目次

2.7.3 臨床的有効性 4
2.7.3.1 背景及び概観 4
2.7.3.1.1 潰瘍性大腸炎の有効性評価に用いた臨床試験 4
2.7.3.1.2 有効性の解析方法 10
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 24
2.7.3.2.1 寛解導入試験 1 24
2.7.3.2.2 寛解導入試験 2 26
2.7.3.2.3 寛解維持試験 33
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 49
2.7.3.3.1 試験対象集団 49
2.7.3.3.2 寛解導入試験での有効性の比較 51
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 58
2.7.3.3.4 寛解導入試験のベースライン時の Modified Mayo スコアが 4 の被験者 66
2.7.3.3.5 薬物動態及び E-R 解析 68
2.7.3.3.6 全体集団と日本人集団の結果の比較 74
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 94
2.7.3.4.1 導入投与の推奨用法・用量 94
2.7.3.4.2 維持投与の推奨用法・用量 95
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性 98
2.7.3.6 付録 101

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
5-ASA	5-アミノサリチル酸（5-aminosalicylic acid）
6-MP	6-メルカプトプリン（6-mercaptopurine）
ADT	advanced therapy
AZA	アザチオプリン（azathioprine）
C_{ave}	平均血清中グセルクマブ濃度（average guselkumab concentration）
$C_{ave, week0-12}$	Week I-0 時点から Week I-12 時点までの平均血清中グセルクマブ濃度（average guselkumab concentration from Week I-0 to Week I-12）
$C_{ave, week36-44}$	Week M-36 時点から Week M-44 時点までの平均血清中グセルクマブ濃度（average guselkumab concentration from Week M-36 to Week M-44）
C_{trough}	トラフにおける血清中グセルクマブ濃度（trough guselkumab concentration）
$C_{trough, week12}$	トラフにおける Week I-12 時点の血清中グセルクマブ濃度（trough guselkumab concentration at Week I-12
$C_{trough, week44}$	トラフにおける Week M-44 時点の血清中グセルクマブ濃度（trough guselkumab concentration at Week M-44
CL	全身クリアランス（total clearance）
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
COVID-19	新型コロナウイルス感染症（Coronavirus disease 2019）
CRP	C 反応性タンパク（C-reactive protein）
CSR	治験総括報告書（clinical study report）
DBL	データベースロック（database lock）
DSC	用量選択委員会（Dose Selection Committee）
E_{max}	最大効果（maximum effect）
EC_{50}	50%作用濃度（50% effective concentration）
EQ-5D	EuroQol 5 dimensions descriptive system
E-R	曝露応答（exposure-response）
FAS	最大の解析対象集団（Full Analysis Set）
I-	induction (eg, Week I 12 is induction Week 12)
IBD	炎症性腸疾患（inflammatory bowel disease）
IBDQ	炎症性腸疾患 QOL 質問票（Inflammatory Bowel Disease Questionnaire）
ICE	中間事象（intercurrent event）
IV	静脈内（intravenous）
IWRS	ウェブ自動応答システム（interactive web response system）
M-	maintenance (eg, Week M 44 is maintenance Week 44)
MCS	mental component summary
MTX	メトトレキサート（methotrexate）
NHI	Nancy Histological Index
PCS	physical component summary
PROMIS	Patient-Reported Outcomes Measurement Information System
PROMIS-29	29-question Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (instrument)
PROMIS Fatigue SF 7a	PROMIS Fatigue 7-item Short Form
q4w	every 4 weeks
q8w	every 8 weeks
QoL	生活の質（quality of life）
RHI	Robarts Histological Index
RSE	相対標準誤差（relative standard error）
SAP	統計解析計画書（statistical analysis plan）
SC	皮下（subcutaneous）
SSG	Statistical Support Group

略号又は略称	名称及び内容
$t_{1/2}$	消失半減期（terminal half life）
TNF	腫瘍壊死因子（tumor necrosis factor）
UC	潰瘍性大腸炎（ulcerative colitis）
VAS	visual analog scale
WPAI-GH	Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire-General Health

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 潰瘍性大腸炎の有効性評価に用いた臨床試験

グセルクマブの潰瘍性大腸炎（UC）患者に対する有効性は，中等症から重症の活動期 UC 患者を対象にした国際共同第 2b/3 相臨床試験［CNTO1959UCO3001 試験（QUASAR 試験，以下 UCO3001 試験）］の寛解導入試験及び寛解維持試験の結果を用いて評価した。

2.7.3.1.1.1 UCO3001 試験

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，多施設共同試験であった。UCO3001 試験の概要を表 2.7.3-1 に，試験概略図を図 2.7.3-1 に示す。

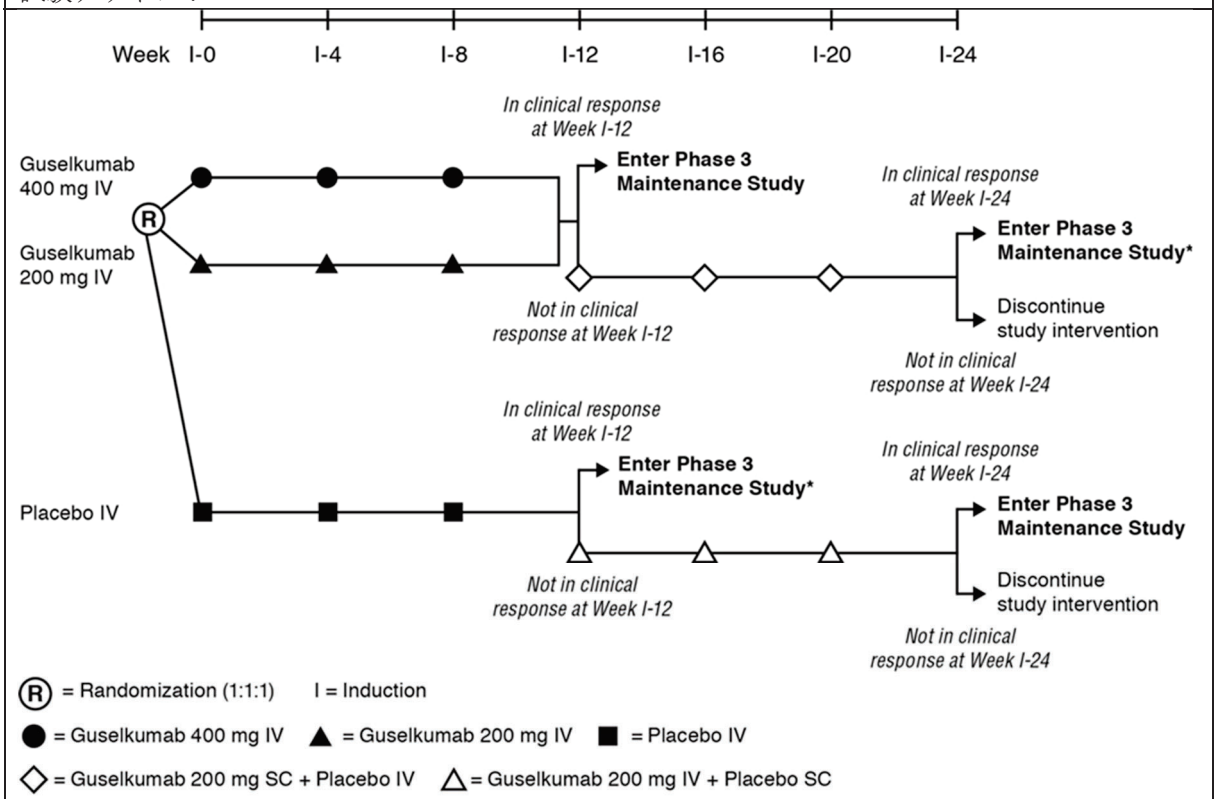
UCO3001 試験は，寛解導入試験 1（Induction Study 1，以下 IS-1），寛解導入試験 2（Induction Study 2，以下 IS-2）及び寛解維持試験の 3 試験から構成され，既存治療（6-MP，AZA 又はコルチコステロイド）又は ADT（TNFα 拮抗薬，ベドリズマブ又はトファシチニブ）に対して効果不十分であった又は忍容性がなかった UC 患者を対象とした。UCO3001 試験では，modified Mayo スコアが 5～9，直腸出血サブスコアが 1 以上，内視鏡サブスコアが 2 以上の中等症から重症の活動期 UC 患者を組入れ対象とし，全体集団の 5%を上限として，直腸出血サブスコア及び内視鏡サブスコアの条件は同じであるが，modified Mayo スコアが 4 の患者も組み入れた。ベースライン時に UC 治療薬（5-ASA 製剤，6-MP，AZA 又は MTX）を投与されていた被験者は，毒性又は医学的必要性のため治験担当医師が投与中止又は減量が必要と判断した場合を除き，寛解維持試験移行後の Week M-44 時点までこれらの UC 治療薬の用量を維持することとした。ベースライン時に経口コルチコステロイドを投与されていた被験者は，寛解導入試験（IS-1 及び IS-2）実施中は一定用量を維持し，寛解維持試験への組入れ時（Week M-0）に，治験担当医師がコルチコステロイドの 1 日投与量の漸減を開始することとした。試験期間中に 5-ASA，コルチコステロイド（外用薬を除く）及び免疫調節薬を含む追加の UC 治療薬の投与は許容されなかった。

寛解導入試験で clinical response が認められた被験者は寛解維持試験に移行した。

表 2.7.3-1 UCO3001 試験の概要

寛解導入試験 1（第 2b 相寛解導入用量探索試験）

試験デザイン：



試験期間：

- 12 週間（Week I-12 時点に clinical response が認められ，寛解維持試験に移行した被験者）
- 24 週間（Week I-24 時点に clinical response が認められ，寛解維持試験に移行した被験者）
- 最長 32 週間（寛解維持試験に移行しなかった被験者）

用法・用量及び解析対象集団（例数）：

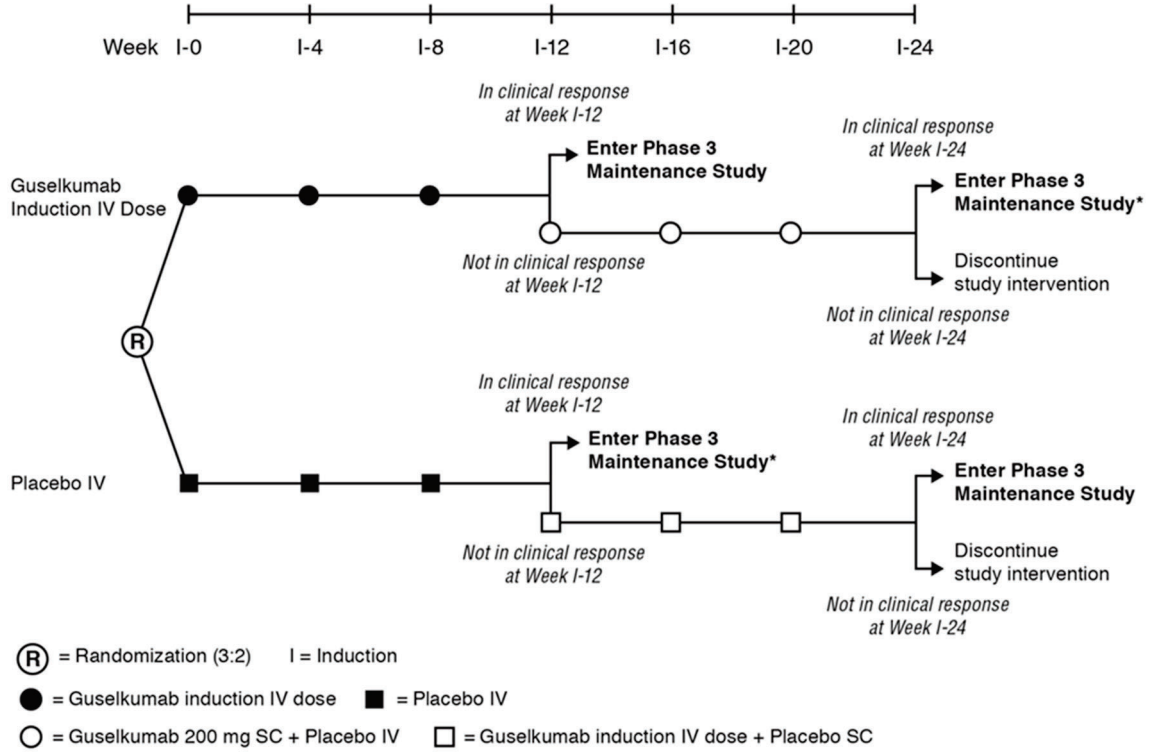
全体集団（ランダム化され，治験薬を投与された被験者：327 例）

- 主要解析集団[a]（FAS，313 例）Week I-0，I-4 及び I-8 時点に以下のいずれかを IV 投与
  - グセルクマブ 200 mg（101 例，うち日本人 12 例）
  - グセルクマブ 400 mg（107 例，うち日本人 15 例）
  - プラセボ（105 例，うち日本人 9 例）

  Week I-12 時点に clinical response が認められなかった被験者[a]（144 例）は Week I-12，I-16 及び I-20 時点に以下を追加投与
  - プラセボ IV 群（66 例，うち日本人 5 例）：グセルクマブ 200 mg IV+プラセボ SC
  - グセルクマブ 200 mg IV 群（38 例，うち日本人 5 例）：グセルクマブ 200 mg SC+プラセボ IV
  - グセルクマブ 400 mg IV 群（40 例，うち日本人 6 例）：グセルクマブ 200 mg SC+プラセボ IV
- ベースライン時に modified Mayo スコアが 4 であった被験者（14 例）

寛解導入試験 2（第 3 相寛解導入試験）

試験デザイン：



試験期間：

- 12 週間（Week I-12 時点に clinical response が認められ，寛解維持試験に移行した被験者）
- 24 週間（Week I-24 時点に clinical response が認められ，寛解維持試験に移行した被験者）
- 最長 32 週間（寛解維持試験に移行しなかった被験者）

用法・用量及び解析対象集団（例数）：

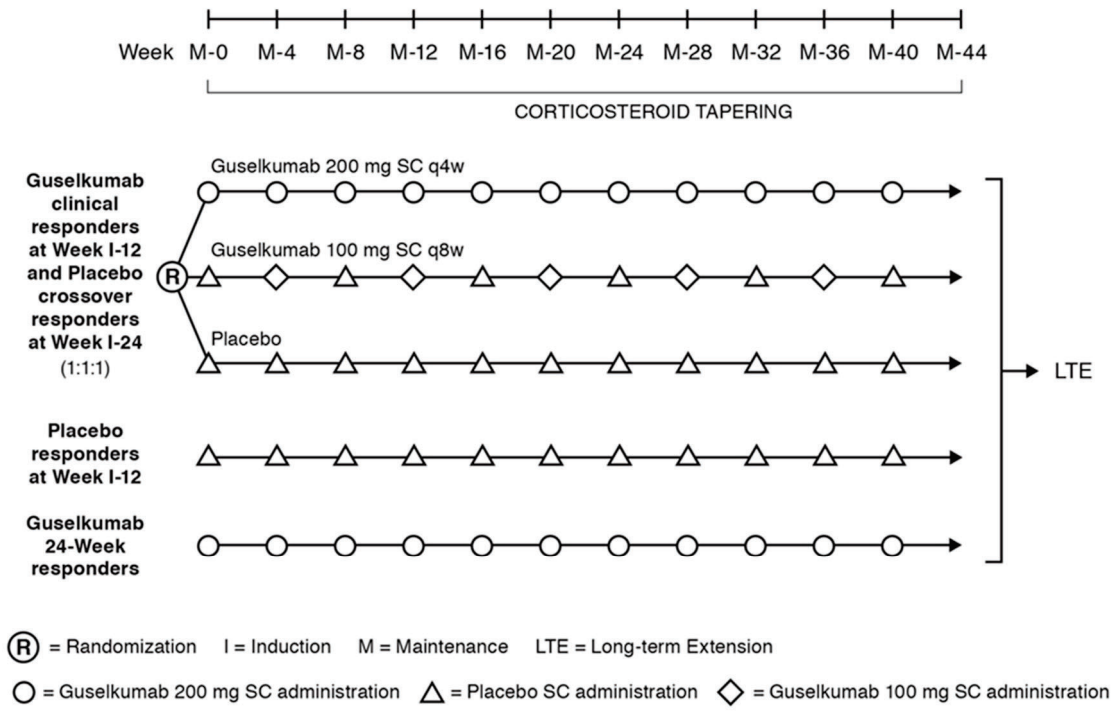
全体集団（ランダム化され，治験薬を投与された被験者：735 例）

- 主要解析集団[a]（FAS，701 例）Week I-0，I-4 及び I-8 時点に以下のいずれかを IV 投与
  - グセルクマブ 200 mg（421 例，うち日本人 33 例）
  - プラセボ（280 例，うち日本人 25 例）

  Week I-12 時点に clinical response が認められなかった被験者[a]（290 例）は Week I-12，I-16 及び I-20 時点に以下を追加投与
  - プラセボ IV 群（165 例，うち日本人 15 例）：グセルクマブ 200 mg IV+プラセボ SC
  - グセルクマブ 200 mg IV 群（125 例，うち日本人 10 例）：グセルクマブ 200 mg SC+プラセボ IV
- ベースライン時に modified Mayo スコアが 4 であった被験者（34 例）

寛解維持試験（第 3 相寛解維持試験）

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.

試験期間：

- 44 週間
- 44 週（Week M-44）以降は長期継続投与期とし，最長 Week M-232 時点まで投与を継続 [b]
- 本臨床的有効性では，Week M-44 までのデータを評価

用法・用量及び解析対象集団（例数）：

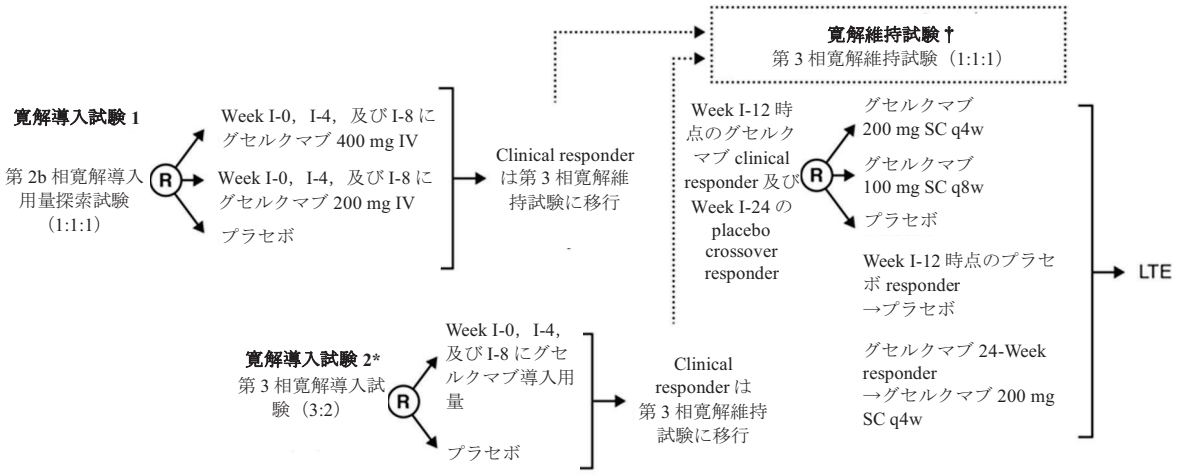
全体集団（治験薬を投与された被験者：846 例）

- 主要解析集団 [a]（ランダム化解析対象集団，568 例）：Week I-12 時点に clinical response が認められたグセルクマブ IV 群の被験者 [a] 及び Week I-24 時点に clinical response が認められたプラセボクロスオーバー被験者 [a] で，Week M-0 にランダム化された被験者に以下のいずれかを SC 投与
  - グセルクマブ 200 mg q4w（190 例，うち日本人 24 例）
  - グセルクマブ 100 mg q8w（188 例，うち日本人 14 例）
  - プラセボ（190 例，うち日本人 14 例）
- 非ランダム化解析対象集団 [a]（237 例）：
  - IS-1 又は IS-2 の Week I-12 時点にプラセボ IV 群で clinical response が認められた被験者 [a]（114 例，うち日本人 12 例）：プラセボ SC 投与
  - Week I-12 時点で clinical response が認められなかったグセルクマブ IV 群の被験者で，Week I-24 で clinical response が認められた被験者 [a]（123 例，うち日本人 10 例）：グセルクマブ 200 mg SC q4w 投与
- 寛解導入試験のベースライン時に modified Mayo スコアが 4 であった被験者（41 例）

FAS = 最大の解析対象集団，IV = 静脈内，q4w = 4 週間隔，q8w = 8 週間隔，SC = 皮下

a. 寛解導入試験のベースライン時に modified Mayo スコアが 5～9 で，治験薬を投与された被験者

b. 寛解維持試験の Week M-44 以降，自己投与方法に関するトレーニングを最低 3 回受けた被験者（介護者）は，治験担当医師の判断のもと，被験者の希望により，自宅での治験薬の自己（又は介護者による）投与が許容された。



R = ランダム化　I=導入期　LTE=長期継続投与　q4w＝4 週ごと　q8w＝8 週ごと

* 寛解導入試験 2 は，寛解導入試験 1 の中間解析に基づいて第 3 相グセルクマブ導入用量が選択されるまでは開始しない。
† Week I-12 のプラセボ responder 及びグセルクマブ 24-Week responder は寛解維持試験に移行するが，ランダム化は行わない。

Source: M5.3.5.1.1-1/Protocol/Figure 1

図 2.7.3-1 UCO3001 試験概略図

(1) 寛解導入試験 1

UCO3001 試験の IS-1 はグセルクマブの有効性及び安全性を評価し，IS-2 で検証するグセルクマブの導入用量を選択することを目的とした，第 2b 相寛解導入用量設定試験であった。被験者は Week I-0 時点に 1:1:1 の比でグセルクマブ 200 mg IV 群，グセルクマブ 400 mg IV 群又はプラセボ IV 群にランダム化された。被験者は置換ブロック法を用いて割り付けられ，ADT-failure status（failure／non-failure），地域（東欧，アジア又はその他）及びベースライン時のコルチコステロイド併用（併用あり／なし）で層別化された。

被験者は Week I-12 時点の clinical response を評価された。Clinical response が認められなかった被験者は，Week I-12，I-16 及び I-20 時点にグセルクマブ 200 mg を追加投与され，Week I-24 時点に再評価された。IS-1 で clinical response が認められた被験者は寛解維持試験に移行した。

ランダム化された最初の 150 例のうち，Week I-12 時点の来院を完了した又は Week I-12 時点前に治験への参加を中止した被験者を対象に中間解析を実施し，IS-2 での用量検証評価のための単一用量を検討した。

(2) 寛解導入試験 2

UCO3001 試験の IS-2 は導入投与としてグセルクマブ 200 mg IV を投与したときの有効性及び安全性を評価する第 3 相寛解導入試験であった。IS-2 でのグセルクマブの導入用量は，IS-1 の中間解析に基づき選択した。IS-1 ではいずれの導入用法用量（200 mg IV 及び 400 mg IV）も新たな安全性の懸念は認められず，プラセボと比較して Week I-12 時点に臨床的に意味のある有効性が示された。中間解析の結果より，重要な有効性評価項目に対して，グセルクマブの高用量の導入投与が低用量と比較し，明らかな臨床的ベネフィットが認められなかったため，IS-2 の導入用量

としてグセルクマブ 200 mg を選択した（M5.3.5.1.1-3/CSR/Sec 10）。FAS を対象とした IS-1 の最終結果も同様で，本用量選択の判断を支持するものであった。

IS-2 では被験者は Week I-0 時点に 3:2 の比でグセルクマブ 200 mg IV 群又はプラセボ IV 群にランダム化された。被験者は IS-1 と同様の方法で層別化された。

被験者は Week I-12 時点の clinical response を評価された。Clinical response が認められなかった被験者は，Week I-12，I-16 及び I-20 時点にグセルクマブ 200 mg を追加投与され，Week I-24 時点に再評価された。IS-2 で clinical response が認められた被験者は寛解維持試験に移行した。

(3) 寛解維持試験

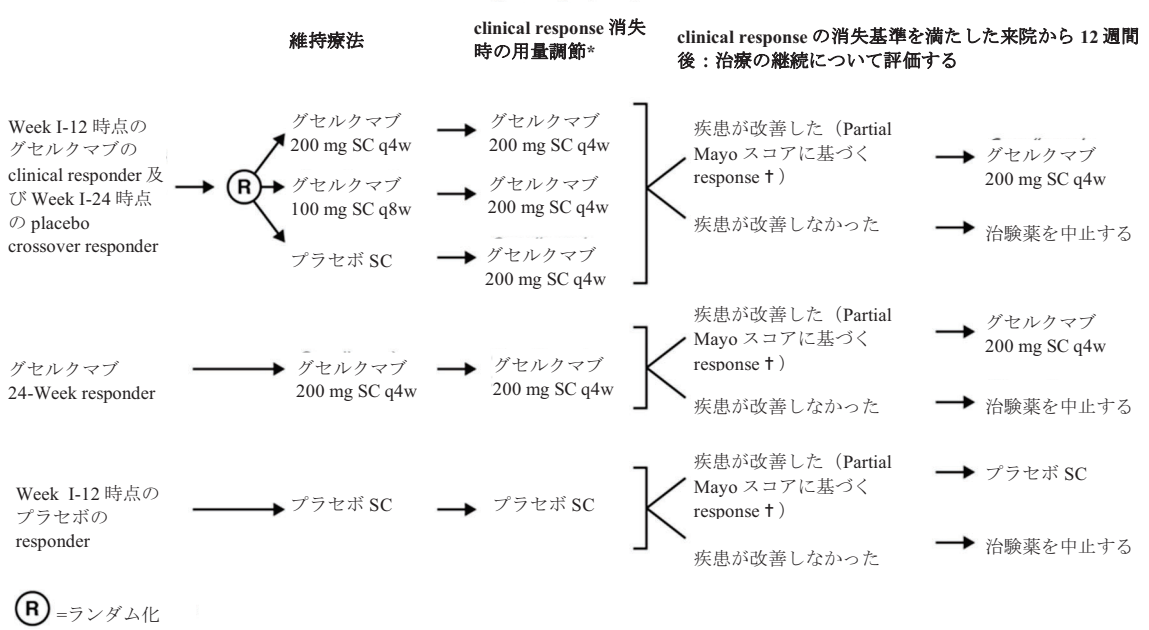
UCO3001 試験の寛解維持試験は，IS-1 又は IS-2 のいずれかにおいて，グセルクマブ IV 導入投与により clinical response が認められた被験者を対象とし，グセルクマブによる維持投与の有効性及び安全性を評価するランダム化治療中止試験であった。寛解維持試験では 2 つのグセルクマブ SC 維持用法用量（200 mg SC q4w 及び 100 mg SC q8w）の有効性及び安全性を評価した。

寛解維持試験で再ランダム化の対象となった被験者は 1:1:1 の比でグセルクマブ 200 mg SC q4w 群，グセルクマブ 100 mg SC q8w 群又はプラセボ SC 群にランダム化され，Week M-0 時点から治験薬投与を開始した。寛解維持試験で再ランダム化の対象とした被験者を以下に示した。

- IS-1 及び IS-2 のグセルクマブ IV 群のうち，Week I-12 時点に clinical response が認められた被験者
- IS-1 及び IS-2 のプラセボ IV 群のうち，Week I-12 時点に clinical response が認められず，Week I-12，I-16 及び I-20 時点にグセルクマブ IV 投与後，Week I-24 時点に clinical response が認められた被験者

被験者は置換ブロック法を用いて投与群に割り付けられ，寛解維持試験のベースライン時の clinical remission status（該当／非該当），寛解維持試験のベースライン時のコルチコステロイド併用（併用あり／なし）及び寛解導入試験の用法用量（グセルクマブ 400 mg IV，グセルクマブ 200 mg IV 及びプラセボ IV 投与からグセルクマブ 200 mg IV 投与にクロスオーバー）で層別化された。

Week M-4 から Week M-32 までの間に臨床的再燃が認められた場合，内視鏡サブスコアを含む modified Mayo スコアに基づき，clinical response の消失を評価した。Clinical response の消失基準に合致した被験者は，盲検下で 1 回のみ治験薬の用量調節を可能とした（図 2.7.3-2）。



Source: M5.3.5.1.1-1/Protocol/Figure 6

図 2.7.3-2 寛解維持試験での用量調節

2.7.3.1.2 有効性の解析方法

UC 患者を対象としたグセルクマブの有効性を以下の 3 つの観点で評価した。

- 寛解導入試験及び寛解維持試験における有効性の解析
- IS-1 及び IS-2 の有効性の試験間比較（有効性の一貫性評価）
- 選択された部分集団を対象とした有効性の解析

有効性は第 3 相試験 2 試験（IS-2 及び寛解維持試験）の結果を主軸に評価し，第 2b 相試験（IS-1）の結果を supportive データとして評価した。寛解導入試験と寛解維持試験は疾患の治療段階が異なるため，試験間の比較は行わなかった。部分集団の有効性は，寛解導入試験と寛解維持試験で個別に検討した。

各試験の主要解析集団は，寛解導入試験のベースライン時に modified Mayo スコアが 5～9 で，ランダム化され治験薬が投与された被験者を対象とした。実際に投与された治験薬にかかわらず，割り付けられた投与群に基づき解析した。

2.7.3.1.2.1 UCO3001 試験の有効性評価

Mayo スコア評価項目の定義を以下に示す。

- Mayo スコアは，4 項目のサブスコア（排便回数，直腸出血，医師による全般評価及び内視鏡検査の所見）の合計値として算出され，その範囲は 0～12 である。
- Modified Mayo スコアは，医師による全般評価を含まない Mayo スコアであり，その範囲は 0～9 である。

- Partial Mayo スコアは，内視鏡サブスコアを含まない Mayo スコアであり，その範囲は 0～9 である。
- Partial Mayo response：partial Mayo スコアがベースライン時から 2 以上減少

有効性は以下を用いて評価した。

- UC の徴候及び症状並びにコルチコステロイドの使用：
  - Mayo スコア及び個々の Mayo サブスコア
  - 寛解維持試験期間中のコルチコステロイドの使用
- 粘膜組織の改善を評価するための内視鏡的及び組織学的評価：
  - 内視鏡サブスコア
  - 組織学的評価
- 炎症負荷を評価するための炎症バイオマーカー：
  - CRP
  - 便中カルプロテクチン
- 患者報告アウトカム：
  - 疲労評価：PROMIS Fatigue SF 7a
  - IBD 特有の健康関連 QoL：IBDQ
  - 切迫便意感及び腹痛を含む，選択された消化器系の症状：IBDQ の項目に関連する切迫便意感及び腹痛による評価
  - 一般的な健康関連 QoL：PROMIS-29 及び EQ-5D
- UC 関連の入院及び手術並びに仕事の生産性（WPAI-GH）を含む，医療資源利用状況及び医療経済の評価

2.7.3.1.2.2　各試験の有効性評価

各試験の有効性の解析計画の詳細は SAP に記載した（M5.3.5.1.1-1/SAP/Sec 5, M5.3.5.1.1-3/SAP/Sec 5，M5.3.5.1.1-4/SAP/Sec 5）。

(1) 寛解導入試験 1

IS-1 の主要評価項目，重要な副次評価項目及びその他の有効性評価項目並びにそれらの定義を以下に示す。

主要評価項目

Week I-12 時点の clinical response：modified Mayo スコアがベースライン時から 30%以上かつ 2 点以上減少するとともに，直腸出血サブスコアが 1 点以上減少するか，直腸出血サブスコアが 0 又は 1 になった場合

重要な副次評価項目

- Week I-12 時点の clinical remission：排便回数サブスコアが 0 又は 1，直腸出血サブスコアが 0 及び内視鏡サブスコアが 0 又は 1 で（排便回数サブスコアがベースライン時から増加していない場合）内視鏡検査の所見で脆弱化が認められない。
- Week I-12 時点の symptomatic remission：排便回数サブスコアが 0 又は 1，ベースライン時から増加していない及び直腸出血サブスコアが 0
- Week I-12 時点の内視鏡的治癒：内視鏡サブスコアが 0 又は 1 で内視鏡検査の所見で脆弱化が認められない。
- Week I-12 時点の内視鏡的・組織学的粘膜治癒：上記に定義した内視鏡的治癒及び組織学的改善［すなわち，好中球の浸潤が陰窩の 5%未満で，陰窩組織の破壊はなく，Geboes grading system（Geboes 2000）によるびらん，潰瘍又は肉芽組織が認められない］のいずれも達成すること
- Week I-12 時点の内視鏡的正常化：内視鏡サブスコアが 0

その他の有効性評価項目

- Week I-12 時点の IBDQ remission：IBDQ 総スコアが 170 以上
- Week I-4 時点の symptomatic remission
- Week I-12 時点の fatigue response：PROMIS Fatigue short form 7a にて，寛解導入試験のベースラインから 7 ポイント以上の改善を認めること
- Week I-2 時点の symptomatic remission

IS-1 の主要評価項目及び主な副次評価項目では，ADT-failure status（failure／non-failure）及びベースライン時のコルチコステロイド併用（併用あり／なし）で層別化し，CMH 検定を用いてグセルクマブ 200 mg IV 群及び 400 mg IV 群とプラセボ IV 群を比較した。特に明記しない限り，内視鏡サブスコアを含む全ての評価項目は，最終報告された内視鏡サブスコアに基づき解析した。

ICE に対するストラテジー

主要評価項目に関する estimand（primary estimand）及び主な副次評価項目に関する estimand では以下の ICE を考慮した。

1. 造瘻術又は結腸切除術（部分的又は全体的）

2. UC 治療薬において禁止されている変更を行った場合
3. 有効性の欠如又は UC 悪化の有害事象による治験薬投与中止
4. COVID-19 に関連する理由（COVID-19 感染は除く）
5. COVID-19 感染あるいは ICE 3 又は 4 以外の理由による治験薬投与中止

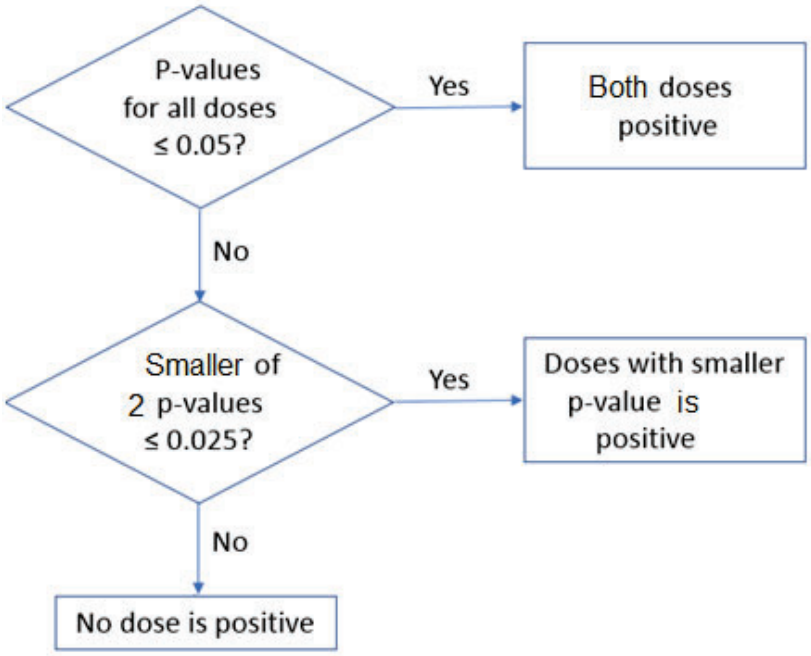
ICE 1～3 を複合ストラテジーに基づいて取り扱い，規定の時点より前に ICE 1～3 を発現した被験者は規定の時点で評価項目を達成しなかったとみなした。ICE 4 を仮想ストラテジーに基づいて取り扱い，ICE 5 を治療方針ストラテジーに基づいて取り扱った。

欠測データの取扱い

ICE に対するストラテジーを考慮した後，規定の時点で Mayo サブスコアが 1 つ以上欠測していた被験者は，規定の時点で評価項目を達成しなかったとみなした。

検定手順

主要評価項目の比較について第 I 種の過誤を有意水準 0.05（両側）でコントロールするためにステップアップ法（Hochberg 法）による多重検定を行った（図 2.7.3-3）。本手順では，グセルクマブ 200 mg IV 群及び 400 mg IV 群の両群の p 値が 0.05 以下となったときに，グセルクマブ IV 群はいずれもプラセボ IV 群よりも有効性が高いと結論づけた。それ以外は，2 つの p 値のうち小さい方を α=0.025 と比較した。その p 値が 0.025 以下となったときは，小さい方の p 値を示したグセルクマブ群はプラセボ群よりも有効性が高いと結論づけた。本試験では，主要評価項目についてグセルクマブ投与群の 1 群以上にプラセボ群との有意差が認められた場合，有効性ありとみなした。



Source: M5.3.5.1.1-1/SAP/Figure 3

図 2.7.3-3 Step-up Hochberg Multiple Testing Procedure for the Primary Endpoint (CNTO1959UCO3001 Phase 2b Induction Study 1)

感度分析

主要評価項目の解析に対する頑健性を検討するため，Week I-12 時点の clinical remission については網羅的なシナリオ検討に基づいた tipping point 解析による感度分析を実施した。

補足的 estimand

主要評価項目の補足的解析は，以下の補足的 estimand に基づいて実施した。

1. Estimand 2 は ICE に対するストラテジーを除き，primary estimand と同様とし，全ての ICE を複合ストラテジーに基づいて取り扱った。
2. Estimand 3 は変数（評価項目）を除き，primary estimand と同様とした。直腸出血サブスコア及び排便回数サブスコアを alternative calculation に基づいて算出した clinical response を変数（評価項目）とした（M5.3.5.1.1-1/SAP/Sec 5.3.4）。
3. Estimand 4 は対象集団を除き，primary estimand と同様とした。対象集団としてベースライン時の modified Mayo スコアが 4～9 の被験者を含む部分のみ primary estimand と異なった。

重要な副次評価項目の補足的解析は，以下の補足的 estimand に基づいて実施した。

1. Estimand 5 では主要評価項目の Estimand 2 と同様に ICE を取り扱った。
2. Estimand 6 は Week I-12 時点の clinical remission 及び symptomatic remission にのみ適用された。Estimand 6 では主要評価項目の Estimand 3 と同様に変数（評価項目）を取り扱った。

3. Estimand 7 では主要評価項目の Estimand 4 と同様の対象集団とした。

(2) 寛解導入試験 2

IS-2 の主要評価項目，重要な副次評価項目及びその他の有効性評価項目を以下に示す。特に明記しない限り，有効性評価項目の定義は IS-1 と同様である（2.7.3.1.2.2(1)）。

主要評価項目

Week I-12 時点の clinical remission

重要な副次的評価項目

- Week I-12 時点の symptomatic remission
- Week I-12 時点の内視鏡的治癒
- Week I-12 時点の clinical response
- Week I-4 時点の symptomatic remission
- Week I-12 時点の IBDQ remission
- Week I-12 時点の内視鏡的・組織学的粘膜治癒
- Week I-12 時点の fatigue response
- Week I-2 時点の symptomatic remission
- Week I-12 時点の内視鏡的正常化

その他の有効性評価項目

- Week I-12 時点の clinical remission（別の定義）：排便回数サブスコア 0，直腸出血サブスコア 0 及び内視鏡サブスコア 0 又は 1 で脆弱性を認めない。
- Week I-12 時点の symptomatic response：直腸出血サブスコアがベースライン時から 1 以上減少又は直腸出血サブスコアが 0 又は 1 のいずれかを伴う，symptomatic Mayo スコアがベースライン時から 30%以上及び 1 以上減少
- Week I-12 時点の symptomatic remission
- Week I-12 時点の組織学的治癒：好中球の浸潤が陰窩の 5%未満で，陰窩組織の破壊はなく，Geboes grading system（Geboes 2000）によるびらん，潰瘍又は肉芽組織が認められない。
- Week I-12 時点の histologic remission（Geboes grading system の RHI 又は NHI による）：粘膜（粘膜固有層及び上皮）に好中球が認められず，陰窩組織の破壊はなく，上記に定義し

たびらん，潰瘍又は肉芽組織が認められない（Geboes 2000）。NHI に基づく histologic remission は NHI ≤1，RHI に基づく histologic remission は RHI ≤3 と定義した。

- Week I-12 時点の内視鏡的・組織学的粘膜治癒（別の定義）：上記に定義した histologic remission 及び内視鏡的治癒のいずれも達成すること
- 深い内視鏡的・組織学的粘膜治癒：内視鏡的正常化及び histologic remission のいずれも達成すること

IS-2 の主要評価項目及び主な副次評価項目では，ADT-failure status（failure／non-failure）及びベースライン時のコルチコステロイド併用（併用あり／なし）で層別化し，CMH 検定を用いてグセルクマブ 200 mg IV 群とプラセボ IV 群を比較した。特に明記しない限り，内視鏡サブスコアを含む全ての評価項目は，最終報告された内視鏡サブスコアに基づき解析した。

ICE に対するストラテジー

主要評価項目に関する estimand（primary estimand）及び主な副次評価項目に関する estimand では以下の ICE を考慮した。

1. 造瘻術又は結腸切除術（部分的又は全体的）
2. UC 治療薬において禁止されている変更を行った場合
3. 有効性の欠如又は UC 悪化の有害事象による治験薬投与中止
4. COVID-19 に関連する理由［新型コロナウイルス（COVID-19）感染は除く］又はロシア及びウクライナの地域の情勢的な危機による治験薬投与中止
5. ICE 3 又は 4 以外の理由による治験薬投与中止

規定の時点より前に ICE 1，2，3 及び 5 が認められた被験者は，規定の時点で 2 値変数の評価項目を達成しなかったとみなした（複合ストラテジー）。規定の時点よりも前に ICE 4 が認められた被験者は，観察された値を評価項目の算出に用いた（治療方針ストラテジー）。

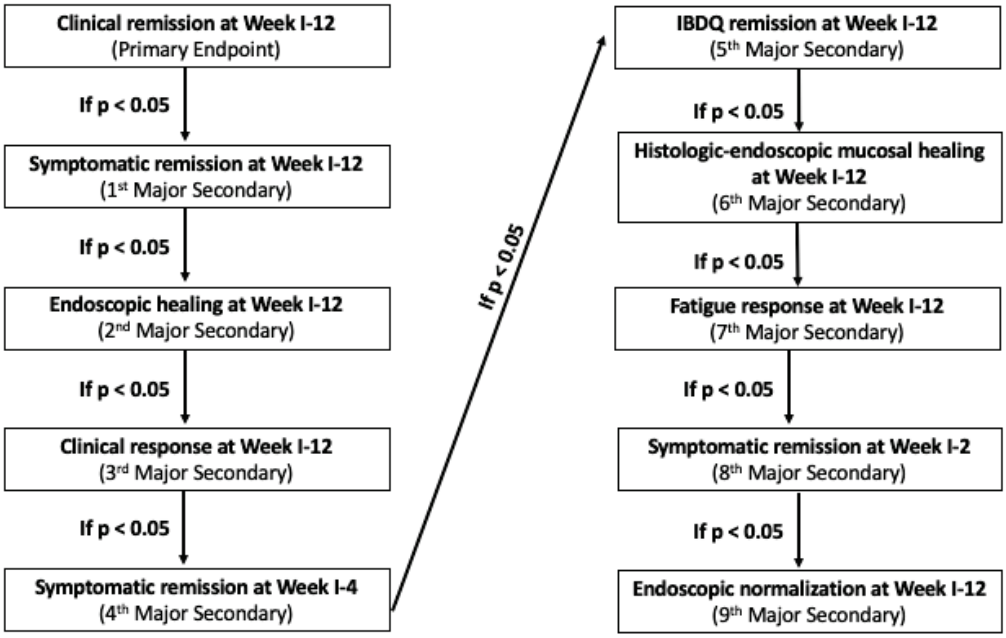
欠測データの取扱い

ICE に対するストラテジーを考慮した後，規定の時点で 2 値変数の評価項目に関する構成スコアが 1 つ以上欠測していた被験者は，規定の時点で評価項目を達成しなかったとみなした。

組織学的治癒及び内視鏡的・組織学的粘膜治癒については，規定の時点で評価不能な生検（採取したが，検体採取及び／又は調製時のエラー等の技術的問題により評価できなかった生検）が認められた被験者は，規定の時点で評価項目を達成しなかったとみなした。

検定手順

主要評価項目及び重要な副次評価項目について，多重性を調整するために固定順序法を用いて，有意水準 0.05（両側）で検定した（図 2.7.3-4）。ある評価項目で有意差が認められなかった場合，続く下位の階層の検定は全て有意性なしと判断し，それらの検定と関連する p 値は名目値とみなした。



Source: M5.3.5.1.1-3/SAP/Figure 3

図 2.7.3-4 Global Testing Procedure for the Primary and Major Secondary Endpoints (CNTO1959UCO3001 Phase 3 Induction Study 2)

感度分析

主要評価項目の解析に対する頑健性を検討するため，Week I-12 時点の clinical remission については以下に示す 4 つの感度分析を実施した。

- 網羅的なシナリオ検討による tipping point 解析
- Bernoulli Draws による多重補完に基づく tipping point 解析
- Mayo スコア構成要素の欠測値の多重補完
- COVID-19 又はロシア及びウクライナの地域の情勢的な危機により，データの原資料の確認ができなかった被験者の除外

重要な副次評価項目についても，COVID-19 又はロシア及びウクライナの地域の情勢的な危機により，データの原資料の確認ができなかった被験者を除外し，感度分析を実施した。

補足的 estimand

主要評価項目及び重要な副次評価項目の補足的解析は，以下の補足的 estimand に基づいて実施した。

1. 全ての ICE について複合ストラテジーを用いて取り扱った。
2. 直腸出血サブスコア及び排便回数サブスコアを alternative calculation に基づいて算出し，変数（評価項目）を取り扱った（M5.3.5.1.1-3/SAP/Sec 5.3.4，5.4.2）。
3. ベースライン時の modified Mayo スコア（modified Mayo スコアの範囲：4～9）にかかわらず，治験薬を投与された全ての被験者を解析対象集団とした。

(3) 寛解維持試験

寛解維持試験の主要評価項目，重要な副次評価項目及びその他の有効性評価項目を以下に示す。寛解維持試験特有の corticosteroid-free を除き，評価項目の定義は IS-1 及び IS-2 と同様である（2.7.3.1.2.2(1)及び 2.7.3.1.2.2(2)）。

主要評価項目

Week M-44 時点の clinical remission

重要な副次評価項目

- Week M-44 時点の symptomatic remission
- Week M-44 時点の内視鏡的治癒
- Corticosteroid-free（Week M-44 時点の少なくとも 8 週前に経口コルチコステロイドの併用が不要となった場合）での Week M-44 時点の clinical remission
- Week M-44 時点の clinical response の維持
- Week M-44 時点の内視鏡的・組織学的粘膜治癒
- Week M-44 時点の IBDQ remission
- Week M-44 時点の fatigue response
- 寛解維持試験のベースライン時点で clinical remission を達成した被験者における Week M-44 時点の clinical remission（Week M-44 時点での clinical remission の維持）
- Week M-44 時点の内視鏡的正常化

その他の有効性評価項目

- Week M-44 時点の clinical remission（別の定義）
- Week M-44 時点の symptomatic remission
- Week M-44 時点の組織学的治癒
- Week M-44 時点の histologic remission
- Week M-44 時点の内視鏡的・組織学的粘膜治癒（別の定義）
- Week M-44 時点の深い内視鏡的・組織学的粘膜治癒

寛解維持試験の主要評価項目及び重要な副次評価項目では，寛解維持試験のベースライン時の clinical remission status（該当／非該当）及び寛解導入試験の用法用量（グセルクマブ 400 mg IV，グセルクマブ 200 mg IV 及びプラセボ IV 投与からグセルクマブ 200 mg IV 投与にクロスオーバー）で層別化し，CMH 検定（両側）を用いてグセルクマブ群とプラセボ群を比較した。寛解維

持試験のベースライン時に clinical remission を達成した被験者における Week M-44 時点の clinical remission は，寛解導入試験の用法用量で層別化した。CMH 検定（両側）を用いてグセルクマブ群とプラセボ群を比較した。特に明記しない限り，Mayo 内視鏡サブスコアを含む全ての評価項目は，最終報告された内視鏡サブスコアに基づき解析した。

ICE に対するストラテジー

主要評価項目に関する estimand（primary estimand）及び主な副次評価項目に関する estimand では以下の ICE を考慮した。

1. 造瘻術又は結腸切除術（部分的又は全体的）
2. 用量調節（みかけ上の用量調節も含む）
3. UC 治療薬において禁止されている変更を行った場合
4. 有効性の欠如又は UC 悪化の有害事象による治験薬投与中止
5. COVID-19 に関連する理由（COVID-19 感染は除く）又はロシア及びウクライナの地域の情勢的な危機による治験薬投与中止
6. ICE 4 又は 5 以外の理由による治験薬投与中止

規定の時点より前に ICE 1～4 及び 6 が認められた被験者は複合ストラテジーに基づき，2 値変数の評価項目については規定の時点で達成しなかったとみなし，連続変数の評価項目については寛解導入試験のベースライン値を ICE 時点以降に割り当てた（すなわち，寛解導入試験のベースライン時から変化なしとみなした）。規定の時点よりも前に ICE 5 が認められた被験者は，観察された値を評価項目の算出に使用した（治療方針ストラテジー）。

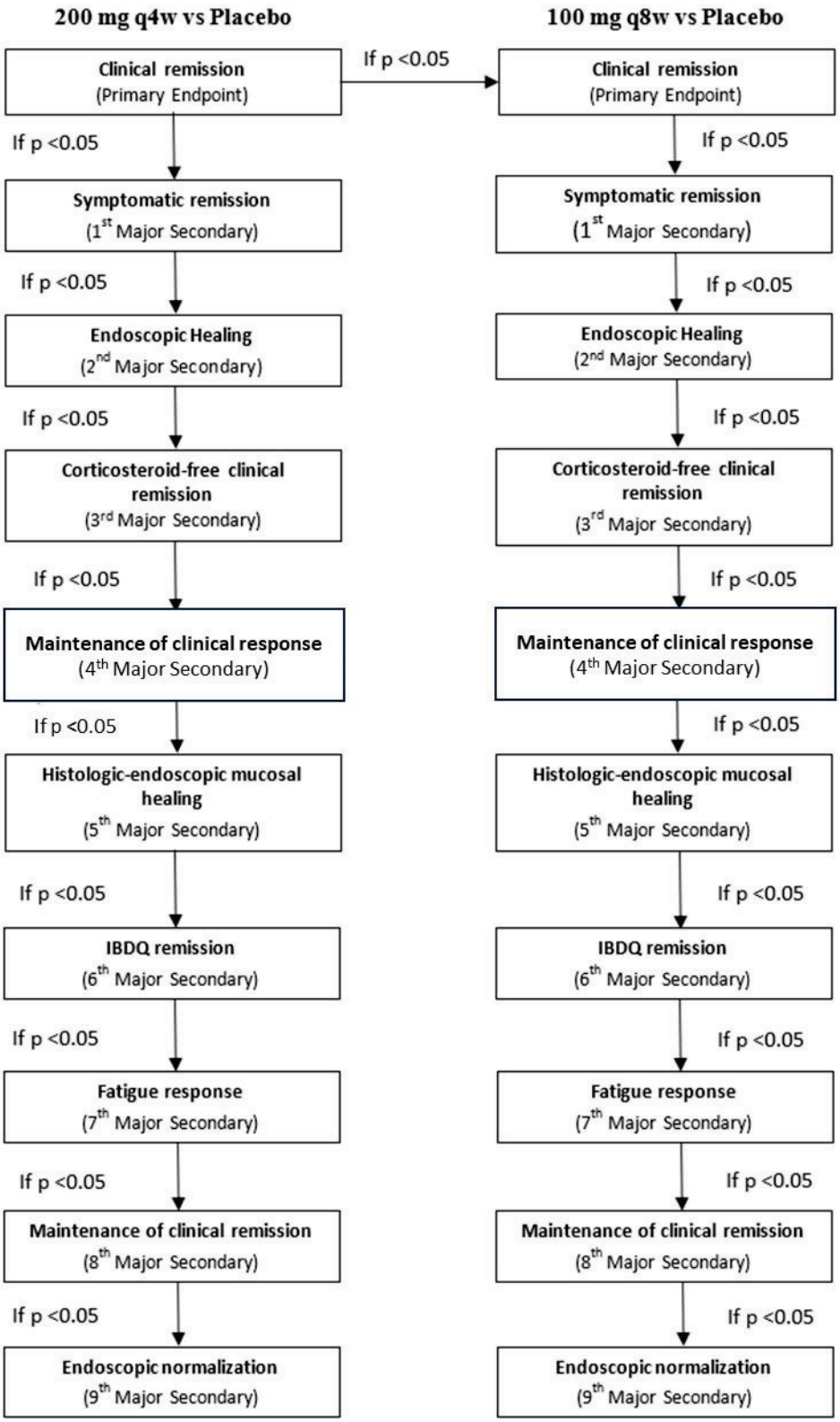
欠測データの取扱い

欠測データの取扱いは，IS-2 と同じ手順を用いた（2.7.3.1.2.2(2)）。

検定手順

主要評価項目及び重要な副次評価項目について，グセルクマブ群内において，全体の第 I 種の過誤の確率を両側有意水準 0.05 でコントロールするため，階層型手順を用いて検定した（図 2.7.3-5）。

- **主要評価項目**：維持高用量群（グセルクマブ 200 mg SC q4w）は p 値が 0.05 未満の場合に有意性ありと判断した。維持低用量群（グセルクマブ 100 mg SC q8w）は維持高用量群及び維持低用量群の p 値がいずれも 0.05 未満の場合に有意性ありと判断した。
- **重要な副次評価項目**（用量群内で検定）：階層順で既に検定された評価項目と検定対象とする評価項目の両方において，両側有意水準 0.05 で有意性が認められた場合にのみ，検定対象とする評価項目で有意差があると判断した。ある評価項目で有意性なしと判断された場合，続く下位の階層の検定は全て有意性なしとみなした。



Adapted from: M5.3.5.1.1-4/SAP/Figure 4a

図 2.7.3-5 Global Testing Procedure for the Primary and Major Secondary Endpoints at Week M-44 (CNTO1959UCO3001 Phase 3 Maintenance Study)

感度分析

主要評価項目の解析の頑健性を検討するため，Week M-44 時点の clinical remission については以下に示す 3 つの感度分析を実施した。

- Bernoulli Draws による多重補完に基づく tipping point 解析
- Mayo スコア構成要素の欠測値の多重補完
- COVID-19 又はロシア及びウクライナの地域の情勢的な危機により，データの原資料の確認ができなかった被験者の除外

重要な主な副次評価項目についても，COVID-19 又はロシア及びウクライナの地域の情勢的な危機により，データの原資料の確認ができなかった被験者を除外し，感度分析を実施した。

補足的 estimand

主要評価項目及び重要な副次評価項目の補足的解析は，以下の補足的 estimand に基づいて実施した。

1. 全ての ICE について複合ストラテジーを用いて取り扱った。
2. 直腸出血サブスコア及び排便回数サブスコアを alternative calculation 1 及び 2 に基づいて算出し，変数（評価項目）を取り扱った（M5.3.5.1.1-4/SAP/Sec 5.3.2.3，5.4.2）。
3. ベースライン時の modified Mayo スコア（modified Mayo スコアの範囲：4～9）にかかわらず，治験薬を投与された全ての被験者を解析対象集団とした。

主要解析集団（ランダム化解析対象集団）に加え，非ランダム化解析対象集団を対象とした解析を実施した。これらの解析では，主要評価項目及び重要な副次評価項目並びに経時的な symptomatic remission が認められた被験者の割合を要約した。主要解析集団を対象とした解析と同じ ICE（ICE 2 は除く）及び対応するストラテジーを適用した。

主要解析集団で用量調節した被験者については，用量調節 12 週後における，symptomatic response 及び symptomatic remission が認められた被験者の割合を要約した。

用量調節後の有効性を評価するため，ICE 2 については治療方針ストラテジーに基づいて取り扱い，主要解析集団を対象として主要評価項目及び主な副次項目において解析を実施した。

2.7.3.1.2.3　寛解導入試験間の有効性の比較

IS-1 及び IS-2 は同じ治療段階及び類似した試験デザインで，同様な評価項目を用いた。寛解導入試験間の有効性の比較は以下に焦点を当てた。

- 重要な臨床的，内視鏡的及び組織学的評価項目
- 効果の発現時期
- 炎症バイオマーカー，患者報告アウトカム，医療資源利用及び医療経済へのグセルクマブの影響

疾患の治療段階が異なるため，寛解導入試験と寛解維持試験の試験間の比較は行わなかった。

2.7.3.1.2.4　部分集団の有効性評価

(1) 寛解導入試験

IS-2 では以下の部分集団を対象に主要評価項目（Week I-12 時点の clinical remission）を評価した。

- 人口統計学的特性
- ベースライン時の UC 疾患特性
- ベースライン時の UC に関連する併用薬の使用
- UC に関連する前治療歴

部分集団は IS-2 の SAP で定義した（M5.3.5.1.1-3/SAP/Sec 5.9.7）。

さらに，IS-1 及び IS-2 の ADT-failure status 別（failure／non-failure）及び ADT naïve の部分集団を対象に，主要評価項目及び主な副次評価項目を試験ごとに評価した。

(2) 寛解維持試験

主要評価項目である Week M-44 時点の clinical remission に関しては，以下の部分集団を対象に評価した。

- 寛解導入試験のベースライン時の人口統計学的特性
- 寛解導入試験及び寛解維持試験のベースライン時の UC 疾患特性
- 寛解導入試験のベースライン時の UC に関連する併用薬
- 寛解導入試験のベースライン時の UC に関連する前治療歴
- 寛解維持試験のベースライン時の clinical remission status
- 寛解導入試験の用法用量

ADT-failure status 別（failure／non-failure）及び ADT naïve の部分集団を対象に，主要評価項目及び主な副次項目を評価した。

寛解維持試験では主要評価項目及び主な副次項目の部分集団解析に以下を含めた。

- 寛解導入試験及び寛解維持試験のベースライン時の CRP 濃度：
  - ≤3 mg/L，>3 mg/L
  - ≤5 mg/L，>5 mg/L（事後解析）
  - 中央値以下，中央値超
- 寛解導入試験及び寛解維持試験のベースライン時の便中カルプロテクチン濃度：
  - ≤250 mg/kg，>250 mg/kg
- 寛解導入試験のベースライン時の UC の病変範囲：

・ 全大腸炎型，左側大腸炎型（重要な副次評価項目は事後解析）

(3) ベースライン時の modified Mayo スコアが 4 の被験者の有効性評価

UCO3001 試験では，寛解導入試験のベースライン時の内視鏡サブスコアが 2 以上及び直腸出血サブスコアが 1 以上で，modified Mayo スコアが 4 である中等症の UC 患者も全体集団の 5%を上限に組み入れられた。Modified Mayo スコアが 4 の被験者に対しても，主要解析集団（寛解導入試験のベースライン時の modified Mayo スコアが 5～9）と同じ評価を行った。寛解維持試験では本部分集団での主要評価項目及び主な副次項目の探索的な解析を事前に規定した（M5.3.5.1.1-4/SAP/Sec 5.5）。

グセルクマブを投与された本部分集団での有効性を探索的に評価するため，IS-1 と IS-2 を併合して主要評価項目及び主な副次評価項目の解析を行った。

2.7.3.1.2.5 盲検性の維持

UCO3001 試験における盲検解除は，寛解維持試験の Week M-44 時点の解析が完了した時点に実施した。本手順は，最後の被験者が Week M-44 時点の来院を完了する前に IS-1 又は IS-2 のデータを提供することによる潜在的なバイアスを回避し，UCO3001 臨床開発プログラムの integrity を維持するために用いた。

- 寛解導入試験の盲検解除の計画は，IS-1 及び IS-2 それぞれの DBL 前に固定された。治験依頼者の特定の担当者は Week I-12 時点の DBL 時点［全ての被験者が Week I-12 の来院を完了した時点又は Week I-12 の前に治験参加を中止した時点］に盲検解除された。
- Week I-12 時点の DBL 後に IS-1 又は IS-2 のデータに対する盲検性が解除された担当者が治験実施医療機関と直接やり取りを行わないことにより，寛解維持試験データの integrity を保持した。さらに，グセルクマブ IV 導入投与後に clinical response が認められた被験者は，盲検下で寛解維持試験の治験薬投与に割り付けられた。
- 治験実施医療機関，モニター及び被験者に対する割付けの盲検性は，寛解維持試験の Week M-44 時点の解析が完了するまで維持された。
- IS-1，IS-2 及び寛解維持試験における割付けは，寛解維持試験の Week M-44 時点の解析が完了するまで外部に共有しなかった。
- IS-1 の Week I-12 及び IS-2 の最終 DBL 後まで，要約データを外部に共有しなかった。

上記の措置を確実に遵守するために，治験依頼者の担当者間で IS-1 及び IS-2 それぞれの治験薬投与割付けへのアクセスを管理した。IS-1 又は IS-2 において，Week I-12 の DBL 時点の個々の被験者レベルのデータに対する盲検が解除された担当者を，各試験の Week I-12 の DBL 前に固定された盲検解除計画に一覧で示した。Week I-12 の DBL 後，当初の盲検解除計画一覧に記載されていた担当者以外に，被験者レベルのデータにアクセスできる担当者を決定し，盲検解除計画の改訂により記録した。

IS-1 の Week I-12 の来院を完了した又は Week I-12 前に治験への参加を中止した時点で実施される中間解析の DBL では，本試験でランダム化された最初の 150 例のみの割付け情報を，解析のために内部の statistical Support Group（SSG）に開示した。残りの被験者並びに寛解維持試験の被験者に対する割付け情報の盲検性は維持された。なお，IS-1 の中間解析時時点では，IS-2 の組み入れは開始していなかった。SSG は中間解析の計画を用量選択委員会（DSC）に提供した。

IS-1 の中間解析結果［有効性，曝露応答（E-R），安全性及び薬物動態データ］に基づき，DSC は IS-2 のグセルクマブ IV 導入用量を 200 mg と選択した。中間解析時点で治験依頼者の担当者に対する盲検性は維持された。盲検維持の詳細は中間解析計画書（M5.3.5.1.1-1/CSR/Appendix 9）に記載した。IS-2 及び寛解維持試験では中間解析は実施しなかった。

外部の独立したデータモニタリング委員会は，安全性を継続的に確認するために安全性データを非盲検下で評価した。委員会及び SSG は非盲検下で治療情報にアクセス可能であった。委員会及び SSG は治験依頼者の担当者に投与群などのいかなる情報も伝達しなかった。

内視鏡ビデオの中央検査機関の読影者は，治験実施医療機関で評価した内視鏡サブスコア，治験薬投与割付け及び来院の情報に対して盲検化された。中央検査機関の組織学的判定者 1 名は，clinical outcome，治療割付け及び来院の情報に対して盲検化された。

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

UCO3001 試験から得られた有効性の結果の要約を 2.7.3.2.1 項（IS-1），2.7.3.2.2 項（IS-2）及び 2.7.3.2.3 項（寛解維持試験）に示す。各試験の有効性の結果の詳細は個々の CSR に示す（M5.3.5.1.1-1/CSR/Sec 5.1，M5.3.5.1.1-3/CSR/Sec 5.1，M5.3.5.1.1-4/CSR/Sec 5.1）。COVID-19 又はロシア及びウクライナの地域の情勢的な危機による当該試験への影響は限定的であった（M5.3.5.1.1-1/CSR/Sec 4.2，M5.3.5.1.1-3/CSR/Sec 4.2，M5.3.5.1.1-4/CSR/Sec 4.2）。

2.7.3.2.1　寛解導入試験 1

IS-1 の有効性の主要解析集団（治験薬を 1 回以上投与された被験者のうち，ベースライン時の modified Mayo スコアが 5～9 の被験者）は 313 例であり，内訳はプラセボ IV 群 105 例，グセルクマブ 200 mg IV 群 101 例，グセルクマブ 400 mg IV 群 107 例であった。313 例のうち，Week I-12 時点より前に治験薬投与を中止した被験者は 9 例（2.9%）であった（M5.3.5.1.1-1/CSR/TSIDS307，TSIDS304A）。

ベースライン時の modified Mayo スコアの平均値（標準偏差）は 7.0（1.04）であった。ベースライン時に modified Mayo スコアが 7～9 又は内視鏡サブスコアが 3 の被験者を重症の活動期 UC 患者と定義した。Modified Mayo スコアが 7～9 の被験者の割合は 69.6%（218/313 例），内視鏡サブスコアが 3 の被験者の割合は 70.0%（219/313 例）であり，大部分の被験者が重症の活動期 UC 患者であった（M5.3.5.1.1-1/CSR/TSIDEM302A，TSIDEM304A）。IS-1 のベースライン時の CRP 値の中央値（範囲）は 4.6 mg/L（0～163 mg/L）であり，基準値の上限（3 mg/L）を超えていた。便中カルプロテクチンの中央値（範囲）は 1564.0 mg/kg（15～36000 mg/kg）であり，基準値の上限（250 mg/kg）を超えていた。全大腸炎型の UC の被験者の割合は 48.9%（153/313 例）

であった（M5.3.5.1.1-1/CSR/TSIDEM302A）。経口コルチコステロイド及び免疫調節薬を投与されていた被験者の割合は 39.9%（125/313 例）及び 22.0%（69/313 例）であった（M5.3.5.1.1-1/CSR/TSICM301A）。ADT non-failure の被験者の割合は 52.7%（165/313 例）であり，これには ADT naïve の被験者（154/165 例）及び ADT の治療経験はあるが failure の記録がない被験者（11/165 例）が含まれた。ADT による治療で効果不十分又は忍容性がなかった（ADT-failure）被験者の割合は 47.3%（148/313 例）であった（M5.3.5.1.1-1/CSR/TSIMH305A）。ベースライン時の人口統計学的特性，疾患特性及び治療歴は投与群間で同様であった。

2.7.3.2.1.1 主要評価項目及び重要な副次評価項目

主要評価項目である Week I-12 時点の clinical response が認められた被験者の割合は，プラセボ IV 群と比較してグセルクマブ 200 mg IV 群及び 400 mg IV 群の両群で有意に高かった（いずれも p<0.001）。重要な副次評価項目である Week I-12 時点の clinical remission，symptomatic remission，内視鏡的治癒，内視鏡的・組織学的粘膜治癒及び内視鏡的正常化が認められた被験者の割合は，プラセボ IV 群と比較してグセルクマブ 200 mg IV 群及び 400 mg IV 群の両群で高かった（表 2.7.3-2）。グセルクマブ 200 mg IV 群と 400 mg IV 群の有効性は同程度であり，用量反応性は示唆されなかった。

表 2.7.3-2 Number of Participants Who Achieved Selected Efficacy Endpoints (CNTO1959UCO3001 Phase 2b Induction Study 1; Full Analysis Set)

		Guselkumab	
	Placebo IV	200 mg IV	400 mg IV
Full Analysis Set[a]	105	101	107
Primary Endpoint[b]			
Clinical response at Week I-12	29 (27.6%)	62 (61.4%)‡	65 (60.7%)‡
Major Secondary Endpoints			
Clinical remission at Week I-12	10 (9.5%)	26 (25.7%)†	27 (25.2%)†
Symptomatic remission at Week I-12	21 (20.0%)	50 (49.5%)‡	51 (47.7%)‡
Endoscopic healing at Week I-12	13 (12.4%)	31 (30.7%)†	33 (30.8%)‡
Histologic-endoscopic mucosal healing at Week I-12	9 (8.6%)	21 (20.8%)*	29 (27.1%)‡
Endoscopic normalization at Week I-12	7 (6.7%)	18 (17.8%)*	15 (14.0%)
Other Endpoints[c]			
IBDQ remission at Week I-12	28 (26.7%)	53 (52.5%)‡	59 (55.1%)‡
Symptomatic remission at Week I-4	5 (4.8%)	18 (17.8%)†	26 (24.3%)‡
Fatigue response at Week I-12	31 (29.5%)	45 (44.6%)*	43 (40.2%)
Symptomatic remission at Week I-2	4 (3.8%)	10 (9.9%)	13 (12.1%)*

Key: IBDQ = Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IV = intravenous
‡p-value<0.001; †p-value<0.01; *p-value<0.05. p-values were based on the Cochran-Mantel-Haenszel chi-square test.
Note: All p-values (except for the primary endpoint) are nominal.
a Includes only participants with a modified Mayo score of 5-9 at induction baseline.
b The primary endpoint in the Phase 3 CNTO1959UCO3001 Induction Study 2 (IS-2) was clinical remission.
c Other endpoints which were defined as major secondary endpoints in IS-2.

Adapted from: M5.3.5.1.1-1/CSR/TEFCRES301, TEFCREM301, TEFSREM301, TEFENDO301, TEFMUCO301, TEFENDN301, TEFIBDQ304, TEFSREM304, TEFPROMIS305

2.7.3.2.1.2　その他の有効性評価項目

IS-1 のその他の有効性評価項目の結果（【M2.7.6.4】）は IS-2 の結果（2.7.3.2.2.2）とおおむね同様であった。

2.7.3.2.2　寛解導入試験 2

IS-2 の有効性の主要解析集団（治験薬を 1 回以上投与された被験者のうち，ベースライン時の modified Mayo スコアが 5～9 の被験者）は 701 例であり，内訳はプラセボ IV 群 280 例，グセルクマブ 200 mg IV 群 421 例であった。701 例のうち，Week I-12 時点より前に治験薬投与を中止した被験者は 42 例（6.0%）であった（M5.3.5.1.1-3/CSR/TSIDS507，TSIDS504A）。

ベースライン時の modified Mayo スコアの平均値（標準偏差）は 6.9（1.10）であった。ベースライン時に modified Mayo スコアが 7～9 又は内視鏡サブスコアが 3 の被験者を重症の活動期 UC 患者と定義した。Modified Mayo スコアが 7～9 の被験者の割合は 64.5%（452/701 例），内視鏡サブスコアが 3 の被験者の割合は 67.9%（476/701 例）であり，大部分の被験者が重症の活動期 UC 患者であった。IS-2 のベースライン時の CRP 値の中央値（範囲）は 4.2 mg/L（0～98 mg/L）であり，基準値の上限（3 mg/L）を超えていた。便中カルプロテクチンの中央値（範囲）は 1641.0 mg/kg（15～36000 mg/kg）であり，基準値の上限（250 mg/kg）を超えていた。全大腸炎型の UC の被験者の割合は 47.8%（335/701 例）であった（M5.3.5.1.1-3/CSR/TSIDEM502A）。経口コルチコステロイド及び免疫調節薬を投与されていた被験者の割合は 43.1%（302/701 例）及び 20.8%（146/701 例）であった（M5.3.5.1.1-3/CSR/TSICM501A）。ADT non-failure の被験者の割合は 50.9%（357/701 例）であり，これには ADT naïve の被験者（339/357 例）及び ADT の治療経験はあるが failure の記録がない被験者（18/357 例）が含まれた。ADT による治療で効果不十分又は忍容性がなかった（ADT-failure）被験者の割合は 49.1%（344/701 例）であった（M5.3.5.1.1-3/CSR/TSIMH505A）。ベースライン時の人口統計学的特性，疾患特性及び治療歴は投与群間で同様であった。

2.7.3.2.2.1　主要評価項目及び重要な副次評価項目

主要評価項目である Week I-12 時点の clinical remission が認められた被験者の割合は，プラセボ IV 群と比較してグセルクマブ 200 mg IV 群で有意に高かった（p<0.001）。重要な副次評価項目の中で，Week I-2 時点に symptomatic remission が認められた被験者の割合はプラセボ IV 群と比較してグセルクマブ 200 mg IV 群で有意差が認められなかった。Week I-12 時点の内視鏡的正常化は，Week I-2 時点の symptomatic remission に続く下位の検定項目のため，内視鏡的正常化が認められた被験者の割合はプラセボ IV 群と比較してグセルクマブ 200 mg IV 群で高かったものの，有意差なしとみなした（2.7.3.1.2.2(2)）。これら以外の重要な副次評価項目を達成した被験者の割合はプラセボ IV 群と比較してグセルクマブ 200 mg IV 群で有意に高かった（いずれも p<0.001）（表 2.7.3-3）。

表 2.7.3-3 Number of Participants Who Achieved Key Efficacy Endpoints
(CNTO1959UCO3001 Phase 3 Induction Study 2; Full Analysis Set)

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

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

Adapted from: M5.3.5.1.1-3/CSR/TEFCREM501, TEFSREM501, TEFENDO501, TEFCRES501, TEFIBDQ501, TEFMUCO501, TEFPROMIS501, TEFENDN501

主要評価項目の感度分析及び補足的解析

- Week I-12 時点の前に 1 つ以上の ICE が認められた被験者は，主要解析集団 701 例（グセルクマブ 200 mg IV 群 421 例，プラセボ IV 群 280 例）のうち，グセルクマブ 200 mg IV 群 21 例（5.0%），プラセボ IV 群 34 例（12.1%）であった（M5.3.5.1.1-3/CSR/TEFICE501）。
- ICE に対するストラテジーを考慮した後，主要解析集団 701 例（グセルクマブ 200 mg IV 群 421 例，プラセボ IV 群 280 例）のうち，グセルクマブ 200 mg IV 群 3 例（0.7%）及びプラセボ IV 群 6 例（2.1%）で Week I-12 時点の modified Mayo スコアが欠測していた（M5.3.5.1.1-3/CSR/TEFMISS502）。
- 欠測値の取扱い，COVID-19 又はロシア及びウクライナの地域の情勢的な危機により，データの原資料の確認ができなかった被験者を除外した解析等の事前に規定した感度分析の結果は主要解析の結果と一致していた（M5.3.5.1.1-3/CSR/Sec 5.1.2.1.1）。
- グセルクマブ 200 mg IV 群で Week I-12 時点に clinical remission が認められた被験者の割合は，ADT naïve，ADT non-failure 及び難治性 ADT-failure（抗 TNF-α 製剤，ベドリズマブ，トファシチニブのいずれかによる治療で効果不十分又は忍容性がなかった被験者も含む）

での部分集団間や，その他の事前に規定した部分集団間でおおむね一致していた（2.7.3.3.3.1）（M5.3.5.1.1-3/CSR/Sec 5.1.2.1.2）。

- Modified Mayo スコアが 4～9 であった被験者を含む補足的 estimand に基づく補足的解析の結果は主要解析の結果と一致していた（M5.3.5.1.1-3/CSR/Sec 5.1.2.2）。

重要な副次評価項目の感度分析及び補足的解析

- COVID-19 又はロシア及びウクライナの地域の情勢的な危機により，データの原資料の確認ができなかった被験者を除外した解析等の事前に規定した感度分析の結果は，各評価項目に対応する主要解析の結果と一致していた（M5.3.5.1.1-3/CSR/Sec 5.1.3.2）。
- Modified Mayo スコアが 4～9 であった被験者も含む補足的 estimand に基づく補足的解析の結果は各評価項目に対応する主要解析の結果と一致していた（M5.3.5.1.1-3/CSR/Sec 5.1.3.3）。
- 重要な副次評価項目を達成した被験者の割合で評価したグセルクマブ 200 mg IV 投与の有効性は，ADT naïve，ADT non-failure 及び難治性 ADT-failure での部分集団間や，その他の事前に規定した部分集団間でおおむね一致していた（2.7.3.3.3.1）（M5.3.5.1.1-3/CSR/Sec 5.1.4.1.5.1）。

2.7.3.2.2.2　その他の有効性評価項目

(1) 臨床評価項目

1) Week I-12 時点の Clinical Remission（別の定義）

Week I-12 時点に clinical remission（別の定義）が認められた被験者の割合は，プラセボ IV 群（4.3%）と比較してグセルクマブ 200 mg IV 群（11.4%）で高かった（M5.3.5.1.1-3/CSR/TEFCREM508）。

2) Symptomatic Response 及び Symptomatic Remission の経時推移

グセルクマブ 200 mg IV 群では Week I-2 時点から symptomatic response が認められた。Week I-2 時点に symptomatic response が認められた被験者の割合はプラセボ IV 群（23.6%）と比較してグセルクマブ 200 mg IV 群（34.0%）で高かった。グセルクマブ 200 mg IV 群とプラセボ IV 群で symptomatic response が認められた被験者の割合の群間差は，Week I-12 まで経時的に拡大した（2.7.3.3.2.2，図 2.7.3-14）。

グセルクマブ 200 mg IV 群では Week I-4 時点から symptomatic remission が認められた。Week I-4 時点に symptomatic remission が認められた被験者の割合はプラセボ IV 群（12.9%）と比較してグセルクマブ 200 mg IV 群（22.6%）で高かった。グセルクマブ 200 mg IV 群とプラセボ IV 群で symptomatic remission が認められた被験者の割合の群間差は，Week I-12 時点まで経時的に拡大した（2.7.3.3.2.2 項，図 2.7.3-15）。

3）内視鏡的・組織学的治癒

グセルクマブ 200 mg IV 群では，Week I-12 時点の内視鏡的，組織学的（Geboes grading system の RHI 又は NHI による）及び内視鏡的・組織学的粘膜治癒を含む，複数の評価項目で有効性が認められた（表 2.7.3-付録-1～表 2.7.3-付録-5）。

- Week I-12 時点に組織学的治癒が認められた被験者の割合は，プラセボ IV 群（21.4%）と比較してグセルクマブ 200 mg IV 群（44.9%）で高かった。
- Week I-12 時点に histologic remission が認められた被験者の割合は，プラセボ IV 群（18.6%）と比較してグセルクマブ 200 mg IV 群（39.9%）で高かった。RHI 及び NHI に基づく histologic remission の結果は一致していた（M5.3.5.1.1-3/CSR/TEFHREM502）。
- Week I-12 時点に内視鏡的・組織学的粘膜治癒（別の定義：histologic remission 及び内視鏡的治癒のいずれも達成すること）が認められた被験者の割合は，プラセボ IV 群（7.1%）と比較してグセルクマブ 200 mg IV 群（22.1%）で高かった。
- Week I-12 時点に深い内視鏡的・組織学的粘膜治癒が認められた被験者の割合は，プラセボ IV 群（3.9%）と比較してグセルクマブ 200 mg IV 群（13.5%）で高かった。

4）Mayo スコア

Modified Mayo スコア及び Mayo サブスコアは，プラセボ IV 群と比較してグセルクマブ 200 mg IV 群で Week I-12 時点に改善が認められた。事前に規定した Week I-12 時点より前での Mayo スコアのうち患者報告に基づく評価（直腸出血及び排便回数）の結果，グセルクマブ 200 mg 群とプラセボ IV 群との群間差が Week I-2 時点又は I-4 時点から認められた。

- ベースライン時から Week I-12 時点までの modified Mayo スコアの変化量のグセルクマブ 200 mg IV 群とプラセボ IV 群の群間差（最小二乗平均値）は-1.8 であった（M5.3.5.1.1-3/CSR/TEFMAYO503）。
- ベースライン時から Week I-12 時点までの partial Mayo スコアの変化量のグセルクマブ 200 mg IV 群とプラセボ IV 群の群間差（最小二乗平均値）は-1.9 であった（M5.3.5.1.1-3/CSR/TEFMAYO502）。
- Week I-12 時点に partial Mayo response（ベースライン時から partial Mayo スコアが 2 以上減少）が認められた被験者の割合は，プラセボ IV 群（38.2%）と比較してグセルクマブ 200 mg IV 群（74.8%）で高かった（M5.3.5.1.1-3/CSR/TEFPMRES501）。
- Symptomatic Mayo スコアの結果：
  ベースライン時から Week I-2 時点までの排便回数サブスコア及び直腸出血サブスコアの変化量のグセルクマブ 200 mg IV 群とプラセボ IV 群との群間差（最小二乗平均値）は，それぞれ-0.1 及び-0.2 であった（M5.3.5.1.1-3/CSR/TEFMAYO504）。

- 排便回数サブスコア 0 又は 1 が認められた被験者の割合のグセルクマブ 200 mg IV 群とプラセボ IV 群の群間差は，Week I-2 時点から認められ，Week I-12 時点まで拡大した（図 2.7.3-16）。
- 直腸出血サブスコア 0（直腸出血の消失）が認められた被験者の割合のグセルクマブ 200 mg IV 群とプラセボ IV 群の群間差は，Week I-4 時点から認められ，Week I-12 時点まで拡大した（図 2.7.3-17）。

(2) 炎症バイオマーカー

グセルクマブ 200 mg IV 群では，炎症バイオマーカー濃度（血清中 CRP 値及び便中カルプロテクチン値）が減少した。

- ベースライン時に CRP 値が 3 mg/L 超であった被験者のうち，Week I-12 時点に CRP が 3 mg/L 以下となった被験者の割合は，プラセボ IV 群［16.3%（26/160 例）］と比較してグセルクマブ 200 mg IV 群［40.3%（100/248 例）］で高かった（M5.3.5.1.1-3/CSR/TEFCRP503）。グセルクマブ 200 mg IV 群では，Week I-4 時点から CRP 値が減少し，Week I-12 時点まで持続した（図 2.7.3-18）。
- ベースライン時に便中カルプロテクチン値が 250 mg/kg 超であった被験者のうち，Week I-12 時点に便中カルプロテクチン値が 250 mg/kg 以下となった被験者の割合は，プラセボ IV 群［17.3%（39/225 例）］と比較してグセルクマブ 200 mg IV 群［29.4%（98/333 例）］で高かった（M5.3.5.1.1-3/CSR/TEFFCAL503）。グセルクマブ 200 mg IV 群では，Week I-4 時点から便中カルプロテクチン値が減少し，Week I-12 時点まで持続した（図 2.7.3-19）。

(3) Week I-12 時点までの患者報告アウトカム

1) 疲労評価

疲労は，UC 患者でよくみられる症状であり，疾患の重症度とも相関している（Regueiro 2023）。本試験では，疲労を PROMIS Fatigue SF 7a により評価した。

- Week I-12 時点に fatigue response（ベースライン時から 7 ポイント以上の改善）が認められた被験者の割合は，プラセボ IV 群と比較してグセルクマブ 200 mg IV 群で有意に高かった（$p<0.001$）（表 2.7.3-3）。
- ベースライン時から Week I-12 時点までの PROMIS Fatigue SF 7a T スコアの変化量について，グセルクマブ 200 mg IV 群とプラセボ IV 群の群間差（最小二乗平均値）は-3.7 で，グセルクマブ 200 mg IV 群でより改善がみられた（M5.3.5.1.1-3/CSR/TEFPROMIS513）。

2) 便意切迫感及び腹痛

- ベースライン時に bowel urgency severity［IBDQ Q24：この 2 週間のうち，腸には何も残っていないのに，トイレに行きたくなって困ったことがどれくらいの時間ありましたか（範囲：1=いつも～7=全くなかった）］のスコアが 5 以下の被験者のうち，Week I-12 時点にベースライン時から 2 ポイント以上改善した被験者の割合は，プラセボ IV 群［33.0%（77/233 例）］と比較してグセルクマブ 200 mg IV 群［58.6%（212/362 例）］で高かった（M5.3.5.1.1-3/CSR/TEFIBDQ508C）。
- ベースライン時に impact of bowel urgency［IBDQ Q16：この 2 週間のうち，トイレが近くにないところでの行事や催しに参加するのをやめなければならなかったことがどのくらいありましたか（範囲：1=いつも～7=全くなかった）］のスコアが 5 以下の被験者のうち，Week I-12 時点にベースライン時から 2 ポイント以上改善した被験者の割合は，プラセボ IV 群［33.0%（65/197 例）］と比較してグセルクマブ 200 mg IV 群［57.7%（172/298 例）］で高かった（M5.3.5.1.1-3/CSR/TEFIBDQ508B）。
- ベースライン時に bowel urgency severity 又は impact of bowel urgency のスコアが 6 以下の被験者のうち，Week I-12 時点に便意切迫感がなかった（IBDQ Q16=7 及び Q24=7）被験者の割合は，プラセボ IV 群［8.2%（22/268 例）］と比較してグセルクマブ 200 mg IV 群［19.7%（79/402 例）］で高かった（M5.3.5.1.1-3/CSR/TEFIBDQ510D）。
- ベースライン時に腹痛［IBDQ Q13：この 2 週間のうち，おなかが痛くて困ったことがどのくらいありましたか（範囲：1=いつも～7=全くなかった）］のスコアが 5 以下の被験者のうち，Week I-12 時点にベースライン時から 2 ポイント以上改善した被験者の割合は，プラセボ IV 群［33.0%（72/218 例）］と比較してグセルクマブ 200 mg IV 群［52.0%（170/327 例）］で高かった（M5.3.5.1.1-3/CSR/TEFIBDQ508A）。
- ベースライン時に腹痛のスコアが 6 以下の被験者のうち，Week I-12 時点に腹痛が消失（IBDQ Q13=7）した被験者の割合は，プラセボ IV 群［12.3%（31/252 例）］と比較してグセルクマブ 200 mg IV 群［21.1%（80/379 例）］で高かった（M5.3.5.1.1-3/CSR/TEFIBDQ510A）。

3) 健康関連 QoL

- Week I-12 時点の IBD 特有の生活の質は，グセルクマブ 200 mg IV 群でベースライン時から改善が認められた（M5.3.5.1.1-3/CSR/Sec 5.1.4.3.1，Sec 5.1.4.3.2）。
- Week I-12 時点の 7 つのドメイン（うつ，不安，身体機能，疼痛による影響，疲労，睡眠障害，社会的役割及び活動への参加能力），疼痛強度スコア，MCS 及び PCS のいずれも，プラセボ IV 群と比較してグセルクマブ 200 mg IV 群でベースライン時から改善が認められた（M5.3.5.1.1-3/CSR/Sec 5.1.4.3.3）。
- EQ-5D 及び EQ-VAS により評価した全般的な健康状態は，グセルクマブ 200 mg IV 群でベースライン時から改善が認められた（M5.3.5.1.1-3/CSR/Sec 5.1.4.3.5）。

2.7.3.2.2.3　医療資源利用と医療経済へのグセルクマブの影響

医療経済

仕事の生産性及び日常活動の支障の 4 項目の WPAI-GH の変化量により評価した医療経済に関する指標は，プラセボ IV 群と比較してグセルクマブ 200 mg IV 群でより改善を示した（M5.3.5.1.1-3/CSR/Sec 5.8）。

医療資源利用

Week I-12 までに UC に関連した救急科受診，入院及び手術を必要とした被験者の割合は，プラセボ IV 群（それぞれ 2.5%，5.4%及び 0.7%）と比較してグセルクマブ 200 mg IV 群（それぞれ 0.5%，1.9%及び 0.5%）で数値的に低かった（M5.3.5.1.1-3/CSR/THEHOSP501）。

2.7.3.2.2.4　Week I-12 時点に Clinical Response が認められず治験薬を追加投与された被験者での有効性

主要解析集団 701 例のうち，Week I-12 で clinical response が認められなかった 290 例は Week I-12，I-16 及び I-20 時点にグセルクマブ 200 mg IV 又は SC を追加投与され，Week I-24 時点で clinical response を再評価された（表 2.7.3-1）。Week I-12 時点で clinical response が認められなかった被験者における Week I-24 時点の clinical response の評価では，統計学的な検定は行わなかった。

グセルクマブ 200 mg IV 群で Week I-12 時点に Clinical Response が認められなかった被験者

グセルクマブ 200 mg IV 群 421 例のうち，Week I-12 時点に IWRS に基づく clinical response が認められなかった 125 例は，その後グセルクマブ 200 mg SC q4w を投与された。グセルクマブ 200 mg IV 群で Week I-12 時点に clinical response が認められなかった被験者では，ベースライン時の modified Mayo スコアが 7～9，内視鏡サブスコアが 3 及び腸管外症状ありの被験者の割合は主要解析集団より高い傾向がみられた（M5.3.5.1.1-3/CSR/TSIDEM502A，TSIDEM502C）。Week I-12 時点に clinical response が認められず，Week I-24 時点に clinical response が認められた被験者の割合は 55.2%（69/125 例）であった（M5.3.5.1.1-3/CSR/TEFCRES507）。

プラセボ IV 群で Week I-12 時点に Clinical Response が認められなかった被験者

プラセボ IV 群 280 例のうち，Week I-12 時点に IWRS に基づく clinical response が認められなかった 165 例は，グセルクマブ 200 mg IV q4w にクロスオーバーした。Week I-12 時点に clinical response が認められず，Week I-24 時点に clinical response が認められた被験者の割合は 69.7%（115/165 例）であり，Week I-12 時点のグセルクマブ 200 mg IV 群（61.5%，259/421 例）と同程度であった（M5.3.5.1.1-3/CSR/TEFCRES507）。

2.7.3.2.2.5 Overall Clinical Response

Overall clinical response には，グセルクマブ 200 mg IV 群に割り付けられた被験者のうち，以下の被験者を含めた。

- Week I-12 時点に clinical response が認められた被験者
- Week I-12 時点に clinical response が認められず，Week I-24 時点に clinical response が認められた被験者

グセルクマブ 200 mg IV 群 421 例のうち，IS-2 試験期間中（Week I-12 時点又は I-24 時点のいずれか）に clinical response が認められた被験者の割合は 77.2%（325 例）であった。Week I-12 時点に clinical response が認められず，その後グセルクマブ 200 mg SC q4w を投与された 120 例のうち，Week I-24 時点に clinical response が認められた被験者の割合は 55.0%（66 例）であった（M5.3.5.1.1-3/CSR/TEFCRES509）。

2.7.3.2.2.6 有効性と薬物動態

E-R モデリングを用いて評価した，有効性と薬物動態の解析の結果を 2.7.3.3.5.1 項に示す。

2.7.3.2.2.7 有効性と免疫原性

Week I-12 時点までの抗グセルクマブ抗体が陽性であった被験者の割合は低く（1.5%，6/409 例），中和抗体が認められた被験者はいなかった。Week I-12 時点の主要評価項目及び重要な副次評価項目と抗グセルクマブ抗体発現との間に関連性は認められなかった。グセルクマブに対する抗体陽性の被験者が少数であるため，データの解釈には限界があった（M2.7.2/2.7.2.4.1.3(1)）。

2.7.3.2.3 寛解維持試験

寛解維持試験の有効性の主要解析集団（ベースライン時の modified Mayo スコアが 5～9 の被験者で，寛解維持試験で治験薬を 1 回以上投与された被験者）は 568 例であり，内訳はプラセボ SC 群 190 例，グセルクマブ 200 mg SC q4w 群 190 例，グセルクマブ 100 mg SC q8w 群 188 例であった。568 例のうち，Week M-44 時点より前に治験薬投与を中止した被験者は 68 例（12.0%）であった（M5.3.5.1.1-4/CSR/TSIDS604，TSIDS601A）。

寛解導入試験のベースライン時の人口統計学的特性，疾患特性及び治療歴は投与群間で同様であった。寛解維持試験の主要解析集団における，寛解導入試験のベースライン時の modified Mayo スコアの平均値（標準偏差）は 6.9（1.12）であった。寛解導入試験のベースライン時の modified Mayo スコアが 7～9 の被験者の割合は 63.9%（363/568 例），内視鏡サブスコアが 3 の被験者の割合は 66.4%（377/568 例）であり，大部分の被験者が重症の活動期 UC 患者であった（M5.3.5.1.1-4/CSR/TSIDEM603A）。寛解導入試験のベースライン時の CRP 値の中央値（範囲）は 3.9 mg/L（0～113 mg/L）であり，基準値の上限（3 mg/L）を超えていた。便中カルプロテクチンの中央値（範囲）は 1605.0 mg/kg（15～36000 mg/kg）であり，基準値の上限（250 mg/kg）を超えていた。全大腸炎型の UC の被験者の割合は 45.2%（257/568 例）であった

（M5.3.5.1.1-4/CSR/TSIDEM603A）。経口コルチコステロイド及び免疫調節薬を投与されていた被験者の割合は 40.0%（227/568 例）及び 22.2%（126/568 例）であった（M5.3.5.1.1-4/CSR/TSICM601A）。ADT non-failure の被験者の割合は 57.7%（328/568 例）であり，これには ADT naïve の被験者（309/328 例）及び ADT の治療経験はあるが failure の記録がない被験者（19/328 例）が含まれた。ADT による治療で効果不十分又は忍容性がなかった（ADT-failure）被験者の割合は 42.3%（240/568 例）であった（M5.3.5.1.1-4/CSR/TSIMH605A）。

寛解維持試験のベースライン時の疾患特性は投与群間でおおむね同様であった。寛解維持試験のベースライン時の modified Mayo スコアの平均値（標準偏差）は 2.5（1.53）であった。CRP 値の中央値（範囲）は 1.5 mg/L（0～116 mg/L），便中カルプロテクチンの中央値（範囲）は 303.5 mg/kg（15～27538 mg/kg）であった。寛解維持試験のベースライン時に clinical remission 及び内視鏡的治癒が認められた被験者の割合は 34.2%（194/568 例）及び 39.1%（222/568 例）であった。内視鏡的治癒が認められた被験者の割合は，プラセボ SC 群で 35.8%（68/190 例），グセルクマブ 200 mg SC q4w 群で 41.6%（79/190 例），100 mg SC q8w 群で 39.9%（75/188 例）であった（M5.3.5.1.1-4/CSR/TSIDEM605A）。

2.7.3.2.3.1　主要評価項目及び重要な副次評価項目

主要評価項目である Week M-44 時点の clinical remission が認められた被験者の割合は，プラセボ SC 群と比較してグセルクマブ 200 mg SC q4w 群及び 100 mg SC q8w 群の両群で有意に高かった（いずれも $p<0.001$）。重要な副次評価項目を達成した被験者の割合は，プラセボ SC 群と比較してグセルクマブ 200 mg SC q4w 群及び 100 mg SC q8w 群の両群で有意に高かった（表 2.7.3-4）。グセルクマブ 200 mg SC q4w 群と 100 mg SC q8w 群の有効性の結果はおおむね同様であったが，Week M-44 時点の clinical remission，clinical remission の維持及び内視鏡的・組織学的粘膜治癒が認められた被験者の割合は，グセルクマブ 100 mg SC q8w 群と比較してグセルクマブ 200 mg SC q4w 群で数値的に高かった。

グセルクマブ 200 mg SC q4w 群と 100 mg SC q8w 群の両群で，Week M-44 時点の clinical remission が認められた被験者の 180 例のうち，178 例（98.9%）は Week M-44 時点の少なくとも 8 週前までにコルチコステロイドの投与を中止した（M5.3.5.1.1-4/CSR/TEFCORT605）。

表 2.7.3-4 Number of Participants Who Achieved Key Efficacy Endpoints at Week M-44 (CNTO1959UCO3001 Phase 3 Maintenance Study; Randomized Full Analysis Set)

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

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

Adapted from: M5.3.5.1.1-4/CSR/TEFCREM601, TEFKEY601

主要評価項目の感度分析及び補足的解析

- Week M-44 時点の前に 1 つ以上の ICE が認められた被験者は，主要解析集団 568 例（グセルクマブ 200 mg SC q4w 群 190 例，グセルクマブ 100 mg SC q8w 群 188 例，プラセボ SC 群 190 例）のうち，グセルクマブ 200 mg SC q4w 群 44 例（23.2%），グセルクマブ 100 mg SC q8w 群 35 例（18.6%），プラセボ SC 群 93 例（48.9%）であった（M5.3.5.1.1-4/CSR/TEFICE601）。
- ICE に対するストラテジーを考慮した後，主要解析集団 568 例（グセルクマブ 200 mg SC q4w 群 190 例，グセルクマブ 100 mg SC q8w 群 188 例，プラセボ SC 群 190 例）のうち，グセルクマブ 200 mg SC q4w 群 1 例（0.5%），グセルクマブ 100 mg SC q8w 群 0 例，プラセボ SC 群 1 例（0.5%）で Week M-44 時点の modified Mayo スコアが欠測しており，当該被験者は clinical remission を達成しなかったとみなした（M5.3.5.1.1-4/CSR/TEFMISS602）。

- 欠測値の取扱い，COVID-19 又はロシア及びウクライナの地域の情勢的な危機により，データの原資料の確認ができなかった被験者を除外した解析等の事前に規定した感度分析の結果は主要解析の結果と一致していた（M5.3.5.1.1-4/CSR/Sec 5.1.2.1）。
- グセルクマブ 200 mg SC q4w 群及び 100 mg SC q8w 群で Week M-44 時点に clinical remission が認められた被験者の割合は，ADT naïve，ADT non-failure 及び難治性 ADT-failure（抗 TNF-α 製剤，ベドリズマブ，トファシチニブのいずれかによる治療で効果不十分又は忍容性がなかった被験者も含む）での部分集団間や，その他の事前に規定した部分集団間でおおむね一致していた（2.7.3.3.3.2）（M5.3.5.1.1-4/CSR/Sec 5.1.2.2，Sec 5.1.4.1.5）。
- Modified Mayo スコアが 4～9 であった被験者を含む補足的 estimand に基づく補足的解析の結果は主要解析の結果と一致していた（M5.3.5.1.1-4/CSR/Sec 5.1.2.3）。

重要な副次評価項目の感度分析及び補足的解析

- COVID-19 又はロシア及びウクライナの地域の情勢的な危機により，データの原資料の確認ができなかった被験者を除外した解析等の事前に規定した感度分析の結果は，各評価項目に対応する主要解析の結果と一致していた（M5.3.5.1.1-4/CSR/Sec 5.1.3.1）。
- Modified Mayo スコアが 4～9 であった被験者を含む補足的 estimand に基づく補足的解析の結果は各評価項目に対応する主要解析の結果と一致していた（M5.3.5.1.1-4/CSR/Sec 5.1.3.3）。
- 重要な副次評価項目を達成した被験者の割合で評価したグセルクマブ 200 mg SC q4w 及び 100 mg SC q8w 投与の有効性は，ADT naïve，ADT non-failure 及び難治性 ADT-failure での部分集団間や，その他の事前に規定した部分集団間でおおむね一致していた（2.7.3.3.3.2）（M5.3.5.1.1-4/CSR/Sec 5.1.4.1.5）。

2.7.3.2.3.2　その他の有効性評価項目

(1) 臨床評価項目

1) Week M-44 時点の Clinical Remission（別の定義）

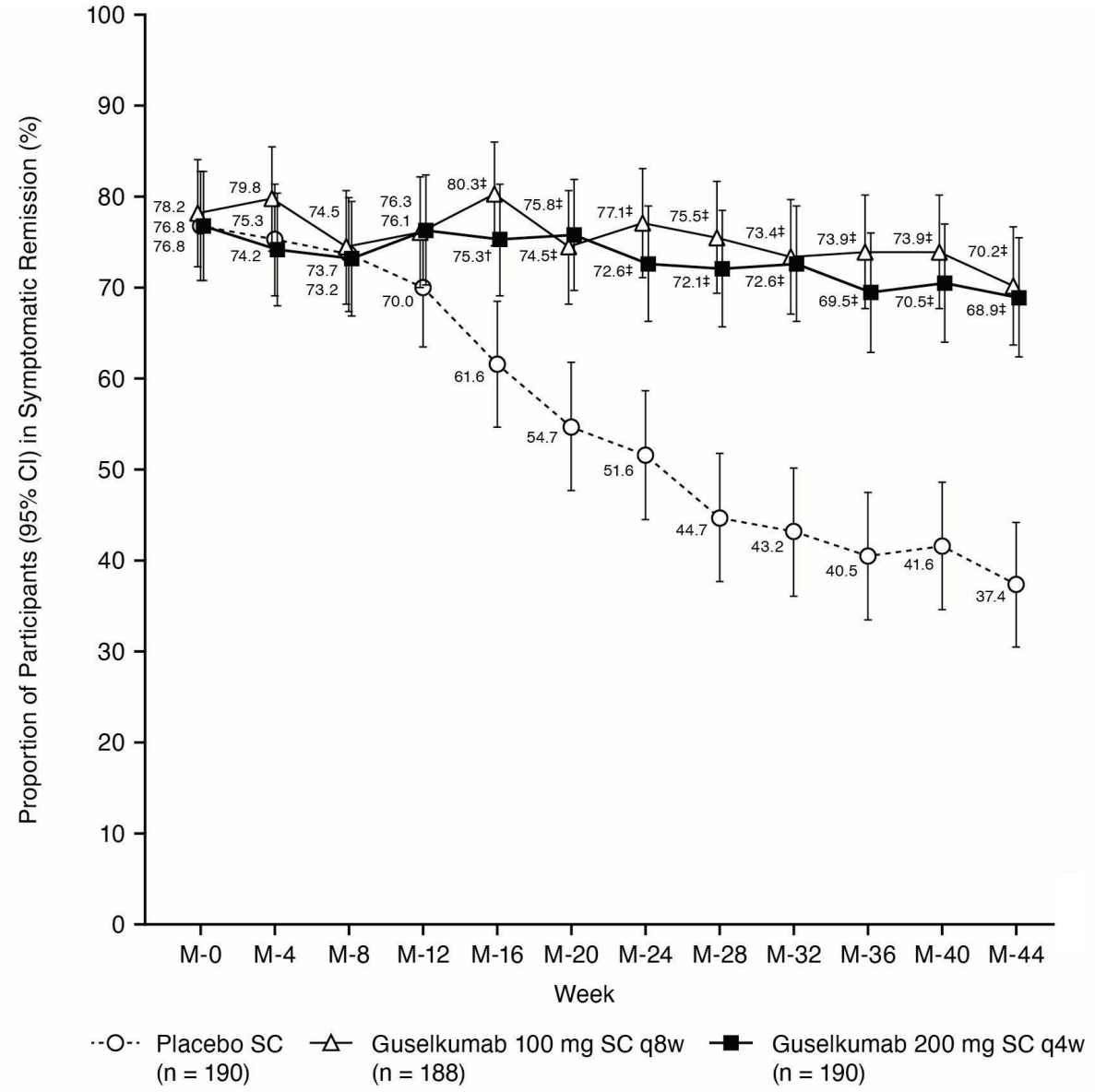
Week M-44 時点に clinical remission（別の定義）が認められた被験者の割合は，プラセボ SC 群（10.5%）と比較してグセルクマブ 200 mg SC q4w 群（30.0%）及び 100 mg SC q8w 群（28.2%）の両群で高かった（M5.3.5.1.1-4/CSR/TEFCREM609）。

2) Symptomatic Remission の経時推移

寛解維持試験のベースライン時に symptomatic remission が認められた被験者の割合は，グセルクマブ 200 mg SC q4w 群及び 100 mg SC q8w 群の両群では Week M-44 まで持続した。一方でプラセボ SC 群の被験者では symptomatic remission が認められた被験者の割合は低下した。グセルク

マブ 200 mg SC q4w 群及び 100 mg SC q8w 群の両群とプラセボ SC 群の数値的な群間差は Week M-16 から認められた（図 2.7.3-6）。

- Week M-44 までに durable symptomatic remission［寛解維持試験のベースライン時から Week M-44 の間の全ての来院時に symptomatic remission が 80%達成（少なくとも 12 来院中 10 来院，ただし，Week M-44 は必須）］が認められた被験者の割合は，プラセボ SC 群（30.5%）と比較してグセルクマブ 200 mg SC q4w 群（55.3%）及び 100 mg SC q8w 群（61.7%）の両群で高かった（M5.3.5.1.1-4/CSR/TEFSREM604）。
- Deep symptomatic remission（直腸出血サブスコアが 0 及び排便回数サブスコアが 0）が認められた被験者の割合について，グセルクマブ 200 mg SC q4w 群及び 100 mg SC q8w 群の両群とプラセボ SC 群との数値的な群間差が Week M-20 時点に認められ，Week M-44 まで群間差が継続して拡大した。Week M-44 時点の deep symptomatic remission が認められた被験者の割合は，プラセボ SC 群（15.8%）と比較してグセルクマブ 200 mg SC q4w 群（39.5%）及び 100 mg SC q8w 群（40.4%）の両群で高かった（M5.3.5.1.1-4/CSR/TEFSREM602）。



†p<0.01 ‡p<0.001. All p-values except Week M-44 are nominal.

Note: Includes only participants with a modified Mayo score of 5-9 at induction baseline.
Symptomatic remission is defined as a stool frequency subscore of 0 or 1 and not increased from induction baseline, and a rectal bleeding subscore of 0.

Adapted from: M5.3.5.1.1-4/CSR/TEFSREM603

図 2.7.3-6 Proportion of Participants in Symptomatic Remission Through Week M-44
(CNTO1959UCO3001 Phase 3 Maintenance Study; Randomized Full Analysis Set)

3) 内視鏡的・組織学的粘膜治癒

グセルクマブ 200 mg SC q4w 群及び 100 mg SC q8w 群の両群では，Week M-44 時点の内視鏡的，組織学的（Geboes grading system の RHI 又は NHI による）及び内視鏡的・組織学的粘膜治癒を含む，複数の評価項目で改善が認められた（表 2.7.3-付録-6～表 2.7.3-付録-12）。

- Week M-44 時点に組織学的治癒が認められた被験者の割合は，プラセボ SC 群（30.5%）と比較してグセルクマブ 200 mg SC q4w 群（64.2%）及び 100 mg SC q8w 群（64.9%）の両群で高かった。
- Week M-44 時点に histologic remission が認められた被験者の割合は，プラセボ SC 群（26.8%）と比較してグセルクマブ 200 mg SC q4w 群（60.5%）及び 100 mg SC q8w 群（59.0%）の両群で高かった。RHI 及び NHI に基づく histologic remission の結果は一致していた（M5.3.5.1.1-4/CSR/TEFHREM602）。
- Week M-44 時点に内視鏡的・組織学的粘膜治癒（別の定義：histologic remission 及び内視鏡的治癒のいずれも達成すること）が認められた被験者の割合は，プラセボ SC 群（15.8%）と比較してグセルクマブ 200 mg SC q4w 群（46.8%）及び 100 mg SC q8w 群（41.5%）の両群で高かった。
- Week M-44 時点に深い内視鏡的・組織学的粘膜治癒が認められた被験者の割合は，プラセボ SC 群（14.2%）と比較してグセルクマブ 200 mg SC q4w 群（32.6%）及び 100 mg SC q8w 群（31.4%）の両群で高かった。

4）Mayo スコア

寛解維持試験のベースライン時に認められた modified Mayo スコア及び Mayo サブスコアの改善は，グセルクマブ 200 mg SC q4w 群及び 100 mg SC q8w 群の両群で Week M-44 まで持続した。一方でプラセボ SC 群では modified Mayo スコア及び Mayo サブスコアの改善が維持されなかった（M5.3.5.1.1-4/CSR/Sec 5.1.4.1.3，Sec 5.1.4.1.1）。

- 寛解維持試験のベースライン時に認められた排便回数及び直腸出血の改善は，グセルクマブ 200 mg SC q4w 群及び 100 mg SC q8w 群の両群で Week M-44 まで持続した。
- 排便回数サブスコア 0 又は 1 が認められた被験者の割合のグセルクマブ 200 mg SC q4w 群及び 100 mg SC q8w 群の両群とプラセボ IV 群の群間差は，Week M-12 時点から認められ，Week M-44 時点まで拡大した。Week M-44 時点に排便回数サブスコア 0 又は 1 が認められた被験者の割合は，プラセボ SC 群（42.6%）と比較してグセルクマブ 200 mg SC q4w 群（72.6%）及び 100 mg SC q8w 群（71.8%）の両群で高かった（M5.3.5.1.1-4/CSR/TEFMAYO609）。
- 直腸出血サブスコア 0 が認められた被験者の割合のグセルクマブ 200 mg SC q4w 群及び 100 mg SC q8w 群の両群とプラセボ IV 群の群間差は，Week M-16 時点から認められ，Week M-44 時点まで拡大した。Week M-44 時点に直腸出血サブスコア 0（直腸出血の消失）が認められた被験者の割合は，プラセボ SC 群（41.6%）と比較してグセルクマブ 200 mg SC q4w 群（72.1%）及び 100 mg SC q8w 群（78.2%）の両群で高かった（M5.3.5.1.1-4/CSR/TEFMAYO608）。

5) コルチコステロイドの併用回避

寛解維持試験の組み入れ時に経口コルチコステロイドが投与されていた被験者の割合は約 40%であった（M5.3.5.1.1-4/CSR/TEFCORT604）。治験実施計画書に基づき，寛解維持試験の Week M-0 からコルチコステロイドの漸減を開始した。

- 経口コルチコステロイドの併用が不要となった被験者の割合のグセルクマブ 200 mg SC q4w 群及び 100 mg SC q8w 群の両群とプラセボ IV 群の群間差は，Week M-8 時点から認められた。Week M-44 時点に経口コルチコステロイドの併用が不要となった被験者の割合は，プラセボ SC 群［36.0%（27/75 例）］と比較してグセルクマブ 200 mg SC q4w 群［65.8%（48/73 例）］及び 100 mg SC q8w 群［71.2%（52/73 例）］の両群で高かった（M5.3.5.1.1-4/CSR/TEFCORT604）。
- 寛解維持試験のベースライン時に経口コルチコステロイドが投与されていた被験者のうち，Week M-44 時点の少なくとも 8 週前に経口コルチコステロイドの併用が不要（corticosteroid-free）となり，Week M-44 時点に clinical remission が認められた被験者の割合は，プラセボ SC 群［13.3%（10/75 例）］と比較してグセルクマブ 200 mg SC q4w 群［39.7%（29/73 例）］及び 100 mg SC q8w 群［47.9%（35/73 例）］の両群で高かった（M5.3.5.1.1-4/CSR/TEFCREM614）。

(2) 有効性評価項目の相対的変化

寛解維持試験のベースライン時に clinical response を示したものの clinical remission には至らなかった一部の被験者において，グセルクマブを継続投与することで，Week M-44 時点でも clinical remission が認められた（表 2.7.3-5）。Clinical remission が認められた被験者数の Week M-0 時点から Week M-44 時点の変化率である相対的変化は，グセルクマブ 200 mg SC q4w 群で 37.7%，グセルクマブ 100 mg SC q8w 群で 28.8%増加し，プラセボ SC 群で 39.0%減少した。内視鏡的治癒，内視鏡的・組織学的粘膜治癒及び内視鏡的正常化でも，同様な相対的変化の傾向が認められた（表 2.7.3-5）。Clinical remission，内視鏡的・組織学的粘膜治癒，内視鏡的・組織学的粘膜治癒（別の定義：histologic remission 及び内視鏡的治癒のいずれも達成すること）及び histologic remission の相対的変化率は，グセルクマブ 100 mg SC q8w 群と比較してグセルクマブ 200 mg SC q4w 群で高かった。

表 2.7.3-5 Relative Change in the Number of Subjects Meeting Selected Efficacy Endpoints Between Maintenance Baseline and Week M‑44; Randomized Full Analysis Set (Study CNTO1959UCO3001; Maintenance)

		Guselkumab	
	Placebo SC	100 mg SC q8w	200 mg SC q4w
Analysis set: Randomized Full	190	188	190
Clinical remission			
Participants in clinical remission at maintenance baseline	59	66	69
Participants in clinical remission at Week M-44	36	85	95
Relative change[a]	-39.0%	28.8%	37.7%

	Placebo SC	Guselkumab 100 mg SC q8w	Guselkumab 200 mg SC q4w
Endoscopic healing			
Participants with endoscopic healing at maintenance baseline	68	75	79
Participants with endoscopic healing at Week M-44	36	93	98
Relative change[a]	-47.1%	24.0%	24.1%
Histologic-endoscopic mucosal healing			
Participants with histologic-endoscopic mucosal healing at maintenance baseline	57	65	67
Participants with histologic-endoscopic mucosal healing at Week M-44	32	82	91
Relative change[a]	-43.9%	26.2%	35.8%
Histologic-endoscopic mucosal healing (alternative definition 1)			
Participants with histologic-endoscopic mucosal healing (alternative definition 1) at maintenance baseline	52	64	63
Participants with histologic-endoscopic mucosal healing (alternative definition 1) at Week M-44	30	78	89
Relative change[a]	-42.3%	21.9%	41.3%
Histologic remission			
Participants with histologic remission at maintenance baseline	102	104	101
Participants with histologic remission at Week M-44	51	111	115
Relative change[a]	-50.0%	6.7%	13.9%

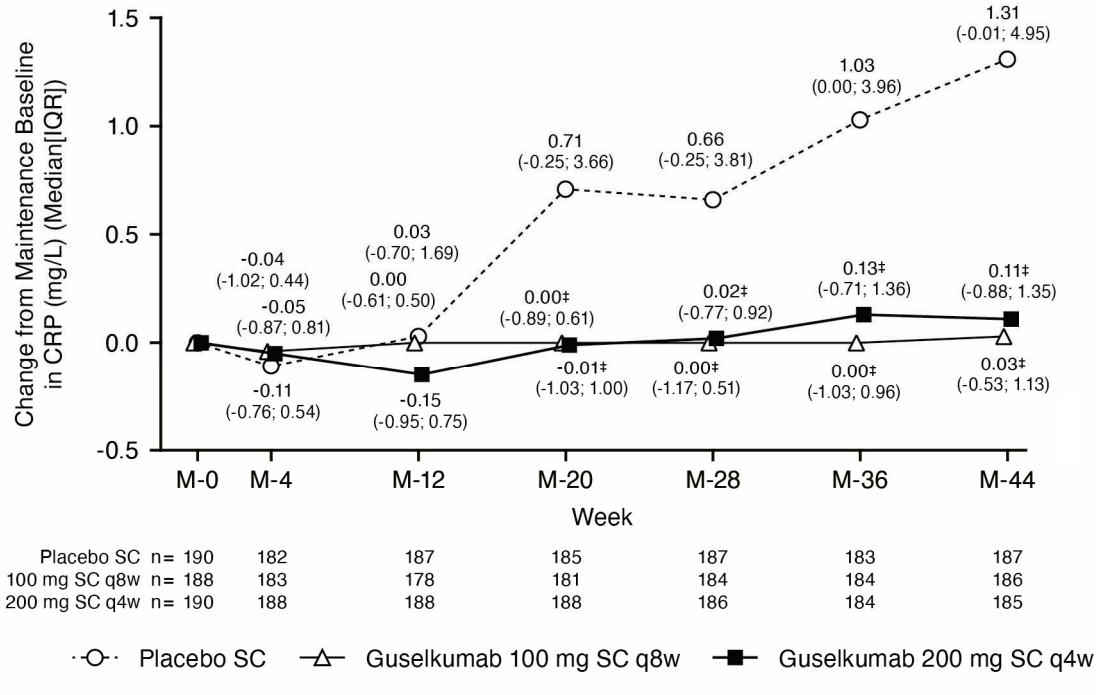
Note: Includes only participants with modified Mayo score 5-9 at induction baseline.
a The relative change was calculated as: [(Week M-44 - maintenance baseline) / maintenance baseline]*100.

Adapted from: M5.3.5.3.1/ISE/TEFKEY704

(3) 炎症バイオマーカー

グセルクマブ 200 mg SC q4w 群及び 100 mg SC q8w 群では，寛解維持試験の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は Week M-44 まで維持された（図 2.7.3-7，図 2.7.3-8）。

- 寛解導入試験のベースライン時に CRP 値が 3 mg/L 超であった被験者のうち，Week M-44 時点に CRP が 3 mg/L 以下となった被験者の割合は，プラセボ SC 群［21.4%（25/117 例）］と比較してグセルクマブ 200 mg SC q4w 群［40.4%（42/104 例）］及び 100 mg SC q8w 群［43.3%（45/104 例）］の両群で高かった。CRP が 3 mg/L 以下となった被験者の割合について，グセルクマブ 200 mg SC q4w 群及び 100 mg SC q8w 群とプラセボ SC 群との群間差は，Week M-28 時点から認められた（図 2.7.3-9）。
- 寛解導入試験のベースライン時に便中カルプロテクチン値が 250 mg/kg 超であった被験者のうち，Week M-44 時点に便中カルプロテクチン値が 250 mg/kg 以下となった被験者の割合は，プラセボ SC 群［14.9%（23/154 例）］と比較してグセルクマブ 200 mg SC q4w 群［45.3%（68/150 例）］及び 100 mg SC q8w 群［44.7%（63/141 例）］の両群で高かった（図 2.7.3-10）。



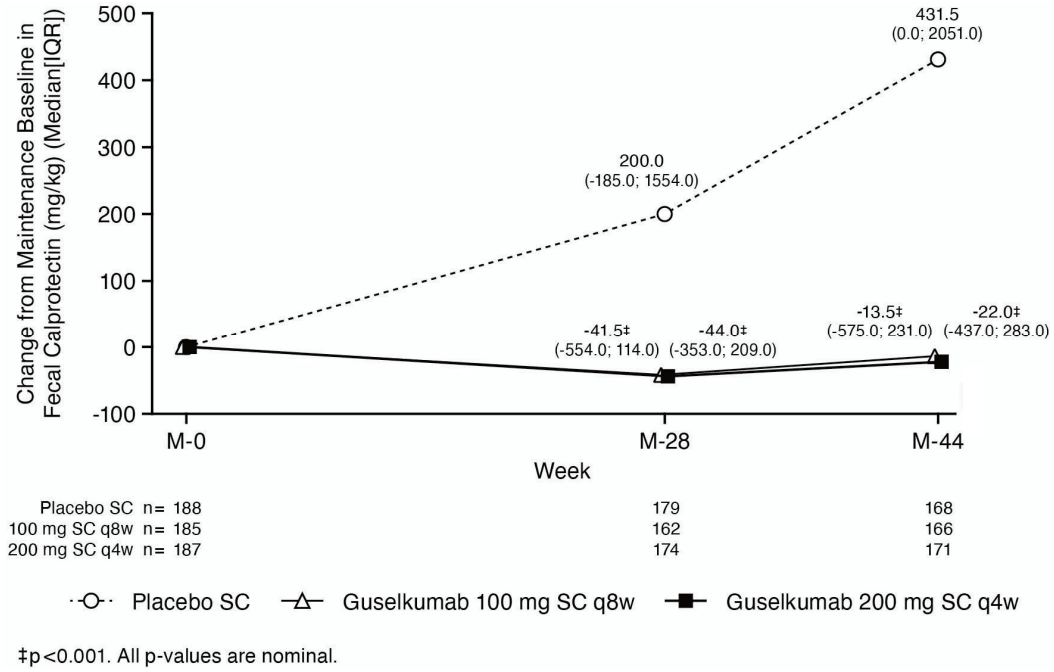
‡p<0.001. All p-values are nominal.

IQR=interquartile range

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

Adapted from: M5.3.5.1.1-4/CSR/TEFCRP601B

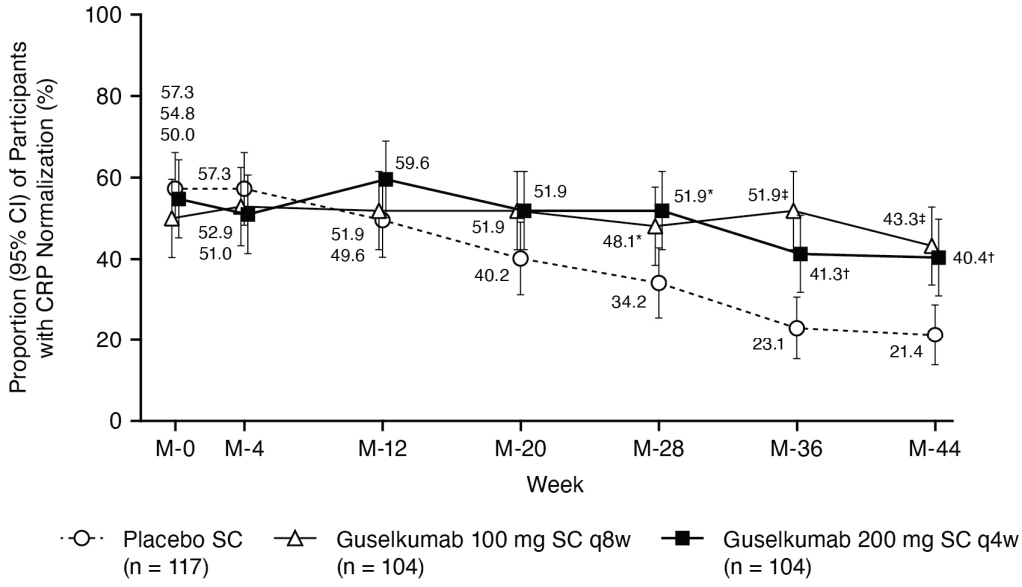
図 2.7.3-7 Median Change From Maintenance Baseline in CRP Concentration (mg/L) Through Week M-44 (CNTO1959UCO3001 Phase 3 Maintenance Study; Randomized Full Analysis Set)



IQR=interquartile range
Note: Includes only participants with a modified Mayo score of 5-9 at induction baseline.

Adapted from: M5.3.5.1.1-4/CSR/TEFFCAL601B

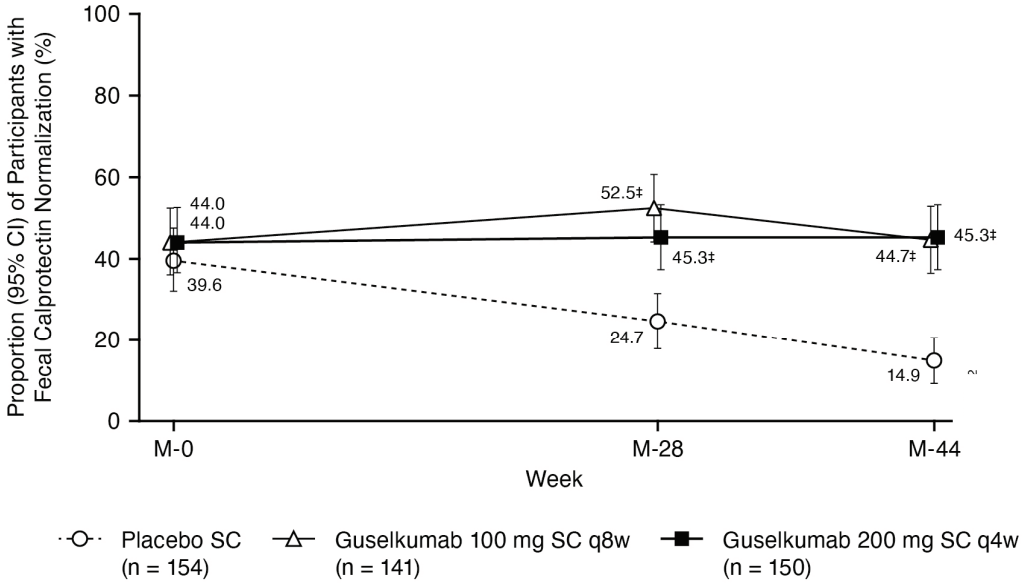
図 2.7.3-8 Median Change From Maintenance Baseline in Fecal Calprotectin Concentration (mg/kg) Through Week M-44 (CNTO1959UCO3001 Phase 3 Maintenance Study; Randomized Full Analysis Set)



*p<0.05 †p<0.01 ‡p<0.001. All p-values are nominal.
Note: Includes only participants with a modified Mayo score of 5-9 and an elevated CRP concentration (>3 mg/L) at induction baseline.

Adapted from: M5.3.5.1.1-4/CSR/TEFCRP603

図 2.7.3-9 The Proportion of Participants With Normalized CRP Concentrations Through Week M-44 Among Participants with a CRP >3 mg/L at Induction Baseline (CNTO1959UCO3001 Phase 3 Maintenance Study; Randomized Full Analysis Set)



‡p<0.001. All p-values are nominal.

Note: Includes only participants with a modified Mayo score of 5-9 and an elevated fecal calprotectin (>250 mg/kg) at induction baseline.

Adapted from: M5.3.5.1.1-4/CSR/TEFFCAL603

図 2.7.3-10 The Proportion of Participants With Normalized Fecal Calprotectin Concentrations Through Week M-44 Among Participants with a Fecal Calprotectin >250 mg/kg at Induction Baseline (CNTO1959UCO3001 Phase 3 Maintenance Study; Randomized Full Analysis Set)

(4) Week M-44 時点までの患者報告アウトカム

1) 疲労評価

- Week M-44 時点に fatigue response（寛解導入療法のベースライン時から 7 ポイント以上の改善）が認められた被験者の割合は，プラセボ SC 群と比較してグセルクマブ 200 mg SC q4w 群及び 100 mg SC q8w 群の両群で有意に高かった（$p<0.01$ 及び $p<0.001$）（表 2.7.3-4）。
- 寛解維持試験のベースライン時に認められた PROMIS Fatigue SF 7a T スコアは，グセルクマブ 200 mg SC q4w 群及び 100 mg SC q8w 群の両群では Week M-28 時点及び M-44 時点で維持され，プラセボ SC 群では増加（悪化）した（M5.3.5.1.1-4/CSR/TEFPROMIS608B）。

2) 便意切迫感及び腹痛

- 寛解維持試験のベースライン時に bowel urgency severity（IBDQ Q24）に改善（寛解導入試験のベースライン時から 2 ポイント以上改善）が認められた被験者のうち，Week M-44 時点で改善の維持が認められた被験者の割合は，プラセボ SC 群［35.8%（43/120 例）］と比較してグセルクマブ 200 mg SC q4w 群［62.7%（74/118 例）］及び 100 mg SC q8w 群［66.1%（80/121 例）］の両群で高かった（M5.3.5.1.1-4/CSR/TEFIBDQ613）。

- 寛解維持試験のベースライン時に impact of bowel urgency（IBDQ Q16）のスコアに改善（寛解導入試験のベースライン時から 2 ポイント以上改善）が認められた被験者のうち，Week M-44 時点で改善の維持が認められた被験者の割合は，プラセボ SC 群［36.9%（38/103 例）］と比較してグセルクマブ 200 mg SC q4w 群［71.4%（65/91 例）］及び 100 mg SC q8w 群［75.3%（67/89 例）］の両群で高かった（M5.3.5.1.1-4/CSR/TEFIBDQ612）。
- 寛解導入試験のベースライン時に bowel urgency severity 又は impact of bowel urgency のスコアが 6 以下の被験者のうち，Week M-44 時点に便意切迫感がなかった（IBDQ Q16=7 及び Q24=7）被験者の割合は，プラセボ SC 群［19.8%（36/182 例）］と比較してグセルクマブ 200 mg SC q4w 群［34.4%（62/180 例）］及び 100 mg SC q8w 群［31.4%（55/175 例）］の両群で高かった（M5.3.5.1.1-4/CSR/TEFIBDQ615D）。
- 寛解維持試験のベースライン時に腹痛のスコア（IBDQ Q13）に改善（寛解導入試験のベースライン時から 2 ポイント以上改善）が認められた被験者のうち，Week M-44 時点で腹痛スコアの改善の維持が認められた被験者の割合は，プラセボ SC 群［35.2%（37/105 例）］と比較してグセルクマブ 200 mg SC q4w 群［60.6%（63/104 例）］及び 100 mg SC q8w 群［69.4%（68/98 例）］の両群で高かった（M5.3.5.1.1-4/CSR/TEFIBDQ611）。
- 寛解導入試験のベースライン時に腹痛のスコアが 6 以下の被験者のうち，Week M-44 時点に腹痛が消失（IBDQ Q13=7）した被験者の割合は，プラセボ SC 群［21.1%（37/175 例）］と比較してグセルクマブ 200 mg SC q4w 群［29.2%（49/168 例）］及び 100 mg SC q8w 群［29.6%（50/169 例）］の両群で高かった（M5.3.5.1.1-4/CSR/TEFIBDQ615A）。

3）健康関連 QoL

- Week M-44 時点の IBD 特有の生活の質は，グセルクマブ 200 mg SC q4w 群及び 100 mg SC q8w 群の両群で寛解維持試験のベースライン時から改善が維持された。一方で，プラセボ SC 群では改善は維持されなかった（M5.3.5.1.1-4/CSR/Sec 5.1.4.5.2）。
- Week M-44 時点の 7 つのドメイン（うつ，不安，身体機能，疼痛による影響，疲労，睡眠障害，社会的役割及び活動への参加能力），疼痛強度スコア，MCS 及び PCS のいずれも，グセルクマブ 200 mg SC q4w 群及び 100 mg SC q8w 群の両群で寛解維持試験のベースライン時から改善が維持された。一方で，プラセボ SC 群では改善は維持されなかった（M5.3.5.1.1-4/CSR/Sec 5.1.4.5.4）。
- EQ-VAS により評価した全般的な健康状態は，グセルクマブ 200 mg SC q4w 群及び 100 mg SC q8w 群の両群で寛解維持試験のベースライン時から改善が維持された。一方で，プラセボ SC 群では改善は維持されなかった（M5.3.5.1.1-4/CSR/Sec 5.1.4.5.5）。

2.7.3.2.3.3　医療資源利用と医療経済へのグセルクマブの影響

医療経済へのグセルクマブの影響

寛解維持試験のベースライン時に認められた，WPAI-GH の変化量により評価した仕事の生産性及び日常活動の支障の改善は，グセルクマブ 200 mg SC q4w 群及び 100 mg SC q8w 群の両群では Week M-44 時点まで維持された（M5.3.5.1.1-4/CSR/Sec 5.8）。寛解維持試験のベースライン時からの overall work impairment の変化量のグセルクマブ SC 群とプラセボ SC 群との群間差（最小二乗平均値）は，Week M-44 時点でグセルクマブ 200 mg SC q4w 群で-11.4，グセルクマブ 100 mg SC q8w 群で-12.4 であった（M5.3.5.1.1-4/CSR/THEWPAI601B）。

医療資源利用

寛解維持試験でも，UC に関連した救急科受診，入院及び手術を必要とした被験者の割合は低かった（グセルクマブ SC 群を併合した 378 例のうち 0.5%，1.3%及び 0%）（M5.3.5.1.1-4/CSR/THEHOSP601）。

2.7.3.2.3.4　有効性と薬物動態

E-R 解析を用いて評価した，有効性と薬物動態の解析の結果を 2.7.3.3.5.2 項に示す。

2.7.3.2.3.5　有効性と免疫原性

抗グセルクマブ抗体の発現は，clinical remission，内視鏡的治癒，clinical remission の維持及び寛解維持試験のベースライン時からの Mayo スコアの変化量を含む複数の評価項目に対して顕著な影響を及ぼさなかった（M5.3.5.1.1-4/CSR/Sec 5.7.4）。

有効性評価項目に対する抗グセルクマブ抗体の影響は，第 3 相試験でグセルクマブ投与を受けた 334 例（IS-2 でグセルクマブ 200 mg を IV 投与され，寛解維持試験でグセルクマブ 200 mg SC q4w 又は 100 mg SC q8w を投与された被験者）のデータを併合して評価した。

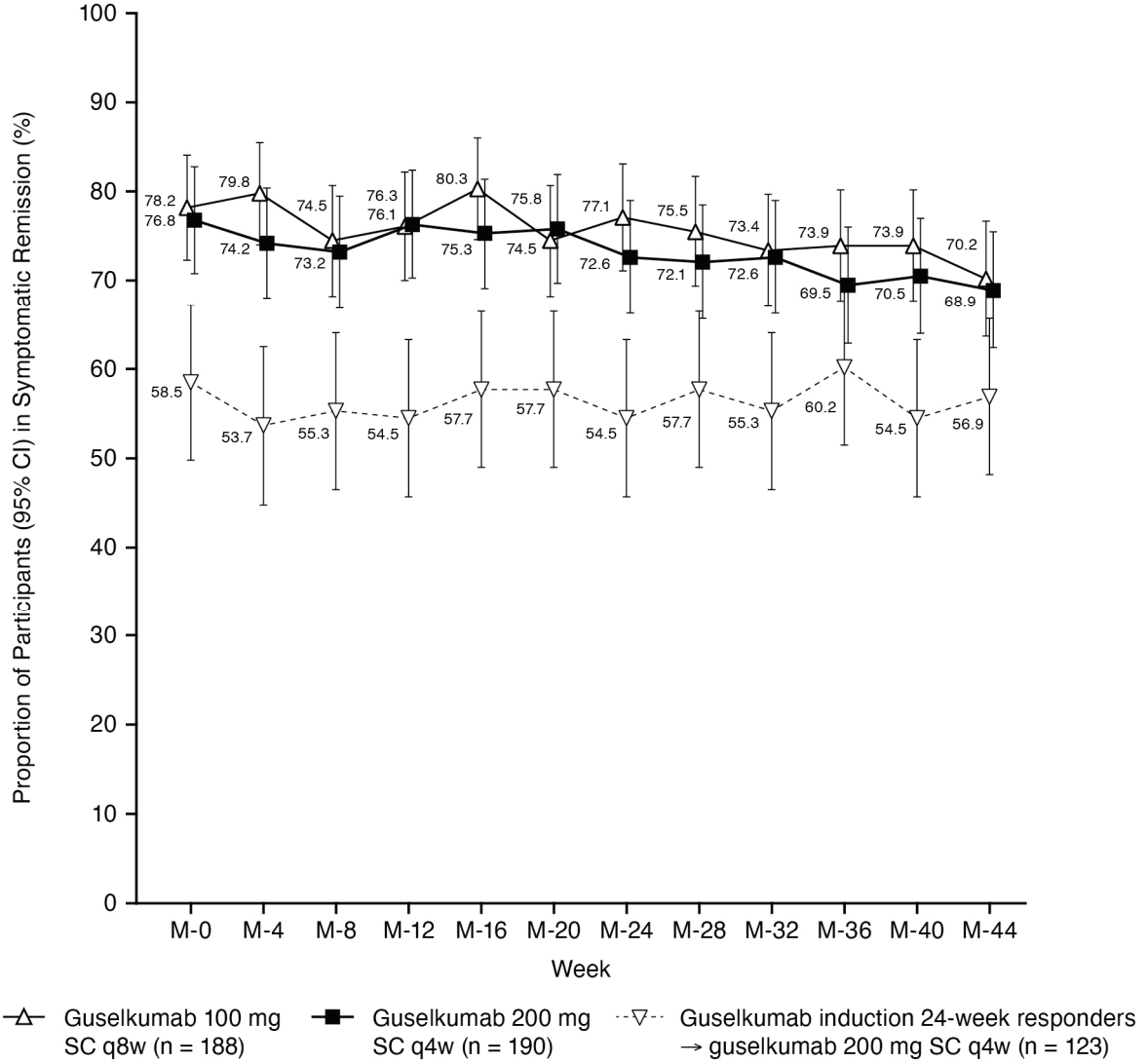
Week M-44 時点までに抗グセルクマブ抗体が陽性であった 32 例のうち，clinical remission が認められた被験者は 14 例（43.8%），clinical response が認められた被験者は 24 例（75.0%），内視鏡的治癒が認められた被験者は 15 例（46.9%）であった。Week M-44 時点までに抗グセルクマブ抗体が陰性であった 302 例のうち，clinical remission が認められた被験者は 142 例（47.0%），clinical response が認められた被験者は 229 例（75.8%），内視鏡的治癒が認められた被験者は 151 例（50.0%）であった（M2.7.2.4.1.3(2)）。

2.7.3.2.3.6　Week I-24 時点に Clinical Response が認められた被験者での有効性

IS-1 又は IS-2 でグセルクマブ IV 群に割り付けられた被験者で，Week I-24 時点に clinical response が認められ，寛解維持試験に移行した 123 例（寛解維持試験ではランダム化対象外，グセルクマブ 200 mg を SC q4w で投与）のうち，Week M-44 時点で clinical response の維持及び clinical remission が認められた被験者の割合はそれぞれ 67.5%及び 30.1%であった（M5.3.5.1.1-4/CSR/TEFKEY620）。Week I-24 時点に clinical response が認められた被験者では，Week I-12 時点で clinical response が認められグセルクマブ 200 mg SC q4w 群にランダム化された

被験者と比較して，symptomatic remission が認められた被験者の割合が数値的に低かったものの，その割合は Week M-44 まで維持され，グセルクマブ 200 mg SC q4w 群にランダム化された被験者と類似した経時的推移を示した（図 2.7.3-11）。

Week I-24 時点に clinical response が認められた被験者では，グセルクマブ 200 mg SC q4w 群にランダム化された被験者と比較して，血清中グセルクマブトラフ値（中央値）がわずかに低かった（M5.3.5.1.1-4/CSR/TPKCONC601A）。



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

Symptomatic remission is defined as a stool frequency subscore of 0 or 1 and not increased from induction baseline, and a rectal bleeding subscore of 0.

Guselkumab induction 24-Week responders are participants initially randomized to IV 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.

Adapted from: M5.3.5.1.1-4/CSR/TEFSREM611, TEFSREM603

図 2.7.3-11 Symptomatic Remission Among Guselkumab Treatment Groups Through Week M-44 (CNTO1959UCO3001 Phase 3 Maintenance Study; Randomized Full Analysis and Nonrandomized Full Analysis Sets)

2.7.3.2.3.7　用量調節

寛解維持試験の Week M-4 時点から Week M-32 時点の間に臨床的再燃が認められた被験者は，modified Mayo スコアに基づき寛解導入試験のベースライン時と比較して clinical response の消失を評価された。Clinical response の消失基準は clinical response の基準（modified Mayo スコアが寛解導入試験のベースラインから 30%以上かつ 2 以上減少するとともに，直腸出血サブスコアが 1 以上減少するか，直腸出血サブスコアが 0 又は 1 になった場合）を満たしていないことと定義した。Clinical response の消失基準に合致した被験者は，寛解維持試験の Week M-8 時点から Week M-32 時点の間に盲検下で一度だけグセルクマブ 200 mg SC q4w へ用量調節が可能とした（図 2.7.3-2）。

(1) グセルクマブ 100 mg SC q8w→グセルクマブ 200 mg SC q4w

寛解維持試験期間中に clinical response の消失基準に合致したグセルクマブ 100 mg SC q8w 群の 19 例がグセルクマブ 200 mg SC q4w に用量調節された（M5.3.5.1.1-4/CSR/TSIDS603）。Week M-12 時点の血清中グセルクマブ濃度（中央値）は，用量調節しなかった 100 mg SC q8w 群の 149 例（1.41 µg/mL）と比較して，用量調節した 14 例（0.70 µg/mL）で約 50%低かった（M5.3.5.1.1-4/CSR/TPKCONC606，TPKCONC607）。用量調節後に symptomatic response 及び symptomatic remission が認められた被験者数は，用量調節 4 週後に増加した。用量調節 12 週後では，symptomatic response が認められた被験者は 11 例（57.9%），symptomatic remission が認められた被験者は 5 例（26.3%）であった（M5.3.5.1.1-4/CSR/TEFSRES601，TEFSREM601）。グセルクマブ 100 mg SC q8w からグセルクマブ 200 mg SC q4w への用量調節後の有効性の結果は，グセルクマブトラフ値（中央値）の上昇と一致していた（用量調節前：0 73 µg/mL，用量調節後：6.51 µg/mL）（M5.3.5.1.1-4/CSR/TPKCONC608）。

(2) グセルクマブ 200 mg SC q4w→グセルクマブ 200 mg SC q4w

寛解維持試験期間中に clinical response の消失基準に合致したグセルクマブ 200 mg SC q4w 群の 30 例がみかけ上の用量調節としてグセルクマブ 200 mg SC q4w を継続投与された（M5.3.5.1.1-4/CSR/TSIDS603）。用量調節 12 週後に symptomatic response が認められた被験者は 22 例（73.3%），symptomatic remission が認められた被験者は 12 例（40.0%）であった（M5.3.5.1.1-4/CSR/TEFSRES601，TEFSREM601）。グセルクマブ 200 mg SC q4w 群の被験者では，血清中グセルクマブ濃度は clinical response の消失基準に合致しなかった被験者と合致した被験者で同様であった（M5.3.5.1.1-4/CSR/Sec 5.3.2.1.2.2）。

(3) 投与中断後にグセルクマブ投与を再開した被験者：プラセボ SC→グセルクマブ 200 mg SC q4w

寛解維持試験でプラセボ SC 群にランダム化された被験者のうち，clinical response の消失基準に合致した被験者は，Week M-8 時点から Week M-32 時点の間にグセルクマブ 200 mg SC q4w の投与を可能とした。これにより，グセルクマブ IV 投与に対して clinical response が認められた後

にグセルクマブの投与を中断した被験者において，グセルクマブ 200 mg SC q4w の用法用量で投与を再開したときの有効性を評価することが可能であった。

プラセボ SC 群では，最も早い被験者で Week M-8 時点，最も遅い被験者で Week M-32 時点に 200mg SC q4w への用量調節を行った（M5.3.5.1.1-4/CSR/TSIDS603）。Clinical response の消失基準に合致したプラセボ SC 群の 69 例のうち，symptomatic response 及び symptomatic remission が認められた被験者数は，グセルクマブ 200 mg SC q4w への用量調節 4 週後に増加した。グセルクマブ投与再開 12 週後では，symptomatic response が認められた被験者は 62 例（89.9%），symptomatic remission が認められた被験者は 44 例（63.8%）であった（M5.3.5.1.1-4/CSR/TEFSRES601，TEFSREM601）。

2.7.3.2.3.8　治療方針ストラテジーに基づいて用量調節を取り扱った解析

治療方針ストラテジーに基づいて用量調節を取り扱った解析では，Week M-44 時点に主要評価項目及び重要な副次評価項目（fatigue response を除く）を達成した被験者の割合は，グセルクマブ 100 mg SC q8w 群（clinical response の消失基準に合致した場合にグセルクマブ 200 mg SC q4w へ用量調節した被験者を含む）と比較して，グセルクマブ 200 mg SC q4w 群（みかけ上の用量調節も含む）で高かった（M5.3.5.1.1-4/CSR/Sec 5.1.4.7）。

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

寛解導入試験（IS-1 及び IS-2）と寛解維持試験は，疾患の治療段階が異なるため試験間の比較は行わなかった。IS-1 及び IS-2 から得られた有効性の結果は，同じ治療段階及び類似した試験デザインであったため併せて表示する。

2.7.3.3.1　試験対象集団

UCO3001 試験の 3 試験において，ランダム化された被験者の寛解導入試験のベースライン時の人口統計学的特性，UC の疾患特性，UC に関連する併用薬及び UC に関連する前治療歴の要約を表 2.7.3-6 に示す。

表 2.7.3-6 Summary of Induction Baseline Demographics, UC Disease Characteristics, and UC-related Concomitant Medications and Medication History (CNTO1959UCO3001)

	Induction Study 1 (Phase 2b)	Induction Study 2 (Phase 3)	Maintenance (Phase 3)
Analysis set: Full	313	701	568
Demographic Characteristics			
Median Age (years)	39.0	39.0	39.0
≥65 years	6.4%	5.8%	6.2%
Sex			
Female	40.9%	43.1%	45.2%
Male	59.1%	56.9%	54.8%

	Induction Study 1 (Phase 2b)	Induction Study 2 (Phase 3)	Maintenance (Phase 3)
Analysis set: Full	313	701	568
Region			
Asia	22.7%	20.3%	19.0%
Eastern Europe	48.9%	42.2%	48.4%
Rest of World	28.4%	37.5%	32.6%
Latin America	1.3%	6.0%	4.4%
North America	5.1%	5.0%	5.1%
Western Europe	19.5%	16.0%	16.0%
Other	2.6%	10.6%	7.0%
Race			
American Indian or Alaskan Native	0	0.1%	0
Asian	23.6%	21.4%	20.4%
Black or African American	1.0%	1.0%	1.1%
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0.3%	0.2%
White	71.6%	72.5%	73.2%
Multiple	0.3%	0.1%	0.2%
Not reported	3.5%	4.6%	4.9%
Ethnicity			
Hispanic or Latino	4.2%	6.7%	4.9%
Not Hispanic or Latino	91.7%	86.6%	88.7%
Not reported	4.2%	6.7%	6.3%
Median weight (kg)	69.90	70.60	70.00
Median height (cm)	170.00	170.10	170.05
UC disease characteristics			
Median UC disease duration (years)	5.80	5.31	5.39
Extent of UC disease			
Limited to left side of colon	51.1%	52.2%	54.8%
Extensive	48.9%	47.8%	45.2%
Mean modified Mayo score	7.0	6.9	6.9
Severity of UC disease			
Moderate (modified Mayo score of 5-6)	30.4%	35.5%	36.1%
Severe (modified Mayo score of 7-9)	69.6%	64.5%	63.9%
Severity of endoscopy subscore			
Moderate (endoscopy subscore=2)	30.0%	32.1%	33.6%
Severe (endoscopy subscore=3)	70.0%	67.9%	66.4%
Median CRP (mg/L)	4.6	4.2	3.9
Abnormal CRP (>3 mg/L)	62.7%	58.8%	57.8%
Median fecal calprotectin (mg/kg)	1,564.0	1,641.0	1,605.0
Abnormal fecal calprotectin (>250 mg/kg)	89.5%	89.6%	87.9%
Median albumin (g/L)	43.0	43.0	43.0
UC-related concomitant medication	90.4%	87.3%	87.7%
Oral corticosteroid use	39.9%	43.1%	40.0%
Budesonide	6.1%	7.0%	5.6%
Beclomethasone dipropionate	0.6%	1.1%	0.9%
Corticosteroid use (excl. budesonide and beclomethasone dipropionate)	33.9%	35.1%	33.8%
Immunomodulatory drugs	22.0%	20.8%	22.2%
6-MP/AZA	21.7%	19.7%	21.5%
Methotrexate	0.3%	1.1%	0.7%
Oral aminosalicylates	77.3%	72.5%	77.1%

	Induction Study 1 (Phase 2b)	Induction Study 2 (Phase 3)	Maintenance (Phase 3)
Analysis set: Full	313	701	568
UC-related medication history			
Participants with inadequate response, intolerance, or dependence to corticosteroids and/or 6-MP/AZA	93.3%	93.2%	93.8%
Participants without ADT failure	52.7%	50.9%	57.7%
ADT-naïve[a]	93.3%	95.0%	94.2%
ADT-experienced, without documented failure[a]	6.7%	5.0%	5.8%
Participants with ADT-failure	47.3%	49.1%	42.3%
At least one anti-TNF[b]	89.9%	87.5%	87.9%
Vedolizumab[b]	52.7%	54.1%	49.2%
Tofacitinib[b]	20.9%	18.0%	20.0%
1 ADT class[b]	50.7%	52.6%	57.5%
anti-TNF only[b]	41.2%	41.0%	46.3%
Vedolizumab only[b]	6.8%	9.9%	9.6%
Tofacitinib only[b]	2.7%	1.7%	1.7%
≥2 ADT classes[b]	49.3%	47.4%	42.5%
2 ADT classes[b]	35.1%	35.2%	27.9%
3 ADT classes[b]	14.2%	12.2%	14.6%

Notes: Baseline summaries are based on values at induction baseline.
Note: The primary analysis population includes only participants with modified Mayo score of 5-9 at induction baseline.
a Denominator is participants without a history of ADT failure.
b Denominator is participants with a history of ADT failure.

Adapted from M5.3.5.3.1/ISE/TSIDEM703, M5.3.5.1.1-1/CSR/TSIDEM301A, TSIDEM302A, TSICM301A, TSIMH304A, TSIMH305A, TSIDEM304A; M5.3.5.1.1-3/CSR/TSIDEM501A, TSIDEM502A, TSICM501A, TSIMH504A, TSIMH505A; M5.3.5.1.1-4/CSR/TSIDEM601A, TSIDEM603A, TSICM601A, TSIMH604A, TSIMH605A

2.7.3.3.2 寛解導入試験での有効性の比較

2.7.3.3.2.1 主要評価項目及び主な副次評価項目

グセルクマブ IV 導入投与の有効性の結果は寛解導入試験間で一致していた。IS-1 及び IS-2 ともに，主要評価項目及び主な副次評価項目を達成した被験者の割合は，プラセボ IV 群と比較してグセルクマブ 200 mg IV 群で高かった（表 2.7.3-7）。

表 2.7.3-7 Number of Participants Who Achieved Key Efficacy Endpoints
(CNTO1959UCO3001 Induction 1 and Induction 2 Studies; Full Analysis Set)

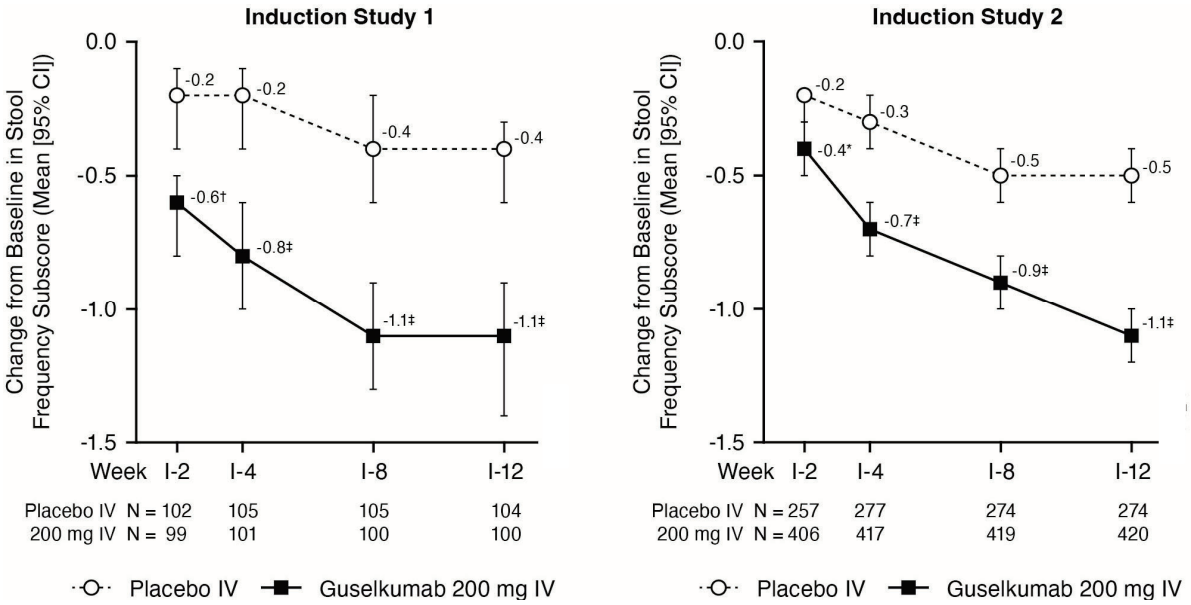
	Induction Study 1 (Phase 2b)		Induction Study 2 (Phase 3)	
	Placebo IV	Guselkumab 200 mg IV	Placebo IV	Guselkumab 200 mg IV
Analysis set: Full	105	101	280	421
Phase 3 Primary Endpoint				
Clinical remission at Week I-12	10 (9.5%)	26 (25.7%)†	22 (7.9%)	95 (22.6%)‡
Phase 3 Major Secondary Endpoints				
Symptomatic remission at Week I-12	21 (20.0%)	50 (49.5%)‡	58 (20.7%)	210 (49.9%)‡
Endoscopic healing at Week I-12	13 (12.4%)	31 (30.7%)†	31 (11.1%)	113 (26.8%)‡
Clinical response at Week I-12	29 (27.6%)	62 (61.4%)‡	78 (27.9%)	259 (61.5%)‡
Symptomatic remission at Week I-4	5 (4.8%)	18 (17.8%)†	36 (12.9%)	95 (22.6%)‡
IBDQ remission at Week I-12	28 (26.7%)	53 (52.5%)‡	83 (29.6%)	216 (51.3%)‡
Histologic-endoscopic mucosal healing at Week I-12	9 (8.6%)	21 (20.8%)*	21 (7.5%)	99 (23.5%)‡
Fatigue response at Week I-12	31 (29.5%)	45 (44.6%)*	60 (21.4%)	173 (41.1%)‡
Symptomatic remission at Week I-2	4 (3.8%)	10 (9.9%)	26 (9.3%)	51 (12.1%)
Endoscopic normalization at Week I-12	7 (6.7%)	18 (17.8%)*	14 (5.0%)	63 (15.0%)‡
Other Key Endpoints				
Histologic healing at Week I-12	23 (21.9%)	40 (39.6%)†	60 (21.4%)	189 (44.9%)‡
Histologic remission at Week I-12	19 (18.1%)	35 (34.7%)†	52 (18.6%)	168 (39.9%)‡

‡p<0.001; †p<0.01; *p<0.05. p-values were based on the Cochran-Mantel-Haenszel chi-square test.
Note: Includes only participants with a modified Mayo score of 5-9 at induction baseline.
For IS-1, only the primary endpoint, clinical response at Week I-12 was multiplicity controlled**; all other p-values are nominal**.
For IS-2, the primary and major secondary endpoints were multiplicity controlled; **p-values reported for endoscopic normalization and other key endpoints at Week I-12 are nominal**.

Adapted from: M5.3.5.1.1-1/CSR/TEFCREM301, TEFSREM301, TEFENDO301, TEFCRES301, TEFIBDQ304, TEFMUCO301, TEFSREM304, TEFPROMIS305, TEFENDN301, TEFHIST301, TEFHREM301; M5.3.5.1.1-3/CSR/TEFCREM501, TEFSREM501, TEFENDO501, TEFCRES501, TEFIBDQ501, TEFMUCO501, TEFPROMIS501, TEFENDN501, TEFHIST501, TEFHREM501

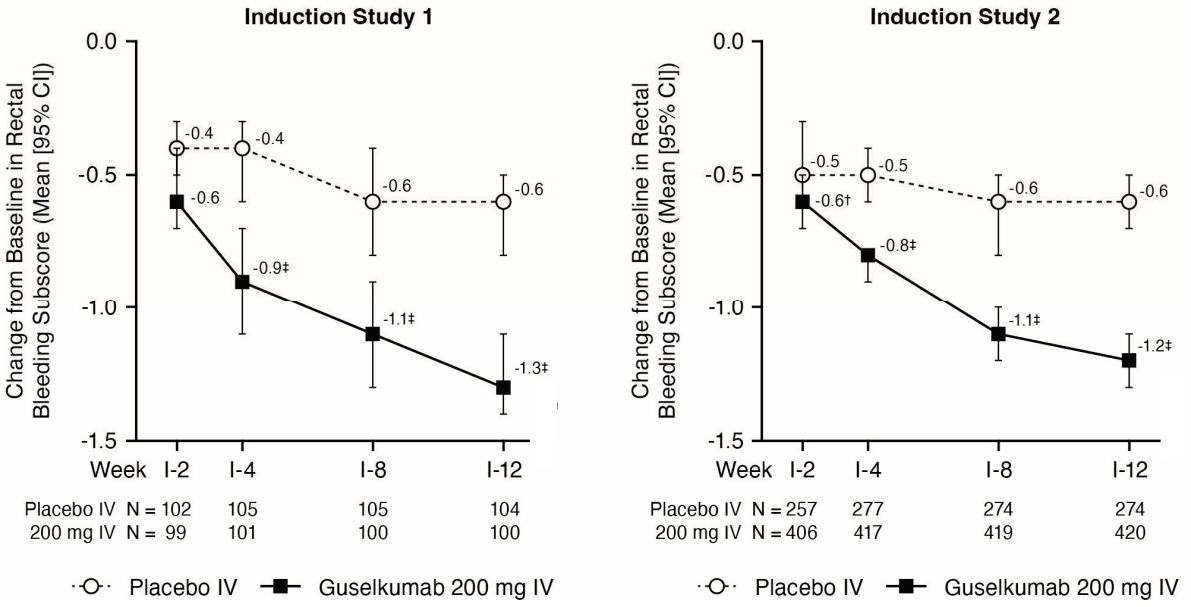
2.7.3.3.2.2 症状の経時的改善

排便回数サブスコア及び直腸出血サブスコアのベースライン時からの減少（図 2.7.3-12, 図 2.7.3-13），symptomatic response が認められた被験者の割合（事後解析：図 2.7.3-14），symptomatic remission が認められた被験者の割合（図 2.7.3-15），排便回数サブスコアが正常化又はほぼ正常化した被験者の割合（図 2.7.3-16），直腸出血が消失した被験者の割合（図 2.7.3-17）は，IS-1 及び IS-2 のいずれでも Week I-2 又は Week I-4 からグセルクマブ 200 mg IV 群とプラセボ IV 群との差が認められ，Week I-12 まで経時的に増加した。



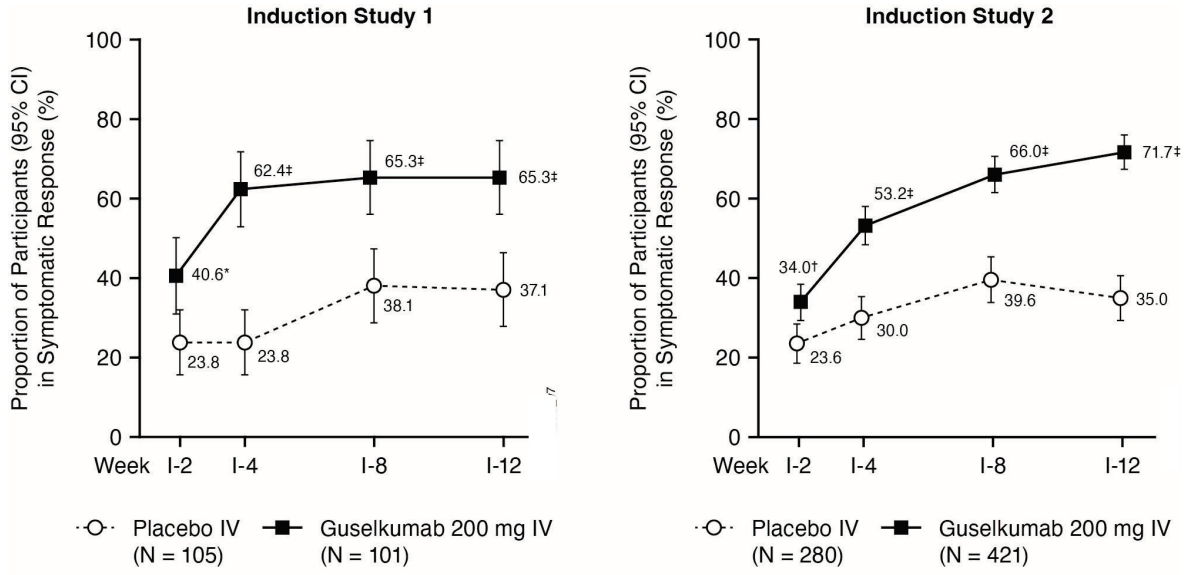
‡p<0.001; †p<0.01; *p<0.05. All p-values are nominal.
Note: Includes only participants with a modified Mayo score of 5-9 at induction baseline.
Adapted from: M5.3.5.1.1-1/CSR/TEFMAYO304, M5.3.5.1.1-3/CSR/TEFMAYO504

図 2.7.3-12 Change From Baseline in Stool Frequency Subscore Through Week I-12
(CNTO1959UCO3001 Induction Study 1 and Induction Study 2; Full Analysis Set)



‡p<0.001; †p<0.01; *p<0.05. All p-values are nominal.
Note: Includes only participants with a modified Mayo score of 5-9 at induction baseline.
Adapted from: M5.3.5.1.1-1/CSR/TEFMAYO304, M5.3.5.1.1-3/CSR/TEFMAYO504

図 2.7.3-13 Change From Baseline in Rectal Bleeding Subscore Through Week I-12
(CNTO1959UCO3001 Induction Study 1 and Induction Study 2; Full Analysis Set)



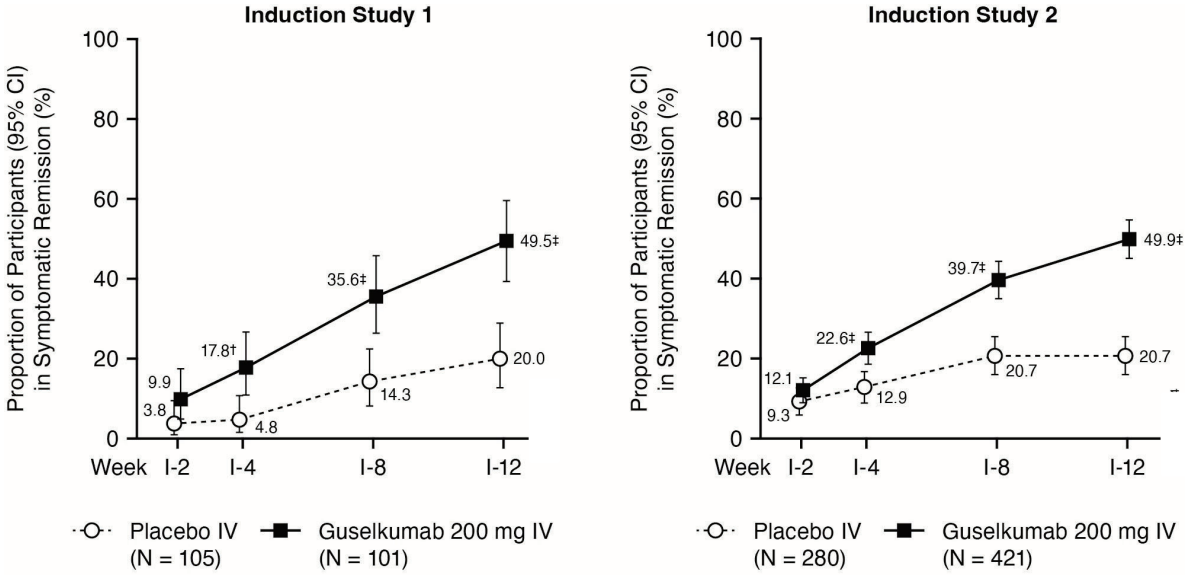
All p-values are nominal: *p<0.05 †p<0.01 ‡p<0.001

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

Symptomatic response is defined a decrease from induction baseline in the symptomatic Mayo score by ≥30% and ≥1 point, with either a ≥1-point decrease from induction baseline in the rectal bleeding subscore or a rectal bleeding subscore of 0 or 1. The symptomatic Mayo score is defined as the sum of the stool frequency and the rectal bleeding subscores.

Adapted from: 表 2.7.3-付録-13; M5.3.5.1.1-3/CSR/TEFSRES501

図 2.7.3-14 Symptomatic Response Over Time Through Week I-12 (CNTO1959UCO3001 Induction Study 1 and Induction Study 2; Full Analysis Set)



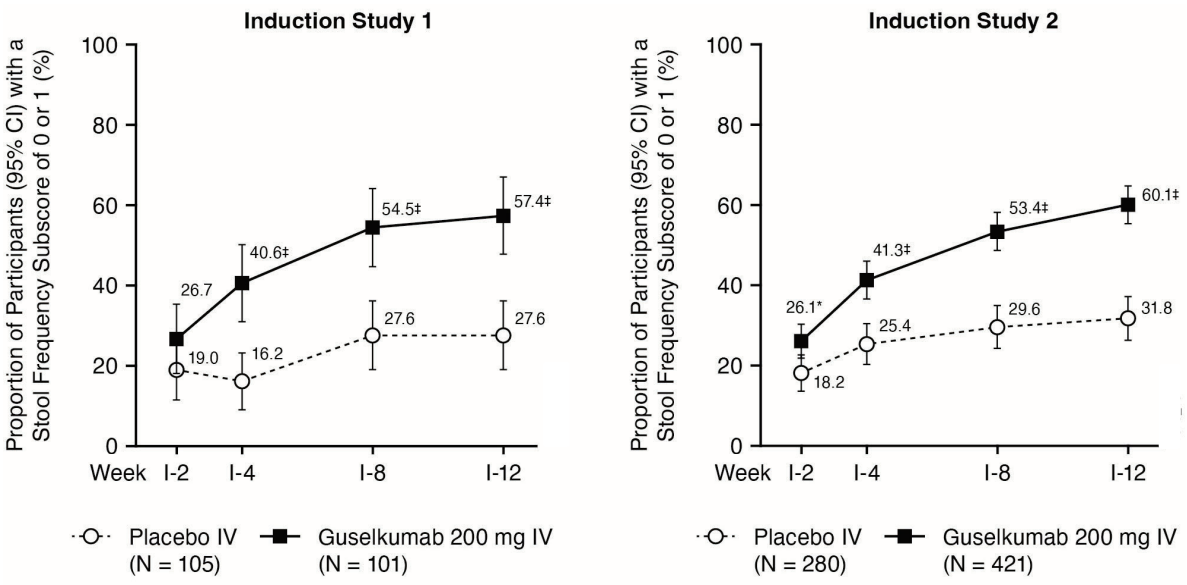
‡p<0.001; †p<0.01; *p<0.05. All p-values are nominal except Induction Study 2 at Weeks I-2, I-4, and I-12.

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

Symptomatic remission is defined as a stool frequency subscore of 0 or 1 and not increased from induction baseline, and a rectal bleeding subscore of 0.

Adapted from: M5.3.5.1.1-1/TEFSREM301, TEFSREM304, M5.3.5.1.1-3/TEFSREM501, TEFSREM505

図 2.7.3-15 Symptomatic Remission Over Time Through Week I-12 (CNTO1959UCO3001 Induction Study 1 and Induction Study 2; Full Analysis Set)

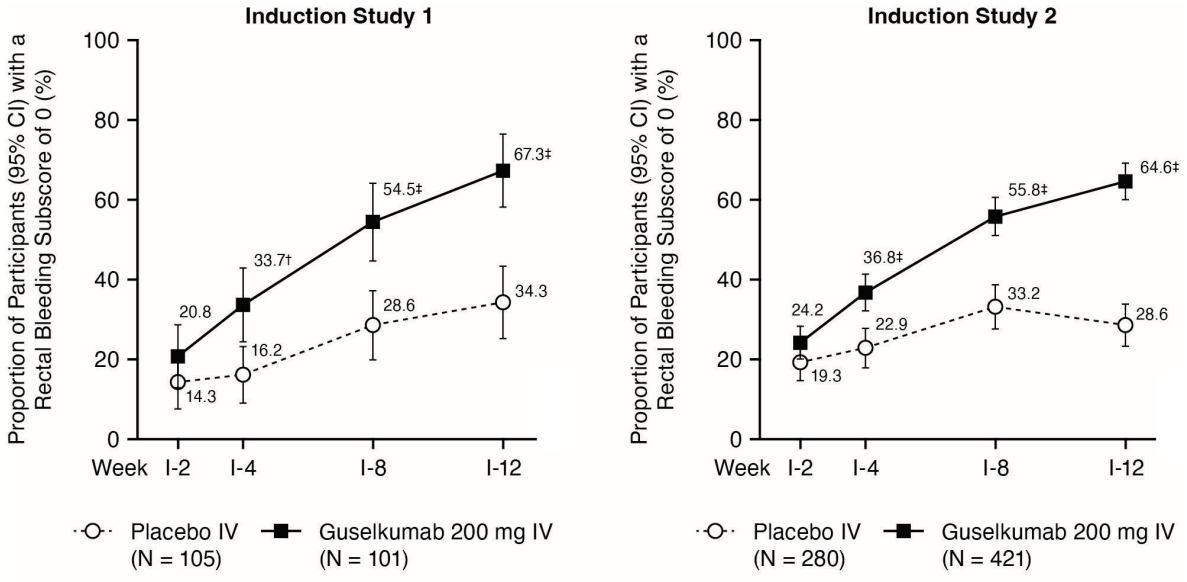


‡p<0.001 †p<0.01 *p<0.05. All p-values are nominal.

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

Adapted from: M5.3.5.1.1-1/TEFMAYO309, M5.3.5.1.1-3/TEFMAYO509

図 2.7.3-16 Proportion of Participants With a Stool Frequency Subscore of 0 or 1 Through Week I-12 (CNTO1959UCO3001 Induction Study 1 and Induction Study 2; Full Analysis Set)



‡p<0.001 †p<0.01 *p<0.05. All p-values are nominal.

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

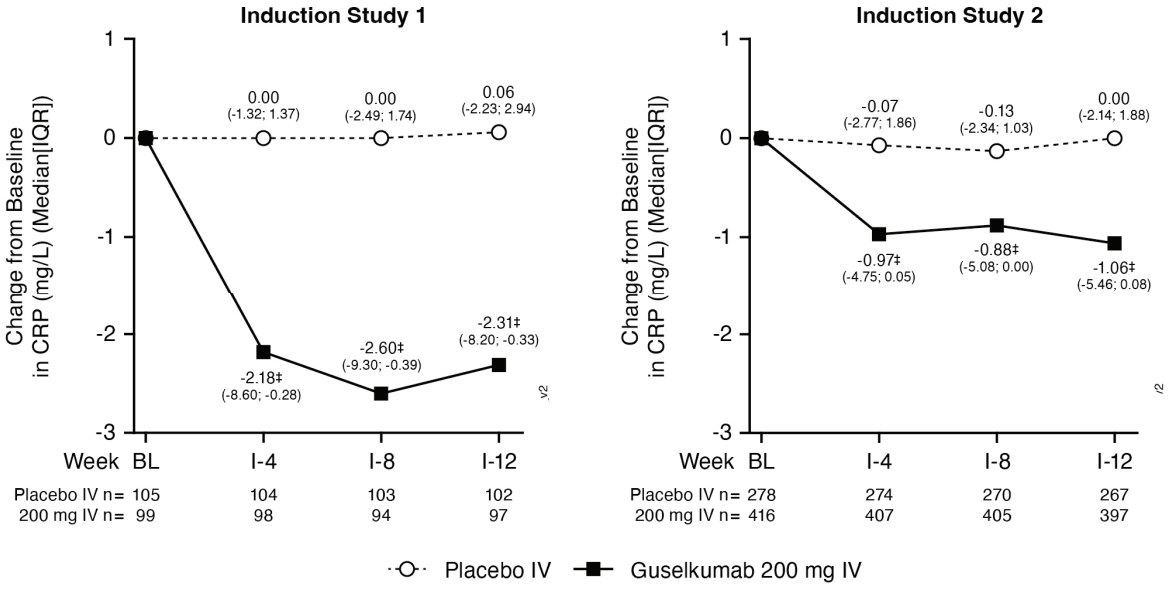
Adapted from: M5.3.5.1.1-1/TEFMAYO308, M5.3.5.1.1-3/TEFMAYO508

図 2.7.3-17 Proportion of Participants With a Rectal Bleeding Subscore of 0 Through Week I-12 (CNTO1959UCO3001 Induction Study 1 and Induction Study 2; Full Analysis Set)

2.7.3.3.2.3　炎症バイオマーカー

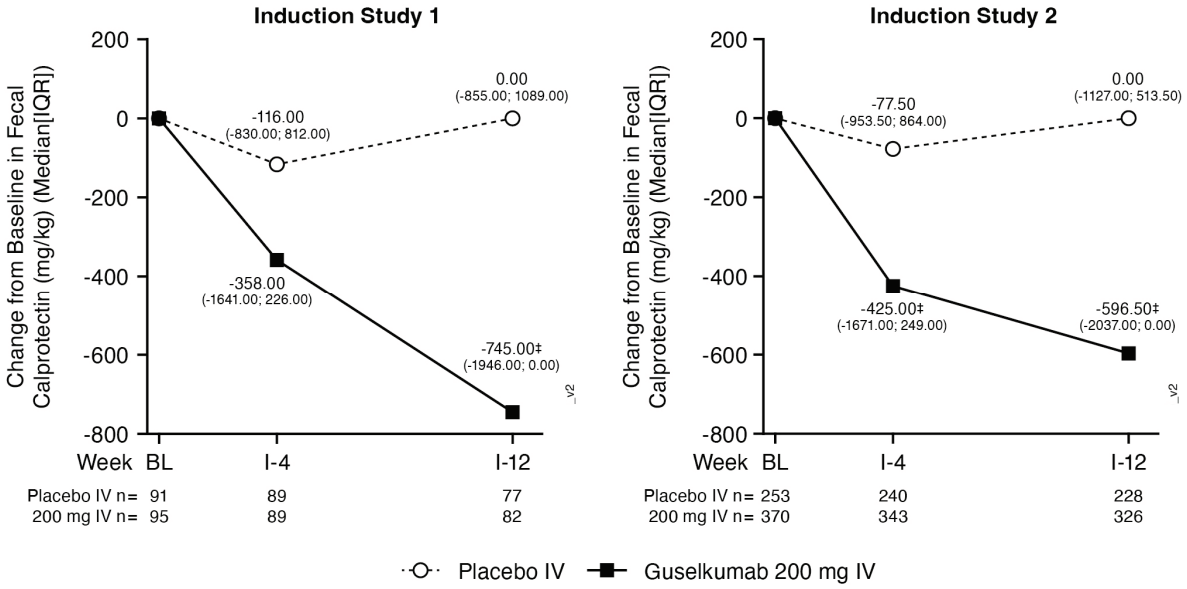
寛解導入試験のベースライン時に，IS-1 及び IS-2 いずれでも半数以上の被験者が CRP 高値（3 mg/L 超：IS-1 が 62.7%及び IS-2 が 58.8%，以下同順）及び便中カルプロテクチン高値（250 mg/kg 超：89.5%及び 89.6%）であった（表 2.7.3-6）。グセルクマブ 200 mg IV 導入投与後，ベースライン時の CRP 高値が認められた被験者の 40%超（50.8%及び 40.3%）及び便中カルプロテクチン高値が認められた被験者の約 30%（34.1%及び 29.4%）の被験者で，Week I-12 時点に CRP 値が 3 mg/L 以下，便中カルプロテクチン値が 250 mg/kg 以下に減少した（M5.3.5.1.1-1/CSR/TEFCRP303，TEFFCAL303，M5.3.5.1.1-3/CSR/TEFCRP503，TEFFCAL503）。

グセルクマブ 200 mg IV 群とプラセボ IV 群の群間差は，IS-1 及び IS-2 ともに Week I-4 時点から認められ，Week I-12 時点まで拡大した（図 2.7.3-18，図 2.7.3-19）。



IQR=interquartile range
‡ p<0.001; †p<0.01; *p<0.05. All p-values are nominal.
Note: Includes only participants with a modified Mayo score of 5-9 at induction baseline.
Adapted from: M5.3.5.1.1-1/CSR/TEFCRP301, M5.3.5.1.1-3/CSR/TEFCRP501

図 2.7.3-18 Median Change From Baseline in CRP Concentration (mg/L) Through Week I-12 (CNTO1959UCO3001 Induction Study 1 and Induction Study 2; Full Analysis Set)



IQR=interquartile range
‡ p<0.001; †p<0.01; *p<0.05. All p-values are nominal.
Note: Includes only participants with a modified Mayo score of 5-9 at induction baseline.
Adapted from: M5.3.5.1.1-1/CSR/TEFFCAL301, M5.3.5.1.1-3/CSR/TEFFCAL501

図 2.7.3-19 Median Change From Baseline in Fecal Calprotectin Concentration (mg/kg) Through Week I-12 (CNTO1959UCO3001 Induction Study 1 and Induction Study 2; Full Analysis Set)

2.7.3.3.2.4　患者報告アウトカム

グセルクマブ 200 mg IV 導入投与による Week I-12 の PROMIS Fatigue SF 7a T スコアの改善は，IS-1 及び IS-2 でおおむね一貫していた（表 2.7.3-付録-14，2.7.3.2.2.2(3)）。導入投与後，Week I-12 時点の疲労，健康関連 QoL，患者報告の消化器系の症状及び UC 重症度に臨床的に意味のある改善が報告された。

Week I-12 時点に fatigue response が認められた被験者の割合は，プラセボ IV 群（IS-1：29.5%，IS-2：21.4%，以下同順）と比較してグセルクマブ 200 mg IV 群（44.6%，41.1%）で高かった。Week I-12 時点に IBDQ remission が認められた被験者の割合は，プラセボ IV 群（26.7%，29.6%）と比較してグセルクマブ 200 mg IV 群（52.5%，51.3%）で高かった（表 2.7.3-7）。

2.7.3.3.2.5　医療資源利用と医療経済へのグセルクマブの影響

IS-1 及び IS-2 のいずれでも，プラセボ IV 群と比較して，グセルクマブ 200 mg IV 群で一貫して医療資源利用が減少し，医療経済に関する指標で改善がみられた（M5.3.5.1.1-1/CSR/THEHOSP301，THEWPAI301，M5.3.5.1.1-3/CSR/THEHOSP501，THEWPAI501）。

2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較

2.7.3.3.3.1　寛解導入試験 2

グセルクマブ 200 mg IV 群の主要評価項目の部分集団解析の結果は，部分集団間でおおむね一貫していた（M5.3.5.1.1-3/CSR/Sec 5.1.2.1.2）。

(1) ADT-Failure Status

IS-2 では，ADT-failure status 別（ADT-failure，ADT non-failure 又は ADT naïve）の部分集団解析の結果は，主要解析集団の結果と一貫していた。ADT-failure，ADT non-failure 及び ADT naïve の部分集団において，グセルクマブ 200 mg IV 群の主要評価項目及び重要な副次評価項目を達成した被験者の割合は，プラセボ IV 群と比較して高かった。主要評価項目及び重要な副次評価項目を達成した被験者の割合は，プラセボ IV 群及びグセルクマブ 200 mg IV 群ともに ADT-failure の部分集団と比較して，ADT non-failure 及び ADT naïve の部分集団で高かった。ADT non-failure の部分集団の結果は ADT naïve の部分集団と一致していた（表 2.7.3-8）。

IS-1 での部分集団でも同様の傾向がみられた（M5.3.5.1.1-1/CSR/TEFKEY301A, TEFKEY301B）。

表 2.7.3-8 Key Efficacy Endpoints by Baseline ADT-failure Status (CNTO1959UCO3001 Phase 3 Induction Study 2; Full Analysis Set)

	ADT-naïve		ADT-nonfailure		ADT-failure	
	Placebo IV	Guselkumab 200 mg IV	Placebo IV	Guselkumab 200 mg IV	Placebo IV	Guselkumab 200 mg IV
N	137	202	144	213	136	208
Clinical remission at Week I-12 (primary endpoint)	16 (11.7%)	64 (31.7%)‡	17 (11.8%)	69 (32.4%)‡	5 (3.7%)	26 (12.5%)†
Symptomatic remission at Week I-12	36 (26.3%)	122 (60.4%)‡	39 (27.1%)	130 (61.0%)‡	19 (14.0%)	80 (38.5%)‡
Endoscopic healing at Week I-12	23 (16.8%)	77 (38.1%)‡	24 (16.7%)	82 (38.5%)‡	7 (5.1%)	31 (14.9%)†
Clinical response at Week I-12	48 (35.0%)	144 (71.3%)‡	51 (35.4%)	152 (71.4%)‡	27 (19.9%)	107 (51.4%)‡
Symptomatic remission at Week I-4	23 (16.8%)	63 (31.2%)†	25 (17.4%)	64 (30.0%)†	11 (8.1%)	31 (14.9%)
IBDQ remission at Week I-12	47 (34.3%)	126 (62.4%)‡	50 (34.7%)	134 (62.9%)‡	33 (24.3%)	82 (39.4%)†
Histologic-endoscopic mucosal healing at Week I-12	15 (10.9%)	66 (32.7%)‡	15 (10.4%)	71 (33.3%)‡	6 (4.4%)	28 (13.5%)†
Fatigue response at Week I-12	40 (29.2%)	84 (41.6%)*	42 (29.2%)	93 (43.7%)†	18 (13.2%)	80 (38.5%)‡
Symptomatic remission at Week I-2	17 (12.4%)	35 (17.3%)	19 (13.2%)	35 (16.4%)	7 (5.1%)	16 (7.7%)
Endoscopic normalization at Week I-12	10 (7.3%)	42 (20.8%)‡	11 (7.6%)	45 (21.1%)‡	3 (2.2%)	18 (8.7%)*

‡p<0.001; †p<0.01; *p≤0.05. The p-values were based on the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) chi-square test, stratified by concomitant use of corticosteroids at baseline (Yes/No).
Note: Includes only subjects with a modified Mayo score of 5-9 at induction baseline.

Adapted from M5.3.5.1.1-3/CSR/TEFKEY501A, TEFKEY501B, TEFKEY501D

2.7.3.3.3.2　寛解維持試験

グセルクマブ 200 mg SC q4w 群及び 100 mg SC q8w 群のいずれでも，Week M-44 時点に clinical remission が認められた被験者の割合は，寛解導入試験及び寛解維持試験のベースライン時の疾患特性により定義した部分集団間でおおむね一貫していた（M5.3.5.1.1-4/CSR/Sec 5.1.2.2）。

ADT-failure status 別，CRP 濃度別，便中カルプロテクチン濃度別及び UC の病変範囲別のいずれの部分集団でも，主要評価項目及び重要な副次評価項目については，グセルクマブ 100 mg SC q8w 群と比較して，グセルクマブ 200 mg SC q4w 群で数値的に高かった。

(1) ADT-Failure Status

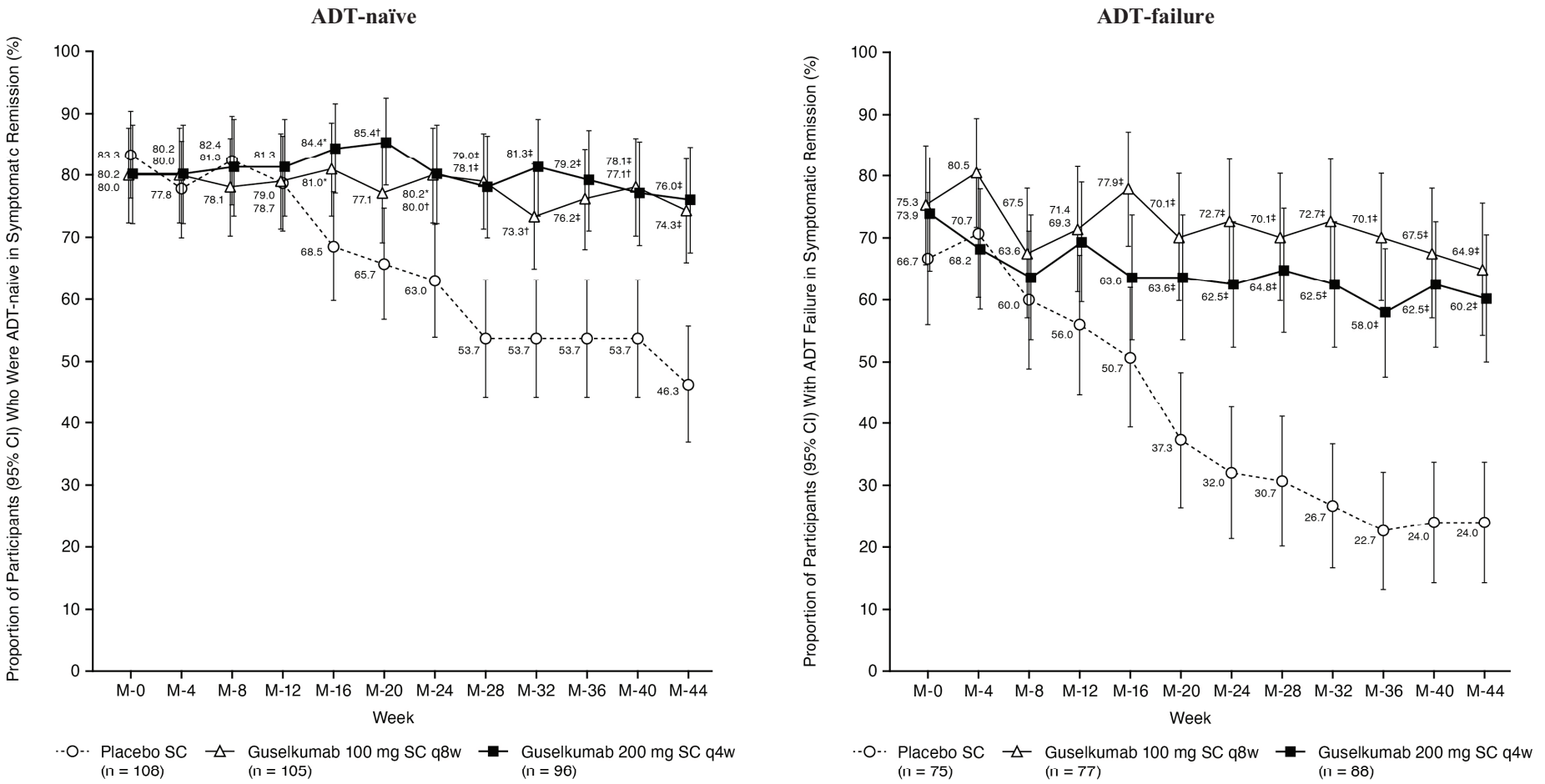
- 主要解析集団 568 例において，ADT-failure の被験者は 240 例，ADT naïve を含む ADT non-failure 及び ADT naïve の被験者はそれぞれ 328 例及び 309 例であった（M5.3.5.1.1-4/CSR/TSIMH605A）。
- ADT-failure，ADT non-failure 及び ADT naïve の部分集団において，Week M-44 時点に主要評価項目，重要な副次評価項目及びその他の主な評価項目（symptomatic remission の経時的推移も含む）を達成した被験者の割合は，プラセボ SC 群と比較してグセルクマブ 200 mg SC q4w 群及び 100 mg SC q8w 群の両群で高かった（表 2.7.3-9，図 2.7.3-20）（M5.3.5.1.1-4/CSR/Sec 5.1.4.1.5.1）。
- プラセボ SC 群，グセルクマブ 200 mg SC q4w 群及び 100 mg SC q8w 群のいずれでも，主な評価項目を達成した被験者の割合は，ADT-failure の部分集団と比較して ADT naïve 及び ADT non-failure の部分集団で概して高かった。
- 主要評価項目及び重要な副次評価項目を達成した被験者の割合のプラセボ SC 群との差は，グセルクマブ SC 両群ともに ADT naïve 及び ADT non-failure の部分集団と比較して ADT-failure の部分集団で概して大きかった。
- ADT non-failure の部分集団の結果は ADT naïve の部分集団と同様の傾向がみられた。

表 2.7.3-9 Key Endpoints at Week M-44 by Induction Baseline ADT-failure Status (CNTO1959UCO3001 Phase 3 Maintenance Study; Randomized Full Analysis Set)

	ADT-naïve			ADT-nonfailure			ADT-failure		
		Guselkumab			Guselkumab			Guselkumab	
	Placebo SC	100 mg SC q8w	200 mg SC q4w	Placebo SC	100 mg SC q8w	200 mg SC q4w	Placebo SC	100 mg SC q8w	200 mg SC q4w
N	108	105	96	115	111	102	75	77	88
Clinical remission	28 (25.9%)	53 (50.5%)‡	56 (58.3%)‡	30 (26.1%)	54 (48.6%)‡	60 (58.8%)‡	6 (8.0%)	31 (40.3%)‡	35 (39.8%)‡
Symptomatic remission	50 (46.3%)	78 (74.3%)‡	73 (76.0%)‡	53 (46.1%)	82 (73.9%)‡	78 (76.5%)‡	18 (24.0%)	50 (64.9%)‡	53 (60.2%)‡
Endoscopic healing	28 (25.9%)	56 (53.3%)‡	57 (59.4%)‡	30 (26.1%)	58 (52.3%)‡	61 (59.8%)‡	6 (8.0%)	35 (45.5%)‡	37 (42.0%)‡
Corticosteroid-free clinical remission	28 (25.9%)	53 (50.5%)‡	54 (56.3%)‡	30 (26.1%)	54 (48.6%)‡	58 (56.9%)‡	5 (6.7%)	31 (40.3%)‡	35 (39.8%)‡
Maintenance of clinical response	58 (53.7%)	87 (82.9%)‡	78 (81.3%)‡	61 (53.0%)	92 (82.9%)‡	83 (81.4%)‡	21 (28.0%)	54 (70.1%)‡	59 (67.0%)‡
Histologic-endoscopic mucosal healing	25 (23.1%)	52 (49.5%)‡	54 (56.3%)‡	26 (22.6%)	53 (47.7%)‡	57 (55.9%)‡	6 (8.0%)	29 (37.7%)‡	34 (38.6%)‡
IBDQ remission	53 (49.1%)	71 (67.6%)†	71 (74.0%)‡	57 (49.6%)	76 (68.5%)†	75 (73.5%)‡	14 (18.7%)	45 (58.4%)‡	47 (53.4%)‡
Fatigue response	39 (36.1%)	54 (51.4%)*	51 (53.1%)*	42 (36.5%)	59 (53.2%)*	54 (52.9%)*	14 (18.7%)	36 (46.8%)‡	28 (31.8%)
Maintenance of clinical remission	14/41 (34.1%)	28/43 (65.1%)†	38/48 (79.2%)‡	16/44 (36.4%)	28/46 (60.9%)*	40/51 (78.4%)‡	4/15 (26.7%)	12/20 (60.0%)	10/18 (55.6%)
Endoscopic normalization	22 (20.4%)	40 (38.1%)†	40 (41.7%)†	23 (20.0%)	41 (36.9%)†	43 (42.2%)†	6 (8.0%)	24 (31.2%)‡	21 (23.9%)†

‡ p<0.001; †p<0.01; *p<0.05.
Notes: Includes only subjects with modified Mayo score 5-9 at induction baseline.

Adapted from M5.3.5.1.1-4/CSR/TEFKEY610A, TEFKEY610C, TEFKEY610D



*p<0.05 †p≤0.01 ‡p<0.001. All p-values are nominal.

ADT=advanced therapy

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

Symptomatic remission is defined as a stool frequency subscore of 0 or 1 and not increased from induction baseline, and a rectal bleeding subscore of 0.

Adapted from: M5.3.5.1.1-4/CSR/TEFSREM610B, M5.3.5.3.1/ISE/TEFSREM701

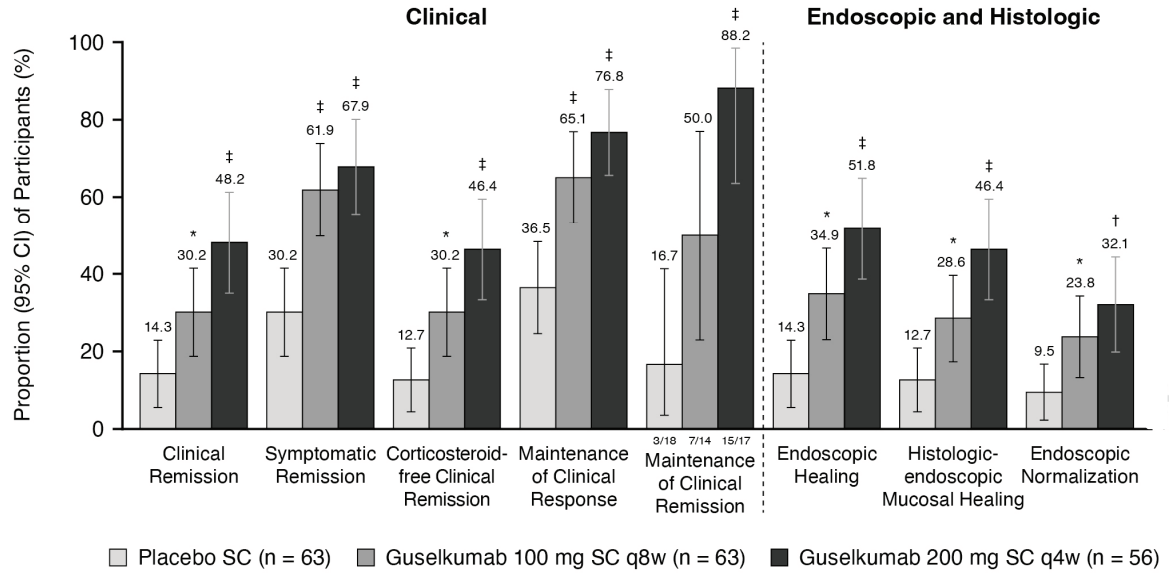
図 2.7.3-20 Symptomatic Remission Through Week M-44 by Induction Baseline ADT-failure Status (CNTO1959UCO3001 Phase 3 Maintenance Study; Randomized Full Analysis Set)

(2) 炎症バイオマーカー及び UC の病変範囲

1) 炎症バイオマーカー

寛解導入試験及び寛解維持試験のベースライン時の CRP 値及び便中カルプロテクチン値に基づく部分集団では，Week M-44 時点に主要評価項目及び重要な副次評価項目を達成した被験者の割合は，プラセボ SC 群と比較してグセルクマブ 200 mg SC q4w 群及び 100 mg SC q8w 群の両群で高かった（M5.3.5.1.1-4/CSR/Sec 5.1.4.1.5.3）。

- Week M-44 時点に主要評価項目及び重要な副次評価項目を達成した被験者の割合は，寛解維持試験のベースライン時の CRP が 3 mg/L 超又は便中カルプロテクチン濃度が 250 mg/kg 超と高値であった被験者と比較し，寛解維持試験のベースライン時の CRP が 3 mg/L 以下又は便中カルプロテクチン濃度が 250 mg/kg 以下となった被験者で高かった（M5.3.5.1.1-4/CSR/TEFKEY618A，TEFKEY618B，TEFKEY616A，TEFKEY616B）。
- 寛解維持試験のベースライン時に，異なる基準［>3 mg/L，>5 mg/L（事後解析），中央値超］に基づく CRP 高値であった被験者のうち，Week M-44 時点主要評価項目及び重要な副次評価項目を達成した被験者の割合は，グセルクマブ 100 mg SC q8w 群と比較して 200 mg SC q4w 群で数値的に高かった［図 2.7.3-21，図 2.7.3-付録-1（事後解析）］。寛解維持試験のベースライン時に，異なる基準（≤3 mg/L，≤5 mg/L，中央値以下）に基づく CRP 高値ではなかった被験者のうち，Week M-44 時点に主要評価項目及び重要な副次評価項目を達成した被験者の割合はグセルクマブ両群で同程度であった［図 2.7.3-22，図 2.7.3-付録-2（事後解析）］。
  - 寛解導入試験のベースライン時に，同じ基準値を用いた部分集団の結果でも同様な傾向が認められたが，寛解維持試験のベースライン時で同じ基準を用いた被験者と比較して，CRP 高値の被験者ではグセルクマブ 100 mg SC q8w 群と 200 mg SC q4w 群の数値的な差は小さかった（M5.3.5.1.1-4/CSR/TEFKEY623A，TEFKEY623B）。
- 寛解導入試験及び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濃度が 250 mg/kg 超又は 250 mg/kg 以下の基準を用いた部分集団の結果は，主要解析集団で認められた結果と類似していた（M5.3.5.1.1-4/CSR/TEFKEY616A，TEFKEY616B）。

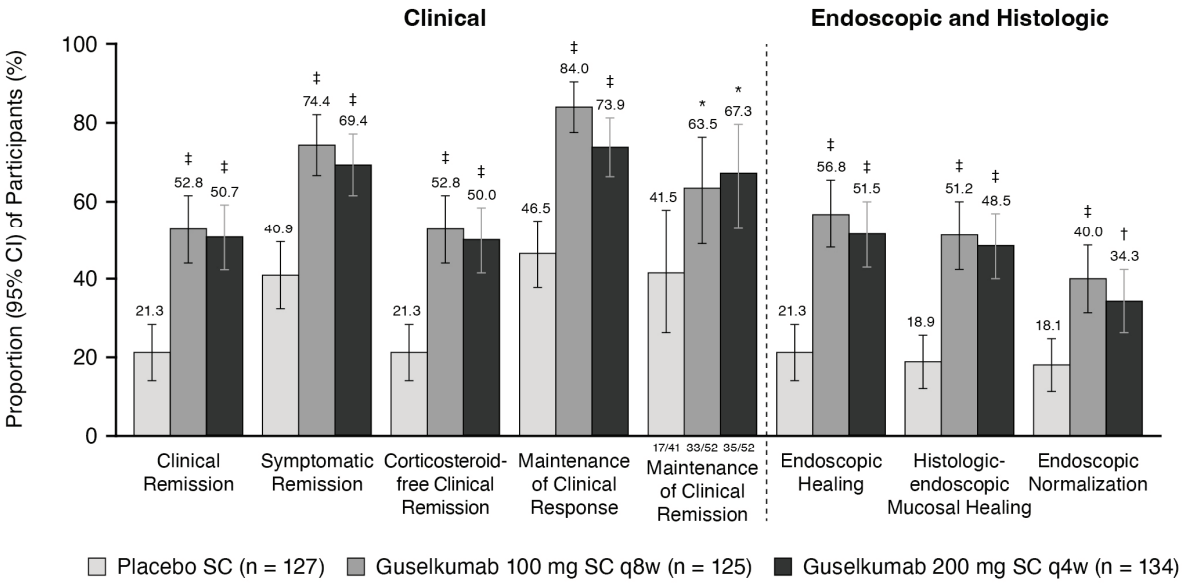


*p<0.05 †p<0.01 ‡p<0.001. All p-values are nominal.

Note: Includes only participants with a modified Mayo score of 5-9 at induction baseline whose CRP concentration was >3 mg/L at maintenance baseline.

Adapted from: M5.3.5.1.1-4/CSR/TEFKEY618B

図 2.7.3-21 Key Efficacy Endpoints Among Participants With a CRP >3 mg/L at Maintenance Baseline (CNTO1959UCO3001 Phase 3 Maintenance Study; Randomized Full Analysis Set)



*p<0.05 †p<0.01 ‡p<0.001. All p-values are nominal.

Note: Includes only participants with a modified Mayo score of 5-9 at induction baseline whose CRP concentration was ≤3 mg/L at maintenance baseline.

Adapted from: M5.3.5.1.1-4/CSR/TEFKEY618A

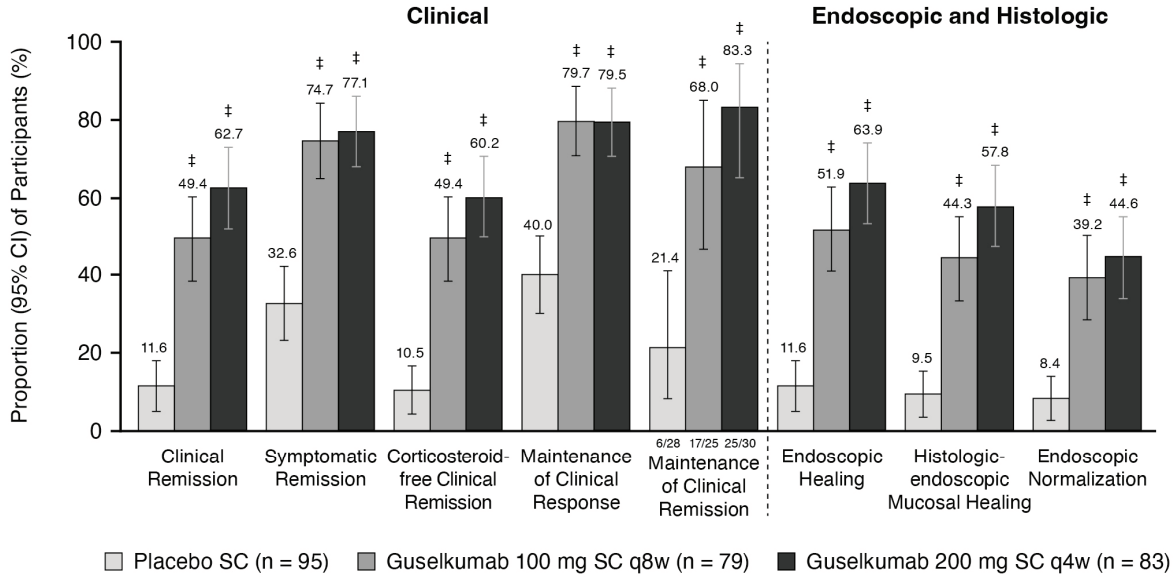
図 2.7.3-22 Key Efficacy Endpoints Among Participants With a CRP ≤3 mg/L at Maintenance Baseline (CNTO1959UCO3001 Phase 3 Maintenance Study; Randomized Full Analysis Set)

2) UC の病変範囲

UC の病変範囲は，スクリーニング時の内視鏡所見に基づき，UC の既往病歴及び過去の内視鏡検査結果を考慮した上で，治験担当医師により判断された。治験担当医師は電子的な症例報告書のスクリーニング時の内視鏡検査項目中で「全大腸炎型」又は「左側大腸炎型」のいずれかを選択し，寛解導入試験のベースライン時の UC の病変範囲を決定した。

主要解析集団において，寛解導入試験のベースライン時に全大腸炎型の UC であった被験者の割合は 45.2%であった（表 2.7.3-6）。全大腸炎型及び左側大腸炎型のいずれの部分集団においても，Week M-44 時点に主要評価項目及び重要な副次評価項目を達成した被験者の割合は，プラセボ SC 群と比較してグセルクマブ 200 mg SC q4w 群及び 100 mg SC q8w 群の両群で高かった（M5.3.5.1.1-4/CSR/Sec 5.1.4.1.5.4）。グセルクマブ 200 mg SC q4w 群及び 100 mg SC q8w 群の両群で Week M-44 時点に主要評価項目を達成した被験者の割合及びプラセボ SC 群との群間差は，左側大腸炎型の部分集団と比較して全大腸炎型の部分集団で数値的に高かった。

寛解導入試験のベースライン時に左側大腸炎型の UC であった被験者のうち，Week M-44 時点に主要評価項目及び重要な副次評価項目を達成した被験者の割合は，グセルクマブ 200 mg SC q4w 群及び 100 mg SC q8w 群の両群で同程度であった。寛解導入試験のベースライン時に全大腸炎型の UC であった被験者のうち，Week M-44 時点に主要評価項目及び重要な副次評価項目を達成した被験者の割合は，グセルクマブ 100 mg SC q8w 群と比較してグセルクマブ 200 mg SC q4w 群で数値的に高かった（事後解析：図 2.7.3-23，図 2.7.3-24）。

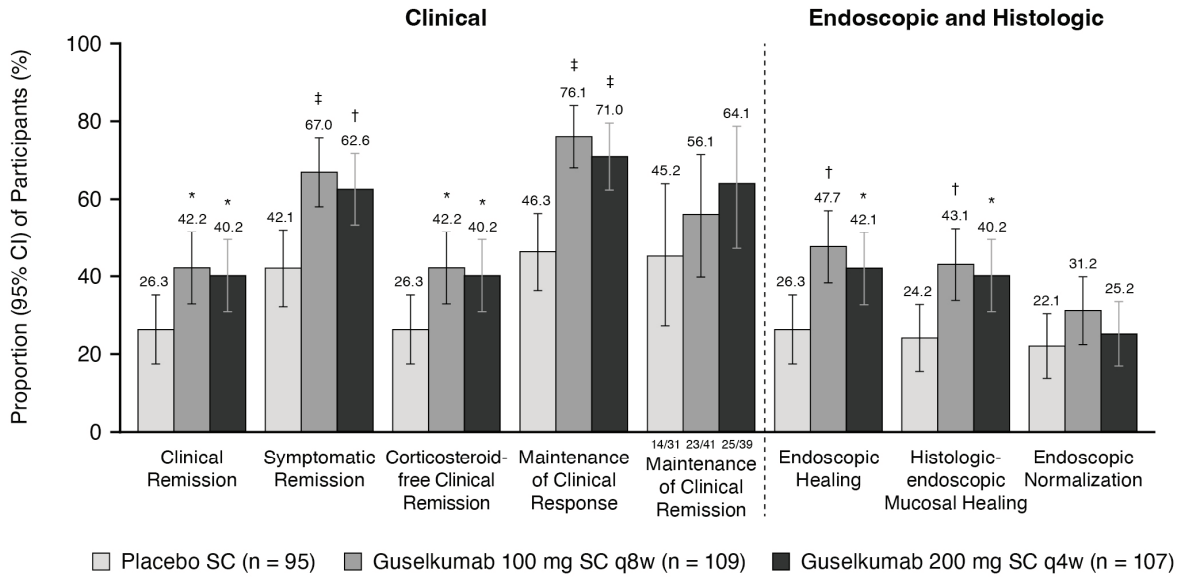


‡p<0.001. All p-values are nominal.

Note: Includes only participants with a modified Mayo score of 5-9 at induction baseline. These participants had extensive ulcerative colitis at induction baseline as determined by the investigator based on screening endoscopic findings and medical history.

Adapted from: M5.3.5.1.1-4/CSR/TEFKEY627B

図 2.7.3-23 Key Efficacy Endpoints Among Participants With Extensive UC at Induction Baseline (CNTO1959UCO3001 Phase 3 Maintenance Study; Randomized Full Analysis Set)



*p<0.05 †p<0.01 ‡p<0.001. All p-values are nominal.

Note: Includes only participants with a modified Mayo score of 5-9 at induction baseline. These participants had ulcerative colitis limited to the left side of the colon at induction baseline as determined by the investigator based on screening endoscopic findings and medical history.

Adapted from: M5.3.5.1.1-4/CSR/TEFKEY627A

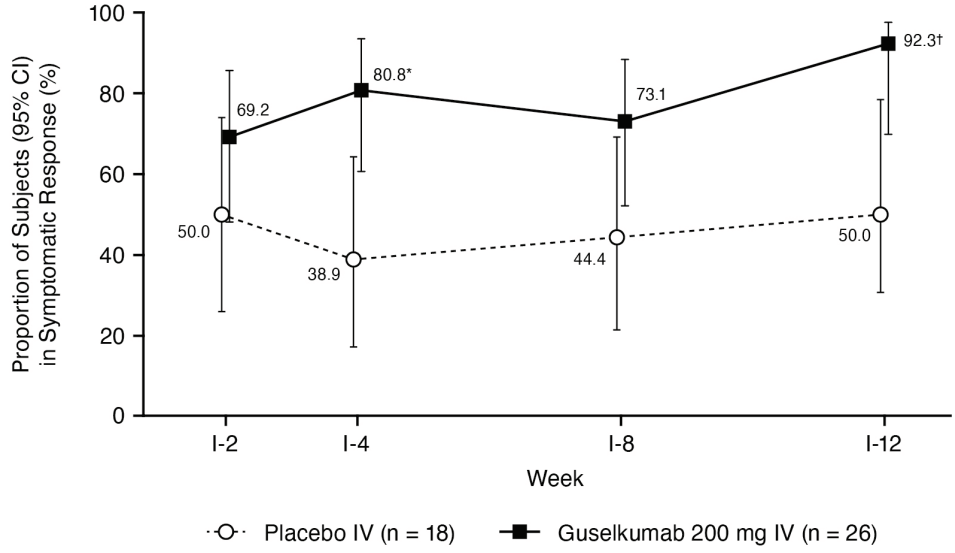
図 2.7.3-24 Key Efficacy Endpoints Among Participants With UC Limited to the Left Side of the Colon at Induction Baseline (CNTO1959UCO3001 Phase 3 Maintenance Study; Randomized Full Analysis Set)

2.7.3.3.4　寛解導入試験のベースライン時の Modified Mayo スコアが 4 の被験者

IS-1 及び IS-2 では，寛解導入試験のベースライン時に modified Mayo スコアが 4 であった被験者が全体集団の 5%を上限として組み入れられた。これらの被験者は，主要解析集団には含まれなかったものの，主要解析集団と同じく，寛解導入試験のベースライン時に内視鏡サブスコアが 2 又は 3，直腸出血サブスコアが 1 以下である疾患活動性の高い被験者として組み入れた。

寛解導入試験のベースライン時に modified Mayo スコアが 4 であった被験者数は限られるため，IS-1 及び IS-2 の併合解析を実施した。IS-1 及び IS-2 の各試験の主要解析集団の結果と比較して，IS-1 及び IS-2 のベースライン時に modified Mayo スコアが 4 であった併合解析集団では左側大腸炎型の被験者及び Mayo 内視鏡サブスコアが 2（中等症）であった被験者の割合が高かった［M5.3.5.3.1/ISE/TSIDEM702，TSICM701，TSIMH704，TSIMH705（事後解析）］。

被験者数が少ないため，結果の解釈には限界があるが，寛解導入試験のベースライン時に modified Mayo スコアが 4 であった被験者における，プラセボ IV 群と比較したときのグセルクマブ IV 導入投与の有効性は，寛解導入試験のベースライン時に modified Mayo スコアが 5～9 であった主要解析集団の有効性と一致していた（事後解析：図 2.7.3-25, 図 2.7.3-26，表 2.7.3-7, 表 2.7.3-2，表 2.7.3-3）（M5.3.5.3.1/ISE/TEFKEY701）。

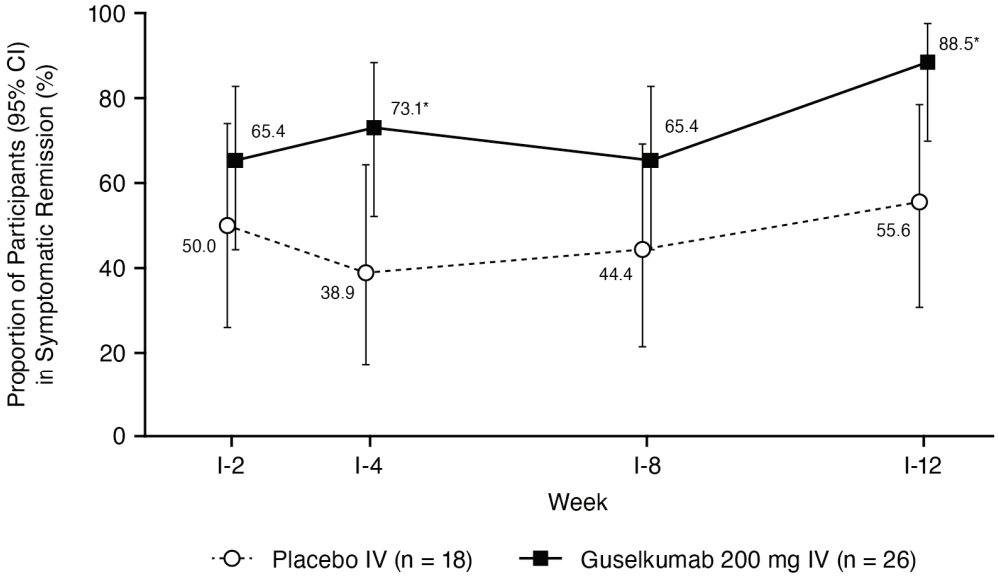


*p<0.05 †p<0.01. All p-values are nominal.

Note: Includes only subjects with a modified Mayo score of 4 at baseline.
Symptomatic response is defined a decrease from induction baseline in the symptomatic Mayo score by ≥30% and ≥1 point, with either a ≥1-point decrease from induction baseline in the rectal bleeding subscore or a rectal bleeding subscore of 0 or 1. The symptomatic Mayo score is defined as the sum of the stool frequency and the rectal bleeding subscores.

Adapted from: M5.3.5.3.1/ISE/TEFKEY701

図 2.7.3-25 Symptomatic Response Through Week I-12 Among Randomized and Treated Participants With a Modified Mayo Score of 4 at Induction Baseline (CNTO1959UCO3001 Induction Study 1 and Induction Study 2 Combined; Efficacy All Treated Analysis Set)



*p<0.05. All p-values are nominal.

Note: Includes only participants with a modified Mayo score of 4 at baseline.
Symptomatic remission is defined as a stool frequency subscore of 0 or 1 and not increased from baseline, and a rectal bleeding subscore of 0.

Adapted from: M5.3.5.3.1/ISE/TEFKEY701

図 2.7.3-26 Symptomatic Remission Through Week I-12 Among Randomized and Treated Participants With a Modified Mayo Score of 4 at Induction Baseline (CNTO1959UCO3001 Induction Study 1 and Induction Study 2 Combined; Efficacy All Treated Analysis Set)

寛解導入試験のベースライン時に modified Mayo スコアが 4 であった被験者のうち，寛解維持試験でランダム化された被験者数は少なかったものの，投与群間で被験者数の偏りはなかった。被験者数が少ないため，結果の解釈には限界があるが，寛解導入試験のベースライン時に modified Mayo スコアが 4 であった被験者では，プラセボ SC 群と比較したグセルクマブ SC 維持投与の有効性の結果は，寛解導入試験のベースライン時に modified Mayo スコアが 5～9 であった被験者の主要解析集団の有効性と一致していた（表 2.7.3-4）（M5.3.5.1.1-4/CSR/TEFKEY612）。

2.7.3.3.5　薬物動態及び E-R 解析

【M2.7.2.3.3.1】

記述的 E-R 解析［薬物動態パラメータ（C_{trough}，C_{ave}）］に加えて，寛解維持試験の Week I-12 時点及び寛解維持試験の Week M-44 時点の重要な有効性評価項目（clinical remission，clinical response，内視鏡的治癒，内視鏡的・組織学的粘膜治癒）に対して，E-R モデリング解析（ロジスティック回帰）を実施した。主要解析集団を対象とした IS-1，IS-2 及び寛解維持試験の薬物動態の結果に基づく最終の母集団薬物動態モデルを用いて，E-R 解析のための個別の薬物動態パラメータ（C_{trough} 及び C_{ave}）を算出した。E-R 解析に用いた有効性評価項目について，ICE に対するストラテジー及び response が認められなかった被験者の欠測値の補完は，各試験で実施した有効性の解析と同じ手法を用いた。

C_{trough} 及び C_{ave} は高い相関関係があることから，いずれを用いた場合でも E-R 解析の結果は同様であったものの，E-R モデリング解析で C_{ave} よりも C_{trough} の方が有効性を予測しやすいことが示されたため，C_{trough} に基づく E-R モデリング解析の結果を本項の主要な結果として示した。E-R モデリング解析の結果は clinical remission，clinical response，内視鏡的治癒，内視鏡的・組織学的粘膜治癒に対しておおむね一貫しており，E-R 解析の結果は clinical remission 及び内視鏡的治癒を用いて示した。

2.7.3.3.5.1　寛解導入試験の E-R 解析

【M2.7.2.3.3.1(1)】

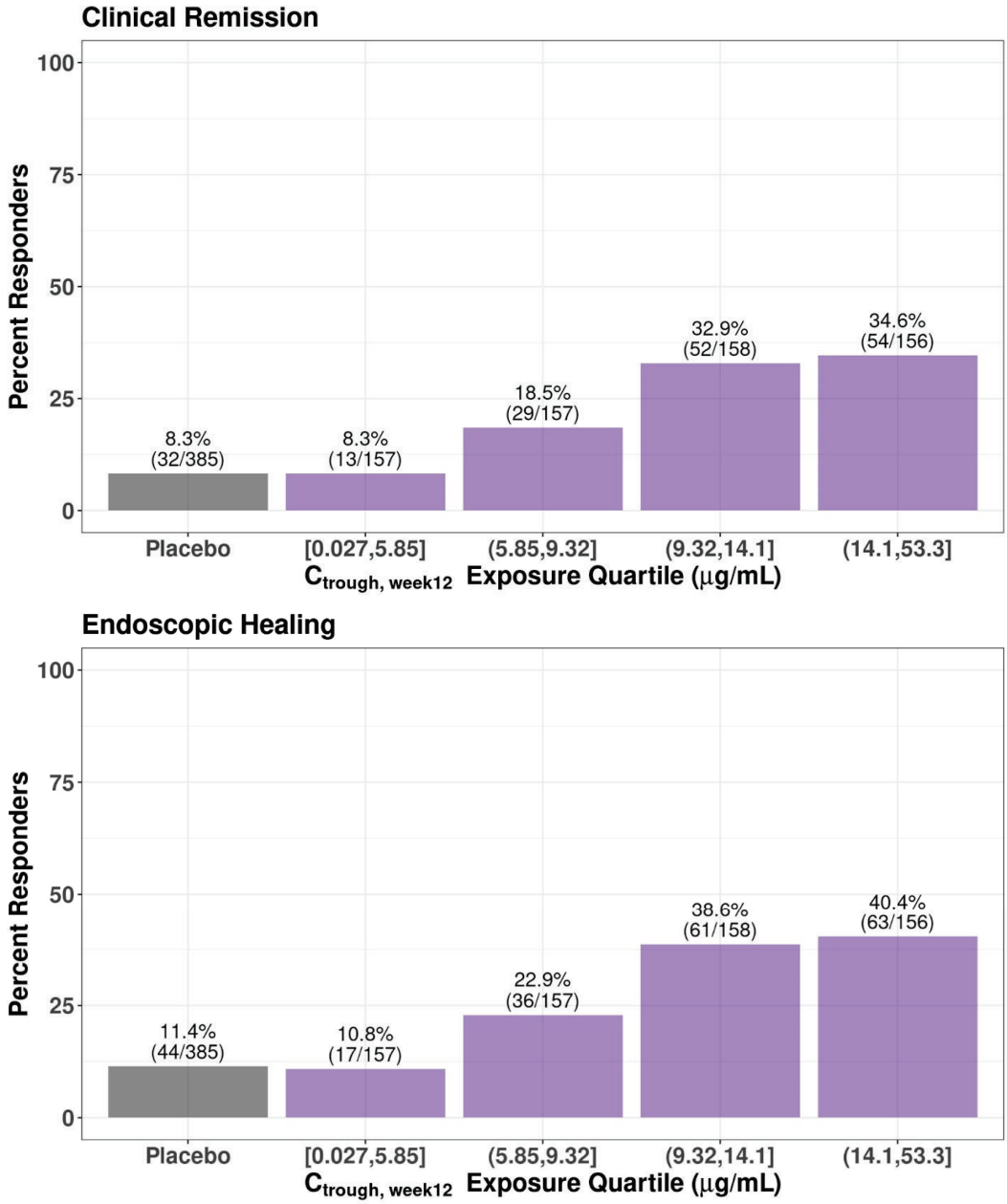
寛解導入試験の Week I-12 時点の E-R 解析では，薬物動態パラメータは Week I-0 時点から Week I-12 時点までのモデル予測平均濃度（$C_{ave,\ week0\text{-}12}$）及び Week I-12 時点のトラフ濃度（$C_{trough,\ week12}$）を用いた。

Week I-12 時点の有効性及び全身のグセルクマブ曝露の関連性を評価するために，重要な有効性評価項目を達成した被験者の割合を要約し，プラセボ群をプロットした。また，Week I-0，I-4 及び I-8 時点にグセルクマブ 200 mg IV 又は 400 mg IV が投与された被験者における，$C_{trough,\ week12}$ の四分位値を要約した。Week I-12 時点における各有効性評価項目を達成した被験者の割合をトラフ濃度の四分位別に示したプロットより，Week I-12 時点の全身のグセルクマブ曝露（$C_{trough,\ week12}$）及び重要な有効性評価項目の間に明らかな E-R の傾向が認められた（図 2.7.3-27）。IS-1 の用量探索試験では，複数の有効性評価項目で用量反応が認められなかったため，グセルクマブ 200 mg IV 群と 400 mg IV 群の各群の $C_{trough,\ week12}$ の四分位値を用いて，E-R の傾向を評価した。

その結果，いずれの投与群でも同様な E-R の傾向が認められた。以上より，血清中グセルクマブ濃度ではなく，グセルクマブの体内動態の特性（$t_{1/2}$ 又は CL）がグセルクマブ投与に対する個々の被験者の反応性に関連している可能性があるという仮説が立てられた。

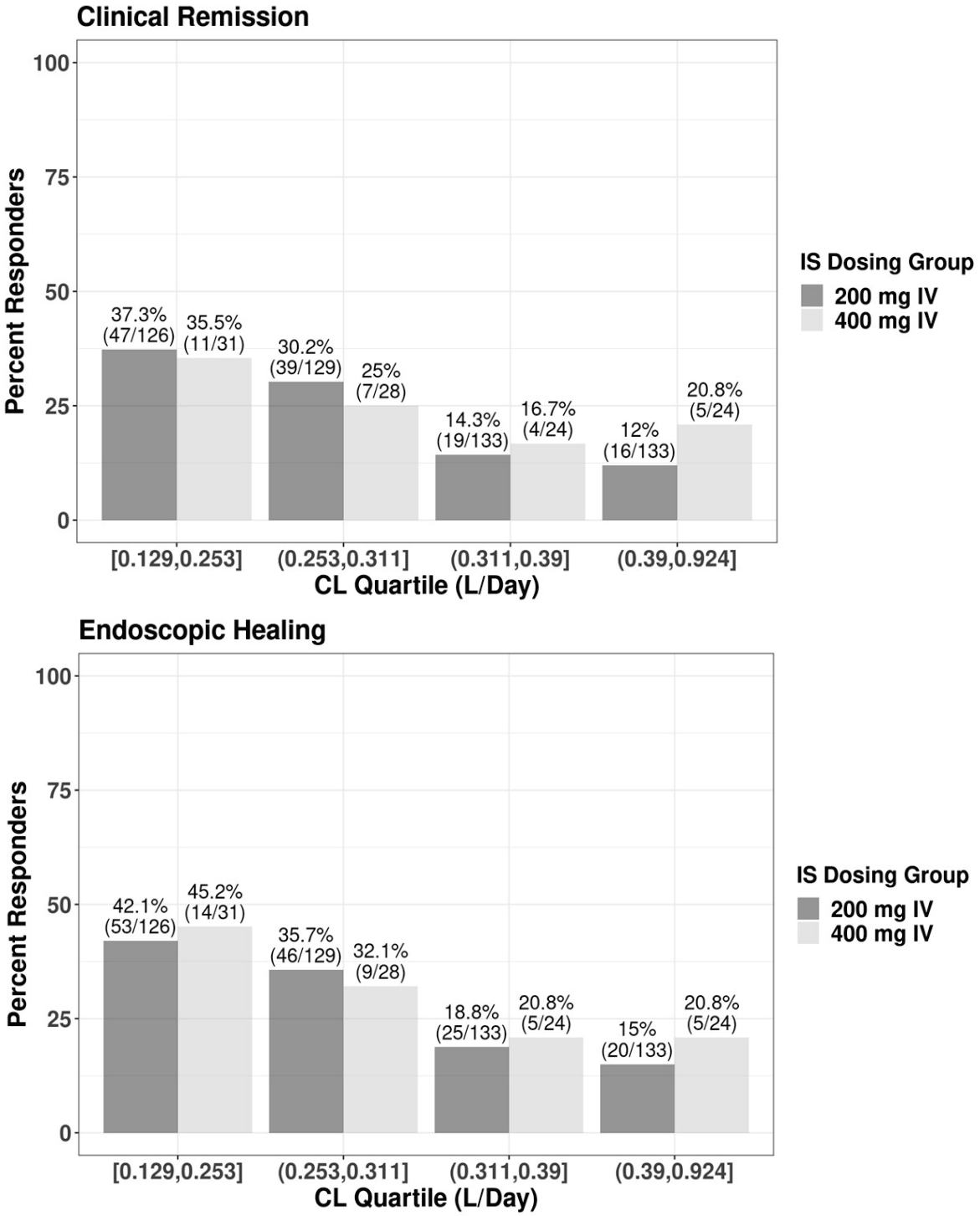
グセルクマブの導入用量にかかわらず，IS-1 及び IS-2 では長い $t_{1/2}$（CL が低い）を示した被験者ではグセルクマブに対するより高い response が認められた（図 2.7.3-28）。CL 又は $t_{1/2}$ の四分位ごとの有効性の傾向は，$C_{trough, week12}$ の四分位による E-R の傾向と類似しており，この傾向はグセルクマブ 200 mg IV 群及び 400 mg IV 群の両群間で類似していた（図 2.7.3-27，図 2.7.3-28）。グセルクマブの CL 又は $t_{1/2}$ を考慮した場合，重要な有効性評価項目のいずれに対しても明らかな E-R 関係は認められなかった。この結果より，E-R の傾向が認められた場合でも，グセルクマブ 200 mg IV 及び 400 mg IV の導入用量間で用量反応が認められなかったことに対する妥当な説明が可能であった。

以上より，導入用量としてグセルクマブ 200 mg IV の投与が支持され，一方でグセルクマブ 400 mg IV 投与による更なる有効性の向上は認められないことが示された。



Source: M2.7.2/図 2.7.2-10

図 2.7.3-27 Proportion of Participants in Clinical Remission and Endoscopic Healing at Week I-12 by Serum Guselkumab $C_{trough,\ week12}$ Quartiles (CNTO1959UCO3001 Induction Study 1 and Induction Study 2; Pooled)



CL=total clearance, IS=induction study

Source: M2.7.2/図 2.7.2-11

図 2.7.3-28 Proportion of Participants in Clinical Remission and Endoscopic Healing at Week I-12 by Guselkumab Clearance Quartiles (CNTO1959UCO3001 Induction Study 1 and Induction Study 2; Pooled)

2.7.3.3.5.2　寛解維持試験の E-R 解析

【M2.7.2.3.3.1(2)】

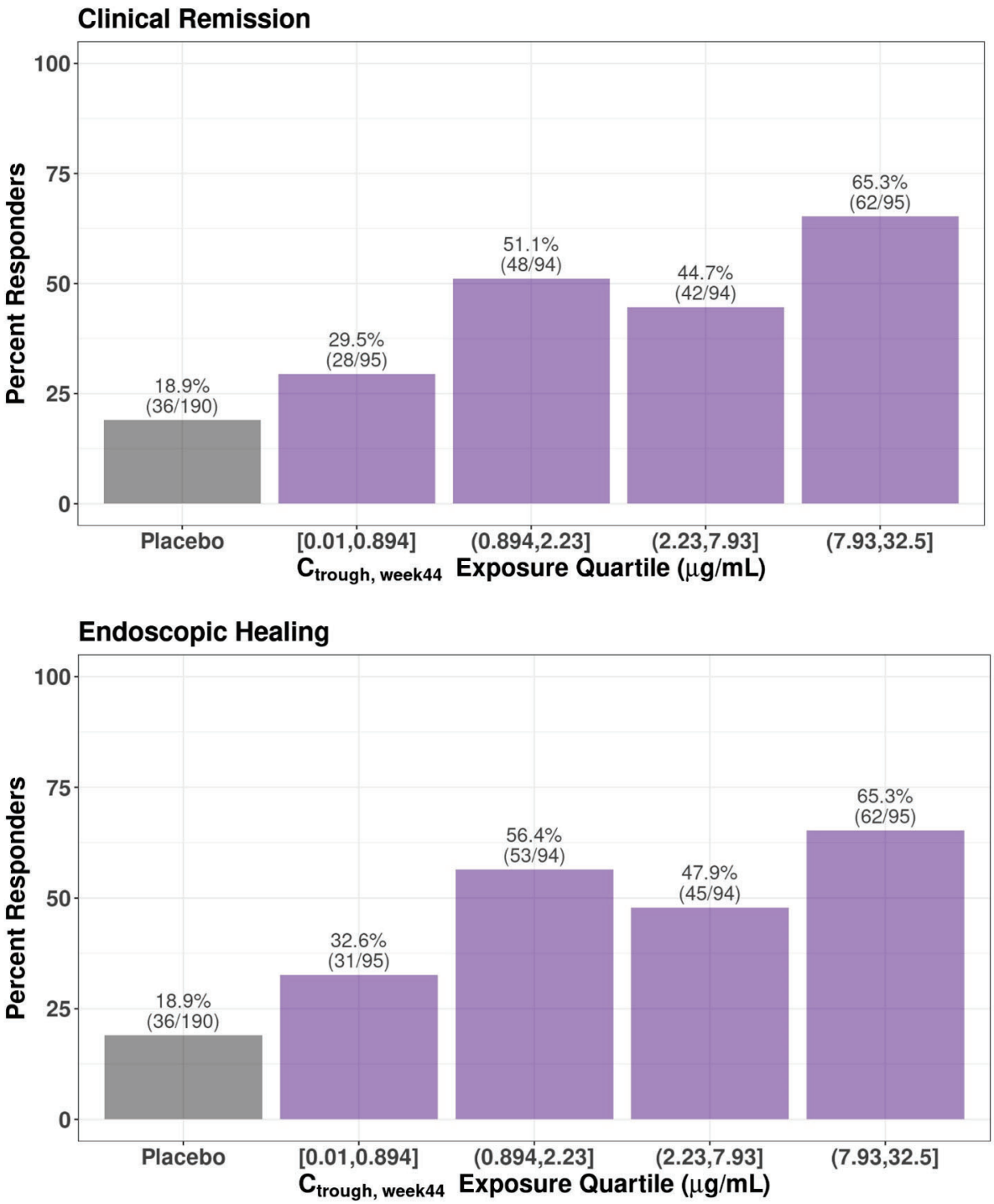
寛解維持試験の Week M-44 時点の E-R 解析では，薬物動態パラメータは定常状態のトラフ濃度（$C_{trough, week44}$）及び定常状態の投与間隔の平均濃度（$C_{ave, week36-44}$）を用いた。

Week M-44 時点の有効性及び全身のグセルクマブ曝露の関連性を評価するために，ランダム化され，重要な有効性評価項目を達成した被験者の割合を要約し，プラセボ群をプロットした。また，Week M-44 時点までにグセルクマブ 100 mg SC q8w（Week M-4 から投与開始）又は 200 mg SC q4w（Week M-0 から投与開始）が投与された被験者における，$C_{trough, week44}$ の四分位値を要約した（図 2.7.3-29）。Week M-44 時点における各有効性評価項目を達成した被験者の割合をトラフ濃度の四分位別に示したプロットより，Week M-44 時点の全身のグセルクマブ曝露（$C_{trough, week44}$）及び重要な有効性評価項目の間に E-R の傾向が認められた。

寛解導入試験の E-R 解析の結果と同様に，グセルクマブの体内動態の特性（$t_{1/2}$ 又は CL）への影響を評価するため，Week M-44 時点の E-R の傾向を評価した。グセルクマブの CL 又は $t_{1/2}$ を考慮した場合，血清中グセルクマブ濃度は有効性に対して著しい影響を及ぼした。そのため，共変量として CL 又は $t_{1/2}$ を用いない，E_{max} ロジスティック回帰を用いて更なる E-R モデリング解析を実施した。

Week M-44 時点の重要な有効性評価項目に対する E-R モデルのモデルパラメータはおおむね適切に推定された。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} の推定値はそれぞれ 0.759 µg/mL（RSE：52.7%），0.579 µg/mL（RSE：51.1%），0.575 µg/mL（RSE：51.0%）及び 3.463 µg/mL（RSE：54.7%）であった。モデリング解析の結果より，重要な有効性評価項目に対して一貫した E-R の関係が認められた。母集団薬物動態モデルでは，定常状態の $C_{trough, week44}$ 濃度（中央値，90%予測区間）は，グセルクマブ 200 mg SC q4w 群で 7.92（0.0530, 18.7）µg/mL であり，これはグセルクマブ 100 mg SC q8w 群の濃度［1.05（0.0648, 3.10）µg/mL］の約 8 倍高かった。モデル予測 E-R 解析の結果から，グセルクマブ 200 mg SC q4w 群の定常状態のトラフ濃度（$C_{trough, week44}$）では，有効性が最大に達したことが予想された。モデル予測 E-R 関係は，寛解維持試験の有効性の結果と一致しており，主要解析集団ではグセルクマブ 100 mg SC q8w 群と比較して，グセルクマブ 200 mg SC q4w 群で clinical remission，内視鏡的・組織学的粘膜癒及び M-44 時点での clinical remission の維持を達成した被験者の割合が数値的に高いことを示した。

さらに，E-R 関係の共変量解析では，UC の病変範囲（スクリーニング時の内視鏡検査結果又は既往歴に基づく）が Week M-44 時点の重要な有効性評価項目に対する E_{max} へ影響を及ぼす要因であることが示され，全大腸炎型の UC 患者ではグセルクマブ 100 mg SC q8w 投与と比較してグセルクマブ 200 mg SC q4w 投与により大きな治療効果が得られることを示した。



Source: M2.7.2/図 2.7.2-12

図 2.7.3-29 Proportion of Participants in Clinical Remission and Endoscopic Healing at Week M-44 by Serum Guselkumab $C_{trough,\ week44}$ Quartiles (CNTO1959UCO3001 Phase 3 Maintenance Study)

2.7.3.3.6　全体集団と日本人集団の結果の比較

本項では，UCO3001 試験の IS-1，IS-2 及び寛解維持試験における全体集団と日本人集団の結果を比較した。

2.7.3.3.6.1　寛解導入試験 1

IS-1 の有効性の主要解析集団（治験薬を 1 回以上投与された被験者のうち，ベースライン時の modified Mayo スコアが 5～9 の被験者）は，日本人集団で 36 例（プラセボ IV 群 9 例，グセルクマブ 200 mg IV 群 12 例，グセルクマブ 400 mg IV 群 15 例）であった（M5.3.5.4.1-1/TSIDS301AJPN）。

日本人集団におけるベースライン時の modified Mayo スコアの平均値（標準偏差）は 6.6（1.13）であった。内視鏡サブスコアが 3 の被験者の割合は 69.4%（25/36 例）であった。IS-1 のベースライン時の CRP 値の中央値（範囲）は 2.4 mg/L（0～75 mg/L）であり，基準値の上限（3 mg/L）内であった。便中カルプロテクチンの中央値（範囲）は 1267.5 mg/kg（51～9007 mg/kg）であり，基準値の上限（250 mg/kg）を超えていた。全大腸炎型の UC の被験者の割合は 44.4%（16/36）であった（表 2.7.3-付録-18）。経口コルチコステロイド及び免疫調節薬を投与されていた被験者の割合は 16.7%（6/36 例）及び 58.3%（21/36 例）であった（M5.3.5.4.1-1/TSICM301AJPN）。ADT non-failure の被験者の割合は 41.7%（15/36 例）であり，これには ADT naïve の被験者（14/15 例）及び ADT の治療経験はあるが failure の記録がない被験者（1/15 例）が含まれた。ADT による治療で効果不十分又は忍容性がなかった（ADT-failure）被験者の割合は 58.3%（21/36 例）であった（M5.3.5.4.1-1/TSIMH305AJPN）。日本人集団のベースライン時の人口統計学的特性，疾患特性及び治療歴は全体集団とおおむね同様の傾向であった（表 2.7.3-付録-15，表 2.7.3-付録-18）。

(1) 主要評価項目及び主な副次評価項目

1) 主要評価項目

Week I-12 時点に clinical response が認められた被験者の割合は，日本人集団及び全体集団ともにプラセボ IV 群と比較してグセルクマブ 200 mg IV 群及び 400 mg IV 群の両群で高かった（表 2.7.3-10 及び表 2.7.3-2）。

表 2.7.3-10 Number of Subjects in Clinical Response at Week I-12; Full Analysis Set (Study CNTO1959UCO3001 - Japanese Subpopulation; Induction 1)

		Guselkumab		
	Placebo IV	200 mg IV	400 mg IV	Combined
Analysis set: Full	9	12	15	27
Week I-12				
N	9	12	15	27
Subjects in clinical response[a,b,c,d]	4 (44.4%)	6 (50.0%)	8 (53.3%)	14 (51.9%)

Note: Includes only subjects with modified Mayo score 5-9 at induction baseline.
[a] 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 baseline in the rectal bleeding subscore or a rectal bleeding subscore of 0 or 1.
[b] Subjects who had a prohibited change in UC medication, an ostomy or colectomy, or discontinued study agent due to lack of efficacy or an AE of worsening of UC prior to the Week I-12 visit were considered not to be in clinical response.
[c] Data after a discontinuation of study agent due to COVID-19 related reasons (excluding COVID-19 infection) were considered to be missing.
[d] Subjects who were missing one or more Mayo subscore pertaining to this endpoint (stool frequency, rectal bleeding, or endoscopy) at Week I-12 were considered not to be in clinical response.

M5.3.5.4.1-1/TEFCRES301JPN

2) 重要な副次評価項目

a) Clinical Remission

日本人集団において，Week I-12 時点に clinical remission が認められた被験者の割合は，全体集団（表 2.7.3-2）と同様，プラセボ IV 群（11.1%）と比較してグセルクマブ 200 mg IV 群（33.3%）及び 400 mg IV 群（26.7%）の両群で高かった（M5.3.5.4.1-1/TEFCREM301JPN）。

b) Symptomatic Remission

日本人集団において，Week I-12 時点に symptomatic remission が認められた被験者の割合は，全体集団（表 2.7.3-2）と同様，プラセボ IV 群（33.3%）と比較してグセルクマブ 200 mg IV 群（50.0%）及び 400 mg IV 群（40.0%）の両群で高かった（M5.3.5.4.1-1/TEFSREM301JPN）。

c) 内視鏡的治癒

日本人集団において，Week I-12 時点に内視鏡的治癒が認められた被験者の割合は，全体集団（表 2.7.3-2）と同様，プラセボ IV 群（11.1%）と比較してグセルクマブ 200 mg IV 群（33.3%）及び 400 mg IV 群（33.3%）の両群で高かった（M5.3.5.4.1-1/TEFENDO301JPN）。

d) 内視鏡的・組織学的粘膜治癒

日本人集団において，Week I-12 時点に内視鏡的・組織学的粘膜治癒が認められた被験者の割合は，全体集団（表 2.7.3-2）と同様，プラセボ IV 群（11.1%）と比較してグセルクマブ 200 mg IV 群（16.7%）及び 400 mg IV 群（33.3%）の両群で高かった（M5.3.5.4.1-1/TEFMUCO301JPN）。

e) 内視鏡的正常化

日本人集団において，Week I-12 時点に内視鏡的正常化が認められた被験者の割合は，全体集団（表 2.7.3-2）と同様，プラセボ IV 群（0%）と比較してグセルクマブ 200 mg IV 群（8.3%）及び 400 mg IV 群（20.0%）の両群で高かった（M5.3.5.4.1-1/TEFENDN301JPN）。

3) その他の有効性評価項目

IS-1 のその他の有効性評価項目の結果は IS-2 の結果とおおむね同様であった（2.7.3.3.6.2(2)）。

2.7.3.3.6.2 寛解導入試験 2

IS-2 の有効性の主要解析集団（治験薬を 1 回以上投与された被験者のうち，ベースライン時の modified Mayo スコアが 5～9 の被験者）は，日本人集団で 58 例（プラセボ IV 群 25 例，グセルクマブ 200 mg IV 群 33 例）であった（M5.3.5.4.1-2/TSIDS501AJPN）。

日本人集団におけるベースライン時の modified Mayo スコアの平均値（標準偏差）は 6.9（1.27）であった。ベースライン時に modified Mayo スコアが 7～9 の被験者の割合は 62.1%（36/58 例），内視鏡サブスコアが 3 の被験者の割合は 70.7%（41/58 例）であり，大部分の被験者が重症の活動期 UC 患者であった。IS-2 のベースライン時の CRP 値の中央値（範囲）は 1.5 mg/L（0～27 mg/L）であり，基準値の上限（3 mg/L）内であった。便中カルプロテクチンの中央値（範囲）は 1400.5 mg/kg（46～23654 mg/kg）であり，基準値の上限（250 mg/kg）を超えていた。全大腸炎型の UC の被験者の割合は 27.6%（16/58 例）であった（表 2.7.3-付録-19）。経口コルチコステロイド及び免疫調節薬を投与されていた被験者の割合は 17.2%（10/58 例）及び 43.1%（25/58 例）であった（M5.3.5.4.1-2/TSICM501AJPN）。ADT non-failure の被験者の割合は 44.8%（26/58 例）であり，内訳は ADT naïve の被験者（26/26 例）であった。ADT による治療で効果不十分又は忍容性がなかった（ADT-failure）被験者の割合は 55.2%（32/58 例）であった（M5.3.5.4.1-2/TSIMH505AJPN）。日本人集団のベースライン時の人口統計学的特性，疾患特性及び治療歴は全体集団とおおむね同様の傾向であった（表 2.7.3-付録-16，表 2.7.3-付録-19）。

(1) 主要評価項目及び重要な副次評価項目

1) 主要評価項目

Week I-12 時点に clinical remission が認められた被験者の割合は，日本人集団及び全体集団ともプラセボ IV 群と比較してグセルクマブ 200 mg IV 群で高かった（表 2.7.3-11，表 2.7.3-3）。

表 2.7.3-11 Primary Endpoint Analysis (Primary Estimand): Number of Subjects in Clinical Remission at Week I-12; Full Analysis Set (Study CNTO1959UCO3001 - Japanese Subpopulation; Induction 2)

	Placebo IV	Guselkumab 200 mg IV
Analysis set: Full	25	33
Week I-12		
N	25	33
Subjects in clinical remission[a,b,c]	2 (8.0%)	9 (27.3%)
95% CI for treatment proportion[d]	(0.0%, 18.6%)	(12.1%, 42.5%)

Note: Includes only subjects with modified Mayo score 5-9 at induction baseline.
[a] 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.
[b] Intercurrent Event (ICE) Strategies: Subjects who had an ostomy or colectomy (ICE 1), a prohibited change in UC medications (ICE 2), or discontinued study agent due to lack of efficacy or an AE of worsening of UC (ICE 3) prior to Week I-12 were considered not to be in clinical remission at Week I-12. For subjects who discontinued study agent due to COVID-19 related reasons (excluding COVID-19 infection) or regional crisis in Russia and Ukraine (ICE 4) prior to Week I-12, their observed values were used, if available. Subjects who experienced ICE 5 (discontinued study agent due to reasons other than those in ICEs 3 and 4) prior to Week I-12 were considered not to be in clinical remission at Week I-12.
[c] Nonresponder Imputation for Missing Data: After accounting for ICEs, subjects who were missing one or more Mayo subscore pertaining to this endpoint (stool frequency, rectal bleeding, or endoscopy) at Week I-12 were considered not to be in clinical remission.
[d] The confidence intervals for the proportion of subjects meeting the endpoint in each treatment group were based on the normal approximation confidence limits.

M5.3.5.4.1-2/TEFCREM501JPN

2) 重要な副次評価項目

a) Symptomatic Remission（Week I-12 時点）

日本人集団において，Week I-12 時点に symptomatic remission が認められた被験者の割合は，全体集団（表 2.7.3-3）と同様，プラセボ IV 群（28.0%）と比較してグセルクマブ 200 mg IV 群（54.5%）で高かった（M5.3.5.4.1-2/TEFSREM501JPN）。

b) 内視鏡的治癒（Week I-12 時点）

日本人集団において，Week I-12 時点に内視鏡的治癒が認められた被験者の割合は，全体集団（表 2.7.3-3）と同様，プラセボ IV 群（8.0%）と比較してグセルクマブ 200 mg IV 群（27.3%）で高かった（M5.3.5.4.1-2/TEFENDO501JPN）。

c) Clinical Response（Week I-12 時点）

日本人集団において，Week I-12 時点に clinical response が認められた被験者の割合は，全体集団（表 2.7.3-3）と同様，プラセボ IV 群（28.0%）と比較してグセルクマブ 200 mg IV 群（63.6%）で高かった（M5.3.5.4.1-2/TEFCRES501JPN）。

d) Symptomatic Remission（Week I-4 時点）

日本人集団において，Week I-4 時点に symptomatic remission が認められた被験者の割合は，全体集団（表 2.7.3-3）と同様，プラセボ IV 群（4.0%）と比較してグセルクマブ 200 mg IV 群（18.2%）で高かった（M5.3.5.4.1-2/TEFSREM501JPN）。

e) IBDQ Remission（Week I-12 時点）

日本人集団において，Week I-12 時点に IBDQ remission が認められた被験者の割合は，全体集団（表 2.7.3-3）と同様，プラセボ IV 群（36.0%）と比較してグセルクマブ 200 mg IV 群（66.7%）で高かった（M5.3.5.4.1-2/TEFIBDQ501JPN）。

f) 内視鏡的・組織学的粘膜治癒（Week I-12 時点）

日本人集団において，Week I-12 時点に内視鏡的・組織学的粘膜治癒が認められた被験者の割合は，全体集団（表 2.7.3-3）と同様，プラセボ IV 群（8.0%）と比較してグセルクマブ 200 mg IV 群（27.3%）で高かった（M5.3.5.4.1-2/TEFMUCO501JPN）。

g) Fatigue Response（Week I-12 時点）

日本人集団において，Week I-12 時点に fatigue response が認められた被験者の割合は，全体集団（表 2.7.3-3）と同様，プラセボ IV 群（24.0%）と比較してグセルクマブ 200 mg IV 群（33.3%）で高かった（M5.3.5.4.1-2/TEFPROMIS501JPN）。

h) Symptomatic Remission（Week I-2 時点）

日本人集団において，Week I-2 時点に symptomatic remission が認められた被験者の割合は，全体集団（表 2.7.3-3）と同様，プラセボ IV 群（0%）と比較してグセルクマブ 200 mg IV 群（18.2%）で高かった（M5.3.5.4.1-2/TEFSREM501JPN）。

i) 内視鏡的正常化（Week I-12 時点）

日本人集団において，Week I-12 時点に内視鏡的正常化が認められた被験者の割合は，全体集団（表 2.7.3-3）と同様，プラセボ IV 群（8.0%）と比較してグセルクマブ 200 mg IV 群（18.2%）で高かった（M5.3.5.4.1-2/TEFENDN501JPN）。

(2) その他の有効性評価項目

1) 臨床評価項目

a) Symptomatic Remission の経時推移

日本人集団において，Week I-4 時点に symptomatic remission が認められた被験者の割合は，全体集団（2.7.3.2.2.2(1)2)）と同様，プラセボ IV 群（4.0%）と比較してグセルクマブ 200 mg IV 群（18.2%）で高かった。グセルクマブ 200 mg IV 群とプラセボ IV 群で symptomatic remission が認

められた被験者の割合の群間差は，全体集団（2.7.3.2.2.2(1)2)）と同様，Week I-12 時点まで経時的に拡大した（M5.3.5.4.1-2/TEFSREM501JPN）。

b) 内視鏡的・組織学的治癒

- 日本人集団において，Week I-12 時点に組織学的治癒が認められた被験者の割合は，全体集団（2.7.3.2.2.2(1)3)）と同様，プラセボ IV 群（36.0%）と比較してグセルクマブ 200 mg IV 群（57.6%）で高かった（M5.3.5.4.1-2/TEFHIST501JPN）。
- 日本人集団において，Week I-12 時点に histologic remission が認められた被験者の割合は，全体集団（2.7.3.2.2.2(1)3)）と同様，プラセボプラセボ IV 群（28.0%）と比較してグセルクマブ 200 mg IV 群（48.5%）で高かった（M5.3.5.4.1-2/TEFHREM501JPN）。

c) Mayo スコア

- 日本人集団において，ベースライン時から Week I-12 時点までの modified Mayo スコアの変化量のグセルクマブ 200 mg IV 群とプラセボ IV 群の群間差（最小二乗平均値）は-1.9 であった（M5.3.5.4.1-2/TEFMAYO503JPN）。全体集団においては，グセルクマブ 200 mg IV 群とプラセボ IV 群の群間差は-1.8 であった（2.7.3.2.2.2(1)4)）。
- 日本人集団において，ベースライン時から Week I-12 時点までの partial Mayo スコアの変化量のグセルクマブ 200 mg IV 群とプラセボ IV 群の群間差（最小二乗平均値）は-1.8 であった（M5.3.5.4.1-2/TEFMAYO502JPN）。全体集団においては，グセルクマブ 200 mg 群とプラセボ IV 群の群間差は-1.9 であった（2.7.3.2.2.2(1)4)）。
- 日本人集団において，Week I-12 時点に partial Mayo response（ベースライン時から partial Mayo スコアが 2 以上減少）が認められた被験者の割合は，全体集団（2.7.3.2.2.2(1)4)）と同様，プラセボ IV 群（36.0%）と比較してグセルクマブ 200 mg IV 群（69.7%）で高かった（M5.3.5.4.1-2/TEFPMRES501JPN）。
- Symptomatic Mayo スコアの結果：
  日本人集団において，排便回数サブスコア及び直腸出血サブスコアのいずれも，全体集団（2.7.3.2.2.2(1)4)）と同様，グセルクマブ 200 mg IV 群でスコアに経時的な減少が認められた（M5.3.5.4.1-2/TEFMAYO504JPN）。

2) 炎症バイオマーカー

- 日本人集団において，ベースライン時に CRP 値が 3 mg/L 超であった被験者のうち，Week I-12 時点に CRP が 3 mg/L 以下となった被験者の割合は，全体集団（2.7.3.2.2.2(2)）と同様，プラセボ IV 群［0%（0/5 例）］と比較してグセルクマブ 200 mg IV 群［55.6%（5/9 例）］で高かった（M5.3.5.4.1-2/TEFCRP503JPN）。
- 日本人集団において，ベースライン時に便中カルプロテクチン値が 250 mg/kg 超であった被験者のうち，Week I-12 時点に便中カルプロテクチン値が 250 mg/kg 以下となった被験者

の割合は，全体集団（2.7.3.2.2.2(2)）と同様，プラセボ IV 群［36.4%（8/22 例）］と比較してグセルクマブ 200 mg IV 群［42.9%（12/28 例）］で高かった（M5.3.5.4.1-2/TEFFCAL503JPN）。

3) Week I-12 時点までの患者報告アウトカム

a) 疲労評価

- 日本人集団において，Week I-12 時点に fatigue response（ベースライン時から 7 ポイント以上の改善）が認められた被験者の割合は，全体集団（表 2.7.3-3）と同様，プラセボ IV 群（24.0%）と比較してグセルクマブ 200 mg IV 群（33.3%）で高かった（M5.3.5.4.1-2/TEFPROMIS501JPN）。

b) 便意切迫感及び腹痛

- 日本人集団において，ベースライン時に bowel urgency severity（IBDQ Q24）のスコアが 5 以下の被験者のうち，Week I-12 時点にベースライン時から 2 ポイント以上改善した被験者の割合は，全体集団（2.7.3.2.2.2(3)2)）と同様，プラセボ IV 群［26.3%（5/19 例）］と比較してグセルクマブ 200 mg IV 群［59.3%（16/27 例）］で高かった（M5.3.5.4.1-2/TEFIBDQ508CJPN）。
- 日本人集団において，ベースライン時に impact of bowel urgency（IBDQ Q16）のスコアが 5 以下の被験者のうち，Week I-12 時点にベースライン時から 2 ポイント以上改善した被験者の割合は，全体集団（2.7.3.2.2.2(3)2)）と同様，プラセボ IV 群［50.0%（5/10 例）］と比較してグセルクマブ 200 mg IV 群［69.2%（9/13 例）］で高かった（M5.3.5.4.1-2/TEFIBDQ508BJPN）。
- 日本人集団において，ベースライン時に bowel urgency severity 又は impact of bowel urgency のスコアが 6 以下の被験者のうち，Week I-12 時点に便意切迫感がなかった（IBDQ Q16=7 及び Q24=7）被験者の割合は，全体集団（2.7.3.2.2.2(3)2)）と同様，プラセボ IV 群［12.0%（3/25 例）］と比較してグセルクマブ 200 mg IV 群［30.0%（9/30 例）］で高かった（M5.3.5.4.1-2/TEFIBDQ510DJPN）。
- 日本人集団において，ベースライン時に腹痛（IBDQ Q13）のスコアが 5 以下の被験者のうち，Week I-12 時点にベースライン時から 2 ポイント以上改善した被験者の割合は，プラセボ IV 群で 50.0%（9/18 例），グセルクマブ 200 mg IV 群で 36.8%（7/19 例）であった（M5.3.5.4.1-2/TEFIBDQ508AJPN）。全体集団においては，プラセボ IV 群［33.0%（72/218 例）］と比較してグセルクマブ 200 mg IV 群［52.0%（170/327 例）］で高かった（2.7.3.2.2.2(3)2)）。日本人集団でベースラインに腹痛スコアが 5 であった被験者の割合は，プラセボ IV 群で 12.0%（3/25 例），グセルクマブ 200 mg IV 群 15.6%（5/32 例），4 であった被験者の割合は，プラセボ IV 群で 4.0%（1/25 例），グセルクマブ 200 mg IV 群 18.8%（6/32 例）であった（M5.3.5.4.1-2/TEFIBDQ509DJPN）。全体集団では，ベースライ

ンに腹痛スコアが 5 であった被験者の割合は，プラセボ IV 群で 13.3%，グセルクマブ 200 mg IV 群 15.0%，4 であった被験者の割合は，プラセボ IV 群で 23.2%，グセルクマブ 200 mg IV 群 25.3%であった（M5.3.5.1.1-3/CSR/TEFIBDQ509D）。

- 日本人集団において，ベースライン時に腹痛のスコアが 6 以下の被験者のうち，Week I-12 時点に腹痛が消失（IBDQ Q13=7）した被験者の割合は，全体集団（2.7.3.2.2.2(3)2)）と同様，プラセボ IV 群［27.3%（6/22 例）］と比較してグセルクマブ 200 mg IV 群［32.1%（9/28 例）］で高かった（M5.3.5.4.1-2/TEFIBDQ510AJPN）。

c) 健康関連 QoL

- 日本人集団において，ベースライン時から Week I-12 時点までの IBDQ 合計スコアの変化量のグセルクマブ 200 mg IV 群とプラセボ IV 群の群間差（最小二乗平均値）は 17.4 であった（M5.3.5.4.1-2/TEFIBDQ505JPN）。全体集団においては，グセルクマブ 200 mg IV 群とプラセボ IV 群の群間差（最小二乗平均値）は 20.5 であった（M5.3.5.1.1-3/CSR/TEFIBDQ505）。
- 7 つのドメイン（うつ，不安，身体機能，疼痛による影響，疲労，睡眠障害，社会的役割及び活動への参加能力）及び疼痛強度スコア
  - 日本人集団において，ベースライン時から Week I-12 時点までの 7 つのドメイン（うつ，不安，身体機能，疼痛による影響，疲労，睡眠障害，社会的役割及び活動への参加能力，以下同順）の変化量のグセルクマブ 200 mg IV 群とプラセボ IV 群の群間差（最小二乗平均値）は-0.8，-1.8，0.5，0.5，-2.1，-0.9，1.6 であった（M5.3.5.4.1-2/TEFPROMIS505JPN）。全体集団においては，グセルクマブ 200 mg IV 群とプラセボ IV 群の群間差（最小二乗平均値）は-2.6，-3.3，2.2，-2.9，-3.1，- 2.7 及び 3.0 であった（M5.3.5.1.1-3/CSR/TEFPROMIS505）。
  - 日本人集団において，ベースライン時から Week I-12 時点までの疼痛強度スコアの変化量のグセルクマブ 200 mg IV 群とプラセボ IV 群の群間差（最小二乗平均値）は-0.5 であった（M5.3.5.4.1-2/TEFPROMIS505JPN）。全体集団においては，グセルクマブ 200 mg IV 群とプラセボ IV 群の群間差は-0.8 であった（M5.3.5.1.1-3/CSR/TEFPROMIS505）。
- 日本人集団において，ベースライン時から Week I-12 時点までの EQ-VAS の変化量のグセルクマブ 200 mg IV 群とプラセボ IV 群の群間差（最小二乗平均値）は 9.6 であった（M5.3.5.4.1-2/TEFEQ5D501JPN）。全体集団においては，グセルクマブ 200 mg IV 群とプラセボ IV 群の群間差は 9.8 であった（M5.3.5.1.1-3/CSR/TEFEQ5D501）。

(3) Week I-12 時点に Clinical Response が認められず治験薬を追加投与された被験者での有効性

日本人集団において，主要解析集団 58 例のうち，Week I-12 で clinical response が認められなかった 25 例は Week I-12，I-16 及び I-20 時点にグセルクマブ 200 mg IV 又は SC を追加投与され，Week I-24 時点で clinical response を再評価された（表 2.7.3-1）。

グセルクマブ 200 mg IV 群で Week I-12 時点に Clinical Response が認められなかった被験者

日本人集団のグセルクマブ 200 mg IV 群 33 例のうち，Week I-12 時点に IWRS に基づく clinical response が認められなかった 10 例は，その後グセルクマブ 200 mg SC q4w を投与された。グセルクマブ 200 mg IV 群で Week I-12 時点に clinical response が認められなかった被験者で，ベースライン時の内視鏡サブスコアが 3 の被験者の割合が主要解析集団より高い傾向がみられた（M5.3.5.4.1-2/TSIDEM502AJPN，TSIDEM502CJPN）。Week I-12 時点に clinical response が認められず，Week I-24 時点に clinical response が認められた被験者の割合は 30.0%（3/10 例）であった（M5.3.5.4.1-2/TEFCRES507JPN）。

プラセボ IV 群で Week I-12 時点に Clinical Response が認められなかった被験者

日本人集団のプラセボ IV 群 25 例のうち，Week I-12 時点に IWRS に基づく clinical response が認められなかった 15 例は，グセルクマブ 200 mg IV q4w にクロスオーバーした。Week I-12 時点に clinical response が認められず，Week I-24 時点に clinical response が認められた被験者の割合は 73.3%（11/15 例）であり，Week I-12 時点のグセルクマブ 200 mg IV 群（63.6%，21/33 例）と同程度であった（M5.3.5.4.1-2/TEFCRES507JPN）（2.7.3.3.6.2(1)2)c)）。

(4) Overall Clinical Response

日本人集団において，グセルクマブ 200 mg IV 群 33 例のうち，IS-2 試験期間中（Week I-12 時点又は I-24 時点のいずれか）に clinical response が認められた被験者の割合は 72.7%（24 例）であった。Week I-12 時点に clinical response が認められず，その後グセルクマブ 200 mg SC q4w を投与された 10 例のうち，Week I-24 時点に clinical response が認められた被験者の割合は 30.0%（3 例）であった（M5.3.5.4.1-2/TEFCRES509JPN）。全体集団において，グセルクマブ 200 mg IV 群にランダム化された 421 例のうち，IS-2 試験期間中（Week I-12 時点又は Week I-24 時点のいずれか）に clinical response が認められた被験者の割合は 77.2%（325 例）であった。Week I-12 時点に clinical response が認められず，その後グセルクマブ 200 mg SC q4w を投与された 120 例のうち，Week I-24 時点に clinical response が認められた被験者の割合は 55.0%（66 例）であった（2.7.3.2.2.5）。

(5) 部分集団の有効性

日本人集団を対象とした ADT-failure status 別（ADT-failure，ADT non-failure 又は ADT naïve）の部分集団解析の結果を M5.3.5.4.1-2/TEFKEY501DJPN，TEFKEY501AJPN，TEFKEY501BJPN に示す。日本人集団では ADT non-failure の被験者は全て ADT naive の被験者であった。

1) 主要評価項目

日本人集団において，Week I-12 時点にプラセボ IV 群及びグセルクマブ 200 mg IV 群の各群で clinical remission が認められた被験者の割合は，ADT-failure の部分集団で 0%（0/14 例）及び

5.6%（1/18 例），ADT non-failure（ADT naive）の部分集団で 18.2%（2/11 例）及び 53.3%（8/15 例）であった。

2) 重要な副次評価項目

Symptomatic Remission（Week I-12 時点）

日本人集団において，Week I-12 時点にプラセボ IV 群及びグセルクマブ 200 mg IV 群の各群で symptomatic remission が認められた被験者の割合は，ADT-failure の部分集団で 14.3%（2/14 例）及び 33.3%（6/18 例），ADT non-failure（ADT naive）の部分集団で 45.5%（5/11 例）及び 80.0%（12/15 例）であった。

内視鏡的治癒（Week I-12 時点）

日本人集団において，Week I-12 時点にプラセボ IV 群及びグセルクマブ 200 mg IV 群の各群で内視鏡的治癒が認められた被験者の割合は，ADT-failure の部分集団で 0%（0/14 例）及び 5.6%（1/18 例），ADT non-failure（ADT naive）の部分集団で 18.2%（2/11 例）及び 53.3%（8/15 例）であった。

Clinical Response（Week I-12 時点）

日本人集団において，Week I-12 時点にプラセボ IV 群及びグセルクマブ 200 mg IV 群の各群で clinical response が認められた被験者の割合は，ADT-failure の部分集団で 14.3%（2/14 例）及び 50.0%（9/18 例），ADT non-failure（ADT naive）の部分集団で 45.5%（5/11 例）及び 80.0%（12/15 例）であった。

Symptomatic Remission（Week I-4 時点）

日本人集団において，Week I-4 時点にプラセボ IV 群及びグセルクマブ 200 mg IV 群の各群で symptomatic remission が認められた被験者の割合は，ADT-failure の部分集団で 0%（0/14 例）及び 5.6%（1/18 例），ADT non-failure（ADT naive）の部分集団で 9.1%（1/11 例）及び 33.3%（5/15 例）であった。

IBDQ Remission（Week I-12 時点）

日本人集団において，Week I-12 時点にプラセボ IV 群及びグセルクマブ 200 mg IV 群の各群で IBDQ remission が認められた被験者の割合は，ADT-failure の部分集団で 42.9%（6/14 例）及び 55.6%（10/18 例），ADT non-failure（ADT naive）の部分集団で 27.3%（3/11 例）及び 80.0%（12/15 例）であった。

内視鏡的・組織学的粘膜治癒（Week I-12 時点）

日本人集団において，Week I-12 時点にプラセボ IV 群及びグセルクマブ 200 mg IV 群の各群で内視鏡的・組織学的粘膜治癒が認められた被験者の割合は，ADT-failure の部分集団で 0%（0/14

例）及び 5.6%（1/18 例），ADT non-failure（ADT naive）の部分集団で 18.2%（2/11 例）及び 53.3%（8/15 例）であった。

Fatigue Response（Week I-12 時点）

日本人集団において，Week I-12 時点にプラセボ IV 群及びグセルクマブ 200 mg IV 群の各群で fatigue response が認められた被験者の割合は，ADT-failure の部分集団で 0%（0/14 例）及び 33.3%（6/18 例），ADT non-failure（ADT naive）の部分集団で 54.5%（6/11 例）及び 33.3%（5/15 例）であった。

Symptomatic Remission（Week I-2 時点）

日本人集団において，Week I-2 時点にプラセボ IV 群及びグセルクマブ 200 mg IV 群の各群で symptomatic remission が認められた被験者の割合は，ADT-failure の部分集団で 0%（0/14 例）及び 5.6%（1/18 例），ADT non-failure（ADT naive）の部分集団で 0%（0/11 例）及び 33.3%（5/15 例）であった。

内視鏡的正常化（Week I-12 時点）

日本人集団において，Week I-12 時点にプラセボ IV 群及びグセルクマブ 200 mg IV 群の各群で内視鏡的正常化が認められた被験者の割合は，ADT-failure の部分集団で 0%（0/14 例）及び 0%（0/18 例），ADT non-failure（ADT naive）の部分集団で 18.2%（2/11 例）及び 40.0%（6/15 例）であった。

(6) 有効性と免疫原性

日本人集団において Week I-12 時点までに抗グセルクマブ抗体が陽性であった被験者はいなかった（M5.3.5.4.1-2/TPKIRKEY501JPN）。

2.7.3.3.6.3 寛解維持試験

寛解維持試験の有効性の主要解析集団（ベースライン時の modified Mayo スコアが 5～9 の被験者で，寛解維持試験で治験薬を 1 回以上投与された被験者）は，日本人集団で 52 例（プラセボ SC 群 14 例，グセルクマブ 200 mg SC q4w 群 24 例，グセルクマブ 100 mg SC q8w 群 14 例）であった（M5.3.5.4.1-3/TSIDS601AJPN）。

日本人集団におけるベースライン時の modified Mayo スコアの平均値（標準偏差）は 6.8（1.19）であった。Modified Mayo スコアが 7～9 の被験者の割合は 61.5%（32/52 例），内視鏡サブスコアが 3 の被験者の割合は 73.1%（38/52 例）であり，大部分の被験者が重症の活動期 UC 患者であった。寛解導入試験のベースライン時の CRP 値の中央値（範囲）は 1.7 mg/L（0～75 mg/L）であり，基準値の上限（3 mg/L）内であった。便中カルプロテクチンの中央値（範囲）は 1474.0 mg/kg（46～23654 mg/kg）であり，基準値の上限（250 mg/kg）を超えていた（表 2.7.3-付録-20）。全大腸炎型の UC の被験者の割合 40.4%（21/52 例）であった（M5.3.5.4.1-3/TSIDEM603AJPN）。ADT non-failure の被験者の割合は 51.9%（27/52 例）であ

り，これには ADT naïve の被験者（26/27 例）及び ADT の治療経験はあるが failure の記録がない被験者（1/27 例）が含まれた。ADT による治療で効果不十分又は忍容性がなかった（ADT-failure）被験者の割合は 48.1%（25/52 例）であった（M5.3.5.4.1-3/TSIMH605AJPN）。日本人集団のベースライン時の人口統計学的特性，疾患特性及び治療歴は全体集団とおおむね同様の傾向であった（表 2.7.3-付録-17，表 2.7.3-付録-20）。

寛解維持試験のベースライン時の modified Mayo スコアの平均値（標準偏差）は 2.5（1.60）であった。Clinical remission 及び内視鏡的治癒が認められた被験者の割合は 36.5%（19/52 例）及び 38.5%（20/52 例）であった。CRP 値の中央値（範囲）は 0.4 mg/L（0～19 mg/L），便中カルプロテクチンの中央値（範囲）は 165.0 mg/kg（15～3949 mg/kg）であった。寛解維持試験のベースライン時の疾患特性は投与群間でおおむね同様であった（M5.3.5.4.1-3/TSIDEM605AJPN）。

(1) 主要評価項目及び重要な副次評価項目

1) 主要評価項目

Week M-44 時点に clinical remission が認められた被験者の割合は，日本人集団及び全体集団ともにプラセボ SC 群と比較してグセルクマブ 200 mg SC q4w 群及び 100 mg SC q8w 群の両群で高かった（表 2.7.3-12 及び表 2.7.3-4）。

表 2.7.3-12 Primary Endpoint Analysis (Primary Estimand): Number of Subjects in Clinical Remission at Week M-44; Randomized Full Analysis Set (Study CNTO1959UCO3001 - Japanese Subpopulation; Maintenance)

		Guselkumab		
	Placebo SC[a]	100 mg SC q8w	200 mg SC q4w	Combined
Analysis set: Randomized Full	14	14	24	38
Week M-44				
N	14	14	24	38
Subjects in clinical remission[b,c,d]	3 (21.4%)	7 (50.0%)	12 (50.0%)	19 (50.0%)
95% CI for treatment proportion[e]	(0.0%, 42.9%)	(23.8%, 76.2%)	(30.0%, 70.0%)	(34.1%, 65.9%)

Note: Includes only subjects with modified Mayo score 5-9 at induction baseline.
[a] Subjects who were in clinical response to guselkumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] 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.
[c] Intercurrent Event (ICE) Strategies: Subjects 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 be in clinical remission at Week M-44. For subjects 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. Subjects 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 be in clinical remission at Week M-44.
[d] Nonresponder Imputation for Missing Data: After accounting for ICEs, subjects who were missing one or more Mayo subscore pertaining to this endpoint (stool frequency, rectal bleeding, or endoscopy) at Week M-44 were considered not to be in clinical remission.
[e] The confidence intervals for the proportion of subjects meeting the endpoint in each treatment group were based on the normal approximation confidence limits.
[f] The adjusted treatment difference and confidence intervals were based on the Wald statistic with Cochran-Mantel-Haenszel weight.
[g] The p-values were based on the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test, stratified by clinical remission status at maintenance baseline (Yes/No), and induction treatment (guselkumab 400 mg IV, guselkumab 200 mg IV, placebo IV crossover to guselkumab 200 mg IV).

M5.3.5.4.1-3/TEFCREM601JPN

2) 重要な副次評価項目

日本人集団において，Week M-44 時点に fatigue response が認められた被験者の割合を除き，重要な副次評価項目を達成した被験者の割合は，いずれもプラセボ SC 群と比較してグセルクマブ 200 mg SC q4w 群及び 100 mg SC q8w 群の両群で高かった（表 2.7.3-13）。全体集団においては，重要な副次評価項目を達成した被験者の割合は，いずれの項目もプラセボ SC 群と比較してグセルクマブ 200 mg SC q4w 群及び 100 mg SC q8w 群の両群で有意に高かった（表 2.7.3-4）。

表 2.7.3-13 Summary of Key Efficacy Major Secondary Endpoints Analysis (Main Estimand) at Week M-44; Randomized Full Analysis Set (Study CNTO1959UCO3001 - Japanese Subpopulation; Maintenance)

		Guselkumab		
	Placebo SC[a]	100 mg SC q8w	200 mg SC q4w	Combined
Analysis set: Randomized Full	14	14	24	38
Subjects in symptomatic remission at Week M-44[b1,c,d]	7 (50.0%)	12 (85.7%)	18 (75.0%)	30 (78.9%)
95% CI for treatment proportion[e]	(23.8%, 76.2%)	(67.4%, 100.0%)	(57.7%, 92.3%)	(66.0%, 91.9%)
Subjects with endoscopic healing at Week M-44[b2,c,d]	3 (21.4%)	8 (57.1%)	12 (50.0%)	20 (52.6%)

		Guselkumab		
	Placebo SC[a]	100 mg SC q8w	200 mg SC q4w	Combined
95% CI for treatment proportion[e]	(0.0%, 42.9%)	(31.2%, 83.1%)	(30.0%, 70.0%)	(36.8%, 68.5%)
Subjects in corticosteroid-free clinical remission at Week M-44[b3,c,d]	3 (21.4%)	7 (50.0%)	12 (50.0%)	19 (50.0%)
95% CI for treatment proportion[e]	(0.0%, 42.9%)	(23.8%, 76.2%)	(30.0%, 70.0%)	(34.1%, 65.9%)
Subjects in clinical response at Week M-44[b4,c,d]	7 (50.0%)	13 (92.9%)	17 (70.8%)	30 (78.9%)
95% CI for treatment proportion[e]	(23.8%, 76.2%)	(79.4%, 100.0%)	(52.6%, 89.0%)	(66.0%, 91.9%)
Subjects with histologic-endoscopic mucosal healing at Week M-44[b5,c,d]	2 (14.3%)	8 (57.1%)	12 (50.0%)	20 (52.6%)
95% CI for treatment proportion[e]	(0.0%, 32.6%)	(31.2%, 83.1%)	(30.0%, 70.0%)	(36.8%, 68.5%)
Subjects in IBDQ remission at Week M-44[b6,c,d]	8 (57.1%)	12 (85.7%)	16 (66.7%)	28 (73.7%)
95% CI for treatment proportion[e]	(31.2%, 83.1%)	(67.4%, 100.0%)	(47.8%, 85.5%)	(59.7%, 87.7%)
Subjects in fatigue response at Week M-44[b7,c,d]	5 (35.7%)	6 (42.9%)	5 (20.8%)	11 (28.9%)
95% CI for treatment proportion[e]	(10.6%, 60.8%)	(16.9%, 68.8%)	(4.6%, 37.1%)	(14.5%, 43.4%)
Subjects in clinical remission at maintenance baseline[b8]	5 (35.7%)	5 (35.7%)	9 (37.5%)	14 (36.8%)
Subjects in clinical remission at Week M-44[b8,c,d,h]	2 (40.0%)	3 (60.0%)	6 (66.7%)	9 (64.3%)
95% CI for treatment proportion[e]	(0.0%, 82.9%)	(17.1%, 100.0%)	(35.9%, 97.5%)	(39.2%, 89.4%)
Subjects with endoscopic normalization at Week M-44[b9,c,d]	1 (7.1%)	7 (50.0%)	7 (29.2%)	14 (36.8%)
95% CI for treatment proportion[e]	(0.0%, 20.6%)	(23.8%, 76.2%)	(11.0%, 47.4%)	(21.5%, 52.2%)

	Placebo SC[a]	Guselkumab 100 mg SC q8w	Guselkumab 200 mg SC q4w	Guselkumab Combined

Note: Includes only subjects with modified Mayo score 5-9 at induction baseline.
[a] Subjects who were in clinical response to guselkumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[b1] 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.
[b2] Endoscopic healing is defined as an endoscopy subscore of 0 or 1 with no friability present on the endoscopy.
[b3] Corticosteroid-free clinical remission is defined as not requiring any treatment with corticosteroids for at least 8 weeks prior to Week M-44 and also meeting the criteria for clinical remission at Week M-44.
[b4] 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.
[b5] 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.
[b6] IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) remission is defined as a total IBDQ score ≥ 170.
[b7] Fatigue response is defined as ≥ 7-point improvement from induction baseline in the PROMIS (Patient-Reported Outcomes Measurement Information System) Fatigue Short Form 7a.
[b8] 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.
[b9] Endoscopic normalization is defined as an endoscopy subscore of 0.
[c] Intercurrent Event (ICE) Strategies: Subjects 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 key efficacy endpoints shown at Week M-44. For subjects 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. Subjects 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 key efficacy endpoints shown at Week M-44.
[d] Nonresponder Imputation for Missing Data: Subjects 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. Subjects 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.
[e] The confidence intervals for the proportion of subjects meeting the endpoint in each treatment group were based on the normal approximation confidence limits.
[f] The adjusted treatment difference and confidence intervals were based on the Wald statistic with Cochran-Mantel-Haenszel weight.
[g] The p-values were based on the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test, stratified by clinical remission status at maintenance baseline (Yes/No), and induction treatment (guselkumab 400 mg IV, guselkumab 200 mg IV, placebo IV crossover to guselkumab 200 mg IV).
[h] Denominator is based on the subjects in clinical remission at maintenance baseline.
[i] The p-values were based on the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test, stratified by induction treatment (guselkumab 400 mg IV, guselkumab 200 mg IV, placebo IV crossover to guselkumab 200 mg IV).

M5.3.5.4.1-3/TEFKEY601JPN

(2) その他の有効性評価項目

1) 臨床評価項目

a) Symptomatic Remission の経時推移

日本人集団及び全体集団において，グセルクマブ IV 投与後に clinical response が認められた被験者のうち，寛解維持試験のベースライン時に symptomatic remission が認められた被験者の割合は，グセルクマブ 200 mg SC q4w 群及び 100 mg SC q8w 群の両群では Week M-44 まで持続し，治療効果の持続性が示された。一方でプラセボ SC 群の被験者では symptomatic remission が認められた被験者の割合は低下した（M5.3.5.4.1-3/TEFSREM603JPN）（2.7.3.2.3.2(1)2)）。

b) コルチコステロイドの併用回避

日本人集団において，寛解維持試験の組み入れ時に経口コルチコステロイドが投与されていた被験者の割合は 21.1%（8/38 例）であった（M5.3.5.4.1-3/TEFCORT604JPN）。

日本人集団において，Week M-44 時点に経口コルチコステロイドの併用が不要となった被験者の割合は，プラセボ SC 群 0.0%（0/1 例），グセルクマブ 200 mg SC q4w 群 50.0%（3/6 例），グセルクマブ 100 mg SC q8w 群 100.0%（2/2 例）であった（M5.3.5.4.1-3/TEFCORT604JPN）。全体集団において，Week M-44 時点に経口コルチコステロイドの併用が不要となった被験者の割合は，プラセボ SC 群 36.0%（27/75 例），グセルクマブ 200 mg SC q4w 群 65.8%（48/73 例），グセルクマブ 100 mg SC q8w 群 71.2%（52/73 例）であった（2.7.3.2.3.2(1)5)）。

2) 炎症バイオマーカー

日本人集団及び全体集団において，寛解導入試験のベースライン時に CRP 値が 3 mg/L 超であった被験者のうち，Week M-44 時点に CRP が 3 mg/L 以下となった被験者の割合は，全体集団（2.7.3.2.3.2(3)）と同様，プラセボ SC 群［16.7%（1/6 例）］と比較してグセルクマブ 200 mg SC q4w 群［57.1%（4/7 例）］及び 100 mg SC q8w 群［75.0%（3/4 例）］の両群で高かった（M5.3.5.4.1-3/TEFCRP603JPN）。

日本人集団において，寛解導入試験のベースライン時に便中カルプロテクチン値が 250 mg/kg 超であった被験者のうち，Week M-44 時点に便中カルプロテクチン値が 250 mg/kg 以下となった被験者の割合は，全体集団（2.7.3.2.3.2(3)）と同様，プラセボ SC 群［25.0%（3/12 例）］と比較してグセルクマブ 200 mg SC q4w 群［52.6%（10/19 例）］及び 100 mg SC q8w 群［50.0%（6/12 例）］の両群で高かった（M5.3.5.4.1-3/TEFFCAL603JPN）。

3) Week M-44 時点までの患者報告アウトカム

a) 疲労評価

日本人集団において，Week M-44 時点に fatigue response（PROMIS Fatigue SF 7 にて，寛解導入療法のベースライン時から 7 ポイント以上の改善）が認められた被験者の割合は，プラセボ SC 群［35.7%（5/14 例）］と比較して，グセルクマブ 100 mg SC q8w 群［42.9%（6/14 例）］で高く，グセルクマブ 200 mg SC q4w 群［20.8%（5/24 例）］で低かった（表 2.7.3-13）。全体集団において，Week M-44 時点に fatigue response が認められた被験者の割合は，プラセボ SC 群と比較してグセルクマブ 200 mg SC q4w 群及び 100 mg SC q8w 群の両群で高かった（表 2.7.3-4）。

b) 便意切迫感及び腹痛

- 日本人集団において，寛解維持試験のベースライン時に bowel urgency severity（IBDQ Q24）に改善（寛解導入試験のベースライン時から 2 ポイント以上改善）が認められた被験者のうち，Week M-44 時点で改善の維持が認められた被験者の割合は，全体集団（2.7.3.2.3.2(4)2)）と同様，プラセボ SC 群［44.4%（4/9 例）］と比較してグセルクマブ

200 mg SC q4w 群［61.5%（8/13 例）］及び 100 mg SC q8w 群［90.0%（9/10 例）］の両群で高かった（M5.3.5.4.1-3/TEFIBDQ613JPN）。

- 日本人集団において，寛解維持試験のベースライン時に impact of bowel urgency（IBDQ Q16）のスコアに改善（寛解導入試験のベースライン時から 2 ポイント以上改善）が認められた被験者のうち，Week M-44 時点で改善の維持が認められた被験者の割合は，全体集団（2.7.3.2.3.2(4)2)）と同様，プラセボ SC 群［0.0%（0/5 例）］と比較してグセルクマブ 200 mg SC q4w 群［62.5%（5/8 例）］及び 100 mg SC q8w 群［100.0%（2/2 例）］の両群で高かった（M5.3.5.4.1-3/TEFIBDQ612JPN）。
- 日本人集団において，寛解導入試験のベースライン時に bowel urgency severity 又は impact of bowel urgency のスコアが 6 以下の被験者のうち，Week M-44 時点に便意切迫感がなかった（IBDQ Q16=7 及び Q24=7）被験者の割合は，全体集団（2.7.3.2.3.2(4)2)）と同様，プラセボ SC 群［23.1%（3/13 例）］と比較してグセルクマブ 200 mg SC q4w 群［30.4%（7/23 例）］及び 100 mg SC q8w 群［35.7%（5/14 例）］の両群で高かった（M5.3.5.4.1-3/TEFIBDQ615DJPN）。
- 日本人集団において，寛解維持試験のベースライン時に腹痛のスコア（IBDQ Q13）に改善（寛解導入試験のベースライン時から 2 ポイント以上改善）が認められた被験者のうち，腹痛スコアの改善の維持が認められた被験者の割合は，全体集団（2.7.3.2.3.2(4)2)）と同様，プラセボ SC 群［28.6%（2/7 例）］と比較してグセルクマブ 200 mg SC q4w 群［54.5%（6/11 例）］及び 100 mg SC q8w 群［80.0%（8/10 例）］の両群で高かった（M5.3.5.4.1-3/TEFIBDQ611JPN）。
- 日本人集団において，寛解導入試験のベースライン時に腹痛のスコアが 6 以下の被験者のうち，Week M-44 時点に腹痛が消失（IBDQ Q13=7）した被験者の割合は，全体集団（2.7.3.2.3.2(4)2)）と同様，プラセボ SC 群［38.5%（5/13 例）］と比較してグセルクマブ 200 mg SC q4w 群［45.0%（9/20 例）］及び 100 mg SC q8w 群［42.9%（6/14 例）］の両群で高かった（M5.3.5.4.1-3/TEFIBDQ615AJPN）。

c) 健康関連 QoL

- 日本人集団において，寛解導入試験のベースライン時から Week M-44 時点までの IBDQ 合計スコアの変化量のプラセボ SC 群の群間差（最小二乗平均値）はグセルクマブ 200 mg SC q4w 群で 5.4，グセルクマブ 100 mg SC q8w 群 16.8 であった（M5.3.5.4.1-3/TEFIBDQ602AJPN）。全体集団においては，プラセボ SC 群の群間差（最小二乗平均値）はグセルクマブ 200 mg SC q4w 群で 22.0，グセルクマブ 100 mg SC q8w 群 23.7 であった（M5.3.5.1.1-4/CSR/TEFIBDQ602A）。
- 7 つのドメイン（うつ，不安，身体機能，疼痛による影響，疲労，睡眠障害，社会的役割及び活動への参加能力）及び疼痛強度スコア

- 日本人集団において，寛解維持試験のベースライン時から Week M-44 時点までの 7 つのドメイン（うつ，不安，身体機能，疼痛による影響，疲労，睡眠障害，社会的役割及び活動への参加能力，以下同順）の変化量のプラセボ SC 群の群間差（最小二乗平均値）は，グセルクマブ 200 mg SC q4w 群で-1.41，2.96，1.40，0.23，0.29，-1.20，1.30，グセルクマブ 100 mg SC q8w 群で-2.55，-2.05，1.23，-2.05，-0.10，-1.81，3.64 であった（M5.3.5.4.1-3/TEFPROMIS601BJPN）。全体集団においては，プラセボ SC 群の群間差（最小二乗平均値）はグセルクマブ 200 mg SC q4w 群で-2.19，-2.81，2.45，- 3.14，- 3.20，-2.08，4.48，グセルクマブ 100 mg SC q8w 群で-2.96，-3.91，1.82，- 3.13，- 4.18，-2.88，4.87 であった（M5.3.5.1.1-4/CSR/TEFPROMIS601B）。
- 日本人集団において，寛解維持試験のベースライン時から Week M-44 時点までの疼痛強度スコアの変化量のプラセボ SC 群の群間差（最小二乗平均値）は，グセルクマブ 200 mg SC q4w 群で-1.0，グセルクマブ 100 mg SC q8w 群で-1.4 であった（M5.3.5.4.1-3/TEFPROMIS601BJPN）。全体集団においては，プラセボ SC 群の群間差（最小二乗平均値）はグセルクマブ 200 mg SC q4w 群で-1.0，グセルクマブ 100 mg SC q8w 群で-1.1 であった（M5.3.5.1.1-4/CSR/TEFPROMIS601B）。

- 日本人集団において，寛解維持試験のベースライン時から Week M-44 時点までの EQ-VAS の変化量のプラセボ SC 群の群間差（最小二乗平均値）は，グセルクマブ 200 mg SC q4w 群で 1.9，グセルクマブ 100 mg SC q8w 群で 10.5 であった（M5.3.5.4.1-3/TEFEQ5D601BJPN）。全体集団においては，プラセボ SC 群の群間差（最小二乗平均値）はグセルクマブ 200 mg SC q4w 群で 9.2，グセルクマブ 100 mg SC q8w 群で 10.9 であった（M5.3.5.1.1-4/CSR/TEFEQ5D601B）。

(3) 有効性と免疫原性

日本人集団で Week M-44 までに抗グセルクマブ抗体が陽性であった被験者は 3 例であり，内訳はプラセボ SC 群で 1 例，グセルクマブ 200 mg SC q4w 群で 2 例であった（M5.3.5.4.1-3/TPKIR601AJPN）。なお，日本人集団で Week M-44 までに中和抗体が陽性の被験者はいなかった（M5.3.5.4.1-3/TPKIR602AJPN）。

(4) Week I-24 時点に Clinical Response が認められた被験者での有効性

日本人集団において，IS-1 又は IS-2 でグセルクマブ IV 群に割り付けられた被験者で，Week I-24 時点に clinical response が認められ，寛解維持試験でグセルクマブ 200 mg SC q4w を投与された 10 例のうち，Week M-44 時点で clinical response の維持及び clinical remission が認められた被験者の割合はそれぞれ 60.0%（6/10 例）及び 20.0%（2/10 例）であった（M5.3.5.4.1-3/TEFKEY620JPN）。

(5) 用量調節

1) グセルクマブ 100 mg SC q8w→グセルクマブ 200 mg SC q4w

日本人集団で寛解維持試験期間中にグセルクマブ 100 mg SC q8w から 200 mg SC q4w に用量調節された被験者はいなかった（M5.3.5.4.1-3/TSIDEM603CJPN）。

2) グセルクマブ 200 mg SC q4w→グセルクマブ 200 mg SC q4w

日本人集団では，寛解維持試験期間中に clinical response の消失基準に合致したグセルクマブ 200 mg SC q4w 群の 5 例がみかけ上の用量調節としてグセルクマブ 200 mg SC q4w を継続投与された（M5.3.5.4.1-3/TSIDS603C）。用量調節 12 週後に symptomatic response が認められた被験者は 4 例（80.0%），symptomatic remission が認められた被験者は 2 例（40.0%）であった（M5.3.5.4.1-3/TEFSRES601JPN，TEFSREM601JPN）。

3) 投与中断後にグセルクマブ投与を再開した被験者：プラセボ SC→グセルクマブ 200 mg SC q4w

日本人集団で寛解維持試験期間中に clinical response の消失基準に合致し，プラセボ SC 群からグセルクマブ 200 mg SC q4w に用量調節された被験者は 3 例であった（M5.3.5.4.1-3/TSIDS603C）。用量調節 12 週後に symptomatic response が認められた被験者は 3 例（100.0%），symptomatic remission が認められた被験者は 3 例（100.0%）であった（M5.3.5.4.1-3/TEFSRES601JPN，TEFSREM601JPN）。

(6) 部分集団の有効性

日本人集団を対象とした ADT-failure status 別（ADT-failure 又は ADT non-failure）の部分集団解析の結果を M5.3.5.4.1-3/TEFKEY610DJPN，TEFKEY610CJPN に示す。

1) 主要評価項目

日本人集団において，Week M-44 時点にプラセボ SC 群，グセルクマブ 200 mg SC q4w 群及び 100 mg SC q8w 群の各群で clinical remission が認められた被験者の割合は，ADT-failure の部分集団で 0%（0/5 例），33.3%（5/15 例）及び 20.0%（1/5 例），ADT non-failure の部分集団で 33.3%（3/9 例），77.8%（7/9 例）及び 66.7%（6/9 例）であった。

2) 重要な副次評価項目

Symptomatic Remission

日本人集団において，プラセボ SC 群，グセルクマブ 200 mg SC q4w 群及び 100 mg SC q8w 群の各群で Week M-44 時点に symptomatic remission が認められた被験者の割合は，ADT-failure の部分集団で 20.0%（1/5 例），60.0%（9/15 例）及び 60.0%（3/5 例），ADT non-failure の部分集団で 66.7%（6/9 例），100.0%（9/9 例）及び 100.0%（9/9 例）であった。

内視鏡的治癒

日本人集団において，プラセボ SC 群，グセルクマブ 200 mg SC q4w 群及び 100 mg SC q8w 群の各群で Week M-44 時点に内視鏡的治癒が認められた被験者の割合は，ADT-failure の部分集団で 0%（0/5 例），33.3%（5/15 例）及び 40.0%（2/5 例），ADT non-failure の部分集団で 33.3%（3/9 例），77.8%（7/9 例）及び 66.7%（6/9 例）であった。

コルチコステロイドの併用回避

日本人集団において，プラセボ SC 群，グセルクマブ 200 mg SC q4w 群及び 100 mg SC q8w 群の各群で Week M-44 時点の少なくとも 8 週前に経口コルチコステロイドの併用が不要となり，Week M-44 時点に clinical remission が認められた被験者の割合は，ADT-failure の部分集団で 0%（0/5 例），33.3%（5/15 例）及び 20.0%（1/5 例），ADT non-failure の部分集団で 33.3%（3/9 例），77.8%（7/9 例）及び 66.7%（6/9 例）であった。

Clinical Response の維持

日本人集団において，プラセボ SC 群，グセルクマブ 200 mg SC q4w 群及び 100 mg SC q8w 群の各群で Week M-44 時点に clinical response の維持が認められた被験者の割合は，ADT-failure の部分集団で 20.0%（1/5 例），53.3%（8/15 例）及び 80.0%（4/5 例），ADT non-failure の部分集団で 66.7%（6/9 例），100.0%（9/9 例）及び 100.0%（9/9 例）であった。

内視鏡的・組織学的粘膜治癒

日本人集団において，プラセボ SC 群，グセルクマブ 200 mg SC q4w 群及び 100 mg SC q8w 群の各群で Week M-44 時点に内視鏡的・組織学的粘膜治癒が認められた被験者の割合は，ADT-failure の部分集団で 0%（0/5 例），33.3%（5/15 例）及び 40.0%（2/5 例），ADT non-failure の部分集団で 22.2%（2/9 例），77.8%（7/9 例）及び 66.7%（6/9 例）であった。

IBDQ Remission

日本人集団において，プラセボ SC 群，グセルクマブ 200 mg SC q4w 群及び 100 mg SC q8w 群の各群で Week M-44 時点に IBDQ remission が認められた被験者の割合は，ADT-failure の部分集団で 20.0%（1/5 例），53.3%（8/15 例）及び 80.0%（4/5 例），ADT non-failure の部分集団で 77.8%（7/9 例），88.9%（8/9 例）及び 88.9%（8/9 例）であった。

Fatigue Response

日本人集団において，プラセボ SC 群，グセルクマブ 200 mg SC q4w 群及び 100 mg SC q8w 群の各群で Week M-44 時点に fatigue response が認められた被験者の割合は，ADT-failure の部分集団で 20.0%（1/5 例），6.7%（1/15 例）及び 40.0%（2/5 例），ADT non-failure の部分集団で 44.4%（4/9 例），44.4%（4/9 例）及び 44.4%（4/9 例）であった。

Clinical Remission の維持

日本人集団において，プラセボ SC 群，グセルクマブ 200 mg SC q4w 群及び 100 mg SC q8w 群の各群で Week M-44 時点に clinical remission の維持が認められた被験者の割合は，ADT-failure の部分集団で 0%（0/1 例），33.3%（1/3 例）及び 0%（0/0 例），ADT non-failure の部分集団で 50.0%（2/4 例），83.3%（5/6 例）及び 60.0%（3/5 例）であった。

内視鏡的正常化

日本人集団において，プラセボ SC 群，グセルクマブ 200 mg SC q4w 群及び 100 mg SC q8w 群の各群で Week M-44 時点に内視鏡的正常化が認められた被験者の割合は，ADT-failure の部分集団で 0%（0/5 例），20.0%（3/15 例）及び 40.0%（2/5 例），ADT non-failure の部分集団で 11.1%（1/9 例），44.4%（4/9 例）及び 55.6%（5/9 例）であった。

(7) 在宅自己投与

寛解維持試験では，Week M-44 以降，自己投与方法に関するトレーニングを最低 3 回受けた被験者は，治験担当医師の判断のもと，被験者の希望により，治験薬の自己投与が許容された（表 2.7.3-1）。2024 年 1 月 31 日カットオフ時点で，1 回以上の在宅自己投与を実施した日本人被験者は 17 例であった。

寛解維持試験の LTE 期では，寛解維持試験終了時と同じレジメンで治験薬投与を実施した。在宅自己投与は 8 週間隔で実施し，グセルクマブ 100 mg SC q8w 群ではプラセボ投与のタイミングを在宅自己投与とした。そのため，グセルクマブを在宅自己投与した日本人被験者は，グセルクマブ 200 mg SC q4w 群の 5 例（プラセボ群でグセルクマブ 200 mg q4w に用量調節された 1 例含む）であった（5.3.5.1.1-4/TSIDS901JPN）。

グセルクマブを在宅自己投与した日本人被験者では，1 回目及び 2 回目の在宅自己投与 4 週後に排便回数サブスコアと直腸出血サブスコアの平均値に大きな増加は認められなかった（5.3.5.1.1-4/TEFMAYO901JPN）。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1 導入投与の推奨用法・用量

IS-1 の中間解析の結果から，グセルクマブ IV 導入投与の両用量（400 mg 及び 200 mg）に安全性上の懸念は認められず，プラセボと比較して Week I-12 時点に臨床的に意味のある有効性が示された。IS-1 の中間解析の結果からは，主要評価項目及び重要な副次評価項目並びに部分集団（ADT-failure status）に対して，高用量（400 mg）を投与したことによる明らかな有効性の向上が認められなかったため，IS-2 の用量として，グセルクマブ 200 mg IV 投与が選択された。FAS を対象とした IS-1 の最終結果からも，本用量の判断が支持された。

IS-2 でも，グセルクマブ 200 mg IV 投与は中等症から重症の活動期 UC 患者に対して有効であり，Week I-12 時点に clinical remission が認められた被験者の割合は，プラセボ IV 群と比較してグセルクマブ 200 mg IV 群で有意に高く（$p<0.001$），また，symptomatic remission や内視鏡的評

価等の複数の有効性評価項目で臨床的に意味のある改善が認められた（2.7.3.2.2.1）。Symptomatic remission，partial Mayo スコアの改善及び炎症バイオマーカーの減少が認められた被験者の割合により評価したグセルクマブ 200 mg IV 導入投与の有効性は，Week I-2 時点から認められ（直腸出血サブスコア及び排便回数サブスコアの減少及び symptomatic response の達成に基づく），Week I-12 時点まで拡大した（2.7.3.3.2）。グセルクマブ 200 mg IV 群で Week I-12 時点に clinical remission が認められた被験者の割合は，ADT non-failure，ADT naïve 及び ADT non-failure の部分集団を含む部分集団間で一貫していた（2.7.3.3.3.1）

寛解導入試験の E-R 解析は IS-1 及び IS-2 を併合したデータを用いて実施した。Week I-0，I-4 及び I-8 時点にグセルクマブ 200 mg IV 又は 400 mg IV を投与された被験者において，$t_{1/2}$ 又は CL を考慮した場合，Week I-12 時点の clinical remission，clinical response，内視鏡的治癒，内視鏡的・組織学的粘膜治癒に対して明らかな E-R の関係は認められなかった（2.7.3.3.5.1）。この結果は，グセルクマブ 200 mg IV 及び 400 mg IV の導入用量間で用量反応が認められなかったことと一致していた。

以上より，導入投与の推奨用量としてグセルクマブ 200 mg IV 投与が支持された（2.7.3.3.5.1）。

2.7.3.4.2　維持投与の推奨用法・用量

寛解維持試験の主要評価項目及び重要な副次評価項目の結果からグセルクマブの両投与レジメン（200 mg SC q4w 及び 100 mg SC q8w）の頑健な有効性が確認された。これらの有効性結果に関しては，人口統計学的特性，UC の疾患特性，併用薬及び ADT-failure に基づく部分集団解析で一貫していた。一方，主要解析集団の一部の有効性評価項目及び部分集団解析では，グセルクマブ 200 mg SC q4w 群が 100 mg SC q8w 群に比べて数値的に上回る項目もあり，患者集団によっては維持投与に 200 mg SC q4w を用いることでより高い臨床的ベネフィットが得られると考えられた。そのため，維持療法に関しては 100 mg SC q8w を標準的な維持用法用量とするが，患者の状態に応じて 200 mg SC q4w で維持療法を可能とするレジメンを推奨用法用量とした。

2.7.3.4.2.1　グセルクマブ SC 維持投与の有効性

グセルクマブ IV 導入投与に対して clinical response が認められた中等症から重症の活動期 UC 患者に対して，グセルクマブ 200 mg SC q4w 又は 100 mg SC q8w を投与することにより，臨床的な改善の維持又は更なる改善が示された。グセルクマブ 200 mg SC q4w 群及び 100 mg SC q8w 群の両群では，プラセボ SC 群と比較して，Week M-44 時点の clinical remission が認められた被験者の割合は有意に高く（いずれも $p<0.001$），複数の評価項目（内視鏡的，組織学的，corticosteroid-free，患者報告アウトカム）を達成した被験者の割合は数値的に高かった。さらに，寛解導入試験で認められた炎症バイオマーカーの減少は，グセルクマブ SC 両群で寛解維持試験中も維持され，これは本試験で他の有効性評価項目及び健康関連 QoL の結果から示されたグセルクマブ維持投与による改善状態の維持とも一致していた。

寛解維持試験の結果より，グセルクマブ IV 投与に対して clinical response が認められた被験者のうち，グセルクマブ 200 mg SC q4w 又は 100 mg SC q8w のいずれかを維持投与された被験者で

は，臨床的に意味のある UC の症状の改善，患者報告アウトカムの改善及び炎症バイオマーカーの減少の持続又は更なる改善が示された。寛解導入試験後にグセルクマブの投与を中止した（寛解維持試験ではプラセボ SC 群にランダム化された）被験者では，臨床評価項目，炎症バイオマーカー，健康関連 QoL で疾患の緩やかな再発が認められた（M5.3.5.1.1-4/CSR/Sec 5.1）。

2.7.3.4.2.2　グセルクマブ 200 mg SC q4w 及び 100 mg SC q8w 投与の有効性

グセルクマブ 200 mg SC q4w 及び 100 mg SC q8w のいずれのレジメンでも，Week M-44 時点で臨床的に意味のある有意な改善が認められた。主要解析集団に加えて，炎症バイオマーカーの値が高かった部分集団及び病変範囲が広範（全大腸炎型）であった部分集団において，グセルクマブ 100 mg SC q8w 群と比較して，グセルクマブ 200 mg SC q4w 群で評価項目を達成した被験者の割合が数値的に高く，グセルクマブ 200 mg SC q4w 投与の臨床的ベネフィットが認められた。

主要解析集団において，Week M-44 時点に主要評価項目の clinical remission 並びに重要な副次評価項目の clinical remission の維持及び内視鏡的・組織学的粘膜治癒が認められた被験者の割合は，グセルクマブ 100 mg SC q8w 群と比較してグセルクマブ 200 mg SC q4w 群で数値的に高かった（表 2.7.3-4）。寛解維持試験のベースライン時から Week M-44 時点までの相対的変化率は clinical remission，内視鏡的・組織学的粘膜治癒，内視鏡的・組織学的粘膜治癒（別の定義）及び histologic remission でグセルクマブ 100 mg SC q8w 群と比較してグセルクマブ 200 mg SC q4w 群で数値的に高かった（表 2.7.3-5）。内視鏡的・組織学的粘膜治癒，histologic remission 及び clinical remission の維持は，深い寛解状態及び持続的な有効性を表しており，長期的な転帰の改善及び病的状態の減少に関連する UC の沈静化した状態も示している（2.7.3.5）。

疾患経過及び結腸切除術の予測因子である炎症バイオマーカー高値及び全大腸炎型の UC についても検討した。CRP が高値（寛解維持試験のベースライン時にグセルクマブ IV 導入投与後に血清中 CRP 値が 3 mg/L 超又は 5 mg/L 超）又は全大腸炎型の UC（スクリーニング時の内視鏡検査結果又は寛解導入試験のベースライン時の既往歴に基づく）の部分集団では，グセルクマブ 100 mg SC q8w 群と比較して，グセルクマブ 200 mg SC q4w 群で Week M-44 時点に数値的に高い有効性が認められた（2.7.3.3.3.2(2)）。寛解導入試験のベースライン時に CRP が高値であった部分集団でも同様の傾向が認められたが，グセルクマブ 200 mg SC q4w 群と 100 mg SC q8w 群の数値的な差は小さかった。寛解維持試験又は寛解導入試験のベースライン時に CRP 高値ではなかった被験者又は寛解導入試験のベースライン時に全大腸炎型の UC を有していない被験者では，グセルクマブ 200 mg SC q4w 群及び 100 mg SC q8w 群の有効性の結果は同程度であった。

その他，グセルクマブ 200 mg SC q4w を投与された以下の被験者でも有効性が認められた。

- Week I-24 時点に clinical response が認められた被験者（123 例）（2.7.3.2.3.6）
- グセルクマブ IV 群で clinical response が認められ，寛解維持試験でグセルクマブ 100 mg SC q8w 群にランダム化された被験者で，その後 clinical response の消失基準に合致し，グセルクマブ 200 mg SC q4w へ用量調節された被験者（19 例）（2.7.3.4.2.5）

2.7.3.4.2.3 E-R 解析

E-R モデリング解析の結果を以下に示す。

- グセルクマブ 200 mg SC q4w 群又は 100 mg SC q8w 群では，clinical remission，clinical response の維持，内視鏡的治癒，内視鏡的・組織学的粘膜治癒に対して，一貫した正の E-R 関係が認められた（2.7.3.3.5.2）。
- UC の病変範囲が Week M-44 時点の重要な有効性評価項目に対する E_{max} へ影響を及ぼす要因であることが示され，全大腸炎型の UC 患者ではグセルクマブ 100 mg SC q8w 投与と比較してグセルクマブ 200 mg SC q4w 投与により大きな治療効果が得られることを示している（2.7.3.3.5.2）。

E-R 関係の評価結果により，グセルクマブ 200 mg SC q4w 及び 100 mg SC q8w のレジメン間の反応性の違いが示された。

2.7.3.4.2.4 Week I-24 時点に Clinical Response が認められた被験者での有効性

Week I-24 時点に clinical response が認められた被験者は，IS-1 又は IS-2 の Week I-12 時点にグセルクマブ IV 導入投与に対して clinical response が認められず，Week I-12，I-16 及び I-20 時点にグセルクマブ 200 mg SC q4w が投与された被験者であった。これらの被験者は clinical response が認められるまでにより長期の投与が必要であり，寛解維持試験のベースライン時に高い疾患活動性を有し，血清中グセルクマブトラフ濃度（中央値）が低値であった治療抵抗性の高い集団であった。Week I-24 時点に clinical response が認められ，寛解維持試験でグセルクマブ 200 mg SC q4w を投与された 123 例のうち，Week M-44 時点に clinical response が認められた被験者の割合は 67.5%，clinical remission が認められた被験者の割合は 30.1%であり，治療抵抗性の高い UC 被験者でもグセルクマブ 200 mg SC q4w の有効性が示された（2.7.3.2.3.6）。

2.7.3.4.2.5 用量調節

寛解維持試験期間中に clinical response の消失基準に合致した被験者は，Week M-8 から Week M-32 までに一度だけグセルクマブ 200 mg SC q4w へ用量調節を可能とした。グセルクマブ 100 mg SC q8w を投与された被験者は用量増量となり，グセルクマブ 200 mg SC q4w を投与された被験者はみかけ上の用量調節が行われるため事実上用量は変わらず，プラセボ SC を投与された（導入投与完了後，実質上のグセルクマブの投与中断となっていた）被験者はグセルクマブ 200 mg SC q4w の投与再開となった。

グセルクマブ 100 mg SC q8w 群で clinical response の消失基準に合致した被験者は 19 例と限られているものの，グセルクマブ 200 mg SC q4w へ増量することによる臨床的ベネフィットが認められた。用量調節 12 週後では，symptomatic response が認められた被験者は 11 例（57.9%），symptomatic remission が認められた被験者は 5 例（26.3%）であった（2.7.3.2.3.7(1)）。グセルクマブ 100 mg SC q8w 群で clinical response の消失基準に合致し用量調節した 19 例における Week M-0 時点の血清中グセルクマブ濃度（中央値）は 8.16 µg/mL であり，用量調節しなかった 100 mg SC q8w 群の 161 例の 12.46 µg/mL と比較して低かった。Week M-12 時点の血清中グセル

クマブ濃度（中央値）は，用量調節しなかった 100 mg SC q8w 群の 149 例（1.41 μg/mL）と比較して，用量調節した 14 例（0.70 μg/mL）で約 50%低かった。用量調節後の有効性の結果は，グセルクマブトラフ値（中央値）の上昇と一致していた（M5.3.5.1.1-4/CSR/TPKCONC606, TPKCONC607）。

Clinical response の消失基準に合致したグセルクマブ 200 mg SC q4w 群の 30 例は，みかけ上の用量調節（グセルクマブ 200 mg SC q4w→グセルクマブ 200 mg SC q4w）が行われた。用量調節 12 週後では，symptomatic response が認められた被験者は 22 例（73.3%），symptomatic remission が認められた被験者は 12 例（40.0%）であった（2.7.3.2.3.7(2)）。Clinical response の消失基準に合致し，グセルクマブ 200 mg SC q4w への用量調節を行ったプラセボ SC 群の 69 例のうち，グセルクマブ投与再開 12 週後に symptomatic response が認められた被験者は 62 例（89.9%），symptomatic remission が認められた被験者は 44 例（63.8%）であった（2.7.3.2.3.7(3)）。グセルクマブ 200 mg SC q4w 群及びプラセボ SC 群で clinical response の消失基準に合致した被験者数は限られているものの，その後のグセルクマブ 200 mg SC q4w での継続投与及び投与再開による臨床的ベネフィットが認められた。

2.7.3.5　効果の持続，耐薬性

本承認申請時点で，UCO3001 試験で寛解導入試験から寛解維持試験までグセルクマブを継続投与された被験者は，56 週間以上投与されている。プラセボ対照，ランダム化治療中止試験である寛解維持試験において，グセルクマブ SC 維持投与（200 mg SC q4w 及び 100 mg SC q8w のいずれも）での有効性の持続が示された。寛解維持試験の Week M-44 時点に clinical remission の維持及び clinical response の維持が認められた被験者の割合は，プラセボ SC 群と比較して，グセルクマブ 200 mg SC q4w 群及び 100 mg SC q8w 群の両群で高かった（2.7.3.2.3.1）。同様に，いずれのグセルクマブ SC 群でも，Week M-0 から Week M-44 まで symptomatic remission が認められた被験者の割合が維持された一方で，プラセボ SC 群では減少した（図 2.7.3-6）。グセルクマブ SC 維持投与の有効性は ADT-failure，ADT non-failure の部分集団及び Week I-24 時点で clinical response が認められた治療抵抗性の高い部分集団でも認められた（2.7.3.3.3.2，2.7.3.2.3.6）。

寛解導入試験で認められた臨床的，内視鏡的及び組織学的改善は，寛解維持試験のベースライン時と Week M-44 時点の相対的変化により評価され，寛解維持試験中に改善が維持されただけではなく，更なる改善が認められた（2.7.3.2.3.2(2)）。特に，寛解維持試験のベースライン時に clinical response は示したものの，clinical remission には至らなかったグセルクマブ 200 mg SC q4w 群及び 100 mg SC q8w 群の一部の被験者において，Week M-44 時点に clinical remission が認められた。一方でプラセボ群では clinical remission が認められた被験者数は減少した。寛解維持試験の Week M-0 時点からコルチコステロイドを漸減したにもかかわらず，グセルクマブ 200 mg SC q4w 群及び 100 mg SC q8w 群のいずれでも改善が持続した。

寛解維持試験のベースライン時に clinical response は認められたが，内視鏡的治癒，組織学的治癒，内視鏡的・組織学的粘膜治癒及び内視鏡的正常化が認められなかった一部の被験者は，寛解維持試験期間中にこれらの評価項目を達成した。一方で，Week M-0 時点でプラセボ群に割り付

けられた（グセルクマブの投与を実質中止した）被験者では，clinical response 及びこれらの評価項目を達成した被験者の割合は低下した。

その他の有効性の持続に関するデータは，durable symptomatic remission の評価があり，この評価は 1 年間の symptomatic remission の経過の一貫性を評価する。この評価により，Week M-0 に symptomatic remission が認められなかった被験者の symptomatic remission を達成するまでの期間や UC との直接的関連性の有無を問わない消化管症状の一過性の増悪を確認することができる。Week M-44 時点に durable symptomatic remission が認められた被験者の割合は，プラセボ群（30.5%）と比較し，グセルクマブ 200 mg SC q4w 群（55.3%）及び 100 mg SC q8w 群（61.7%）の両群で高かった（2.7.3.2.3.2(1)2)）。

グセルクマブ IV 投与後の血清中 CRP 値及び便中カルプロテクチン値の減少はグセルクマブ 200 mg SC q4w 群及び 100 mg SC q8w 群の両群で Week M-44 まで持続した（2.7.3.2.3.2(3)）。プラセボ SC 群では Week M-44 時点の CRP 値及び便中カルプロテクチン値の上昇が認められた。加えて，グセルクマブ IV 投与後の健康関連 QoL 及び医療経済に関する指標の改善は，いずれのグセルクマブ SC 群でも Week M-44 時点まで維持され，プラセボ SC 群では悪化した（2.7.3.2.3.2(4)，2.7.3.2.3.3）。

抗グセルクマブ抗体の発現は，グセルクマブの有効性の長期的持続に対して影響を及ぼさなかった。抗グセルクマブ抗体は薬物耐性のある電気化学発光法アッセイを用いて検出した。抗グセルクマブ抗体が陽性であった被験者の割合は，グセルクマブ 200 mg SC q4w 群で 10.5%，グセルクマブ 100 mg SC q8w 群で 9.6%であった（グセルクマブ SC 群を併合した場合，中和抗体の発現は 2%未満であった）（M5.3.5.1.1-4/CSR/TPKIR601C，TPKIR602C）。抗グセルクマブ抗体は有効性の結果に影響を及ぼすことはなく，抗グセルクマブ抗体陽性の被験者と陰性の被験者間でおおむね同様であった（2.7.3.2.3.5）。

以上より，中等症から重症の UC 患者に対するグセルクマブ SC 維持投与の効果の持続が示された。

UCO3001 試験の有効性データは 1 年（寛解維持試験の Week M-44 まで，56 週間）のデータが得られている。グセルクマブの長期継続投与を現在も実施中であり，追加で最長 4 年間のグセルクマブ維持投与の有効性及び安全性データを得ることができると考えている。グセルクマブ投与が 1 年を超える有効性のデータは，現時点では UC 患者に関しては得られておらず，長期投与のデータとしては，既承認の適応症である乾癬及び乾癬性関節炎患者のデータが利用可能である。乾癬患者を対象とした 2 つの第 3 相試験から得られた 252 週（約 5 年）の有効性データ及び乾癬性関節炎患者を対象とした第 3 相試験から得られた 100 週（約 2 年）の有効性データが利用可能であり，これらの試験の結果ではグセルクマブの有効性の持続が認められている。また，クローン病患者を対象とした第 2 相試験から約 3 年の有効性データが得られており，この試験の結果からもグセルクマブの有効性の持続が認められている（Afzali 2023）。

参考文献

Afzali A (2023), Danese S, Panaccione R, et al. Efficacy and safety of guselkumab for Crohn's disease through 3 years: GALAXI-1 long-term extension. United European Gastroenterology Journal 2023; 11 (Supplement 8). Available from: https://ueg.eu/library/efficacy-and-safety-of-guselkumab-for-crohns-disease-through-3-years-galaxi-1-long-term-extension/e91972c2-743b-11ee-96d3-0242ac140004.

Geboes K (2000), Riddell R, Öst A, et al. A reproducible grading scale for histological assessment of inflammation in ulcerative colitis. Gut. 2000;47:404-409.

Regueiro M (2023), Hunter T, Lukanova R, et al. Burden of fatigue among patients with ulcerative colitis and Crohn's disease: results from a global survey of patients and gastroenterologists. Adv Ther. 2023;40(2):474-488.

2.7.3.6 付録

表 2.7.3-付録-1 TEFHIST501: Number of Subjects With Histologic Healing at Week I‑12; Full Analysis Set (Study CNTO1959UCO3001; Induction 2)

	Placebo IV	Guselkumab 200 mg IV
Analysis set: Full	280	421
Week I-12		
N	280	421
Subjects with histologic healing[a,b,c]	60 (21.4%)	189 (44.9%)
95% CI for treatment proportion[d]	(16.6%, 26.2%)	(40.1%, 49.6%)
Adjusted treatment difference (95% CI)[e]		23.7% (17.0%, 30.3%)
p-value[f]		< 0.001

Note: Includes only subjects with modified Mayo score 5-9 at induction baseline.
[a] 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.
[b] Intercurrent Event (ICE) Strategies: Subjects who had an ostomy or colectomy (ICE 1), a prohibited change in UC medications (ICE 2), or discontinued study agent due to lack of efficacy or an AE of worsening of UC (ICE 3) prior to Week I-12 were considered not to have achieved histologic healing at Week I-12. For subjects who discontinued study agent due to COVID-19 related reasons (excluding COVID-19 infection) or regional crisis in Russia and Ukraine (ICE 4) prior to Week I-12, their observed values were used, if available. Subjects who experienced ICE 5 (discontinued study agent due to reasons other than those in ICEs 3 and 4) prior to Week I-12 were considered not to have achieved histologic healing at Week I-12.
[c] Nonresponder Imputation for Missing Data: After accounting for ICEs, subjects who had an unevaluable biopsy (i.e., a biopsy that was collected, but could not be assessed due to sample preparation or technical errors) or were missing any of the components pertaining to this endpoint (i.e., assessment of neutrophils in epithelium, crypt destruction, or erosions or ulcerations or granulations) at Week I-12 were considered not to have achieved histologic healing.
[d] The confidence intervals for the proportion of subjects meeting the endpoint in each treatment group were based on the normal approximation confidence limits.
[e] The adjusted treatment difference and confidence intervals were based on the Wald statistic with Cochran-Mantel-Haenszel weight.
[f] The p-values were based on the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) chi-square test, stratified by ADT-failure status (Yes/No) and concomitant use of corticosteroids at baseline (Yes/No).

[tefhist501.rtf] [cnto1959/uco3001/dbr_inducs2_w32/re_w32/tefhist501.sas] 24FEB2023, 16:47

表 2.7.3-付録-2 TEFHIST502: Number of Subjects With Histologic Healing at Week I‑12 Among Subjects Without Histologic Healing at Induction Baseline; Full Analysis Set (Study CNTO1959UCO3001; Induction 2)

	Placebo IV	Guselkumab 200 mg IV
Analysis set: Full	280	421
Subjects without histologic healing at induction baseline[a]	241 (86.1%)	363 (86.2%)
Subjects with histologic healing at Week I-12[a,b,c,d]	42 (17.4%)	159 (43.8%)
95% CI for treatment proportion[e]	(12.6%, 22.2%)	(38.7%, 48.9%)
Adjusted treatment difference (95% CI)[f]		26.4% (19.6%, 33.3%)
p-value[g]		< 0.001

Note: Includes only subjects with modified Mayo score 5-9 at induction baseline.
[a] 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.
[b] Denominator is subjects without histologic healing at induction baseline.
[c] Intercurrent Event (ICE) Strategies: Subjects who had an ostomy or colectomy (ICE 1), a prohibited change in UC medications (ICE 2), or discontinued study agent due to lack of efficacy or an AE of worsening of UC (ICE 3) prior to Week I-12 were considered not to have achieved histologic healing at Week I-12. For subjects who discontinued study agent due to COVID-19 related reasons (excluding COVID-19 infection) or regional crisis in Russia and Ukraine (ICE 4) prior to Week I-12, their observed values were used, if available. Subjects who experienced ICE 5 (discontinued study agent due to reasons other than those in ICEs 3 and 4) prior to Week I-12 were considered not to have achieved histologic healing at Week I-12.
[d] Nonresponder Imputation for Missing Data: After accounting for ICEs, subjects who had an unevaluable biopsy (i.e., a biopsy that was collected, but could not be assessed due to sample preparation or technical errors) or were missing any of the components pertaining to this endpoint (i.e., assessment of neutrophils in epithelium, crypt destruction, or erosions or ulcerations or granulations) at Week I-12 were considered not to have achieved histologic healing.
[e] The confidence intervals for the proportion of subjects meeting the endpoint in each treatment group were based on the normal approximation confidence limits.
[f] The adjusted treatment difference and confidence intervals were based on the Wald statistic with Cochran-Mantel-Haenszel weight.
[g] The p-values were based on the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) chi-square test, stratified by ADT-failure status (Yes/No) and concomitant use of corticosteroids at baseline (Yes/No).

tefhist502.rtf] [cnto1959/uco3001/dbr_inducs2_w32/re_w32/tefhist502.sas] 24FEB2023, 16:48

表 2.7.3-付録-3 TEFHREM501: Number of Subjects in Histologic Remission at Week I‑12; Full Analysis Set (Study CNTO1959UCO3001; Induction 2)

	Placebo IV	Guselkumab 200 mg IV
Analysis set: Full	280	421
Week I-12		
N	280	421
Subjects in histologic remission[a,b,c]	52 (18.6%)	168 (39.9%)
95% CI for treatment proportion[d]	(14.0%, 23.1%)	(35.2%, 44.6%)
Adjusted treatment difference (95% CI)[e]		21.5% (15.1%, 27.9%)
p-value[f]		< 0.001

Note: Includes only subjects with modified Mayo score 5-9 at induction baseline.
[a] Histologic remission is defined as absence of neutrophils from mucosa (both lamina propria and epithelium), no crypt destruction, and no erosions, ulcerations or granulation tissue according to the Geboes grading system. This definition is equivalent to a Robarts Histopathology Index ≤ 3, with subscores of 0 for lamina propria neutrophils and neutrophils in the epithelium and without ulcers or erosion.
[b] Intercurrent Event (ICE) Strategies: Subjects who had an ostomy or colectomy (ICE 1), a prohibited change in UC medications (ICE 2), or discontinued study agent due to lack of efficacy or an AE of worsening of UC (ICE 3) prior to Week I-12 were considered not to be in histologic remission at Week I-12. For subjects who discontinued study agent due to COVID-19 related reasons (excluding COVID-19 infection) or regional crisis in Russia and Ukraine (ICE 4) prior to Week I-12, their observed values were used, if available. Subjects who experienced ICE 5 (discontinued study agent due to reasons other than those in ICEs 3 and 4) prior to Week I-12 were considered not to be in histologic remission at Week I-12.
[c] Nonresponder Imputation for Missing Data: After accounting for ICEs, subjects who had an unevaluable biopsy (i.e., a biopsy that was collected, but could not be assessed due to sample preparation or technical errors) or were missing any of the histology components pertaining to this endpoint (i.e., assessment of neutrophils in lamina propria or epithelium, crypt destruction, or erosions or ulcerations or granulations) at Week I-12 were considered not to be in histologic remission.
[d] The confidence intervals for the proportion of subjects meeting the endpoint in each treatment group were based on the normal approximation confidence limits.
[e] The adjusted treatment difference and confidence intervals were based on the Wald statistic with Cochran-Mantel-Haenszel weight.
[f] The p-values were based on the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) chi-square test, stratified by ADT-failure status (Yes/No) and concomitant use of corticosteroids at baseline (Yes/No).

[tefhrem501.rtf] [cnto1959/uco3001/dbr_inducs2_w32/re_w32/tefhrem501.sas] 24FEB2023, 16:48

表 2.7.3-付録-4 TEFMUCO505: Number of Subjects With Histologic-endoscopic Mucosal Healing (Alternative Definition 1) at Week I-12; Full Analysis Set (Study CNTO1959UCO3001; Induction 2)

	Placebo IV	Guselkumab 200 mg IV
Analysis set: Full	280	421
Week I-12		
N	280	421
Subjects with histologic-endoscopic mucosal healing[a,b,c]	20 (7.1%)	93 (22.1%)
95% CI for treatment proportion[d]	(4.1%, 10.2%)	(18.1%, 26.1%)
Adjusted treatment difference (95% CI)[e]		15.1% (10.2%, 20.0%)
p-value[f]		< 0.001

Note: Includes only subjects with modified Mayo score 5-9 at induction baseline.
[a] Histologic-endoscopic mucosal healing (alternative definition 1) is defined as achieving a combination of histologic remission and endoscopic healing. Histologic remission is defined as an absence of neutrophils from the mucosa (both lamina propria and epithelium), 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.
[b] Intercurrent Event (ICE) Strategies: Subjects who had an ostomy or colectomy (ICE 1), a prohibited change in UC medications (ICE 2), or discontinued study agent due to lack of efficacy or an AE of worsening of UC (ICE 3) prior to Week I-12 were considered not to have achieved histologic-endoscopic mucosal healing at Week I-12. For subjects who discontinued study agent due to COVID-19 related reasons (excluding COVID-19 infection) or regional crisis in Russia and Ukraine (ICE 4) prior to Week I-12, their observed values were used, if available. Subjects who experienced ICE 5 (discontinued study agent due to reasons other than those in ICEs 3 and 4) prior to Week I-12 were considered not to have achieved histologic-endoscopic mucosal healing at Week I-12.
[c] Nonresponder Imputation for Missing Data: After accounting for ICEs, subjects who had an unevaluable biopsy (i.e., a biopsy that was collected, but could not be assessed due to sample preparation or technical errors) or were missing the endoscopy subscore or any of the histology components pertaining to this endpoint (i.e., assessment of neutrophils in lamina propria or epithelium, crypt destruction, or erosions or ulcerations or granulations) at Week I-12 were considered not to have achieved histologic-endoscopic mucosal healing.
[d] The confidence intervals for the proportion of subjects meeting the endpoint in each treatment group were based on the normal approximation confidence limits.
[e] The adjusted treatment difference and confidence intervals were based on the Wald statistic with Cochran-Mantel-Haenszel weight.
[f] The p-values were based on the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) chi-square test, stratified by ADT-failure status (Yes/No) and concomitant use of corticosteroids at baseline (Yes/No).

[tefmuco505.rtf] [cnto1959/uco3001/dbr_inducs2_w32/re_w32/tefmuco505.sas] 24FEB2023, 16:48

表 2.7.3-付録-5 TEFMUCO507: Number of Subjects With Deep Histologic-endoscopic Mucosal Healing at Week I-12; Full Analysis Set (Study CNTO1959UCO3001; Induction 2)

	Placebo IV	Guselkumab 200 mg IV
Analysis set: Full	280	421
Week I-12		
N	280	421
Subjects with deep histologic-endoscopic mucosal healing[a,b,c]	11 (3.9%)	57 (13.5%)
95% CI for treatment proportion[d]	(1.7%, 6.2%)	(10.3%, 16.8%)
Adjusted treatment difference (95% CI)[e]		9.8% (5.8%, 13.7%)
p-value[f]		< 0.001

Note: Includes only subjects with modified Mayo score 5-9 at induction baseline.
[a] Deep histologic-endoscopic mucosal healing is defined as achieving a combination of endoscopic normalization and histologic remission. Endoscopic normalization is defined as an endoscopy subscore of 0. Histologic remission is defined as an absence of neutrophils from the mucosa (both lamina propria and epithelium), no crypt destruction, and no erosions, ulcerations or granulation tissue according to the Geboes grading system.
[b] Intercurrent Event (ICE) Strategies: Subjects who had an ostomy or colectomy (ICE 1), a prohibited change in UC medications (ICE 2), or discontinued study agent due to lack of efficacy or an AE of worsening of UC (ICE 3) prior to Week I-12 were considered not to have achieved deep histologic-endoscopic mucosal healing at Week I-12. For subjects who discontinued study agent due to COVID-19 related reasons (excluding COVID-19 infection) or regional crisis in Russia and Ukraine (ICE 4) prior to Week I-12, their observed values were used, if available. Subjects who experienced ICE 5 (discontinued study agent due to reasons other than those in ICEs 3 and 4) prior to Week I-12 were considered not to have achieved deep histologic-endoscopic mucosal healing at Week I-12.
[c] Nonresponder Imputation for Missing Data: After accounting for ICEs, subjects who had an unevaluable biopsy (i.e., a biopsy that was collected, but could not be assessed due to sample preparation or technical errors) or were missing the endoscopy subscore or any of the histology components pertaining to this endpoint (i.e., assessment of neutrophils in lamina propria or epithelium, crypt destruction, or erosions or ulcerations or granulations) at Week I-12 were considered not to have achieved histologic-endoscopic mucosal healing.
[d] The confidence intervals for the proportion of subjects meeting the endpoint in each treatment group were based on the normal approximation confidence limits.
[e] The adjusted treatment difference and confidence intervals were based on the Wald statistic with Cochran-Mantel-Haenszel weight.
[f] The p-values were based on the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) chi-square test, stratified by ADT-failure status (Yes/No) and concomitant use of corticosteroids at baseline (Yes/No).

[tefmuco507.rtf] [cnto1959/uco3001/dbr_inducs2_w32/re_w32/tefmuco507.sas] 24FEB2023, 16:47

表 2.7.3-付録-6 TEFHIST601: Number of Subjects With Histologic Healing at Week M‑44; Randomized Full Analysis Set (Study CNTO1959UCO3001; Maintenance)

		Guselkumab		
	Placebo SC[a]	100 mg SC q8w	200 mg SC q4w	Combined
Analysis set: Randomized Full	190	188	190	378
Week M-44				
N	190	188	190	378
Subjects with histologic healing[b,c,d]	58 (30.5%)	122 (64.9%)	122 (64.2%)	244 (64.6%)
95% CI for treatment proportion[e]	(24.0%, 37.1%)	(58.1%, 71.7%)	(57.4%, 71.0%)	(59.7%, 69.4%)
Adjusted treatment difference (95% CI)[f]		33.6% (24.3%, 42.9%)	32.6% (23.3%, 41.9%)	33.1% (25.1%, 41.1%)
p-value[g]		< 0.001	< 0.001	< 0.001

Note: Includes only subjects with modified Mayo score 5-9 at induction baseline.
[a] Subjects who were in clinical response to guselkumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] 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.
[c] Intercurrent Event (ICE) Strategies: Subjects 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 histologic healing at Week M-44. For subjects 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. Subjects 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 histologic healing at Week M-44.
[d] Nonresponder Imputation for Missing Data: After accounting for ICEs, subjects who had an unevaluable biopsy (i.e., a biopsy that was collected, but could not be assessed due to sample preparation or technical errors) or were missing any of the components pertaining to this endpoint (i.e., assessment of neutrophils in epithelium, crypt destruction, or erosions or ulcerations or granulations) at Week M-44 were considered not to have achieved histologic healing.
[e] The confidence intervals for the proportion of subjects meeting the endpoint in each treatment group were based on the normal approximation confidence limits.
[f] The adjusted treatment difference and confidence intervals were based on the Wald statistic with Cochran-Mantel-Haenszel weight.
[g] The p-values were based on the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test, stratified by clinical remission status at maintenance baseline (Yes/No), and induction treatment (guselkumab 400 mg IV, guselkumab 200 mg IV, placebo IV crossover to guselkumab 200 mg IV).

[tefhist601.rtf] [PROD/cnto1959/uco3001/dbr_maintenance_w44/re_w44/tefhist601.sas] 26OCT2023, 16:14

表 2.7.3-付録-7 TEFHIST602: Number of Subjects With Histologic Healing at Week M‑44 Among Subjects Without Histologic Healing at Induction Baseline; Randomized Full Analysis Set (Study CNTO1959UCO3001; Maintenance)

		Guselkumab		
	Placebo SC[a]	100 mg SC q8w	200 mg SC q4w	Combined
Analysis set: Randomized Full	190	188	190	378
Subjects without histologic healing at induction baseline[b]	170 (89.5%)	160 (85.1%)	159 (83.7%)	319 (84.4%)
Subjects with histologic healing at Week M-44[b,c,d,e]	46 (27.1%)	105 (65.6%)	104 (65.4%)	209 (65.5%)
95% CI for treatment proportion[f]	(20.4%, 33.7%)	(58.3%, 73.0%)	(58.0%, 72.8%)	(60.3%, 70.7%)
Adjusted treatment difference (95% CI)[g]		38.1% (28.3%, 48.0%)	37.0% (27.2%, 46.9%)	37.7% (29.3%, 46.1%)
p-value[h]		< 0.001	< 0.001	< 0.001

Note: Includes only subjects with modified Mayo score 5-9 at induction baseline.
[a] Subjects who were in clinical response to guselkumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] 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.
[c] Denominator is subjects without histologic healing at induction baseline.
[d] Intercurrent Event (ICE) Strategies: Subjects 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 histologic healing at Week M-44. For subjects 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. Subjects 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 histologic healing at Week M-44.
[e] Nonresponder Imputation for Missing Data: After accounting for ICEs, subjects who had an unevaluable biopsy (i.e., a biopsy that was collected, but could not be assessed due to sample preparation or technical errors) or were missing any of the components pertaining to this endpoint (i.e., assessment of neutrophils in epithelium, crypt destruction, or erosions or ulcerations or granulations) at Week M-44 were considered not to have achieved histologic healing.
[f] The confidence intervals for the proportion of subjects meeting the endpoint in each treatment group were based on the normal approximation confidence limits.
[g] The adjusted treatment difference and confidence intervals were based on the Wald statistic with Cochran-Mantel-Haenszel weight.
[h] The p-values were based on the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test, stratified by clinical remission status at maintenance baseline (Yes/No), and induction treatment (guselkumab 400 mg IV, guselkumab 200 mg IV, placebo IV crossover to guselkumab 200 mg IV).

[tefhist602.rtf] [PROD/cnto1959/uco3001/dbr_maintenance_w44/re_w44/tefhist602.sas] 10NOV2023, 16:27

表 2.7.3-付録-8 TEFHREM601: Number of Subjects in Histologic Remission at Week M‑44; Randomized Full Analysis Set (Study CNTO1959UCO3001; Maintenance)

		Guselkumab		
	Placebo SC[a]	100 mg SC q8w	200 mg SC q4w	Combined
Analysis set: Randomized Full	190	188	190	378
Week M-44				
N	190	188	190	378
Subjects in histologic remission[b,c,d]	51 (26.8%)	111 (59.0%)	115 (60.5%)	226 (59.8%)
95% CI for treatment proportion[e]	(20.5%, 33.1%)	(52.0%, 66.1%)	(53.6%, 67.5%)	(54.8%, 64.7%)
Adjusted treatment difference (95% CI)[f]		31.2% (21.9%, 40.5%)	32.6% (23.5%, 41.8%)	31.9% (24.0%, 39.8%)
p-value[g]		< 0.001	< 0.001	< 0.001

Note: Includes only subjects with modified Mayo score 5-9 at induction baseline.
[a] Subjects who were in clinical response to guselkumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] Histologic remission is defined as the absence of neutrophils from the mucosa (both lamina propria and epithelium), no crypt destruction, and no erosions, ulcerations or granulation tissue according to the Geboes grading system. This definition is equivalent to a Robarts Histopathology Index ≤ 3, with subscores of 0 for lamina propria neutrophils and neutrophils in the epithelium and without ulcers or erosion.
[c] Intercurrent Event (ICE) Strategies: Subjects 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 be in histologic remission at Week M-44. For subjects 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. Subjects 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 be in histologic remission at Week M-44.
[d] Nonresponder Imputation for Missing Data: After accounting for ICEs, subjects who had an unevaluable biopsy (i.e., a biopsy that was collected, but could not be assessed due to sample preparation or technical errors) or were missing any of the histology components pertaining to this endpoint (i.e., assessment of neutrophils in lamina propria or epithelium, crypt destruction, or erosions or ulcerations or granulations) at Week M-44 were considered not to be in histologic remission.
[e] The confidence intervals for the proportion of subjects meeting the endpoint in each treatment group were based on the normal approximation confidence limits.
[f] The adjusted treatment difference and confidence intervals were based on the Wald statistic with Cochran-Mantel-Haenszel weight.
[g] The p-values were based on the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test, stratified by clinical remission status at maintenance baseline (Yes/No), and induction treatment (guselkumab 400 mg IV, guselkumab 200 mg IV, placebo IV crossover to guselkumab 200 mg IV).

[tefhrem601.rtf] [PROD/cnto1959/uco3001/dbr_maintenance_w44/re_w44/tefhrem601.sas] 01NOV2023, 14:27

表 2.7.3-付録-9 TEFMUCO601: Number of Subjects With Histologic-endoscopic Mucosal Healing (Alternative Definition 1) at Week M-44; Randomized Full Analysis Set (Study CNTO1959UCO3001; Maintenance)

		Guselkumab		
	Placebo SC[a]	100 mg SC q8w	200 mg SC q4w	Combined
Analysis set: Randomized Full	190	188	190	378
Week M-44				
N	190	188	190	378
Subjects with histologic-endoscopic mucosal healing[b,c,d]	30 (15.8%)	78 (41.5%)	89 (46.8%)	167 (44.2%)
95% CI for treatment proportion[e]	(10.6%, 21.0%)	(34.4%, 48.5%)	(39.7%, 53.9%)	(39.2%, 49.2%)
Adjusted treatment difference (95% CI)[f]		24.7% (16.2%, 33.2%)	29.6% (21.3%, 38.0%)	27.1% (20.2%, 34.1%)
p-value[g]		< 0.001	< 0.001	< 0.001

Note: Includes only subjects with modified Mayo score 5-9 at induction baseline.
[a] Subjects who were in clinical response to guselkumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] Histologic-endoscopic mucosal healing (alternative definition 1) is defined as achieving a combination of histologic remission and endoscopic healing. Histologic remission is defined as the absence of neutrophils from the mucosa (both lamina propria and epithelium), 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.
[c] Intercurrent Event (ICE) Strategies: Subjects 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 histologic-endoscopic mucosal healing at Week M-44. For subjects 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. Subjects 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 histologic-endoscopic mucosal healing at Week M-44.
[d] Nonresponder Imputation for Missing Data: After accounting for ICEs, subjects who had an unevaluable biopsy (i.e., a biopsy that was collected, but could not be assessed due to sample preparation or technical errors) or were missing the endoscopy subscore or any of the histology components pertaining to this endpoint (i.e., assessment of neutrophils in lamina propria or epithelium, crypt destruction, or erosions or ulcerations or granulations) at Week M-44 were considered not to have achieved histologic-endoscopic mucosal healing.
[e] The confidence intervals for the proportion of subjects meeting the endpoint in each treatment group were based on the normal approximation confidence limits.
[f] The adjusted treatment difference and confidence intervals were based on the Wald statistic with Cochran-Mantel-Haenszel weight.
[g] The p-values were based on the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test, stratified by clinical remission status at maintenance baseline (Yes/No), and induction treatment (guselkumab 400 mg IV, guselkumab 200 mg IV, placebo IV crossover to guselkumab 200 mg IV).

[tefmuco601.rtf] [PROD/cnto1959/uco3001/dbr_maintenance_w44/re_w44/tefmuco601.sas] 01NOV2023, 14:33

表 2.7.3-付録-10 TEFMUCO603: Number of Subjects With Deep Histologic-endoscopic Mucosal Healing at Week M-44; Randomized Full Analysis Set (Study CNTO1959UCO3001; Maintenance)

		Guselkumab		
	Placebo SC[a]	100 mg SC q8w	200 mg SC q4w	Combined
Analysis set: Randomized Full	190	188	190	378
Week M-44				
N	190	188	190	378
Subjects with deep histologic-endoscopic mucosal healing[b,c,d]	27 (14.2%)	59 (31.4%)	62 (32.6%)	121 (32.0%)
95% CI for treatment proportion[e]	(9.2%, 19.2%)	(24.7%, 38.0%)	(26.0%, 39.3%)	(27.3%, 36.7%)
Adjusted treatment difference (95% CI)[f]		16.2% (8.2%, 24.3%)	16.9% (9.2%, 24.7%)	16.6% (10.0%, 23.1%)
p-value[g]		< 0.001	< 0.001	< 0.001

Note: Includes only subjects with modified Mayo score 5-9 at induction baseline.
[a] Subjects who were in clinical response to guselkumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] Deep histologic-endoscopic mucosal healing is defined as achieving a combination of endoscopic normalization and histologic remission. Histologic remission is defined as the absence of neutrophils from the mucosa (both lamina propria and epithelium), no crypt destruction, and no erosions, ulcerations or granulation tissue according to the Geboes grading system. Endoscopic normalization is defined as an endoscopy subscore of 0.
[c] Intercurrent Event (ICE) Strategies: Subjects 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 deep histologic-endoscopic mucosal healing at Week M-44. For subjects 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. Subjects 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 deep histologic-endoscopic mucosal healing at Week M-44.
[d] Nonresponder Imputation for Missing Data: After accounting for ICEs, subjects who had an unevaluable biopsy (i.e., a biopsy that was collected, but could not be assessed due to sample preparation or technical errors) or were missing the endoscopy subscore or any of the histology components pertaining to this endpoint (i.e., assessment of neutrophils in lamina propria or epithelium, crypt destruction, or erosions or ulcerations or granulations) at Week M-44 were considered not have achieved deep histologic-endoscopic mucosal healing.
[e] The confidence intervals for the proportion of subjects meeting the endpoint in each treatment group were based on the normal approximation confidence limits.
[f] The adjusted treatment difference and confidence intervals were based on the Wald statistic with Cochran-Mantel-Haenszel weight.
[g] The p-values were based on the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test, stratified by clinical remission status at maintenance baseline (Yes/No), and induction treatment (guselkumab 400 mg IV, guselkumab 200 mg IV, placebo IV crossover to guselkumab 200 mg IV).

[tefmuco603.rtf] [PROD/cnto1959/uco3001/dbr_maintenance_w44/re_w44/tefmuco603.sas] 01NOV2023, 14:33

表 2.7.3-付録-11 TEFSREM607: Number of Subjects Who Achieved a Combination of Symptomatic Remission at Week M-44 and Histologic-endoscopic Mucosal Healing at Week M-44 and Fecal Calprotectin ≤ 250 mg/kg at Week M-44; Randomized Full Analysis Set (Study CNTO1959UCO3001; Maintenance)

		Guselkumab		
	Placebo SC[a]	100 mg SC q8w	200 mg SC q4w	Combined
Analysis set: Randomized Full	190	188	190	378
Week M-44				
N	190	188	190	378
Subjects who achieved a combination of symptomatic remission and histologic-endoscopic mucosal healing and fecal calprotectin ≤ 250 mg/kg[b,c,d]	21 (11.1%)	58 (30.9%)	67 (35.3%)	125 (33.1%)
95% CI for treatment proportion[e]	(6.6%, 15.5%)	(24.2%, 37.5%)	(28.5%, 42.1%)	(28.3%, 37.8%)
Adjusted treatment difference (95% CI)[f]		19.1% (11.4%, 26.9%)	23.0% (15.3%, 30.8%)	21.0% (14.7%, 27.3%)
p-value[g]		< 0.001	< 0.001	< 0.001

Note: Includes only subjects with modified Mayo score 5-9 at induction baseline.
[a] Subjects who were in clinical response to guselkumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] 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. 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.
[c] Intercurrent Event (ICE) Strategies: Subjects 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 the endpoint at Week M-44. For subjects 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 endpoint status (if available) was used. Subjects 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 the endpoint at Week M-44.
[d] Subjects 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. Subjects 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.
[e] The confidence intervals for the proportion of subjects meeting the endpoint in each treatment group were based on the normal approximation confidence limits.
[f] The adjusted treatment difference and confidence intervals were based on the Wald statistic with Cochran-Mantel-Haenszel weight.
[g] The p-values were based on the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test, stratified by clinical remission status at maintenance baseline (Yes/No), and induction treatment (guselkumab 400 mg IV, guselkumab 200 mg IV, placebo IV crossover to guselkumab 200 mg IV).

[tefsrem607.rtf] [PROD/cnto1959/uco3001/dbr_maintenance_w44/re_w44/tefsrem607.sas] 10NOV2023, 15:15

表 2.7.3-付録-12 TEFSREM608: Number of Subjects Who Achieved a Combination of Symptomatic Remission at Week M-44 and Deep Histologic-endoscopic Mucosal Healing at Week M-44 and Fecal Calprotectin ≤ 250 mg/kg at Week M-44; Randomized Full Analysis Set (Study CNTO1959UCO3001; Maintenance)

		Guselkumab		
	Placebo SC[a]	100 mg SC q8w	200 mg SC q4w	Combined
Analysis set: Randomized Full	190	188	190	378
Week M-44				
N	190	188	190	378
Subjects who achieved a combination of symptomatic remission and deep histologic-endoscopic mucosal healing and fecal calprotectin ≤ 250 mg/kg[b,c,d]	18 (9.5%)	42 (22.3%)	53 (27.9%)	95 (25.1%)
95% CI for treatment proportion[e]	(5.3%, 13.6%)	(16.4%, 28.3%)	(21.5%, 34.3%)	(20.8%, 29.5%)
Adjusted treatment difference (95% CI)[f]		12.2% (5.2%, 19.3%)	17.3% (10.1%, 24.5%)	14.6% (8.8%, 20.4%)
p-value[g]		< 0.001	< 0.001	< 0.001

Note: Includes only subjects with modified Mayo score 5-9 at induction baseline.
[a] Subjects who were in clinical response to guselkumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] 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. Deep histologic-endoscopic mucosal healing is defined as achieving a combination of endoscopic normalization and histologic remission. Histologic remission is defined as the absence of neutrophils from the mucosa (both lamina propria and epithelium), no crypt destruction, and no erosions, ulcerations or granulation tissue according to the Geboes grading system. Endoscopic normalization is defined as an endoscopy subscore of 0.
[c] Intercurrent Event (ICE) Strategies: Subjects 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 the endpoint at Week M-44. For subjects 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 endpoint status (if available) was used. Subjects 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 the endpoint at Week M-44.
[d] Subjects 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. Subjects 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.
[e] The confidence intervals for the proportion of subjects meeting the endpoint in each treatment group were based on the normal approximation confidence limits.
[f] The adjusted treatment difference and confidence intervals were based on the Wald statistic with Cochran-Mantel-Haenszel weight.
[g] The p-values were based on the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test, stratified by clinical remission status at maintenance baseline (Yes/No), and induction treatment (guselkumab 400 mg IV, guselkumab 200 mg IV, placebo IV crossover to guselkumab 200 mg IV).

[tefsrem608.rtf] [PROD/cnto1959/uco3001/dbr_maintenance_w44/re_w44/tefsrem608.sas] 10NOV2023, 15:15

表 2.7.3-付録-13 TEFSMSI9301: Number of Subjects With Symptomatic Mayo Score Improvement Through Week I-12; Full Analysis Set (Study CNTO1959UCO3001; Induction 1)

	Placebo IV	Guselkumab 200 mg IV	Guselkumab 400 mg IV	Guselkumab Combined
Analysis set: Full	105	101	107	208
Week I-2				
N	105	101	107	208
Subjects with symptomatic Mayo score improvement[a,b,c,d]	25 (23.8%)	41 (40.6%)	40 (37.4%)	81 (38.9%)
95% CI for treatment proportion[e]	(15.7%, 32.0%)	(31.0%, 50.2%)	(28.2%, 46.6%)	(32.3%, 45.6%)
Adjusted treatment difference (95% CI)[f]		16.9 (4.4, 29.4)	13.5 (1.5, 25.6)	15.1 (4.7, 25.5)
p-value[g]		0.010	0.033	0.008
Week I-4				
N	105	101	107	208
Subjects with symptomatic Mayo score improvement[a,b,c,d]	25 (23.8%)	63 (62.4%)	54 (50.5%)	117 (56.3%)
95% CI for treatment proportion[e]	(15.7%, 32.0%)	(52.9%, 71.8%)	(41.0%, 59.9%)	(49.5%, 63.0%)
Adjusted treatment difference (95% CI)[f]		38.2 (26.0, 50.4)	26.7 (14.5, 38.8)	32.3 (21.9, 42.7)
p-value[g]		< 0.001	< 0.001	< 0.001
Week I-8				
N	105	101	107	208
Subjects with symptomatic Mayo score improvement[a,b,c,d]	40 (38.1%)	66 (65.3%)	79 (73.8%)	145 (69.7%)
95% CI for treatment proportion[e]	(28.8%, 47.4%)	(56.1%, 74.6%)	(65.5%, 82.2%)	(63.5%, 76.0%)
Adjusted treatment difference (95% CI)[f]		27.0 (14.2, 39.9)	35.8 (23.7, 47.8)	31.6 (20.6, 42.5)
p-value[g]		< 0.001	< 0.001	< 0.001
Week I-12				
N	105	101	107	208
Subjects with symptomatic Mayo score improvement[a,b,c,d]	39 (37.1%)	66 (65.3%)	71 (66.4%)	137 (65.9%)
95% CI for treatment proportion[e]	(27.9%, 46.4%)	(56.1%, 74.6%)	(57.4%, 75.3%)	(59.4%, 72.3%)
Adjusted treatment difference (95% CI)[f]		28.0 (15.1, 40.9)	29.2 (16.5, 41.8)	28.6 (17.5, 39.7)
p-value[g]		< 0.001	< 0.001	< 0.001

	Placebo IV	Guselkumab 200 mg IV	Guselkumab 400 mg IV	Guselkumab Combined

Note: Includes only subjects with modified Mayo score 5-9 at induction baseline.
[a] Symptomatic Mayo score improvement is defined as a decrease from induction baseline in the symptomatic Mayo score by ≥ 30% and ≥ 1 point, with either a ≥ 1 point decrease from baseline in the rectal bleeding subscore or a rectal bleeding subscore of 0 or 1. The symptomatic Mayo score is defined as the sum of the stool frequency and the rectal bleeding subscores.
[b] Subjects who had a prohibited change in UC medication, an ostomy or colectomy, or discontinued study agent due to lack of efficacy or an AE of worsening of UC prior to the designated timepoint were considered not to have achieved symptomatic Mayo score improvement.
[c] Data after a discontinuation of study agent due to COVID-19 related reasons (excluding COVID-19 infection) were considered to be missing.
[d] Subjects who were missing one or more Mayo subscore pertaining to this endpoint (stool frequency and/or rectal bleeding) at the designated timepoint were considered not to have achieved symptomatic Mayo score improvement.
[e] The confidence intervals for the proportion of subjects meeting the endpoint in each treatment group were based on the normal approximation confidence limits.
[f] The adjusted treatment difference and confidence intervals were based on the Wald statistic with Cochran-Mantel-Haenszel weight.
[g] The p-values were based on the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) chi-square test.

Confidential

表 2.7.3-付録-14 TEFPROMIS9302: Summary of Change From Induction Baseline in PROMIS Fatigue Short Form 7a T-score at Week I-12; Full Analysis Set (Study CNTO1959UCO3001; Induction 1)

		Guselkumab		
	Placebo IV	200 mg IV	400 mg IV	Combined
Analysis set: Full	105	101	107	208
PROMIS Fatigue Short Form 7a (T-score)				
Baseline				
N	101	99	104	203
Mean (SD)	56.93 (9.678)	56.72 (8.877)	56.78 (8.234)	56.75 (8.532)
Median	57.80	56.40	57.80	56.40
Range	(36.9; 77.1)	(29.4; 83.2)	(39.6; 83.2)	(29.4; 83.2)
IQ range	(49.20; 64.80)	(50.80; 63.40)	(50.80; 62.70)	(50.80; 63.40)
Week I-12[a,b]				
N	103	99	106	205
Mean (SD)	53.92 (8.918)	50.52 (10.126)	49.80 (8.916)	50.15 (9.502)
Median	53.70	49.20	50.80	50.80
Range	(33.4; 83.2)	(29.4; 83.2)	(29.4; 83.2)	(29.4; 83.2)
IQ range	(47.60; 60.60)	(43.90; 56.40)	(45.80; 53.70)	(43.90; 55.10)
Change from baseline				
Week I-12[a,b]				
N	100	97	103	200
Mean (SD)	-3.12 (7.772)	-6.30 (9.560)	-7.08 (9.670)	-6.70 (9.601)
Median	-2.70	-5.60	-5.50	-5.55
Range	(-21.9; 18.7)	(-34.4; 14.5)	(-37.7; 15.9)	(-37.7; 15.9)
IQ range	(-8.55; 1.60)	(-14.10; 1.40)	(-10.50; 0.00)	(-12.50; 0.00)
Change from baseline to Week I-12				
N	100	97	103	200
Treatment difference in LS Means (95% CI)[c]		-3.24 (-5.8, -0.7)	-4.06 (-6.5, -1.6)	-3.66 (-5.6, -1.7)
p-value[d]		0.009	< 0.001	< 0.001

	Placebo IV	Guselkumab 200 mg IV	Guselkumab 400 mg IV	Guselkumab Combined

Key: IQ = interquartile, PROMIS = Patient-Reported Outcomes Measurement Information System, SD = standard deviation.
Note: Includes only subjects with modified Mayo score 5-9 at induction baseline.
[a] Subjects who had a prohibited change in UC medication, an ostomy or colectomy, or discontinued study agent due to lack of efficacy or an AE of worsening of UC prior to the Week I-12 visit had their baseline value carried forward from the time of the event onward.
[b] Data after a discontinuation of study agent due to COVID-19 related reasons (excluding COVID-19 infection) were considered to be missing.
[c] The LS Means is calculated based on analysis of covariance (ANCOVA). The treatment difference between each guselkumab group and placebo was estimated by the difference in the least squares means (LS Means).
[d] The p-values of treatment comparison were based on ANCOVA.

表 2.7.3-付録-15 TSIDEM301AJPN: Summary of Demographics and Induction Baseline Characteristics; Full Analysis Set (Study CNTO1959UCO3001 - Japanese Subpopulation; Induction 1)

		Guselkumab			
	Placebo IV	200 mg IV	400 mg IV	Combined	Total
Analysis set: Full	9	12	15	27	36
Age (years)					
N	9	12	15	27	36
Mean (SD)	41.0 (14.92)	50.4 (13.36)	42.5 (16.74)	46.0 (15.58)	44.8 (15.36)
Median	41.0	48.5	39.0	46.0	44.5
Range	(25; 69)	(31; 76)	(20; 70)	(20; 76)	(20; 76)
IQ range	(26.0; 45.0)	(40.0; 60.5)	(27.0; 58.0)	(34.0; 59.0)	(32.5; 57.0)
Sex					
N	9	12	15	27	36
Female	4 (44.4%)	4 (33.3%)	4 (26.7%)	8 (29.6%)	12 (33.3%)
Male	5 (55.6%)	8 (66.7%)	11 (73.3%)	19 (70.4%)	24 (66.7%)
Undifferentiated	0	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0	0
Region					
N	9	12	15	27	36
Asia	9 (100.0%)	12 (100.0%)	15 (100.0%)	27 (100.0%)	36 (100.0%)
Eastern Europe	0	0	0	0	0
Rest of World	0	0	0	0	0
Latin America	0	0	0	0	0
North America	0	0	0	0	0
Western Europe	0	0	0	0	0
Other[a]	0	0	0	0	0
Race					
N	9	12	15	27	36
American Indian or Alaska Native	0	0	0	0	0
Asian	9 (100.0%)	12 (100.0%)	15 (100.0%)	27 (100.0%)	36 (100.0%)
Black or African American	0	0	0	0	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0	0
White	0	0	0	0	0
Multiple	0	0	0	0	0
Not Reported	0	0	0	0	0
Ethnicity					

	Placebo IV	Guselkumab 200 mg IV	Guselkumab 400 mg IV	Guselkumab Combined	Total
N	9	12	15	27	36
Hispanic or Latino	0	0	0	0	0
Not Hispanic or Latino	9 (100.0%)	12 (100.0%)	15 (100.0%)	27 (100.0%)	36 (100.0%)
Not Reported	0	0	0	0	0
Weight (kg)					
N	9	12	15	27	36
Mean (SD)	54.44 (10.988)	62.85 (12.994)	65.87 (12.929)	64.53 (12.798)	62.01 (12.996)
Median	49.30	57.10	63.30	62.40	61.20
Range	(43.3; 72.7)	(49.2; 89.0)	(44.2; 91.8)	(44.2; 91.8)	(43.3; 91.8)
IQ range	(45.50; 62.10)	(52.95; 74.20)	(60.70; 71.80)	(54.40; 72.70)	(51.10; 70.55)
Height (cm)					
N	9	12	15	27	36
Mean (SD)	162.87 (8.049)	164.49 (11.980)	166.03 (10.610)	165.34 (11.043)	164.73 (10.324)
Median	162.10	167.10	163.20	165.00	163.40
Range	(151.2; 173.1)	(144.5; 184.0)	(145.6; 182.5)	(144.5; 184.0)	(144.5; 184.0)
IQ range	(160.70; 170.60)	(155.10; 171.90)	(159.20; 176.50)	(159.00; 173.10)	(159.10; 171.90)

Key: IQ = interquartile, SD = standard deviation.
Note: Includes only subjects with modified Mayo score 5-9 at induction baseline.
[a] Includes countries Australia, Israel, and New Zealand.

表 2.7.3-付録-16 TSIDEM501AJPN: Summary of Demographics and Induction Baseline Characteristics; Full Analysis Set (Study CNTO1959UCO3001 - Japanese Subpopulation; Induction 2)

	Placebo IV	Guselkumab 200 mg IV	Total
Analysis set: Full	25	33	58
Age (years)			
N	25	33	58
Mean (SD)	39.9 (13.05)	45.0 (16.13)	42.8 (14.98)
Median	38.0	46.0	43.5
Range	(18; 62)	(21; 74)	(18; 74)
IQ range	(29.0; 48.0)	(29.0; 56.0)	(29.0; 56.0)
Sex			
N	25	33	58
Female	11 (44.0%)	10 (30.3%)	21 (36.2%)
Male	14 (56.0%)	23 (69.7%)	37 (63.8%)
Undifferentiated	0	0	0
Unknown	0	0	0
Region			
N	25	33	58
Asia	25 (100.0%)	33 (100.0%)	58 (100.0%)
Eastern Europe	0	0	0
Rest of World	0	0	0
Latin America	0	0	0
North America	0	0	0
Western Europe	0	0	0
Other[a]	0	0	0
Race			
N	25	33	58
American Indian or Alaska Native	0	0	0
Asian	25 (100.0%)	33 (100.0%)	58 (100.0%)
Black or African American	0	0	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
White	0	0	0
Multiple	0	0	0
Not Reported	0	0	0
Ethnicity			
N	25	33	58
Hispanic or Latino	0	0	0

	Placebo IV	Guselkumab 200 mg IV	Total
Not Hispanic or Latino	25 (100.0%)	33 (100.0%)	58 (100.0%)
Not Reported	0	0	0
Weight (kg)			
N	25	33	58
Mean (SD)	59.77 (14.353)	66.63 (15.136)	63.67 (15.069)
Median	56.50	64.00	61.65
Range	(38.2; 112.4)	(43.8; 111.0)	(38.2; 112.4)
IQ range	(52.00; 63.80)	(54.30; 77.90)	(53.60; 68.90)
Height (cm)			
N	25	33	58
Mean (SD)	165.23 (8.816)	167.14 (9.019)	166.32 (8.905)
Median	166.60	168.50	167.55
Range	(152.0; 184.4)	(144.9; 187.7)	(144.9; 187.7)
IQ range	(156.60; 172.00)	(161.20; 174.00)	(159.10; 172.50)

Key: IQ=interquartile; SD=standard deviation.
Note: Includes only subjects with modified Mayo score 5-9 at induction baseline.
[a] Includes countries Australia, Israel, Jordan and New Zealand.

表 2.7.3-付録-17 TSIDEM601AJPN: Summary of Demographics and Induction Baseline Characteristics; Full Analysis Set (Study CNTO1959UCO3001 - Japanese Subpopulation; Maintenance)

	Randomized Subjects					Nonrandomized Subjects		
	Induction Guselkumab IV Responders					Induction Placebo IV Responders	Induction Guselkumab 24-week Responders[c]	
		Guselkumab						
	Placebo SC[a]	100 mg SC q8w	200 mg SC q4w	Combined	Total	Placebo SC[b]	Guselkumab 200 mg SC q4w	Overall Total
Analysis set: Full	14	14	24	38	52	12	10	74
Age (years)								
N	14	14	24	38	52	12	10	74
Mean (SD)	47.7 (18.00)	39.8 (11.79)	41.5 (16.72)	40.9 (14.94)	42.7 (15.94)	41.4 (14.46)	53.5 (11.14)	44.0 (15.46)
Median	45.5	39.0	40.0	39.0	41.0	39.5	55.5	44.0
Range	(25; 76)	(21; 67)	(20; 68)	(20; 68)	(20; 76)	(25; 69)	(31; 70)	(20; 76)
IQ range	(34.0; 59.0)	(30.0; 47.0)	(26.0; 57.0)	(29.0; 54.0)	(29.0; 55.5)	(27.0; 52.0)	(46.0; 61.0)	(30.0; 56.0)
Age < 65 years	11 (78.6%)	13 (92.9%)	22 (91.7%)	35 (92.1%)	46 (88.5%)	11 (91.7%)	9 (90.0%)	66 (89.2%)
Age ≥ 65 years	3 (21.4%)	1 (7.1%)	2 (8.3%)	3 (7.9%)	6 (11.5%)	1 (8.3%)	1 (10.0%)	8 (10.8%)
Sex								
N	14	14	24	38	52	12	10	74
Female	5 (35.7%)	4 (28.6%)	7 (29.2%)	11 (28.9%)	16 (30.8%)	5 (41.7%)	5 (50.0%)	26 (35.1%)
Male	9 (64.3%)	10 (71.4%)	17 (70.8%)	27 (71.1%)	36 (69.2%)	7 (58.3%)	5 (50.0%)	48 (64.9%)
Undifferentiated	0	0	0	0	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
Region								
N	14	14	24	38	52	12	10	74
Asia	14 (100.0%)	14 (100.0%)	24 (100.0%)	38 (100.0%)	52 (100.0%)	12 (100.0%)	10 (100.0%)	74 (100.0%)
Eastern Europe	0	0	0	0	0	0	0	0
Rest of World	0	0	0	0	0	0	0	0
Latin America	0	0	0	0	0	0	0	0
North America	0	0	0	0	0	0	0	0
Western Europe	0	0	0	0	0	0	0	0
Other[d]	0	0	0	0	0	0	0	0
Race								
N	14	14	24	38	52	12	10	74

	Randomized Subjects					Nonrandomized Subjects		
	Induction Guselkumab IV Responders					Induction Placebo IV Responders	Induction Guselkumab 24-week Responders[c]	
		Guselkumab						
	Placebo SC[a]	100 mg SC q8w	200 mg SC q4w	Combined	Total	Placebo SC[b]	Guselkumab 200 mg SC q4w	Overall Total
American Indian or Alaska Native	0	0	0	0	0	0	0	0
Asian	14 (100.0%)	14 (100.0%)	24 (100.0%)	38 (100.0%)	52 (100.0%)	12 (100.0%)	10 (100.0%)	74 (100.0%)
Black or African American	0	0	0	0	0	0	0	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0	0	0	0	0
White	0	0	0	0	0	0	0	0
Multiple	0	0	0	0	0	0	0	0
Not Reported	0	0	0	0	0	0	0	0
Ethnicity								
N	14	14	24	38	52	12	10	74
Hispanic or Latino	0	0	0	0	0	0	0	0
Not Hispanic or Latino	14 (100.0%)	14 (100.0%)	24 (100.0%)	38 (100.0%)	52 (100.0%)	12 (100.0%)	10 (100.0%)	74 (100.0%)
Not Reported	0	0	0	0	0	0	0	0
Weight (kg)								
N	14	14	24	38	52	12	10	74
Mean (SD)	62.51 (11.347)	64.08 (13.209)	64.34 (16.738)	64.24 (15.345)	63.78 (14.292)	56.94 (9.514)	61.76 (11.890)	62.40 (13.419)
Median	60.00	62.20	61.05	61.25	61.25	55.35	65.05	61.05
Range	(46.0; 80.7)	(48.5; 91.8)	(44.4; 112.4)	(44.4; 112.4)	(44.4; 112.4)	(43.4; 72.7)	(43.8; 75.7)	(43.4; 112.4)
IQ range	(53.90; 69.00)	(53.60; 69.20)	(52.80; 73.05)	(53.00; 69.20)	(53.30; 69.10)	(49.10; 65.45)	(49.60; 71.80)	(52.20; 69.00)
Height (cm)								
N	14	14	24	38	52	12	10	74
Mean (SD)	163.51 (8.521)	169.24 (10.885)	166.47 (10.111)	167.49 (10.345)	166.42 (9.966)	164.48 (9.429)	160.56 (8.319)	165.31 (9.767)
Median	164.45	168.85	165.80	168.65	167.30	165.35	160.05	165.15
Range	(149.3; 179.5)	(144.9; 187.7)	(144.5; 184.4)	(144.5; 187.7)	(144.5; 187.7)	(151.5; 178.8)	(145.6; 171.8)	(144.5; 187.7)
IQ range	(155.90; 168.50)	(162.10; 176.50)	(159.85; 173.75)	(160.70; 174.00)	(159.85; 173.40)	(156.40; 171.95)	(157.00; 169.20)	(158.20; 172.10)

	Randomized Subjects					Nonrandomized Subjects		
	Induction Guselkumab IV Responders							
		Guselkumab				Induction Placebo IV Responders	Induction Guselkumab 24-week Responders[c]	
	Placebo SC[a]	100 mg SC q8w	200 mg SC q4w	Combined	Total	Placebo SC[b]	Guselkumab 200 mg SC q4w	Overall Total

Key: IQ=interquartile; SD=standard deviation.
Note: Includes only subjects with modified Mayo score 5-9 at induction baseline.
Note: Subjects were presented in the treatment group assigned at Week M-0.
[a] Subjects who were in clinical response to guselkumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] Subjects who were in clinical response to placebo IV induction dosing and received placebo SC on entry into this maintenance study.
[c] Subjects 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.
[d] Includes countries Australia, Israel, Jordan and New Zealand.

表 2.7.3-付録-18 TSIDEM302AJPN: Summary of UC Disease Characteristics at Induction Baseline; Full Analysis Set (Study CNTO1959UCO3001 - Japanese Subpopulation; Induction 1)

	Placebo IV	Guselkumab 200 mg IV	Guselkumab 400 mg IV	Guselkumab Combined	Total
Analysis Set: Full	9	12	15	27	36
UC disease duration (years)					
N	9	12	15	27	36
Mean (SD)	6.65 (7.696)	9.86 (9.997)	6.15 (5.889)	7.80 (8.030)	7.51 (7.854)
Median	2.89	7.78	5.03	5.03	4.57
Range	(0.9; 21.5)	(0.8; 35.5)	(1.3; 24.3)	(0.8; 35.5)	(0.8; 35.5)
IQ range	(1.99; 4.85)	(2.69; 12.30)	(1.95; 7.35)	(2.52; 11.31)	(2.32; 11.27)
Extent of disease					
N	9	12	15	27	36
Limited to left side of colon	5 (55.6%)	8 (66.7%)	7 (46.7%)	15 (55.6%)	20 (55.6%)
Extensive	4 (44.4%)	4 (33.3%)	8 (53.3%)	12 (44.4%)	16 (44.4%)
Mayo score					
N	9	12	15	27	36
Mean (SD)	8.4 (1.88)	8.8 (0.83)	8.6 (1.45)	8.7 (1.20)	8.6 (1.38)
Median	9.0	9.0	8.0	9.0	9.0
Range	(6; 12)	(8; 10)	(7; 12)	(7; 12)	(6; 12)
IQ range	(7.0; 9.0)	(8.0; 9.5)	(7.0; 10.0)	(8.0; 10.0)	(8.0; 9.5)
Severity of UC disease					
N	9	12	15	27	36
Moderate ($6 \leq$ Mayo score ≤ 10)	8 (88.9%)	12 (100.0%)	14 (93.3%)	26 (96.3%)	34 (94.4%)
Severe (Mayo score > 10)	1 (11.1%)	0	1 (6.7%)	1 (3.7%)	2 (5.6%)
Modified Mayo score					
N	9	12	15	27	36
Mean (SD)	6.6 (1.42)	6.8 (0.83)	6.5 (1.19)	6.7 (1.04)	6.6 (1.13)
Median	7.0	7.0	6.0	7.0	7.0
Range	(5; 9)	(6; 8)	(5; 9)	(5; 9)	(5; 9)
IQ range	(5.0; 7.0)	(6.0; 7.5)	(6.0; 7.0)	(6.0; 7.0)	(6.0; 7.0)
Partial Mayo score					
N	9	12	15	27	36
Mean (SD)	5.7 (1.87)	6.1 (0.79)	6.0 (1.31)	6.0 (1.09)	5.9 (1.31)
Median	6.0	6.0	5.0	6.0	6.0
Range	(3; 9)	(5; 7)	(5; 9)	(5; 9)	(3; 9)

	Placebo IV	Guselkumab 200 mg IV	Guselkumab 400 mg IV	Guselkumab Combined	Total
IQ range	(4.0; 7.0)	(5.5; 7.0)	(5.0; 7.0)	(5.0; 7.0)	(5.0; 7.0)
Severity of endoscopy subscore					
N	9	12	15	27	36
Moderate (endoscopy subscore = 2)	2 (22.2%)	3 (25.0%)	6 (40.0%)	9 (33.3%)	11 (30.6%)
Severe (endoscopy subscore = 3)	7 (77.8%)	9 (75.0%)	9 (60.0%)	18 (66.7%)	25 (69.4%)
Extraintestinal manifestations					
N	9	12	15	27	36
Present	1 (11.1%)	1 (8.3%)	3 (20.0%)	4 (14.8%)	5 (13.9%)
Absent	8 (88.9%)	11 (91.7%)	12 (80.0%)	23 (85.2%)	31 (86.1%)
CRP (mg/L)					
N	9	12	15	27	36
Mean (SD)	8.8 (10.59)	6.4 (7.96)	7.7 (19.08)	7.1 (14.94)	7.5 (13.86)
Median	2.1	4.1	0.7	2.7	2.4
Range	(0; 28)	(0; 26)	(0; 75)	(0; 75)	(0; 75)
IQ range	(0.5; 18.3)	(1.6; 5.7)	(0.4; 7.5)	(0.5; 6.3)	(0.5; 8.1)
Abnormal CRP (> 3 mg/L)	4 (44.4%)	7 (58.3%)	6 (40.0%)	13 (48.1%)	17 (47.2%)
Fecal calprotectin (mg/kg)					
N	8	11	15	26	34
Mean (SD)	2782.3 (2746.93)	1279.8 (792.79)	1615.3 (1747.54)	1473.4 (1410.73)	1781.4 (1850.91)
Median	1554.5	1216.0	627.0	1092.5	1267.5
Range	(999; 9007)	(157; 2455)	(51; 5021)	(51; 5021)	(51; 9007)
IQ range	(1207.0; 3364.5)	(373.0; 2027.0)	(382.0; 2800.0)	(382.0; 2394.0)	(474.0; 2394.0)
Abnormal fecal calprotectin (> 250 mg/kg)	8 (100.0%)	10 (90.9%)	12 (80.0%)	22 (84.6%)	30 (88.2%)
Albumin (g/L)					
N	9	12	15	27	36
Mean (SD)	43.7 (3.24)	40.1 (5.55)	43.2 (4.52)	41.8 (5.15)	42.3 (4.77)
Median	44.0	41.0	44.0	43.0	43.5
Range	(39; 49)	(27; 46)	(35; 48)	(27; 48)	(27; 49)
IQ range	(41.0; 45.0)	(38.5; 44.0)	(40.0; 48.0)	(39.0; 46.0)	(39.5; 46.0)
Abnormal albumin (< 33 g/L)	0	1 (8.3%)	0	1 (3.7%)	1 (2.8%)

Key: CRP = C-reactive protein, IQ = interquartile, SD = standard deviation.
Note: Includes only subjects with modified Mayo score 5-9 at induction baseline.

表 2.7.3-付録-19 TSIDEM502AJPN: Summary of UC Disease Characteristics at Induction Baseline; Full Analysis Set (Study CNTO1959UCO3001 - Japanese Subpopulation; Induction 2)

	Placebo IV	Guselkumab 200 mg IV	Total
Analysis set: Full	25	33	58
UC disease duration (years)			
N	25	33	58
Mean (SD)	5.81 (3.970)	7.87 (9.086)	6.98 (7.351)
Median	4.15	4.62	4.39
Range	(1.4; 13.9)	(0.9; 47.7)	(0.9; 47.7)
IQ range	(2.35; 7.98)	(1.82; 10.52)	(2.20; 9.94)
Extent of disease			
N	25	33	58
Limited to left side of colon	17 (68.0%)	25 (75.8%)	42 (72.4%)
Extensive	8 (32.0%)	8 (24.2%)	16 (27.6%)
Mayo score			
N	25	33	58
Mean (SD)	8.5 (1.45)	9.4 (1.34)	9.0 (1.44)
Median	8.0	9.0	9.0
Range	(6; 12)	(7; 12)	(6; 12)
IQ range	(8.0; 10.0)	(9.0; 10.0)	(8.0; 10.0)
Severity of UC disease			
N	25	33	58
Moderate (6 ≤ Mayo score ≤ 10)	23 (92.0%)	25 (75.8%)	48 (82.8%)
Severe (Mayo score > 10)	2 (8.0%)	8 (24.2%)	10 (17.2%)
Modified Mayo score			
N	25	33	58
Mean (SD)	6.5 (1.29)	7.2 (1.19)	6.9 (1.27)
Median	6.0	7.0	7.0
Range	(5; 9)	(5; 9)	(5; 9)
IQ range	(6.0; 8.0)	(7.0; 8.0)	(6.0; 8.0)
Modified Mayo score of 7-9	10 (40.0%)	26 (78.8%)	36 (62.1%)
Partial Mayo score			
N	25	33	58
Mean (SD)	6.0 (1.32)	6.5 (1.23)	6.3 (1.28)
Median	6.0	6.0	6.0
Range	(3; 9)	(4; 9)	(3; 9)

	Placebo IV	Guselkumab 200 mg IV	Total
IQ range	(5.0; 7.0)	(6.0; 7.0)	(5.0; 7.0)
Severity of endoscopy subscore			
N	25	33	58
Moderate (endoscopy subscore = 2)	12 (48.0%)	5 (15.2%)	17 (29.3%)
Severe (endoscopy subscore = 3)	13 (52.0%)	28 (84.8%)	41 (70.7%)
Extraintestinal manifestations			
N	25	33	58
Present	4 (16.0%)	2 (6.1%)	6 (10.3%)
Absent	21 (84.0%)	31 (93.9%)	52 (89.7%)
CRP (mg/L)			
N	25	33	58
Mean (SD)	2.2 (2.54)	3.9 (5.78)	3.2 (4.72)
Median	1.3	1.6	1.5
Range	(0; 10)	(0; 27)	(0; 27)
IQ range	(0.9; 2.6)	(1.0; 3.4)	(0.9; 2.8)
Abnormal CRP (> 3 mg/L)	5 (20.0%)	9 (27.3%)	14 (24.1%)
Fecal calprotectin (mg/kg)			
N	25	29	54
Mean (SD)	1781.6 (1970.54)	4743.0 (7274.91)	3372.0 (5651.54)
Median	1324.0	1497.0	1400.5
Range	(96; 9934)	(46; 23654)	(46; 23654)
IQ range	(693.0; 2271.0)	(578.0; 4001.0)	(666.0; 2937.0)
Abnormal fecal calprotectin (> 250 mg/kg)	22 (88.0%)	28 (96.6%)	50 (92.6%)
Albumin (g/L)			
N	25	33	58
Mean (SD)	43.9 (2.85)	43.2 (3.31)	43.5 (3.11)
Median	44.0	43.0	43.0
Range	(37; 49)	(36; 50)	(36; 50)
IQ range	(42.0; 46.0)	(41.0; 46.0)	(42.0; 46.0)

Key: CRP=C-reactive protein; IQ=interquartile; SD=standard deviation.
Note: Includes only subjects with modified Mayo score 5-9 at induction baseline.

Confidential

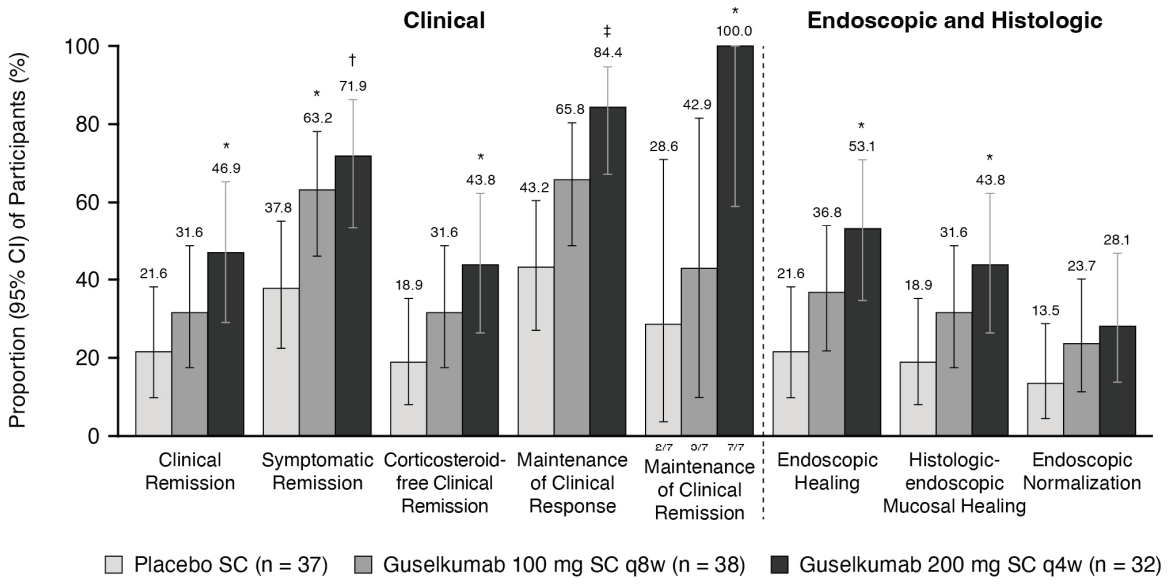
表 2.7.3-付録-20 TSIDEM603AJPN: Summary of UC Disease Characteristics at Induction Baseline; Full Analysis Set (Study CNTO1959UCO3001 - Japanese Subpopulation; Maintenance)

	Randomized Subjects					Nonrandomized Subjects		
	Induction Guselkumab IV Responders					Induction Placebo IV Responders	Induction Guselkumab 24-week Responders[c]	
		Guselkumab						
	Placebo SC[a]	100 mg SC q8w	200 mg SC q4w	Combined	Total	Placebo SC[b]	Guselkumab 200 mg SC q4w	Overall Total
Analysis set: Full	14	14	24	38	52	12	10	74
UC disease duration (years)								
N	14	14	24	38	52	12	10	74
Mean (SD)	6.90 (6.041)	8.02 (12.077)	8.36 (8.263)	8.23 (9.681)	7.87 (8.812)	7.11 (6.225)	7.13 (7.069)	7.65 (8.146)
Median	5.47	4.23	6.07	4.85	4.85	5.76	4.09	4.85
Range	(0.8; 19.8)	(0.9; 47.7)	(1.0; 36.5)	(0.9; 47.7)	(0.8; 47.7)	(0.9; 21.5)	(1.3; 23.8)	(0.8; 47.7)
IQ range	(1.82; 8.05)	(1.42; 9.71)	(2.56; 10.65)	(2.20; 10.61)	(2.01; 10.35)	(2.16; 10.29)	(2.12; 11.51)	(2.12; 10.61)
Extent of disease								
N	14	14	24	38	52	12	10	74
Limited to left side of colon	7 (50.0%)	11 (78.6%)	13 (54.2%)	24 (63.2%)	31 (59.6%)	10 (83.3%)	7 (70.0%)	48 (64.9%)
Extensive	7 (50.0%)	3 (21.4%)	11 (45.8%)	14 (36.8%)	21 (40.4%)	2 (16.7%)	3 (30.0%)	26 (35.1%)
Mayo score								
N	14	14	24	38	52	12	10	74
Mean (SD)	8.9 (1.35)	9.0 (1.24)	8.7 (1.37)	8.8 (1.31)	8.8 (1.31)	8.3 (1.60)	9.0 (1.41)	8.8 (1.37)
Median	9.0	9.0	9.0	9.0	9.0	8.0	9.0	9.0
Range	(7; 11)	(7; 11)	(6; 11)	(6; 11)	(6; 11)	(7; 12)	(7; 12)	(6; 12)
IQ range	(8.0; 10.0)	(8.0; 10.0)	(8.0; 9.5)	(8.0; 10.0)	(8.0; 10.0)	(7.0; 9.0)	(8.0; 10.0)	(8.0; 10.0)
Severity of UC disease by Mayo score								
N	14	14	24	38	52	12	10	74
Moderate (Mayo score 6-10)	12 (85.7%)	13 (92.9%)	21 (87.5%)	34 (89.5%)	46 (88.5%)	11 (91.7%)	9 (90.0%)	66 (89.2%)
Severe (Mayo score 11-12)	2 (14.3%)	1 (7.1%)	3 (12.5%)	4 (10.5%)	6 (11.5%)	1 (8.3%)	1 (10.0%)	8 (10.8%)
Modified Mayo score								
N	14	14	24	38	52	12	10	74
Mean (SD)	6.9 (1.27)	6.9 (1.21)	6.7 (1.17)	6.8 (1.17)	6.8 (1.19)	6.3 (1.36)	6.9 (1.20)	6.7 (1.22)
Median	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	6.0	7.0	7.0

	Randomized Subjects					Nonrandomized Subjects		
	Induction Guselkumab IV Responders					Induction Placebo IV Responders	Induction Guselkumab 24-week Responders[c]	
		Guselkumab						
	Placebo SC[a]	100 mg SC q8w	200 mg SC q4w	Combined	Total	Placebo SC[b]	Guselkumab 200 mg SC q4w	Overall Total
Range	(5; 9)	(5; 9)	(5; 9)	(5; 9)	(5; 9)	(5; 9)	(5; 9)	(5; 9)
IQ range	(6.0; 8.0)	(6.0; 8.0)	(6.0; 7.5)	(6.0; 8.0)	(6.0; 8.0)	(5.0; 7.0)	(6.0; 8.0)	(6.0; 8.0)
Severity of UC disease by modified Mayo score								
N	14	14	24	38	52	12	10	74
Moderate (modified Mayo score 5-6)	5 (35.7%)	5 (35.7%)	10 (41.7%)	15 (39.5%)	20 (38.5%)	9 (75.0%)	4 (40.0%)	33 (44.6%)
Severe (modified Mayo score 7-9)	9 (64.3%)	9 (64.3%)	14 (58.3%)	23 (60.5%)	32 (61.5%)	3 (25.0%)	6 (60.0%)	41 (55.4%)
Partial Mayo score								
N	14	14	24	38	52	12	10	74
Mean (SD)	6.3 (1.14)	6.2 (1.12)	5.9 (1.35)	6.0 (1.26)	6.1 (1.22)	5.8 (1.53)	6.3 (1.16)	6.1 (1.26)
Median	6.5	6.0	6.0	6.0	6.0	5.5	6.0	6.0
Range	(5; 8)	(5; 8)	(3; 8)	(3; 8)	(3; 8)	(4; 9)	(5; 9)	(3; 9)
IQ range	(5.0; 7.0)	(5.0; 7.0)	(5.0; 7.0)	(5.0; 7.0)	(5.0; 7.0)	(5.0; 6.5)	(6.0; 7.0)	(5.0; 7.0)
Severity of endoscopy subscore								
N	14	14	24	38	52	12	10	74
Moderate (endoscopy subscore = 2)	6 (42.9%)	3 (21.4%)	5 (20.8%)	8 (21.1%)	14 (26.9%)	7 (58.3%)	3 (30.0%)	24 (32.4%)
Severe (endoscopy subscore = 3)	8 (57.1%)	11 (78.6%)	19 (79.2%)	30 (78.9%)	38 (73.1%)	5 (41.7%)	7 (70.0%)	50 (67.6%)
Extraintestinal manifestations								
N	14	14	24	38	52	12	10	74
Present	1 (7.1%)	3 (21.4%)	2 (8.3%)	5 (13.2%)	6 (11.5%)	1 (8.3%)	1 (10.0%)	8 (10.8%)
Absent	13 (92.9%)	11 (78.6%)	22 (91.7%)	33 (86.8%)	46 (88.5%)	11 (91.7%)	9 (90.0%)	66 (89.2%)
CRP (mg/L)								
N	14	14	24	38	52	12	10	74
Mean (SD)	5.5 (8.02)	7.1 (19.69)	5.2 (7.83)	5.9 (13.24)	5.8 (11.98)	4.4 (7.08)	4.9 (5.06)	5.4 (10.55)
Median	2.6	1.6	1.7	1.6	1.7	0.9	3.8	1.6

	Randomized Subjects					Nonrandomized Subjects		
	Induction Guselkumab IV Responders					Induction Placebo IV Responders	Induction Guselkumab 24-week Responders[c]	
		Guselkumab						
	Placebo SC[a]	100 mg SC q8w	200 mg SC q4w	Combined	Total	Placebo SC[b]	Guselkumab 200 mg SC q4w	Overall Total
Range	(0; 27)	(0; 75)	(0; 28)	(0; 75)	(0; 75)	(0; 19)	(0; 16)	(0; 75)
IQ range	(1.1; 4.4)	(1.0; 3.2)	(0.6; 7.7)	(0.7; 4.1)	(0.8; 4.3)	(0.3; 5.6)	(1.0; 7.5)	(0.6; 4.6)
Abnormal CRP (> 3 mg/L)	6 (42.9%)	4 (28.6%)	7 (29.2%)	11 (28.9%)	17 (32.7%)	3 (25.0%)	6 (60.0%)	26 (35.1%)
Fecal calprotectin (mg/kg)								
N	13	13	22	35	48	11	10	69
Mean (SD)	2460.9 (2021.00)	2341.8 (2602.42)	4220.2 (7292.83)	3522.5 (6007.34)	3235.0 (5232.25)	1881.0 (2454.95)	3384.1 (6856.64)	3040.7 (5127.59)
Median	2027.0	1193.0	942.5	1045.0	1474.0	1381.0	966.5	1324.0
Range	(157; 7013)	(51; 9934)	(46; 23654)	(46; 23654)	(46; 23654)	(188; 9007)	(141; 22483)	(46; 23654)
IQ range	(1324.0; 2937.0)	(999.0; 2800.0)	(459.0; 3007.0)	(551.0; 3007.0)	(608.5; 2972.0)	(557.0; 1887.0)	(382.0; 1591.0)	(557.0; 2800.0)
Abnormal fecal calprotectin (> 250 mg/kg)	12 (92.3%)	12 (92.3%)	19 (86.4%)	31 (88.6%)	43 (89.6%)	10 (90.9%)	9 (90.0%)	62 (89.9%)
Fecal calprotectin > 150 mg/kg	13 (100.0%)	12 (92.3%)	20 (90.9%)	32 (91.4%)	45 (93.8%)	11 (100.0%)	9 (90.0%)	65 (94.2%)
Albumin (g/L)								
N	14	14	24	38	52	12	10	74
Mean (SD)	41.2 (4.89)	42.2 (3.58)	42.7 (4.04)	42.5 (3.83)	42.2 (4.13)	44.9 (3.06)	43.0 (3.53)	42.7 (3.99)
Median	43.0	43.0	42.5	43.0	43.0	46.0	44.0	43.0
Range	(27; 46)	(35; 46)	(33; 50)	(33; 50)	(27; 50)	(38; 49)	(37; 47)	(27; 50)
IQ range	(40.0; 44.0)	(41.0; 45.0)	(40.5; 45.5)	(41.0; 45.0)	(40.5; 44.0)	(44.5; 46.5)	(40.0; 46.0)	(41.0; 46.0)

Key: CRP=C-reactive protein; IQ=interquartile; SD=standard deviation.
Note: Includes only subjects with modified Mayo score 5-9 at induction baseline.
Note: Subjects were presented in the treatment group assigned at Week M-0.
[a] Subjects who were in clinical response to guselkumab IV induction dosing and were randomized to placebo SC on entry into this maintenance study.
[b] Subjects who were in clinical response to placebo IV induction dosing and received placebo SC on entry into this maintenance study.
[c] Subjects 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.

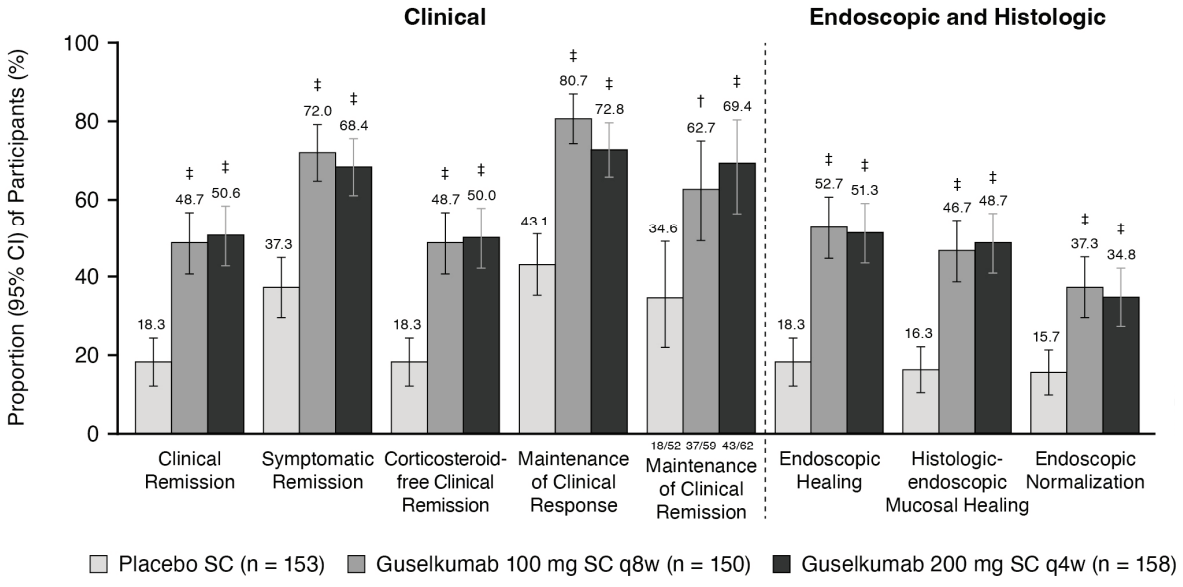


*p<0.05 †p<0.01 ‡p<0.001. All p-values are nominal.

Note: Includes only participants with a modified Mayo score of 5-9 at induction baseline whose CRP concentration was >5 mg/L at maintenance baseline.

Adapted from:M5.3.5.1.1-4/CSR/TEFKEY626B

図 2.7.3-付録-1 Key Efficacy Endpoints Among Participants With a CRP >5 mg/L at Maintenance Baseline (CNTO1959UCO3001 Phase 3 Maintenance Study; Randomized Full Analysis Set)



†p<0.01 ‡p<0.001. All p-values are nominal.

Note: Includes only participants with a modified Mayo score of 5-9 at induction baseline whose CRP concentration was ≤5 mg/L at maintenance baseline.

Adapted from:M5.3.5.1.1-4/CSR/TEFKEY626A

図 2.7.3-付録-2 Key Efficacy Endpoints Among Participants With a CRP ≤5 mg/L at Maintenance Baseline (CNTO1959UCO3001 Phase 3 Maintenance Study; Randomized Full Analysis Set)