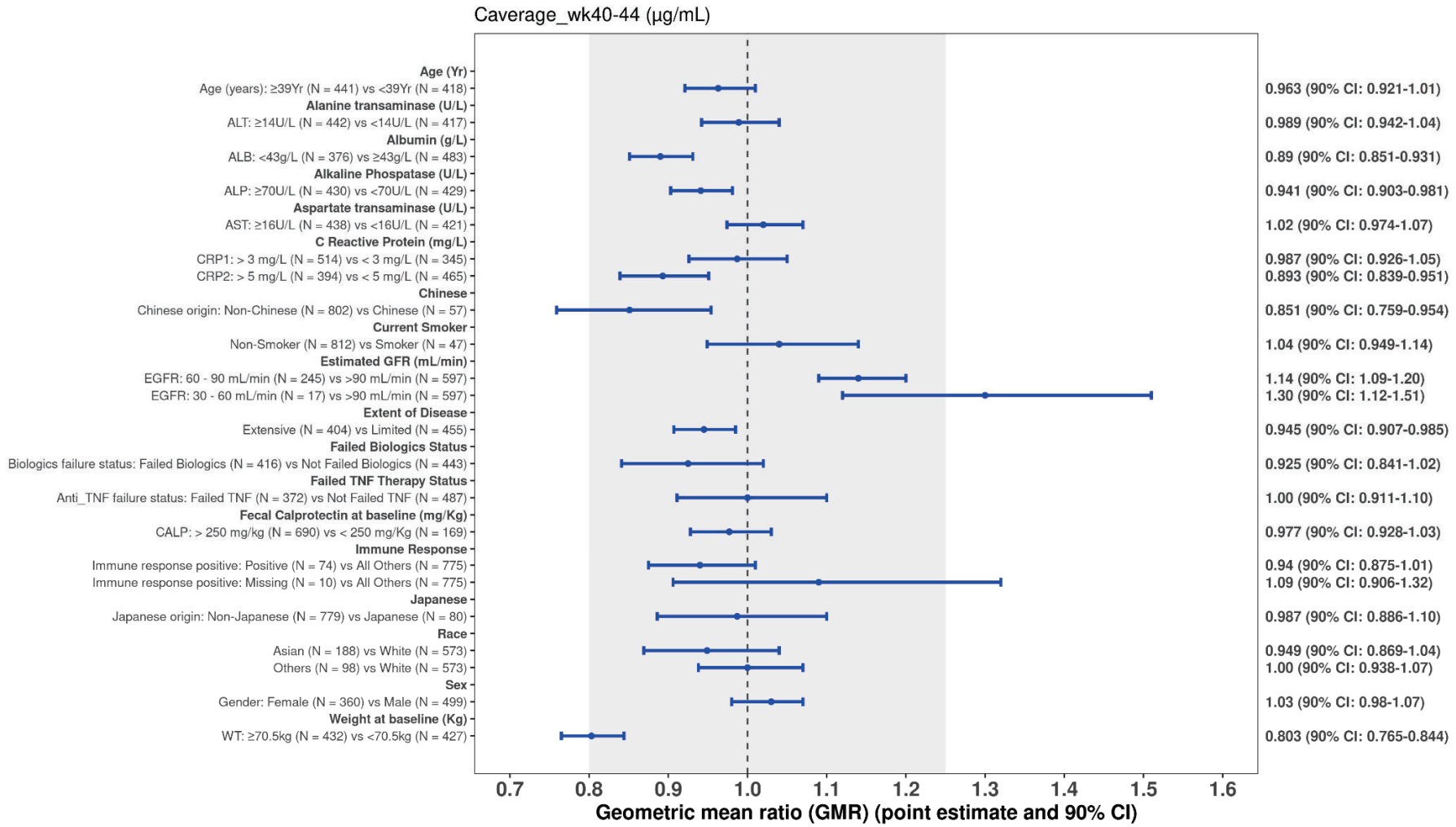
Confidential



Vertical dashed line represents the geometric mean ratio of exposure at the reference level or category. The grey shaded region represents the equivalence range of 0.8 to 1.25 which translates to 20% difference from the reference level on the normal scale.
Source: M5.3.3.5.1/PopPK-ER report/Att 17

図 2.7.2-9 維持期のグセルクマブ曝露量（$C_{trough,\ week44}$ 及び $C_{average,\ week40\text{-}44}$）に対する共変量の影響を示すフォレストプロット





Vertical dashed line represents the geometric mean ratio of exposure at the reference level or category and the grey shaded region represents the equivalence range of 0.8 to 1.25 which translates to 20% difference from the reference level on the normal scale.
Source: M5.3.3.5.1/PopPK-ER report/Fig 4 and Fig 5

(1) 内因性要因

1) 人口統計学的共変量の影響

グセルクマブの PK に対する潜在的な共変量として，体重，年齢，性別，人種及び民族（中国人又は日本人）を含む人口統計学的特性を評価した。

a) 体重の影響

最終的な母集団 PK モデルにおいて，体重はグセルクマブの CL，V2 及び V3 に対する有意な共変量であった。母集団 PK 解析に含めた 859 例の体重の平均値は 72.0 kg，中央値（範囲）は 70.5 kg（36～148 kg）であった（M5.3.3.5.1/PopPK-ER Report/Tab 2）。CL，V2，V3 及び Q のモデル推定値は体重の増加に伴い増加した。

体重による CL の変化は，体重が母集団平均の 5 パーセンタイル（48.1 kg）から 95 パーセンタイル（102.1 kg）まで増加した場合，CL 推定値の中央値に対して-18.3%～+22.5%の範囲であった。体重が 5 パーセンタイルから 95 パーセンタイルまで増加した場合，体重に起因する V2 及び V3 の変化は，V2 及び V3 推定値の中央値に対して-17.5%～+21.3%の範囲であった（M5.3.3.5.1/PopPK-ER Report/Sec 5.1.4）。

これらの PK パラメータに対する体重の影響にもかかわらず，異なる体重範囲の被験者で一貫した臨床的有効性が認められた（M5.3.5.1.5.1-4/CSR/Sec 5.1.4.1.5.5）。

b) 年齢の影響

最終的な母集団 PK モデルにおいて，年齢は CL に対する有意な共変量であった。被験者の年齢の平均値は 40.9 歳，中央値（範囲）は 39 歳（18～84 歳）であった。年齢が中央値よりも高齢の被験者は CL が低かった。年齢による CL の変化は，年齢が 5 パーセンタイル（21 歳）から 95 パーセンタイル（66 歳）まで増加した場合，推定値の中央値に対して+4.69%～-3.83%の範囲であった（M5.3.3.5.1/PopPK-ER Report/Sec 5.1.4）。

しかし，点推定値又は関連する 90% CI の上限/下限はいずれも 0.8～1.25 の範囲内にあったことから，寛解導入試験及び寛解維持試験のいずれにおいても，年齢はグセルクマブの曝露量（C_{trough} 及び C_{ave}）の推定値に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた（図 2.7.2-8 及び図 2.7.2-9）。また，65 歳以上の被験者と 65 歳未満の被験者間でグセルクマブの曝露量に意味のある違いは認められなかった。

c) 性別の影響

最終的な母集団 PK モデルにおいて，性別は CL に対する有意な共変量であった。解析に含めた 859 例中 360 例（41.9%）が女性であった。グセルクマブの推定平均 CL 値は，体重の影響を考慮すると，男性に比べて女性で約 11%低かった（M5.3.3.5.1/PopPK-ER Report/Sec 5.1.4）。

しかし，点推定値又は関連する 90% CI の上限/下限が 0.8～1.25 の範囲内にあったことから，寛解導入試験及び寛解維持試験のいずれにおいても，性別はグセルクマブの曝露量（C_{trough} 及び

C_{ave}）の推定値に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた（図 2.7.2-8 及び図 2.7.2-9）。

d) 人種及び民族の影響

白人（609 例），アジア人（188 例）及びそれ以外の被験者（9 例）のデータに基づくと，人種はグセルクマブの CL に有意な影響を及ぼさなかった。また，中国人又は日本人被験者のシミュレーションしたグセルクマブ曝露量（図 2.7.2-8 及び図 2.7.2-9）をそれぞれ非中国人又は非日本人被験者と比較したとき，寛解導入試験及び寛解維持試験のいずれにおいても臨床的に意味のある違いは認められなかった（M5.3.3.5.1/PopPK-ER Report/Sec 5.1.3）。

2) 寛解導入試験のベースライン時の臨床検査値特性の影響

グセルクマブの PK に対する潜在的な共変量として，ベースライン時の血清アルブミン，ALP，ALT，AST，総ビリルビン，血小板及び白血球数を含む臨床検査値の影響を評価した結果を以下に示す。

a) ベースライン時の血清アルブミンの影響

最終的な母集団 PK モデルにおいて，血清アルブミン値は CL に対する有意な共変量であった。ベースライン時の血清アルブミン値が中央値（43 g/L）未満の被験者で CL が高かった（M5.3.3.5.1/PopPK-ER Report/Table 2）。

被験者の血清アルブミン濃度の平均値は 42.8 g/L，中央値は 43.0 g/L であった（範囲：16～55 g/L）。アルブミンに起因する CL の変化は，5 パーセンタイル（36 g/L）から 95 パーセンタイル（49 g/L）に増加した場合の CL 推定値の中央値に対して+23.1%～-14.2%の範囲であった（M5.3.3.5.1/PopPK-ER Report/Sec 5.1.4）。

しかし，点推定値又は 90% CI の上限/下限が 0.8～1.25 の範囲内にあったことから，寛解導入試験及び寛解維持試験のいずれにおいても，ベースラインの血清アルブミンは，グセルクマブの曝露量（C_{trough} 及び C_{ave}）の推定値に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた（図 2.7.2-8 及び図 2.7.2-9）。被験者の大部分（97%超）は寛解導入試験のベースライン時の血清アルブミン値が 35 g/L 超であったため，低アルブミン血症がグセルクマブの曝露量に及ぼす影響の評価には限界があった（/M 5.3.3.5/PopPK-ERreport/Sec 5.1.6）。

b) その他の臨床検査値の影響

潜在的共変量として評価したその他の臨床検査値（ALP，ALT 及び AST，総ビリルビン，血小板数及び白血球数）は，グセルクマブの CL に有意な影響を及ぼさないと考えられた（図 2.7.2-8 及び図 2.7.2-9，M5.3.3.5.1/PopPK-ER Report/Sec 5.1.3）。

3) 寛解導入試験のベースライン時の疾患特性の影響

母集団 PK 解析では，被験者の罹病期間，寛解導入試験のベースライン時の modified Mayo スコア及び Mayo 内視鏡スコアを CL の潜在的な共変量として評価した。これらの疾患特性はいずれもグセルクマブの CL に有意な影響を及ぼさなかった（M5.3.3.5.1/PopPK-ER Report/Sec 5.1.3）。

4) 寛解導入試験のベースライン時の炎症バイオマーカーの影響

グセルクマブの PK に対する潜在的な共変量として，ベースライン時の血清 CRP 値及び便中カルプロテクチン値を検討し，その結果を以下に示す。

a) C 反応性たん白の影響

最終的な母集団 PK モデルにおいて，血清 CRP 値は CL に対する有意な共変量であった。ベースライン時の CRP 濃度の平均値は 9.21 mg/L，中央値は 4.28 mg/L（範囲：0.1～113 mg/L）であった。CRP に起因する CL の変化は，5 パーセンタイル（0.41 mg/L）から 95 パーセンタイル（37.4 mg/L）まで CRP が増加した場合の CL 推定値の中央値に対して，-8.2%～+8.2%の範囲であった（M5.3.3.5.1/PopPK-ER Report/Sec 5.1.4）。

しかし，ベースライン時の CRP 値は，点推定値又は関連する 90% CI の上限/下限が 0.8～1.25 の範囲内にあったことから，寛解導入試験及び寛解維持試験のいずれにおいても，グセルクマブの曝露量（C_{trough} 及び C_{ave}）の推定値に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた（図 2.7.2-8 及び図 2.7.2-9）。

b) 便中カルプロテクチンの影響

寛解導入試験のベースライン時の便中カルプロテクチン値は，グセルクマブの CL に有意な影響を及ぼさなかった（M5.3.3.5.1/PopPK-ER Report/Sec 5.1.3）。

5) 免疫原性の影響

グセルクマブに対する ADA 発現の状態は，グセルクマブの CL に有意な影響を及ぼさなかった（M5.3.3.5.1/PopPK-ER Report/Sec 5.1.3）。

(2) 外因性要因の影響

1) 前治療の影響

グセルクマブの PK に対する潜在的な共変量として，1 種類以上の ADT failure 又は biologic failure の影響を評価した。

a) ADT 又は生物学的製剤の前治療無効の影響

単変量解析では，ADT failure と biologic failure の状態が CL に及ぼす影響は類似していたが，ADT failure は biologic failure と高い相関（r=0.98）があったため（付録 7，付録 8），biologic

failure のみをステップワイズ法による共変量評価プロセスに残すこととした（M5.3.3.5.1/PopPK-ER report/Sec 5.1.3）。全 859 例中 416 例（48.4%）が biologic failure であった。モデルから推定されたグセルクマブの平均 CL 値は，biologic failure の方が non-failure よりも約 10.8%高かった（M5.3.3.5/PopPK-ER Report/Sec 5.1.4）。

しかし，点推定値又は関連する 90% CI の上限/下限が 0.8～1.25 の範囲内にあったことから，寛解導入試験及び寛解維持試験のいずれにおいても，biologic failure はグセルクマブの曝露量（C_{trough} 及び C_{ave}）の推定値に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた（図 2.7.2-8 及び図 2.7.2-9）。

2) 併用療法の影響

免疫調節薬（6-MP，AZA，MTX）の併用及びコルチコステロイドの併用を潜在的な共変量として評価した。いずれもグセルクマブの CL に有意な影響を及ぼさなかった（M5.3.3.5.1/PopPK-ER Report/Sec 5.1.3）。

3) 併存疾患の影響

糖尿病の既往歴を潜在的な共変量として評価した。糖尿病の病歴はグセルクマブの CL に有意な影響を及ぼさなかった（M5.3.3.5.1/PopPK-ER Report/Sec 5.1.3）。

4) 喫煙の影響

喫煙状況を潜在的な共変量として評価した。喫煙はグセルクマブの CL に有意な影響を及ぼさなかった（M5.3.3.5.1/PopPK-ER Report/Sec 5.1.3）。

2.7.2.3.3 UC 患者を対象とした曝露-反応解析

有効性及び安全性に関する E-R 解析は，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又は安全性事象の両方について評価可能なデータを有する被験者のデータに基づいて実施した。

2.7.2.3.3.1 有効性に関する曝露-反応解析

E-R 解析は，母集団 PK モデルで実際の投与情報を用いて個々の曝露量（C_{trough} 又は C_{ave}）を推定し，4 つの重要な臨床評価項目［clinical remission，clinical response，内視鏡的治癒及び内視鏡的・組織学的粘膜治癒（表 2.7.2-11）］を達成する割合との関係をロジスティック回帰モデルを用いて定量的に評価した。E-R 解析モデルを構築する前に，有効性評価項目とグセルクマブの推定曝露量指標との関係を，Week I-12（寛解導入試験）と Week M-44（寛解維持試験）に分けて，探索的に評価した。

Week I-12 の寛解導入試験の E-R 解析には，計 1013 例（プラセボ IV 群 385 例，グセルクマブ 200 mg IV 群 521 例，400 mg IV 群 107 例）の結果を用いて有効性評価項目と曝露量指標（$C_{trough,week\ 12}$ 及び $C_{ave,week\ 0\text{-}12}$）との関係を評価した。

Week M-44 の寛解維持試験の E-R 解析には，計 568 例（プラセボ群 190 例，グセルクマブ 100 mg SC q8w 群 188 例，200 mg SC q4w 群 190 例）の結果を用いて有効性評価項目と曝露量指標（$C_{trough,week44}$ 及び $C_{ave,week36-44}$）との関係を評価した。寛解維持試験で用量調節を受けた場合（clinical non-responder）は，用量調節前の推定曝露量を Week M-44 時点での E-R 解析に用いた。E-R 解析に用いた有効性評価項目については，個々の試験の有効性解析と同様に中間事象（ICE）に対するストラテジー及び欠測値に対する non-responder 補完を適用した。

E-R のモデル解析により，C_{trough} は C_{ave} よりも有効性の予測因子として有用であることが示された。そのため，本項では主に C_{trough} に基づく解析結果を示すが，結論は C_{trough} 又は C_{ave} にかかわらず同様であった。また，E-R のモデル解析結果は，4 つの重要な有効性評価項目間で概ね一致していたため，寛解導入試験及び寛解維持試験の両方で E-R 解析の代表的な評価項目として，clinical remission 及び内視鏡的治癒（endoscopic healing）を示す。母集団 PK 解析及び E-R 解析の詳細は M5.3.3.5.1/PopPK-ER report に示す。

表 2.7.2-11 E-R 解析で評価した有効性の評価項目

Variable	Definition
Clinical remission	Mayo stool frequency subscore of 0 or 1 where the stool frequency subscore has not increased from induction baseline, rectal bleeding subscore of 0, and endoscopy subscore of 0 or 1, with no friability present on the endoscopy.
Clinical response	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 Modified Mayo score: 3-component (stool frequency, rectal bleeding, and endoscopy subscores), ie, Mayo score without the physician's global assessment.
Endoscopic healing (ie, improvement in the endoscopic appearance of the mucosa)	Mayo endoscopy subscore of 0 or 1 with no friability present on the endoscopy
Histologic-endoscopic mucosal healing	Achieving a combination of histologic healing and endoscopic healing: • Histologic healing: neutrophil infiltration in <5% of crypts, no crypt destruction, and no erosions, ulcerations or granulation tissue according to the Geboes grading system

Source: M5.3.3.5.1//PopPK-ER report/Sec4.3.2

(1) 寛解導入療法の有効性に関する曝露-反応解析

初期の探索的 E-R 解析では，Week I-12 のグセルクマブの全身曝露量（$C_{trough,\ week12}$ 及び $C_{ave,\ week0-12}$）と有効性評価項目（clinical remission，clinical response，内視鏡的治癒及び内視鏡的・組織学的粘膜治癒）との間に正の E-R 関係が示された（図 2.7.2-10）。しかし，200 mg IV 又は 400 mg IV q4w 群間で比較した場合，これらの有効性評価項目で用量反応は認められなかった（図 2.7.2-11）ことから，交絡因子が存在する可能性が示唆された。

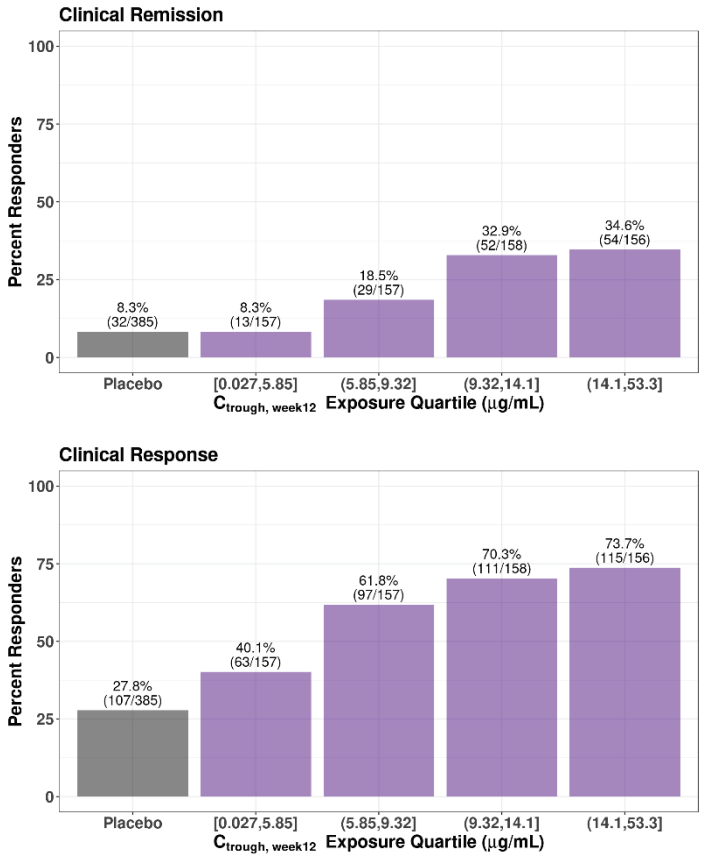
曝露量と交絡する可能性のある因子として CL 及び $t_{1/2}$ が考えられたことから，共変量として CL 又は $t_{1/2}$ を含めた場合と含めない場合で，$C_{trough,\ week12}$ と有効性評価項目の関係についてロジスティック回帰分析を実施した（表 2.7.2-12）。ロジスティック回帰モデルに CL 及び $t_{1/2}$ を含まない場合，$C_{trough,\ week12}$ の p 値はすべての有効性評価項目に対して有意であったが，$t_{1/2}$ を含むモデル

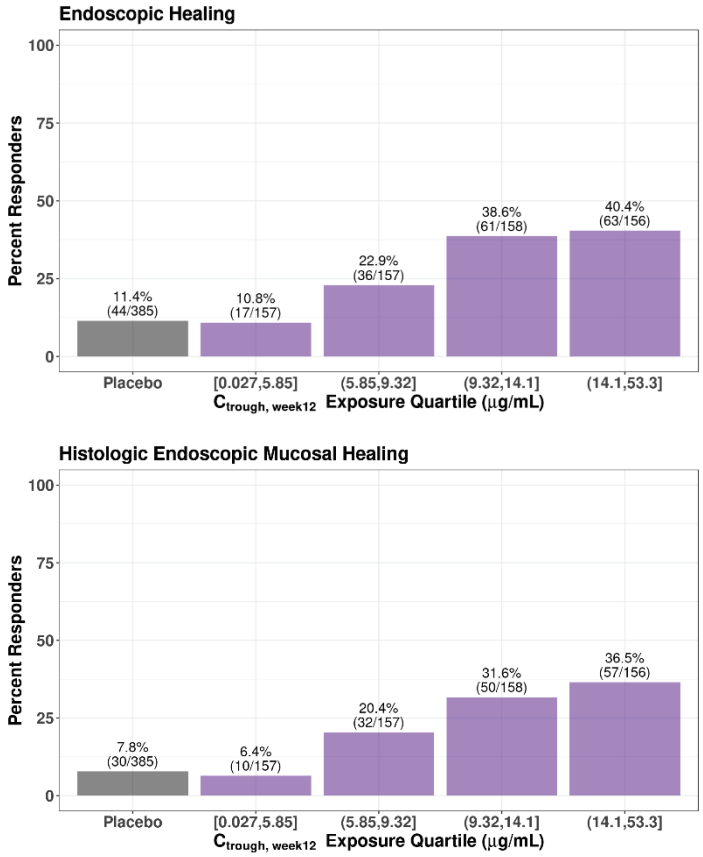
及び CL を共変量とするモデルでは，$C_{trough,\ week12}$ の p 値は有意ではないか，又は境界値となった。これらの結果から，すべての有効性評価項目で認められた E-R の傾向は，グセルクマブの曝露量の大きさではなく，グセルクマブの体内動態特性（CL 又は $t_{1/2}$）によるものであることが示唆された。

$t_{1/2}$ 又は CL がグセルクマブの効果に影響を及ぼす機序は不明であるが，グセルクマブの $t_{1/2}$ 及び CL は個々の患者の原疾患に関連している可能性があり，寛解導入期に有効性を示す十分な曝露量が得られる場合には，グセルクマブ増量による治療効果の更なる改善は期待できないことが示唆された。UC 及び CD の治療薬としての抗 α4β7 インテグリン抗体である Vedolizumab でも同様の結果が報告されており，高い薬物クリアランスは有効性の低下と関連し，薬物曝露量に基づく用量最適化は標準治療と比較して臨床的有効性のベネフィットを示さなかった（Osterman 2019, Jairath 2023）。

追加の E-R 解析を実施したところ，IS-1 及び IS-2 の両方で $t_{1/2}$ が長い（CL が低い）被験者は，200 mg 及び 400 mg IV 投与の導入投与群にかかわらず，$t_{1/2}$ が短い（CL が高い）被験者と比較してグセルクマブに対する反応が良好であることが示された（M5.3.3.5.1/PopPK-ER report/Fig 8）。本剤の CL 又は $t_{1/2}$ を考慮した場合，検討したいずれの有効性評価項目についても，曝露量との明らかな関係は認められなかった（図 2.7.2-11，M5.3.3.5.1/PopPK-ER report/Fig 8）。これらの所見は，IS-1 で UC 患者に IV 寛解導入療法でグセルクマブの用量反応が認められなかったことと一致しており，寛解導入療法に 200 mg IV q4w を使用することを支持している。

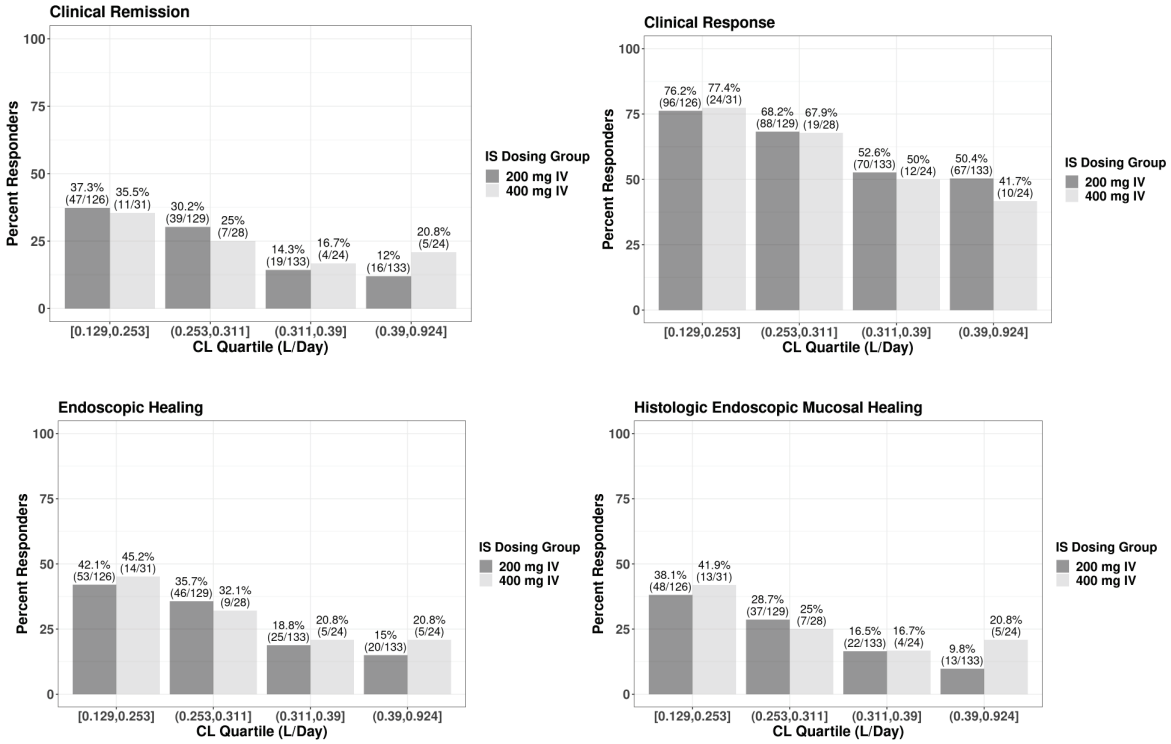
図 2.7.2-10 Week I-12 でのトラフ濃度の四分位別の UC の各有効性指標を達成した被験者の割合





Source: Mod5.3.3.5/PopPK-ER Report/Fig 6

図 2.7.2-11 2 つの寛解導入療法群における Week I-12 の有効性評価項目のグセルクマブのクリアランス（CL）の四分位別の clinical responder の割合



Source: M5.3.3.5.1/PopPK-ER report/Fig 7

表 2.7.2-12 Week I-12 E-R の基本モデル（model1）に CL（model2）又は $T_{1/2}$（model3）を追加したときの曝露量の有意性の比較

Efficacy Endpoint	E-R Model	p-value
Clinical remission	model1 (AIC=665.3)	
	$C_{trough, week12}$	<0.0001
	model2 (AIC=651.4)	
	$C_{trough, week12}$	0.384
	CL	0.0002
	model3 (AIC=643.2)	
	$C_{trough, week12}$	0.354
	$T_{1/2}$	<0.0001
Clinical response	model1 (AIC=811.1)	
	$C_{trough, week12}$	<0.0001
	model2 (AIC=805.7)	
	$C_{trough, week12}$	0.040
	CL	0.008
	model3 (AIC=802.5)	
	$C_{trough, week12}$	0.045
	$T_{1/2}$	0.002
Endoscopic healing	model1 (AIC=723.8)	
	$C_{trough, week12}$	<0.0001
	model2 (AIC=709.6)	
	$C_{trough, week12}$	0.305
	CL	0.0002
	model3 (AIC=703.9)	
	$C_{trough, week12}$	0.223
	$T_{1/2}$	<0.0001
Histologic-endoscopic mucosal healing	model1 (AIC=661.8)	
	$C_{trough, week12}$	<0.0001
	model2 (AIC=649.5)	
	$C_{trough, week12}$	0.159
	CL	0.0004
	model3 (AIC=641.2)	
	$C_{trough, week12}$	0.143
	$T_{1/2}$	<0.0001

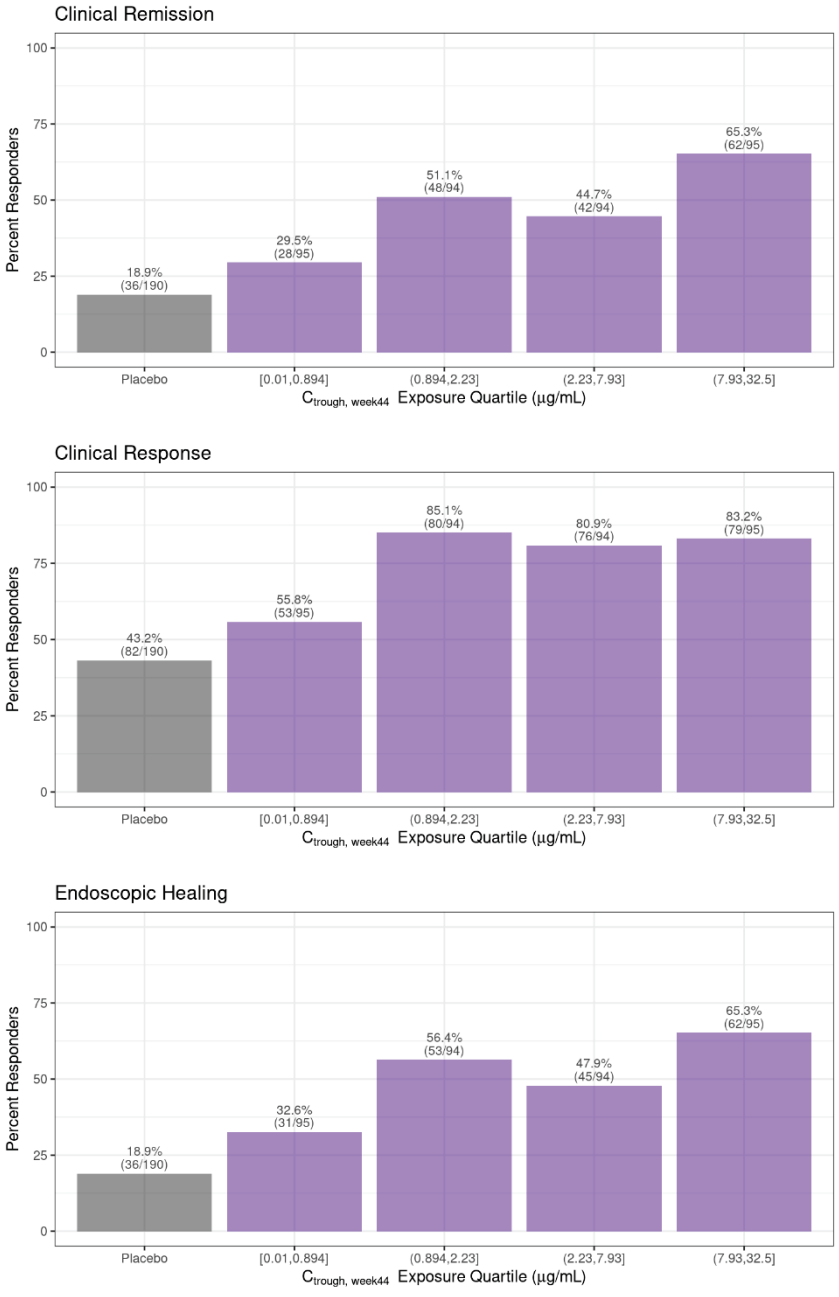
AIC=Akaike's Information Criterion
Logistic regression with linear function was used as follows: logit [prob (achieving endpoint)]=intercept + β_1·exposure + β_2·covariate, where β_1 or β_2 is the estimated parameter for the impact of exposure or the impact of tested covariate (CL or $T_{1/2}$), respectively.
Placebo treatment group was excluded as PK parameters were not available for those who did not receive guselkumab treatment prior to Week I-12.
Source: M5.3.3.5.1/ PopPK-ER report/Tab 9

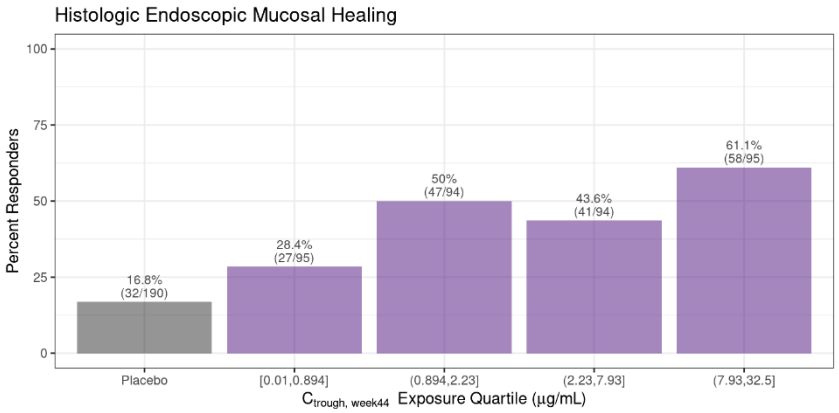
(2) 維持療法の有効性に関する曝露-反応解析

寛解導入療法と同様に，最初の探索的 E-R 解析でも，グセルクマブの維持療法後の Week M-44 の定常状態のグセルクマブ曝露量（$C_{trough, week44}$ 及び $C_{ave, week36-44}$）と有効性評価項目（clinical remission，clinical response，内視鏡的治癒及び内視鏡的・組織学的粘膜治癒）との間に正の E-R 関係が示唆された（図 2.7.2-12）。E-R 関係は UCO3001 試験の寛解維持試験で認められた有効性の用量反応の結果と一致しており，主要解析対象集団において clinical remission（主要評価項

目），内視鏡的・組織学的粘膜治癒及び clinical remission の維持を含む重要な有効性評価項目を達成した被験者の割合は，200 mg SC q4w の方が 100 mg SC q8w よりも数値的に高かった。

図 2.7.2-12 Week M-44 でのトラフ濃度の四分位別の UC の各有効性指標を達成した被験者の割合





Source: Mod5.3.3.5.1/PopPK-ER report/Fig 9

導入療法の E-R モデル解析と同様に，Week M-44 における E-R の傾向がグセルクマブの体内動態特性（CL 又は $t_{1/2}$）に起因するかどうかを再度評価した。その結果，CL 又は $t_{1/2}$ を考慮した場合であっても，血清中グセルクマブの曝露量は有効性と正の関係を示した。維持投与試験ではより明らかな E-R 関係が認められたが，これは 100 mg SC q8w と 200 mg SC q4w 投与間でトラフ濃度の中央値に約 8 倍の差があり，広い濃度範囲で検討したためと考えられる。また，維持投与試験では曝露量指標（C_{ave} 及び C_{trough}）と CL 又は $t_{1/2}$ との相関が高かったことから，共変量効果を検討するために，CL 又は $t_{1/2}$ を含まない E_{max} ロジスティック回帰モデルを採用して E-R 解析を実施した。

Week M-44 の 4 つの有効性評価項目において，$C_{trough, week44}$ は $C_{ave, week36-44}$ よりも E-R 関係の良好な予測因子であった（M5.3.3.5.1/PopPK-ER report/Sec 5.2.2）。モデル解析の結果，選択した 4 つの主要有効性評価項目すべてで一貫した E-R 関係が示された。モデルパラメータの推定は概ね妥当であったが，Week M-44 の反応性をモデル化したときの EC_{50} の%RSE（51.0%～52.7%）は比較的高かった（clinical remission 及び内視鏡的治癒： 表 2.7.2-13 及び表 2.7.2-14）。Clinical response 及び内視鏡的・組織学的粘膜治癒の結果は解析報告書（M5.3.3.5.1/PopPK-ER report/Sec5.2.2.2, 5.2.2.4）に示す。Clinical remission，clinical response，内視鏡的治癒及び内視鏡的・組織学的粘膜治癒の EC_{50} は，それぞれ 0.759，0.579，0.575 及び 3.463 µg/mL であった。

表 2.7.2-13 Week M-44 の clinical remission に関する最終 E-R モデルのパラメータ推定値

Parameter	Estimate	SE	RSE(%)
Intercept	-2.025	0.221	10.9
CRemW12[a] on Intercept	1.267	0.203	16.0
E_{max}	1.608	0.297	18.5
EXT[b] on E_{max}	0.744	0.284	38.2
EC_{50} (µg/mL)	0.759	0.400	52.7

[a] The subgroup of participants who did not achieve remission at maintenance baseline was treated as the reference group.
[b] The subgroup of participants with limited disease at induction baseline was treated as the reference group.
Abbreviation: EXT=extent of disease; CRemW12=clinical remission status at maintenance baseline; SE= standard error; RSE= relative standard error
Source: M5.3.3.5.1/ PopPK-ERreport/Tab 13

表 2.7.2-14 Week M-44 の内視鏡的治癒に関する最終 E-R モデルのパラメータ推定値

Parameter	Estimate	SE	RSE(%)
Intercept	-1.003	0.222	22.1
CALPMcat[a] on Intercept	-1.042	0.325	31.2
E_{max}	0.810	0.227	28.0
EXT[b] on Emax	0.597	0.235	39.4
CALPMcat[a] on Emax	1.014	0.475	46.8
EndoW12[c] on Emax	1.162	0.381	32.8
EC_{50} (μg/mL)	0.575	0.293	51.0

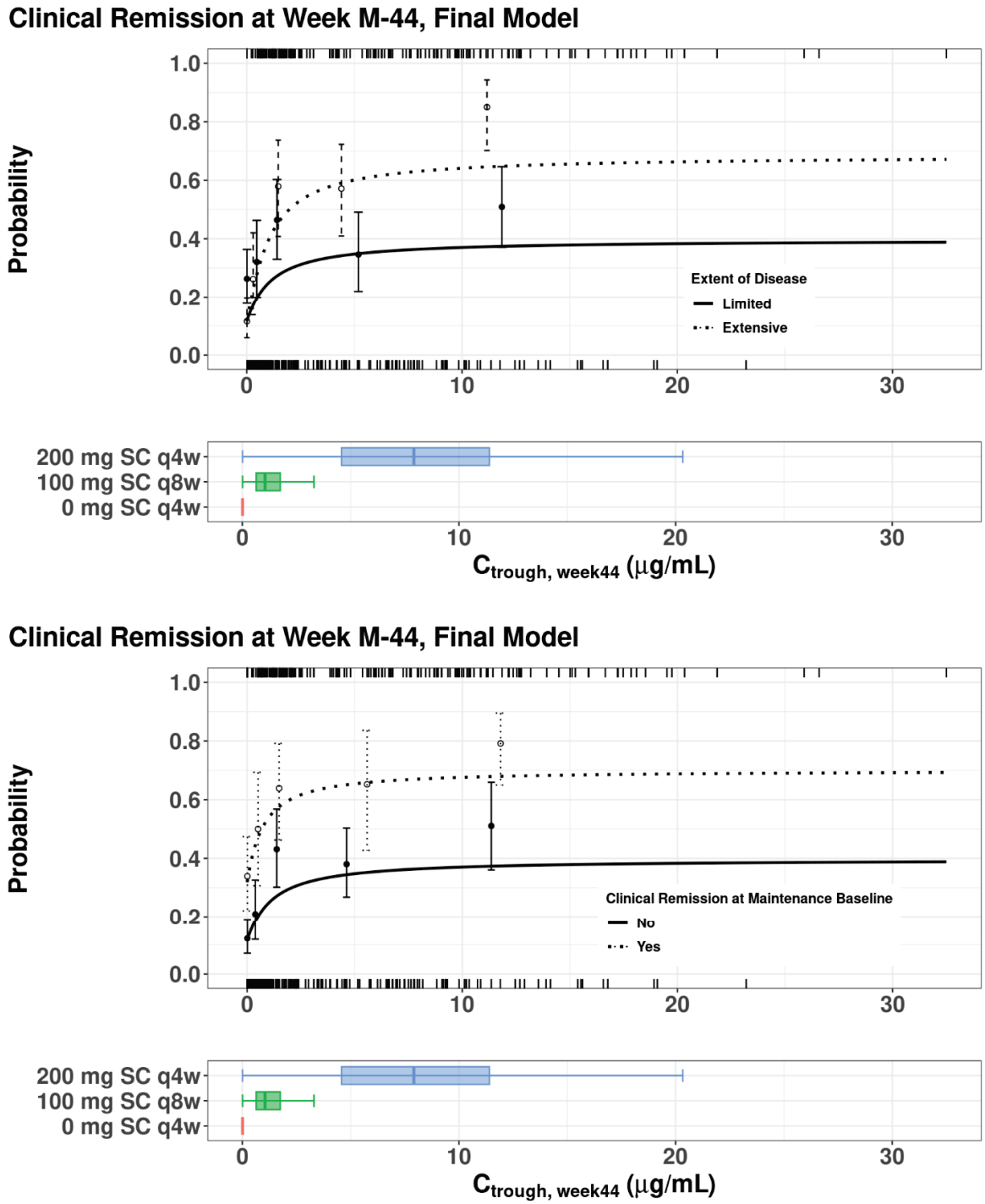
[a] The subgroup of participants with fecal calprotectin ≤250 mg/kg at maintenance baseline was treated as the reference group.
[b] The subgroup of participants with limited disease at induction baseline was treated as the reference group.
[c] The subgroup of participants who did not achieve endoscopic healing at maintenance baseline was treated as the reference group.
Abbreviation: EXT=extent of disease; EndoW12=endoscopic healing status at maintenance baseline; CALPMcat= fecal calprotectin at maintenance baseline, categorical variable (≤250 mg/kg vs >250 mg/kg)
Source: M5.3.3.5.1/PopPK-ERreport/Tab 21

E-R 関係に関する共変量解析では，UC の疾患範囲（スクリーニング時の内視鏡検査又は病歴に基づく）が，4 つの選択した重要な有効性評価項目（clinical remission，clinical response，内視鏡的治癒及び内視鏡的・組織学的粘膜治癒）すべてにおいて Week M-44 の E_{max} に影響を及ぼす因子であることが示され，特定の血清中濃度域では全大腸炎型 UC（extensive UC disease）を有する被験者はより高い治療効果が得られることが示された。Clinical remission 及び内視鏡的治癒を評価項目として，関連する共変量で層別化したモデル予測 E-R 関係をそれぞれ図 2.7.2-13 及び図 2.7.2-14 に示す。これらの 2 つの評価項目について，100 mg SC q8w 及び 200 mg SC q4w で関連する共変量で層別化した奏効率のモデル予測値も比較した（表 2.7.2-15 及び表 2.7.2-16）。clinical response 及び内視鏡的・組織学的粘膜治癒の結果は報告書（M5.3.3.5.1/PopPK-ER Report/Sec 5.2.2.2, 5.2.2.4）に示す。この結果は，寛解導入試験のベースライン時に全大腸炎型 UC を有する被験者では，グセルクマブの曝露量が高いほど，4 つの有効性評価項目すべてを達成する割合が高くなることを示している。

さらに，モデル化した 4 つの有効性評価項目のうち Week M-44 の clinical remission 及び内視鏡的・組織学的粘膜治癒では，寛解維持試験のベースライン時の寛解の状態が切片パラメータ（薬物曝露がない場合の有効性評価項目の反応）に対する影響因子であった（図 2.7.2-13 及び図 2.7.2-14）。このことから，寛解維持期のベースライン時に寛解状態である被験者は，これら 2 つの選択された有効性評価項目を達成する割合が高いと予測された。

また，民族（中国人又は日本人）は，E-R 解析で評価したすべての臨床評価項目において有意な共変量ではなかった（M5.3.3.5.1/PopPK-ER report/Sec 5.2.2）。寛解導入試験のベースライン時の modified Mayo スコア 5～9 の集団と modified Mayo スコア 4～9 の集団間での E-R 関係は同様であった。

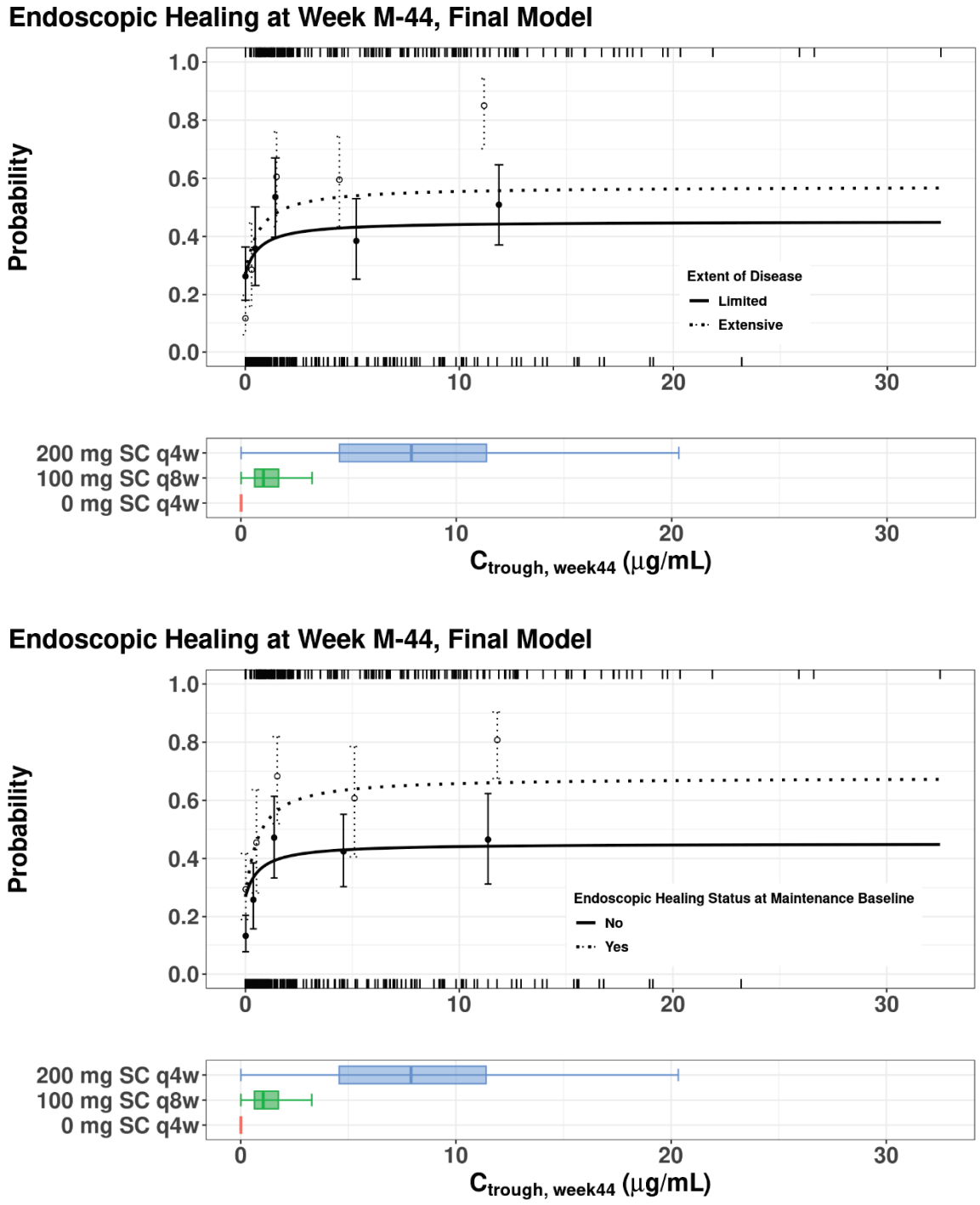
図 2.7.2-13 UC 患者における PK 曝露量指標として $C_{trough, week44}$ を用いて推定した clinical remission に関する曝露-反応関係：疾患の範囲（上）又は維持期のベースライン時点の clinical remission の状態（下）で層別化



IQR=interquartile range.
The curves represent model-predicted probabilities of achieving clinical remission at Week M-44 (dashed curve for participants with extensive UC disease and solid curve for participants with UC disease limited at the top panel, or dashed curve for participants in clinical remission at maintenance baseline and solid line for participants NOT in clinical remission at maintenance baseline at the bottom panel). The symbols with error bars represent the observed rate (median with 95% CI) of clinical remission in each exposure quartile bin stratified by extent of disease (open circles for extensive disease and closed circles for limited disease at the top panel), or clinical remission status at maintenance baseline (open circles for clinical remission at maintenance baseline and closed circles for NOT with clinical remission at maintenance baseline at the bottom panel).

The box plots at the bottom of the charts represent the distribution of model-predicted steady-state C_{trough} for each of the two maintenance dose regimens of 100 mg SC q8w and 200 mg SC q4w at Week M-44 ($C_{trough, week44}$): the center line of the box is the median Ctr_W44; the left and right ends of the box are the 25th and 75th percentiles of $C_{trough, week44}$, respectively, and the box represents the interquartile range of $C_{trough, week44}$; the left and right whiskers of the box cover the bounds of 1.5×IQR of $C_{trough, week44}$.
The smooth curves represent the model-predicted E-R relationships for subgroups stratified by a given covariate (the extent of disease at the top panel, or clinical remission at maintenance baseline at the bottom panel) while other covariates were fixed to be the same as the reference group in the final model. In contrast, the symbols with error bars represent the observed efficacy rates for each of the $C_{trough, week44}$ quartiles stratified by one associated covariate, which could be confounded by the effects from other covariates as they were not fixed as in the reference group. The reference group in the final model for clinical remission at Week M-44 was participants who did not achieve remission at maintenance baseline, and who had limited disease at induction baseline.
Source: M5.3.3.5.1/PopPK-ER report/Fig 11 and Fig 12

図 2.7.2-14 UC 患者における PK 曝露量指標として $C_{trough,\ week\ 44}$ を用いた内視鏡的治癒に関する曝露-反応関係：UC 疾患の範囲（上）又は維持期ベースライン時の内視鏡的治癒の状態（下）で層別化



IQR=interquartile range.
The curves represent model-predicted probabilities of achieving endoscopic healing at Week M-44 (dashed curve for participants with extensive UC disease and solid curve for participants with limited UC disease at the top panel, or dashed curve for participants with endoscopic healing at maintenance baseline and solid curve for participants NOT with endoscopic healing at maintenance baseline at the bottom panel). The symbols with error bars represent the observed rate (median with 95% CI) of endoscopic healing in each exposure quartile bin stratified by extent of disease (open circles for extensive disease and closed circles for limited disease at the top panel), or endoscopic healing status at maintenance baseline (open circles for endoscopic healing at maintenance baseline and closed circles for NOT with endoscopic healing at maintenance baseline at the bottom panel).

The box plots at the bottom of the charts represent the distribution of model-predicted steady-state C_{trough} for each of the two maintenance dose regimens of 100 mg SC q8w and 200 mg SC q4w at Week M-44 ($C_{trough,week44}$): the center line of the box is the median $C_{trough,week44}$; the left and right ends of the box are the 25th and 75th percentiles of $C_{trough,week44}$, respectively, and the box represents the interquartile range of $C_{trough,week44}$; the left and right whiskers of the box cover the bounds of 1.5×IQR of $C_{trough,week44}$.
The smooth curves represent the model-predicted E-R relationships for subgroups stratified by a given covariate (the extent of disease at the top panel, or endoscopic healing status at maintenance baseline at the bottom panel) while other covariates were fixed to be the same as the reference group in the final model. In contrast, the symbols with error bars represent the observed efficacy rates for each of the $C_{trough,week44}$ quartiles stratified by one associated covariate, which could be confounded by the effects from other covariates as they were not fixed as in the reference group. The reference group in the final model for endoscopic healing at Week M-44 was participants with fecal calprotectin ≤250 mg/kg at maintenance baseline, with limited disease at induction baseline, and who did not achieve endoscopic healing at maintenance baseline.
Source: Mod5.3.3.5/UC/PopPK-ER report/Fig 18 and Fig 19

表 2.7.2-15 寛解維持試験の各 SC 投与群の Week M-44 の clinical remission のモデル推定値：疾患の範囲及び寛解維持試験のベースライン時の寛解状態で層別化

	Treatment Group	Median $C_{trough,week44}$	Predicted Rates %, Estimate (95% CI)
Extensive Disease	100 mg q8w	1.05	40.2 (29.1-51.3)
	200 mg q4w	7.92	63.0 (51.4-74.7)
Limited Disease	100 mg q8w	1.05	25.1 (18.7-31.6)
	200 mg q4w	7.92	36.4 (27.2-45.6)
Remission at maintenance baseline	100 mg q8w	1.05	54.4 (44.6-64.1)
	200 mg q4w	7.92	67.0 (57.4-76.6)
Non-remission at maintenance baseline	100 mg q8w	1.05	25.1 (18.7-31.6)
	200 mg q4w	7.92	36.4 (27.2-45.6)

For each prediction, only one covariate was set differently as defined in the first column, while other covariates included in the final model were fixed same as the reference group of the final model. The reference group in the final model is the subgroup of participants who did not achieve remission at maintenance baseline, and with limited disease at induction baseline.
Source: M5.3.3.5.1/ PopPK-ER report/Tab 14

表 2.7.2-16 寛解維持試験の各 SC 投与群の Week M-44 の内視鏡的治癒率のモデル推定値：疾患の範囲及び寛解維持試験のベースライン時の endoscopic healing 状態で層別化

	Treatment Group	Median $C_{trough,week44}$	Predicted Rates %, Estimate (95% CI)
Extensive Disease	100 mg q8w	1.05	45.8 (36.6-55.1)
	200 mg q4w	7.92	55.0 (44.2-65.9)
Limited Disease	100 mg q8w	1.05	38.2 (30.5-45.9)
	200 mg q4w	7.92	43.8 (35.4-52.3)
Endoscopic healing at maintenance baseline	100 mg q8w	1.05	53.2 (43.7-62.7)
	200 mg q4w	7.92	65.2 (54.9-75.5)
Non-endoscopic healing at maintenance baseline	100 mg q8w	1.05	38.2 (30.5-45.9)
	200 mg q4w	7.92	43.8 (35.4-52.3)

For each prediction, only one covariate was set differently as defined in the first column, while other covariates included in the final model were fixed same as the reference group of the final model. The reference group in the final model is the subgroup of participants with fecal calprotectin ≤250 mg/kg at maintenance baseline, with limited disease at induction baseline, and who did not achieve endoscopic healing at maintenance baseline.
Source: M5.3.3.5.1/PopPK-ER report/Tab 22

追加の共変量が Week M-44 の有効性評価項目を達成する割合と関連していたが，4 つの有効性評価項目について，これらの共変量で層別化した部分集団では有効性の反応率に大きな違いは認められなかった。さらに，これらの共変量の傾向は評価項目間で一貫していなかった。Week M-44 における各有効性評価項目の最終モデルに含まれた共変量の一覧を表 2.7.2-17 に示した。

E-R モデル解析の結果から，Week M-44 の 4 つの重要な有効性評価項目で一貫した E-R 関係が示され，グセルクマブの曝露量が高いほど有効性評価項目を達成する割合が高くなることが示された。

寛解導入試験のベースライン時の UC の疾患範囲は，E_{max} への影響を介して E-R 関係に影響を及ぼすことが示された（表 2.7.2-17）。全大腸炎型 UC を有する被験者では，100 mg SC q8w よりも 200 mg SC q4w 投与でより大きな治療効果が得られると考えられる（M5.3.3.5.1/PopPK-ER report/Sec 5.2.2）。

表 2.7.2-17 Week M-44 の曝露量のランドマーク解析における有効性評価項目の共変量

	Clinical Remission	Clinical Response	Endoscopic Healing	Histologic-endoscopic Mucosal Healing
Extent of disease [a]	E_{max}	E_{max}	E_{max}	E_{max}
Clinical remission status at maintenance baseline	Intercept			Intercept
Endoscopic healing status at maintenance baseline			E_{max}	
Corticosteroid use [a]		Intercept		
ADT failure status		Intercept		
Albumin[a]				Intercept, EC_{50}
Fecal calprotectin at maintenance baseline			Intercept, E_{max}	Intercept, EC_{50}

Intercept, EC50, or E_{max} represent a model parameter to which a covariate was added as a significant factor.
[a] Induction baseline characteristic.
Source: M5.3.3.5.1/PopPK-ERreport/Tab E3

2.7.2.3.3.2　安全性に関する曝露-反応解析

安全性に関する E-R 解析は，寛解導入試験のベースライン時の modified Mayo スコアが 5～9 であり，寛解導入試験及び寛解維持試験でプラセボ又はグセルクマブ（導入療法：200 mg IV q4w，維持療法：100 mg SC q8w 又は 200 mg SC q4w）にランダム化された被験者の併合データに基づき実施した。血清中グセルクマブのトラフ濃度の実測値と特定の安全性事象及び肝機能検査値との関係を，寛解導入試験及び寛解維持試験でそれぞれ検討した。特定の安全性事象及び肝機能検査値は，血清中グセルクマブのトラフ濃度の四分位に基づき記述的に要約した。

(1) 導入療法の安全性に関する曝露-反応解析

1) Week I-12 までの特定の安全性事象に関する曝露-反応解析

IS-1 及び IS-2 の寛解導入試験でプラセボ群又はグセルクマブ 200 mg IV 群にランダム化された被験者の併合データを用いて，Week I-12 までに 1 件以上の感染症，重篤な感染症及び SAE が認められた被験者の割合を血清中グセルクマブのトラフ濃度の四分位別に要約した（付録 9）。治験薬投与後に発現した感染症又は SAE を 1 件以上発現した被験者の割合を，器官別大分類/基本語別に血清中グセルクマブの平均トラフ濃度の四分位別に要約し，それぞれ付録 10 及び付録 11 に示す。

Week I-12 までに 1 件以上の感染症，重篤な感染症及び SAE が認められた被験者の割合は，プラセボ群及び血清中グセルクマブ濃度の各四分位群で同程度であったことから，寛解導入試験でのグセルクマブの曝露と特定の安全性事象の発現との間に関連性はないことが示された。治験薬投与後に感染症が 1 件以上認められた被験者の割合は，Week I-12 の血清中グセルクマブのトラフ濃度の各四分位群でそれぞれ 15.1%，16.8%，15.2%及び 17.5%であり，プラセボ群での発現割合（14.0%）と同程度であった（付録 9）。さらに，重篤な感染症及び SAE を発現した被験者は少数であり，Week I-12 までの血清中グセルクマブの平均トラフ濃度の増加に伴って重篤な感染症又は SAE の発現が増加する傾向はなかった。

2) Week I-12 までの肝機能検査値の曝露-反応解析

IS-1 及び IS-2 の寛解導入試験でプラセボ群又はグセルクマブ 200 mg IV 群にランダム化された被験者の併合データを用いて，肝機能検査値（ALT，AST，総ビリルビン）異常が認められた被験者の割合を Week I-12 での平均血清中グセルクマブのトラフ濃度の四分位別に要約した（付録 12）。

ベースラインから Week I-12 までの肝機能検査値（ALT，AST，総ビリルビン）に異常が認められた被験者の割合は，血清中グセルクマブ濃度の各四分位群及びプラセボ群で同程度であったことから，寛解導入試験でのグセルクマブ曝露量と肝機能検査値上昇との間に関連性はないことが示された。ALT が ULN を超えた被験者の割合は，血清中グセルクマブ濃度の各四分位群でそれぞれ 4.0%，5.6%，4.8%及び 3.2%であり，プラセボ群での発現割合（3.2%）とおおむね同程度であった。同様に，Week I-12 までに AST が ULN を超えた被験者，又は総ビリルビンの ULN の 1 倍超かつ ULN の 2 倍未満の被験者の割合は，プラセボ群及び血清中グセルクマブ濃度の各四分位群で同程度であった。さらに，グセルクマブ 200 mg q4w の IV 投与による導入療法を受けた被験者のうち，ALT が ULN の 3 倍超，AST が ULN の 3 倍超又は総ビリルビンが ULN の 2 倍超となった被験者はいなかった。

(2) 維持療法の安全性に関する曝露-反応解析

1) Week M-0 から Week M-44 までの特定の安全性事象に関する曝露-反応解析

寛解維持試験でプラセボ SC 群，グセルクマブ 100 mg SC q8w 群又は 200 mg SC q4w 群にランダム化された被験者の併合データを用いて，Week M-0 から Week M-44 までに 1 件以上の感染症，重篤な感染症及び SAE が認められた被験者の割合を，定常状態における血清中グセルクマブのトラフ濃度の四分位別に要約した（付録 13）。器官別大分類/基本語別の治験薬投与後に発現した感染症又は SAE を 1 件以上発現した被験者の割合を，定常状態における血清中グセルクマブのトラフ濃度の四分位別に要約し，それぞれ付録 14 及び付録 15 に示す。

Week M-0 から Week M-44 までに 1 件以上の感染症が認められた被験者の割合は，プラセボ群（34.5%）及び血清中グセルクマブ濃度の各四分位群（35.1%，32.5%，29.5%，40.3%）で同程度であった。治験薬投与後に感染症が 1 件以上発現した被験者の割合は，100 mg SC q8w 群と 200 mg SC q4w 群で同程度（31.7%及び 31.1%）であった（M5.3.5.1.1-4/CSR/Tab 11）。重篤な感染症の発現頻度は低く（3 例，3.9%），定常状態のトラフ濃度の増加に伴う重篤な感染症の増加

は認められなかった。1 件以上の SAE が認められた被験者の割合は，血清中グセルクマブ濃度の各四分位群（それぞれ 3.9%，3.9%，6.4%，2.6%）で同程度であったが，プラセボ群（0.6%）より数値的に高かった。

2) Week M-0 から Week M-44 までの肝機能検査値の曝露-反応解析

寛解維持試験でプラセボ SC 群，グセルクマブ 100 mg SC q8w 群又は 200 mg SC q4w 群にランダム化された被験者の併合データを用いて，Week M-0 から M-44 までに肝機能検査値異常（ALT，AST，総ビリルビン）が認められた被験者の割合を，定常状態での血清中グセルクマブのトラフ濃度の四分位別に要約した（付録 16）。

Week M-0 から Week M-44 までに肝機能検査値（ALT，AST，総ビリルビン）に異常が認められた被験者の割合は，血清中グセルクマブ濃度の各四分位群とプラセボ群で違いがなかったことから，寛解維持試験でのグセルクマブ曝露量と肝機能検査値上昇との間に関連性はないことが示された。ALT が ULN を超えた被験者の割合は，血清中グセルクマブ濃度の各四分位群でそれぞれ 11.7%，3.9%，12.8%及び 1.3%であり，プラセボ群で認められた発現割合（8.2%）とおおむね同程度であった。同様に，Week M-0 から Week M-44 までに AST が ULN を超えた被験者又は総ビリルビンの ULN の 1 倍超かつ ULN の 2 倍未満の被験者の割合は，プラセボ群及び血清中グセルクマブ濃度の各四分位群で同程度であった。さらに，ALT が ULN の 3 倍超，AST が ULN の 3 倍超又は総ビリルビンが ULN の 2 倍超となった被験者は，プラセボ群 1 例，血清中グセルクマブ濃度の第 2 四分位群 1 例及び第 3 四分位群 1 例の計 3 例のみであった。

2.7.2.3.4　推奨用量に関連する臨床薬理所見

2.7.2.3.4.1　寛解導入療法

- IS-1 では，グセルクマブ 400 mg IV q4w 及び 200 mg IV q4w のいずれの IV 導入用量も安全であり，主要評価項目及び主な副次評価項目ともに，Week I-12 にプラセボと比較して臨床的に意味のある有効性が認められ（M5.3.5.1.1-1/CSR/Sec 5.1），200 mg IV q4w の有効性は第 3 相試験の IS-2（M5.3.5.1.1-3/CSR/Sec 5.1）においても確認された。主な有効性評価項目では，高用量の 400 mg IV 投与と低用量の 200 mg IV 投与で明らかなベネフィットの増加は認められなかった。
- 体内動態特性（CL 又は $t_{1/2}$）を考慮したとき，Week I-12 のグセルクマブの曝露量と 4 つの重要な有効性評価項目（clinical remission，clinical response，内視鏡的治癒及び内視鏡的・組織学的粘膜治癒）との間に明らかな E-R 関係は認められなかった。機序は不明であるが，グセルクマブの血清中曝露量ではなく，グセルクマブの体内動態特性（CL 又は $t_{1/2}$）が個々の被験者のグセルクマブに対する反応性と関連している可能性があると考えられた（2.7.2.3.3.1(1)）。
- 200 mg q4w の IV 導入投与後 Week I-12 まで，血清中グセルクマブのトラフ濃度と特定の安全性事象（感染症，重篤な感染症及び SAE）及び肝機能検査値（ALT，AST，総ビリルビン）との間に関連性は認められなかった（2.7.2.3.3.2(1)）。

グセルクマブを 200 mg IV q4w 又は 400 mg IV q4w 投与での寛解導入療法では，有効性及び安全性のいずれについても用量反応及び E-R 関係がともに認められなかったことから，寛解導入療法として 200 mg IV q4w 投与が支持された。

2.7.2.3.4.2　維持療法

- 寛解維持試験では，グセルクマブ 200 mg SC q4w 及び 100 mg SC q8w 投与で，主要評価項目及び主な副次評価項目について，Week M-44 にプラセボと比較して有意かつ臨床的に意味のある有効性が認められた（M5.3.5.1.1-4/CSR/Sec 5.1）。
- 主要解析対象集団では，100 mg SC q8w と比較して高用量の 200 mg SC q4w 投与で，重要な有効性評価項目の達成割合が数値的に高く，特に全大腸炎型 UC の被験者で高かった（M5.3.5.1.1-4/CSR/Sec 5.1）。
- Week M-44 の定常状態における血清中グセルクマブ濃度と主な有効性評価項目（clinical remission，内視鏡的治癒及び内視鏡的・組織学的粘膜治癒）との間に，一貫して正の E-R 関係が認められた（M5.3.5.1.1-4/CSR/Sec 5.3.3）。寛解導入試験のベースライン時の病変部位が広範囲（全大腸炎型 UC）であることも，E_{max} に対する影響を介して E-R 関係に影響を及ぼすことが示され，特定の血清中濃度範囲では，全大腸炎型 UC を有する被験者の方が高い治療効果が得られると考えられた（2.7.2.3.3.1(2)）。
- 100 mg SC q8w にランダム化され，用量調節の基準に合致した被験者では，基準に合致しなかった被験者と比較して，定常状態の血清中濃度の中央値が約 50%低かった。100 mg SC q8w から 200 mg SC q4w に増量後，トラフ濃度の中央値は，用量調節前の 0.73 µg/mL から用量調節後の 6.51 µg/mL に増加し，維持療法期終了時にこれらの被験者の大部分（57.9%）が symptomatic response を示し，26.3%が clinical remission を示した（M5.3.5.1.1-4/CSR/Sec 5.3.2.1.2.1, Sec 5.1.4.6.1）。
- 100 mg SC q8w 及び 200 mg SC q4w 投与による維持療法において Week M-0 から Week M-44 までの定常状態でのトラフ濃度と特定の安全性事象（感染症，重篤な感染症及び SAE）及び肝機能検査値（ALT，AST，総ビリルビン）異常との間に関連性は認められなかった（2.7.2.3.3.2(2)）。

有効性及び安全性の E-R 解析結果から，維持療法として 200 mg SC q4w 及び 100 mg SC q4w 投与が支持された。

2.7.2.3.4.3　グセルクマブのクリアランスに対する潜在的な PK 共変量に基づく用量補正

検討した内因性及び外因性要因（ベースラインの人口統計学的特性，ベースラインの疾患特性，臨床検査値，併存疾患，併用薬，免疫原性を含む）のうち，体重，ベースライン時の血清アルブミン，ベースライン時の CRP，年齢，性別及び生物学的製剤による前治療無効は，グセルクマブの CL に対する有意な共変量であった。血清中グセルクマブの曝露量（C_{ave} 又は C_{trough}）に対するこれらの共変量の影響の程度は軽微であったため，曝露量の観点では臨床的に重要ではないと

考えられた。したがって，体重及び年齢を含むこれらの PK に関する共変量に基づく用量補正は不要であると考えられた（2.7.2.3.2）。これらの指針は，様々な部分集団解析の結果からも裏付けられており，異なる部分集団でのグセルクマブの有効性は全体集団とおおむね一致していた（M5.3.5.1.1-3/CSR/Sec 5.1.2.1.2，M5.3.5.1.1-4/CSR/Sec 5.1.2.2）。

2.7.2.3.5　グセルクマブと CYP 基質薬との薬物相互作用

【5.3.2.2.1】

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，グセルクマブと抗 IL12/23 抗体であるウステキヌマブの非臨床及び臨床 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情報源（例：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（M5.3.2.2.1/DDI report）。

一連の体系的評価から，中等症から重症の活動期 UC の治療に推奨用法・用量を使用した場合，グセルクマブ投与が CYP 基質の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。

2.7.2.3.5.1　文献レビュー：IBD 患者及び健康被験者におけるサイトカイン濃度及び CYP 基質薬の PK

文献レビューの結論は以下のとおりである。

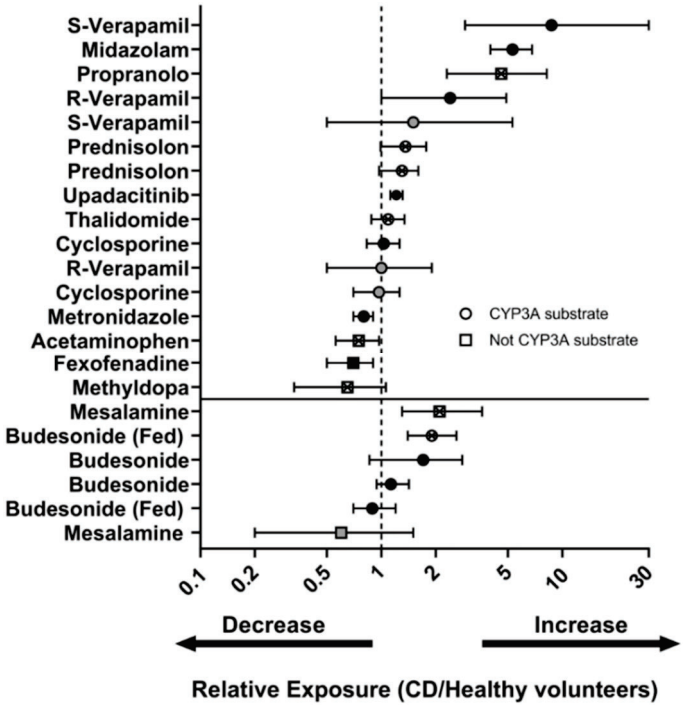
- CD 及び UC 被験者の血清中サイトカイン濃度は健康被験者と比較して上昇するが，サイトカイン濃度は概して，CYP 発現の変化と関連することが報告されている閾値濃度（50～500 pg/mL）を下回っていた。
- サイトカイン濃度に影響を受ける CYP で代謝される薬物の曝露量に対して疾患（UC 又は CD）の臨床的に意味のある影響は認められなかった。
- リサンキズマブを 0，4 及び 8 週時に推奨される導入療法の 3 倍の用量（1800 mg）で IV 投与したとき，カフェイン（CYP1A2 基質），ワルファリン（CYP2C9 基質），オメプラゾール（CYP2C19 基質），メトプロロール（CYP2D6 基質）及びミダゾラム（CYP3A 基質）の曝露量に臨床的に重要な変化は認められなかった（Pang 2024）。

IBD 患者における DDI の可能性を評価するため，Assessment of vedolizumab DDI potential in patients with IBD（IBD 患者における vedolizumab 薬物相互作用の可能性の評価）の項に記載されている Sun et al（2021）による公表文献のレビューを参考に，1995 年 1 月 1 日から 2024 年 2 月 5 日までに公表された試験に関する文献のレビューを実施した。UC 患者，CD 患者及び健康被験者のベースラインの IL-1β，IL-6，IL-8，IL-10，IFNγ 及び TNF-α 濃度を評価し，付録 17 に要約した。

解析した試験の多くで，CD 及び UC 患者の血清中サイトカイン濃度は対照被験者と比較して上昇していることが認められたが，サイトカイン濃度は概して，CYP 発現の変化に関連すると報告されている閾値 50 ～500 pg/mL（Wei 2016）を下回っていた。

また，CYP の基質となる薬剤の PK を UC 及び CD 患者と健康被験者で比較した文献報告をレビューした（図 2.7.2-15）。UC 及び CD 患者における従来の薬物療法への曝露を健康被験者と比較した文献は限られているが，入手可能なデータから，従来の薬物療法（例：プレドニゾロン，シクロスポリン，ブデソニド）の PK は活動期 UC 及び CD 患者と健康被験者との間で有意差はないことが示唆されている。

図 2.7.2-15 CD 患者に経口投与した薬剤の曝露量と健康被験者の曝露量との比較



Source: M5.3.2.2.1/DDI report/Fig 1

2.7.2.3.5.2　関連する非臨床及び臨床薬物相互作用試験

3 つの *in vitro* 及び *in vivo* DDI 試験により，以下のことが示された。

- 凍結保存ヒト肝細胞において，IL-23 は 10 ng/mL までの濃度で CYP 酵素の発現量及び活性に影響を及ぼさない（Dallas 2013）。
- 尋常性乾癬患者にグセルクマブ 200 mg を単回 SC 投与したとき，ミダゾラム，S-ワルファリン，オメプラゾール，デキストロメトルファン及びカフェイン（それぞれ CYP3A4, CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP1A2 のプローブ基質）の全身曝露量（C_{max} 及び AUC_{inf}）は影響を受けなかった（M5.3.2.2.1/DDI report/Sec 4.2）。
- グセルクマブと同様に IL-23 を阻害し，かつ IL-12 も阻害するウステキヌマブは，CD 患者におけるミダゾラム，S-ワルファリン，オメプラゾール，デキストロメトルファン及びカフェインの全身曝露量（C_{max} 及び AUC_{inf}）に対して， IV 投与による導入用量（体重に応じて約 6 mg/kg）及び維持用量 90 mg SC 投与においても影響を及ぼさなかった（M5.3.2.2.1/DDI report/Sec 4.3）。

・ ミダゾラム，S-ワルファリン，オメプラゾール，デキストロメトルファン及びカフェインの全身曝露量（C_{max} 及び AUC_{inf}）は，CD 患者と健康被験者で同程度であった（M5.3.2.2.1/DDI report/Sec 4.3）。

(1) CYP 酵素に対する IL-12 及び IL-23 の影響を評価するための *in vitro* DDI 試験

IL-12 及び IL-23 を別々に又は共存させたとき，並びに CYP ダウンレギュレーター（IL-6 及び TNF-α）及び既知の低分子 CYP 酵素誘導剤が，各 CYP 分子種の発現（CYP1A2，CYP2B6，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A4）に及ぼす影響を *in vitro* で検討した。本試験は，3 例の異なるドナーから得られた凍結保存ヒト肝細胞の初代培養を用いて実施した（Dallas 2013）。

ヒト肝細胞を IL-6 又は TNF-α に曝露したとき，検討したすべての CYP 分子種で活性低下を示し，ヒト肝細胞ドナー間で様々な程度の低下を示した。一方，ヒト肝細胞を 10 ng/mL の IL-12 及び/又は IL-23 に曝露したとき，CYP 特異的プローブ基質を用いて測定した CYP1A2，CYP2B6，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A4 の酵素活性に明らかな変化は認められなかった。CYP1A2，CYP2B6，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A4 の mRNA データも酵素活性データと一致して明らかな変化は認められず，過去に実施した試験と結果が一致した（Aitken 2007，Zhang 2009）。

(2) 乾癬患者を対象としたグセルクマブの DDI 試験（CNTO1959PSO1003）

CNTO1959PSO1003 試験は，DDI 評価が可能な中等症から重症の乾癬患者 16 例を対象とした第 1 相試験であった。主要目的は，中等症から重症の乾癬患者にグセルクマブ 200 mg を単回 SC 投与したときの CYP 分子種の代表的なプローブ基質カクテル（CYP3A4，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP1A2）の PK に対する影響の評価であった。本試験の被験者には，Day 8 にグセルクマブ 200 mg を単回 SC 投与した。Day 1，15 及び 36 にプローブ基質カクテルを投与した（M5.3.2.2.1/DDI report/Sec 4.2）。

本試験の結果から，ミダゾラム，S-ワルファリン，オメプラゾール，デキストロメトルファン及びカフェイン（それぞれ CYP3A4，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP1A2 のプローブ基質）の全身曝露量（C_{max} 及び AUC_{inf}）はグセルクマブ投与の影響を受けないことが示された（M5.3.2.2.1/DDI report/Fig 4）。ミダゾラム，S-ワルファリン，オメプラゾール及びカフェインの Day 15 又は Day 36 の Day 1 に対する C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均比はすべて 1 に近く，対応する 90% CI はすべて 1 を含んでいた（表 2.7.2-18）。Day 36 のデキストロメトルファンの C_{max} 及び AUC_{inf} は Day 1 より数値的に高かったが，これはデキストロメトルファンの PK の個体内変動が大きかったためと考えられる（CV%＞100%）。グセルクマブ投与前後のデキストロメトルファンの C_{max} 及び AUC_{inf} の個々の値に一貫性のある傾向は認められなかったことから，デキストロメトルファンの PK はグセルクマブ投与の影響を受けないと考えられた（表 2.7.2-18）。

表 2.7.2-18 グセルクマブ 200 mg を Day 8 に単回 SC 投与したときの 5 種類の CYP プローブ基質の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均比（CNTO1959PSO1003）

	GMR for C_{max} [90% CI]		GMR for AUC_{inf} [90% CI]	
CYP Probe	Day 15/Day 1	Day 36/Day 1	Day 15/Day 1	Day 36/Day 1
Midazolam	1.112	1.137	1.005	1.039
	[0.752; 1.645]	[0.765; 1.690]	[0.697; 1.449]	[0.749; 1.442]
S-Warfarin	1.067	0.904	1.124	1.054
	[0.900; 1.265]	[0.736; 1.110]	[0.903; 1.398]	[0.817; 1.361]
Omeprazole	0.958	0.955	0.964	1.193
	[0.717; 1.281]	[0.671; 1.359]	[0.613; 1.517]	[0.749; 1.900]
Dextromethorphan	1.055	1.326	1.127	1.240
	[0.457; 2.434]	[0.553; 3.181]	[0.558; 2.275]	[0.464; 3.314]
Caffeine	1.073	1.058	1.004	1.018
	[0.940; 1.224]	[0.888; 1.262]	[0.770; 1.311]	[0.765; 1.354]

GMR: geometric mean ratio
Source: M5.3.2.2.1/DDI report/Tab 2

(3) CD 患者を対象としたウステキヌマブの薬物相互作用試験（CNTO1275CRD1003）

CNTO1275CRD1003 試験は，第 1 相，非盲検，多施設共同試験であり，DDI 評価が可能な CD 患者 17 例及び健康被験者 10 例を対象に実施した。主要目的は，CD 又は UC 患者を対象に，ウステキヌマブの IV 寛解導入用量及び 90 mg SC 寛解維持用量が CYP 酵素（CYP3A4，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP1A2）の代表的プローブ基質カクテルの PK に及ぼす潜在的影響を評価することであった。なお，本試験には UC 患者は登録されなかった（M5.3.2.2.1/DDI report/Sec 4.3）。

本試験の結果から，ウステキヌマブは CD 患者における CYP プローブ基質［ミダゾラム（CYP3A4），S-ワルファリン（CYP2C），オメプラゾール（CYP2C1），デキストロメトルファン（CYP2D6），カフェイン（CYP1A2）を含む］の PK に影響を及ぼさないことが示された。また，CYP プローブ基質の全身曝露量及び PK パラメータは，ウステキヌマブ投与前後で CD 患者と健康被験者で同程度であり，CD の疾患はこれらのプローブ基質薬剤の PK に大きな影響を及ぼさないことが示唆された（表 2.7.2-19）。

表 2.7.2-19 ウステキヌマブを Day 8 に 6 mg/kg IV 投与後，Day 64 に 90 mg SC 投与したときの 5 種類の CYP プローブ基質の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均比（CNTO1275CRD1003）

	GMR for C_{max} [90% CI] (%)		GMR for AUC_{inf} [90% CI] (%)	
CYP Probe	Day 22/Day 1	Day 113/Day 1	Day 22/Day 1	Day 113/Day 1
Midazolam	100.95	88.61	106.95	89.92
	[87.64; 116.27]	[76.93; 102.07]	[96.16; 119.01]	[80.83; 100.04]
S-Warfarin	96.49	103.87	106.60	102.30
	[86.27; 107.91]	[92.87; 116.17]	[95.28; 119.27]	[91.43; 114.47]
Omeprazole	72.65	100.68	95.75	116.16
	[56.82; 92.89]	[78.74; 128.73]	[77.41; 118.44]	[93.91; 143.68]
Dextromethorphan	90.41	101.63	92.26	107.60
	[72.56; 112.66]	[81.56; 126.64]	[70.55; 120.65]	[82.28; 140.70]
Caffeine	99.56	108.40	102.54	111.06
	[89.22; 111.11]	[97.14; 120.98]	[93.01; 113.06]	[100.73; 122.45]

GMR: geometric mean ratio
Source: M5.3.2.2.1/DDI report/Tab 3

2.7.2.3.5.3 グセルクマブ及びウステキヌマブとの DDI の可能性がある症例に関する社内グローバル安全性データベースのレビュー

社内グローバル安全性データベースで検索を実施し，グセルクマブ又はウステキヌマブに関連する医学的に確認された又は報告されていないが潜在的な DDI の全報告症例を特定した。この検索では，グセルクマブでは 2023 年 12 月 20 日まで，ウステキヌマブでは 2022 年 8 月 31 日までの自発報告，臨床試験及びレジストリを含む様々な情報源からのデータを対象とした。

(1) グセルクマブが関与する DDI の可能性

これらの症例のレビューでは，グセルクマブ投与に関連する臨床的に重要な DDI のエビデンスは示されなかった。

グセルクマブに関連する DDI 症例計 45 件（24 件は非自発的な情報源から，21 件は自発的な情報源から）が社内グローバル安全性データベースから収集され，適応症は乾癬（n=20），乾癬性関節炎（n=11）及び適応症不明（n=23）であった。これらの症例の多く（n=33）は非重篤であり，残りの症例（n=12）は重篤であった。

45 例中 17 例では，AE の併発はなく，注目すべき事象（MedDRA PT 「薬物相互作用」 n=16，MedDRA PT「ワクチン相互作用」 n=1）が報告された。21 件は，報告された AE が併用被疑薬又はグセルクマブの添付文書のいずれかで既知の副作用であったため，DDI とはみなされなかった。残りの 7 件は，交絡があるか，意味のある医学的評価を可能にする十分な情報がないと考えられた。

(2) ウステキヌマブが関与する DDI の可能性

社内グローバル安全性データベースのレビューでは，ウステキヌマブ投与に関連する臨床的に重要な DDI のエビデンスは示されなかった。

MedDRA の HLT「相互作用」を用いた検索により，IBD 患者におけるウステキヌマブに関連する DDI 症例計 36 件（CD：27 件，UC：9 件，32 件は非自発的な情報源から，4 件は自発的な情報源から入手）を社内グローバル安全性データベースから検索した。このうち 35 件は「薬物相互作用」の PT として報告され，1 件は「表示された薬物-疾患相互作用による投薬過誤」の PT として報告された。これらの症例の多く（n=25）は非重篤であり，残りの症例（n=11）は重篤であった。

IBD 患者で特定された 36 件には，PT「薬物相互作用」が報告された 14 件が含まれ，併発する AE は報告されなかった。残りの 22 件のうち，8 件は，報告された AE が併用被疑薬の薬剤又はウステキヌマブの添付文書のいずれかに記載された用語であったため，DDI の報告とはみなされなかった。7 件は，実際の DDI を確認するための十分な評価に関連する情報が不足していた。残りの 6 件のうち，5 件は様々な理由で交絡していた。

2.7.2.4 特別な試験

本項では，免疫原性及びその臨床的影響（2.7.2.4.1），並びに炎症の血清バイオマーカー及び組織トランスクリプトミクス（2.7.2.4.2）について要約する。

2.7.2.4.1 免疫原性

【5.3.5.3.4】

UCO3001 試験の寛解導入試験及び寛解維持試験の抗グセルクマブ抗体（ADA）の解析結果は以下のとおりであった。

- 共存薬物耐性を改善した ADA 及び NAb アッセイを用いた分析結果から，ADA 及び NAb の発現割合は，寛解導入試験及び寛解維持試験のいずれにおいても低かった。
  - IS-1 及び IS-2 の適切な検体が得られたグセルクマブ 200 mg IV 群及び 400 mg IV 群の 614 例のうち，6 例（1.0%）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。
    - IS-1 及び IS-2 の適切な検体が得られたグセルクマブ 200 mg IV 群の 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。
    - IS-2 の Week I-12 までに，適切な検体が得られたグセルクマブ 200 mg IV 群の 409 例中 6 例（1.5%）が 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，グセルクマブ投与を受けた 690 例のうち（ランダム化投与群及び Week I-24 clinical responder を含む），72 例（10.4%）が Week M-44 まで ADA 陽性であった。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での NAb の全発現割合は，Week M-44 までに 1.4%（10/690 例）であった。
    - 寛解維持試験の Week M-44 までに，継続的にグセルクマブの投与を受け（ランダム化されたグセルクマブ投与群及び Week I-24 clinical responder），適切な検体が得られた 501 例のうち，58 例（11.6%）が Week M-44 までに ADA 陽性であった。グセルクマブの継続投与を受け，適切な検体が得られた被験者での NAb の全発現割合は，Week M-44 までに 1.8%（9/501 例）であった。
- 免疫調節薬（6-MP，AZA，MTX）を併用しても，ADA の発現に明らかな影響は認められなかった。免疫調節薬投与下で Week M-44 までに ADA が認められた被験者の割合は 12.1%であったのに対し，免疫調節薬非投与群では 10.8%であった。
- Week M-44 までの ADA 発現は，血清中グセルクマブ濃度又は主な有効性評価項目に明らかな影響を及ぼさなかった。
- ADA 発現は，投与後 1 時間以内の AE（寛解導入試験）又は注射部位反応（寛解維持試験）に明らかな影響を及ぼさなかった。投与後 1 時間以内の AE 発現並びに注射部位反応が認

められた被験者数が少なかったため， ADA の影響について明確に結論付けることはできなかった。

2.7.2.4.1.1 UCO3001 試験の寛解導入試験及び寛解維持試験における ADA 発現率

ADA 及び NAb の発現割合の要約は，寛解導入試験のベースライン時の modified Mayo スコアが 5～9 でランダム化された被験者の併合データに基づいて実施した。ADA が PK，有効性及び安全性に及ぼす影響の評価は，第 3 相寛解導入療法（200 mg IV q4w）及び維持療法（200 mg SC q4w 又は 100 mg SC q8w）を受けた被験者データで実施した。

(1) 寛解導入試験

IS-1 及び IS-2 で適切な検体が得られたグセルクマブ 200 mg IV 群及び 400 mg IV 群の 614 例のうち，6 例（1.0%）が Week I-12 までに ADA 陽性であった。この 6 例はいずれも NAb 陽性ではなかった（表 2.7.2-20）。

IS-1 及び IS-2 で適切な検体が得られたグセルクマブ 200 mg IV 群の 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。

IS-2 で適切な検体が得られたグセルクマブ 200 mg IV 群の 409 例のうち，6 例（1.5%）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。

IS-2 において，グセルクマブ寛解導入投与後，Week I-12 に clinical response が認められず，グセルクマブ 200 mg SC の追加投与を受けた 125 例のうち，3 例（2.4%）が Week I-24 までに ADA 陽性であった（M5.3.5.1.1-3/CSR/Att TPKIR503B）。これら 3 例はいずれも NAb 陽性ではなかった。

寛解導入試験のベースライン時の modified Mayo スコア 5～9 の集団でのこれらの結果は，modified Mayo スコア 4～9 の集団（M5.3.5.1.1-1/CSR/Att TPKIR301B，TPKIR304B，M5.3.5.1.1-3/CSR/Att TPKIR501B，TPKIR504B）においても大きく異ならなかった。

表 2.7.2-20 UC 患者における抗グセルクマブ抗体の Week I-12 までの発現状態の要約
（UCO3001 試験：IS-1 及び IS-2）

	Guselkumab 200 mg IV q4w			Guselkumab 400 mg IV q4w	
	Induction Study 1	Induction Study 2	Combined	Induction Study 1	Total
Participants Treated with Guselkumab 200 mg IV q4w or 400 mg IV q4w Prior to Week I-12	101	421	522	107	629
Through Week I-12					
Participants with Appropriate Samples[a]	99	409	508	106	614
Participants Positive for Antibodies to Guselkumab[b, c]	0	6 (1.5%)	6 (1.2%)	0	6 (1.0%)
Peak titer					
1:11.25	0	5	5	0	5
1:45	0	1	1	0	1
Participants Negative for Antibodies to Guselkumab[b, d]	99 (100.0%)	403 (98.5%)	502 (98.8%)	106 (100.0%)	608 (99.0%)

Includes only participants with modified Mayo score 5-9 at induction baseline.
[a] Participants with appropriate samples had 1 or more samples obtained after their first guselkumab administration through Week I-12.
[b] Denominator is participants with appropriate samples.
[c] Participants positive for antibodies to guselkumab includes all participants who were positive (treatment-boosted or treatment-induced) at any time after their first guselkumab administration through Week I-12.
[d] Excludes participants who were treatment-emergent positive at any time through Week I-12.
Source: M5.3.5.3.3/TIRSAB01

(2) 寛解維持試験

グセルクマブ投与を受け，適切な検体が得られた計 690 例を免疫原性解析対象集団とした（501 例は寛解導入試験及び寛解維持試験の両方でグセルクマブ投与を受け，189 例は寛解導入試験でグセルクマブの投与を受け，寛解維持試験でプラセボ投与を受けた）。この 690 例のうち，72 例（10.4%）が Week M-44 までに ADA 陽性であった。ADA の発現割合は，200 mg SC q4w 群（10.5%，20/190 例）と 100 mg q8w 群（9.6%，18/188 例）で同程度であった。グセルクマブ Week I-24 clinical responder における ADA の発現割合は 16.3%（20/123 例）であった。寛解維持試験でプラセボ群にランダム化された被験者での ADA の発現割合は 7.4%（14/189 例）であった。いずれのグセルクマブ群でも，ADA 陽性被験者の大部分（76.4%，55/72）の最高抗体価は 11.25 であり（表 2.7.2-21），これは ADA 検出アッセイの最小希釈倍率であった。

NAb の評価が可能であった 71 例のうち，10 例（14.1%）が NAb 陽性であった。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での Week M-44 までの NAb の全体的な発現割合は，1.4%（10/690 例）であった（M5.3.5.1.1-4/CSR/Sec 5.7.2）。

寛解導入試験のベースライン時の modified Mayo スコア 5～9 の集団でのこれらの結果は，modified Mayo スコア 4～9 の集団（M5.3.5.1.1-4/CSR/Att TPKIR601E，TPKIR602E）においても大きく異ならなかった。

表 2.7.2-21 Week M-44 までの抗グセルクマブ抗体の発現状態の要約
（UCO3001 寛解維持試験）

	Randomized Participants				
	Guselkumab IV Induction Responders			Nonrandomized Participants	
		Guselkumab		Guselkumab Week I-24 Responders[b]	
	Placebo SC[a]	100 mg SC q8w	200 mg SC q4w	Guselkumab 200 mg SC q4w	Total
Analysis set: Immunogenicity Through Week M-44	189	188	190	123	690
Participants with appropriate samples[c]	189	188	190	123	690
Participants positive for antibodies to guselkumab[d,e]	14 (7.4%)	18 (9.6%)	20 (10.5%)	20 (16.3%)	72 (10.4%)
Peak titers					
1:11.25	13	16	16	10	55
1:22.5	0	0	1	0	1
1:45	1	1	0	1	3
1:90	0	1	1	2	4
1:180	0	0	1	1	2
1:720	0	0	0	2	2
1:1440	0	0	0	1	1
1:2880	0	0	1	1	2
1:5760	0	0	0	1	1
1:11520	0	0	0	1	1
Participants negative for antibodies to guselkumab[d,f]	175 (92.6%)	170 (90.4%)	170 (89.5%)	103 (83.7%)	618 (89.6%)

Includes only participants with modified Mayo score 5-9 at induction baseline.
Participants were presented in the treatment group assigned at Week M-0.
[a] Participants who were in clinical response to guselkumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] Participants who were not in clinical response to guselkumab IV at Week I-12 but were in clinical response at Week I-24 after receiving SC administrations of guselkumab from Week I-12.
[c] Participants with appropriate samples had 1 or more samples obtained after their first guselkumab administration from Week I-0 through Week M-44.
[d] Denominator is participants with appropriate samples.
[e] Participants positive for antibodies to guselkumab includes all participants who were positive (treatment-boosted or treatment-induced) at any time after their first guselkumab administration from Week I-0 through Week M-44.
[f] Excludes participants who were treatment-emergent positive at any time through Week M-44.
Source: M5.3.5.1.1-4/CSR/Tab 19

計 501 例が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，適切な検体が得られた。この 501 例中 58 例（11.6%）が Week M-44 までに ADA 陽性であった（表 2.7.2-22）。グセルクマブ継続投与は，グセルクマブが臨床で使用される状況を反映していることから，継続投与中の ADA 発現割合は臨床使用に最も関連性が高いと考えられる。継続投与群の ADA 陽性被験者の大部分（72.4%，42/58 例）は最高抗体価が 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。

NAb の評価が可能であった ADA 陽性被験者 57 例のうち，9 例（15.8%）が NAb 陽性であった。グセルクマブの投与を受け，適切な検体が採取された被験者における Week M-44 までの NAb の全体的な発現割合は，1.8%（9/501 例）であった（M5.3.5.1.1-4/CSR/Sec 5.7.2）。

表 2.7.2-22 Week M-44 までの抗グセルクマブ抗体の発現状態の要約；グセルクマブ免疫原性解析対象集団（UCO3001 寛解維持試験）

	Randomized Participants Guselkumab IV Induction Responders			Nonrandomized Participants	
	Guselkumab			Guselkumab Week I-24 Responders[a]	
	100 mg SC q8w	200 mg SC q4w	Combined	200 mg SC q4w	Total
Analysis set: Continuous Guselkumab Immunogenicity	188	190	378	123	501
Through Week M-44					
Participants with appropriate samples[b]	188	190	378	123	501
Participants positive for antibodies to guselkumab[c,d]	18 (9.6%)	20 (10.5%)	38 (10.1%)	20 (16.3%)	58 (11.6%)
Peak titers					
1:11.25	16	16	32	10	42
1:22.5	0	1	1	0	1
1:45	1	0	1	1	2
1:90	1	1	2	2	4
1:180	0	1	1	1	2
1:720	0	0	0	2	2
1:1440	0	0	0	1	1
1:2880	0	1	1	1	2
1:5760	0	0	0	1	1
1:11520	0	0	0	1	1
Participants negative for antibodies to guselkumab[c,e]	170 (90.4%)	170 (89.5%)	340 (89.9%)	103 (83.7%)	443 (88.4%)

Includes only participants with modified Mayo score 5-9 at induction baseline.
Participants were presented in the treatment group assigned at Week M-0.
[a] Participants who were not in clinical response to guselkumab IV at Week I-12 but were in clinical response at Week I-24 after receiving SC administrations of guselkumab from Week I-12.
[b] Participants with appropriate samples had 1 or more samples obtained after their first guselkumab administration from Week I-0 through Week M-44.
[c] Denominator is participants with appropriate samples
[d] Participants positive for antibodies to guselkumab includes all participants who were positive (treatment-boosted or treatment-induced) at any time after their first guselkumab administration from Week I-0 through Week M-44.
[e] Excludes participants who were treatment-emergent positive at any time through Week M-44.
Source: M5.3.5.1.1-4/CSR/Att TPKIR601D

(3) 免疫調節薬の使用有無別の抗グセルクマブ抗体の発現割合

寛解導入療法としてグセルクマブ 200 mg IV q4w 投与を受け，寛解維持試験で治験薬投与を受けた被験者における，寛解導入試験のベースライン時の免疫調節薬の使用の有無別の ADA の Week M-44 までの発現割合を付録 18 に示す。寛解導入療法でグセルクマブ 200 mg IV q4w 投与により clinical response が認められ，寛解維持試験でランダム化された被験者（グセルクマブの Week I-24 clinical responder を除く）での要約を付録 19 に示す。

ベースライン時に免疫調節薬を使用していた被験者及び使用していなかった被験者における Week M-44 までの ADA の発現割合は，それぞれ 12.1%及び 10.8%であった。全体として，免疫調節薬の併用による ADA 発現に対する明らかな影響は認められなかった（付録 18）。

2.7.2.4.1.2 抗グセルクマブ抗体の発現状態による血清中グセルクマブ濃度

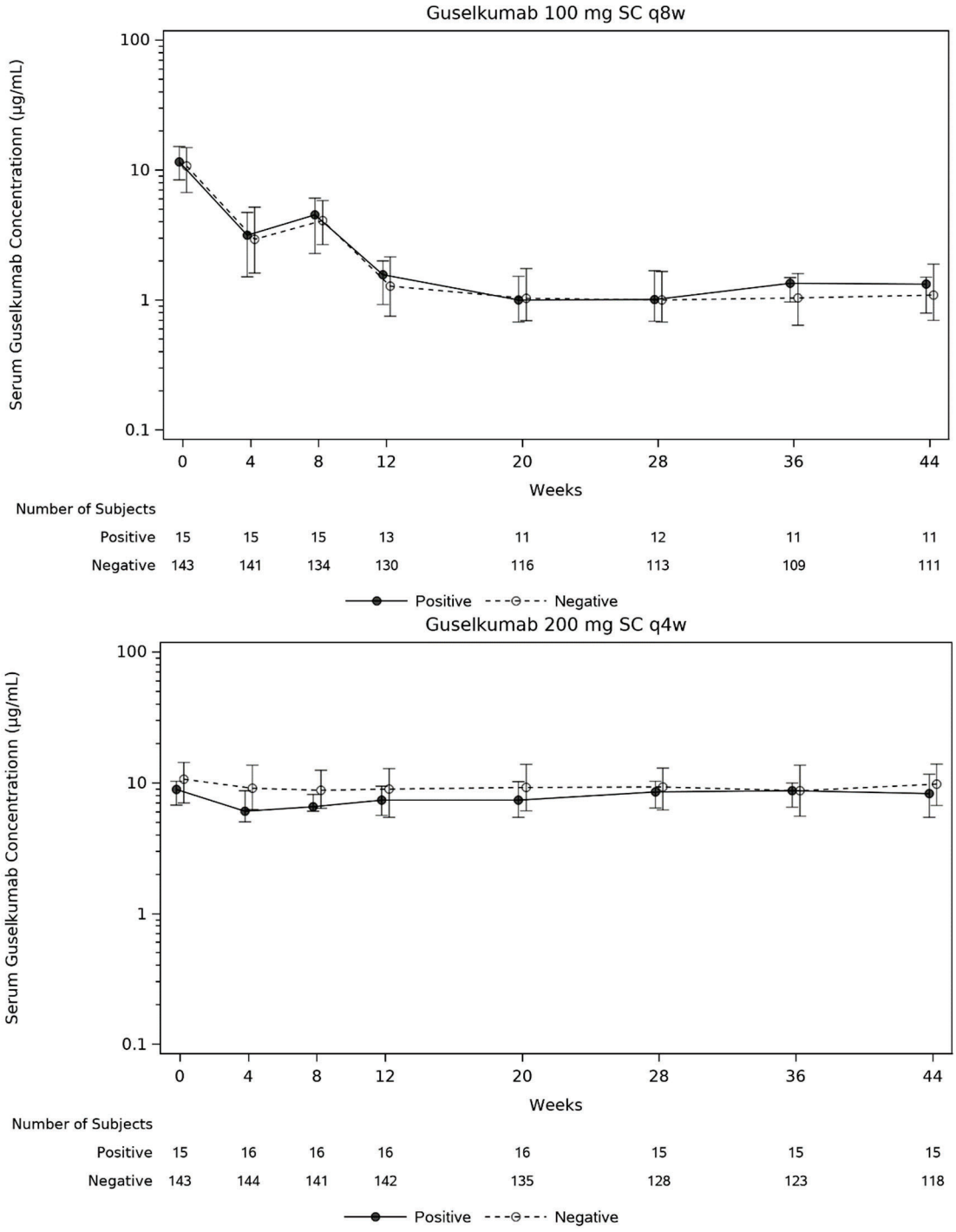
ADA の発現状態（陽性又は陰性）と血清中グセルクマブ濃度との関係を，寛解維持試験でグセルクマブ投与を受けた被験者の併合データで評価した（IV 導入療法として 200 mg q4w，維持療法として 100 mg SC q8w 又は 200 mg SC q4w 投与）。Week M-44 までの ADA 発現の有無別の血清中グセルクマブ濃度の中央値の推移図を図 2.7.2-16 に示す。寛解維持試験中に ADA が最初に陽性となった前後に適切な血清中濃度データが得られた被験者の定常状態における血清中グセルクマブの平均トラフ濃度のプロットを付録 20 に示す。また，Week M-44 までの ADA 有無別の血清中グセルクマブ濃度の要約を付録 21 に示す。IS-1，IS-2 及び寛解維持試験における血清中グセルクマブ濃度に対する ADA の影響の評価は，CSR（M5.3.5.1.1-1/CSR/Sec 5.6.2，M5.3.5.1.1-3/CSR/Sec 5.7.2，M5.3.5.1.1-4/CSR/Sec 5.7.3）に記載する。

ADA の発現は，寛解導入試験及び寛解維持試験の Week M-44 までの血清中グセルクマブ濃度に明らかな影響を及ぼさなかった。ADA 陽性又は陰性の被験者における血清中グセルクマブ濃度の中央値は，おおむね同程度であった（図 2.7.2-16 及び付録 21）。定常状態における血清中グセルクマブのトラフ濃度の平均値は，ADA が最初に陽性となった時点とその前後でおおむね同程度であった（付録 20）。

寛解導入試験及び寛解維持試験の Week M-44 までの併合データを用いた母集団 PK 解析での共変量解析では，ADA の有無はグセルクマブの CL に影響を及ぼさなかった（M5.3.3.5.1/ PopPK-ER report/Sec 5.1.3）。

以上より，ADA の発現は血清中グセルクマブ濃度に明らかな影響を及ぼさなかった。

図 2.7.2-16 抗グセルクマブ抗体の発現状態別の Week M-44 までの血清中グセルクマブ濃度（μg/mL）の中央値の推移（UCO3001 試験：寛解維持試験）



Includes only participants with modified Mayo score 5-9 at induction baseline.
For participants who were randomized to receive guselkumab 100 mg SC q8w in the maintenance study, includes data up to the time of dose adjustment (occurred from Week M-8 through Week M-32) for participants who had a dose adjustment from 100 mg q8w to 200 mg q4w.
Source: M5.3.5.3.3/GPKIR02

2.7.2.4.1.3　免疫原性の有効性への影響

(1) 寛解導入試験

Week I-12 の特定の有効性評価項目に対する ADA 発現状態（陽性又は陰性）の影響を，IS-2 のランダム化された被験者を対象に評価した。IS-2 では，適切な検体が得られたグセルクマブ 200 mg IV 群の 409 例のうち，Week I-12 までの ADA の発現割合は低く（1.5%，6/409 例），NAb が発現した被験者はいなかった。Week I-12 の重要な有効性評価項目と ADA 発現の状態との間に関連性は認められなかった。しかし，ADA 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った（M5.3.5.1.1-3/CSR/Sec 5.7.3）。

(2) 寛解維持試験

選択した有効性評価項目に対する ADA 発現状態の影響を，寛解維持試験でグセルクマブ投与を受けた被験者（導入療法として 200 mg IV q4w,維持療法として 100 mg SC q8w 又は 200 mg SC q4w 投与）の併合データで評価した。ADA 発現の状態別に，Week M-44 の特定の有効性評価項目の結果を表 2.7.2-23 に示す。IS-1，IS-2 及び寛解維持試験におけるグセルクマブの有効性に対する ADA の影響の評価については，CSR（M5.3.5.1.1-4/Sec 5.7.4）を参照のこと。

Week M-44 の clinical remission, clinical response, 内視鏡的治癒及び Mayo スコアの維持療法期のベースラインからの変化などの複数の評価項目を指標としたとき，ADA の発現は全般的に有効性に明らかな影響を及ぼさなかった。Week M-44 までに ADA が陽性であった 32 例のうち，14 例（43.8%）が clinical remission を達成し，24 例（75.0%）が clinical response を達成し，15 例（46.9%）が内視鏡的治癒を達成した。Week M-44 までに ADA が陰性であった 302 例のうち，142 例（47.0%）が clinical remission を，229 例（75.8%）が clinical response を，151 例（50.0%）が内視鏡的治癒を達成した（表 2.7.2-23）。

以上より，ADA の発現は有効性に明らかな影響を及ぼさなかった。

表 2.7.2-23 Week M44 までの抗グセルクマブ抗体の状態別の Week M-44 の特定の有効性評価項目の要約（UCO3001 試験：寛解維持試験）

	Guselkumab 200 mg IV q4w Induction			
	Placebo SC[a]	Guselkumab 100 mg SC q8w	Guselkumab 200 mg SC q4w	Guselkumab Combined
Participants Who Were Randomized and Treated in the Maintenance Study	169	166	168	334
Participants with Appropriate Samples[b]	168	166	168	334
Participants Positive for Antibodies to Guselkumab Through Week M-44[c, d]	12 (7.1%)	15 (9.0%)	17 (10.1%)	32 (9.6%)
Participants in Clinical Remission[f1,g,h,i]	1 (8.3%)	6 (40.0%)	8 (47.1%)	14 (43.8%)
Participants in Symptomatic Remission[f2,g,h,i]	4 (33.3%)	10 (66.7%)	13 (76.5%)	23 (71.9%)
Participants with Endoscopic Healing[f3,g,h,i]	1 (8.3%)	6 (40.0%)	9 (52.9%)	15 (46.9%)
Participants in Clinical Response[f4,g,h,i]	6 (50.0%)	10 (66.7%)	14 (82.4%)	24 (75.0%)
Participants with Histologic-Endoscopic Mucosal Healing[f5,g,h,i]	1 (8.3%)	4 (26.7%)	9 (52.9%)	13 (40.6%)
Participants with Endoscopic Normalization[f6,g,h,i]	1 (8.3%)	3 (20.0%)	4 (23.5%)	7 (21.9%)
Participants negative for antibodies to guselkumab through Week M-44[c, e]	156 (92.9%)	151 (91.0%)	151 (89.9%)	302 (90.4%)
Participants in Clinical Remission[f1,g,h,j]	31 (19.9%)	67 (44.4%)	75 (49.7%)	142 (47.0%)
Participants in Symptomatic Remission[f2,g,h,j]	60 (38.5%)	104 (68.9%)	102 (67.5%)	206 (68.2%)
Participants with Endoscopic Healing[f3,g,h,j]	31 (19.9%)	75 (49.7%)	76 (50.3%)	151 (50.0%)
Participants in Clinical Response[f4,g,h,j]	67 (42.9%)	118 (78.1%)	111 (73.5%)	229 (75.8%)
Participants with Histologic-Endoscopic Mucosal Healing[f5,g,h,j]	27 (17.3%)	68 (45.0%)	69 (45.7%)	137 (45.4%)
Participants with Endoscopic Normalization[f6,g,h,j]	24 (15.4%)	55 (36.4%)	50 (33.1%)	105 (34.8%)

Includes only participants with modified Mayo score 5-9 at induction baseline.

[a] Includes participants who were in clinical response (as assessed by IWRS) to guselkumab 200 mg IV q4w induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into the maintenance study, regardless of whether they had a dose adjustment (occurred from Week M-8 through Week M-32).

[b] Participants with appropriate samples had 1 or more samples obtained after their first guselkumab administration from Week I-0 through Week M-44.

[c] Denominator is participants with appropriate samples.

[d] Participants positive for antibodies to guselkumab includes all participants who were positive (treatment-boosted or treatment-induced) at any time after their first guselkumab administration from Week I-0 through Week M-44.

[e] Excludes participants who were treatment-emergent positive at any time through Week M-44.

[f1] Clinical remission is defined as a stool frequency subscore of 0 or 1, a rectal bleeding subscore of 0, and an endoscopy subscore of 0 or 1 with no friability present on the endoscopy, where the stool frequency subscore has not increased from induction baseline.

[f2] Symptomatic remission is defined as a stool frequency subscore of 0 or 1 and a rectal bleeding subscore of 0, where the stool frequency subscore has not increased from induction baseline.

[f3] Endoscopic healing is defined as an endoscopy subscore of 0 or 1 with no friability present on the endoscopy.

[f4] Clinical response is defined as 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.
[f5] Histologic-endoscopic mucosal healing is defined as achieving a combination of histologic healing and endoscopic healing. Histologic healing is defined as neutrophil infiltration in < 5% of crypts, no crypt destruction, and no erosions, ulcerations or granulation tissue according to the Geboes grading system. Endoscopic healing is defined as an endoscopy subscore of 0 or 1 with no friability present on the endoscopy.
[f6] Endoscopic normalization is defined as an endoscopy subscore of 0.
[g] Intercurrent Event (ICE) Strategies: Participants who had an ostomy or colectomy (ICE 1), a dose adjustment (including a sham dose adjustment) (ICE 2), a prohibited change in UC medications (ICE 3), or discontinued study agent due to lack of efficacy or an AE of worsening of UC (ICE 4) prior to Week M-44 were considered not to have achieved any of the selected efficacy endpoints shown at Week M-44. For participants who discontinued study agent due to COVID-19 related reasons (excluding COVID-19 infection) or regional crisis in Russia and Ukraine (ICE 5) prior to Week M-44, their observed values (if available) were used. Participants who experienced ICE 6 (discontinued study agent due to reasons other than those in ICEs 4 and 5) prior to Week M-44 were considered not to have achieved any of the selected efficacy endpoints shown at Week M-44.
[h] Participants who were missing one or more of the components pertaining to an endpoint at Week M-44 were considered not to have achieved the endpoint. Participants who had an unevaluable biopsy (i.e., a biopsy that was collected, but could not be assessed due to sample preparation or technical errors) were considered not to have achieved the histology endpoints.
[i] Denominator is participants positive for antibodies to guselkumab through Week M-44.
[j] Denominator is participants negative for antibodies to guselkumab through Week M-44.
Source: M5.3.5.3.3/TIREFKEY01

Confidential

2.7.2.4.1.4 免疫原性の安全性への影響

寛解導入試験で Week I-12 までに寛解導入療法としてグセルクマブ 200 mg IV 投与を受けた被験者の併合データを用いて，ADA 発現が投与後 1 時間以内に AE を発現した被験者の割合に及ぼす影響を評価した。Week I-12 までの投与後 1 時間以内に発現した AE を ADA の発現状態別に表 2.7.2-24 に示す。

ADA 発現は，投与後 1 時間以内から Week I-12 までの AE 発現率に明らかな影響を及ぼさなかった。Week I-12 までに ADA 陽性の 6 例のうち，グセルクマブ投与後 1 時間以内に AE を報告した被験者はいなかった。Week I-12 までに ADA 陰性の被験者のうち 8 例（1.6%）で，グセルクマブ投与後 1 時間以内に AE が報告された。

表 2.7.2-24 UC 患者における Week I-12 までの抗グセルクマブ抗体発現状態別の投与後 1 時間以内の有害事象の要約（UCO3001 試験；寛解導入試験 1 及び寛解導入試験 2）

	Guselkumab 200 mg IV q4w		
	Induction Study 1	Induction Study 2	Combined
Participants Treated With Guselkumab 200 mg IV q4w Prior to Week I-12	101	421	522
Through Week I-12			
Participants with Appropriate Samples[a]	99	409	508
Participants Positive for Antibodies to Guselkumab at Any Time[b, c]	0	6 (1.5%)	6 (1.2%)
Participants with AEs Within 1 Hour of Infusion[e]	-	0	0
Participants with Severe AEs Within 1 hour of Infusion[e]	-	0	0
Participants with Serious AEs Within 1 Hour of Infusion[e]	-	0	0
Total Number of Guselkumab Infusions	-	18	18
Infusions with AEs Within 1 Hour of Infusion[f]	-	0	0
Participants Negative for Antibodies to Guselkumab[b, d]	99 (100.0%)	403 (98.5%)	502 (98.8%)
Participants with AEs Within 1 hour of Infusion[e]	2 (2.0%)	6 (1.5%)	8 (1.6%)
Participants with Severe AEs Within 1 Hour of Infusion[e]	0	0	0
Participants with Serious AEs Within 1 Hour of Infusion[e]	0	0	0
Total Number of Guselkumab Infusions	296	1200	1496
Infusions with AEs within 1 hour of infusion[f]	4 (1.4%)	6 (0.5%)	10 (0.7%)

Includes only participants with modified Mayo score 5-9 at induction baseline.
[a] Participants with appropriate samples had 1 or more samples obtained after their first guselkumab administration from Week I-0 through Week I-12.
[b] Denominator is participants with appropriate samples.
[c] Participants positive for antibodies to guselkumab includes all participants who were positive (treatment-boosted or treatment-induced) at any time after their first guselkumab administration from Week I-0 through Week I-12.
[d] Excludes participants who were treatment-emergent positive at any time through Week I-12.
[e] For participants positive for antibodies to guselkumab with AEs within 1 hour of infusion, the denominator is the number of participants positive for antibodies to guselkumab; for participants negative for antibodies to guselkumab with AEs within 1 hour of infusion, the denominator is the number of participants negative for antibodies to guselkumab.
[f] Denominator is total number of guselkumab infusions in the respective columns.
Source: M5.3.5.3.3/TIRAE01

寛解維持試験では，グセルクマブ投与を受けた被験者（導入療法：200 mg IV q4w，維持療法：100 mg SC q8w 又は 200 mg SC q4w 投与）のデータを用いて，注射部位反応に対する ADA

発現の影響を評価した。Week M-44 までの ADA 発現別の注射部位反応の要約を表 2.7.2-25 に示す。

注射部位反応が認められた被験者では，ADA 発現と Week M-44 までの注射部位反応の発現との間に明らかな関連性は認められなかった。Week M-44 までに，グセルクマブ併合群で ADA 陽性であった 32 例中 4 例（12.5%）に注射部位反応が認められ，グセルクマブ併合群で ADA 陰性であった 302 例中 12 例（4.0%）に注射部位反応が認められた。すべてのグセルクマブ投与データの解析から，ADA 陽性の被験者へのグセルクマブ投与 436 回中 28 回（6.4%）は注射部位反応に関連し，ADA 陰性の被験者へのグセルクマブ投与 3795 回中 47 回（1.2%）は注射部位反応に関連していることが明らかになった。

注射部位反応の AE のうち，重篤なもの，重症度が重度のもの，又は治験薬の投与中止に至ったものはなく，アナフィラキシー又は血清病反応の症例もなかった（M5.3.5.1.1-4/CSR/Att LSFAE603，Att TPKIRINJ601）。

全体として，ADA の発現割合が低く，注射部位反応が認められた被験者数も少なかったことから，注射部位反応の発現に対する ADA の影響について明確に結論付けることはできなかった。

表 2.7.2-25 UC 患者における Week M-44 までの抗グセルクマブ抗体発現状態別の Week M-44 までの注射部位反応の要約（UCO3001 試験：寛解維持試験）

	Guselkumab 200 mg IV q4w Induction			
	Placebo SC[a]	Guselkumab 100 mg SC q8w	Guselkumab 200 mg SC q4w	Guselkumab Combined
Participants Who Were Responders to Guselkumab 200 mg IV q4w Induction Treatment and Were Randomized and Treated in The Maintenance Study	169	166	168	334
Through Week M-44				
Participants with Appropriate Samples[b]	168	166	168	334
Participants Positive for Antibodies to Guselkumab at Any Time[c, d]	12 (7.1%)	15 (9.0%)	17 (10.1%)	32 (9.6%)
Participants with Injection-Site Reactions[f]	0	0	4 (23.5%)	4 (12.5%)
Participants with Severe Injection-Site Reactions[f]	0	0	0	0
Participants with Serious Injection-Site Reactions[f]	0	0	0	0
Participants with Injection-Site Reactions Leading to Discontinuation of Study Agent[f]	0	0	0	0
Total Number of Guselkumab Injections	0	62	374	436
Injections with Injection-Site Reactions[g]	0	0	28 (7.5%)	28 (6.4%)
Total Number of Placebo Injections	178	212	0	212
Injections with Injection-Site Reactions[h]	0	0	0	0
Participants Negative for Antibodies to Guselkumab[c, e]	156 (92.9%)	151 (91.0%)	151 (89.9%)	302 (90.4%)
Participants with Injection-Site Reactions[f]	1 (0.6%)	2 (1.3%)	10 (6.6%)	12 (4.0%)

	Guselkumab 200 mg IV q4w Induction			
	Placebo SC[a]	Guselkumab 100 mg SC q8w	Guselkumab 200 mg SC q4w	Guselkumab Combined
Participants with Severe Injection-Site Reactions[f]	0	0	0	0
Participants with Serious Injection-Site Reactions[f]	0	0	0	0
Participants with Injection-Site Reactions Leading to Discontinuation of Study Agent[f]	0	0	0	0
Total Number of Guselkumab Injections	0	677	3118	3795
Injections with Injection-Site Reactions[g]	0	0	47 (1.5%)	47 (1.2%)
Total Number of Placebo Injections	2616	2307	0	2307
Injections with Injection-Site Reactions[h, i]	1 (0.0%)	3 (0.1%)	0	3 (0.1%)

Includes only articipants with modified Mayo score 5-9 at induction baseline.
Data after dose adjustment were excluded for participants who received an increased dose at the time of dose adjustment.
Note: Injection-site reactions were assessed by the investigator.
[a] Participants who were in clinical response to guselkumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] Participants with appropriate samples had 1 or more samples obtained after their first guselkumab administration from Week I-0 through Week M-44.
[c] Denominator is participants with appropriate samples.
[d] Participants positive for antibodies to guselkumab includes all participants who were positive (treatment-boosted or treatment-induced) at any time after their first guselkumab administration from Week I-0 through Week M-44.
[e] Excludes participants who were treatment-emergent positive at any time through Week M-44.
[f] For participants positive for antibodies to guselkumab with injection-site reactions, the denominator is the number of participants positive for antibodies to guselkumab; for participants negative for antibodies to guselkumab with injection-site reactions, the denominator is the number of participants negative for antibodies to guselkumab.
[g] Denominator is total number of guselkumab injections in the respective columns.
[h] Denominator is total number of placebo injections in the respective columns.
[i] If the injection-site of an injection-site reaction was missing or could not be matched to a study agent and the subject received only one study agent during the corresponding visit, the injection-site reaction was deemed to be associated with a unique injection of that specific study agent.
Source: M5.3.5.3.3/TIRAE02

2.7.2.4.2 バイオマーカー

【5.3.4.2.1】

IL-23 は，自然シグナルに反応して活性化された抗原提示細胞により産生されるヘテロ二量体の優性調節サイトカインであり，主にシグナル伝達兼転写活性化因子を介して，ヤヌスキナーゼ 2（JAK2）及びチロシンキナーゼ 2（TYK2）を活性化する（Cua 2003，Moschen 2019，Teng 2015）。IL-23 は IL-23 受容体複合体に結合して，エフェクターサイトカイン IL-17A，IL-17F，IL-22 及び IFNγ の産生能力を持つヘルパーT17 細胞（Th17）の増殖及び生存を促進し，腸内細菌及び真菌に対する抗菌反応の媒介並びに腸管粘膜バリアの維持に関与している。（Lee 2015，Maxwell 2015）。また，IL-23 は上皮細胞由来 SAA1 及び SAA2 との関連で病原性 Th17 細胞を増強して IL-22 を産生することが示されており，これは慢性大腸炎における小胞体（ER）ストレス反応及び内視鏡的重症度と関連している（Lee 2020，Powell 2020）。さらに，マクロファージや 3 型自然リンパ球（ILC3）も IL-23 の刺激に反応することから，IL-23 が炎症と腸管の免疫調節の両方で重要な役割を果たしている（Verstockt 2023）。

第 2b 相の IS-1 の結果，12 週間の寛解導入療法後に活動期 UC 患者の臨床的改善及び内視鏡的改善で，グセルクマブの IV 投与はプラセボに対して有意な有効性を示した。IL23 経路に関連する重要なエフェクターサイトカインである IL-17A，IL-22 及び IFNγ 並びに UC とグセルクマブの薬力学的反応を，結腸組織の血清プロテオミクス及び RNA 転写プロファイリングにより評価した。IS-1 の探索的バイオマーカー解析で以下が示された。

- ベースライン時の UC 結腸組織における IL-23p19（IL-23A）遺伝子発現は，IBD 以外の対照組織と比較して上昇していた。
- 組織トランスクリプトミクス及び血清プロテオミクスを用いて測定したところ，グセルクマブは IL-23 経路を抑制した。
- IS-1 の UC 患者では，グセルクマブによる寛解導入療法により，投与前と比較して Week I-4 及び Week I-12 の IL-17A，IL-22 及び IFNγ の血清中濃度が低下した。
- グセルクマブによる寛解導入療法により，投与前と比較して Week I-12 の大腸粘膜生検組織中の IL-17A，IL-22 及び IFNγ の RNA レベルが低下した。

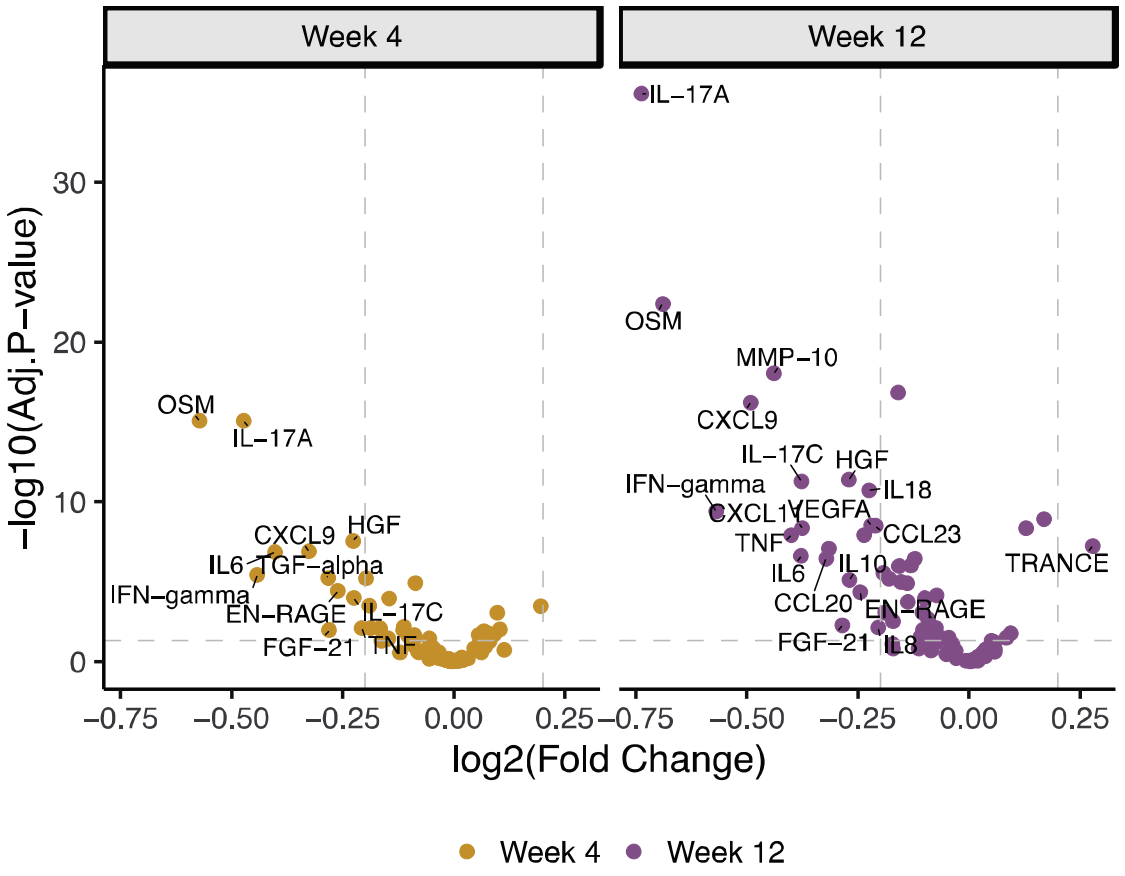
グセルクマブの個々の寛解導入用量群（200 mg IV 及び 400 mg IV）で認められた分子的変化は非常に類似していたため，一部の解析結果は併合用量群として示す。

2.7.2.4.2.1　血清タンパクバイオマーカー

Olink Target 96 Inflammation パネルを用いた広範なプロテオミクススキャンでは，グセルクマブ投与に伴い顕著に減少した炎症性血清タンパクが特定された。これらの血清タンパクは Week I-4 時点で有意に減少し，Week I-12 まで持続的に減少した。Week I-4 のグセルクマブ群では 35/92 種類の血清タンパクレベルが有意に低下し，FDR＜0.05，log2 FC（Fold Change）＜-0.2 であった。Week I-12 のグセルクマブ群では，プラセボ群と比較して 46/92 種類の血清タンパクレベルが有意に低下していた（図 2.7.2-17）。グセルクマブ 200 mg IV 群及び 400 mg IV 群を併合したとき，Week I-4 に最も減少していた血清タンパクは，エフェクターサイトカイン IL-17A 及び IFNγ，腸の炎症に関与するオンコスタチン M（OSM）及び IL-6（West 2017），並びに T 細胞輸送に関連するケモカイン CXCL9（Elia 2018，Lacher 2007）であり，ベースラインと比較して Week I-12 まで持続して減少した。Week I-0 と比較して Week I-12 で最も減少していた血清タンパクは，UC における組織リモデリング及び炎症に関連する IL-17C，MMP-10 及び IFNγ 誘導性 T 細胞 α 走化性因子である CXCL11 であった（Liu 2011，Mäkitalo 2010）。

定量的免疫測定データから，特定の血清タンパクのベースラインから Week I-4 及び Week I-12 までの平均減少量の推定値をグセルクマブ 200 mg IV 群及び 400 mg IV 群並びにプラセボ IV 群別に表 2.7.2-26 に示す。グセルクマブは，IL-23 依存性エフェクターサイトカイン IL-22，IFNγ，IL-17A の血清中濃度を低下させた（図 2.7.2-18）。また，グセルクマブは，SAA，IL-6 及び IL-17F を含む他の重要な炎症マーカーも低下させた（表 2.7.2-26）。グセルクマブの個々の導入用量群（200 mg IV 及び 400 mg IV 投与群）間に有意差は認められなかったことから，薬力学的反応は用量依存的ではないと考えられた。

図 2.7.2-17 Olink Target Inflammation パネルを用いたプロファイリング
（UCO3001 試験，寛解導入試験 1）



Source: M5.3.4.2.1/BMR/Fig 20

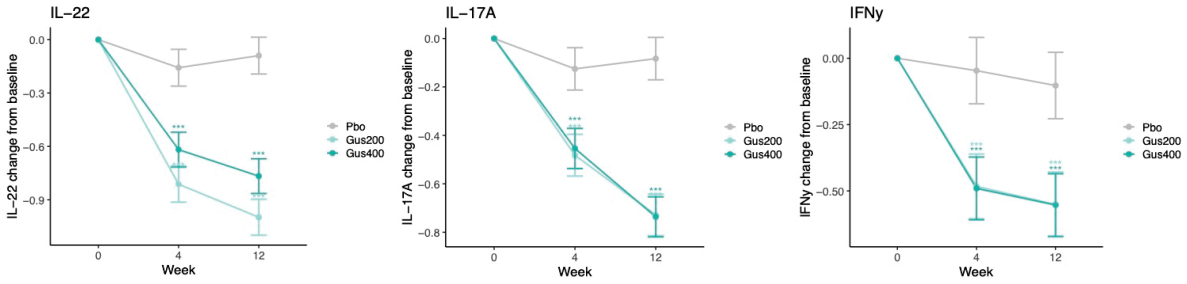
表 2.7.2-26 特定の血清タンパクマーカーに対する治療効果：Week I-4 と Week I-0 の比較及び Week I-12 と Week I-0 の比較

（UCO3001 試験，寛解導入試験 1）

	Placebo				Guselkumab 200mg				Guselkumab 400mg			
Analyte	**Model est. mean diff., Week I 0 vs I 4**	**P**	**Model est. mean diff., Week I 0 vs I 12**	**P**	**Model est. mean diff., Week I 0 vs I 4**	**P**	**Model est. mean diff., Week I 0 vs I 12**	**P**	**Model est. mean diff., Week I 0 vs I 4**	**P**	**Model est. mean diff., Week I 0 vs I 12**	**P**
IL-22	-0.16	0.13	-0.09	0.39	-0.81	**2.0e-14**	-1.0	**4.2e-20**	-0.62	**9.8e-10**	-0.77	**7.2e-14**
IL-17A	-0.12	0.15	-0.08	0.34	-0.48	**5.1e-08**	-0.73	**1.2e-15**	-0.45	**9.5e-08**	-0.74	**6.6e-17**
IL-17F	-0.07	0.24	0.05	0.38	-0.33	**6.2e-08**	-0.40	**5.4e-11**	-0.26	**6.4e-06**	-0.33	**2.5e-08**
IFNγ	-0.05	0.71	-0.10	0.41	-0.48	**9.3e-05**	-0.55	**8.9e-06**	-0.49	**4.4e-05**	-0.55	**4.1e-06**
IL-6	-0.06	4.2e-01	0.06	4.3e-01	-0.36	**5.9e-07**	-0.37	**2.6e-07**	-0.22	**1.4e-03**	-0.13	**4.7e-02**
IL-10	-0.02	0.74	-0.09	0.09	-0.09	0.08	-0.16	**0.003**	-0.13	**0.01**	-0.16	**0.002**
SAA	-0.01	0.95	-0.53	**0.01**	-1.36	**2.5e-10**	-1.77	**9.8e-16**	-0.71	**4.6e-04**	-1.09	**1.1e-07**
TNFa	-0.05	0.38	-0.03	0.66	0.01	0.87	-0.001	-0.98	-0.06	0.31	-0.02	0.76

Bold=significant $p<0.05$. Values in table are log2 fold change.
Source: M5.3.4.2.1/BMR/Table VI

図 2.7.2-18 血清中 IL-22, IL-17A 及び IFNγ の Week I-0 からの変化率
（UCO3001 試験，寛解導入試験 1）

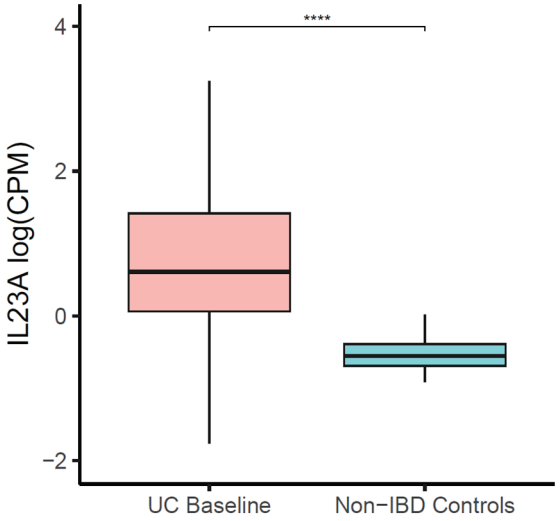


IL-22, measured by SMC in serum, IL-17A, measured by Olink in serum, and IFNγ, measured by MSD proinflammatory assay, are significantly reduced at Week 4 and Week 12 with 200 mg and 400 mg IV guselkumab. p-Values: *** < 0.001.
Source: M5.3.4.2.1/BMR/Fig 14

2.7.2.4.2.2　組織トランスクリプトミクス

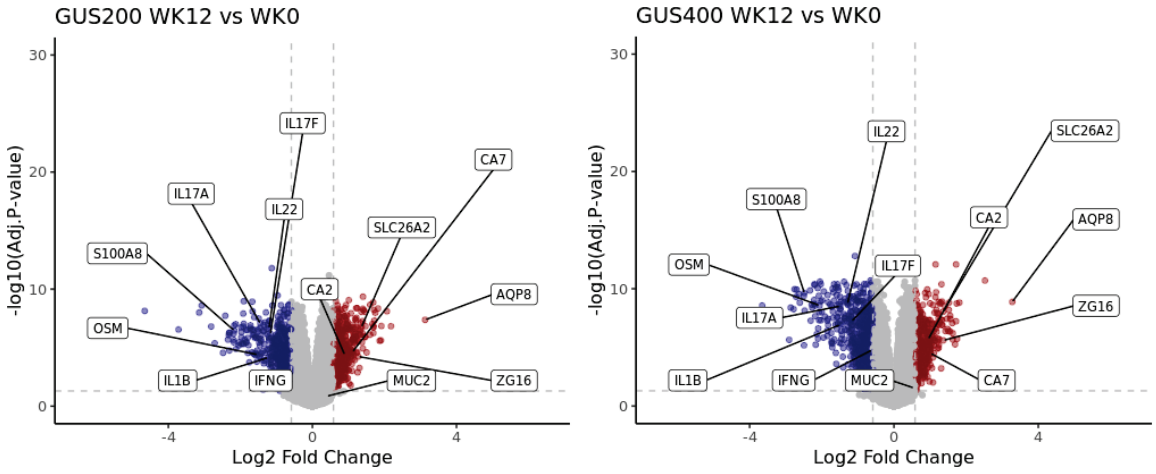
結腸組織での IL-23p19（IL-23A）遺伝子発現の評価により，UC 結腸組織ではベースライン時に IBD 以外の対照組織よりも IL-23A の高い発現が認められた（図 2.7.2-19）。グセルクマブ 200 mg IV 群及び 400 mg IV 群の個々の結腸組織で特異的に発現する特定の遺伝子に対するグセルクマブ投与の効果を，図 2.7.2-20 に示す。グセルクマブ群のベースラインから Week I-12 までの遺伝子発現量の定量的対数変化量を表 2.7.2-27 に示し，UC 及び IL-23 経路に関連する特定の遺伝子を示した。IL-22，IFNγ 及び IL-17A の発現に有意な減少が認められた（表 2.7.2-27 及び図 2.7.2-21）。一方，プラセボ群ではこれらの遺伝子に影響は認められなかった（M5.3.4.2.1/BMR/Fig 11, Tab IV）。全体として，グセルクマブの個々の寛解導入用量群（200 mg 及び 400 mg IV）間で同様の変化が認められ，用量依存的な薬力学的反応は認められなかった。

図 2.7.2-19 ベースライン時の UC 結腸組織における IL-23p19（IL23A 遺伝子）の発現と IBD 以外の対照組織との比較（UCO3001 試験，寛解導入試験 1）



p-Values: **** <0.0001.
Source: M5.3.4.2.1/BMR/Fig 8

図 2.7.2-20 グセルクマブの治療効果による遺伝子発現量の変化
（UCO3001 試験，寛解導入試験 1）



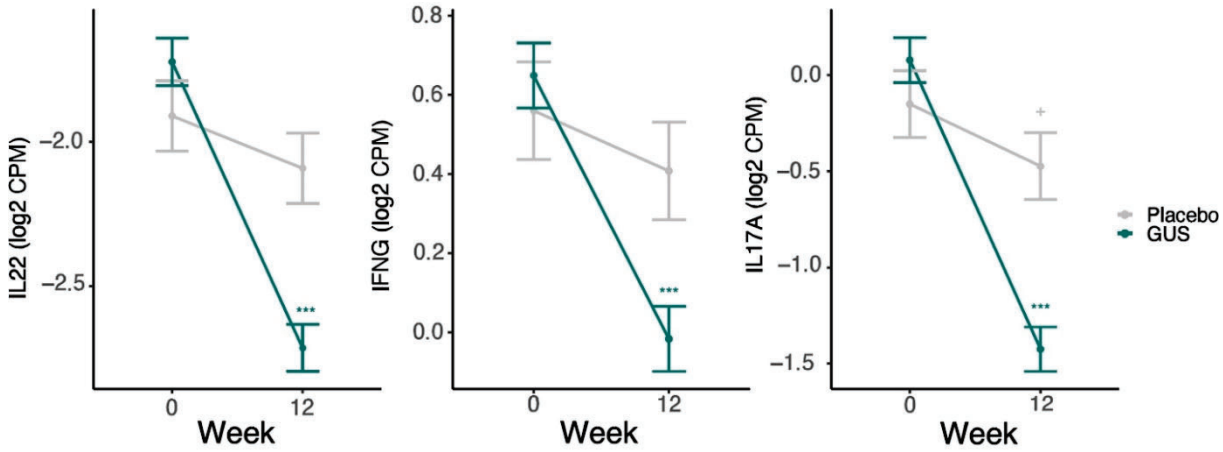
Volcano plots representing differentially expressed genes at Week 12 compared with Week 0 in the guselkumab 200mg and 400mg Induction dose groups. Significantly upregulated genes are shown in red, downregulated genes are shown in blue. Non-significant genes are shown in grey.
Source: M5.3.4.2.1/BMR/Fig 12

表 2.7.2-27 特定の遺伝子に対するグセルクマブの治療効果：Week I-12 とベースラインの比較（UCO3001 試験，寛解導入試験 1）

Gene name	Log fold change	P.Value	Adjusted P.Value
AQP8	3.2085958	1.47E-19	6.15E-17
CA2	0.9287172	2.90E-12	7.46E-11
CA7	1.0621737	3.53E-11	6.63E-10
IFNG	-0.5760452	5.59E-10	7.52E-09
IL17A	-1.4729798	1.54E-18	3.75E-16
IL17F	-1.1677935	3.63E-16	3.37E-14
IL1B	-1.3698731	2.45E-13	8.63E-12
IL22	-1.2472253	1.64E-18	3.89E-16
MUC2	0.485493	2.08E-03	5.12E-03
OSM	-1.8175214	1.98E-15	1.36E-13
S100A8	-2.3409881	3.10E-19	1.01E-16
SLC26A2	1.3666632	7.26E-18	1.30E-15
ZG16	1.3257726	6.60E-12	1.53E-10

Adjusted p value is based on False discovery rate. Data represent combined guselkumab 200 mg and 400 mg IV dose groups and placebo.
Source: M5.3.4.2.1/BMR/Tab V

図 2.7.2-21 IL-23 依存性遺伝子（IL-22，IFNγ 及び IL-17A）のベースラインと比較した Week I-12 のグセルクマブ併合群又はプラセボ群の個別効果プロット
（UCO3001 試験，寛解導入試験 1）



Change in RNAseq Counts Per Million (CPM) in colon tissue at Week 12 compared with baseline. Data represent combined guselkumab 200 mg and 400 mg dose groups and placebo. p-Values: *** <0.001, * <0.05.
Source: Mod5.3.4.2.1/BMR/Fig 9

以上より，炎症性バイオマーカーの有効性の結果と併せて，本項に記載した分子生物学的解析から，UC 患者では，グセルクマブ投与により Week I-4 及び Week I-12 の IL-17A，IL-22 及び IFNγ の血清タンパク濃度が低下し，投与前と比較して Week I-12 の結腸粘膜生検組織中の IL-17A，IL-22 及び IFNγ の RNA 量が低下することが示された。

参考文献

Aitken AE, Richardson TA, Morgan ET. Regulation of drug-metabolizing enzymes and transporters in inflammation. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2006;46:123-149.

Aitken AE, Morgan ET. Gene-specific effects of inflammatory cytokines on cytochrome P450 2C, 2B6 and 3A4 mRNA levels in human hepatocytes. Drug Metab Dispos. 2007;35(9):1687-1693.

Côté-Daigneault J, Bouin M, Lahaie R, Colombel JF, Poitras P. Biologics in inflammatory bowel disease: what are the data?. United European Gastroenterol J. 2015;3(5):419-428.

Cua DJ, Sherlock J, Chen Y, et al. Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain. Nature. 2003;421(6924):744-748.

Dallas S, Chattopadhyay S, Sensenhauser C, Batheja A, Singer M, Silva J. Interleukins-12 and -23 do not alter expression or activity of multiple cytochrome P450 enzymes in cryopreserved human hepatocytes. Drug Metab Dispos. 2013;41(4):689-693.

Elia G, Guglielmi G, CXCL9 chemokine in ulcerative colitis. Clin Ter. 2018;169(5):e235-e241.

Geert G, D'Haens R, Sandborn WJ, et al. Maintenance treatment with mirikizumab, a p19-directed IL-23 antibody: 52-week results in patients with moderately-to-severely active ulcerative colitis. J Crohns Colitis. 2019;13(1):S026-S027

Gordon KB, Duffin KC, Bissonnette R, et al. A Phase 2 trial of guselkumab versus adalimumab for plaque psoriasis. N Engl J Med. 2015;373(2):136-144.

Jairath V, Yarur A, Osterman MT, et al. ENTERPRET: A Randomized controlled trial of vedolizumab dose optimization in patients with ulcerative colitis who have early nonresponse. Clin Gastroenterol Hepatol. 2023:S1542-3565(23)00912-6.

Lacher M, Kappler R, Berkholz S, Baurecht H, von Schweinitz D, Koletzko S. Association of a CXCL9 polymorphism with pediatric Crohn's disease. Biochem Biophys Res Commun. 2007;363(3):701-707.

Lee JS, Tato CM, Joyce-Shaikh B, et al. Interleukin-23-Independent IL-17 Production Regulates Intestinal Epithelial Permeability. Immunity. 2015;43(4):727-738.

Lee JY, Hall JA, Kroehling L, et al. Serum amyloid A proteins induce pathogenic Th17 cells and promote inflammatory disease. Cell. 2020;183(7):2036-2039.

Liu Z, Chen X, Wang X, et al. Chemokine CXCL11 links microbial stimuli to intestinal inflammation. Clin Exp Immunol. 2011;164(3):396-406.

Machado Á, Torres T. Guselkumab for the treatment of psoriasis. BioDrugs. 2018;32(2):119-128.

Mäkitalo L, Kolho KL, Karikoski R, Anthoni H, Saarialho-Kere U. Expression profiles of matrix metalloproteinases and their inhibitors in colonic inflammation related to pediatric inflammatory bowel disease. Scand J Gastroenterol. 2010;45(7-8):862-871.

Maxwell JR, Zhang Y, Brown WA, et al. Differential roles for interleukin-23 and interleukin-17 in intestinal immunoregulation. Immunity. 2015;43(4):739-750.

Moschen AR, Tilg H, Raine T. IL-12, IL-23 and IL-17 in IBD: immunobiology and therapeutic targeting. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2019;16(3):185-196.

Morgan ET. Impact of infectious and inflammatory disease on cytochrome P450-mediated drug metabolism and pharmacokinetics. Clin Pharmacol Ther. 2009;85(4):434-438.

Osterman MT, Rosario M, Lasch K, et al. Vedolizumab exposure levels and clinical outcomes in ulcerative colitis: determining the potential for dose optimisation. Aliment Pharmacol Ther. 2019;49(4):408-418.

Pang Y, D'Cunha R, Winzenborg I, Veldman G, Pivorunas V, Wallace K. Risankizumab: mechanism of action, clinical and translational science. Clin Transl Sci. 2024;17(1):e13706.

Powell N, Pantazi E, Pavlidis P, et al. Interleukin-22 orchestrates a pathological endoplasmic reticulum stress response transcriptional programme in colonic epithelial cells. Gut. 2020;69(3):578-590.

Reich K Rich P, Maari C, et al. Efficacy and safety of mirikizumab (LY3074828) in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: results from a randomized phase II study. Br J Dermatol. 2019;181(1):88-95.

Sandborn WJ, 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.

Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med. 2019;381(13):1201-1214.

Sun W, Lirio RA, Schneider J, et al. Assessment of vedolizumab disease-drug-drug interaction potential in patients with inflammatory bowel diseases. Clin Pharmacol Drug Dev. 2021;10(7):734-747.

Teng MW, Bowman EP, McElwee JJ, et al. IL-12 and IL-23 cytokines: from discovery to targeted therapies for immune-mediated inflammatory diseases. Nat Med. 2015;21(7):719-729.

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

Wei X, Kenny JR, Dickmann L, Maciuca R, Looney C, Tang MT. Assessment of disease-related therapeutic protein drug-drug interaction for etrolizumab in patients with moderately to severely active ulcerative colitis. J Clin Pharmacol. 2016;56(6):693-704.

West NR, Hegazy AN, Owens BMJ, et al. Oncostatin M drives intestinal inflammation and predicts response to tumor necrosis factor-neutralizing therapy in patients with inflammatory bowel disease. Nat Med. 2017;23(5):579-589.

Zhang X, Schmitt C, Grange S, , et al. Disease-drug interaction studies of tocilizumab with cytochrome P450 substrates in vitro and in vivo. Poster session presented at: ASCPT Annual Meeting; 2009 Mar 18-21; National Harbor, MD.

Zhou L, Wang Y, Wan Q, et al. A non-clinical comparative study of IL-23 antibodies in psoriasis. InMAbs 2021 Jan 1 (Vol. 13, No. 1, p. 1964420). Taylor & Francis

2.7.2.5 付録

Appendix 1: Summary of Results of Studies Included in the SCP

Study ID Study Report Type & Location Within the Submission	Study Start Enrollment Status, Date Total Enrollment Study Status	Study Objective(s)	Design Control Type	Study & Control Drugs Dose, Route, & Regimen(s)	No. of Participants by Group Entered the Study	Median Age and Weight (Range)	Clinical Pharmacology Results
CNTO1959 UCO3001 Induction 1 Efficacy, safety, PD, PK, HRQoL, immunogenicity Module 5.3.5.1	26 September 2019 313 participants randomized and treated with modified Mayo score of 5 to 9 at induction baseline and included in the Full Analysis Set (11 February 2022) Study ongoing	**Primary:** In participants with moderately to severely active UC: - To evaluate the efficacy of guselkumab as induction treatment. - To evaluate the safety of guselkumab as induction treatment. - To evaluate the dose response of guselkumab to inform induction dose selection for the Phase 3 Induction Study. **Secondary:** In participants	Part of the Phase 2b/3 clinical development program for guselkumab in UC, consisting of 3 separate studies. Phase 2b randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter study. Induction Study 1 evaluated the safety and efficacy of guselkumab	Participants were randomly assigned 1:1:1 to receive guselkumab 200 mg IV, guselkumab 400 mg IV, or placebo IV administered at Weeks I-0, I-4, and I-8. At Week I-12, all participants were evaluated for clinical response. Further study intervention administration was determined by the participant's clinical response status at Week I-12 as follows: - Guselkumab clinical responders and placebo clinical responders at Week I-12 entered the Maintenance Study. - Participants initially randomized to placebo who were not in clinical	Of the 313 participants in the Full Analysis Set: - Placebo: 105 - 200 mg: 101 - 400 mg: 107	39 yrs (18 to 84 yrs) 69.9 kg (36.0 to 147.8 kg)	**PK results:** • Following IV administration of guselkumab 200 mg or 400 mg at Weeks I-0, I-4, and I-8, median serum guselkumab concentrations were approximately dose proportional at each visit through Week I-12. • Following IV induction with guselkumab 200 mg or 400 mg, the median C_{trough} at Week I-12 were 10.2 µg/mL (57.4%CV) and 20.1 µg/mL (53.1%CV), respectively. • There was a positive E-R trend between guselkumab concentration at Week I-12 and efficacy endpoints at Week I-12 while no dose response was observed after IV induction of guselkumab 200 mg or 400 mg. **Immunogenicity results:** • Following IV administration of guselkumab 200 mg or 400 mg at

Study ID Study Report Type & Location Within the Submission	Study Start Enrollment Status, Date Total Enrollment Study Status	Study Objective(s)	Design Control Type	Study & Control Drugs Dose, Route, & Regimen(s)	No. of Participants by Group Entered the Study	Median Age and Weight (Range)	Clinical Pharmacology Results
		with moderately to severely active UC: - To evaluate the impact of guselkumab on HRQoL and health economics outcome measures. - To evaluate the PK, immunogenicity, and PD of guselkumab treatment, including changes in CRP and fecal calprotectin.	induction treatment in participants with moderately to severely active UC.	response at Week I-12 crossed over to guselkumab and received 3 doses of guselkumab 200 mg IV at Weeks I-12, I-16, and I-20. - Participants initially randomized to guselkumab who were not in clinical response at Week I-12 received 3 doses of guselkumab 200 mg SC at Weeks I-12, I-16, and I-20. At Week I-24, participants who were not in clinical response at Week I-12 were re-evaluated for clinical response. The following were eligible to enter the Maintenance Study: - Placebo crossover responders: Participants initially randomized to placebo who were not in clinical response at Week I-12 who then crossed over to guselkumab induction			Weeks I-0, I-4, and I-8, the incidence of antibodies to guselkumab through Week I-12 was 0% for both guselkumab groups. • The incidence of antibodies to guselkumab through the final safety visit were 0%, 0%, and 3.0% (2/66), respectively, for the guselkumab 200 mg IV, guselkumab 400 mg IV, and the placebo IV → guselkumab 200 mg IV groups. Both of the 2 participants were positive for NAbs to guselkumab. • The impact of antibodies to guselkumab on PK, efficacy, and safety cannot be assessed due to the low ADA incidence. **Biomarker results:** • Guselkumab reduced serum protein levels of IL-17A, IL-22, and IFNγ at Weeks I-4 and Week I-12 relative to pre-treatment levels. • Guselkumab reduced colon tissue RNA levels of IL-17A, IL-22, and IFNγ at Week I-12 relative to pre-

Study ID Study Report Type & Location Within the Submission	Study Start Enrollment Status, Date Total Enrollment Study Status	Study Objective(s)	Design Control Type	Study & Control Drugs Dose, Route, & Regimen(s)	No. of Participants by Group Entered the Study	Median Age and Weight (Range)	Clinical Pharmacology Results
				200 mg IV treatment and achieved clinical response at Week I-24. - Guselkumab Week I-24 responders: Participants initially randomized to guselkumab who were not in clinical response at Week I-12 who then received 3 doses of guselkumab 200 mg SC and achieved clinical response at Week I-24. Participants who were not in clinical response at Week I-24 did not receive further study intervention and went to safety follow-up.			treatment levels.
CNTO1959 UCO3001 Induction 2 Efficacy, safety, PD, PK, HRQoL, immunogenicity	26 September 2019 701 participants randomized and treated with modified Mayo score of 5 to 9 at induction	**Primary:** In participants with moderately to severe active UC: - To evaluate the efficacy of guselkumab as induction	Part of the Phase 2b/3 clinical development program for guselkumab in UC, consisting of 3 separate studies.	Participants were randomly assigned 3:2 ratio to guselkumab 200 mg IV or placebo IV administered at Weeks I-0, I-4, and I-8. At Week I-12, all participants were	Of the 701 participants in the Full Analysis Set: - Placebo: 280 - 200 mg: 421	39 yrs (18 to 79 yrs) 70.6 kg (38.0 to 127.1 kg)	**PK results:** • Following IV induction with guselkumab 200 mg, the median C_{trough} at Week I-12 was 9.4 µg/mL. • Positive E-R trends were observed in clinical remission and some other efficacy endpoints at Week I-12.

Study ID Study Report Type & Location Within the Submission	Study Start Enrollment Status, Date Total Enrollment Study Status	Study Objective(s)	Design Control Type	Study & Control Drugs Dose, Route, & Regimen(s)	No. of Participants by Group Entered the Study	Median Age and Weight (Range)	Clinical Pharmacology Results
Module 5.3.5.1	baseline and included in the Full Analysis Set (12 January 2023) Study ongoing	treatment. - To evaluate the safety of guselkumab as induction treatment. **Secondary:** In participants with moderately to severe active UC: - To evaluate the impact of guselkumab on HRQoL and health economics outcome measures. - To evaluate the PK, immunogenicity, and PD of guselkumab treatment, including changes in CRP and fecal calprotectin.	Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter study. IS-2 evaluated the safety and efficacy of guselkumab induction treatment in participants with moderately to severely active UC.	evaluated for clinical response. Further study intervention administration was determined by the participant's clinical response status at Week I-12 as follows: - Guselkumab clinical responders and placebo clinical responders at Week I-12 entered the Maintenance Study. - Participants initially randomized to placebo who were not in clinical response at Week I-12 crossed over to guselkumab and received 3 doses of guselkumab 200 mg IV at Weeks I-12, I-16, and I-20. - Participants initially randomized to guselkumab 200 mg IV who were not in clinical response at Week I-12 received 3 doses of guselkumab 200 mg SC at Weeks I-12, I-16, and I-20.			**Immunogenicity results:** • Following IV administration of guselkumab 200 mg at Weeks I-0, I-4, and I-8, the incidence of antibodies to guselkumab through Week I-12 was 1.5% (6/409). None of the ADA positive participants had positive NAbs to guselkumab. • No associations were observed for the impact of antibodies to guselkumab status on PK, efficacy, and safety. The ability to draw conclusions is limited due to the low ADA incidence.

Study ID Study Report Type & Location Within the Submission	Study Start Enrollment Status, Date Total Enrollment Study Status	Study Objective(s)	Design Control Type	Study & Control Drugs Dose, Route, & Regimen(s)	No. of Participants by Group Entered the Study	Median Age and Weight (Range)	Clinical Pharmacology Results
				At Week I-24, participants who were not in clinical response at Week I-12 were re-evaluated for clinical response. The following were eligible to enter the Maintenance Study: - Placebo crossover responders: Participants initially randomized to placebo who were not in clinical response at Week I-12 who then crossed over to guselkumab induction 200 mg IV treatment and achieved clinical response at Week I-24. - Guselkumab Week I-24 responders: Participants initially randomized to guselkumab who were not in clinical response at Week I-12 who then received 3 doses of guselkumab 200 mg SC and achieved clinical response at Week I-24.			

Study ID Study Report Type & Location Within the Submission	Study Start Enrollment Status, Date Total Enrollment Study Status	Study Objective(s)	Design Control Type	Study & Control Drugs Dose, Route, & Regimen(s)	No. of Participants by Group Entered the Study	Median Age and Weight (Range)	Clinical Pharmacology Results
				Participants who were not in clinical response at Week I-24 did not receive further study intervention and went to safety follow-up.			
CNTO1959 UCO3001 Maintenance Efficacy, safety, PD, PK, HRQoL, immunogenicity Module 5.3.5.1	26 September 2019 805 participants total, 568 participants randomized (19 September 2023) Study ongoing	**Primary:** In participants with moderately to severe active UC who achieved clinical response with guselkumab IV induction treatment in IS-1 or IS-2: - To evaluate the efficacy of maintenance regimens of guselkumab. - To evaluate the safety of maintenance regimens of guselkumab. **Secondary:** In participants	Part of the Phase 2b/3 clinical development program for guselkumab in UC, consisting of 3 separate studies. Phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter study. The study population for the Phase 3 Maintenance	Participants from IS-1 and IS-2 who clinically responded to guselkumab in IS-1 and IS-2 were randomized in a 1:1:1 ratio to guselkumab 200 mg SC q4w, guselkumab SC 100 mg SC q8w, or placebo SC q4w. In addition, the participants from IS-1 and IS-2 entered the Maintenance Study, but were not randomized: - Induction placebo responders at Week I-12, who were enrolled to placebo SC q4w. - Guselkumab Week I-24 responders, who were enrolled to guselkumab 200 mg SC q4w.	Of the 568 randomized participants: - Placebo: 190 - 100 mg: 188 - 200 mg: 190 Of the 237 nonrandomized participants: - Placebo: 114 - 200 mg SC: 123	39 yrs (18 to 79 yrs) 70.0 kg (40.0 to 126.0 kg)	**PK results:** • Following guselkumab SC maintenance dose regimens of 200 mg SC q4w and 100 mg SC q8w, after guselkumab IV induction treatment, serum guselkumab concentrations reached steady-state by approximately Week M-8 and Week M-12, respectively. The median C_{trough} at Week M-44 were 9.65 µg/mL and 1.10 µg/mL in the guselkumab 200 mg and 100 mg group, respectively. • Serum guselkumab concentrations tended to be lower in ADT failure participants when compared with ADT nonfailure participants. • Concomitant use of immunomodulators did not have an apparent impact on serum guselkumab concentrations. • E-R trends were observed for

Study ID Study Report Type & Location Within the Submission	Study Start Enrollment Status, Date Total Enrollment Study Status	Study Objective(s)	Design Control Type	Study & Control Drugs Dose, Route, & Regimen(s)	No. of Participants by Group Entered the Study	Median Age and Weight (Range)	Clinical Pharmacology Results
		with moderately to severe active UC who achieved clinical response with guselkumab IV induction treatment in IS-1 or IS-2: - To evaluate the impact of guselkumab on HRQoL and health economics outcomes. - To evaluate the PK, immunogenicity, and PD of guselkumab treatment, including changes in CRP and fecal calprotectin.	Study included clinical responders from IS-1 and IS-2.				clinical remission, endoscopic healing, and histologic endoscopic mucosal healing, all at Week M-44 in the combined guselkumab treatment group. • Among randomized participants who received dose adjustment (guselkumab 100 mg SC q8w → 200 mg SC q4w), the serum guselkumab concentrations were slightly lower compared with those who did not meet loss of response criteria. • Guselkumab Week I-24 responders had lower median serum concentrations compared with guselkumab IV responders following maintenance treatment of guselkumab 200 mg SC q4w. **Immunogenicity results:** • Of 690 treated participants (ie, the randomized treatment groups and guselkumab Week I-24 responders), 72 (10.4%) participants were positive for antibodies to guselkumab through Week M-44. Of the 72 participants who were positive for antibodies

Study ID Study Report Type & Location Within the Submission	Study Start Enrollment Status, Date Total Enrollment Study Status	Study Objective(s)	Design Control Type	Study & Control Drugs Dose, Route, & Regimen(s)	No. of Participants by Group Entered the Study	Median Age and Weight (Range)	Clinical Pharmacology Results
							to guselkumab, the majority (55/72, 76.4%) had a peak titer of 11.25, which was the minimum required dilution for the ADA detection assay. Among the participants who had positive antibodies to guselkumab, 10 (14.1%) were positive for NAbs. • Of 501 participants who received continuous guselkumab treatment (ie, the randomized guselkumab treatment groups and the guselkumab Week I-24 responders), 58 (11.6%) were positive for antibodies to guselkumab through Week M-44. Of the 58 participants who were positive for antibodies to guselkumab, the majority (42/58, 72.4%) had a peak titer of 11.25, which was the minimum required dilution for the ADA detection assay. Among participants who had positive antibodies to guselkumab, 9 (15.8%) were positive for NAbs. • The development of antibodies to guselkumab through Week M-44

Study ID Study Report Type & Location Within the Submission	Study Start Enrollment Status, Date Total Enrollment Study Status	Study Objective(s)	Design Control Type	Study & Control Drugs Dose, Route, & Regimen(s)	No. of Participants by Group Entered the Study	Median Age and Weight (Range)	Clinical Pharmacology Results
							did not have an apparent impact on serum guselkumab concentrations through Week M-44 or on the key efficacy endpoints at Week M-44. • No apparent association was observed between the development of antibodies to guselkumab and the occurrence of injection-site reactions through Week M-44. The small number of participants who had injection-site reactions precludes a definite conclusion regarding the impact of antibodies to guselkumab on the development of injection-site reactions.

Abbreviations: ADA=antidrug antibody; ADT=advanced therapy; CRP=C-reactive protein; C_{trough}=observed serum (or other biologic fluids) concentration immediately prior to the next administration; CV=coefficient of variation; E-R=exposure-response; I=induction; ID=identifier; IFNγ=interferon gamma; IL=interleukin; IS=Induction Study; IV=intravenous; HRQoL=health-related quality of lIfe; M=maintenance; NAb=neutralizing antibody; PD=pharmacodynamic(s); PK=pharmacokinetic(s); q4w=every 4 weeks; q8w=every 8 weeks; RNA=ribonucleic acid; SC=subcutaneous; SCP=Summary of Clinical Pharmacology; UC=ulcerative colitis; Weeks I=0, 4, 8, 12, 16, 20, and 24=Induction weeks 0, 4, 8, 12, 16, 20, and 24.

Appendix 2: Summary of Serum Guselkumab Concentrations (µg/mL) Through Week I-12 in Participants with UC Treated With Guselkumab 200 mg IV to Week I-12 in IS-1 and IS-2

	Guselkumab 200 mg IV q4w		
	IS-1	IS-2	Combined
Participants Treated with Guselkumab 200 mg IV q4w Prior to Week I-12	101	421	522
Week I-0, pre-administration			
N	100	416	516
Mean (SD)	0 (-)	0 (-)	0 (-)
Median	0	0	0
Range	(0.0; 0.1)	(0.0; 0.0)	(0.0; 0.1)
CV (%)	-	-	-
IQ range	(0.00; 0.00)	(0.00; 0.00)	(0.00; 0.00)
Week I-0, 1 hour post-administration			
N	4	390	484
Mean (SD)	60.88 (16.779)	62.76 (15.496)	62.39 (15.753)
Median	58.37	60.14	59.90
Range	(28.9; 114.6)	(17.3; 123.6)	(17.3; 123.6)
CV (%)	27.56	24.69	25.25
|IQ range	(49.63; 70.02)	(52.74; 71.27)	(52.17; 71.07)
Week I-4, pre-administration			
N	93	377	470
Mean (SD)	6.55 (3.625)	6.22 (3.253)	6.28 (3.329)
Median	6.10	5.74	5.78
Range	(1.0; 18.5)	(0.1; 18.7)	(0.1; 18.7)
CV (%)	55.36	52.34	52.99
|IQ range	(4.08; 7.96)	(3.83; 8.22)	(3.88; 8.19)
Week I-4, 1 hour post-administration			
N	93	390	483
Mean (SD)	66.34 (17.014)	67.23 (16.161)	67.06 (16.315)
Median	63.15	65.45	65.04
Range	(33.5; 114.0)	(21.1; 120.7)	(21.1; 120.7)
CV (%)	25.64	24.04	24.33
|IQ range	(56.37; 76.43)	(55.00; 77.79)	(55.17; 77.53)
Week I-8, pre-administration			
N	89	367	456
Mean (SD)	9.33 (4.897)	8.65 (4.316)	8.78 (4.438)
Median	8.22	8.07	8.09
Range	(1.3; 23.1)	(0.2; 24.9)	(0.2; 24.9)
CV (%)	52.51	49.90	50.54
|IQ range	(5.80; 11.39)	(5.29; 11.30)	(5.35; 11.34)
Week I-8, 1 hour post-administration			
N	87	378	465
Mean (SD)	68.33 (19.281)	68.26 (16.797)	68.27 (17.267)
Median	65.75	66.64	66.26
Range	(22.6; 127.2)	(5.4; 117.2)	(5.4; 127.2)
CV (%)	28.22	24.61	25.29
|IQ range	(56.76; 76.53)	(56.05; 79.13)	(56.55; 78.73)
Week I-12			
N	84	341	425
Mean (SD)	10.94 (5.938)	10.09 (5.172)	10.26 (5.336)
Median	10.06	9.36	9.45
Range	(0.0; 25.1)	(0.7; 24.7)	(0.0; 25.1)
CV (%)	54.26	51.24	52.00
|IQ range	(6.43; 14.73)	(6.25; 13.40)	(6.25; 13.52)

Note: Includes only participants with modified Mayo score 5-9 at induction baseline.
Note: Concentrations below the lowest quantifiable concentration (ie, <0.01 µg/mL) were treated as zero in calculating the summary statistics.
Source: M5.3.5.3.3/TPKCONC01

Appendix 3: Summary of Serum Guselkumab Concentrations (µg/mL) Through Week I-12 Failure Status in Participants with UC Treated with Guselkumab 200 mg IV q4w Prior to Week I-12 in IS-1 and IS-2

	Guselkumab 200 mg IV q4w	
	ADT Non-Failure	ADT Failure
Participants Treated with Guselkumab 200 mg IV q4w Prior to Week I-12	268	254
Week I-0, pre-administration		
N	265	251
Mean (SD)	0 (-)	0 (-)
Median	0	0
Range	(0.0; 0.1)	(0.0; 0.0)
CV (%)	-	-
IQ range	(0.00; 0.00)	(0.00; 0.00)
Week I-0, 1-hour post-administration		
N	249	235
Mean (SD)	62.41 (16.175)	62.38 (15.328)
Median	60.58	59.33
Range	(17.3; 123.6)	(28.9; 115.3)
CV (%)	25.92	24.57
IQ range	(52.32; 69.86)	(52.10; 71.80)
Week I-4, pre-administration		
N	244	226
Mean (SD)	6.74 (3.536)	5.79 (3.020)
Median	6.31	5.32
Range	(0.2; 18.7)	(0.1; 16.6)
CV (%)	52.45	52.19
IQ range	(4.20; 8.88)	(3.53; 7.54)
Week I-4, 1-hour post-administration		
N	249	234
Mean (SD)	68.12 (17.194)	65.93 (15.280)
Median	65.68	63.94
Range	(21.1; 117.8)	(33.5; 120.7)
CV (%)	25.24	23.18
IQ range	(55.66; 79.52)	(55.00; 75.27)
Week I-8, pre-administration		
N	238	218
Mean (SD)	9.43 (4.534)	8.07 (4.227)
Median	9.18	7.21
Range	(1.3; 24.9)	(0.2; 24.4)
CV (%)	48.07	52.38
IQ range	(6.00; 12.44)	(4.94; 10.62)
Week I-8, 1-hour post-administration		
N	242	223
Mean (SD)	70.56 (17.387)	65.78 (16.823)
Median	68.37	63.28
Range	(16.5; 127.2)	(5.4; 109.2)
CV (%)	24.64	25.57
IQ range	(57.66; 80.02)	(55.62; 76.57)
Week I-12		
N	222	203
Mean (SD)	11.05 (5.613)	9.40 (4.883)
Median	10.51	8.19
Range	(0.0; 25.1)	(0.7; 24.3)
CV (%)	50.79	51.97
IQ range	(7.00; 14.75)	(5.83; 12.36)

Note: Includes only participants with modified Mayo score 5-9 at induction baseline.
Note: Concentrations below the lowest quantifiable concentration (i.e., <0.01 µg/mL) were treated as zero in calculating the summary statistics.
Source: M5.3.5.3.3/TPKCONC02

Appendix 4: Summary of Serum Guselkumab Concentrations (µg/mL) Through Week I-12 Biologic Failure Status in Participants with UC Treated with Guselkumab 200 mg IV q4w Prior to Week I-12 in IS-1 and IS-2

	Guselkumab 200 mg IV q4w	
	Biologic Non-Failure	Biologic Failure
Participants Treated with Guselkumab 200 mg IV q4w Prior to Week I-12	274	248
Week I-0, pre-administration		
N	271	245
Mean (SD)	0 (-)	0 (-)
Median	0	0
Range	(0.0; 0.1)	(0.0; 0.0)
CV (%)	-	-
IQ range	(0.00; 0.00)	(0.00; 0.00)
Week I-0, 1-hour post-administration		
N	255	229
Mean (SD)	62.56 (16.236)	62.21 (15.231)
Median	60.58	59.33
Range	(17.3; 123.6)	(28.9; 115.3)
CV (%)	25.95	24.48
IQ range	(52.16; 70.08)	(52.18; 71.39)
Week I-4, pre-administration		
N	248	222
Mean (SD)	6.72 (3.514)	5.79 (3.042)
Median	6.23	5.34
Range	(0.2; 18.7)	(0.1; 16.6)
CV (%)	52.31	52.52
IQ range	(4.21; 8.75)	(3.52; 7.62)
Week I-4, 1-hour post-administration		
N	255	228
Mean (SD)	68.03 (17.109)	65.97 (15.341)
Median	65.55	63.94
Range	(21.1; 117.8)	(33.5; 120.7)
CV (%)	25.15	23.26
IQ range	(55.66; 79.52)	(54.96; 75.46)
Week I-8, pre-administration		
N	242	214
Mean (SD)	9.41 (4.513)	8.07 (4.252)
Median	9.18	7.17
Range	(1.3; 24.9)	(0.2; 24.4)
CV (%)	47.96	52.68
IQ range	(6.00; 12.32)	(4.94; 10.62)
Week I-8, 1-hour post-administration		
N	247	218
Mean (SD)	70.30 (17.306)	65.96 (16.969)
Median	67.86	63.61
Range	(16.5; 127.2)	(5.4; 109.2)
CV (%)	24.61	25.72
IQ range	(56.76; 79.70)	(55.62; 76.73)
Week I-12		
N	225	200
Mean (SD)	11.08 (5.656)	9.34 (4.800)
Median	10.36	8.22
Range	(0.0; 25.1)	(0.7; 24.3)
CV (%)	51.06	51.38
IQ range	(7.00; 14.75)	(5.80; 12.28)

Note: Includes only participants with modified Mayo score 5-9 at induction baseline.
Note: Concentrations below the lowest quantifiable concentration (i.e., <0.01 µg/mL) were treated as zero in calculating the summary statistics.
Source: M5.3.5.3.3/ TPKCONC02a

Appendix 5: Summary of Serum Guselkumab Concentrations (µg/mL) Through Week M-44 Biologic Failure Status in Participants with UC Treated Who Were Responders to Guselkumab 200 mg IV q4w Induction Treatment and Were Randomized to Guselkumab SC Treatment Group in the Maintenance Study

	Guselkumab 200 mg IV q4w			
	Guselkumab 100 mg SC q8w		Guselkumab 200 mg SC q4w	
	Biologic Non-Failure	Biologic Failure	Biologic Non-Failure	Biologic Failure
Participants Who Were Responders to Guselkumab 200 mg IV q4w Induction Treatment and Were Randomized to Guselkumab SC Treatment Group in the Maintenance Study	97	69	91	77
Week M-0				
N	92	66	84	74
Mean (SD)	12.31 (5.281)	9.92 (5.551)	12.74 (6.775)	9.70 (5.280)
Median	12.25	8.59	11.80	8.18
Range	(1.3; 27.9)	(1.3; 30.4)	(0.7; 49.6)	(0.7; 26.0)
CV (%)	42.89	55.93	53.18	54.45
IQ range	(8.55; 16.01)	(5.85; 13.73)	(8.40; 15.56)	(6.56; 11.99)
Week M-4				
N	90	66	84	76
Mean (SD)	4.14 (2.704)	2.76 (2.195)	10.71 (5.074)	8.38 (4.504)
Median	3.77	2.10	9.91	7.21
Range	(0.2; 14.9)	(0.0; 9.7)	(1.6; 23.5)	(0.9; 18.7)
CV (%)	65.27	79.53	47.39	53.74
IQ range	(2.13; 5.95)	(1.22; 3.22)	(6.86; 13.62)	(5.16; 10.77)
Week M-8				
N	88	61	81	76
Mean (SD)	4.81 (2.440)	4.01 (2.636)	9.85 (4.150)	8.46 (4.298)
Median	4.41	3.77	9.12	7.55
Range	(0.7; 12.3)	(0.0; 15.8)	(2.4; 18.8)	(1.3; 18.4)
CV (%)	50.77	65.69	42.13	50.83
IQ range	(3.18; 6.11)	(2.35; 5.52)	(7.03; 12.46)	(5.08; 11.70)
Week M-12				
N	82	61	84	74
Mean (SD)	1.77 (1.229)	1.29 (1.098)	9.93 (4.746)	8.44 (4.444)
Median	1.45	0.97	9.25	8.03
Range	(0.0; 6.6)	(0.1; 6.4)	(1.9; 20.5)	(0.1; 23.7)
CV (%)	69.57	85.33	47.81	52.66
IQ range	(1.07; 2.32)	(0.57; 1.82)	(6.33; 14.01)	(5.10; 11.15)
Week M-20				
N	74	53	83	68
Mean (SD)	1.48 (0.986)	1.03 (0.802)	10.60 (4.939)	9.16 (4.925)
Median	1.26	0.91	9.41	8.53
Range	(0.1; 5.4)	(0.0; 4.3)	(1.9; 22.5)	(2.1; 28.0)
CV (%)	66.80	77.49	46.61	53.79
IQ range	(0.85; 1.89)	(0.50; 1.26)	(7.10; 14.18)	(5.77; 11.63)
Week M-28				
N	74	51	76	67
Mean (SD)	1.36 (0.885)	1.14 (0.796)	10.80 (4.824)	9.09 (5.064)
Median	1.17	0.92	10.24	9.00
Range	(0.0; 5.0)	(0.1; 3.9)	(3.0; 23.4)	(0.5; 24.5)
CV (%)	65.29	69.70	44.67	55.71
IQ range	(0.78; 1.80)	(0.56; 1.51)	(6.89; 13.51)	(5.19; 10.68)
Week M-36				
N	74	46	74	64
Mean (SD)	1.38 (0.924)	1.00 (0.772)	10.95 (5.406)	8.76 (5.142)
Median	1.19	0.86	9.96	8.05
Range	(0.0; 5.2)	(0.0; 3.6)	(1.5; 30.7)	(1.5; 24.7)
CV (%)	66.92	77.43	49.39	58.66
IQ range	(0.78; 1.81)	(0.45; 1.34)	(7.08; 14.35)	(4.93; 10.87)
Week M-44				
N	74	48	74	59

	Guselkumab 200 mg IV q4w			
	Guselkumab 100 mg SC q8w		Guselkumab 200 mg SC q4w	
	Biologic Non-Failure	Biologic Failure	Biologic Non-Failure	Biologic Failure
Mean (SD)	1.50 (0.981)	1.13 (0.821)	11.95 (6.702)	9.19 (4.997)
Median	1.31	0.90	10.37	8.29
Range	(0.0; 4.8)	(0.1; 4.3)	(2.9; 36.0)	(0.2; 25.3)
CV (%)	65.48	72.78	56.10	54.38
IQ range	(0.83; 2.05)	(0.58; 1.52)	(7.82; 15.27)	(5.59; 11.80)

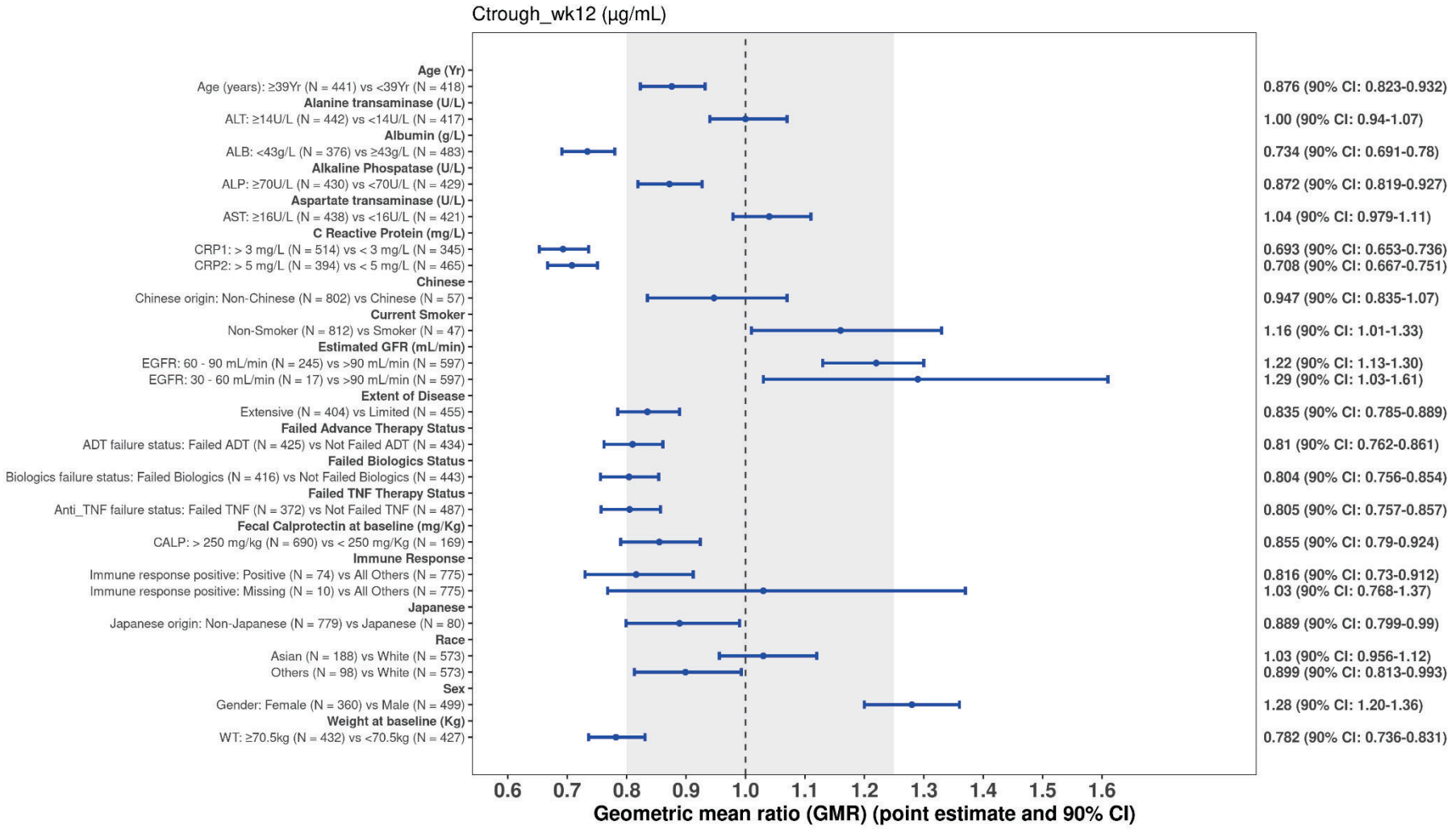
Note: Includes only participants with modified Mayo score 5-9 at induction baseline.
Note: Data after dose adjustment were excluded for participants who received an increased dose at the time of dose adjustment.
Note: Concentrations below the lowest quantifiable concentration (i.e., <0.01 μg/mL) were treated as zero in calculating the summary statistics.
Source: M5.3.5.3.3/ TPKCONC06

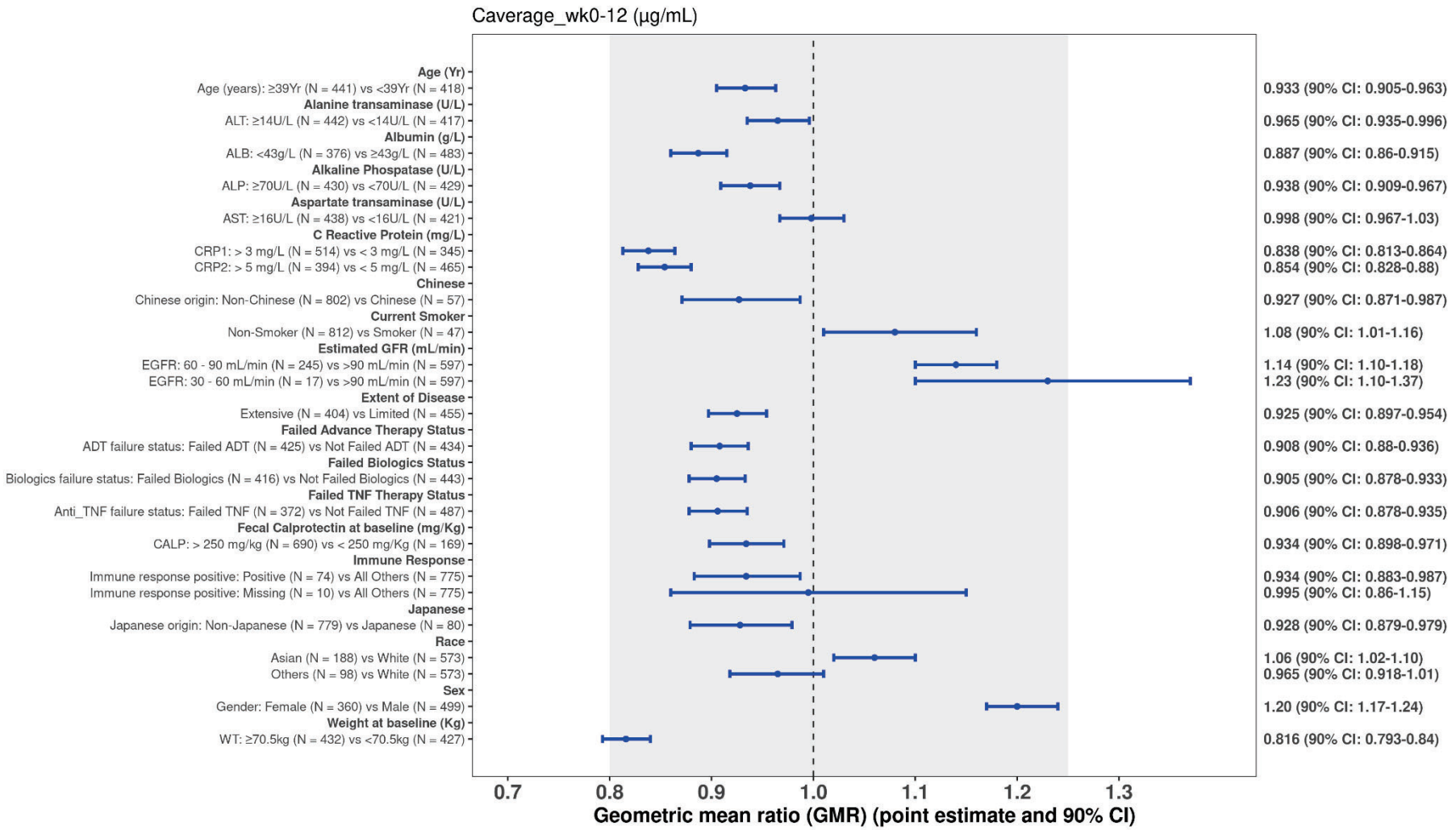
Appendix 6: Summary of Serum Guselkumab Concentrations (µg/mL) Through Week I-12 Baseline Immunomodulator Use in Participants with UC Treated with Guselkumab 200 mg IV q4w Prior to Week I-12 in IS-1 and IS-2

	Guselkumab 200 mg IV q4w	
	Immunomodulator Use at Baseline	No Immunomodulator use at Baseline
Participants Treated with Guselkumab 200 mg IV q4w Prior to Week I-12	117	405
Week I-0, pre-administration		
N	116	400
Mean (SD)	0 (-)	0 (-)
Median	0	0
Range	(0.0; 0.1)	(0.0; 0.0)
CV (%)	-	-
IQ range	(0.00; 0.00)	(0.00; 0.00)
Week I-0, 1-hour post-administration		
N	114	370
Mean (SD)	59.81 (14.967)	63.19 (15.923)
Median	59.02	60.17
Range	(31.1; 110.6)	(17.3; 123.6)
CV (%)	25.02	25.20
IQ range	(50.74; 68.98)	(52.52; 71.54)
Week I-4, pre-administration		
N	114	356
Mean (SD)	5.78 (3.079)	6.44 (3.393)
Median	5.04	5.95
Range	(0.9; 13.5)	(0.1; 18.7)
CV (%)	53.26	52.68
IQ range	(3.48; 8.01)	(4.07; 8.26)
Week I-4, 1-hour post-administration		
N	113	370
Mean (SD)	65.46 (16.974)	67.54 (16.100)
Median	64.17	65.27
Range	(21.1; 114.2)	(33.6; 120.7)
CV (%)	25.93	23.84
IQ range	(53.21; 76.84)	(56.00; 77.53)
Week I-8, pre-administration		
N	107	349
Mean (SD)	7.63 (4.124)	9.14 (4.476)
Median	6.92	8.62
Range	(1.3; 19.2)	(0.2; 24.9)
CV (%)	54.08	49.00
IQ range	(4.42; 10.28)	(5.84; 12.00)
Week I-8, 1-hour post-administration		
N	110	355
Mean (SD)	66.95 (16.618)	68.68 (17.465)
Median	65.13	66.65
Range	(15.4; 114.2)	(5.4; 127.2)
CV (%)	24.82	25.43
IQ range	(55.23; 77.64)	(56.76; 78.96)
Week I-12		
N	106	319
Mean (SD)	9.16 (5.225)	10.63 (5.329)
Median	8.05	10.09
Range	(1.0; 24.7)	(0.0; 25.1)
CV (%)	57.07	50.14
IQ range	(5.62; 12.01)	(6.50; 14.23)

Note: Includes only participants with modified Mayo score 5-9 at induction baseline.
Note: Immunomodulators include: 6-MP, AZA, MTX.
Note: Concentrations below the lowest quantifiable concentration (i.e., <0.01 µg/mL) were treated as zero in calculating the summary statistics.
Source: M5.3.5.3.3/TPKCONC03

Appendix 7: Forest Plots Illustrating Impact of Selected Covariates on Simulated Guselkumab Exposures ($C_{trough,week12}$ and $C_{ave,week0-12}$) During Induction Phase (Univariate Analysis)

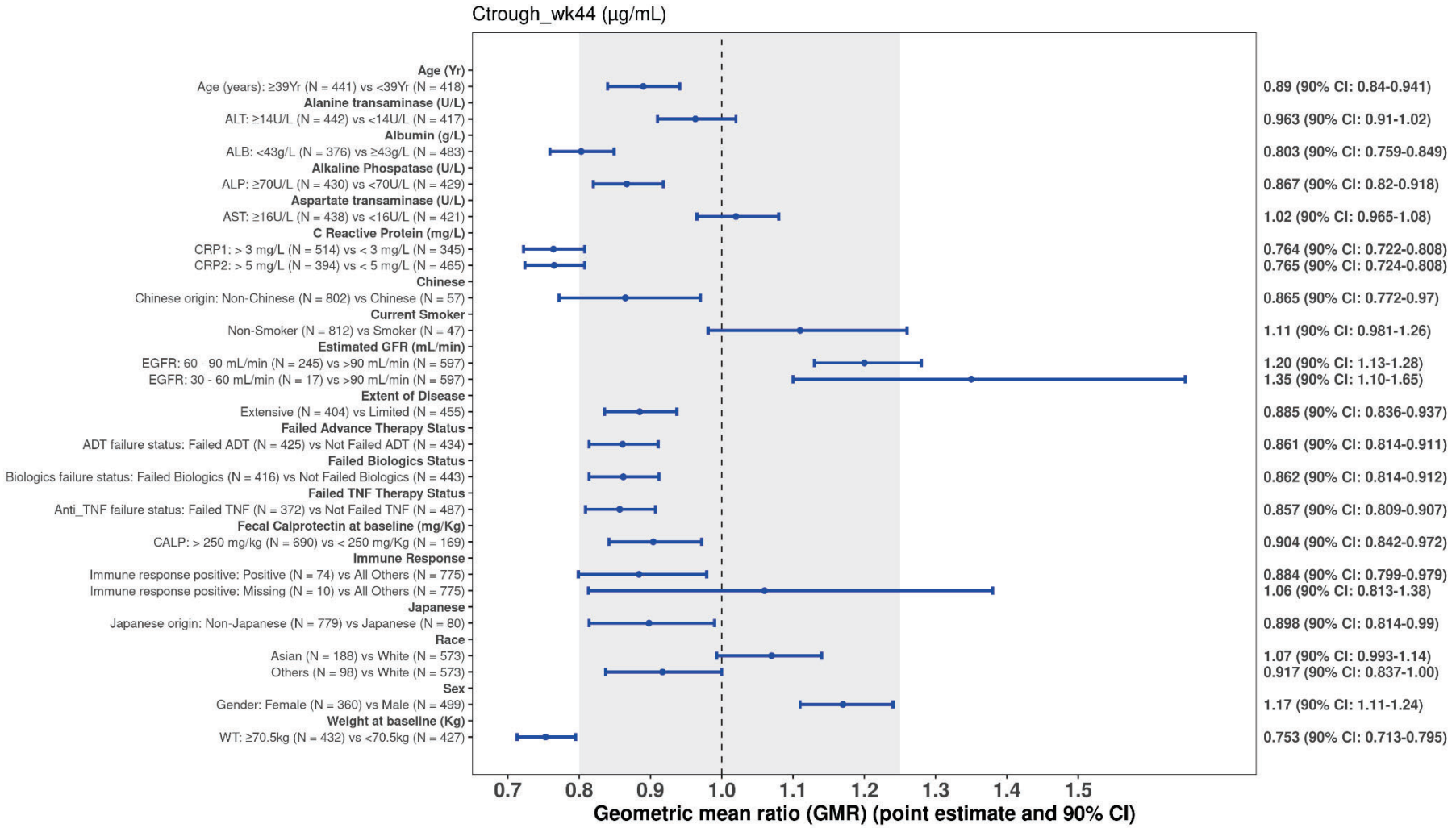


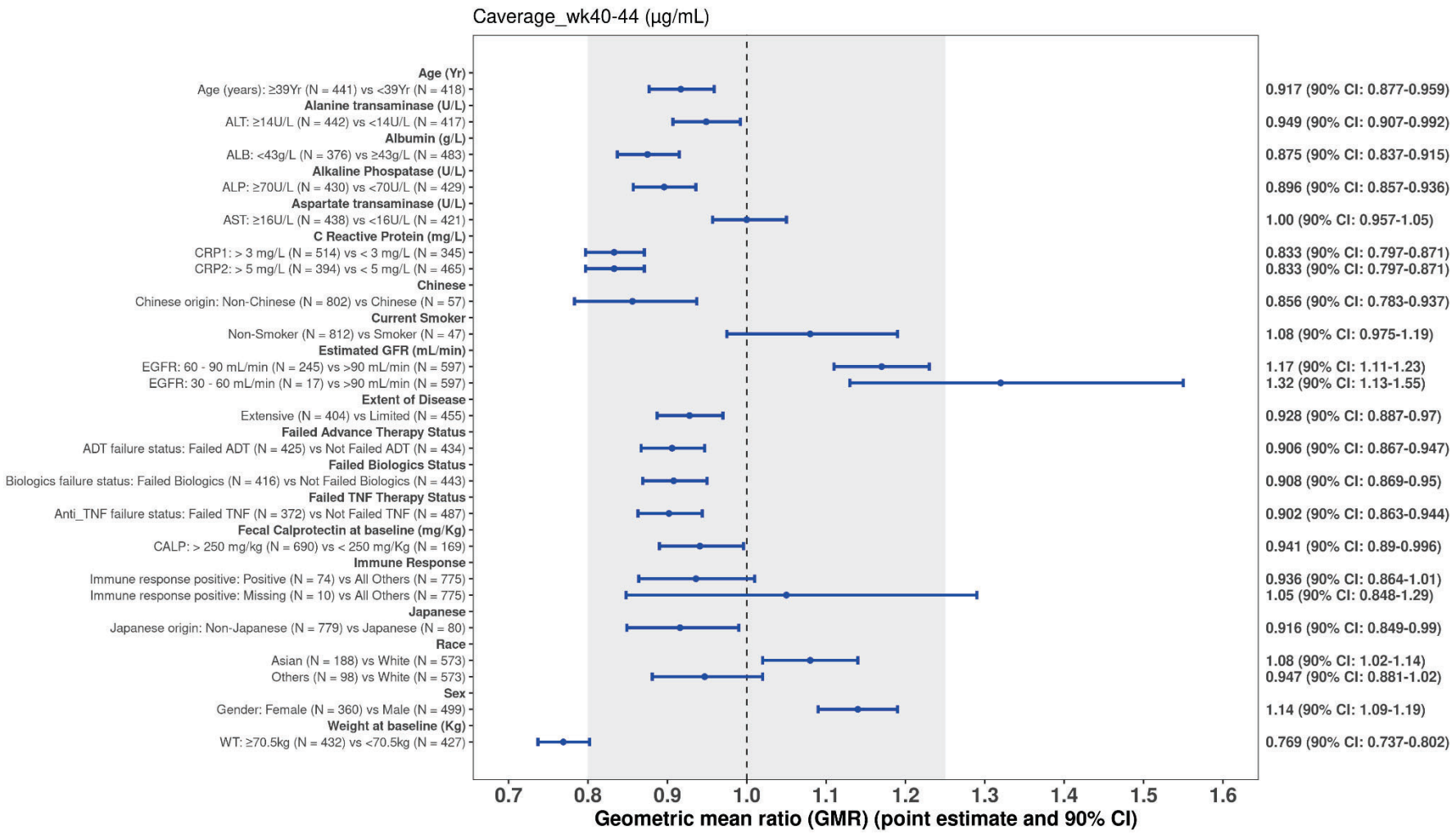


Note: Vertical dashed line represents the GMR of exposure at the reference level or category. The grey shaded region represents the equivalence range of 0.8 to 1.25, which translates to 20% difference from the reference level on the normal scale.
Source: M5.3.3.5.1/Pop PK-ER report/Att 18

Confidential

Appendix 8: Forest Plot Illustrating the Impact of Selected Covariates on Steady State $C_{trough,week44}$ and $C_{ave,week40-44}$ Using the Final Population PK Model (Univariate Analysis)





Note: Vertical dashed line represents the GMR of exposure at the reference level or category and the grey shaded region represents the equivalence range of 0.8 to 1.25, which translates to 20% difference from the reference level on the normal scale.
Source: M5.3.3.5.1/PopPK-ER report/Att 19

Appendix 9: Number of Participants With 1 or More Treatment-emergent Infections, Serious Infections, and Serious Adverse Events Through Week I-12 by Average Trough Serum Guselkumab Concentration Quartiles in Participants With UC; Participants Treated with Guselkumab 200 mg IV q4w Prior to Week I-12 (CNTO1959UCO3001: in Phase 2b IS-1 and Phase 3 IS-2)

		Guselkumab 200 mg IV q4w Average Trough Concentration[a, b]			
	Placebo IV	< 1st Quartile	≥ 1st Quartile and < 2nd Quartile	≥ 2nd Quartile and < 3rd Quartile	≥ 3rd Quartile
Participants Treated Prior to Week I-12	385	126	125	125	126
Average Duration of Follow-Up (weeks)	12.0	12.3	12.3	12.2	12.3
Participants with 1 or More Treatment Emergent Infections[c]	54 (14.0%)	19 (15.1%)	21 (16.8%)	19 (15.2%)	22 (17.5%)
Serious Infections[c]	1 (0.3%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0
Serious Adverse Events	26 (6.8%)	4 (3.2%)	2 (1.6%)	0	1 (0.8%)

Note: Includes only participants with modified Mayo score 5-9 at induction baseline.

[a] Trough concentration visits: Week I-4 preadministration, Week I-8 preadministration, and Week I-12 (preadministration for those who received treatment at Week I-12).

[b] Quartiles are based on participants in the guselkumab 200 mg IV q4w treatment group as follows: 1st quartile = 5.36 µg/mL, 2nd quartile = 7.70 µg/mL, 3rd quartile = 10.96 µg/mL.

[c] Infections were defined as any adverse event which was coded to the MedDRA system organ class "Infections and infestations".

Source: M5.3.5.3.3/TPKAE01A

Appendix 10: Number of Participants with 1 or More Treatment-Emergent Infections Through Week I-12 by Average Trough Serum Guselkumab Concentration Quartiles and by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term in Participants with Ulcerative Colitis; Participants Treated with Guselkumab 200 mg IV q4w Prior to Week I-12 (CNTO1959UCO3001: Induction Study 1 [Phase 2b] and 2 [Phase 3])

		Guselkumab 200 mg IV q4w Average Trough Concentration[a, b]			
	Placebo IV	< 1st Quartile	≥ 1st Quartile and < 2nd Quartile	≥ 2nd Quartile and < 3rd Quartile	≥ 3rd Quartile
Participants Treated with Guselkumab 200 mg IV Prior to Week I-12	385	126	125	125	126
Average Duration of Follow-Up (weeks)	12.0	12.3	12.3	12.2	12.3
Participants with 1 or More Treatment Emergent Infections[c]	54 (14.0%)	19 (15.1%)	21 (16.8%)	19 (15.2%)	22 (17.6%)
System-Organ Class/Preferred Term					
Infections and infestations	54 (14.0%)	19 (15.1%)	21 (16.8%)	19 (15.2%)	22 (17.6%)
COVID-19	16 (4.2%)	4 (3.2%)	7 (5.6%)	9 (7.2%)	7 (5.6%)
Folliculitis	2 (0.5%)	0	0	1 (0.8%)	2 (1.6%)
Hordeolum	0	0	0	0	2 (1.6%)
Nasopharyngitis	9 (2.3%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (1.6%)
Respiratory tract infection viral	1 (0.3%)	0	1 (0.8%)	0	2 (1.6%)
Sinusitis	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	2 (1.6%)
Upper respiratory tract infection	1 (0.3%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	2 (1.6%)
Acute sinusitis	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
Campylobacter infection	0	0	0	0	1 (0.8%)
Paronychia	0	0	0	0	1 (0.8%)
Respiratory tract infection	0	3 (2.4%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)
Urinary tract infection	1 (0.3%)	2 (1.6%)	0	2 (1.6%)	1 (0.8%)
Abscess limb	0	1 (0.8%)	0	0	0
Anal abscess	2 (0.5%)	0	0	0	0
Appendicitis	1 (0.3%)	0	0	0	0
Bronchitis	0	0	1 (0.8%)	0	0
Clostridium difficile infection	3 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (1.6%)	0	0
Cystitis	2 (0.5%)	0	0	0	0
Cytomegalovirus infection	1 (0.3%)	0	0	0	0
Ear infection	1 (0.3%)	0	0	0	0
Epstein-Barr virus infection	1 (0.3%)	0	0	0	0
Furuncle	1 (0.3%)	0	0	0	0
Gastroenteritis	1 (0.3%)	1 (0.8%)	2 (1.6%)	0	0
Gastrointestinal bacterial overgrowth	1 (0.3%)	0	0	0	0
Gingivitis	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0

		Guselkumab 200 mg IV q4w Average Trough Concentration[a, b]			
	Placebo IV	< 1st Quartile	≥ 1st Quartile and < 2nd Quartile	≥ 2nd Quartile and < 3rd Quartile	≥ 3rd Quartile
Helicobacter gastritis	0	0	0	1 (0.8%)	0
Herpes simplex	0	0	0	1 (0.8%)	0
Herpes zoster	1 (0.3%)	0	0	1 (0.8%)	0
Influenza	1 (0.3%)	2 (1.6%)	2 (1.6%)	0	0
Large intestine infection	1 (0.3%)	0	0	0	0
Lower respiratory tract infection	0	0	1 (0.8%)	0	0
Oral herpes	2 (0.5%)	0	0	0	0
Perineal abscess	1 (0.3%)	0	0	0	0
Periodontitis	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0
Pharyngitis	1 (0.3%)	0	0	0	0
Pilonidal disease	1 (0.3%)	0	0	0	0
Pneumonia	1 (0.3%)	0	1 (0.8%)	0	0
Pulpitis dental	1 (0.3%)	0	0	0	0
Pustule	0	0	1 (0.8%)	0	0
Rhinitis	0	2 (1.6%)	0	0	0
Scrotal abscess	1 (0.3%)	0	0	0	0
Subcutaneous abscess	1 (0.3%)	0	0	0	0
Tonsillitis	1 (0.3%)	0	0	1 (0.8%)	0
Tooth infection	0	1 (0.8%)	0	0	0
Tracheobronchitis	1 (0.3%)	0	0	0	0
Varicella zoster virus infection	0	1 (0.8%)	0	0	0
Viral infection	1 (0.3%)	0	0	0	0

Note: Includes only participants with modified Mayo score 5-9 at induction baseline.
[a] Trough concentration visits: Week I-4 preadministration, Week I-8 preadministration, and Week I-12 (preadministration for those who received treatment at Week I-12).
[b] Quartiles are based on participants in the guselkumab 200 mg IV q4w treatment group as follows: 1st quartile = 5.36 µg/mL, 2nd quartile = 7.70 µg/mL, 3rd quartile = 10.96 µg/mL.
[c] Infections were defined as any adverse event which was coded to the MedDRA system organ class "Infections and infestations".
Source: M5.3.5.3.3/TPKINF01A

Appendix 11: Number of Participants with 1 or More Treatment-Emergent Serious Adverse Events Through Week I-12 by Average Trough Serum Guselkumab Concentration Quartiles and by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term in Participants with UIC; Participants Treated with Guselkumab 200 mg IV q4w Prior to Week I-12 (CNTO1959UCO3001: Induction Study 1 [Phase 2b] and 2 [Phase 3])

		Guselkumab 200 mg IV q4w			
		Average Trough Concentration[a, b]			
	Placebo IV	< 1st Quartile	≥ 1st Quartile and < 2nd Quartile	≥ 2nd Quartile and < 3rd Quartile	≥ 3rd Quartile
Participants Treated with Guselkumab 200 mg IV Prior to Week I-12	385	126	125	125	126
Average Duration of Follow-Up (weeks)	12.0	12.3	12.3	12.2	12.3
Participants with 1 or More Treatment Emergent Serious Adverse Events	26 (6.8%)	4 (3.2%)	2 (1.6%)	0	1 (0.8%)
System-Organ Class/Preferred Term					
Gastrointestinal disorders	20 (5.2%)	3 (2.4%)	2 (1.6%)	-	1 (0.8%)
Mucosal prolapse syndrome	0	0	0	-	1 (0.8%)
Colitis	1 (0.3%)	0	0	-	0
Colitis ulcerative	17 (4.4%)	2 (1.6%)	2 (1.6%)	-	0
Diarrhoea haemorrhagic	1 (0.3%)	0	0	-	0
Intestinal perforation	0	1 (0.8%)	0	-	0
Pancreatitis chronic	1 (0.3%)	0	0	-	0
Blood and lymphatic system disorders	1 (0.3%)	1 (0.8%)	0	-	0
Anaemia	1 (0.3%)	1 (0.8%)	0	-	0
Cardiac disorders	1 (0.3%)	0	0	-	0
Cardiac arrest	1 (0.3%)	0	0	-	0
General disorders and administration site conditions	1 (0.3%)	0	0	-	0
Death	1 (0.3%)	0	0	-	0
Infections and infestations	1 (0.3%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	-	0
Appendicitis	1 (0.3%)	0	0	-	0
Clostridium difficile infection	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	-	0
Nervous system disorders	1 (0.3%)	0	0	-	0
Transient ischaemic attack	1 (0.3%)	0	0	-	0
Renal and urinary disorders	1 (0.3%)	0	0	-	0
Calculus urinary	1 (0.3%)	0	0	-	0
Vascular disorders	1 (0.3%)	0	0	-	0

		Guselkumab 200 mg IV q4w			
		Average Trough Concentration[a, b]			
	Placebo IV	< 1st Quartile	≥ 1st Quartile and < 2nd Quartile	≥ 2nd Quartile and < 3rd Quartile	≥ 3rd Quartile
Hypertension	1 (0.3%)	0	0	-	0

Note: Includes only participants with modified Mayo score 5-9 at induction baseline.

[a] Trough concentration visits: Week I-4 preadministration, Week I-8 preadministration, and Week I-12 (preadministration for those who received treatment at Week I-12).

[b] Quartiles are based on participants in the guselkumab 200 mg IV q4w treatment group as follows: 1st quartile = 5.36 µg/mL, 2nd quartile = 7.70 µg/mL, 3rd quartile = 10.96 µg/mL.

Source: M5.3.5.3.3/TPKSAE01A

Appendix 12: Number of Participants with Post Induction Baseline Abnormal Liver Enzyme Measurements Through Week I-12 by Average Trough Serum Guselkumab Concentration Quartiles in Participants with Ulcerative Colitis; Participants Treated with Guselkumab 200 mg IV q4w Prior to Week I-12 (CNTO1959UCO3001: Induction Study 1 [Phase 2b] and 2 [Phase 3])

		Guselkumab 200 mg IV q4w			
		Average Trough Concentration[a, b]			
	Placebo IV	< 1st Quartile	≥ 1st Quartile and < 2nd Quartile	≥ 2nd Quartile and < 3rd Quartile	≥ 3rd Quartile
Participants Treated Prior to Week I-12	385	126	125	125	126
Average Duration of Follow-Up (weeks)	12.0	12.3	12.3	12.2	12.3
Participants with 1 or More Post Induction Baseline					
Alanine Transaminase					
N	376	126	125	125	126
> 1 x ULN	12 (3.2%)	5 (4.0%)	7 (5.6%)	6 (4.8%)	4 (3.2%)
> 3 x ULN	0	0	0	0	0
> 5 x ULN	0	0	0	0	0
Aspartate Aminotransferase					
N	376	126	125	125	126
> 1 x ULN	13 (3.5%)	4 (3.2%)	6 (4.8%)	3 (2.4%)	3 (2.4%)
> 3 x ULN	0	0	0	0	0
> 5 x ULN	0	0	0	0	0
Total Bilirubin					
N	374	126	125	125	126
> 1 and < 2 x ULN	14 (3.7%)	3 (2.4%)	5 (4.0%)	8 (6.4%)	3 (2.4%)
≥ 2 x ULN	2 (0.5%)	0	0	0	0

Note: Includes only participants with modified Mayo score 5-9 at induction baseline.
Note: Includes participants with worsening liver enzyme measurement as compared to induction baseline.
[a] Trough concentration visits: Week I-4 preadministration, Week I-8 preadministration, and Week I-12 (preadministration for those who received treatment at Week I-12).
[b] Quartiles are based on participants in the guselkumab 200 mg IV q4w treatment group as follows: 1st quartile = 5.36 µg/mL, 2nd quartile = 7.70 µg/mL, 3rd quartile = 10.96 µg/mL.
Source: M5.3.5.3.3/TPKLIVER01A

Appendix 13: Number of Participants with 1 or More Treatment-Emergent Infections, Serious Infections, and Serious Adverse Events from Week M-0 Through Week M-44 by Average Steady-State Trough Serum Guselkumab Concentration Quartiles in Participants with Ulcerative Colitis; Participants Who Were Responders to Guselkumab 200 mg IV q4w Induction Treatment and Were Randomized and Treated in the Maintenance Study (CNTO1959UCO3001: Maintenance Study [Phase 3])

	Guselkumab 200 mg IV q4w Induction				
		Guselkumab 100 mg SC q8w and 200 mg SC q4w Combined[b]			
		Average Steady-State Trough Concentration[c, d]			
	Placebo SC[a]	< 1st Quartile	≥ 1st Quartile and < 2nd Quartile	≥ 2nd Quartile and < 3rd Quartile	≥ 3rd Quartile
Participants Who Were Responders to Guselkumab 200 mg IV q4w Induction Treatment and Were Randomized and Treated in the Maintenance Study	171	77	77	78	77
Average Duration of Follow-Up (weeks)	34.0	41.7	41.5	43.7	43.0
Participants with 1 or More Treatment Emergent					
Infections[e]	59 (34.5%)	27 (35.1%)	25 (32.5%)	23 (29.5%)	31 (40.3%)
Serious Infections[e]	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)
Serious Adverse Events	1 (0.6%)	3 (3.9%)	3 (3.9%)	5 (6.4%)	2 (2.6%)

Note: Includes only participants with modified Mayo score 5-9 at induction baseline.

[a] Includes participants who were in clinical response (as assessed by IWRS) to guselkumab 200 mg IV q4w induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into the maintenance study, with data from Week M-0 through Week M-44, or up to the time of dose adjustment for participants who had a dose adjustment (occurred from Week M-8 through Week M-32).

[b] Includes participants who were in clinical response (as assessed by IWRS) to guselkumab 200 mg IV q4w induction dosing and were randomized to receive guselkumab 100 mg SC q8w or 200 mg SC q4w in the maintenance study, with data from Week M-0 through Week M-44, or up to the time of dose adjustment (occurred from Week M-8 through Week M-32) for participants who had a dose adjustment from 100 mg q8w to 200 mg q4w.

[c] Steady-state trough concentration visits: 1) Weeks M-12, M-20, M-28, M-36, and M-44 for participants who were randomized to receive guselkumab 100 mg SC q8w in the maintenance study, up to the time of dose adjustment (occurred from Week M-8 through Week M-32) from 100 mg q8w to 200 mg q4w; 2) Weeks M-8, M-12, M-20, M-28, M-36, and M-44, for participants who were randomized to receive guselkumab 200 mg SC q4w in the maintenance study.

[d] Quartiles are based on participants in guselkumab 100 mg SC q8w and 200 mg SC q4w treatment groups as follows: 1st quartile = 1.22 µg/mL, 2nd quartile = 3.82 µg/mL, 3rd quartile = 9.49 µg/mL.

[e] Infections were defined as any adverse event which was coded to the MedDRA system organ class "Infections and infestations".

Source: M5.3.5.3.3/TPKAE01B

Appendix 14: Number of Participants with 1 or More Treatment-Emergent Infections from Week M-0 Through Week M-44 by Average Steady-State Trough Serum Guselkumab Concentration Quartiles and by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term in Participants with Ulcerative Colitis; Participants Who Were Responders to Guselkumab 200 mg IV q4w Induction Treatment and Were Randomized and Treated in the Maintenance Study (CNTO1959UCO3001: Maintenance Study [Phase 3])

	Guselkumab 200 mg IV q4w Induction				
		Guselkumab 100 mg SC q8w and 200 mg SC q4w Combined[b]			
		Average Steady-State Trough Concentration[c, d]			
	Placebo SC[a]	< 1st Quartile	≥ 1st Quartile and < 2nd Quartile	≥ 2nd Quartile and < 3rd Quartile	≥ 3rd Quartile
Participants Who Were Responders to Guselkumab 200 mg IV q4w Induction Treatment And Were Randomized and Treated in the Maintenance Study	171	77	77	78	77
Average Duration of Follow-Up (weeks)	34.0	41.7	41.5	43.7	43.0
Participants with 1 or More Treatment Emergent Infections[e]	59 (34.5%)	27 (35.1%)	25 (32.5%)	23 (29.5%)	31 (39.7%)
System-Organ Class/Preferred Term					
Infections and infestations	59 (34.5%)	27 (35.1%)	25 (32.5%)	23 (29.5%)	31 (39.7%)
COVID-19	26 (15.2%)	12 (15.6%)	10 (13.0%)	7 (9.0%)	11 (14.1%)
Upper respiratory tract infection	8 (4.7%)	3 (3.9%)	3 (3.9%)	2 (2.6%)	11 (14.1%)
Nasopharyngitis	8 (4.7%)	5 (6.5%)	2 (2.6%)	4 (5.1%)	3 (3.8%)
Acute sinusitis	1 (0.6%)	0	0	0	2 (2.6%)
Conjunctivitis	0	0	1 (1.3%)	0	2 (2.6%)
Pharyngitis	0	0	2 (2.6%)	0	2 (2.6%)
Sinusitis	1 (0.6%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	2 (2.6%)
Bronchitis	0	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)
Candida infection	0	0	0	0	1 (1.3%)
Complicated appendicitis	0	0	0	0	1 (1.3%)
Gastroenteritis	3 (1.8%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	4 (5.1%)	1 (1.3%)
Gastroenteritis viral	0	0	0	0	1 (1.3%)
Gastrointestinal infection	1 (0.6%)	0	0	0	1 (1.3%)
Herpes simplex	0	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
Herpes virus infection	0	0	0	0	1 (1.3%)
Hordeolum	0	1 (1.3%)	0	0	1 (1.3%)
Influenza	1 (0.6%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)

	Guselkumab 200 mg IV q4w Induction				
		Guselkumab 100 mg SC q8w and 200 mg SC q4w Combined[b]			
		Average Steady-State Trough Concentration[c, d]			
	Placebo SC[a]	< 1st Quartile	≥ 1st Quartile and < 2nd Quartile	≥ 2nd Quartile and < 3rd Quartile	≥ 3rd Quartile
Laryngitis	0	1 (1.3%)	0	0	1 (1.3%)
Peritonsillar abscess	0	0	0	0	1 (1.3%)
Respiratory tract infection viral	2 (1.2%)	0	0	0	1 (1.3%)
Suspected COVID-19	1 (0.6%)	0	0	0	1 (1.3%)
Tinea infection	0	0	0	0	1 (1.3%)
Tonsillitis	2 (1.2%)	2 (2.6%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)
Urinary tract infection	2 (1.2%)	1 (1.3%)	0	2 (2.6%)	1 (1.3%)
Vaginal infection	0	0	0	0	1 (1.3%)
Abscess	0	1 (1.3%)	0	0	0
Adenovirus infection	0	0	0	1 (1.3%)	0
Campylobacter infection	0	0	0	1 (1.3%)	0
Clostridium difficile infection	0	0	0	1 (1.3%)	0
Coronavirus infection	0	0	1 (1.3%)	0	0
Cystitis	1 (0.6%)	1 (1.3%)	2 (2.6%)	0	0
Erysipelas	1 (0.6%)	0	0	0	0
Folliculitis	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0
Gastrointestinal viral infection	1 (0.6%)	1 (1.3%)	0	0	0
Genital infection fungal	0	1 (1.3%)	0	0	0
Gingival abscess	0	0	0	1 (1.3%)	0
Gingivitis	0	0	1 (1.3%)	0	0
Herpes zoster	1 (0.6%)	0	1 (1.3%)	0	0
Oral herpes	0	2 (2.6%)	1 (1.3%)	0	0
Oral infection	0	0	0	1 (1.3%)	0
Paronychia	2 (1.2%)	0	0	0	0
Periodontitis	0	0	0	1 (1.3%)	0
Pharyngitis streptococcal	0	0	0	1 (1.3%)	0
Pneumonia	1 (0.6%)	0	0	0	0
Pulpitis dental	1 (0.6%)	0	0	0	0
Rash pustular	1 (0.6%)	0	0	0	0
Respiratory tract infection	1 (0.6%)	0	2 (2.6%)	0	0
Rhinitis	0	0	1 (1.3%)	3 (3.8%)	0
Skin infection	0	0	0	1 (1.3%)	0
Tinea pedis	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)	0
Tonsillitis bacterial	1 (0.6%)	0	0	0	0

	Guselkumab 200 mg IV q4w Induction				
		Guselkumab 100 mg SC q8w and 200 mg SC q4w Combined[b]			
		Average Steady-State Trough Concentration[c, d]			
	Placebo SC[a]	< 1st Quartile	≥ 1st Quartile and < 2nd Quartile	≥ 2nd Quartile and < 3rd Quartile	≥ 3rd Quartile
Tooth abscess	0	1 (1.3%)	0	0	0
Trichophytosis	0	0	0	1 (1.3%)	0
Viral infection	1 (0.6%)	0	0	0	0
Viral pharyngitis	0	1 (1.3%)	0	0	0
Viral sinusitis	1 (0.6%)	0	0	0	0
Viral upper respiratory tract infection	1 (0.6%)	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)	0
Vulvovaginal candidiasis	0	1 (1.3%)	0	0	0
Vulvovaginal mycotic infection	1 (0.6%)	0	0	0	0

Note: Includes only participants with modified Mayo score 5-9 at induction baseline.

[a] Includes participants who were in clinical response (as assessed by IWRS) to guselkumab 200 mg IV q4w induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into the maintenance study, with data from Week M-0 through Week M-44, or up to the time of dose adjustment for participants who had a dose adjustment (occurred from Week M-8 through Week M-32).

[b] Includes participants who were in clinical response (as assessed by IWRS) to guselkumab 200 mg IV q4w induction dosing and were randomized to receive guselkumab 100 mg SC q8w or 200 mg SC q4w in the maintenance study, with data from Week M-0 through Week M-44, or up to the time of dose adjustment (occurred from Week M-8 through Week M-32) for participants who had a dose adjustment from 100 mg q8w to 200 mg q4w.

[c] Steady-state trough concentration visits: 1) Weeks M-12, M-20, M-28, M-36, and M-44 for participants who were randomized to receive guselkumab 100 mg SC q8w in the maintenance study, up to the time of dose adjustment (occurred from Week M-8 through Week M-32) for participants who had a dose adjustment from 100 mg q8w to 200 mg q4w; 2) Weeks M-8, M-12, M-20, M-28, M-36, and M-44, for participants who were randomized to receive guselkumab 200 mg SC q4w in the maintenance study.

[d] Quartiles are based on participants in guselkumab 100 mg SC q8w and 200 mg SC q4w treatment groups as follows: 1st quartile = 1.22 µg/mL, 2nd quartile = 3.82 µg/mL, 3rd quartile = 9.49 µg/mL.

[e] Infections were defined as any adverse event which was coded to the MedDRA system organ class "Infections and infestations".

Source: M5.3.5.3.3/TPKINF01B

Appendix 15: Number of Participants with 1 or More Treatment-Emergent Serious Adverse Events from Week M-0 Through Week M-44 by Average Steady-State Trough Serum Guselkumab Concentration Quartiles and by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term in Participants with Ulcerative Colitis; Participants Who Were Responders to Guselkumab 200 mg IV q4w Induction Treatment and Were Randomized and Treated in the Maintenance Study (CNTO1959UCO3001: Maintenance Study [Phase 3])

	Guselkumab 200 mg IV q4w Induction				
		Guselkumab 100 mg SC q8w and 200 mg SC q4w Combined[b]			
		Average Steady-State Trough Concentration[c, d]			
	Placebo SC[a]	< 1st Quartile	≥ 1st Quartile and < 2nd Quartile	≥ 2nd Quartile and < 3rd Quartile	≥ 3rd Quartile
Participants Who Were Responders to Guselkumab 200 mg IV q4w Induction Treatment And Were Randomized and Treated in the Maintenance Study	171	77	77	78	77
Average Duration of Follow-Up (weeks)	34.0	41.7	41.5	43.7	43.0
Participants with 1 or More Treatment Emergent Serious Adverse Events	1 (0.6%)	3 (3.9%)	3 (3.9%)	5 (6.4%)	2 (2.6%)
System-Organ Class/Preferred Term					
Infections and infestations	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)
Complicated appendicitis	0	0	0	0	1 (1.3%)
Abscess	0	1 (1.3%)	0	0	0
Adenovirus infection	0	0	0	1 (1.3%)	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0	0	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
Fibroadenoma of breast	0	0	0	0	1 (1.3%)
Adenocarcinoma	0	0	1 (1.3%)	0	0
Eye disorders	0	0	0	1 (1.3%)	0
Cataract	0	0	0	1 (1.3%)	0
Gastrointestinal disorders	1 (0.6%)	2 (2.6%)	2 (2.6%)	1 (1.3%)	0
Abdominal pain	0	0	1 (1.3%)	0	0
Colitis ulcerative	1 (0.6%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0
Umbilical hernia	0	1 (1.3%)	0	0	0
Nervous system disorders	0	0	0	1 (1.3%)	0
Haemorrhagic stroke	0	0	0	1 (1.3%)	0
Psychiatric disorders	0	0	1 (1.3%)	0	0
Acute psychosis	0	0	1 (1.3%)	0	0

	Guselkumab 200 mg IV q4w Induction				
		Guselkumab 100 mg SC q8w and 200 mg SC q4w Combined[b]			
		Average Steady-State Trough Concentration[c, d]			
	Placebo SC[a]	< 1st Quartile	≥ 1st Quartile and < 2nd Quartile	≥ 2nd Quartile and < 3rd Quartile	≥ 3rd Quartile
Reproductive system and breast disorders	0	0	0	1 (1.3%)	0
Gynaecomastia	0	0	0	1 (1.3%)	0

Note: Includes only participants with modified Mayo score 5-9 at induction baseline.

[a] Includes participants who were in clinical response (as assessed by IWRS) to guselkumab 200 mg IV q4w induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into the maintenance study, with data from Week M-0 through Week M-44, or up to the time of dose adjustment for participants who had a dose adjustment (occurred from Week M-8 through Week M-32).

[b] Includes participants who were in clinical response (as assessed by IWRS) to guselkumab 200 mg IV q4w induction dosing and were randomized to receive guselkumab 100 mg SC q8w or 200 mg SC q4w in the maintenance study, with data from Week M-0 through Week M-44, or up to the time of dose adjustment (occurred from Week M-8 through Week M-32) for participants who had a dose adjustment from 100 mg q8w to 200 mg q4w.

[c] Steady-state trough concentration visits: 1) Weeks M-12, M-20, M-28, M-36, and M-44 for participants who were randomized to receive guselkumab 100 mg SC q8w in the maintenance study, up to the time of dose adjustment (occurred from Week M-8 through Week M-32) for participants who had a dose adjustment from 100 mg q8w to 200 mg q4w; 2) Weeks M-8, M-12, M-20, M-28, M-36, and M-44, for participants who were randomized to receive guselkumab 200 mg SC q4w in the maintenance study.

[d] Quartiles are based on participants in guselkumab 100 mg SC q8w and 200 mg SC q4w treatment groups as follows: 1st quartile = 1.22 µg/mL, 2nd quartile = 3.82 µg/mL, 3rd quartile = 9.49 µg/mL.

Source: M5.3.5.3.3/TPKSAE01B

Appendix 16: Number of Participants with Post Maintenance Baseline Abnormal Liver Enzyme Measurements from Week M-0 Through Week M-44 by Average Steady-State Trough Serum Guselkumab Concentration Quartiles in Participants with Ulcerative Colitis; Participants Who Were Responders to Guselkumab 200 mg IV q4w Induction Treatment and Were Randomized and Treated in the Maintenance Study (CNTO1959UCO3001: Maintenance Study [Phase 3])

	Guselkumab 200 mg IV q4w Induction				
		Guselkumab 100 mg SC q8w and 200 mg SC q4w Combined[b]			
		Average Steady-State Trough Concentration[c, d]			
	Placebo SC[a]	< 1st Quartile	≥ 1st Quartile and < 2nd Quartile	≥ 2nd Quartile and < 3rd Quartile	≥ 3rd Quartile
Participants Who Were Responders to Guselkumab 200 mg IV q4w Induction Treatment and Were Randomized and Treated in the Maintenance Study	171	77	77	78	77
Average Duration of Follow-Up (weeks)	34.0	41.7	41.5	43.7	43.0
Participants with 1 or More Post Maintenance Baseline					
Alanine Transaminase					
N	170	77	77	78	77
> 1 x ULN	14 (8.2%)	9 (11.7%)	3 (3.9%)	10 (12.8%)	1 (1.3%)
> 3 x ULN	0	0	1 (1.3%)	0	0
> 5 x ULN	0	0	1 (1.3%)	0	0
Aspartate Aminotransferase					
N	170	77	77	78	77
> 1 x ULN	13 (7.6%)	6 (7.8%)	3 (3.9%)	5 (6.4%)	4 (5.2%)
> 3 x ULN	1 (0.6%)	0	0	0	0
> 5 x ULN	0	0	0	0	0
Total Bilirubin					
N	170	77	77	78	77
> 1 and < 2 x ULN	9 (5.3%)	4 (5.2%)	3 (3.9%)	5 (6.4%)	7 (9.1%)
≥ 2 x ULN	0	0	0	0	1 (1.3%)

Note: Includes only participants with modified Mayo score 5-9 at induction baseline.
Note: Includes participants with worsening liver enzyme measurement as compared to maintenance baseline.
[a] Includes participants who were in clinical response (as assessed by IWRS) to guselkumab 200 mg IV q4w induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into the maintenance study, with data from Week M-0 through Week M-44, or up to the time of dose adjustment for participants who had a dose adjustment (occurred from Week M-8 through Week M-32).
[b] Includes participants who were in clinical response (as assessed by IWRS) to guselkumab 200 mg IV q4w induction dosing and were randomized to receive guselkumab 100 mg SC q8w or 200 mg SC q4w in the maintenance study, with data from Week M-0 through Week M-44, or up to the time of dose adjustment (occurred from Week M-8 through Week M-32) for participants who had a dose adjustment from 100 mg q8w to 200 mg q4w.
[c] Steady-state trough concentration visits: 1) Weeks M-12, M-20, M-28, M-36, and M-44 for participants who were randomized to receive guselkumab 100 mg SC q8w in the maintenance study, up to the time of dose adjustment (occurred from Week M-8 through Week M-32) for participants who had a dose adjustment from 100 mg q8w to 200 mg q4w. 2) Weeks M-8, M-12, M-20, M-28, M-36, and M-44, for participants who were randomized to receive guselkumab 200 mg SC q4w in the maintenance study.
[d] Quartiles are based on participants in guselkumab 100 mg SC q8w and 200 mg SC q4w treatment groups as follows: 1st quartile = 1.22 µg/mL, 2nd quartile = 3.82 µg/mL, 3rd quartile = 9.49 µg/mL.
Source: M5.3.5.3.3/TPKLIVER01B

Appendix 17: Overview of the Cytokine Levels (pg/mL) in Crohn's disease, UC, or IBD Participants, as well as in Control Participants

Study	Author	UC/CD /IBD							Control							Notes
		n	IL-1β	IL-6	IL-8	IL-10	IFNγ	TNFα	n	IL-1β	IL-6	IL-8	IL-10	IFNγ	TNFα	
UC	Holtkamp 1995[a]	15		10 (±4)*					25		7.3 (±1.2)					
	Szkaradkiewicz 2009[b]	20	1.35 (±1.21)*	8.63 (±2.14)*	31.84 (±12.97)*	4.40 (±1.55)*	102.8 (±48.7)	1.18 (±0.73)*	15	0.12 (±0.10)	1.59 (±0.90)	9.77 (±7.65)	1.35 (±0.96)	91.8 (±44.2)	0.61 (±0.28)	
	Martinez-Fierro 2019[c]	23	3.8 (±1.0)	14.4 (±3.4)	97.9 (±36.8)	15.0 (±15.8)	0 (0-6.87)	97.0 (±26.0)	19	3.4 (±0.5)	14.4 (±10.7)	94.9 (±38.8)	15.2 (±17.4)	0 (0-1.67)	88.9 (±22.6)	
	Korolkova 2015[c]	25		0 (0-1.49)*	6.64 (4.63-12.51)			7.59 (5.34-10.16)	30		0 (0-0.97)	1.93 (1.22-5.40)			4.3 (2.89-5.85)	Median (IQR)
	Ciecko-Michalska 2015[d]	35		19.6 (±21)		14.4 (±5.9)*		14.3 (±12.6)*	35		3.2 (±1.6)		3.3 (±2.5)		3.1 (±1.7)	Mean (IQR)
	Godala 2023[b]	34	12.51 (±16.98)	19.20 (±49.34)		19.83 (±14.24)*			25	10.16 (±11.19)	15.68 (±1)4.16)		5.30 (±6.60)			
CD	Holtkamp 1995[a]	28		36 (±8)*					25		7.3 (±1.2)					
	Szkaradkiewicz 2009[b]	12	0.94 (±0.84)*	8.24 (±1.75)*	53.70 (±41.52)*	2.16 (±1.46)	83.4 (±21.6)	3.12 (±2.42)*	15	0.12 (±0.10)	1.59 (±0.90	9.77 (±7.65	1.35 (±0.96	91.8 (±44.2)	0.61 (±0.28)	
	Martinez-Fierro 2019[c]	11	3.4 (±0.5)	18.1 (±10.6)	82.0 (±16.8)	14.9 (±9.1)	47.28 (37.87-63.28)*	93.3 (±17.2)	19	3.4 (±0.5	14.4 (±10.7)	94.9 (±38.8)	15.2 (±17.4)	0 (0-1.67)	88.9 (±22.6	
	Korolkova 2015[c]	28		1.53 (0-4.85)*	4.42 (2.58-10.93)*			5.97 (3.35-10.34)*	30		0 (0-0.97)	1.93 (1.22-5.40)			4.3 (2.89-5.85)	Median (IQR)
	Ciecko-Michalska 2015[d]	39		10.8 (±7.6)*		10.4 (±9.3)*		12.6 (±11.9)*	35		3.2 (±1.6)		3.3 (±2.5)		3.1 (±1.7)	Mean (IQR)
	Ogawa 2012[b]	35		7.7 (±2.9)*			55.8 (±22.5)*	13.3 (±2.7)*	35		2.4 (±1.3)			16.7 (±6.7)	0 (±0)	
	Engel 2015[b]	30		2.74 (±4.26)*					30		1.17 (±4.72					
	Godala 2023[b]	48	11.61 (±18.23)	13.46 (±21.16)		13.89 (±19.62)			25	10.16 (±11.19)	15.68 (±14.16)		5.30 (±6.60)			
	Slowinska-Solnica 2022[b]	49				6.1 (±2.3)*	6.6 (4.7-10.4)*		31				5.0 (±2.2)	2.9 (1.9-6.1)		

Study	Author	UC/CD /IBD							Control							Notes
		n	IL-1β	IL-6	IL-8	IL-10	IFNγ	TNFα	n	IL-1β	IL-6	IL-8	IL-10	IFNγ	TNFα	
IBD	Singh 2016[b]	42	269.06 (±70.50)*				972.09 (±53.49)	3137.25 (±313.73)*	10	114.4 (±9.42)				370.45 (±40.91)	901.96 (±88.24)	Measured by *WebPlot Digitizer*

All values are reported as mean (±SD) unless otherwise specified.

For publications that did not provide exact numerical values for cytokine levels, they were derived using the WebPlotDigitizer software which enabled the extraction of the cytokine levels from the presented boxplots.

* = Statistically significant difference ($p<0.05$) between the UC/CD/IBD and healthy control participants

[a] Measured by immunoradiometric assay.

[b] Measured by ELISA.

[c] Measured by magnetic bead immunoassay.

[d] Measurement type not specified.

References:

Ciećko-Michalska I, Wierzbicka-Tutka I, Szczepanek M, et al. Could the cytokines concentration be a marker of IBD activity and be useful in evaluation of IBD differentiation? J Crohns Colitis 2015;9(S1):S142-S143.

Engel T, Ben-Horin S, Beer-Gabel M. Autonomic dysfunction correlates with clinical and inflammatory activity in patients with Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis 2015;21(10):2320-2326.

Godala M, Gaszyńska E, Walczak K, et al. Role of serum interleukin-6, interleukin-1β and interleukin-10 in assessment of disease activity and nutritional status in patients with inflammatory bowel disease. J Clin Med 2023;12(18):5956.

Holtkamp W, Stollberg T, Reis HE. Serum interleukin-6 is related to disease activity but not disease specificity in inflammatory bowel disease. J Clin Gastroenterol 1995;20(2):123-126.

Korolkova OY, Myers JN, Pellom ST, et al. Characterization of serum cytokine profile in predominantly colonic inflammatory bowel disease to delineate ulcerative and Crohn's colitides. Clin Med Insights Gastroenterol 2015;8:29-44.

Martinez-Fierro ML, Garza-Veloz I, Rocha-Pizaña MR, et al. Serum cytokine, chemokine, and growth factor profiles and their modulation in inflammatory bowel disease. Medicine (Baltimore) 2019;98(38):e17208.

Ogawa K, Matsumoto T, Esaki M, et al. Profiles of circulating cytokines in patients with Crohn's disease under maintenance therapy with infliximab. J Crohns Colitis 2012;6(5):529-535.

Singh UP, Singh NP, Murphy EA, et al. Chemokine and cytokine levels in inflammatory bowel disease patients. Cytokine 2016;77:44-49.

Słowińska-Solnica K, Pawlica-Gosiewska D, Gawlik K, et al. Pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines as candidate markers in the diagnosis and assessment of Crohn's disease activity. Arch Med Sci 2022. DOI: https://doi.org/10.5114/aoms/152645.

Szkaradkiewicz A, Marciniak R, Chudzicka-Strugała I, et al. Proinflammatory cytokines and IL-10 in inflammatory bowel disease and colorectal cancer patients. Arch Immunol Ther Exp (Warsz) 2009;57(4):291-294.

Van den Berghe N, Alsoud D, Verstockt B, Vermeire S, Declerck P, Thomas D. Evaluation of serum cytokines and acute phase proteins as possible pharmacodynamic biomarkers to monitor endoscopic remission during ustekinumab therapy in patients with Crohn's disease. Therap Adv Gastroenterol. 2023;16:17562848231189110.

Source: M5.3.2.2.1/DDI report/Tab1 and Sec7 for references

Appendix 18: Summary of Antibody to Guselkumab Status Through Week M-44 by Induction Baseline Immunomodulator Use in Participants with UC; Participants who Received Guselkumab 200 mg IV q4W Induction Treatment and Were Treated in the Maintenance Study (CNTO1959UCO3001, Maintenance)

	Guselkumab 200 mg IV q4w Induction							
	Placebo SC[a]		Guselkumab 100 mg SC q8w		Guselkumab 200 mg SC q4w[b]		Guselkumab SC Combined	
	Induction Baseline IMM Use		Induction Baseline IMM Use		Induction Baseline IMM Use		Induction Baseline IMM Use	
	Yes	No	Yes	No	Yes	No	Yes	No
Participants Who Received Guselkumab 200 mg IV q4w Induction Treatment and Were Treated in the Maintenance Study	37	132	33	133	58	211	91	344
Through Week M-44								
Participants with Appropriate Samples[c]	37	131	33	133	58	211	91	344
Participants Positive for Antibodies to Guselkumab[d, e]	2 (5.4%)	10 (7.6%)	2 (6.1%)	13 (9.8%)	9 (15.5%)	24 (11.4%)	11 (12.1%)	37 (10.8%)
Peak titer								
1:11.25	2	9	2	12	6	14	8	26
1:22.5	0	0	0	0	0	1	0	1
1:45	0	1	0	0	0	0	0	0
1:90	0	0	0	1	0	3	0	4
1:180	0	0	0	0	0	2	0	2
1:720	0	0	0	0	1	1	1	1
1:1440	0	0	0	0	0	1	0	1
1:2880	0	0	0	0	1	1	1	1
1:5760	0	0	0	0	1	0	1	0
1:11520	0	0	0	0	0	1	0	1
Participants Negative for Antibodies to Guselkumab[d, f]	35 (94.6%)	121 (92.4%)	31 (93.9%)	120 (90.2%)	49 (84.5%)	187 (88.6%)	80 (87.9%)	307 (89.2%)

Note: Includes only participants with modified Mayo score 5-9 at induction baseline.
[a] Includes participants who were in clinical response (as assessed by IWRS) to guselkumab 200 mg IV q4w induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into the maintenance study, regardless of whether they had a dose adjustment (occurred from Week M-8 through Week M-32).
[b] Includes 1) participants who were in clinical response to guselkumab 200 mg IV q4w at Week I-12 and were randomized to receive guselkumab 200 mg SC in the maintenance study; 2) participants who were not in clinical response to guselkumab 200 mg IV q4w at Week I-12, received additional induction guselkumab 200 mg SC q4w, in clinical response at Week I-24, and received guselkumab 200 mg SC q4w in the maintenance study.
[c] Participants with appropriate samples had 1 or more samples obtained after their first induction guselkumab administration through Week M-44.
[d] Denominator is participants with appropriate samples.
[e] Participants positive for antibodies to guselkumab includes all participants who were positive (treatment-boosted or treatment-induced) at any time after their first induction guselkumab administration through Week M-44.
[f] Excludes participants who were treatment-emergent positive at any time through Week M-44.
Source: M5.3.5.3.3/TIRSAB03B

Appendix 19: Summary of Antibody to Guselkumab Status Through Week M-44 by Induction Baseline Immunomodulator Use in Participants with UC; Participants who Received Guselkumab 200 mg IV q4W Induction Treatment and Were Treated in the Maintenance Study (CNTO1959UCO3001, Maintenance)

	Guselkumab 200 mg IV q4w Induction							
	Placebo SC[a]		Guselkumab 100 mg SC q8w		Guselkumab 200 mg SC q4w[b]		Guselkumab SC Combined	
	Induction Baseline IMM Use		Induction Baseline IMM Use		Induction Baseline IMM Use		Induction Baseline IMM Use	
	Yes	No	Yes	No	Yes	No	Yes	No
Participants Who Were Randomized and Treated in the Maintenance Study	37	132	33	133	38	130	71	263
Through Week M-44								
Participants with Appropriate Samples[b]	37	131	33	133	38	130	71	263
Participants Positive for Antibodies to Guselkumab[c, d]	2 (5.4%)	10 (7.6%)	2 (6.1%)	13 (9.8%)	4 (10.5%)	13 (10.0%)	6 (8.5%)	26 (9.9%)
Peak titer								
1:11.25	2	9	2	12	3	10	5	22
1:22.5	0	0	0	0	0	1	0	1
1:45	0	1	0	0	0	0	0	0
1:90	0	0	0	1	0	1	0	2
1:180	0	0	0	0	0	1	0	1
1:2880	0	0	0	0	1	0	1	0
Participants Negative for Antibodies to Guselkumab[c, e]	35 (94.6%)	121 (92.4%)	31 (93.9%)	120 (90.2%)	34 (89.5%)	117 (90.0%)	65 (91.5%)	237 (90.1%)

Note: Includes only participants with modified Mayo score 5 to 9 at induction baseline.

[a] Includes participants who were in clinical response (as assessed by IWRS) to guselkumab 200 mg IV q4w induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into the maintenance study, regardless of whether they had a dose adjustment (occurred from Week M-8 through Week M-32).

[b] Participants with appropriate samples had 1 or more samples obtained after their first induction guselkumab administration through Week M-44.

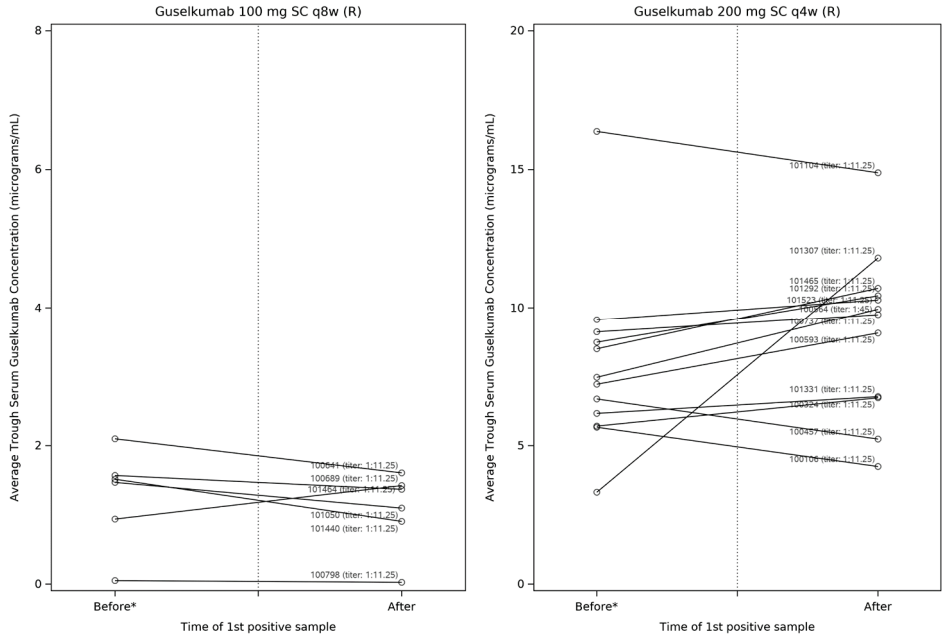
[c] Denominator is participants with appropriate samples.

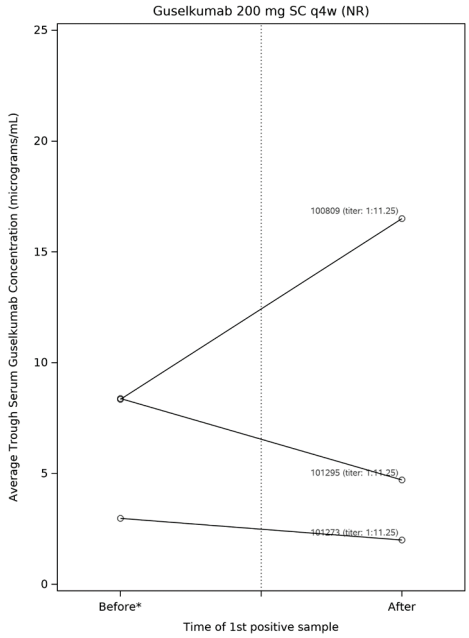
[d] Participants positive for antibodies to guselkumab includes all participants who were positive (treatment-boosted or treatment-induced) at any time after their first induction guselkumab administration through Week M-44.

[e] Excludes participants who were treatment-emergent positive at any time through Week M-44.

Source: M5.3.5.3.3/TIRSAB03A

Appendix 20: Plot of the Average Steady-State Trough Serum Guselkumab Concentrations (µg/mL) Before and After the First Positive Antibody to Guselkumab Sample in Participants with Ulcerative Colitis; Participants Who Received Guselkumab 200 mg IV q4w Induction Treatment and Developed Positive Antibodies to Guselkumab in the Maintenance Study (CNTO1959UCO3001: Maintenance Study [Phase 3])





Note: Includes only participants with modified Mayo score 5-9 at induction baseline.
Note: Steady-state trough concentration visits: 1) Weeks M-12, M-20, M-28, M-36, and M-44 for participants who were randomized to receive guselkumab 100 mg SC q8w in the maintenance study, up to the time of dose adjustment (occurred from Week M-8 through Week M-32) for participants who had a dose adjustment from 100 mg q8w to 200 mg q4w; 2) Weeks M-8, M-12, M-20, M-28, M-36, and M-44, for participants who were randomized to receive guselkumab 200 mg SC q4w in the maintenance study.
Source: M5.3.5.3.3/GPKIR01

Appendix 21: Summary of Serum Guselkumab Concentrations (µg/mL) Over Time by Antibody to Guselkumab Status Through Week M-44; Participants Who Were Responders to Guselkumab 200 mg IV q4w Induction Treatment and Were Randomized to Guselkumab SC Treatment Group in the Maintenance Study (CNTO1959UCO3001: Maintenance Study [Phase 3])

	Guselkumab 200 mg IV q4w Induction			
	Guselkumab 100 mg SC q8w[a]		Guselkumab 200 mg SC q4w	
	Antibody to Guselkumab Status Though Week M-44		Antibody to Guselkumab Status Though Week M-44	
	Positive[b]	Negative[c]	Positive[b]	Negative[c]
Treated Participants with Appropriate Antibody Samples to Guselkumab Through Week M-44	**15**	**151**	**17**	**151**
Week M-0				
N	15	143	15	143
Mean (SD)	11.81 (4.755)	11.26 (5.592)	9.36 (4.622)	11.52 (6.417)
Median	11.58	10.76	8.90	10.65
Range	(1.3; 20.0)	(1.3; 30.4)	(3.7; 24.3)	(0.7; 49.6)
CV (%)	40.28	49.64	49.40	55.70
IQ range	(8.43; 15.24)	(6.73; 14.84)	(6.79; 10.30)	(7.04; 14.37)
Week M-4				
N	15	141	16	144
Mean (SD)	3.42 (2.145)	3.57 (2.635)	7.26 (4.473)	9.86 (4.931)
Median	3.16	2.94	6.07	9.13
Range	(0.2; 7.6)	(0.0; 14.9)	(2.6; 22.0)	(0.9; 23.5)
CV (%)	62.65	73.77	61.59	50.00
IQ range	(1.51; 4.74)	(1.61; 5.20)	(5.04; 8.75)	(6.28; 13.62)
Week M-8				
N	15	134	16	141
Mean (SD)	4.21 (2.209)	4.51 (2.584)	7.44 (3.171)	9.37 (4.339)
Median	4.52	4.07	6.59	8.81
Range	(0.2; 7.8)	(0.0; 15.8)	(3.2; 17.4)	(1.3; 18.8)
CV (%)	52.51	57.27	42.64	46.29
IQ range	(2.27; 6.07)	(2.67; 5.84)	(6.07; 8.16)	(6.41; 12.49)

	Guselkumab 200 mg IV q4w Induction			
	Guselkumab 100 mg SC q8w[a]		Guselkumab 200 mg SC q4w	
	Antibody to Guselkumab Status Though Week M-44		Antibody to Guselkumab Status Though Week M-44	
	Positive[b]	Negative[c]	Positive[b]	Negative[c]
Week M-12				
N	13	130	16	142
Mean (SD)	1.51 (0.812)	1.57 (1.228)	7.69 (3.328)	9.40 (4.757)
Median	1.57	1.28	7.36	8.96
Range	(0.0; 2.8)	(0.1; 6.6)	(2.6; 16.1)	(0.1; 23.7)
CV (%)	53.71	78.43	43.26	50.58
IQ range	(0.93; 2.00)	(0.75; 2.15)	(5.65; 9.43)	(5.45; 12.88)
Week M-20				
N	11	116	16	135
Mean (SD)	1.06 (0.516)	1.31 (0.965)	8.07 (3.317)	10.17 (5.093)
Median	1.00	1.03	7.40	9.27
Range	(0.1; 1.7)	(0.0; 5.4)	(4.0; 16.5)	(1.9; 28.0)
CV (%)	48.68	73.46	41.09	50.08
IQ range	(0.68; 1.52)	(0.69; 1.74)	(5.47; 10.25)	(6.13; 13.83)
Week M-28				
N	12	113	15	128
Mean (SD)	1.17 (0.708)	1.28 (0.869)	8.48 (3.318)	10.18 (5.135)
Median	1.01	1.00	8.52	9.33
Range	(0.0; 2.5)	(0.0; 5.0)	(3.3; 15.5)	(0.5; 24.5)
CV (%)	60.48	67.96	39.13	50.46
IQ range	(0.69; 1.68)	(0.68; 1.66)	(6.43; 10.31)	(6.21; 13.00)
Week M-36				
N	11	109	15	123
Mean (SD)	1.27 (0.578)	1.23 (0.913)	8.58 (2.522)	10.10 (5.612)
Median	1.34	1.04	8.73	8.70
Range	(0.0; 2.1)	(0.0; 5.2)	(5.0; 14.9)	(1.5; 30.7)
CV (%)	45.69	74.17	29.41	55.56
IQ range	(0.97; 1.49)	(0.64; 1.60)	(6.54; 9.98)	(5.59; 13.61)

	Guselkumab 200 mg IV q4w Induction			
	Guselkumab 100 mg SC q8w[a]		Guselkumab 200 mg SC q4w	
	Antibody to Guselkumab Status Though Week M-44		Antibody to Guselkumab Status Though Week M-44	
	Positive[b]	Negative[c]	Positive[b]	Negative[c]
Week M-44				
N	11	111	15	118
Mean (SD)	1.12 (0.518)	1.38 (0.966)	8.20 (3.103)	11.04 (6.361)
Median	1.33	1.09	8.29	9.82
Range	(0.0; 1.8)	(0.0; 4.8)	(3.7; 12.5)	(0.2; 36.0)
CV (%)	46.36	70.18	37.84	57.60
IQ range	(0.79; 1.50)	(0.70; 1.89)	(5.44; 11.65)	(6.70; 13.91)

Note: Includes only participants with modified Mayo score 5 to at induction baseline.
Note: Concentrations below the lowest quantifiable concentration (i.e., <0.01 µg/mL) were treated as zero in calculating the summary statistics.
[a] Includes data from Week M-0 through Week M-44, or up to the time of dose adjustment (occurred from Week M-8 through Week M-32) for participants who had a dose adjustment from 100 mg q8w to 200 mg q4w.
[b] Includes all participants who were positive (treatment-boosted or treatment-induced) at any time after their first induction guselkumab administration through Week M-44.
[c] Excludes participants who were treatment-emergent positive at any time through Week M-44.
Source: M5.3.5.3.3/TPKIR03

Appendix 22 Summary of Serum Guselkumab Concentrations (microgram/mL) Through Week I-12; Pharmacokinetics Analysis Set (Modified Mayo Score 4-9 at Induction Baseline) (Study CNTO1959UCO3001 - Japanese Subpopulation; Induction 2)

	Guselkumab 200 mg IV
Analysis set: Pharmacokinetics	35
Week I-0, preadministration	
N	35
Mean (SD)	0 (-)
Median	0
Range	(0.0; 0.0)
CV (%)	-
IQ range	(0.00; 0.00)
Week I-0, 1 hour after IV administration	
N	35
Mean (SD)	64.27 (11.042)
Median	63.44
Range	(42.8; 97.7)
CV (%)	17.18
IQ range	(58.02; 71.27)
Week I-4, preadministration	
N	35
Mean (SD)	7.45 (3.076)
Median	7.19
Range	(2.6; 12.7)
CV (%)	41.27
IQ range	(4.43; 9.45)
Week I-4, 1 hour after IV administration	
N	35
Mean (SD)	69.76 (16.257)
Median	68.34
Range	(21.1; 117.8)
CV (%)	23.30
IQ range	(60.12; 79.21)
Week I-8, preadministration	
N	34
Mean (SD)	9.40 (4.765)
Median	9.45
Range	(2.8; 18.3)
CV (%)	50.68
IQ range	(5.03; 13.47)
Week I-8, 1 hour after IV administration	
N	34
Mean (SD)	72.39 (16.747)
Median	71.20
Range	(18.8; 107.0)
CV (%)	23.13
IQ range	(65.40; 81.58)
Week I-12[a]	
N	34
Mean (SD)	11.62 (6.020)
Median	11.42
Range	(2.6; 24.7)
CV (%)	51.81
IQ range	(6.56; 15.81)

Key: CV=coefficient of variation; IQ=interquartile; IV=intravenous; SD=standard deviation.
Note: Includes only subjects with modified Mayo score 4-9 at induction baseline.
Note: Concentrations below the lowest quantifiable concentration (ie, <0.01 μg/mL) were treated as zero in calculating the summary statistics.
[a] Includes data for subjects who did not receive study agent administration at Week I-12 and preadministration results for those who received treatment at Week I-12.

[tpkconc501ajpn.rtf] [PROD/cnto1959/uco3001/dbr_inducs2_w32/re_w32_jpn_mayo49_jpn/tpkconc501ajpn.sas] 08JUL2024, 23:06

Appendix 23: Summary of Serum Guselkumab Concentrations (microgram/mL) Through Week I-12; Pharmacokinetics Analysis Set (Modified Mayo Score 4-9 at Induction Baseline) (Study CNTO1959UCO3001; Induction 2)

	Guselkumab 200 mg IV
Analysis set: Pharmacokinetics	440
Week I-0, preadministration	
N	434
Mean (SD)	0 (-)
Median	0
Range	(0.0; 0.0)
CV (%)	-
IQ range	(0.00; 0.00)
Week I-0, 1 hour after IV administration	
N	405
Mean (SD)	62.59 (15.092)
Median	60.29
Range	(17.3; 115.3)
CV (%)	24.11
IQ range	(52.74; 71.01)
Week I-4, preadministration	
N	391
Mean (SD)	6.27 (3.233)
Median	5.79
Range	(0.1; 18.7)
CV (%)	51.53
IQ range	(3.96; 8.28)
Week I-4, 1 hour after IV administration	
N	407
Mean (SD)	67.39 (16.270)
Median	65.68
Range	(21.1; 120.7)
CV (%)	24.14
IQ range	(55.11; 78.46)
Week I-8, preadministration	
N	382
Mean (SD)	8.71 (4.307)
Median	8.11
Range	(0.2; 24.9)
CV (%)	49.44
IQ range	(5.33; 11.83)
Week I-8, 1 hour after IV administration	
N	393
Mean (SD)	68.77 (16.661)
Median	66.87
Range	(15.4; 117.2)
CV (%)	24.23
IQ range	(56.55; 80.02)
Week I-12[a]	
N	352
Mean (SD)	10.09 (5.059)
Median	9.41
Range	(0.7; 24.7)
CV (%)	50.13
IQ range	(6.29; 13.34)

Key: CV=coefficient of variation; IQ=interquartile; IV=intravenous; SD=standard deviation.
Note: Includes only subjects with modified Mayo score 4-9 at induction baseline.
Note: Concentrations below the lowest quantifiable concentration (ie, <0.01 μg/mL) were treated as zero in calculating the summary statistics.
[a] Includes data for subjects who did not receive study agent administration at Week I-12 and preadministration results for those who received treatment at Week I-12.

[tpkconc501a.rtf] [cnto1959/uco3001/dbr_inducs2_w32/re_w32_jpn_mayo49/tpkconc501a.sas] 08JUL2024, 22:51