審査報告書

令和 7 年 2 月 20 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

［販　売　名］　①オンボー皮下注 200 mg オートインジェクター、②同皮下注 200 mg シリンジ、③同点滴静注 300 mg、④同皮下注 100 mg オートインジェクター、⑤同皮下注 100 mg シリンジ
［一　般　名］　ミリキズマブ（遺伝子組換え）
［申　請　者］　日本イーライリリー株式会社
［申請年月日］　令和 6 年 5 月 31 日
［剤形・含量］　①②1 シリンジ中にミリキズマブ（遺伝子組換え）200 mg を含有する水性注射剤
③1 バイアル（15 mL）中にミリキズマブ（遺伝子組換え）300 mg を含有する水性注射剤
④⑤1 シリンジ中にミリキズマブ（遺伝子組換え）100 mg を含有する水性注射剤
［申 請 区 分］　①②医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品、（8）剤型追加に係る医薬品（再審査期間中のもの）
③医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
④⑤医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品、（10 の 2）その他の医薬品（（10）の場合であって、生物製剤等の製造方法の変更に係るもの）
［特 記 事 項］　なし
［審査担当部］　新薬審査第一部

［審 査 結 果］
別紙のとおり、提出された資料から、本品目の中等症から重症の活動期クローン病に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。
以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

［効能又は効果］
①②中等症から重症の活動期クローン病の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）
③　中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）
中等症から重症の活動期クローン病の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）
④⑤中等症から重症の潰瘍性大腸炎の維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

中等症から重症の活動期クローン病の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）

（①②新規申請、③④⑤下線部追加）

［用法及び用量］

①②ミリキズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤による治療終了 4 週後から、通常、成人にはミリキズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 300 mg を 4 週間隔で皮下投与する。

③ 〈潰瘍性大腸炎〉

通常、成人にはミリキズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 300 mg を 4 週間隔で 3 回（初回、4 週、8 週）点滴静注する。なお、12 週時に効果不十分な場合はさらに 1 回 300 mg を 4 週間隔で 3 回（12 週、16 週、20 週）投与することができる。また、ミリキズマブ（遺伝子組換え）皮下投与用製剤による維持療法中に効果が減弱した場合には、1 回 300 mg を 4 週間隔で 3 回点滴静注することができる。

〈クローン病〉

通常、成人にはミリキズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 900 mg を 4 週間隔で 3 回（初回、4 週、8 週）点滴静注する。また、ミリキズマブ（遺伝子組換え）皮下投与用製剤による治療中に効果が減弱した場合には、1 回 900 mg を 4 週間隔で 3 回点滴静注することができる。

④⑤〈潰瘍性大腸炎〉

ミリキズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤による導入療法終了 4 週後から、通常、成人にはミリキズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 200 mg を 4 週間隔で皮下投与する。

〈クローン病〉

ミリキズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤による治療終了 4 週後から、通常、成人にはミリキズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 300 mg を 4 週間隔で皮下投与する。

（①②新規申請、③④⑤下線部追加）

［承 認 条 件］

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

別　紙

審査報告（1）

令和 7 年 1 月 30 日

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

申請品目

［販　売　名］　①オンボー皮下注 200 mg オートインジェクター、②同皮下注 200 mg シリンジ、③同点滴静注 300 mg、④同皮下注 100 mg オートインジェクター、⑤同皮下注 100 mg シリンジ

［一　般　名］　ミリキズマブ（遺伝子組換え）

［申　請　者］　日本イーライリリー株式会社

［申請年月日］　令和 6 年 5 月 31 日

［剤形・含量］　①②1 シリンジ中にミリキズマブ（遺伝子組換え）200 mg を含有する水性注射剤
③1 バイアル（15 mL）中にミリキズマブ（遺伝子組換え）300 mg を含有する水性注射剤
④⑤1 シリンジ中にミリキズマブ（遺伝子組換え）100 mg を含有する水性注射剤

［申請時の効能・効果］

①②中等症から重症の活動期クローン病の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）

③　中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）
中等症から重症の活動期クローン病の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）

④⑤中等症から重症の潰瘍性大腸炎の維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）
中等症から重症の活動期クローン病の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）

（①②新規申請、③④⑤下線部追加）

［申請時の用法・用量］

①②ミリキズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤による治療終了 4 週後から、通常、成人にはミリキズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 300 mg を 4 週間隔で皮下投与する。

③　〈潰瘍性大腸炎〉
通常、成人にはミリキズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 300 mg を 4 週間隔で 3 回（初回、4 週、8 週）点滴静注する。なお、12 週時に効果不十分な場合はさらに 1 回 300 mg を 4 週間隔で 3 回（12 週、16 週、20 週）投与することができる。また、ミリキズマブ（遺伝子組換え）皮下投与用製剤による維持療法中に効果が減弱した場合には、1 回 300 mg を 4 週間隔で 3 回点滴静注することができる。
〈クローン病〉
通常、成人にはミリキズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 900 mg を 4 週間隔で 3 回（初回、4 週、8 週）点滴静注する。また、ミリキズマブ（遺伝子組換え）皮下投与用製剤による治療中に効果が減弱した場合には、1 回 900 mg を 4 週間隔で 3 回点滴静注することができる。

④⑤〈潰瘍性大腸炎〉

ミリキズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤による導入療法終了 4 週後から、通常、成人にはミリキズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 200 mg を 4 週間隔で皮下投与する。

〈クローン病〉

ミリキズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤による治療終了 4 週後から、通常、成人にはミリキズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 300 mg を 4 週間隔で皮下投与する。

（①②新規申請、③④⑤下線部追加）

［目　　次］

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略. 4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 8
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 50
9. 審査報告（1）作成時における総合評価 50

［略語等一覧］

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

クローン病（CD）は原因不明の肉芽腫性炎症性疾患であり、病変は口腔から肛門までの全消化管に非連続的に発現して再燃と寛解を繰り返すが、主に小腸や大腸の消化管粘膜に潰瘍等が生じる。腹痛、下痢等の消化器症状とともに、体重減少、発熱等の全身症状を呈し、高度な狭窄、瘻孔、膿瘍等の合併症が生じると、外科的治療が必要となることも多い。

現時点で CD を完治させる治療法はなく、病期、病型、重症度等を総合的に評価した上で、栄養療法、薬物療法、外科治療等が組み合わせも含めて検討される（「潰瘍性大腸炎・クローン病診断基準・治療指針令和 5 年度改訂版（令和 6 年 3 月 31 日）」: 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」（久松班）令和 5 年度分担研究報告書）。

ミリキズマブ（遺伝子組換え）（本薬）は、米国 Eli Lilly and Company により創製された、ヒト IL-23 p19 サブユニットに対するヒト化 IgG4 モノクローナル抗体である。本薬は、CD の粘膜炎症に関与している IL-23 の活性を中和することによって、CD に対する効果を発揮することが期待される。

申請者は、既存治療で効果不十分な中等症から重症の活動期 CD 患者を対象とした国際共同第 III 相試験を実施し、有効性及び安全性が確認できたとして、今般、CD に係る効能・効果及び用法・用量について「オンボー皮下注 200 mg オートインジェクター、同皮下注 200 mg シリンジ」の医薬品製造販売承認申請及び「オンボー点滴静注 300 mg、同皮下注 100 mg オートインジェクター、同皮下注 100 mg シリンジ」の医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。また、「オンボー皮下注 100 mg オートインジェクター、同皮下注 100 mg シリンジ」は、製剤処方の変更等についても申請されている（2.及び 6.1 参照）。

2025 年 1 月現在、本薬は 44 以上の国又は地域で UC に係る効能・効果で承認されており、CD に係る効能・効果については、米国で 2025 年 1 月に承認され、欧州では審査中である。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は、新効能及び新用量に係るものであるが、200 mg SC 製剤（PFS 製剤及び AI 製剤）は剤形追加、100 mg SC 製剤（PFS 製剤及び AI 製剤）は処方等の変更についてもそれぞれ申請されており、品質に係る資料が提出されている。機構において品質に関する審査を行った結果、いずれも大きな問題は認められなかった。

IV 製剤は、既承認製剤から変更はない。

本報告書では新効能及び新用量に係る事項のみを記載する。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時（「オンボー点滴静注 300 mg、同皮下注 100 mg オートインジェクター及び同皮下注 100 mg シリンジ」審査報告書〈令和 5 年 2 月 16 日〉）に評価済みであることから、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時（「オンボー点滴静注 300 mg、同皮下注 100 mg オートインジェクター及び同皮下注 100 mg シリンジ」審査報告書〈令和 5 年 2 月 16 日〉）に評価済みであることから、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本申請では、既承認のクエン酸含有の 100 mg PFS 製剤及び 100 mg AI 製剤の処方がクエン酸無添加に変更され、新規の製剤としてクエン酸無添加の 200 mg PFS 製剤及び 200 mg AI 製剤が追加された。

本申請において主な評価資料として提出された国際共同第 III 相導入期及び維持期試験（AMAM 試験）、長期継続投与試験（AMAX 試験）、PFS 製剤と AI 製剤の生物学的同等性試験（AMBX 試験）、及び既承認のクエン酸含有製剤と新処方のクエン酸無添加製剤の生物学的同等性試験（AMBT 試験）で用いられた製剤は、表 1 のとおりであった。

表 1　主な臨床試験で用いられた製剤

	AMAM 試験	AMAX 試験	AMBX 試験	AMBT 試験
既承認バイアル 300 mg	○	○		
既承認クエン酸含有 100 mg PFS	○	○	○	
臨床試験用クエン酸含有 200 mg PFS	○	○	○	
既承認クエン酸含有 100 mg AI		○	○	○
臨床試験用クエン酸含有 200 mg AI		○	○	
クエン酸無添加 100 mg AI				○

本薬のヒト血清中濃度は ELISA 法により測定され、定量下限は 100 ng/mL であった。ADA 及びその中和抗体は、UFAT と ACE を組み合わせた UFAT ACE ブリッジングアッセイにより測定された。

6.1.1 PFS 製剤と AI 製剤の生物学的同等性試験（CTD 5.3.1.2.1：試験番号 I6T-MC-AMBX ＜2021 年 10 月～2022 年 6 月＞）

外国人健康成人（目標症例数 240 例）を対象に、クエン酸含有 PFS 製剤とクエン酸含有 AI 製剤の生物学的同等性等を検討する目的で、無作為化非盲検並行群間比較試験が海外 3 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 300 mg（100 mg 製剤及び 200 mg 製剤を各 1 本）を単回 SC 投与することとされた。

治験薬が投与された 237 例全例が薬物動態解析対象集団[1)]とされた。

クエン酸含有 PFS 製剤投与時に対する、クエン酸含有 AI 製剤投与時の本薬の C_{max} 及び AUC_{last} の最小二乗幾何平均値の比［90%CI］はそれぞれ 1.17［1.07, 1.27］及び 1.16［1.07, 1.25］であり、C_{max} の 90%CI の上限は生物学的同等性の判定基準（0.80～1.25）の範囲を上回った。

申請者は、上記の結果から、本薬 300 mg を SC 投与したときに PFS 製剤と AI 製剤の生物学的同等性は示されなかったものの、AI 製剤投与時の C_{max}（幾何平均値：23.5 μg/mL）は、安全性が確認された国際共同第 III 相試験（AMAM 試験）において本薬 900 mg を Q4W で IV 投与したときの C_{max}（幾何平均値：332 μg/mL[2)]）を大きく下回ったこと等から、PFS 製剤と AI 製剤の C_{max} の差が本薬の安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考えると説明している。

1) 評価可能な薬物動態データを有する被験者と定義され、治験薬が投与された 237 例全例がその定義を満たした。
2) 母集団薬物動態解析（6.2.2 参照）による推定値

ADA の発現状況[3)] について、PFS 製剤又は AI 製剤が投与された被験者のそれぞれ 12.8%（15/117 例）及び 19.2%（23/120 例）で本薬の投与後に ADA が陽性となり、いずれの症例でも中和抗体が陽性であった。

6.1.2 既承認のクエン酸含有製剤と新処方のクエン酸無添加製剤の生物学的同等性試験（CTD 5.3.1.2.3：試験番号 I6T-MC-AMBT＜2022 年 8 月～2023 年 2 月＞）

外国人健康成人（目標症例数 396 例）を対象に、クエン酸含有 AI 製剤とクエン酸無添加 AI 製剤の生物学的同等性等を検討する目的で、無作為化単盲検並行群間比較試験が海外 6 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 200 mg（100 mg 製剤を 2 本）を単回 SC 投与することとされた。

治験薬が投与された 396 例のうち、評価可能な薬物動態データを有する 393 例が薬物動態解析対象集団とされた。

クエン酸含有 AI 製剤投与時に対する、クエン酸無添加 AI 製剤投与時の本薬の C_{max} 及び AUC_{last} の最小二乗幾何平均値の比［90%CI］は、それぞれ 0.986［0.929, 1.05］及び 1.02［0.960, 1.09］であり、いずれの 90%CI も生物学的同等性の判定基準（0.80～1.25）の範囲内であった。

申請者は、上記の結果等より、クエン酸含有製剤とクエン酸無添加製剤の生物学的同等性が示されたことから、CD に係る申請製剤をクエン酸無添加製剤にするとともに、UC に係る既承認製剤もクエン酸無添加製剤に変更することは可能と考えると説明している。

ADA の発現状況[3)] について、クエン酸含有製剤又はクエン酸無添加製剤が投与された被験者のそれぞれ 19.8%（39/197 例）及び 12.3%（24/195 例）で本薬の投与後に ADA が陽性となり、それぞれ 18.8%（37/197 例）及び 11.3%（22/195 例）で中和抗体が陽性であった。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 国際共同第 III 相試験（CTD 5.3.5.1.2：試験番号 I6T-MC-AMAM ＜2019 年 7 月～2023 年 8 月＞）

日本人及び外国人の CD 患者を対象に、本薬を IV 投与及び SC 投与したときの薬物動態が検討された（試験の概略、有効性及び安全性の結果については 7.2.1 参照）。

用法・用量について、52 週目までが治療期間とされ、本薬群では、0、4 及び 8 週目に本薬 900 mg を IV 投与後、12 週目から本薬 300 mg を Q4W で SC 投与、ウステキヌマブ群では、0 週目にウステキヌマブ 6 mg/kg を IV 投与後、8 週目からウステキヌマブ 90 mg を Q8W で SC 投与、プラセボ群では本薬及びウステキヌマブと同一の投与時点及び投与経路でそれぞれのプラセボを投与することとされた。ただし、導入期終了時点（12 週）で臨床的改善が認められなかったプラセボ群の患者には、12、16 及び 20 週目に本薬 900 mg を IV 投与後、24 週目から本薬 300 mg を Q4W で SC 投与することとされた。

薬物動態について、本薬の C_{trough} の実測値及び母集団薬物動態解析（6.2.2 参照）に基づく本薬の薬物動態パラメータの推定値はそれぞれ表 2 及び表 3 のとおりであり、日本人患者と外国人患者における本薬の薬物動態に明確な差異は認められなかった。

[3)] ベースラインで ADA が検出されなかった被験者の抗体価が本薬の投与後に 1:20 以上の値を示した場合、又はベースラインで ADA が検出された被験者の抗体価が本薬の投与後に 4 倍以上の値を示した場合に陽性と定義された。

表 2　本薬を IV 投与又は SC 投与した時の本薬の C_{trough} の実測値（μg/mL）

測定時点	本薬群				プラセボ群 a)			
	例数	日本人	例数	外国人	例数	日本人	例数	外国人
4 週目	11	9.24（96）	591	7.46（192）	－	－	－	－
8 週目	11	11.5（101）	525	10.5（139）	－	－	－	－
12 週目	9	13.7（88）	493	11.6（134）	－	－	－	－
16 週目	9	4.45（74）	460	4.00（137）	－	－	60	7.04（180）
24 週目	10	2.47（71）	468	2.85（114）	1	17.5 b)	71	11.5（132）
36 週目	10	2.40（100）	458	2.86（99）	1	7.64 b)	56	2.70（150）
52 週目	10	2.43（80）	364	2.98（103）	1	4.99 b)	52	2.26（175）

幾何平均値（変動係数%）、－：該当せず
a）導入期でプラセボが投与された患者のうち、12 週時点で臨床的改善が認められなかった患者に本薬を投与
b）1 例の個別値

表 3　本薬を IV 投与又は SC 投与した時の本薬の薬物動態パラメータの推定値

人種	用法・用量	例数	$C_{max,ss}$（μg/mL）	t_{max} a)（day）	$AUC_{\tau,ss}$（μg･day/mL）
日本人	900 mg Q4W IV 投与	12	345（14）	－	1,860（34）
	300 mg Q4W SC 投与	12	14.0（34）	4.92（4.17, 5.67）	224（42）
外国人	900 mg Q4W IV 投与	699	334（16）	－	1,840（38）
	300 mg Q4W SC 投与	699	13.9（43）	5.08（2.58, 6.50）	225（52）

幾何平均値（変動係数%）、－：該当せず
a）中央値（最小値, 最大値）

ADA の発現状況 3) について、全体集団及び日本人集団のそれぞれ 12.7%（79/622 例）及び 9.1%（1/11 例）で本薬の投与後に ADA が陽性となり、それぞれ 12.5%（78/622 例）及び 9.1%（1/11 例）で中和抗体が陽性であった。

6.2.2　母集団薬物動態解析（CTD 5.3.3.5.1）

国際共同第 III 相試験（AMAM 試験）で得られた本薬の薬物動態データ（計 711 例、5,318 測定時点）を用いて母集団薬物動態解析が実施された（使用ソフトウェア：NONMEM Version 7.5.0）。

本薬の薬物動態は、一次吸収及び線形クリアランスを伴う 2-コンパートメントモデルにより記述された。共変量の検討[4] の結果、本薬の①CL、②V2、③V3 及び④F に対する有意な共変量として、それぞれ①ベースラインの体重、血清アルブミン濃度及びベースラインの CRP、②ベースラインの体重及び性、③ベースラインの体重、並びに④ベースラインの BMI が選択された。申請者は、ベースラインの体重、血清アルブミン濃度及びベースラインの CRP が $C_{avg,ss}$ に及ぼす影響[5] は、いずれも $C_{avg,ss}$ の個体間変動（IV 投与時：37.4%、SC 投与時：55.9%）と同程度又はその範囲内であったことと、V2 の共変量として性を組み込んだ結果、V2 の個体間変動の減少の程度（15%未満）が小さかったことから、各共変量が本薬の曝露量に臨床的意義のある影響を及ぼす可能性は低いと説明している。

最終モデル[6] から推定された CD 患者における本薬の薬物動態パラメータは、CL：0.0202 L/h、V：4.40 L、$t_{1/2}$：9.3 day、F：36.3%であった。申請者は、本薬を SC 投与したときの薬物動態について、健康

[4] CL に対する共変量として、年齢、性、人種、民族（中国のみ）、生物学的製剤の前治療歴、ベースラインの体重、ベースラインの Cockroft-Gault 式によるクレアチニンクリアランス、ベースラインの血清アルブミン、血清アルブミン、ベースラインの血清 CRP、血清 CRP、ベースラインの便中カルプロテクチン、ベースラインのビリルビン、罹患期間、ベースラインの CDAI スコア、ベースラインの SES-CD、ベースラインの排便回数及び腹痛スコア、免疫原性、併用療法並びに喫煙、V2 に対する共変量として、年齢、性、人種、民族（中国のみ）、生物学的製剤の前治療歴、ベースラインの体重、ベースラインの便中カルプロテクチン、罹患期間、ベースラインの CDAI スコア、ベースラインの SES-CD 並びにベースラインの排便回数及び腹痛スコア、V3 に対する共変量としてベースラインの体重、F に対する共変量として、年齢、性、人種、注射部位、民族（中国のみ）、ベースラインの体重及びベースラインの BMI、吸収速度定数に対する共変量として、年齢、性、人種、注射部位、ベースラインの体重及びベースラインの BMI が検討された。

[5] ベースラインの BMI が $C_{avg,ss}$ に及ぼす影響として、本薬を SC 投与したときの曝露量の推定には体重と BMI の相関関係が考慮されたことから、ベースラインの体重が $C_{avg,ss}$ に及ぼす影響が検討された。

[6] V2 に対する性の影響は、最終モデルには組み込まれなかった。

成人に本薬 120～250 mg を SC 投与したときに本薬の曝露量は概ね用量に比例して増加したこと（初回承認時申請資料 CTD 5.3.3.1.2: I6T-MC-AMAA 試験、CTD 5.3.3.1.1:I6T-JE-AMAD 試験、CTD 5.3.1.2.1: I6T-MC-AMAE 試験及び CTD 5.3.1.2.2: I6T-MC-AMAL 試験）、UC 患者と同様に、CD 患者においても線形クリアランスを伴うモデルで本薬の薬物動態を記述可能であったこと等から、本薬 120～300 mg を SC 投与したときの曝露量は、概ね用量に比例して増加すると考えると説明している。

6.2.3 曝露－反応解析（CTD 5.3.5.1.1）

CD 患者を対象とした国際共同第 II 相試験（AMAG 試験）から得られた有効性及び血清中本薬濃度データを用いて、曝露－反応関係が検討された。

第 1 期の曝露－反応関係について、ロジスティック回帰モデルを用いて、曝露量（12 週時点の本薬濃度）と有効性（12 週時点の SES-CD による内視鏡的改善を達成した被験者の割合）との関連が検討された。その結果、検討された用法・用量（本薬 200、600 若しくは 1,000 mg 又はプラセボを Q4W で IV 投与）での曝露量の範囲のうち、本薬 600 mg の Q4W IV 投与時を超える曝露量において有効性が最大化し、当該用量投与時を超える曝露量の範囲では、有効性は概ね一定であった。

第 2 期の曝露－反応関係について、投与群別（本薬 200、600 若しくは 1,000 mg を Q4W で IV 投与又は本薬 300 mg を Q4W で SC 投与）の曝露量（第 2 期の平均本薬濃度）と有効性（12～52 週までの SES-CD スコア、PRO スコア及び CDAI スコアの変化量）との関連が検討された。その結果、両者に明確な関連は認められなかった。

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び 6.R.1 の検討結果を踏まえると、本薬の臨床薬物動態は適切に評価されており、臨床薬物動態の観点からは、維持期における CD 患者及び UC 患者に対する本薬の投与について、SC 製剤の添付文書で 100 mg 製剤と 200 mg 製剤の生物学的同等性が示されていないことによる注意点を適切に注意喚起する必要があると考える。

6.R.1 維持期における CD 患者及び UC 患者に対する本薬の投与について

申請者は、維持期における CD 患者及び UC 患者に対する本薬の投与について、以下のように説明している。

①CD の維持期に係る申請用法・用量及び②UC の維持期に係る既承認用法・用量は、それぞれ以下のように設定した。

① CD 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（AMAM 試験）の維持期の設定（100 mg クエン酸含有 PFS 製剤及び 200 mg クエン酸含有 PFS 製剤各 1 本）（6.1 参照）に基づき、本薬 300 mg を Q4W で SC 投与

② UC 患者を対象とした国際共同第 III 相維持期試験（AMBG 試験）の設定（100 mg クエン酸含有 PFS 製剤又は AI 製剤 2 本）（「オンボー点滴静注 300 mg、同皮下注 100 mg オートインジェクター及び同皮下注 100 mg シリンジ」審査報告書〈令和 5 年 2 月 16 日〉）に基づき、本薬 200 mg を Q4W で SC 投与

ただし、100 mg クエン酸無添加製剤と、200 mg クエン酸無添加製剤の生物学的同等性試験は 20[redacted] 年[redacted]月[redacted]で[redacted]であり、現時点で当該試験の成績は得られていない。

したがって、SC 製剤の添付文書の用法・用量に関連する注意の項において、以下の内容を注意喚起することとする。

- 100 mg 製剤と 200 mg 製剤の生物学的同等性は示されていないこと
- CD 患者では、100 mg 製剤と 200 mg 製剤を各 1 本皮下投与すること
- UC 患者では、100 mg 製剤を 2 本皮下投与すること

機構は、現時点では、100 mg 製剤と 200 mg 製剤の互換使用の妥当性が示されていないことから、本薬の SC 製剤の添付文書において、申請者の提案のように注意喚起することが適切と判断した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、日本人 CD 患者を含む国際共同第 II 相試験 1 試験及び国際共同第 III 相試験 2 試験の成績が提出された（表 4）。

表 4　有効性及び安全性に関する評価資料の概略

実施地域	相	試験名	対象患者	群、例数	用法・用量の概略	有効性の主要評価項目
国際共同	II	AMAG	中等症から重症の活動性 CD 患者	＜第 1 期（12 週）＞（二重盲検） プラセボ群：64 例（日本人 6 例） 本薬 200 mg IV 群：31 例（日本人 1 例） 本薬 600 mg IV 群：32 例（日本人 4 例） 本薬 1,000 mg IV 群：64 例（日本人 7 例）	本薬又はプラセボ Q4W IV 投与	導入期 12 週時の内視鏡的改善
				＜第 2 期（40 週）＞（二重盲検、ダブルダミー） ・第 1 期本薬群のうち、12 週時点で SES-CD スコアがベースラインから 1 ポイント以上改善した被験者 本薬 200 mg IV 継続群： 9 例（日本人 0 例） 本薬 600 mg IV 継続群： 9 例（日本人 0 例） 本薬 1,000 mg IV 継続群： 23 例（日本人 1 例） 本薬 300 mg SC 群： 46 例（日本人 7 例） ・第 1 期本薬群のうち、12 週時点で SES-CD スコア改善なしの被験者 本薬 1,000 mg IV（12 週時改善なし）群： 30 例（日本人 4 例） ・第 1 期プラセボ群の被験者 本薬 1,000 mg IV（第 1 期プラセボ）群： 59 例（日本人 4 例）	本薬 IV 投与群： 本薬 Q4W IV 投与＋プラセボ Q4W SC 投与 本薬 SC 投与群： 本薬 Q4W SC 投与＋プラセボ Q4W IV 投与	
				＜第 3 期（最長 156 週）＞（非盲検） 本薬 300 mg SC 群：137 例（日本人 16 例）	本薬 Q4W SC 投与	
	III	AMAM	中等症から重症の活動性 CD 患者	＜第 1 期（12 週）＞（二重盲検、ダブルダミー） プラセボ群：212 例（日本人 4 例） 本薬群：631 例（日本人 11 例） ウステキヌマブ群：309 例（日本人 13 例）	プラセボ群： プラセボ Q4W IV 及び SC 投与 本薬群： 本薬 900 mg Q4W IV 投与 ウステキヌマブ群： 0 週時にウステキヌマブ 6 mg/kg IV 投与、8 週時にウステキヌマブ 90 mg SC 投与	・PRO による臨床的改善（12 週時）及び内視鏡的改善（52 週時） ・PRO による臨床的改善（12 週時）及び CDAI による臨床的寛解（52 週時）
				＜第 2 期（40 週）＞（二重盲検、ダブルダミー） プラセボ（レスポンダー）群： 109 例（日本人 2 例） 本薬（プラセボノンレスポンダー）群： 85 例（日本人 1 例） 本薬継続群： 600 例（日本人 11 例） ウステキヌマブ継続群： 296 例（日本人 12 例）	プラセボ（レスポンダー）群： プラセボ Q4W で 3 回 IV 投与後、プラセボ Q4W SC 投与 本薬（プラセボノンレスポンダー）群： 本薬 900 mg Q4W で 3 回 IV 投与後、本薬 300 mg Q4W SC 投与 本薬継続群： 本薬 300 mg Q4W SC 投与 ウステキヌマブ継続群： ウステキヌマブ 90 mg Q8W SC 投与	
	III	AMAX	AMAG 試験又は AMAM 試験を完了した被験者	＜継続投与期（最長 156 週）＞（非盲検） ・AMAM 試験の改善例 AMAM 本薬群：316 例（日本人 6 例） AMAM ウステキヌマブ群： 138 例（日本人 9 例） AMAM プラセボ群： 18 例（日本人 0 例） ・AMAM 試験の非改善例 AMAM 本薬群：256 例（日本人 6 例） AMAM ウステキヌマブ群： 109 例（日本人 2 例） AMAM プラセボ群： 53 例（日本人 1 例） ・AMAG 試験の被験者： 106 例（日本人 13 例）	AMAM 試験の改善例： 本薬 300 mg Q4W SC 投与 AMAM 試験の非改善例： 本薬 900 mg Q4W で 3 回 IV 投与後、本薬 300 mg Q4W SC 投与 AMAG 試験の被験者： 本薬 300 mg Q4W SC 投与	

提出された臨床試験の有効性評価に用いられた Crohn's disease activity index（CDAI）スコアは表 5、Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease（SES-CD）スコアは表 6、主な有効性評価項目の効果判定基準は表 7 のとおりであった。なお、PRO においては、CDAI における排便回数及び腹痛のスコアが用いられた。

表 5　CDAI スコア

CDAI（以下の項目について、各係数を乗じた合計とする）		係数
排便回数	過去 1 週間の軟便又は水様便の回数	×2
腹痛	過去 1 週間の腹痛（下記スコアで腹痛の状態を毎日評価し、7 日間を合計する） 0：なし、1：軽度、2：中等度、3：重度	×5
全般的な健康状態	過去 1 週間の主観的な一般状態（下記スコアで一般状態を毎日評価し、7 日間を合計する） 0：良好、1：軽度不良、2：不良、3：重症、4：劇症	×7
腸管外合併症	評価時点に認められている下記項目の数 1）関節炎／関節痛、2）虹彩炎／ブドウ膜炎、 3）結節性紅斑／壊疽性膿皮症／アフタ性口内炎、4）裂肛、痔瘻又は肛門周囲膿症、 5）その他の瘻孔、6）過去 1 週間の 37.8℃以上の発熱	×20
止瀉剤の服用	止瀉薬又はオピオイドの服用 0：なし、1：あり	×30
腹部腫瘤	0：なし、2：疑い、5：確実にあり	×10
ヘマトクリット（Ht）	男性：47－Ht、女性：42－Ht	×6
体重	100×（1－体重/標準体重）	×1

表 6　SES-CD スコア

5 部位（直腸、S 状結腸及び左結腸、横行結腸、右結腸、回腸）の合計				
評価項目／スコア	0	1	2	3
潰瘍の大きさ	なし	アフタ様潰瘍 （直径 0.1～0.5cm）	潰瘍 （直径 0.5～2.0cm）	大潰瘍 （直径 2.0cm 超）
潰瘍面積	なし	10%未満	10～30%	30%超
病変面積	なし	50%未満	50～75%	75%超
狭窄の有無	なし	1 カ所、通過可能	多発、通過可能	通過不能

表 7　効果判定基準

項目	定義
CDAI による 臨床的寛解	CDAI スコアが 150 未満
CDAI による 臨床的改善	以下のいずれか又は両方が達成されていること ・CDAI スコアがベースラインから 100 以上低下 ・CDAI スコアが 150 未満
内視鏡的寛解	中央判定の評価者によるスコア判定で SES-CD が 4 以下、ベースラインからの減少が 2 以上で、4 つの評価項目のスコアの合計が 1 を超える部位がない
内視鏡的改善	中央判定の評価者によるスコア判定で SES-CD がベースラインから 50%以上の低下
PRO による 臨床的寛解	以下のすべてが達成されていること ・排便回数（軟便及び水様便）が 3 回以下 ・腹痛スコアが 1 以下 ・いずれのスコアもベースラインから悪化していない
PRO による 臨床的改善	以下のすべてが達成されていること ・排便回数、腹痛スコアのいずれか又は両方が 30%以上低下 ・排便回数及び腹痛スコアがベースラインから悪化していない

7.1　第 II 相試験

7.1.1　国際共同第 II 相試験（CTD 5.3.5.1.1：試験番号 I6T-MC-AMAG ＜2016 年 12 月～2021 年 2 月＞）

中等症から重症の活動期 CD 患者（表 8）（目標症例数：約 180 例[7)]）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本を含む 12 カ国 80 施設（国内 15 施設）で実施された。

[7)] 本薬 1,000 mg IV 群及びプラセボ群において 12 週時点で内視鏡的改善が認められる被験者の割合を 35%及び 15%と仮定し、2 群間比較で各群 60 例として、有意水準両側 10%のもとでカイ二乗検定を適用する場合の検出力を 81%とされ、本薬各用量群（本薬 200 mg、600 mg、1,000 mg）及びプラセボ群で 1:1:2:2 の割付比で約 180 例の被験者を各群に割り当てるとされた。

表 8　主な選択基準及び除外基準

＜主な選択基準＞
- 18 歳以上 75 歳以下
- ベースラインの 3 カ月以上前に CD と診断されている
- 排便回数スコアが 4 以上（Bristol Stool Scale Category で 6 又は 7 と定義される泥状便及び水様便）又は腹痛スコアが 2 以上
- 治験薬の初回投与前 14 日以内に、SES-CD スコア（中央判定）が 7 以上の回腸結腸型 CD 又は 4 以上の回腸限局型 CD を有する
- CD の治療歴がある（以下のいずれか又は両方）
  - アミノサリチル酸、6-メルカプトプリン、アザチオプリン、経口又は静脈内投与のコルチコステロイドが効果不十分又は不忍容である、もしくはコルチコステロイド依存性の既往がある
  - 1 種類以上の生物学的製剤（TNF 拮抗薬、ベドリズマブ又は CD に対する生物学的製剤の治験薬）の投与を受けたことがある（当該治療が効果不十分又は不忍容であった記録の有無は問わない）

＜主な除外基準＞
- 狭窄症等の CD の合併症、もしくは手術を要する又は有効性の評価に影響を与える徴候を有する
- UC、鑑別困難例、瘻孔形成疾患、腹部膿瘍又は肛門周囲膿瘍、未切除の大腸腺腫性ポリープ、結腸粘膜異形成症、短腸症候群等
- スクリーニング前 6 カ月以内に腸切除術、腸路変更術又はストーマ造設の施行歴がある、もしくはスクリーニング前 3 カ月以内にその他の腹腔内手術歴がある
- CD の治療として以下のいずれかの投与を受けた患者
  - ベースライン前 8 週間以内の 6-チオグアニン、シクロスポリン、タクロリムス、シロリムス、ペントキシフィリン、ミコフェノール酸モフェチル
  - スクリーニング時の大腸内視鏡検査前 3 週間以内のコルチコステロイド注腸剤、IV コルチコステロイド、コルチコステロイド坐剤、局所コルチコステロイド、5-アミノサリチル酸の直腸投与
  - スクリーニング前 2 週間以内のアフェレーシス（Adacolumn を用いたアフェレーシス等）
- 抗 IL-23p19 抗体製剤又は抗 IL-12/23p40 抗体製剤（ウステキヌマブ等）を受けたことがある

試験の概略を図 1 に示す。本試験は、スクリーニング期、12 週間の二重盲検 IV 投与期（第 1 期）、40 週間の二重盲検 IV 及び SC 投与期（第 2 期）、最大 156 週間の非盲検 SC 投与期（第 3 期）[8] 及び 16 週間の追跡期が設定された。

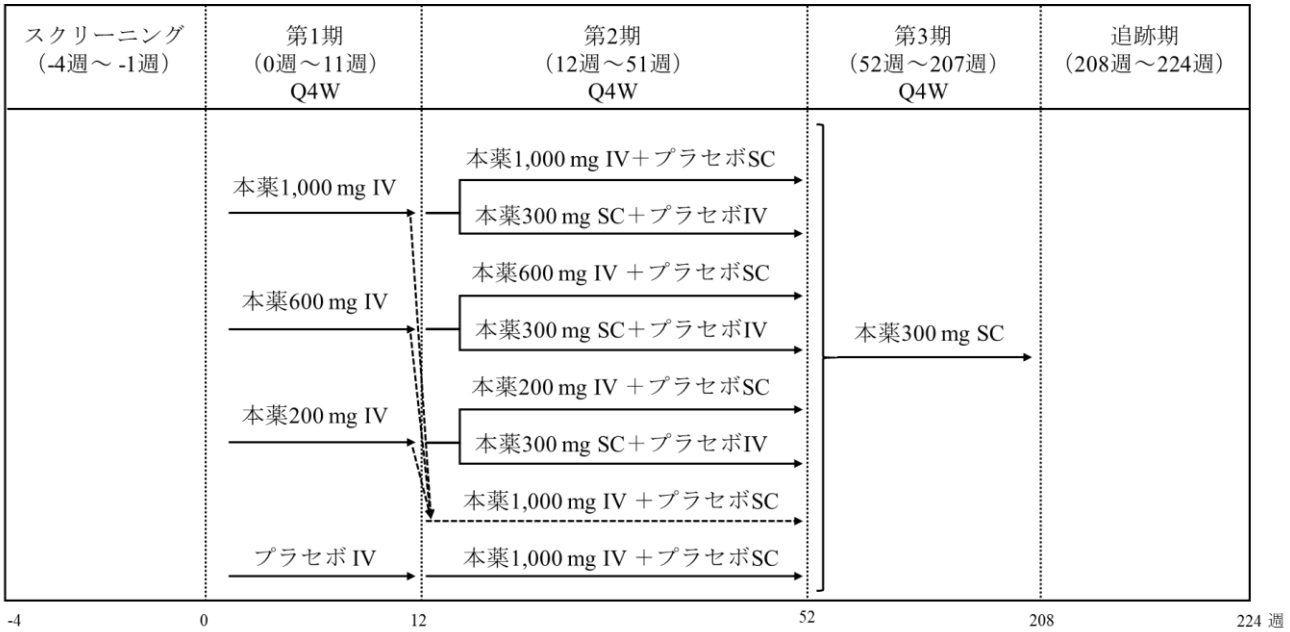

図 1　AMAG 試験の概略

用法・用量は以下のとおりとされた。

- 第 1 期：プラセボ、本薬 200、600 又は 1,000 mg のいずれかを Q4W で 3 回（0、4 及び 8 週目）IV 投与

[8] 第 2 期終了（52 週）時点で治験担当医師により臨床的ベネフィットがあると判断された被験者のみ移行することとされた。

- 第 2 期：
  - 第 1 期に本薬が投与され、12 週時点で SES-CD スコアがベースラインから 1 ポイント以上改善した被験者：
    ①第 1 期の継続投与（本薬 200、600 又は 1,000 mg を Q4W IV 投与）及びプラセボの Q4W SC 投与、若しくは、②プラセボの Q4W IV 投与及び本薬 300 mg の Q4W SC 投与に再無作為化
  - 第 1 期に本薬が投与され、SES-CD スコアの改善が認められなかった被験者：
    本薬 1,000 mg の Q4W IV 投与及びプラセボの Q4W SC 投与
  - 第 1 期でプラセボが投与された被験者：
    本薬 1,000 mg の Q4W IV 投与及びプラセボの Q4W SC 投与
- 第 3 期：本薬 300 mg の Q4W SC 投与

第 1 期では、191 例（プラセボ群 64 例〈日本人 6 例〉、本薬 200 mg IV 群 31 例〈日本人 1 例〉、本薬 600 mg IV 群 32 例〈日本人 4 例〉、本薬 1,000 mg IV 群 64 例〈日本人 7 例〉）が無作為化され、ITT 集団（第 1 期の有効性解析集団）とされた。また、ITT 集団全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団（第 1 期）とされた。

第 1 期の中止例は、15 例（プラセボ群 5 例〈日本人 2 例〉、本薬 200 mg IV 群 2 例、本薬 600 mg IV 群 4 例、本薬 1,000 mg IV 群 4 例）であり、中止理由は、「有害事象」7 例（プラセボ群 3 例〈日本人 2 例〉、本薬 200 mg IV 群 1 例、本薬 600 mg IV 群 3 例）、「有効性の欠如」3 例（プラセボ群 1 例、本薬 1,000 mg IV 群 2 例）、「プロトコル逸脱」2 例（プラセボ群 1 例、本薬 600 mg IV 群 1 例）、「同意撤回」1 例（本薬 1,000 mg IV 群 1 例）、「追跡不能」1 例（本薬 200 mg IV 群 1 例）及び「その他」1 例（本薬 1,000 mg IV 群 1 例）であった。

第 2 期では、第 1 期を完了した 176 例が移行・再無作為化され、第 2 期の有効性解析対象集団（以下、「EHO2 集団」）とされた。EHO2 集団全例に治験薬が投与され（本薬 200 mg IV 継続群 9 例〈日本人 0 例〉、本薬 600 mg IV 継続群 9 例〈日本人 0 例〉、本薬 1,000 mg IV 継続群 23 例〈日本人 1 例〉、本薬 300 mg SC 群 46 例〈日本人 7 例〉、本薬 1,000 mg IV（12 週時改善なし）群 30 例〈日本人 4 例〉、本薬 1,000 mg IV（第 1 期プラセボ）群 59 例〈日本人 4 例〉）、安全性解析対象集団（第 2 期）とされた。

第 2 期の中止例は、39 例（本薬 200 mg IV 継続群 2 例、本薬 600 mg IV 継続群 1 例、本薬 1,000 mg IV 継続群 5 例、本薬 300 mg SC 群 5 例、本薬 1,000 mg IV（12 週時改善なし）群 7 例、本薬 1,000 mg IV（第 1 期プラセボ）群 19 例）であり、中止理由は、「有効性の欠如」14 例（本薬 200 mg IV 継続群 1 例、本薬 1,000 mg IV 継続群 2 例、本薬 300 mg SC 群 2 例、本薬 1,000 mg IV（12 週時改善なし）群 3 例、本薬 1,000 mg IV（第 1 期プラセボ）群 6 例）、「有害事象」12 例（本薬 1,000 mg IV 継続群 1 例、本薬 300 mg SC 群 1 例、本薬 1,000 mg IV（12 週時改善なし）群 3 例、本薬 1,000 mg IV（第 1 期プラセボ）群 7 例）、「同意撤回」5 例（本薬 1,000 mg IV 継続群 1 例、本薬 300 mg SC 群 2 例、本薬 1,000 mg IV（第 1 期プラセボ）群 2 例）、「治験責任医師の判断」3 例（本薬 200 mg IV 継続群 1 例、本薬 1,000 mg IV 継続群 1 例、本薬 1,000 mg IV（第 1 期プラセボ）群 1 例）、「追跡不能」2 例（本薬 600 mg IV 継続群 1 例、本薬 1,000 mg IV（第 1 期プラセボ）群 1 例）、「プロトコル逸脱」1 例（本薬 1,000 mg IV（第 1 期プラセボ）群 1 例）及び「その他」2 例（本薬 1,000 mg IV（12 週時改善なし）群 1 例、本薬 1,000 mg IV（第 1 期プラセボ）群 1 例）であった。日本人被験者の中止例は認められなかった。

第 3 期では、52 週時点で治験担当医師の判断により臨床的ベネフィットが認められた 137 例（日本人 16 例）が移行し、治験薬が投与された 136 例が安全性解析集団とされた。

第 3 期の中止例[9] は 30 例であり、中止理由は、「有害事象」5 例、「有効性の欠如」5 例、「追跡不能」1 例、「治験責任医師の判断」1 例、「同意撤回」8 例〈日本人 1 例〉、「その他」10 例であった。

有効性について、主要評価項目である「12 週時点で内視鏡的改善が認められた被験者の割合」は、表 9 のとおりであった。

表 9　12 週時点で内視鏡的改善が認められた被験者の割合（ITT 集団）

	プラセボ群（64 例）	本薬 IV 群		
		200 mg 群（31 例）	600 mg 群（32 例）	1,000 mg 群（64 例）
内視鏡的改善割合%（例数）	10.9（7）	25.8（8）	37.5（12）	43.8（28）
プラセボ群との群間差%[90%信頼区間][a)]	-	14.9 [0.4, 29.3]	26.6 [11.1, 42.0]	32.8 [20.8, 44.9]

-：該当なし、欠測は未達成として補完
a）投与群、地域、生物学的製剤による治療歴の有無を説明変数としたロジスティック回帰モデルにより算出

第 1 期の安全性について、有害事象はプラセボ群で 70.3%（45/64 例）、本薬 200 mg IV 群で 58.1%（18/31 例）、本薬 600 mg IV 群で 68.8%（22/32 例）、本薬 1,000 mg IV 群で 67.2%（43/64 例）に、副作用はプラセボ群で 21.9%（14/64 例）、本薬 200 mg IV 群で 22.6%（7/31 例）、本薬 600 mg IV 群で 28.1%（9/32 例）、本薬 1,000 mg IV 群で 23.4%（15/64 例）に認められた。日本人集団における有害事象は、プラセボ群で 66.7%（4/6 例）、本薬 600 mg IV 群で 100%（4/4 例）、本薬 1,000 mg IV 群で 71.4%（5/7 例）に、副作用はプラセボ群で 16.7%（1/6 例）、本薬 600 mg IV 群で 50.0%（2/4 例）、本薬 1,000 mg IV 群で 28.6%（2/7 例）に認められた。全体集団のいずれかの群で 5%以上の被験者に認められた有害事象及び副作用は表 10 及び表 11 のとおりであった。

表 10　全体集団のいずれかの群で 5%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団（第 1 期））

	全体集団				日本人集団			
	プラセボ群（64 例）	本薬 IV 群			プラセボ群（6 例）	本薬 IV 群		
		200 mg 群（31 例）	600 mg 群（32 例）	1,000 mg 群（64 例）		200 mg 群（1 例）	600 mg 群（4 例）	1,000 mg 群（7 例）
全有害事象	70.3（45）	58.1（18）	68.8（22）	67.2（43）	66.7（4）	0	100（4）	71.4（5）
頭痛	3.1（2）	6.5（2）	6.3（2）	10.9（7）	0	0	0	0
上咽頭炎	1.6（1）	0	6.3（2）	6.3（4）	16.7（1）	0	25.0（1）	28.6（2）
体重増加	0	3.2（1）	9.4（3）	4.7（3）	0	0	0	0
悪心	3.1（2）	0	6.3（2）	3.1（2）	0	0	0	0
貧血	1.6（1）	6.5（2）	3.1（1）	3.1（2）	0	0	0	0
発熱	3.1（2）	0	9.4（3）	1.6（1）	0	0	25.0（1）	0
ALT 増加	0	6.5（2）	0	1.6（1）	0	0	0	0
AST 増加	0	6.5（2）	0	1.6（1）	0	0	0	0
副鼻腔うっ血	0	0	6.3（2）	0	0	0	0	0
クローン病	14.1（9）	0	3.1（1）	0	33.3（2）	0	0	0
膀胱炎	0	6.5（2）	0	0	0	0	0	0

発現割合%（例数）、MedDRA/J ver.23.0

[9] AMAX 試験への移行以外による中止。

表 11　全体集団のいずれかの群で 5%以上に認められた副作用（安全性解析対象集団（第 1 期））

	全体集団				日本人集団			
	プラセボ群（64 例）	本薬 IV 群			プラセボ群（6 例）	本薬 IV 群		
		200 mg 群（31 例）	600 mg 群（32 例）	1,000 mg 群（64 例）		200 mg 群（1 例）	600 mg 群（4 例）	1,000 mg 群（7 例）
全副作用	21.9（14）	22.6（7）	28.1（9）	23.4（15）	16.7（1）	0	50.0（2）	28.6（2）
頭痛	1.6（1）	3.2（1）	6.3（2）	1.6（1）	0	0	0	0
悪心	3.1（2）	0	6.3（2）	0	0	0	0	0
ALT 増加	0	6.5（2）	0	0	0	0	0	0
AST 増加	0	6.5（2）	0	0	0	0	0	0

発現割合%（例数）、MedDRA/J ver.23.0

第 1 期に死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群で 10.9%（7/64 例：クローン病 3 例、腸壁気腫症、倦怠感、発熱及び血中カリウム減少各 1 例）、本薬 600 mg IV 群で 9.4%（3/32 例：クローン病、大腸狭窄、大腸穿孔及び非心臓性胸痛各 1 例、重複あり）及び本薬 1,000 mg IV 群で 3.1%（2/64 例：腹痛及び背部痛各 1 例）に認められた。そのうち、プラセボ群の倦怠感 1 例及び本薬 600 mg IV 群の大腸狭窄 1 例は副作用とされ、転帰はいずれも回復であった。日本人集団では、第 1 期における重篤な有害事象として、本薬 1,000 mg IV 群で背部痛が 1 例認められたが、副作用は認められなかった。

投与中止に至った有害事象は、プラセボ群で 4.7%（3/64 例：クローン病 3 例）、本薬 200 mg IV 群で 3.2%（1/31 例：輸注関連過敏反応 1 例）及び本薬 600 mg IV 群で 9.4%（3/32 例：クローン病、大腸穿孔及びそう痒性皮疹各 1 例）に認められた。そのうち、本薬 200 mg IV 群の輸注関連過敏反応 1 例及び本薬 600 mg IV 群のそう痒性皮疹 1 例は副作用とされ、転帰はいずれも回復であった。日本人集団では、第 1 期に投与中止に至った有害事象として、プラセボ群でクローン病が 2 例認められたが、副作用は認められなかった。

第 2 期の安全性について、有害事象は本薬 200 mg IV 継続群で 77.8%（7/9 例）、本薬 600 mg IV 継続群で 55.6%（5/9 例）、本薬 1,000 mg IV 継続群で 82.6%（19/23 例）、本薬 300 mg SC 群で 73.9%（34/46 例）、本薬 1,000 mg IV（12 週時改善なし）群で 70.0%（21/30 例）、本薬 1,000 mg IV（第 1 期プラセボ）群で 76.3%（45/59 例）に、副作用は本薬 200 mg IV 継続群で 44.4%（4/9 例）、本薬 600 mg IV 継続群で 11.1%（1/9 例）、本薬 1,000 mg IV 継続群で 34.8%（8/23 例）、本薬 300 mg SC 群で 26.1%（12/46 例）、本薬 1,000 mg IV（12 週時改善なし）群で 23.3%（7/30 例）、本薬 1,000 mg IV（第 1 期プラセボ）群で 23.7%（14/59 例）に認められた。日本人集団における有害事象は、本薬 1,000 mg IV 継続群で 100%（1/1 例）、本薬 300 mg SC 群で 85.7%（6/7 例）、本薬 1,000 mg IV（12 週時改善なし）群で 50.0%（2/4 例）、本薬 1,000 mg IV（第 1 期プラセボ）群で 75.0%（3/4 例）に、副作用は本薬 300 mg SC 群で 28.6%（2/7 例）、本薬 1,000 mg IV（12 週時改善なし）群で 25.0%（1/4 例）、本薬 1,000 mg IV（第 1 期プラセボ）群で 25.0%（1/4 例）に認められた。全体集団のいずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用は表 12 及び表 13 のとおりであった。

表 12　全体集団のいずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団（第 2 期））

	200 mg IV 継続群（9 例）	600 mg IV 継続群（9 例）	1,000 mg IV 継続群（23 例）	300 mg SC 群（46 例）	1,000 mg IV（12 週時改善なし）群（30 例）	1,000 mg IV（第 1 期プラセボ）群（59 例）
全有害事象	77.8（7）	55.6（5）	82.6（19）	73.9（34）	70.0（21）	76.3（45）
貧血	11.1（1）	0	4.3（1）	4.3（2）	6.7（2）	8.5（5）
上咽頭炎	0	0	8.7（2）	13.0（6）	10.0（3）	6.8（4）
頭痛	0	0	13.0（3）	8.7（4）	10.0（3）	6.8（4）
疲労	0	0	4.3（1）	2.2（1）	0	6.8（4）
外陰膣真菌感染 a)	0	25.0（1）	0	0	0	6.1（2）
上気道感染	11.1（1）	0	4.3（1）	6.5（3）	6.7（2）	5.1（3）
関節痛	11.1（1）	11.1（1）	4.3（1）	13.0（6）	3.3（1）	5.1（3）
注射部位疼痛	0	11.1（1）	4.3（1）	8.7（4）	3.3（1）	5.1（3）
尿路感染	0	0	0	2.2（1）	3.3（1）	5.1（3）
副鼻腔炎	0	0	0	2.2（1）	3.3（1）	5.1（3）
悪心	0	0	0	0	3.3（1）	5.1（3）
腹痛	11.1（1）	0	8.7（2）	6.5（3）	0	5.1（3）
感覚鈍麻	0	0	0	2.2（1）	0	5.1（3）
クローン病	0	0	4.3（1）	6.5（3）	3.3（1）	3.4（2）
体重増加	11.1（1）	0	4.3（1）	4.3（2）	3.3（1）	3.4（2）
血中 CPK 増加	0	0	0	2.2（1）	3.3（1）	3.4（2）
高血圧	0	0	0	6.5（3）	0	3.4（2）
ALT 増加	0	0	0	6.5（3）	0	3.4（2）
ALP 増加	0	0	4.3（1）	2.2（1）	0	3.4（2）
嘔吐	0	0	0	2.2（1）	0	3.4（2）
輸注関連過敏反応	0	0	4.3（1）	0	0	3.4（2）
浮動性めまい	0	0	4.3（1）	0	0	3.4（2）
不安	0	11.1（1）	0	0	0	3.4（2）
背部痛	0	0	0	0	0	3.4（2）
四肢痛	0	0	0	0	0	3.4（2）
蕁麻疹	0	0	0	0	0	3.4（2）
消化管内細菌過剰増殖	0	0	0	0	0	3.4（2）
帯状疱疹	0	0	0	0	0	3.4（2）
アナフィラキシー反応	0	0	0	0	0	3.4（2）
裂肛	0	0	0	0	0	3.4（2）
ヘモグロビン減少	0	0	0	0	0	3.4（2）
好中球数減少	0	0	0	0	0	3.4（2）
白血球数減少	0	0	0	0	0	3.4（2）
発熱	11.1（1）	0	0	4.3（2）	6.7（2）	1.7（1）
注射部位反応	0	11.1（1）	0	6.5（3）	0	1.7（1）
AST 増加	0	0	0	4.3（2）	0	1.7（1）
ビタミン D 欠乏	0	0	0	0	6.7（2）	0
下痢	0	11.1（1）	0	6.5（3）	3.3（1）	0
不眠症	0	11.1（1）	0	4.3（2）	3.3（1）	0
腹部膨満	0	0	4.3（1）	6.5（3）	0	0
脱水	0	0	0	4.3（2）	0	0
口腔ヘルペス	0	0	0	4.3（2）	0	0
鼻漏	0	0	8.7（2）	2.2（1）	0	0

発現割合%（例数）、MedDRA/J ver.23.0

a）各群の発現割合は女性被験者数（本薬 200 mg IV 継続群 4 例、本薬 600 mg IV 継続群 4 例、本薬 1,000 mg IV 継続群 12 例、本薬 300 mg SC 群 23 例、本薬 1,000 mg IV（12 週時改善なし）群 13 例、本薬 1,000 mg IV（第 1 期プラセボ）群 33 例）を分母として算出された。

表 13　全体集団のいずれかの群で 2 例以上に認められた副作用（安全性解析対象集団（第 2 期））

	200 mg IV 継続群（9 例）	600 mg IV 継続群（9 例）	1000 mg IV 継続群（23 例）	300 mg SC 群（46 例）	1,000 mg IV（12 週時改善なし）群（30 例）	1,000 mg IV（第 1 期プラセボ）群（59 例）
全副作用	44.4（4）	11.1（1）	34.8（8）	26.1（12）	23.3（7）	23.7（14）
注射部位疼痛	0	11.1（1）	4.3（1）	8.7（4）	3.3（1）	5.1（3）
体重増加	11.1（1）	0	0	4.3（2）	0	3.4（2）
輸注関連過敏反応	0	0	4.3（1）	0	0	3.4（2）
疲労	0	0	0	0	0	3.4（2）
悪心	0	0	0	0	0	3.4（2）
蕁麻疹	0	0	0	0	0	3.4（2）
アナフィラキシー反応	0	0	0	0	0	3.4（2）
注射部位反応	0	11.1（1）	0	6.5（3）	0	1.7（1）
腹痛	11.1（1）	0	0	4.3（2）	0	0
上気道感染	0	0	0	4.3（2）	0	0

発現割合%（例数）、MedDRA/J ver.23.0

第 2 期に死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、本薬 300 mg SC 群で 4.3%（2/46 例：クローン病、回腸穿孔、腹膜炎、腎盂腎炎、脱水及び低カリウム血症各 1 例、重複あり）、本薬 1,000 mg IV（12 週時改善なし）群で 10.0%（3/30 例：クローン病、肺炎、妊娠時の母体の曝露及び自然流産各 1 例、重複あり）、本薬 1,000 mg IV（第 1 期プラセボ）群で 15.3%（9/59 例：アナフィラキシー反応 2 例、クローン病、腸閉塞、クロストリジウム・ディフィシレ感染、輸注関連過敏反応、腸管吻合合併症、非心臓性胸痛及び変形性関節症各 1 例）に認められた。そのうち、本薬 1,000 mg IV（12 週時改善なし）群のクローン病 1 例、本薬 1,000 mg IV（第 1 期プラセボ）群のアナフィラキシー反応 2 例、腸管吻合合併症及び輸注関連過敏反応 1 例は副作用とされ、本薬 1,000 mg IV（12 週時改善なし）群のクローン病 1 例（転帰：後遺症を伴う回復）を除き、転帰はいずれも回復であった。日本人集団では第 2 期の重篤な有害事象として、本薬 1,000 mg IV（第 1 期プラセボ）群で腸管吻合合併症が 1 例認められ、副作用とされたが、転帰は回復であった。

投与中止に至った有害事象は、本薬 1,000 mg IV 継続群で 4.3%（1/23 例：小腸ポリープ）、本薬 300 mg SC 群で 2.2%（1/46 例：回腸穿孔）、本薬 1,000 mg IV（12 週時改善なし）群で 10.0%（3/30 例：クローン病、体重増加及び関節痛各 1 例）、本薬 1,000 mg IV（第 1 期プラセボ）群で 11.9%（7/59 例：クローン病、輸注関連過敏反応及びアナフィラキシー反応各 2 例、蕁麻疹 1 例）に認められた。そのうち、本薬 1,000 mg IV（12 週時改善なし）群のクローン病 1 例並びに本薬 1,000 mg IV（第 1 期プラセボ）群の輸注関連過敏反応及びアナフィラキシー反応各 2 例及び蕁麻疹 1 例は副作用とされ、本薬 1,000 mg IV（12 週時改善なし）群のクローン病 1 例（転帰：後遺症を伴う回復）を除き、転帰はいずれも回復であった。日本人集団では第 2 期に投与中止に至った有害事象は認められなかった。

第 3 期の安全性について、有害事象は 85.3%（116/136 例）に、副作用は 30.1%（41/136 例）に認められた。日本人集団における有害事象は 81.3%（13/16 例）に、副作用は 31.3%（5/16 例）に認められた。全体集団で 5%以上に認められた有害事象及び副作用は表 14 及び表 15 のとおりであった。

表 14　全体集団で 5%以上に認められた有害事象（第 3 期）

	全体集団 （136 例）	日本人集団 （16 例）
全有害事象	85.3（116）	81.3（13）
上咽頭炎	17.6（24）	50.0（8）
注射部位反応	13.2（18）	0
頭痛	11.0（15）	0
上気道感染	10.3（14）	0
高血圧	8.1（11）	0
クローン病	7.4（10）	6.3（1）
腹痛	5.9（8）	0
ALT 増加	5.9（8）	0
貧血	5.9（8）	6.3（1）
関節痛	5.9（8）	6.3（1）
注射部位疼痛	5.9（8）	0
血中 CPK 増加	5.1（7）	0
発熱	5.1（7）	0

発現割合%（例数）、MedDRA/J ver.23.0

表 15　全体集団で 5%以上に認められた副作用（第 3 期）

	全体集団 （136 例）	日本人集団 （16 例）
全副作用	30.1（41）	31.3（5）
注射部位反応	12.5（17）	0
注射部位疼痛	5.1（7）	0

発現割合%（例数）、MedDRA/J ver.23.0

第 3 期に死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、11.0%（15/136 例：クローン病及び妊娠時の父親の曝露各 2 例、心不全、脳震盪、深部静脈血栓症、胃腸管腺腫、回腸狭窄、イレウス、腸管穿孔、下部消化管出血、肺塞栓症、発熱、腎仙痛、肩回旋筋板症候群及び小腸狭窄各 1 例、重複あり）に認められた。そのうち、胃腸管腺腫及び発熱は重篤な副作用とされたが、転帰はいずれも回復であった。日本人集団では第 3 期の重篤な有害事象として、クローン病及び腸管穿孔各 1 例が認められたが、副作用は認められなかった。

投与中止に至った有害事象は、4.4%（6/136 例：クローン病 2 例、腹壁嚢胞、心不全、胃腸管腺腫及び小腸狭窄各 1 例）に認められた。そのうち、胃腸管腺腫は副作用とされたが、転帰は回復であった。日本人集団では第 3 期に投与中止に至った有害事象として、クローン病 1 例が認められたが、副作用は認められなかった。

7.2　第 III 相試験

7.2.1　国際共同第 III 相試験（CTD 5.3.5.1.2：試験番号 I6T-MC-AMAM ＜2019 年 7 月～2023 年 8 月＞）

中等症から重症の活動期 CD 患者（表 16）（目標症例数：約 1,100 例[10)]）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、プラセボ及び実薬対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本を含む 33 の国又は地域 328 施設（国内 46 施設）で実施された。

10) 中等症から重症の活動期 CD 患者を対象とした国際共同第 II 相試験（AMAG 試験）の結果から、co-primary である主要評価項目「12 週時の PRO による臨床的改善かつ 52 週時の SES-CD による内視鏡的改善」及び「12 週時の PRO による臨床的改善かつ 52 週時の CDAI による臨床的寛解」の各割合をいずれも本薬群及びプラセボ群で 33%及び 10%と仮定し、本薬群、ウステキヌマブ群及びプラセボ群に 6:3:2 の割付比で無作為化された約 1,100 例の被験者のうち 90%が主要解析対象集団に含まれるとして、本薬群 540 例及びプラセボ群 180 例とし、有意水準両側 0.5%のもとでカイ二乗検定を適用する場合にプラセボに対する本薬の優越性に対する検出力を 90%超とされた。

表 16　主な選択基準及び除外基準

＜主な選択基準＞
- 18 歳以上 80 歳以下
- 組入れの 3 カ月以上前に CD と診断され、臨床的、内視鏡的及び組織学的基準により診断が確定している
- ベースライン時点で、1 日の平均排便回数が 4 回以上（Bristol Stool Scale Category で 6 又は 7 と定義される軟便及び水様便）又は 1 日の平均腹痛スコアが 2 以上と定義される、中等症から重症の活動性 CD を有する
- 無作為化前 21 日以内に、SES-CD スコア（中央判定）が 7 以上の回腸結腸型 CD 又は 4 以上の回腸限局型 CD を有する*
- 少なくとも下記の 1 剤について、効果不十分、効果減弱、又は不耐である
  - コルチコステロイド
  - 免疫調整薬（アザチオプリン、6-メルカプトプリン、メトトレキサート、チオプリンとアロプリノールの併用）
  - 生物学的製剤（抗 TNF 抗体、抗インテグリン抗体）

＜主な除外基準＞
- UC 又は分類不能の炎症性腸疾患（従来の indeterminate colitis）の診断を有する
- 膿瘍の合併症を有する
- ベースライン前 6 カ月以内に腸切除の施行歴、又はベースライン前 3 カ月以内に腹腔内手術歴を有する
- 症候性の狭窄症、短腸症候群等の CD の合併症を有する、又は有効性の評価に影響を与える徴候を有する
- 一次若しくは二次無効又は不耐により抗 IL-12/23p40 抗体製剤（ウステキヌマブ等）を中止した、又は当該製剤について IV 投与及び 2 回以上の SC 投与を受けた後に中止した
- 消化管の癌の既往を有する又は合併している
- 感染症（結核、B 型肝炎、C 型肝炎、クロストリジウム・ディフィシル及び日和見感染の腸管外感染等）の合併症を有している

*：「ベースライン時の SES-CD スコアが 3 以上 7 未満（回腸限局型 CD の場合は 4 未満）」かつ「回腸、結腸のいずれか又は両方に 1 つ以上の大きな潰瘍（潰瘍のサイズのスコアが 2 以上かつ潰瘍の面積の割合のスコアが 1 以上）を有する」について、全体集団の 10%までの組入れが許容された（7.R.1 参照）

試験の概略を図 2 に示す。本試験では 12 週間の「導入期」及び 40 週間の「維持期」が設定された。

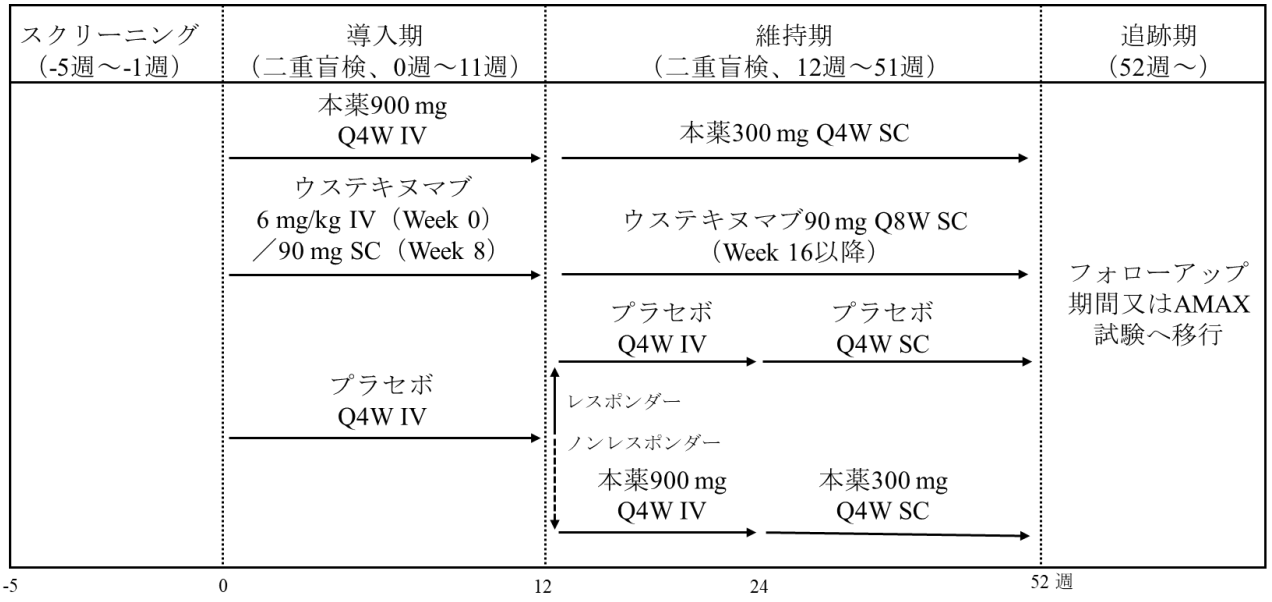

図 2　AMAM 試験の概略

用法・用量は以下のとおりとされ、ダブルダミー法が用いられた。

- 本薬群：本薬 900 mg Q4W IV 投与後、12 週から本薬 300 mg Q4W SC 投与
- ウステキヌマブ群：0 週にウステキヌマブ 6 mg/kg IV 投与後、8 週から 90 mg Q8W SC 投与
- プラセボ群：プラセボ Q4W IV 及び SC 投与

  （ただし、12 週時点でノンレスポンダー[11] の被験者は、12 週から本薬 900 mg Q4W IV 投与後、24 週から本薬 300 mg Q4W SC 投与）

[11] 12 週時点で PRO による臨床的改善（表 7 参照）が認められなかった患者

1,152 例（プラセボ群 212 例〈日本人 4 例〉、本薬群 631 例〈日本人 11 例〉、ウステキヌマブ群 309 例〈日本人 13 例〉）が無作為化され、ITT 集団とされた。ITT 集団のうち、プラセボ群 1 例及び本薬群 1 例を除く 1,150 例の被験者が 1 回以上の治験薬投与を受け、mITT 集団及び安全性解析対象集団とされた。mITT 集団のうち、ベースライン時の SES-CD スコアが 7 以上（回腸限局型 CD を有する被験者では 4 以上）の被験者 1,065 例（プラセボ群 199 例〈日本人 4 例〉、本薬群 579 例〈日本人 10 例〉及びウステキヌマブ群 287 例〈日本人 12 例〉）が有効性の主要解析対象集団（PAS）とされた。

mITT 集団における導入期の中止例[12)] は、60 例（プラセボ群 17 例〈日本人 1 例〉、本薬群 30 例、ウステキヌマブ群 13 例〈日本人 1 例〉）であり、中止理由は、「有害事象」25 例（プラセボ群 9 例〈日本人 1 例〉、本薬群 15 例、ウステキヌマブ群 1 例〈日本人 1 例〉）、「同意撤回」16 例（プラセボ群 4 例、本薬群 6 例、ウステキヌマブ群 6 例）、「有効性欠如」8 例（プラセボ群 2 例、本薬群 5 例、ウステキヌマブ群 1 例）、「プロトコル逸脱」5 例（プラセボ群 1 例、ウステキヌマブ群 4 例）、「追跡不能」2 例（本薬群 2 例）、「死亡」1 例（プラセボ群 1 例）、「妊娠」1 例（本薬群 1 例）及び「その他」2 例（本薬群 1 例、ウステキヌマブ群 1 例）であった。

維持期には、導入期に本薬群又はウステキヌマブ群であった被験者は同一薬剤の継続投与群に移行するとされ、プラセボ群で 12 週時点の PRO 評価で改善と判定された被験者はプラセボ（レスポンダー）群、非改善と判定された被験者は本薬（プラセボノンレスポンダー）群に移行するとされた。mITT 集団のうち 1,090 例（プラセボ（レスポンダー）群 109 例〈日本人 2 例〉、本薬（プラセボノンレスポンダー）群 85 例〈日本人 1 例〉、本薬継続群 600 例〈日本人 11 例〉、ウステキヌマブ継続群 296 例〈日本人 12 例〉）が移行した。

mITT 集団における維持期の中止例は、141 例（プラセボ（レスポンダー）群 32 例〈日本人 1 例〉、本薬（プラセボノンレスポンダー）群 14 例、本薬継続群 64 例、ウステキヌマブ継続群 31 例〈日本人 1 例〉）であり、中止理由は、「有効性欠如」42 例（プラセボ（レスポンダー）群 11 例〈日本人 1 例〉、本薬（プラセボノンレスポンダー）群 7 例、本薬継続群 14 例、ウステキヌマブ継続群 10 例）、「同意撤回」41 例（プラセボ（レスポンダー）群 9 例、本薬継続群 23 例、ウステキヌマブ継続群 9 例）、「有害事象」36 例（プラセボ（レスポンダー）群 9 例、本薬（プラセボノンレスポンダー）群 4 例、本薬継続群 17 例、ウステキヌマブ継続群 6 例〈日本人 1 例〉）、「妊娠」5 例（プラセボ（レスポンダー）群 1 例、本薬継続群 3 例、ウステキヌマブ継続群 1 例）、「追跡不能」3 例（本薬継続群 3 例）、「プロトコル逸脱」3 例（本薬（プラセボノンレスポンダー）群 1 例、本薬継続群 1 例、ウステキヌマブ継続群 1 例）、「治験責任医師の判断」3 例（プラセボ（レスポンダー）群 2 例、本薬継続群 1 例）、「死亡」2 例（本薬（プラセボノンレスポンダー）群 1 例、ウステキヌマブ継続群 1 例）及び「その他」6 例（本薬（プラセボノンレスポンダー）群 1 例、本薬継続群 2 例、ウステキヌマブ継続群 3 例）であった。

本試験の主な目的は、有効性に関する主要評価項目についてプラセボに対する本薬の優越性を示すこととされ、ウステキヌマブ群と本薬群の比較は副次的に行うこととされた。

有効性について、PAS における主要評価項目（co-primary）である「12 週時の PRO による臨床的改善かつ 52 週時の SES-CD による内視鏡的改善」を達成した被験者及び「12 週時の PRO による臨床的改善かつ 52 週時の CDAI による臨床的寛解」を達成した被験者の割合は表 17 のとおりであり、いずれの主

12) 導入期を完了したが、維持期に移行しなかった 15 例を含む。

要評価項目でも本薬群とプラセボ群の間に統計学的な有意差が認められ、本薬のプラセボに対する優越性が検証された。なお、PAS のウステキヌマブ群（287 例）における「12 週時の PRO による臨床的改善かつ 52 週時の SES-CD による内視鏡的改善」を達成した被験者及び「12 週時の PRO による臨床的改善かつ 52 週時の CDAI による臨床的寛解」を達成した被験者の割合はそれぞれ 37.3%及び 40.8%であった。

表 17　主要評価項目の結果（AMAM 試験、PAS、NRI）

	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群（199 例）	本薬群（579 例）	プラセボ群（4 例）	本薬群（10 例）
12 週時点の PRO による臨床的改善かつ 52 週時点の SES-CD による内視鏡的改善				
達成割合%（例数）	9.0（18）	38.0（220）	0.0（0）	40.0（4）
プラセボ群との差% [99.5%信頼区間]; [95%信頼区間][a)]	28.7 [20.6, 36.8]; [23.0, 34.4]		40.0 [-3.5, 83.5]; [9.6, 70.4]	
p 値 [b)]	<.000001		-	
12 週時点の PRO による臨床的改善かつ 52 週時点の CDAI による臨床的寛解				
達成割合%（例数）	19.6（39）	45.4（263）	25.0（1）	70.0（7）
プラセボ群との差% [99.5%信頼区間]; [95%信頼区間][a)]	25.8 [15.9, 35.6]; [18.8, 32.7]		45.0 [-28.1, 100]; [-6.1, 96.1]	
p 値 [b)]	<.000001		-	

-：該当なし、欠測は未達成として補完

a）全体集団は生物学的製剤の治療不良歴の有無、ベースラインの SES-CD 合計スコア（12 未満、12 以上）、指示変数（ベースラインの排便回数が 7 以上又はベースラインの腹痛スコアが 2.5 以上）を層別因子とした Mantel-Haenszel 推定量を用いて算出、日本人集団は正規近似に基づいて算出

b）生物学的製剤の治療不良歴の有無、ベースラインの SES-CD 合計スコア（12 未満、12 以上）、指示変数（ベースラインの排便回数が 7 以上又はベースラインの腹痛スコアが 2.5 以上）を層別因子とした CMH 検定を用いて算出、グラフィカルアプローチによる多重性調整（図 3 参照）、有意水準両側 0.5%

なお、主要評価項目（co-primary）及び主な副次評価項目の解析では、グラフィカルアプローチ（図 3）を用いた多重性の調整が行われた。

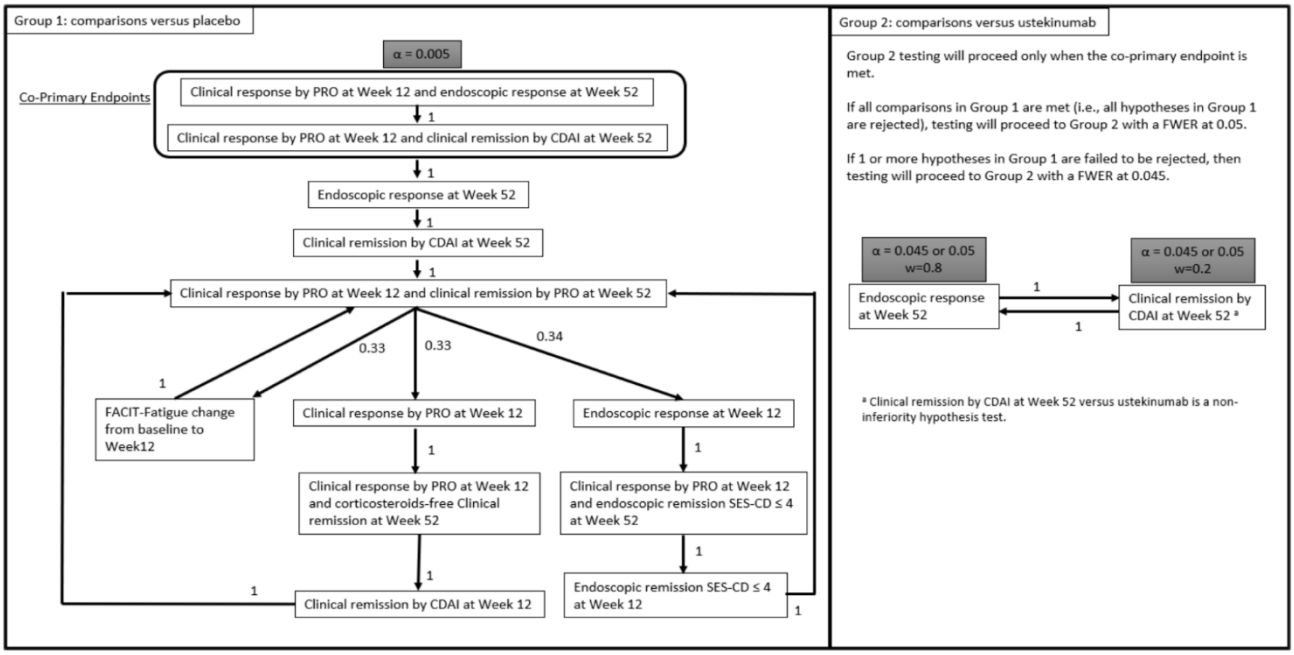

図 3　主要評価項目及び主な副次評価項目の解析における多重性調整

導入期の安全性について、有害事象はプラセボ群で 56.4%（119/211 例）、本薬群で 51.7%（326/630 例）、ウステキヌマブ群で 43.4%（134/309 例）に、副作用はプラセボ群で 10.4%（22/211 例）、本薬群で 17.6%（111/630 例）、ウステキヌマブ群で 10.0%（31/309 例）に認められた。日本人集団における有

害事象はプラセボ群で 50.0%（2/4 例）、本薬群で 54.5%（6/11 例）、ウステキヌマブ群で 61.5%（8/13 例）に、副作用は本薬群で 18.2%（2/11 例）、ウステキヌマブ群で 23.1%（3/13 例）に認められた。全体集団のいずれかの群で 2%以上に認められた有害事象は表 18 のとおりであり、全体集団のいずれかの群で 2%以上に認められた副作用はなかった。

表 18　全体集団のいずれかの群で 2%以上に認められた有害事象（導入期、安全性解析対象集団）

	全体集団			日本人集団		
	プラセボ群（211 例）	本薬群（630 例）	ウステキヌマブ群（309 例）	プラセボ群（4 例）	本薬群（11 例）	ウステキヌマブ群（13 例）
全有害事象	56.4（119）	51.7（326）	43.4（134）	50.0（2）	54.5（6）	61.5（8）
COVID-19	4.7（10）	6.0（38）	3.2（10）	0	0	7.7（1）
貧血	3.8（8）	3.5（22）	2.3（7）	0	9.1（1）	0
頭痛	2.4（5）	3.0（19）	1.9（6）	0	9.1（1）	7.7（1）
上気道感染	2.4（5）	2.7（17）	2.3（7）	0	0	0
クローン病	8.1（17）	2.2（14）	1.3（4）	25.0（1）	0	0
腹痛	3.3（7）	2.4（15）	1.3（4）	0	0	0
関節痛	3.3（7）	2.1（13）	0.6（2）	0	0	0
上咽頭炎	1.4（3）	2.1（13）	1.9（6）	0	0	7.7（1）
発熱	2.8（6）	1.7（11）	0.3（1）	0	9.1（1）	0

発現割合%（例数）、MedDRA/J ver.26.0

導入期に死亡例はプラセボ群で 1 例[13] に認められた。日本人集団では死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群で 9.0%（19/211 例）、本薬群で 5.9%（37/630 例）、ウステキヌマブ群で 3.6%（11/309 例）に、重篤な副作用は、プラセボ群で 1.4%（3/211 例）、本薬群で 1.1%（7/630 例）に認められた（表 19）。日本人集団における重篤な有害事象は、プラセボ群で 25.0%（1/4 例：クローン病）、ウステキヌマブ群 15.4%（2/13 例：肛門直腸障害、脱水各 1 例）に認められ、重篤な副作用は認められなかった。

表 19　重篤な有害事象（導入期、安全性解析対象集団）

群	重篤な有害事象
プラセボ群	クローン病 8 例、腸閉塞 a)、小腸閉塞、腹痛、下腹部痛、痔瘻 a)、鼡径ヘルニア、卵管炎、胆石症、胆管結石、ミオクロニーてんかん、心停止、輸注関連過敏反応 a)、肺塞栓症各 1 例（重複あり）
本薬群	クローン病 a) 9 例、腸閉塞 a) 3 例、小腸閉塞、腹痛、下痢、腹部膿瘍各 2 例、下腹部痛、上腹部痛 a)、小腸炎 a)、イレウス、大腸穿孔 a)、悪心、四肢膿瘍、肛門膿瘍、COVID-19、蜂巣炎 a)、誤嚥性肺炎、浮腫、発熱、腫脹 a)、処置後出血、脛骨骨折、栄養障害、関節痛、仙腸骨炎、頭痛、回腸切除各 1 例（重複あり）
ウステキヌマブ群	クローン病 3 例、小腸閉塞、肛門直腸障害、亜イレウス、四肢膿瘍、肛門膿瘍、虫垂炎、胆石症、脱水各 1 例（重複あり）

MedDRA/J ver. 26.0
a）副作用とされた事象（いずれの事象も各 1 例）

導入期に投与中止に至った有害事象は、プラセボ群で 5.7%（12/211 例：クローン病 9 例、小腸閉塞、胆管結石、肺塞栓症各 1 例）、本薬群で 2.7%（17/630 例：輸注関連過敏反応 3 例、クローン病、腹部膿瘍各 2 例、小腸閉塞、腹痛、大腸穿孔、大腸ポリープ、過敏症、帯状疱疹、非アルコール性脂肪肝、頭痛、蕁麻疹、回腸切除各 1 例）、ウステキヌマブ群で 0.3%（1/309 例：肛門直腸障害）に、投与中止に至った副作用は、プラセボ群で 0.5%（1/211 例：クローン病）、本薬群で 1.1%（7/630 例：輸注関連過敏反応 3 例、大腸穿孔、過敏症、頭痛、蕁麻疹各 1 例）に認められた。日本人集団における投与中止に至った有害事象は、プラセボ群で 25.0%（1/4 例：クローン病）、ウステキヌマブ群で 7.7%（1/13 例：肛門直腸障害）に認められた。投与中止に至った副作用は認められなかった。

維持期を含む投与期全体の安全性について、有害事象はプラセボ群で 73.0%（154/211 例）、本薬群で

[13] 3[redacted]歳外国人男性。AMAM 試験 1 日目にプラセボを投与後、2 日目に肺塞栓症により心肺停止となり、心肺蘇生が行われたものの、死亡した。

78.6%（495/630 例）、ウステキヌマブ群で 77.3%（239/309 例）に、副作用はプラセボ群で 20.4%（43/211 例）、本薬群で 32.5%（205/630 例）、ウステキヌマブ群で 24.3%（75/309 例）に認められた。日本人集団における有害事象はプラセボ群で 100%（4/4 例）、本薬群で 81.8%（9/11 例）、ウステキヌマブ群で 100%（13/13 例）に、副作用は本薬群で 27.3%（3/11 例）、ウステキヌマブ群で 30.8%（4/13 例）に認められた。全体集団のいずれかの群で 2%以上に認められた有害事象及び副作用は表 20 及び表 21 のとおりであった。

表 20　全体集団のいずれかの群で 2%以上に認められた有害事象（投与期全体、安全性解析対象集団）

	全体集団				日本人集団			
	プラセボ群		本薬群	ウステキヌマブ群	プラセボ群		本薬群	ウステキヌマブ群
	プラセボ投与中（211 例）	本薬切換え後（85 例）	本薬継続群（630 例）	ウステキヌマブ継続群（309 例）	プラセボ投与中（4 例）	本薬切換え後（1 例）	本薬継続群（11 例）	ウステキヌマブ継続群（13 例）
平均曝露期間（週）	29.55	37.42	49.16	49.53	25.39	40.71	52.56	48.48
全有害事象	73.0（154）	60.0（51）	78.6（495）	77.3（239）	100（4）	100（1）	81.8（9）	100（13）
COVID-19	13.7（29）	7.1（6）	16.5（104）	15.2（47）	0	0	9.1（1）	38.5（5）
貧血	6.6（14）	9.4（8）	6.7（42）	4.9（15）	0	100（1）	27.3（3）	0
関節痛	5.2（11）	3.5（3）	6.5（41）	2.6（8）	0	0	0	0
頭痛	4.3（9）	1.2（1）	6.5（41）	4.9（15）	25.0（1）	0	27.3（3）	7.7（1）
上気道感染	4.3（9）	8.2（7）	6.0（38）	7.1（22）	0	0	0	0
上咽頭炎	4.3（9）	1.2（1）	5.7（36）	6.1（19）	25.0（1）	0	18.2（2）	23.1（3）
下痢	4.7（10）	1.2（1）	5.6（35）	3.9（12）	0	0	18.2（2）	7.7（1）
腹痛	6.2（13）	2.4（2）	4.4（28）	3.2（10）	0	0	0	0
クローン病	15.6（33）	4.7（4）	4.1（26）	6.1（19）	25.0（1）	0	0	15.4（2）
発熱	3.8（8）	2.4（2）	4.0（25）	2.6（8）	0	0	18.2（2）	15.4（2）
注射部位反応	0	2.4（2）	3.8（24）	1.3（4）	0	0	0	0
疲労	4.7（10）	2.4（2）	3.7（23）	2.3（7）	0	0	9.1（1）	0
嘔吐	0.5（1）	2.4（2）	3.7（23）	1.9（6）	0	0	18.2（2）	0
背部痛	0.9（2）	3.5（3）	3.2（20）	1.0（3）	0	100（1）	0	0
注射部位疼痛	3.8（8）	0	3.2（20）	3.6（11）	0	0	0	0
高血圧	1.4（3）	2.4（2）	3.0（19）	1.0（3）	0	0	0	7.7（1）
発疹	1.4（3）	0	3.0（19）	0.3（1）	0	0	0	0
ALT 増加	0.5（1）	0	2.7（17）	0.6（2）	0	0	18.2（2）	0
便秘	0.9（2）	0	2.7（17）	1.9（6）	0	0	0	0
体重増加	0.5（1）	2.4（2）	2.7（17）	1.3（4）	0	0	0	0
上腹部痛	1.4（3）	0	2.4（15）	2.6（8）	0	0	0	7.7（1）
血中 CPK 増加	0.9（2）	2.4（2）	2.4（15）	2.3（7）	0	0	9.1（1）	0
胃腸炎	2.4（5）	0	2.4（15）	2.6（8）	0	0	0	0
リンパ球数減少	1.9（4）	1.2（1）	2.4（15）	1.6（5）	0	0	0	7.7（1）
悪心	1.9（4）	0	2.4（15）	2.3（7）	0	0	0	0
白血球数減少	0.5（1）	0	2.4（15）	1.6（5）	0	0	9.1（1）	0
注射部位紅斑	0	1.2（1）	2.1（13）	0.3（1）	0	0	0	0
尿路感染	1.4（3）	0	2.1（13）	1.3（4）	0	0	0	0
咳嗽	1.4（3）	2.4（2）	1.6（10）	1.6（5）	0	0	0	15.4（2）
リンパ球減少症	2.8（6）	2.4（2）	1.4（9）	1.9（6）	0	0	0	0
そう痒症	1.4（3）	2.4（2）	1.4（9）	1.6（5）	0	0	0	0
蕁麻疹	0	4.7（4）	1.3（8）	0.6（2）	0	100（1）	0	7.7（1）
関節炎	2.4（5）	1.2（1）	1.1（7）	0.3（1）	0	0	0	0
腸閉塞	0.9（2）	2.4（2）	1.0（6）	0	0	0	0	0
体重減少	2.4（5）	0	0.8（5）	1.6（5）	0	0	0	0
裂肛	1.4（3）	2.4（2）	0.6（4）	0.3（1）	0	0	0	0
痔瘻	3.8（8）	0	0.6（4）	1.3（4）	0	0	0	7.7（1）
片頭痛	0	0	0.5（3）	2.3（7）	0	0	0	7.7（1）
外部膣カンジダ症 a)	1.2（1）	2.7（1）	0.4（1）	0.6（1）	0	0	0	0
外陰部炎 a)	0	2.7（1）	0	0	0	0	0	0

発現割合%（例数）、MedDRA/J ver.26.0

a）各群の発現割合は女性被験者数（全体集団：プラセボ群プラセボ投与中 86 例、プラセボ群本薬切換え後 37 例、本薬群 274 例、ウステキヌマブ群 161 例）を分母として算出された。

表 21　全体集団のいずれかの群で 2%以上に認められた副作用（投与期全体、安全性解析対象集団）

	全体集団				日本人集団			
	プラセボ群		本薬群	ウステキヌマブ群	プラセボ群		本薬群	ウステキヌマブ群
	プラセボ投与中（211 例）	本薬切換え後（85 例）	本薬継続群（630 例）	ウステキヌマブ継続群（309 例）	プラセボ投与中（4 例）	本薬切換え後（1 例）	本薬継続群（11 例）	ウステキヌマブ継続群（13 例）
平均曝露期間（週）	29.55	37.42	49.16	49.53	25.39	40.71	52.56	48.48
全副作用	20.4（43）	12.9（11）	32.5（205）	24.3（75）	0	100（1）	27.3（3）	30.8（4）
注射部位反応	0	2.4（2）	3.8（24）	1.3（4）	0	0	0	0
注射部位疼痛	3.3（7）	0	3.0（19）	3.2（10）	0	0	0	0
クローン病	3.3（7）	0	0.5（3）	1.0（3）	0	0	0	7.7（1）
体重増加	0	2.4（2）	1.9（12）	1.0（3）	0	0	0	0
蕁麻疹	0	2.4（2）	1.0（6）	0	0	0	0	0

発現割合%（例数）、MedDRA/J ver.26.0

投与期全体では、死亡例は導入期に認められた 1 例に加え、維持期の本薬（プラセボノンレスポンダー）群で 1 例[14] 及びウステキヌマブ群で 1 例[15] に認められた。日本人集団では死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群で 17.1%（36/211 例）、本薬群で 10.3%（65/630 例）、ウステキヌマブ群で 10.7%（33/309 例）に、重篤な副作用は、プラセボ群で 3.8%（8/211 例）、本薬群で 1.7%（11/630 例）、ウステキヌマブ群で 1.9%（6/309 例）に認められた（表 22）。日本人集団における重篤な有害事象は、プラセボ群で 25.0%（1/4 例：クローン病）、本薬群で 9.1%（1/11 例：貧血）、ウステキヌマブ群で 30.8%（4/13 例：クローン病、肛門直腸障害、COVID-19 及び脱水各 1 例）に認められ、本薬群の貧血 1 例及びウステキヌマブ群のクローン病 1 例が重篤な副作用とされ、転帰は本薬群の貧血は軽快、ウステキヌマブ群のクローン病は未回復であった。

表 22　重篤な有害事象（投与期全体、安全性解析対象集団）

群	重篤な有害事象
プラセボ群	クローン病 a) 11 例、痔瘻 a) 4 例、胆管結石 2 例、腸閉塞 a)、小腸閉塞、腹痛、下腹部痛、大腸炎 a)、血性下痢 a)、小腸結腸瘻、胃腸障害 a)、鼠径ヘルニア、COVID-19、卵管炎、腸管膿瘍 a)、COVID-19 肺炎、フルニエ—壊疽、胃腸炎、敗血症性ショック、胆石症、意識消失、ミオクロニーてんかん、失神、心肺停止、心停止、椎間板変性症、出血 a)、低血圧、輸注関連過敏反応 a)、肺塞栓症各 1 例（重複あり）
本薬群	クローン病 a) 12 例、小腸閉塞 4 例、腸閉塞 a) 3 例、腹痛、下痢、大腸穿孔 a)、COVID-19、肛門膿瘍、腹部膿瘍、貧血 a) 各 2 例、亜イレウス、下腹部痛、イレウス、上腹部痛 a)、小腸炎 a)、回腸狭窄、悪心、胃閉塞、急性膵炎、直腸狭窄、四肢膿瘍、虫垂炎 a)、敗血症、蜂巣炎 a)、肝膿瘍、骨盤膿瘍、腹膜炎、肺炎、誤嚥性肺炎、尿路性敗血症、心房細動、急性心不全、胆嚢炎、頭痛、処置後出血、肋骨骨折、脛骨骨折、関節痛 a)、仙腸骨炎、結腸直腸腺腫、乳癌、痔瘻修復、回腸切除、狭窄形成、浮腫、発熱、腫脹 a)、栄養障害、自然流産 a)、パニック障害、水腎症各 1 例（重複あり）
ウステキヌマブ群	クローン病 a) 9 例、亜イレウス、COVID-19、肛門膿瘍 a) 各 2 例、小腸閉塞、痔瘻 a)、イレウス、肛門直腸障害、消化管穿孔、四肢膿瘍、虫垂炎、敗血症、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、クロストリジウム・ディフィシレ感染 a)、狭心症、胆石症、急性胆嚢炎、脳血管発作、貧血、大球性貧血、吻合部狭窄、結腸直腸腺腫、末梢動脈閉塞性疾患、アナフィラキシー反応、脱水、自然流産、陰嚢水瘤、突発性難聴各 1 例（重複あり）

MedDRA/J ver. 26.0

a）副作用とされた事象（プラセボ群及び本薬群のクローン病はそれぞれ 2 例、ウステキヌマブ群のクローン病は 3 例、その他事象はいずれも各 1 例）

投与期全体での投与中止に至った有害事象は、プラセボ群で 9.5%（20/211 例：クローン病 12 例、小腸閉塞、小腸結腸瘻、腸管膿瘍、敗血症性ショック、胆管結石、胆汁うっ滞性肝炎、体重減少、肺塞栓症各 1 例）、本薬群で 5.1%（32/630 例：クローン病 5 例、輸注関連過敏反応 3 例、小腸閉塞、腹部膿瘍各 2 例、腹痛、大腸穿孔、大腸ポリープ、帯状疱疹、尿路性敗血症、アナフィラキシー反応、過敏症、

[14] 2■歳外国人男性。プラセボ群のノンレスポンダーであり、Day 89 より本薬の投与を開始した。Day 143 に発熱、脱力、悪心、嘔吐及び体重減少を認め、CD の増悪として入院加療となるも回復せず、Day 188 に死亡した。

[15] 6■歳外国人女性。ウステキヌマブの投与後 Day 398 に入院となり抗生剤及び赤血球濃厚液の静脈投与が行われたものの Day 399（最終投与から約 4 カ月）に敗血症による多臓器不全症候群のため死亡した。血液培養から大腸菌が検出された。

非アルコール性脂肪肝、B 型肝炎 DNA 測定陽性、呼吸困難、疲労、注射部位疼痛、結腸切除、回腸切除、関節痛、乳癌、頭痛、うつ病、血尿、蕁麻疹各 1 例）、ウステキヌマブ群で 2.6%（8/309 例：クローン病 3 例、肛門直腸障害、敗血症、ALT 増加、間質性肺疾患、狭心症各 1 例）に、投与中止に至った副作用は、プラセボ群で 2.8%（6/211 例：クローン病 3 例、腸管膿瘍、胆汁うっ滞性肝炎、体重減少各 1 例）、本薬群で 2.2%（14/630 例：輸注関連過敏反応 3 例、クローン病、大腸穿孔、アナフィラキシー反応、過敏症、B 型肝炎 DNA 測定陽性、呼吸困難、注射部位疼痛、関節痛、頭痛、うつ病、蕁麻疹各 1 例）、ウステキヌマブ群で 1.0%（3/309 例：クローン病、ALT 増加、間質性肺疾患各 1 例）に認められた。日本人集団における投与中止に至った有害事象は、プラセボ群で 25.0%（1/4 例：クローン病）、ウステキヌマブ群で 15.4%（2/13 例：クローン病、肛門直腸障害各 1 例）に認められ、投与中止に至った副作用は認められなかった。

7.3　長期継続投与試験（CTD 5.3.5.2.2：試験番号 I6T-MC-AMAX＜2020 年 6 月～20■ 年 ■ 月 ■ 日データカットオフ〈継続中〉＞）

AMAM 試験を完了又は AMAG 試験第 3 期に移行した中等症から重症の活動期 CD 患者（目標症例数: 640～900 例）を対象に、非盲検長期継続投与試験が日本を含む 33 の国又は地域 340 施設（国内 25 施設）で実施された。

用法・用量は以下のとおりとされた。

- AMAM 試験の被験者のうち、52 週時点で内視鏡的改善が認められた被験者及び AMAG 試験の被験者：
  本薬 300 mg の Q4W SC 投与
- AMAM 試験の被験者のうち、52 週時点で内視鏡的改善が認められなかった被験者（以下、「AMAM 試験非改善集団」）：
  本薬 900 mg を Q4W で 3 回 IV 投与（再導入期）、その後本薬 300 mg の Q4W SC 投与

本試験に組み入れられた 996 例（AMAM 試験からの移行 890 例〈日本人 24 例〉、AMAG 試験からの移行 106 例〈日本人 13 例〉）全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。本申請では、データカットオフ（20■ 年 ■ 月 ■ 日）時点[16)]における全体集団の安全性のデータのみが提出された。

中止例は 149 例（日本人 3 例）であり、中止理由は、「同意撤回」38 例（日本人 1 例）、「有害事象」31 例（日本人 1 例）、「有効性の欠如」22 例、「治験依頼者による当該実施医療機関での試験中止」19 例、「治験依頼者による試験の中止」9 例、「治験責任医師の判断」7 例、「追跡不能」5 例、「妊娠」5 例（日本人 1 例）、「死亡」3 例、「地政学的行動制限」3 例、「プロトコル逸脱」2 例、「その他」5 例であった。

安全性について、有害事象は 68.8%（685/996 例）、副作用は 15.0%（149/996 例）に認められ、日本人集団では有害事象は 67.6%（25/37 例）、副作用は 18.9%（7/37 例）に認められた。全体集団の 2%以上に認められた有害事象は表 23 のとおりであり、全体集団の 2%以上に認められた副作用はなかった。

16) 投与期間の中央値（週）は、全体集団及び日本人集団でそれぞれ 69.79 及び 61.71 であった。

表 23　全体集団で 2%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

	全体集団 （996 例）	日本人集団 （37 例）
全有害事象	68.8（685）	67.6（25）
COVID-19	14.3（142）	16.2（6）
上咽頭炎	7.0（70）	18.9（7）
上気道感染	6.9（69）	2.7（1）
頭痛	4.9（49）	5.4（2）
関節痛	4.2（42）	10.8（4）
クローン病	4.1（41）	2.7（1）
腹痛	3.8（38）	2.7（1）
貧血	3.7（37）	2.7（1）
発熱	3.5（35）	16.2（6）
下痢	3.4（34）	2.7（1）
背部痛	2.9（29）	10.8（4）
高血圧	2.8（28）	10.8（4）
発疹	2.7（27）	8.1（3）
インフルエンザ	2.6（26）	5.4（2）
副鼻腔炎	2.3（23）	0
胃腸炎	2.2（22）	2.7（1）
尿路感染	2.2（22）	2.7（1）
血中 CPK 増加	2.2（22）	0
咽頭炎	2.0（20）	10.8（4）
上腹部痛	2.0（20）	2.7（1）

発現割合%（例数）、MedDRA/J ver.26.1

死亡例は、3 例（自殺既遂[17]、COVID-19 肺炎[18]、小腸閉塞[19] 各 1 例）に認められ、日本人集団で死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 9.7%（97/996 例）に、重篤な副作用は 0.9%（9/996 例）に認められた（表 24）。日本人集団において、重篤な有害事象は 4 例（大腸狭窄 2 例、イレウス、卵巣炎、双極性障害及び腸閉塞各 1 例、重複あり）に認められ、大腸狭窄 1 例が重篤な副作用とされたが、転帰は回復であった。

表 24　重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

重篤な有害事象
クローン病 12 例 a)、腸閉塞 8 例、イレウス、小腸閉塞、貧血各 4 例、COVID-19 肺炎、胆石症各 3 例、腹痛、回腸狭窄、大腸狭窄 a)、急性腎障害 a)、尿路結石、尿管結石症、胆嚢炎、椎間板突出、上腕骨骨折、急性心筋梗塞各 2 例、下腹部痛、痔瘻、下痢、消化不良、胃腸出血、回腸穿孔、閉塞性膵炎、食道静脈瘤出血、末端回腸炎 a)、卵巣炎、肛門膿瘍 a)、バクテリアルトランスロケーション、COVID-19、蜂巣炎、感染性腸炎、胃腸炎、マイコプラズマ感染 a)、肺炎 a)、処置後感染、肺結核、慢性腎盂腎炎、敗血症、結核 a)、尿路感染 a)、排尿困難、急性胆嚢炎、関節障害、鼠径部痛、椎間板障害、脊柱管狭窄症、脳梗塞、顔面麻痺、顔面不全麻痺、虚血性脳卒中、腓骨神経麻痺、坐骨神経痛、双極性障害、自殺既遂、侵入思考、統合失調感情障害、身体症状症、自殺企図、動物咬傷、脱水、低アルブミン血症、低カリウム血症、トランスアミナーゼ上昇、体重減少、子宮頸部癌第 3 期、扁桃の良性新生物、子宮摘出、結腸切除、難聴 a)、甲状腺腫、非心臓性胸痛、自然流産、子宮ポリープ、直腸周囲膿瘍各 1 例（重複あり）

MedDRA/J ver. 26.1

a）副作用とされた事象（投与期全体のクローン病 2 例、その他の事象は各 1 例）

投与中止に至った有害事象は、3.4%（34/996 例：クローン病 6 例、回腸狭窄、小腸閉塞各 2 例、腹痛、痔瘻、回腸穿孔、腸閉塞、大腸狭窄、鋸歯状ポリポーシス症候群、末端回腸炎、自殺既遂、不眠症、身

---

17) 2■歳外国人男性。AMAM 試験にて本薬の投与を開始後、AMAX 試験に移行、非盲検下に本薬の投与が継続された。Day 775 に本薬の最終投与後、Day 825 に自殺した。直近のメンタルヘルスの問題、抗うつ薬の使用、違法薬物の使用等は認めていなかった。自殺既遂と治験薬との因果関係は治験担当医師により「関連なし」と判断された。

18) 3■歳外国人男性。AMAM 試験で本薬投与後、AMAX 試験へ移行し、本薬を継続投与された。Day 267 に皮下投与で本薬の最終投与、Day 275 に呼吸窮迫及び右下腿潰瘍を主訴に受診、急性低酸素血症性呼吸不全、敗血症性ショック及び COVID-19 肺炎と診断された。本被験者は集中治療室にて挿管管理のもと集学的治療を受けたものの、入院 2 日目に死亡した。COVID-19 肺炎と治験薬との因果関係は治験担当医師により「関連なし」と判断された。

19) 7■歳外国人男性。AMAX 試験の Day 607 に皮下投与で本薬の最終投与を受けた。Day 614 に悪心、嘔吐、胃痛及び胃拡張で救急外来を受診、部分小腸閉塞の診断にて入院した。小腸閉塞の手術が行われたものの、術後吻合部漏出を合併し、追加の小腸切除及び回腸瘻造設が行われた。その後、腹膜炎及び敗血症性ショックを認め、状態が悪化し、Day 622 に死亡した。小腸閉塞と治験薬との因果関係は治験担当医師により「関連なし」と判断された。

体症状症、過敏症、2 型過敏症、COVID-19 肺炎、HIV 感染、肝酵素上昇、トランスアミナーゼ上昇、子宮頸部癌第 3 期、結腸直腸腺腫、貧血、注入に伴う反応、軸性脊椎関節炎、急性腎障害、発疹、結腸切除各 1 例）に、投与中止に至った副作用は、0.6%（6/996 例 : 末端回腸炎、不眠症、過敏症、2 型過敏症、注入に伴う反応、発疹各 1 例）に認められた。日本人集団において、投与中止に至った有害事象は 1 例（クローン病）認められたが、投与中止に至った副作用は認められなかった。

7.R　機構における審査の概略

7.R.1　国際共同第 III 相試験（I6T-MC-AMAM 試験）の解析対象集団と機構の審査方針について

AMAM 試験では、SES-CD スコアが 3 以上の CD 患者を無作為割付した上で、ベースライン時の SES-CD スコアが 7 以上（回腸限局型 CD を有する患者では 4 以上）の部分集団が有効性の主要な解析対象集団とされた。申請者は、この理由及び妥当性について、以下のように説明した。

中等症から重症の活動期CDに対する本薬の有効性及び安全性を検討することを主目的としたAMAM試験の組入れ基準について、①FDA のガイダンス及び②EMA のガイドラインにおける推奨事項（①ベースライン時点の SES-CD スコア 6 以上（回腸限局型 CD の場合は 4 以上）、②ベースライン時点の SES-CD スコアが 6 超の最小限の粘膜炎症が存在すること）を踏まえ、「ベースライン時点での SES-CD スコア 7 以上（回腸限局型 CD の場合は 4 以上）」と設定した。しかしながら、全世界的な新型コロナウイルス感染症蔓延下で被験者の組入れの遅延が見込まれたこと、及びより広範な患者集団での本薬の安全性の情報を取得することには意義があると考えたことから、治験実施計画書改訂（[redacted]）（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日付け）で選択基準を改訂し、「ベースライン時の SES-CD スコアが 3 以上 7 未満（回腸限局型 CD の場合は 4 未満）」かつ「回腸、結腸のいずれか又は両方に 1 つ以上の大きな潰瘍（潰瘍のサイズのスコアが 2 以上かつ潰瘍の面積の割合のスコアが 1 以上）を有する」被験者の組入れを全体の 10%まで許容することとした。ただし、上述の FDA のガイダンス及び EMA のガイドラインの推奨事項を踏まえ、有効性の主要解析対象は、AMAM 試験当初の対象患者である「ベースライン時点での SES-CD スコア 7 以上（回腸限局型 CD の場合は 4 以上）」から変更しないこととした。

なお、当該変更は、被験者登録の開始後であったこと、SES-CD スコア 7 未満の被験者は全体の 10%程度までと規定したため、該当する例数は少なくなると見込まれたこと等から、SES-CD スコア 7 未満及び 7 以上に関する割付因子は追加設定しなかった。

機構は、以下のように考える。

AMAM 試験において、SES-CD スコア 7 未満又は 7 以上は割付因子として設定されていないことから、有効性の主要な解析対象集団（PAS）に設定されたベースライン時点の SES-CD スコア 7 以上（回腸限局型 CD の場合は 4 以上）の集団は、比較可能性が十分に担保されていない可能性がある。したがって、AMAM 試験における本薬の有効性については、主要な有効性解析対象集団とされた PAS での解析結果に加えて、mITT 集団での解析結果も考慮して評価する必要がある。

7.R.2　有効性について

7.R.1 に記載したとおり、AMAM 試験の主要な解析対象集団と規定されたベースライン時の SES-CD スコア 7 以上（回腸限局型 CD の場合は 4 以上）の部分集団（PAS）で認められた有効性について、無作為化による比較可能性が担保された集団であるベースライン時の SES-CD スコアが 3 以上の CD 患者の全体集団（mITT 集団）での解析結果も考慮して評価した。その結果、機構は、7.R.2.1 及び 7.R.2.2 の検

討より、既存治療で効果不十分な中等症から重症の活動期 CD に対する本薬の有効性は示されたと考える。

7.R.2.1　導入期について

7.R.2.1.1　導入期の試験デザインと主な有効性の評価結果について

申請者は、国際共同第 III 相試験である AMAM 試験の導入期の試験デザインと主な副次評価項目の結果について、以下のように説明している。

中等症から重症の活動期 CD に対する本薬の投与 12 週までの導入期及び投与 52 週までの維持期の有効性を本試験のみで検証することを目的として、AMAM 試験では treat-through 試験デザインを選択した。

導入期の有効性について、PAS 及び mITT 集団における投与 12 週時の主な副次評価項目（PRO による臨床的改善、CDAI による臨床的寛解、SES-CD による内視鏡的改善及び SES-CD による内視鏡的寛解）での有効性を、プラセボ群との比較に基づき検討した結果（表 25）、いずれの評価項目においてもプラセボ群に比べて本薬群で有効性が高い傾向が認められた。また、日本人集団においても全体集団と同様の傾向であった。

以上より、日本人集団を含め、導入期における本薬の有効性は示されたと考える。

表 25　12 週時における主な副次評価項目の結果（AMAM 試験、PAS 及び mITT 集団、NRI）

		全体集団			日本人集団		
		プラセボ群	本薬群	ウステキヌマブ群	プラセボ群	本薬群	ウステキヌマブ群
PRO による臨床的改善							
PAS	達成割合	51.8 （103/199）	70.6 （409/579）	72.1 （207/287）	50.0 （2/4）	90.0 （9/10）	75.0 （9/12）
	プラセボ群との差 a)		18.9 ［10.9, 26.8］			40.0 [-12.4, 92.4]	
mITT 集団	達成割合	51.7 （109/211）	69.4 （437/630）	72.2 （223/309）	50.0 （2/4）	90.9 （10/11）	76.9 （10/13）
	プラセボ群との差 a)		17.8 ［10.0, 25.5］			40.9 [-11.0, 92.8]	
CDAI による臨床的寛解							
PAS	達成割合	25.1 （50/199）	37.7 （218/579）	37.3 （107/287）	25.0 （1/4）	50.0 （5/10）	45.5 （5/12）
	プラセボ群との差 a)		12.4 ［5.3, 19.6］			25.0 [-27.5, 77.5]	
mITT 集団	達成割合	25.6 （54/211）	36.5 （230/630）	37.5 （116/309）	25.0 （1/4）	45.5 （5/11）	38.5 （5/13）
	プラセボ群との差 a)		10.7 ［3.8, 17.6］			20.5 [-31.2, 72.1]	
SES-CD による内視鏡的改善							
PAS	達成割合	12.6 （25/199）	32.5 （188/579）	32.1 （92/187）	0.0 （0/4）	20.0 （2/10）	16.7 （2/12）
	プラセボ群との差 a)		19.7 ［13.7, 25.6］			20.0 [-4.8, 44.8]	
mITT 集団	達成割合	12.3 （26/211）	31.6 （199/630）	32.4 （100/309）	0.0 （0/4）	27.3 （3/11）	23.1 （3/13）
	プラセボ群との差 a)		19.1 ［13.3, 24.8］			27.3 [1.0, 53.6]	
SES-CD による内視鏡的寛解							
PAS	達成割合	4.0 （8/199）	10.9 （63/579）	9.8 （28/287）	0.0 （0/4）	10.0 （1/10）	0.0 （0/12）
	プラセボ群との差 a)		6.8 ［3.2, 10.5］			10.0 [-8.6, 28.6]	
mITT 集団	達成割合	4.3 （9/211）	11.1 （70/630）	11.0 （34/309）	0.0 （0/4）	18.2 （2/11）	7.7 （1/13）
	プラセボ群との差 a)		6.7 ［3.1, 10.4］			18.2 [-4.6, 41.0]	

割合%（達成例数/評価例数）、プラセボ群との差は点推定値［95%信頼区間］、欠測は未達成として補完

a）全体集団は生物学的製剤の治療不良歴の有無、ベースラインの SES-CD 合計スコア（12 未満、12 以上）、指示変数（ベースラインの排便回数が 7 以上又はベースラインの腹痛スコアが 2.5 以上）を層別因子とした Mantel-Haenszel 推定量を用いて算出、日本人集団は正規近似に基づいて算出

7.R.2.1.2　被験者背景別の導入期の有効性について

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

AMAM 試験における主な被験者背景別の導入期（投与 12 週時）の有効性について、臨床的に重要な治療目標である「CDAI による臨床的寛解」を達成した被験者の割合は表 26 のとおりであり、病型を除くすべての部分集団においてもプラセボ群と比較して本薬群で概ね高い有効性を示す傾向が認められた。病型が小腸型の部分集団において、プラセボ群で本薬群よりも高い有効性を示したが、プラセボ群の被験者数が限られていたことにより、プラセボ群での臨床的寛解の達成割合が偶発的に高くなったことに起因していると考えること、当該部分集団における本薬群の臨床的寛解の達成割合は全体集団と同程度であったことを踏まえると、小腸型の部分集団でも本薬の有効性は期待できると考える。したがって、検討したいずれの部分集団においても本薬の導入期の有効性は期待できると考える。

表 26　主な被験者背景別の 12 週時の CDAI による臨床的寛解を達成した被験者の割合（AMAM 試験、PAS 及び mITT 集団、NRI）

		PAS		mITT 集団	
		プラセボ群（199 例）	本薬群（579 例）	プラセボ群（211 例）	本薬群（630 例）
性	男性	27.1（32/118）	38.6（128/332）	26.4（33/125）	37.6（134/356）
	女性	22.2（18/81）	36.4（90/247）	24.4（21/86）	35.0（96/274）
年齢	40 歳以上	30.7（23/75）	40.9（79/193）	31.2（24/77）	39.4（86/218）
	40 歳未満	21.8（27/124）	36.0（139/386）	22.4（30/134）	35.0（144/412）
罹患期間	1 年未満	30.0（6/20）	36.4（32/88）	33.3（7/21）	36.2（34/94）
	1 年以上 5 年未満	20.8（15/72）	39.4（85/216）	20.3（15/74）	37.7（89/236）
	5 年以上	27.1（29/107）	36.9（101/274）	27.6（32/116）	35.8（107/299）
病型	小腸型	42.1（8/19）	40.0（26/65）	42.1（8/19）	37.5（27/72）
	大腸型	22.1（17/77）	36.9（83/225）	23.2（19/82）	35.3（90/255）
	小腸－大腸型	24.3（25/103）	37.7（109/289）	24.5（27/110）	37.3（113/303）
CDAI スコア	300 未満	30.6（26/85）	51.3（119/232）	31.1（28/90）	49.0（126/257）
	300 以上	20.0（22/110）	28.5（97/340）	20.5（24/117）	27.9（102/366）
SES-CD スコア	12 未満	25.5（26/102）	36.8（107/291）	26.3（30/114）	34.8（119/342）
	12 以上	24.7（24/97）	38.5（111/288）	24.7（24/97）	38.5（111/288）
ベースライン時の副腎皮質ステロイド使用	なし	27.7（39/141）	36.6（147/402）	26.8（40/149）	35.6（157/441）
	あり	19.0（11/58）	40.1（71/177）	22.6（14/62）	38.6（73/189）
ベースライン時の免疫調整薬使用	なし	24.1（34/141）	36.0（156/433）	24.3（37/152）	35.3（163/462）
	あり	27.6（16/58）	42.5（62/146）	28.8（17/59）	39.9（67/168）
生物学的製剤の無効歴	なし	25.5（26/102）	39.6（118/298）	26.9（29/108）	38.4（127/331）
	あり	24.7（24/97）	35.6（100/281）	24.3（25/103）	34.4（103/299）

割合%（達成例数/評価例数）

機構は、7.R.2.1.1～7.R.2.1.2 を踏まえ、導入期の本薬の有効性について、以下のように考える。

AMAM 試験において、導入期の有効性に係る評価項目は、主要評価項目に設定されていなかったことから、12 週時における主な副次評価項目の結果（7.R.2.1.1 参照）に基づき評価を行った。その結果は下記のとおりであったことを考慮すると、導入期において、既存治療で効果不十分な中等症から重症の活動期 CD に対し、本薬は臨床的意義のある有効性を示し、日本人患者においてもその有効性は期待できる。

- PAS で本薬群での各評価項目の達成割合はプラセボ群と比較して高い傾向が認められ、mITT 集団での達成割合とその群間差と比較しても大きな差は認められなかったこと（表 25）
- 本薬群の結果は、AMAM 試験の対象患者に対する治療選択肢として位置付けられているウステキヌマブ群と同程度であったこと（表 25）
- PAS 及び mITT 集団のいずれの日本人集団においても、症例数が限られているため評価に限界はあるものの、本薬群の達成割合はプラセボ群と比較して高い傾向が認められ、全体集団の結果と一貫していると判断できること（表 25）
- 一部の部分集団では症例数が限られているため厳格な検討はできないものの、いずれの部分集団でも有効性に疑義が生じるような傾向は認められなかったこと（表 26）

7.R.2.2　維持期について

7.R.2.2.1　維持期の試験デザインと有効性の結果について

申請者は、国際共同第 III 相試験である AMAM 試験の維持期の試験デザインと有効性の結果について、以下のように説明している。

中等症から重症の活動期 CD に対する本薬の投与 12 週までの導入期及び投与 52 週までの維持期の有効性を 52 週間の 1 試験のみで検証するために、AMAM 試験では treat-through 試験デザインを選択した。

AMAM 試験の主要評価項目（co-primary）は、試験開始時点では、「52 週時の SES-CD による内視鏡的改善」を達成した被験者の割合及び「52 週時の PRO による臨床的寛解」を達成した被験者の割合とされていた。しかしながら、海外規制当局の助言に基づき、以下の点を踏まえ、主要評価項目は、「12 週時の PRO による臨床的改善かつ 52 週時の SES-CD による内視鏡的改善」を達成した被験者の割合及び「12 週時の PRO による臨床的改善かつ 52 週時の CDAI による臨床的寛解」を達成した被験者の割合に変更された（治験実施計画書改訂（[redacted]）（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日付け））。

- 投与 12 週時の PRO による臨床的改善が認められないプラセボ群の被験者に対して本薬のレスキュー投与が行われることから、プラセボ群と本薬群の比較においては、投与 12 週時の PRO による臨床的改善が認められた被験者を対象とすることが望ましいこと
- PRO による臨床的寛解の定義の妥当性は不明であること

PAS における主要評価項目の結果は表 27 のとおりであり、本薬の有効性についてプラセボに対する優越性が検証された。また、mITT 集団においても、PAS と比較して主要評価項目の達成割合に大きな差異は認められなかった。日本人集団について、PAS 及び mITT 集団のいずれの解析対象集団においても、全体集団と同様の傾向が認められ、両解析対象集団間で達成割合に大きな差異は認められなかった。

表 27　主要評価項目の結果（AMAM 試験、PAS 及び mITT 集団、NRI）

		全体集団			日本人集団		
		プラセボ群	本薬群	ウステキヌマブ群	プラセボ群	本薬群	ウステキヌマブ群
12 週時の PRO による臨床的改善かつ 52 週時の SES-CD による内視鏡的改善							
PAS	達成割合	9.0 （18/199）	38.0 （220/579）	37.3 （107/287）	0.0 （0/4）	40.0 （4/10）	58.3（7/12）
	プラセボ群との差 [a)]		28.7 [20.6, 36.8]; [23.0, 34.4]			40.0 [-3.5, 83.5]; [9.6, 70.4]	
	p 値 [b)]		<.000001				
mITT 集団	達成割合	8.5 （18/211）	37.1 （234/630）	36.2 （112/309）	0.0 （0/4）	45.5 （5/11）	61.5 （8/13）
	プラセボ群との差 [a)]		28.5 [20.9, 36.2]; [23.2, 33.9]			45.5 [3.3, 87.6]; [16.0, 74.9]	
12 週時の PRO による臨床的改善かつ 52 週時の CDAI による臨床的寛解							
PAS	達成割合	19.6 （39/199）	45.4 （263/579）	40.8 （117/287）	25.0 （1/4）	70.0 （7/10）	41.7（5/12）
	プラセボ群との差 [a)]		25.8 [15.9, 35.6]; [18.8, 32.7]			45.0 [-35.1, 100]; [-6.1, 96.1]	
	p 値 [b)]		<.000001				
mITT 集団	達成割合	19.4 （41/211）	44.0 （277/630）	41.1 （127/309）	25.0 （1/4）	63.6 （7/11）	46.2 （6/13）
	プラセボ群との差 [a)]		24.4 [14.9, 34.0]; [17.8, 31.1]			38.6 [-34.5, 100]; [-12.4, 89.7]	

割合%（達成例数/評価例数）、プラセボ群との差は点推定値［99.5%信頼区間］;［95%信頼区間］、欠測は未達成として補完

a）全体集団は生物学的製剤の治療不良歴の有無、ベースラインの SES-CD 合計スコア（12 未満、12 以上）、指示変数（ベースラインの排便回数が 7 以上又はベースラインの腹痛スコアが 2.5 以上）を層別因子とした Mantel-Haenszel 推定量を用いて算出、日本人集団は正規近似に基づいて算出

b）生物学的製剤の治療不良歴の有無、ベースラインの SES-CD 合計スコア（12 未満、12 以上）、指示変数（ベースラインの排便回数が 7 以上又はベースラインの腹痛スコアが 2.5 以上）を層別因子とした CMH 検定を用いて算出、グラフィカルアプローチによる多重性調整（図 3 参照）、有意水準両側 0.5%

また、AMAM 試験の維持期に関連する主な副次評価項目の結果は表 28 のとおりであり、PAS 及び mITT 集団でいずれの評価項目においてもプラセボ群に比べて本薬群で高い傾向が認められ、日本人集団においても全体集団と同様の傾向が認められた。

表 28　維持期における主な副次評価項目の結果（AMAM 試験、PAS 及び mITT 集団、NRI）

		全体集団			日本人集団		
		プラセボ群	本薬群	ウステキヌマブ群	プラセボ群	本薬群	ウステキヌマブ群
12 週時の PRO による臨床的改善かつ 52 週時の PRO による臨床的寛解							
PAS	達成割合	19.6 （39/199）	45.4 （263/579）	41.8 （120/287）	25.0 （1/4）	90.0 （9/10）	33.3 （4/12）
	プラセボ群との差 a)		25.7 ［18.9, 32.6］			65.0 [18.7, 100]	
mITT 集団	達成割合	19.0 （40/211）	43.8（276/630）	41.7 （129/309）	25.0 （1/4）	90.9 （10/11）	38.5 （5/13）
	プラセボ群との差 a)		24.8 ［18.3, 31.4］			65.9 [20.2, 100]	
12 週時の PRO による臨床的改善かつ 52 週時の SES-CD による内視鏡的寛解							
PAS	達成割合	2.0 （4/199）	15.9 （92/579）	14.6 （42/287）	0.0 （0/4）	10.0 （1/10）	16.7 （2/12）
	プラセボ群との差 a)		13.8 ［10.2, 17.4］			10.0 [-8.6, 28.6]	
mITT 集団	達成割合	1.9 （4/211）	15.9 （100/630）	15.2 （47/309）	0.0 （0/4）	18.2 （2/11）	23.1 （3/13）
	プラセボ群との差 a)		13.9 ［10.5, 17.3］			18.2 [-4.6, 41.0]	
12 週時の PRO による臨床的改善かつ 40～52 週までコルチコステロイドフリー及び 52 週時の CDAI による臨床的寛解							
PAS	達成割合	18.6 （37/199）	43.7 （253/579）	39.0 （112/287）	25.0 （1/4）	70.0 （7/10）	41.7 （5/12）
	プラセボ群との差 a)		25.0 ［18.2, 32.6］			45.0 [-6.1, 96.1]	
mITT 集団	達成割合	18.5 （39/211）	42.4 （267/630）	39.5 （122/309）	25.0 （1/4）	63.6 （7/11）	46.2 （6/13）
	プラセボ群との差 a)		23.7 ［17.2, 30.3］			38.6 [-12.4, 89.7]	

割合%（達成例数/評価例数）プラセボ群との差は点推定値［95%信頼区間］、欠測は未達成として補完

a）全体集団は生物学的製剤の治療不良歴の有無、ベースラインの SES-CD 合計スコア（12 未満、12 以上）、指示変数（ベースラインの排便回数が 7 以上又はベースラインの腹痛スコアが 2.5 以上）を層別因子とした Mantel-Haenszel 推定量を用いて算出、日本人集団は正規近似に基づいて算出

以上より、PAS 及び mITT 集団の主要評価項目及び主な副次評価項目の結果から、日本人集団を含め、維持期における本薬の有効性は示されたと考える。

7.R.2.2.2　被験者背景別の維持期の有効性について

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

維持期における主な被験者背景別の「12 週時の PRO による臨床的改善かつ 52 週時の SES-CD による内視鏡的改善」を達成した被験者の割合及び「12 週時の PRO による臨床的改善かつ 52 週時の CDAI による臨床的寛解」を達成した被験者の割合は表 29 及び表 30 のとおりであった。一部の部分集団は症例数が限られることに留意が必要であるものの、PAS 及び mITT 集団の解析対象集団によらず、いずれの部分集団についても本薬群はプラセボ群と比較して一貫して高い傾向が認められた。したがって、検討したいずれの部分集団においても本薬の維持期の有効性は期待できると考える。

表 29　主な被験者背景別の「12 週時の PRO による臨床的改善かつ 52 週時の SES-CD による内視鏡的改善」を達成した被験者の割合（AMAM 試験、PAS 及び mITT 集団、NRI）

		PAS		mITT 集団	
		プラセボ群（199 例）	本薬群（579 例）	プラセボ群（211 例）	本薬群（630 例）
性	男性	9.3（11/118）	36.7（122/332）	8.8（11/125）	36.2（129/356）
	女性	8.6（7/81）	39.7（98/247）	8.1（7/86）	38.3（105/274）
年齢	40 歳以上	8.0（6/75）	35.8（69/193）	9.0（12/134）	38.3（158/412）
	40 歳未満	9.7（12/124）	39.1（151/386）	7.8（6/77）	34.9（76/218）
罹患期間	1 年未満	0.0（0/20）	37.5（33/88）	0.0（0/21）	37.2（35/94）
	1 年以上 5 年未満	12.5（9/72）	43.1（93/216）	12.2（9/74）	41.9（99/236）
	5 年以上	8.4（9/107）	34.3（94/274）	7.8（9/116）	33.4（100/299）
病型	小腸型	10.5（2/19）	21.5（14/65）	10.5（2/19）	23.6（17/72）
	大腸型	10.4（8/77）	41.3（93/225）	9.8（8/82）	39.2（100/255）
	小腸－大腸型	7.8（8/103）	39.1（113/289）	7.3（8/110）	38.6（117/303）
ベースライン時の CDAI スコア	300 未満	4.7（4/85）	40.5（94/232）	4.4（4/90）	39.7（102/257）
	300 以上	12.7（14/110）	37.1（126/340）	12.0（14/117）	36.1（132/366）
ベースライン時の SES-CD スコア	12 未満	7.8（8/102）	28.2（82/291）	7.0（8/114）	28.1（96/342）
	12 以上	10.3（10/97）	47.9（138/288）	10.3（10/97）	47.9（138/288）
ベースライン時の副腎皮質ステロイド使用	なし	7.8（11/141）	37.3（150/402）	7.4（11/149）	36.7（162/441）
	あり	12.1（7/58）	39.5（70/177）	11.3（7/62）	38.1（72/189）
ベースライン時の免疫調整薬使用	なし	7.1（10/141）	36.3（157/433）	6.6（10/152）	35.7（165/462）
	あり	13.8（8/58）	43.2（63/146）	13.6（8/59）	41.1（69/168）
生物学的製剤の無効歴	なし	11.8（12/102）	39.3（117/298）	11.1（12/108）	37.8（125/331）
	あり	6.2（6/97）	36.7（103/281）	5.8（6/103）	36.5（109/299）

割合%（達成例数/評価例数）

表 30　主な被験者背景別の「12 週時の PRO による臨床的改善かつ 52 週時の CDAI による臨床的寛解」を達成した被験者の割合（AMAM 試験、PAS 及び mITT 集団、NRI）

		PAS		mITT 集団	
		プラセボ群（199 例）	本薬群（579 例）	プラセボ群（211 例）	本薬群（630 例）
性	男性	17.8（21/118）	45.8（152/332）	17.6（22/125）	44.7（159/356）
	女性	22.2（18/81）	44.9（111/247）	22.1（19/86）	43.1（118/274）
年齢	40 歳以上	21.3（16/75）	43.0（83/193）	20.8（16/77）	41.7（91/218）
	40 歳未満	18.5（23/124）	46.6（180/386）	18.7（25/134）	45.1（186/412）
罹患期間	1 年未満	30.0（6/20）	43.2（38/88）	28.6（6/21）	41.5（39/94）
	1 年以上 5 年未満	18.1（13/72）	48.1（104/216）	17.6（13/74）	46.6（110/236）
	5 年以上	18.7（20/107）	44.2（121/274）	19.0（22/116）	42.8（128/299）
病型	小腸型	26.3（5/19）	36.9（24/65）	26.3（5/19）	34.7（25/72）
	大腸型	13.0（10/77）	45.3（102/225）	12.2（10/82）	43.1（110/255）
	小腸－大腸型	23.3（24/103）	47.4（137/289）	23.6（26/110）	46.9（142/303）
CDAI スコア	300 未満	21.2（18/85）	53.4（124/232）	20.0（18/90）	51.0（131/257）
	300 以上	19.1（21/110）	40.9（139/340）	19.7（23/117）	39.9（146/366）
SES-CD スコア	12 未満	20.6（21/102）	37.1（108/291）	20.2（23/114）	35.7（122/342）
	12 以上	18.6（18/97）	53.8（155/288）	18.6（18/97）	53.8（155/288）
ベースライン時の副腎皮質ステロイド使用	なし	23.4（33/141）	45.8（184/402）	22.8（34/149）	44.4（196/441）
	あり	10.3（6/58）	44.6（79/177）	11.3（7/62）	42.9（81/189）
ベースライン時の免疫調整薬使用	なし	17.0（24/141）	42.5（184/433）	17.1（26/152）	41.6（192/462）
	あり	25.9（15/58）	54.1（79/146）	25.4（15/59）	50.6（85/168）
生物学的製剤の無効歴	なし	26.5（27/102）	47.3（141/298）	25.0（27/108）	45.6（151/331）
	あり	12.4（12/97）	43.4（122/281）	13.6（14/103）	42.1（126/299）

割合%（達成例数/評価例数）

機構は、7.R.2.2.1～7.R.2.2.2 を踏まえ、本薬の有効性について、以下のように考える。

AMAM 試験の結果は以下のとおりであったことを考慮すると、中等症から重症の活動期 CD の治療において本薬は臨床的意義のある有効性を示し、日本人患者においても本薬の有効性は期待できると判断した。

- 主要評価項目（co-primary）とされた PAS における「12 週時の PRO による臨床的改善かつ 52 週時の SES-CD による内視鏡的改善」を達成した被験者の割合及び「12 週時の PRO による臨床的改善

かつ 52 週時の CDAI による臨床的寛解」を達成した被験者の割合について、本薬のプラセボに対する優越性が検証されたこと（表 27）

- 本薬群の主要評価項目の結果は、AMAM 試験の対象患者に対する治療選択肢として位置付けられているウステキヌマブ群と同程度であったこと（表 27）を考慮すると、本薬群で得られた効果には臨床的な意義があると考えること
- PAS における主な副次評価項目の結果は、主要評価項目と同様の傾向を示し、主要評価項目を支持する結果が得られたこと（表 28）
- 主要な解析対象集団とされた PAS では無作為化による群間の比較可能性が十分に担保されていない可能性があるものの（7.R.1 参照）、mITT 集団における主要評価項目及び主な副次評価項目の結果は、いずれも PAS と同様であり、PAS の結果を支持していたこと（表 27 及び表 28）
- PAS 及び mITT 集団の日本人集団の症例数が限られているため、評価に限界はあるものの、得られている主要評価項目及び副次評価項目の結果のいずれにおいても、全体集団の結果と一貫していると判断できること（表 27 及び表 28）
- 被験者背景別の結果について、一部の部分集団は症例数が限られているため、厳格な検討はできないものの、いずれの部分集団でも有効性に疑義が生じるような傾向は認められなかったこと（表 29 及び表 30）

7.R.3　安全性について

機構は、本薬の安全性を評価する上で、CD 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（AMAM 試験）について、導入期及び投与期全体のそれぞれにおいて本薬群とプラセボ群を比較して検討し、一部の検討は国際共同第 II 相試験（AMAG 試験）及び長期継続投与試験（AMAX 試験）も合わせて評価した。7.R.3.1～7.R.3.3 の検討から、本薬についての十分な知識と CD に関する十分な知識・経験を持つ医師のもとで設定された注意喚起等を遵守して使用すれば、本薬の安全性は管理可能であり、認められた有効性を考慮すれば臨床的に許容可能と考える。

7.R.3.1　有害事象の発現状況の概要について

国際共同第 III 相試験（AMAM 試験）における有害事象の発現状況の概要は以下のとおりであった。

7.R.3.1.1　導入期について

申請者は、AMAM 試験の導入期（投与 12 週まで）における安全性について、以下のように説明している。

有害事象の発現状況の概要は表 31 のとおりであり、本薬群とプラセボ群とで臨床上問題となるような差異は認められなかった。また、日本人集団においても、全体集団と比較して問題となる傾向は認められなかった。

表 31　導入期（12 週まで）における有害事象の発現状況の概要（AMAM 試験、安全性解析対象集団）

	全体集団			日本人集団		
	プラセボ群（211 例）	本薬群（630 例）	ウステキヌマブ群（309 例）	プラセボ群（4 例）	本薬群（11 例）	ウステキヌマブ群（13 例）
全有害事象	56.4（119）	51.7（326）	43.4（134）	50.0（2）	54.5（6）	61.5（8）
全副作用	10.4（22）	17.6（111）	10.0（31）	0	18.2（2）	23.1（3）
死亡	0.5（1）	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	9.0（19）	5.9（37）	3.6（11）	25.0（1）	0	15.4（2）
重篤な副作用	1.4（3）	1.1（7）	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	5.7（12）	2.7（17）	0.3（1）	25.0（1）	0	7.7（1）
投与中止に至った副作用	0.5（1）	1.1（7）	0	0	0	0

割合%（例数）

機構は、申請者の説明を妥当と判断した。

7.R.3.1.2　投与期全体について

申請者は、AMAM 試験の投与期全体（投与 52 週まで）における安全性について、以下のように説明している。

有害事象の発現状況の概要は表 32 のとおりであり、本薬群とプラセボ群とで臨床上問題となるような差異は認められなかった。日本人集団においても、全体集団と比較して問題となる傾向は認められなかった。

表 32　投与期全体における有害事象の発現状況の概要（AMAM 試験、安全性解析対象集団）

	全体集団				日本人集団			
	プラセボ群		本薬群	ウステキヌマブ群	プラセボ群		本薬群	ウステキヌマブ群
	プラセボ投与中（211 例）	本薬切換え後（85 例）	本薬継続群（630 例）	ウステキヌマブ継続群（309 例）	プラセボ投与中（4 例）	本薬切換え後（1 例）	プラセボ投与中（211 例）	本薬切換え後（85 例）
平均曝露期間（週）	29.55	37.42	49.16	49.53	25.39	40.71	52.56	48.48
全有害事象	73.0（154）	60.0（51）	78.6（495）	77.3（239）	100（4）	100（1）	81.8（9）	100（13）
全副作用	20.4（43）	12.9（11）	32.5（205）	24.3（75）	0	100（1）	27.3（3）	30.8（4）
死亡	0.5（1）	1.2（1）	0	0.3（1）	0	0	0	0
重篤な有害事象	17.1（36）	9.4（8）	10.3（65）	10.7（33）	25.0（1）	0	9.1（1）	30.8（4）
重篤な副作用	3.8（8）	1.2（1）	1.7（11）	1.9（6）	0	0	9.1（1）	7.7（1）
投与中止に至った有害事象	9.5（20）	4.7（4）	5.1（32）	2.6（8）	25.0（1）	0	0	15.4（2）
投与中止に至った副作用	2.8（6）	1.2（1）	2.2（14）	1.0（3）	0	0	0	0

割合%（例数）

機構は、申請者の説明を妥当と判断した。

7.R.3.1.3　投与期間別の安全性について

申請者は、投与期間別の安全性について、以下のように説明している。

国際共同第 II 相試験（AMAG 試験）及び国際共同第 III 相試験（AMAM 試験及び AMAX 試験）の 3 試験を併合し、投与期間別の安全性について検討した結果、本薬投与開始からの投与期間別の有害事象の発現状況は表 33 のとおりであった。投与 52 週目以降において有害事象の発現割合が高い傾向が認められたものの、全体集団及び日本人集団における本薬の平均曝露期間がそれぞれ 107.7 週及び 154.1 週であったこと等を考慮すると、当該傾向は、投与期間の延長に伴う有害事象の増加を示すものではないと考える。

表 33　本薬投与開始からの投与期間別の有害事象の発現状況
（AMAG 試験、AMAM 試験及び AMAX 試験の併合集団）

	全体集団						日本人集団					
	0～13 週（1,219 例）	14～26 週（1,161 例）	27～39 週（1,089 例）	40～52 週（1,017 例）	52 週以降（933 例）	全期間（1,219 例）	0～13 週（40 例）	14～26 週（40 例）	27～39 週（37 例）	40～52 週（34 例）	52 週以降（33 例）	全期間（40 例）
全有害事象	48.6（593）	13.4（155）	8.0（87）	6.2（63）	11.6（108）	82.5（1006）	57.5（23）	7.5（3）	2.7（1）	2.9（1）	9.1（3）	77.5（31）
死亡	0.1（1）	0	0	0	0.3（3）	0.3（4）	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象 a)	4.2（51）	2.1（24）	1.3（14）	2.4（24）	8.8（82）	14.9（182）	2.5（1）	2.5（1）	2.7（1）	0	18.2（6）	17.5（7）
投与中止に至った有害事象	2.8（34）	0.9（10）	0.9（10）	0.7（7）	3.2（30）	7.5（91）	0	0	0	0	6.1（2）	5.0（2）
全体集団で全期間に 5%以上に認められた有害事象												
COVID-19	3.9（48）	3.3（38）	2.5（27）	3.3（34）	12.0（112）	21.2（259）	2.5（1）	0	0	2.9（1）	15.2（5）	17.5（7）
上咽頭炎	2.6（32）	0.9（10）	1.5（16）	1.9（19）	5.7（53）	10.7（130）	10.0（4）	5.0（2）	2.7（1）	11.8（4）	18.2（6）	42.5（17）
上気道感染	2.0（24）	1.6（19）	1.7（18）	1.3（13）	5.1（48）	10.0（122）	0	0	0	0	3.0（1）	2.5（1）
頭痛	3.0（37）	1.3（15）	0.9（10）	1.4（14）	3.8（35）	9.1（111）	5.0（2）	5.0（2）	0	5.9（2）	3.0（1）	17.5（7）
関節痛	2.1（26）	1.8（21）	1.5（16）	1.0（10）	3.9（36）	8.9（109）	2.5（1）	0	0	0	15.2（5）	15.0（6）
貧血	3.5（43）	1.4（16）	1.1（12）	1.0（10）	2.6（24）	8.6（105）	5.0（2）	2.5（1）	0	2.9（1）	6.1（2）	15.0（6）
クローン病	1.8（22）	1.5（17）	0.6（6）	1.0（10）	3.4（32）	7.1（87）	0	0	0	0	6.1（2）	5.0（2）
腹痛	1.8（22）	0.8（9）	0.9（10）	0.8（8）	3.8（35）	6.9（84）	0	0	5.4（2）	0	3.0（1）	7.5（3）
下痢	1.6（20）	0.7（8）	1.3（14）	0.6（6）	3.4（32）	6.6（80）	2.5（1）	0	5.4（2）	0	3.0（1）	10.0（4）
発熱	1.6（19）	1.1（13）	0.6（7）	0.5（5）	3.6（34）	6.4（78）	7.5（3）	0	2.7（1）	0	15.2（5）	22.5（9）
高血圧	1.1（14）	0.3（4）	0.4（4）	0.7（7）	3.6（34）	5.2（63）	2.5（1）	0	0	2.9（1）	12.1（4）	15.0（6）

発現割合%（例数）、MedDRA/J ver.26.1、同一被験者で同一の有害事象が複数回発現した際は初発のみ集計。
a）死亡を除く

機構は、申請者の説明を妥当と判断した。

7.R.3.2　注目すべき有害事象について

本薬の安全性プロファイル、本薬と同様に IL-23 阻害作用を有する薬剤（ウステキヌマブ、リサンキズマブ等）で注意が必要とされている有害事象等から本薬において懸念される注目すべき有害事象である感染症、過敏症反応、注入部位反応及び注射部位反応、肝障害、悪性腫瘍並びに脳・心血管障害に注目して検討した。

7.R.3.2.1　感染症について

申請者は、感染症について、以下のように説明している。

感染症[20)]のうち、特に注目すべき有害事象として、AMAM 試験における重篤な感染症及び日和見感染[21)]について検討した。

導入期について、感染症の発現状況の概要は表 34 のとおりであり、全体集団では、プラセボ群と本薬群における重篤な感染症の発現割合に大きな差異は認められなかった。治験薬の投与中止に至った感染

[20)] MedDRA SMQ の「感染症および寄生虫症」に該当する事象。
[21)] MedDRA SMQ の「日和見感染（狭域）」に該当する事象。

症は、本薬群で 0.5%（3/630 例：腹部膿瘍 2 例及び帯状疱疹 1 例）に認められた。日本人集団では、感染症、重篤な感染症及び日和見感染は認められなかった。

表 34　導入期における注目すべき感染症（重篤な感染症及び日和見感染）の発現状況の概要（AMAM 試験、安全性解析対象集団）

	プラセボ群（211 例）	本薬群（630 例）
感染症	15.6（33）	20.2（127）
重篤な感染症	0.5（1）	1.1（7）
腹部膿瘍	0	0.3（2）
肛門膿瘍	0	0.2（1）
COVID-19	0	0.2（1）
四肢膿瘍	0	0.2（1）
蜂巣炎	0	0.2（1）
誤嚥性肺炎	0	0.2（1）
卵管炎 a)	1.2（1）	0
日和見感染	0	0.6（4）
帯状疱疹	0	0.5（3）
腸チフス熱	0	0.2（1）

発現割合%（例数）、MedDRA/J ver.26.0
a）各群の発現割合は女性被験者数（プラセボ群 86 例、本薬群 274 例）を分母として算出された。

投与期全体について、感染症の発現状況の概要は表 35 のとおりであり、全体集団では、プラセボ群と本薬群における重篤な感染症の発現割合に大きな差異は認められなかった。治験薬の投与中止に至った感染症は、プラセボ群で 1.0%（2/211 例：腸管膿瘍及び敗血症性ショック各 1 例）及び本薬群で 0.6%（4/630 例：腹部膿瘍 2 例、尿路性敗血症及び帯状疱疹各 1 例）に認められた。日本人集団では、感染症は、プラセボ群で 25.0%（1/4 例）及び本薬群で 27.3%（3/11 例）に認められ、重篤な感染症及び日和見感染は認められなかった。

表 35　投与期全体における注目すべき感染症（重篤な感染症及び日和見感染）の発現状況の概要（AMAM 試験、安全性解析対象集団）

	プラセボ群		本薬群
	プラセボ投与中（211 例）	本薬切換え後（85 例）	本薬継続群（630 例）
平均曝露期間（週）	29.55	37.42	49.16
感染症	34.6（73）	24.7（21）	41.4（261）
重篤な感染症	2.8（6）	0	2.2（14）
腹部膿瘍	0	0	0.3（2）
肛門膿瘍	0	0	0.3（2）
COVID-19	0.5（1）	0	0.3（2）
四肢膿瘍	0	0	0.2（1）
蜂巣炎	0	0	0.2（1）
虫垂炎	0	0	0.2（1）
誤嚥性肺炎	0	0	0.2（1）
肺炎	0	0	0.2（1）
肝膿瘍	0	0	0.2（1）
骨盤膿瘍	0	0	0.2（1）
腹膜炎	0	0	0.2（1）
敗血症	0	0	0.2（1）
尿路性敗血症	0	0	0.2（1）
腸管膿瘍	0.5（1）	0	0
COVID-19 肺炎	0.5（1）	0	0
胃腸炎	0.5（1）	0	0
敗血症性ショック	0.5（1）	0	0
フルニエ壊疽	0.5（1）	0	0
卵管炎 a)	1.2（1）	0	0
日和見感染	0	0	1.1（7）
帯状疱疹	0	0	0.8（5）
口腔カンジダ	0	0	0.2（1）
腸チフス熱	0	0	0.2（1）

発現割合%（例数）、MedDRA/J ver.26.0
a）各群の発現割合は女性被験者数（プラセボ群 86 例、本薬群 274 例）を分母として算出された。

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

機構は、以下のように考える。

感染症の発現状況について、AMAM 試験における本薬群とプラセボ群の比較からは、本薬による重篤な感染症及び日和見感染の発現割合に臨床的に問題となるような傾向は示されていない。しかしながら、本薬の免疫抑制作用は感染のリスクを増大させる可能性があることを踏まえれば、CD の治療においても当該リスクの増大には注意を払うべきであるため、既承認効能・効果と同様の注意喚起を行う必要がある。

7.R.3.2.2　過敏症反応について

申請者は、過敏症反応[22)]について、以下のように説明している。

治験薬投与日及び治験薬投与翌日以降に発現した過敏症反応について、それぞれ検討した。

AMAM 試験の導入期において、本薬群で 1 例以上に認められた過敏症反応の発現状況の概要は表 36 のとおりであり、プラセボ群と本薬群の過敏症反応の発現割合に大きな差異は認められなかった。治験薬投与日に発現した重篤な過敏症反応は、プラセボ群で 0.5%（1/211 例：輸注関連過敏反応）に認められた。治験薬投与翌日以降に、重篤な過敏症反応は認められなかった。治験薬投与日に発現した投与中

[22)] MedDRA SMQ の「アナフィラキシー反応（狭域）」、「過敏症（狭域）」又は「血管浮腫（狭域）」に該当する事象。

止に至った過敏症反応は、本薬群で 0.8%（5/630 例 : 輸注関連過敏反応 3 例、過敏症及び蕁麻疹各 1 例）に認められた。治験薬投与翌日以降に、投与中止に至った過敏症反応は認められなかった。日本人集団では、治験薬投与日及び治験薬投与翌日以降に、重篤な過敏症反応及び投与中止に至った過敏症反応は認められなかった。

表 36　本薬群で 1 例以上に認められた過敏症反応の発現状況の概要
（AMAM 試験、導入期、安全性解析対象集団）

	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群（221 例）	本薬群（630 例）	プラセボ群（4 例）	本薬群（11 例）
治験薬投与日に発現した過敏症反応	1.4（3）	1.9（12）	0	0
輸注関連過敏反応	0.5（1）	0.5（3）	0	0
蕁麻疹	0	0.5（3）	0	0
発疹	0	0.3（2）	0	0
注入に伴う反応	0	0.3（2）	0	0
過敏症	0	0.2（1）	0	0
斑状皮疹	0	0.2（1）	0	0
治験薬投与翌日以降に発現した過敏症反応	1.4（3）	3.3（21）	0	9.1（1）
発疹	0	1.0（6）	0	0
湿疹	0	0.6（4）	0	9.1（1）
過敏症	0.5（1）	0.3（2）	0	0
結節性紅斑	0	0.3（2）	0	0
蕁麻疹	0	0.2（1）	0	0
アレルギー性鼻炎	0	0.2（1）	0	0
皮膚炎	0	0.2（1）	0	0
アレルギー性皮膚炎	0	0.2（1）	0	0
アトピー性皮膚炎	0	0.2（1）	0	0
歯肉腫脹	0	0.2（1）	0	0
紅斑性皮疹	0	0.2（1）	0	0
眼瞼腫脹	0	0.2（1）	0	0

発現割合%（例数）、MedDRA/J ver.26.0

AMAM 試験の投与期全体において、治験薬投与日及び治験薬投与翌日以降にいずれかの群で 2 例以上に認められた過敏症反応の発現状況の概要は表 37 のとおりであり、全体集団では、プラセボ群と本薬群の過敏症反応の発現割合に大きな差異は認められなかった。重篤な過敏症反応は、プラセボで 0.5%（1/211 例 : 輸注関連過敏反応）に認められた。治験薬投与日に投与中止に至った過敏症反応は、本薬群で 1.0%（6/630 例 : 輸注関連過敏反応 3 例、アナフィラキシー反応、過敏症及び蕁麻疹各 1 例）に認められた。日本人集団では、プラセボ群と比較して本薬群で治験薬投与翌日以降の過敏症反応の発現割合が高かったものの、認められた事象はいずれも軽度又は中程度であり、重篤な過敏症反応及び投与中止に至った過敏症反応は認められなかったことから、日本人集団に特有の安全性上の懸念はないと考える。

表 37　いずれかの群で 2 例以上に認められた過敏症反応の発現状況の概要
（AMAM 試験、投与期全体、安全性解析対象集団）

	全体集団			日本人集団		
	プラセボ投与中（211 例）	本薬切換え後（85 例）	本薬継続群（630 例）	プラセボ投与中（4 例）	本薬切換え後（1 例）	本薬継続群（11 例）
平均曝露期間（週）	29.55	37.42	49.16	25.39	40.71	52.56
治験薬投与日に発現した過敏症反応	2.4（5）	1.2（1）	3.8（24）	0	0	0
蕁麻疹	0	1.2（1）	0.6（4）	0	0	0
輸注関連過敏反応	0.5（1）	0	0.5（3）	0	0	0
発疹	0	0	0.5（3）	0	0	0
注射部位過敏反応	0	0	0.5（3）	0	0	0
注射部位発疹	0	0	0.3（2）	0	0	0
注入に伴う反応	0	0	0.3（2）	0	0	0
治験薬投与翌日以降に発現した過敏症反応	5.2（11）	5.9（5）	7.9（50）	0	100（1）	36.4（4）
発疹	1.4（3）	0	2.5（16）	0	0	0
湿疹	0.5（1）	0	1.4（9）	0	0	27.3（3）
蕁麻疹	0	3.5（3）	0.6（4）	0	100（1）	0
そう痒性皮疹	0	0	0.6（4）	0	0	0
結節性紅斑	0.5（1）	0	0.5（3）	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	0	1.2（1）	0.5（3）	0	0	0
過敏症	0.5（1）	0	0.3（2）	0	0	0
皮膚炎	0	0	0.3（2）	0	0	0

発現割合%（例数）、MedDRA/J ver.26.0

また、AMAM 試験以外の CD 患者を対象とした臨床試験（AMAG 試験及び AMAX 試験）のうち、AMAG 試験の本薬 1,000 mg IV（第 1 期プラセボ）群において治験薬投与日に 3 例（5.1%）の重篤な過敏症反応（輸注関連過敏反応 1 例及びアナフィラキシー反応 2 例）が認められた。当該事象を踏まえ、本薬の静脈内投与を 2 時間以上かけて実施すること等の対策を行った結果、以降に本薬投与に伴う重篤な過敏症反応は認められていない。

以上より、CD 患者において新たな安全性上の懸念は認められておらず、既存の効能・効果と同様に添付文書で適切な注意喚起（投与速度に関する注意事項を含む）を行うことで、安全性は管理可能と考える。

機構は、以下のように考える。

過敏症反応の発現状況について、AMAM 試験の本薬群において重篤な過敏症反応は認められなかったものの、投与中止に至った過敏症反応が認められたこと等から、CD においても既承認効能・効果と同様の注意喚起を行う必要がある。

7.R.3.2.3　注入部位反応及び注射部位反応について

申請者は、本薬の IV 投与時の注入部位反応[23)] 及び本薬の SC 投与時の注射部位反応[24)] について、それぞれ以下のように説明している。

AMAM 試験における本薬の IV 投与時の注入部位反応について、導入期に本薬の IV 投与を受けた被験者における注入部位反応は本薬群の 1 例（注入部位そう痒感）に認められたが、重篤な注入部位反応及び投与中止に至った注入部位反応は認められなかった。日本人集団では、注入部位反応は認められなかった。

23) MedDRA HLT の「注入部位反応」に該当する事象のうち、関節関連以外の事象。
24) MedDRA HLT の「注射部位反応」に該当する事象のうち、関節関連以外の事象。

AMAM 試験における本薬の SC 投与時の注射部位反応について、維持期に本薬の SC 投与を受けた被験者における注射部位反応の発現状況の概要は表 38 のとおりであり、プラセボ群と比べて本薬群で発現割合が高い傾向が認められた。重篤な注射部位反応は認められなかったものの、治験薬の投与中止に至った注射部位反応が本薬群の 1 例（注射部位疼痛）に認められた。日本人集団では、注射部位反応は認められなかった。

なお、AMAM 試験以外の CD 患者を対象とした臨床試験（AMAG 試験及び AMAX 試験）においても重篤な注入部位反応又は注射部位反応は認められなかった。

表 38　本薬の SC 投与における注射部位反応の発現状況の概要
（AMAM 試験、安全性解析対象集団）

	プラセボ群（108 例）	本薬群（600 例）
注射部位反応	6.5（7）	10.8（65）
注射部位反応	0	4.0（24）
注射部位疼痛	6.5（7）	3.2（19）
注射部位紅斑	0	2.2（13）
注射部位腫脹	0	0.8（5）
注射部位過敏反応	0	0.5（3）
注射部位硬結	0	0.5（3）
注射部位そう痒感	0	0.5（3）
注射部位発疹	0	0.3（2）
注射部位腫瘤	0	0.2（1）
注射部位浮腫	0	0.2（1）

発現割合%（例数）、MedDRA/J ver.26.0

以上より、CD 患者において臨床上問題となるような懸念は認められていないと考える。

機構は、本薬の IV 投与時の注入部位反応及び本薬の SC 投与時の注射部位反応の発現状況について、AMAM 試験においてプラセボ群と比べて本薬群の発現割合が高い傾向が認められ、治験薬の投与中止となった注射部位反応が 1 例認められたものの、重篤な事象は認められていないことから、安全性上大きな問題となる可能性は示されておらず、注入部位反応及び注射部位反応に関する新たな注意喚起の必要はないと考える。

7.R.3.2.4　肝障害に関連する事象について

申請者は、肝障害に関連する事象[25)]について、以下のように説明している。

AMAM 試験の導入期において、全体集団の本薬群で 1 例以上に認められた肝障害に関連する事象の発現状況の概要は表 39 のとおりであり、全体集団では、プラセボ群と本薬群での発現割合に大きな差異は認められなかった。重篤な肝障害に関連する事象は認められなかったものの、投与中止に至った肝障害に関連する事象が本薬群の 0.2%（1/630 例：NAFLD）に認められた。日本人集団では、本薬群の 2 例で肝障害に関連する事象が認められ、全体集団と比較して高い発現割合であったが、いずれの事象も重症度は軽度であり、重篤な事象及び投与中止に至った事象は認められなかった。

[25)] MedDRA SMQ の「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸（狭域及び広域）」、「非感染性肝炎（狭域及び広域）」、「肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害（狭域及び広域）」及び「肝臓に関連する凝固および出血障害（狭域）」に該当する事象。

表 39　全体集団の本薬群で 1 例以上に認められた肝障害に関連する事象の発現状況の概要
（AMAM 試験、導入期、安全性解析対象集団）

	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群（211 例）	本薬群（630 例）	プラセボ群（4 例）	本薬群（11 例）
肝障害に関連する事象	2.8（6）	1.9（12）	0	18.2（2）
ALT 増加	0.5（1）	1.0（6）	0	9.1（1）
AST 増加	0	0.3（2）	0	0
血中ビリルビン増加	0	0.3（2）	0	0
γGTP 増加	0.9（2）	0.3（2）	0	0
肝酵素上昇	0	0.2（1）	0	0
肝機能異常	0	0.2（1）	0	9.1（1）
トランスアミナーゼ上昇	0.5（1）	0.2（1）	0	0
腹水	0	0.2（1）	0	0

発現割合%（例数）、MedDRA/J ver.26.0

AMAM 試験の投与期全体において、全体集団の本薬群で 1 例以上に認められた肝障害に関連する事象の発現状況の概要は表 40 のとおりであり、全体集団では、プラセボ群と本薬群での発現割合に大きな差異は認められなかった。重篤な肝障害に関連する事象は認められず、投与中止に至った肝障害に関連する事象は導入期で認められた本薬群の 1 例のみであった。日本人集団では、本薬群の 3 例に肝障害に関連する事象の発現が認められ、全体集団と比較して高い発現割合であったが、いずれの事象も重症度は軽度であり、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 40　本薬群で 1 例以上に認められた肝障害に関連する事象の発現状況の概要
（AMAM 試験、投与期全体、安全性解析対象集団）

	全体集団			日本人集団		
	プラセボ投与中（211 例）	本薬切換え後（85 例）	本薬継続群（630 例）	プラセボ投与中（4 例）	本薬切換え後（1 例）	本薬継続群（11 例）
平均曝露期間（週）	29.55	37.42	49.16	25.39	40.71	52.56
肝関連事象	4.3（9）	2.4（2）	6.2（39）	0	0	27.3（3）
ALT 増加	0.5（1）	0	2.7（17）	0	0	18.2（2）
AST 増加	0.5（1）	0	1.7（11）	0	0	9.1（1）
γGTP 増加	0.9（2）	0	1.3（8）	0	0	0
血中ビリルビン増加	0	0	0.8（5）	0	0	0
脂肪肝	0.5（1）	0	0.5（3）	0	0	0
肝機能異常	0	0	0.3（2）	0	0	9.1（1）
肝機能検査値上昇	0	0	0.3（2）	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇	0.5（1）	0	0.2（1）	0	0	0
胆汁うっ滞	0.5（1）	0	0.2（1）	0	0	0
薬物性肝障害	0.5（1）	0	0.2（1）	0	0	0
高トランスアミナーゼ血症	0.5（1）	0	0.2（1）	0	0	0
腹水	0	1.2（1）	0.2（1）	0	0	0
肝損傷	0	0	0.2（1）	0	0	0
肝酵素上昇	0	0	0.2（1）	0	0	0
高ビリルビン血症	0	0	0.2（1）	0	0	0
慢性肝炎	0	0	0.2（1）	0	0	0
肝腫大	0	0	0.2（1）	0	0	0
非アルコール性脂肪肝	0	0	0.2（1）	0	0	0
門脈圧亢進症	0	0	0.2（1）	0	0	0

発現割合%（例数）、MedDRA/J ver.26.0

なお、CD 患者を対象とした AMAM 試験、AMAG 試験及び AMAX 試験のいずれにおいても、本薬投与により Hy's law（Guidance for industry. Drug-Induced Liver Injury: premarketing Clinical Evaluation. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. July 2009 に基づき定義）に該当する可能性のある症例（AST 又は ALT：基準値上限の 3 倍以上、総ビリルビン：基準値上限の 2 倍以上）が 2 例認められたものの、いずれも本薬以外の原因（それぞれ Gilbert 症候群の既往歴及び胆石）が認められたことから、Hy’s law に該当する症例はないと判断した。

以上より、CD 患者において新たな安全性上の懸念は認められていないと考える。ただし、ALT、AST 等の増加が認められていることから、既存の効能・効果と同様に、添付文書の重要な基本的注意の項に肝酵素上昇に関する注意喚起（定期的に肝機能検査を行う等、患者の状態を十分に観察すること、並びに本薬に関連する肝障害が疑われる場合は、本薬の投与を中止すること）を規定することにより、安全性は管理可能と考える。

機構は、CD 患者を対象とした本薬の臨床試験で認められた肝障害に関連する事象について、本薬群とプラセボ群での発現割合に大きな差異はないこと、本薬群で Hy's law に該当する症例は認められていないことを踏まえると、肝障害に関連する事象に関する新たな注意喚起の必要はないと考える。

7.R.3.2.5　悪性腫瘍について

申請者は、悪性腫瘍[26)]について、以下のように説明している。

AMAM 試験並びに AMAG 試験、AMAM 試験及び AMAX 試験の併合解析集団における悪性腫瘍の発現状況は表 41 のとおりであり、AMAM 試験の投与期全体において、悪性腫瘍はプラセボ群で 1 例（基底細胞癌）及び本薬群で 2 例（基底細胞癌及び乳癌各 1 例）に認められた。AMAG 試験、AMAM 試験及び AMAX 試験の併合解析集団における全本薬投与例において、悪性腫瘍は、前述の AMAM 試験における 2 例以外に、4 例（基底細胞癌、結腸癌、子宮頚部癌第 3 期、扁平上皮癌各 1 例）に認められた。日本人集団では、悪性腫瘍は認められなかった。

表 41　AMAM 試験及び併合解析集団における悪性腫瘍の発現状況

	AMAM 試験					併合解析集団 a)
	導入期		全投与期間			
	プラセボ群	本薬群	プラセボ群		本薬群	全本薬投与例
	（211 例）	（630 例）	プラセボ群（211 例）	本薬切換え後（85 例）	本薬継続群（630 例）	（1,219 例）
総曝露期間（人年）	49	150.4	119.5	61.0	593.6	2,514.9
悪性腫瘍	0	0	0.5（1）［0.8］	0	0.3（2）［0.3］	0.5（6）［0.2］
基底細胞癌	0	0	0.5（1）［0.8］	0	0.2（1）［0.2］	0.2（2）［0.1］
乳癌	0	0	0	0	0.2（1）［0.2］	0.1（1）［0.0］
結腸癌	0	0	0	0	0	0.1（1）［0.0］
子宮頚部癌第 3 期 b)	0	0	0	0	0	0.2（1）［0.1］
扁平上皮癌	0	0	0	0	0	0.1（1）［0.0］

発現割合%（例数）［曝露量で調整した発現率：EAIR］、MedDRA/J ver.26.0（AMAM 試験）及び ver.26.1（併合解析集団）
a）AMAM 試験、AMAG 試験及び AMAX 試験の全本薬投与例
b）併合解析集団における発現割合は女性被験者数（558 例）を分母として算出された。

以上より、CD 患者において臨床上問題となるような懸念は認められていないと考える。

機構は、以下のように考える。

提出された臨床試験成績を見る限り、CD 患者に本薬を投与した場合に悪性腫瘍の発現リスクが高まる傾向は認められていない。しかしながら、本薬の免疫抑制作用により悪性腫瘍に対する免疫応答を抑制することで悪性腫瘍の発現リスクが増大する可能性が考えられることから、CD においても既承認効能・効果と同様に、添付文書で本薬との因果関係は明確ではないものの悪性腫瘍の発現が報告されている旨の注意喚起を行う必要がある。

[26)] MedDRA SMQ の「悪性腫瘍」に該当する事象。

7.R.3.2.6　脳・心血管障害について

申請者は、脳・心血管障害[27)]について、以下のように説明している。

AMAM 試験の導入期において、脳・心血管障害はプラセボ群で 1 例（肺塞栓症）に認められ、肺塞栓症の結果として心停止及び死亡に至った。日本人集団では、脳・心血管障害の発現は認められなかった。

AMAM 試験の投与期全体において、脳・心血管障害の発現割合は、プラセボ群で 0.9%（2/211 例：肺塞栓症及び心肺停止各 1 例）及び本薬群で 0.5%（3/630 例：心房細動 2 例及び急性心不全 1 例）であり、両群で概ね同程度であった。重篤な脳・心血管障害は、プラセボ群（プラセボ投与中）で 2 例（肺塞栓症及び心肺停止各 1 例）及び本薬群で 2 例（心房細動及び急性心不全各 1 例）認められ、治験薬の投与中止に至った脳・心血管障害はプラセボ群の導入期で認められ死亡に至った 1 例（肺塞栓症）のみであった。日本人集団では、脳・心血管障害の発現は認められなかった。

CD 患者を対象とした AMAM 試験、AMAG 試験及び AMAX 試験の本薬投与を受けた被験者において、5 例の主要心血管イベント（非致死性脳卒中 3 例、非致死性心筋梗塞 2 例）が認められたものの、いずれも本薬との因果関係は否定された。

CD 患者において、脳・心血管障害の発現リスクが高いことが報告されているものの、CD 患者を対象とした臨床試験における発現状況を踏まえると、本薬投与により当該リスクが上昇する傾向は認められておらず、臨床上問題となるような懸念は認められていないと考える。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明は妥当であり、新たな注意喚起の必要はない。

7.R.3.3　抗薬物抗体（ADA）について

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

AMAM 試験において、安全性解析対象集団の本薬群のうち ADA 測定結果を有する集団（622 例）において、ベースライン時に ADA 陽性であった被験者は 4.5%（28/622 例）、中和抗体陽性であった被験者は 2.6%（16/622 例）であり、52 週時点に ADA 陽性であった被験者は 12.7%（79/622 例）、中和抗体陽性であった被験者は 12.5%（78/622 例）であった。安全性については表 42 のとおりであり、ADA 陰性例と比較して ADA 陽性例の過敏症、注入部位反応及び注射部位反応の発現割合に大きな差異は認められず、本薬の安全性に対する ADA の明らかな影響は認められなかった。

表 42　ADA の有無別の有害事象の発現状況
（AMAM 試験、安全性解析対象集団の本薬群のうち ADA 測定結果を有する集団）

PT	陽性 （79 例）	陰性 （543 例）
過敏症（SMQ 狭域）	13.9（11）	11.2（61）
注入部位反応（HLT）	2.5（2）	0.6（3）
注射部位反応（HLT）	15.2（12）	9.4（51）

発現割合%（例数）、MedDRA/J ver.26.0

ADA が有効性に及ぼす影響について、PAS の本薬群のうち ADA 測定結果を有する集団（571 例）における ADA の有無別の主要評価項目の結果は表 43 のとおりであり、ADA 陰性例と比較して陽性例で

[27)] 死亡、心筋梗塞、不安定狭心症による入院、心不全による入院、高血圧による入院、重篤な不整脈、突然死からの蘇生、心原性ショック、冠動脈血行再建、一過性脳虚血発作、脳卒中、末梢動脈イベント、末梢血行再建術、心血管系死亡、非致死性心筋梗塞、非致死性脳梗塞に該当する事象。

有効性が減弱する傾向は認められなかった。

表 43　ADA の有無別の本薬の有効性
（AMAM 試験、PAS の本薬群のうち ADA 測定結果を有する集団）

		本薬群 （571 例）
12 週時の PRO による臨床的改善かつ 52 週時の SES-CD による内視鏡的改善		
ADA	陰性	37.5（187/499）
	陽性	43.1（31/72）
12 週時の PRO による臨床的改善かつ 52 週時の CDAI による臨床的寛解		
ADA	陰性	45.9（229/499）
	陽性	43.1（31/72）

割合%（達成例数/評価例数）

以上から、ADA は本薬の安全性及び有効性に対して臨床的に重要な影響を及ぼさないことが示唆された。

機構は、以下のように考える。

タンパク製剤である本薬の投与により、抗本薬抗体が発現することが臨床試験で示されており、CD 患者における抗本薬抗体の発現についても、既承認効能・効果と同様の注意喚起をする必要はあるものの、ADA の本薬の安全性及び有効性に対する明確な影響は認められていないことから、新たな注意喚起の必要はない。

7.R.4　臨床的位置付けについて

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

本邦では、既存治療である 5-ASA 製剤、ステロイド、免疫調節薬等で効果不十分な CD 患者には、生物学的製剤（抗 TNFα 抗体〈インフリキシマブ、アダリムマブ〉、抗 $\alpha_4\beta_7$ インテグリン抗体〈ベドリズマブ〉、抗 IL-12/23 p40 抗体〈ウステキヌマブ〉及び抗 IL-23 p19 抗体〈リサンキズマブ〉）、JAK 阻害剤〈ウパダシチニブ〉等が使用されているものの、いずれの治療においても一定の不応例及び不耐例が認められており、異なる作用機序を有する薬剤の必要性は依然として高い。

AMAM 試験の結果から、既存治療（ステロイド、アザチオプリン等）で効果不十分な中等症から重症の活動期 CD に対する本薬の有効性は期待でき（7.R.2 参照）、安全性については臨床上新たに問題となる点は認められなかった（7.R.3 参照）。したがって、本薬は、既存治療で効果不十分な中等症から重症の活動期 CD 患者に対する治療選択肢の一つと位置付けられると考える。

機構は、AMAM 試験の対象患者及び試験成績を踏まえると、本薬は他の生物学的製剤及び JAK 阻害剤と同様に、既存治療（ステロイド、アザチオプリン等）で効果不十分な中等症から重症の活動期 CD 患者に対する治療選択肢の一つになると考える。

7.R.5　効能・効果について

機構は、本薬の効能・効果について、以下のように考える。

AMAM 試験は、treat-through 試験として実施され、導入効果及び維持効果に区分しての統計学的な有効性の検証はされていないものの、既存治療で効果不十分な中等症から重症の活動期 CD に対する本薬の有効性は示され（7.R.2 参照）、得られた有効性を踏まえれば、当該試験及び長期継続投与試験（AMAX 試験）で示された安全性は許容可能と判断できる（7.R.3 参照）。

したがって、本薬点滴静注製剤及び本薬皮下注製剤の効能・効果は、承認申請のとおり、「中等症から重症の活動期クローン病の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）」とすることが妥当である。また、AMAM 試験における選択基準・除外基準を踏まえ、効能・効果に関連する注意において、「過去の治療において、栄養療法及び他の薬物療法（ステロイド、アザチオプリン等）等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与する」旨を注意喚起することが適切と考える。

7.R.6　用法・用量について

7.R.6.1　導入期について

7.R.6.1.1　導入期の用法・用量について

申請者は、導入期の用法・用量について、以下のように説明している。

AMAG 試験の第 1 期（投与 12 週まで）の以下の結果等を踏まえ、国際共同第 III 相試験である AMAM 試験の導入期における本薬の用法・用量は、バイアル製剤における本薬の含量（300 mg/瓶）も考慮し、900 mg を Q4W で 3 回 IV 投与と設定した。

- 第 1 期において、プラセボ群と比較してすべての本薬群（200 mg、600 mg 又は 1,000 mg を Q4W で 3 回 IV 投与）で内視鏡的改善を達成した被験者の割合が高かったこと（表 9）
- 第 1 期における内視鏡的寛解を達成した被験者の割合は、プラセボ群で 1.6%（1/64 例）、本薬 200 mg IV 群で 6.5%（2/31 例）、本薬 600 mg IV 群で 15.6%（5/32 例）及び本薬 1,000 mg IV 群で 20.3%（13/64 例）であり、プラセボ群と比較して高用量の本薬 IV 群（600 mg 及び 1,000 mg）で内視鏡的寛解を達成した被験者の割合が高かったこと
- 有効性及び血清中本薬濃度データを用いた曝露－反応解析の結果、本薬 600 mg の静脈内投与を超える曝露量において有効性が最大化し、当該用量を超える曝露量の範囲では、有効性は概ね一定であることが示唆されたこと（6.2.3 参照）
- 第 1 期における安全性の用量反応解析を実施した結果、明らかな用量反応関係は認められなかったこと（表 10）

その結果、AMAM 試験の導入期において、本薬の臨床的有用性は示されたことから（7.R.2 及び 7.R.3 参照）、導入期における申請用法・用量は、本薬 900 mg を Q4W で 3 回 IV 投与と設定した。

機構は、申請者の説明及び提出された臨床試験成績を踏まえ、導入期における本薬の用法・用量を、900 mg を 0、4 及び 8 週に IV 投与とすることは妥当と判断した。

7.R.6.2　維持期について

7.R.6.2.1　維持期の用法・用量について

申請者は、維持期の用法・用量を以下のように説明している。

AMAG 試験の第 2 期の以下の結果を踏まえ、国際共同第 III 相試験である AMAM 試験における本薬の維持期における用法・用量は、300 mg を 4 週間隔で SC 投与と設定した。

- 本薬 300 mg Q4W SC 群は、本薬 600 mg Q4W IV 群及び 1,000 mg Q4W IV 群と同程度の有効性を示したこと（表 44）

表 44　52 週時点の有効性の結果（AMAG 試験、EHO2 集団）

	本薬					
	200 mg IV 継続群（9 例）	600 mg IV 継続群（9 例）	1,000 mg IV 継続群（23 例）	300 mg SC 群（46 例）	1,000 mg IV（12 週時改善なし）群（30 例）	1,000 mg IV（第 1 期プラセボ）群（59 例）
SES-CD による内視鏡的改善						
達成割合%（例数）[90%信頼区間]	44.4（4）[17.2, 71.7]	77.8（7）[55.0, 100]	56.5（13）[39.5, 73.5]	58.7（27）[46.8, 70.6]	20.0（6）[8.0, 32.0]	42.4（25）[31.8, 53.0]
SES-CD による内視鏡的寛解						
達成割合%（例数）[90%信頼区間]	0.0 [0.0, 0.0]	22.2（2）[0, 45.0]	26.1（6）[11.0, 41.1]	32.6（15）[21.2, 44.0]	13.3（4）[3.1, 23.5]	18.6（11）[10.3, 27.0]
PRO による臨床的寛解						
達成割合%（例数）[90%信頼区間]	77.8（7）[55.0, 100]	55.6（5）[28.3, 82.8]	30.4（7）[14.7, 46.2]	45.7（21）[33.6, 57.7]	36.7（11）[22.2, 51.1]	40.7（24）[30.2, 51.2]

欠測は未達成として補完、90%信頼区間は正規近似に基づいて算出

- 本薬 300 mg Q4W SC 群において、臨床的に意味のある安全性所見は認められなかったこと（表 12）

その結果、AMAM 試験において本薬の臨床的有用性が示されたことから（7.R.2 及び 7.R.3 参照）、維持期における用法・用量は、本薬 300 mg を Q4W で SC 投与と設定した。

機構は、申請者の説明及び提出された臨床試験成績を踏まえ、維持期における用法・用量を、本薬 300 mg を Q4W で SC 投与とすることは妥当と判断した。

7.R.6.2.2　効果減弱時について

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

AMAM 試験における投与群にかかわらず、AMAM 試験から AMAX 試験へ移行した被験者のうち、AMAM 試験の投与 52 週時点で内視鏡的改善が認められなかった被験者は、再導入投与として、非盲検下で本薬 900 mg を Q4W で 3 回 IV 投与を行い、その後本薬 300 mg を Q4W で SC 投与することとされた。その結果は以下のとおりであった。

- AMAM 試験の本薬初回投与後 2～24 週のいずれかの時点で PRO による臨床的改善が認められたものの、52 週時点では臨床的改善が消失した被験者 21 例のうち、9 例（42.9%）において、AMAX 試験の 12 週の再導入投与終了時点で PRO による臨床的改善が認められた。
- AMAM 試験の本薬初回投与後 12 週時点で PRO による臨床的改善が認められたものの、52 週時点では臨床的改善が消失した被験者 10 例のうち、4 例（40.0%）において、AMAX 試験の 12 週の再導入投与終了時点で PRO による臨床的改善が認められた。

中等症から重症の活動期 CD に対する治療選択肢が限られていること、変更後の治療薬剤の不耐や不応の可能性があること等から、本薬の再導入投与により、臨床症状の改善が一度消失した被験者の約 40%で臨床症状の改善が得られたことは、本薬の再導入投与の一定の有効性を示しており、現行の CD 治療において一定の臨床的意義があると考える。

安全性については、AMAX 試験の再導入投与開始から 12 週までの有害事象の概要は表 45 のとおりであり、AMAX 試験の再導入投与開始から 12 週までと AMAM 試験の導入期における本薬群とで臨床上問題となる差異は認められなかった（7.R.3.1.1 参照）。

表 45　再導入時の有害事象の概要
（AMAX 試験、安全性解析対象集団のうち、再導入を受けた被験者）

	全体集団 （418 例）	日本人集団 （9 例）
全有害事象	37.3（156）	22.2（2）
全副作用	8.1（34）	0
死亡	0	0
重篤な有害事象	2.4（10）	0
重篤な副作用	0	0
投与中止に至った有害事象	2.2（9）	0
投与中止に至った副作用	1.0（4）	0

発現割合%（例数）

以上を踏まえ、用法・用量において、本薬 300 mg の Q4W SC 投与中に効果が減弱した場合には、本薬 900 mg を Q4W で 3 回 IV 投与することができる旨を設定した。ただし、2 回以上の再導入に関する臨床試験成績は得られていないことから、再導入後に治療効果が得られなかった場合及び再導入後に治療効果が減弱した場合には、他の治療法への切替えを考慮する旨を用法・用量に関連する注意の項において注意喚起する。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明を踏まえ、本薬 300 mg の Q4W SC 投与による治療中に効果が減弱した場合には、再導入として本薬 900 mg の Q4W で 3 回 IV 投与を可能とすること、また、再導入による治療反応が認められない場合は本薬の投与を中止する旨、及び再導入後に再び効果減弱が認められた場合には他の治療法への切替えを考慮する旨を注意喚起することは妥当と判断した。

7.R.6.3　既存の CD 治療薬との併用について

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

国際共同第 III 相試験（AMAM 試験）において、生物学的製剤及び JAK 阻害剤等の薬剤は、試験期間を通じて併用が禁止されていたため、本薬とこれらの薬剤を併用した際の安全性及び有効性は確立されていないと考える。したがって、これらの薬剤との併用を避ける旨を注意喚起する。一方、AMAM 試験では、ステロイド及び免疫調節薬（アザチオプリン等）との併用は禁止されておらず、約 30%の被験者がステロイドや免疫調節薬を併用していた。ステロイド及び免疫調節薬の併用の有無別の有害事象の発現状況の概要は表 46 のとおりであり、これらの薬剤との併用は、本薬の有効性（7.R.2.1.2 及び 7.R.2.2.2 参照）及び安全性（表 46）に影響を及ぼさなかったことから、ステロイド及び免疫調節薬との併用に係る注意喚起は不要と考える。

表 46　ステロイド又は免疫調節薬の併用の有無別の有害事象の概要（AMAM 試験、安全性解析対象集団）

	ステロイドの併用		免疫調節薬の併用	
	あり（189 例）	なし（441 例）	あり（168 例）	なし（462 例）
全有害事象	76.7（145）	79.4（350）	79.2（133）	78.4（362）
全副作用	30.2（57）	33.6（148）	34.5（58）	31.8（147）
死亡	0	0	0	0
重篤な有害事象	9.0（17）	10.9（48）	8.3（14）	11.0（51）
重篤な副作用	1.1（2）	2.0（9）	2.4（4）	1.5（7）
投与中止に至った有害事象	6.9（13）	4.3（19）	4.8（8）	5.2（24）
投与中止に至った副作用	2.6（5）	2.0（9）	1.8（3）	2.4（11）

割合%（例数）

機構は、申請者の説明は妥当と判断した。

7.R.6.4　維持期の自己投与について

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

AMAX 試験において、AI 製剤又は PFS 製剤を用いた自己投与を行った日本人被験者における有効性、安全性及び PK への自己投与の影響を評価した。12 週までは全例に対して治験実施医療機関で医療従事者により投与が行われ、自己投与することを希望した被験者（27 例）に対しては、トレーニングを実施した上で自己投与が行われた[28)]。被験者は 1 mL 及び 2 mL AI 製剤、又は 1 mL 及び 2 mL PFS 製剤を用いて本薬の皮下への自己投与を行った。AI 製剤を用いた自己投与は 3 回、PFS 製剤を用いた自己投与は最大 21 回可能であった。

有効性について、PRO 又は CDAI による臨床的改善又は臨床的寛解を達成した被験者の割合について、AI 製剤及び PFS 製剤ともに自己投与の前後で大きな変化は認められなかった（表 47）。

表 47　主な有効性の評価項目の自己投与前後の比較
（mITT 集団、自己投与した日本人被験者、AMAX 試験）

		AI 製剤 （10 例）	PFS 製剤 （17 例）
PRO による臨床的寛解	自己投与前	80.0（8）	47.1（8）
	自己投与後	80.0（8）	52.9（9）
PRO による臨床的改善	自己投与前	90.0（9）	82.4（14）
	自己投与後	100（10）	82.4（14）
CDAI による臨床的寛解	自己投与前	100（10）	52.9（9）
	自己投与後	80.0（8）	64.7（11）
CDAI による臨床的改善	自己投与前	100（10）	76.5（13）
	自己投与後	90.0（9）	70.6（12）

割合%（達成例数）

安全性について、自己投与が行われた集団における自己投与実施中の有害事象の発現状況の概要は表 48 のとおりであった。

表 48　自己投与実施中の有害事象の発現状況の概要（mITT 集団、AMAX 試験）

	自己投与集団		
	PFS 製剤 （17 例）	AI 製剤 （10 例）	自己投与全体 （27 例）
全有害事象	52.9（9）	50.0（5）	51.9（14）
全副作用	29.4（5）	10.0（1）	22.2（6）
死亡	0	0	0
重篤な有害事象	17.6（3）	0	11.1（3）
重篤な副作用	5.9（1）	0	3.7（1）
投与中止に至った有害事象	0	0	0
投与中止に至った副作用	0	0	0

割合%（例数）

自己投与実施中に認められた重篤な有害事象は、11.1%（3/27 例：双極性障害、卵巣炎、腸閉塞及び大腸狭窄各 1 例、重複あり）に認められ、そのうち大腸狭窄は副作用とされた。また、医療機器に関する有害事象は認められなかった。

本薬の自己投与中に認められた有害事象の発現状況を踏まえると、本薬の自己投与による安全性上の懸念は認められないと考える。

以上より、AI 製剤又は PFS 製剤を用いた維持期の自己投与による有効性又は安全性に対する明らかな懸念は認められなかった。

[28)] PFS 製剤による自己投与を選択した被験者に対しては、16 週の来院時にトレーニングが行われ、20 週以降自己投与が行われた。AI 製剤による自己投与を選択した被験者に対しては、0、4、8 週の来院時にトレーニングが行われ、16 週以降自己投与が行われた。

機構は、申請者の説明を踏まえ、臨床試験に準じた適切な指導を行えば、本薬自己投与時の有効性及び安全性に特段の問題はないと判断し、本薬の維持期における自己投与について、医師が患者に指導を行い、自己投与可能と判断された場合には許容可能と考える。

7.R.7　製造販売後の検討事項について

申請者は、本薬の製造販売後調査について、以下のように説明している。

本邦において本薬は 2023 年 3 月に「既存治療で効果不十分な中等症から重症の潰瘍性大腸炎」に係る効能・効果で承認されている（用法・用量は、本薬 300 mg の IV 投与（0 週、4 週、8 週）後、本薬 200 mg の Q4W SC 投与）。本邦では、医薬品リスク管理計画に従い、通常の医薬品安全監視活動に加えて、販売開始時より市販直後調査を実施した（調査実施期間：2023 年 6 月 21 日～2023 年 12 月 20 日）。市販直後調査で認められた有害事象及び製造販売後に認められた有害事象はいずれも既知のものであり、UC 患者において新たな安全性上の懸念は認められていないと考える。なお、UC 患者における製造販売後データベース調査（以下、DBR）において、重篤な感染症、肝障害、心血管系事象、及び悪性腫瘍の発現頻度を本薬群と対照群で比較し、評価を行う予定である。

以上より、平成 31 年 3 月 14 日付け薬生薬審発 0314 第 4 号/薬生安発 0304 第 4 号「医薬品の製造販売後調査等の実施計画の策定に関する検討の進め方について」に則り検討した結果、UC に係る本薬の DBR の他に、本承認申請において別途明らかにすべきリサーチクエスチョンはなく、新たな製造販売後調査等の追加の医薬品安全性監視活動を実施する必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。

以下の点を踏まえると、CD の治療のために本薬を提供した際に対象疾患特有の安全性上の問題が発生する可能性は低いと考えることから、CD 患者を対象とした製造販売後調査等の追加の医薬品安全性監視活動を実施する必要はないとした申請者の説明は妥当であり、本薬の CD に係る承認後には、通常の医薬品安全性監視活動を実施し、安全性が懸念されるシグナルが認められた場合には、改めて追加の医薬品安全性監視活動等の必要性を検討することが適切である。

- CD 患者を対象とした AMAM 試験においてプラセボ群と比較し本薬群で重篤な有害事象の発現割合が高い傾向は認められていないこと（7.R.3.1 参照）
- UC 患者対象の本薬の製造販売後において、新たな対応が必要な安全性の問題は認められていないこと
- CD 患者に係る申請用量は、UC に係る用量と比較して高いものの、安全性の用量反応解析を実施した結果、明らかな用量反応関係は認められなかったこと（表 10）
- UC 及び CD は炎症性腸疾患に分類され、病態や治療薬、併用薬等に一定の類似性があること

7.R.8　小児開発について

申請者は、現在、小児 CD 患者を本薬の投与対象とする目的で、2 歳以上の小児の中等症から重症の活動性 CD 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（I6T-MC-AMAY 試験）を実施中である。

機構は、以下のように考える。

小児における CD の罹患状況等を踏まえると、小児の CD 患者を本薬の投与対象に加えるための開発に必要性はあると判断する。

また、「成人を対象とした医薬品の開発期間中に行う小児用医薬品の開発計画の策定について」（令和 6 年 1 月 12 日付け 医薬薬審発 0112 第 3 号）に基づき、本薬の小児の CD に対する開発計画を確認した。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.2）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の既存治療で効果不十分な中等症から重症の活動期クローン病に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目はクローン病における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考える。

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

以上

審査報告（2）

令和 7 年 2 月 20 日

申請品目

［販　売　名］　①オンボー皮下注 200 mg オートインジェクター、②同皮下注 200 mg シリンジ、③同点滴静注 300 mg、④同皮下注 100 mg オートインジェクター、⑤同皮下注 100 mg シリンジ

［一　般　名］　ミリキズマブ（遺伝子組換え）

［申　請　者］　日本イーライリリー株式会社

［申請年月日］　令和 6 年 5 月 31 日

［略語等一覧］

別記のとおり。

1.　審査内容

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

1.1　有効性及び安全性について

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

1.2　効能・効果について

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

機構は、本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意を承認申請時の申請者案と同じく以下のとおりとすることが適切と判断した。

［効能・効果］（今回の申請に関する部分のみ抜粋）

中等症から重症の活動期クローン病の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）

［効能・効果に関連する注意］（今回の申請に関する部分のみ抜粋）

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

1.3　用法・用量について

専門協議において、審査報告（1）に記載した「7.R.6　用法・用量について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、本薬の用法・用量を承認申請時の申請者案と同じく以下のとおりとすることが適切と判断した。また、機構は、及び用法・用量に関連する注意を以下のとおりとすることが適切と判断し、申請者は適切に対応した。

［用法・用量］（今回の申請に関する部分のみ抜粋）

オンボー点滴静注 300 mg：

通常、成人にはミリキズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 900 mg を 4 週間隔で 3 回（初回、4 週、8 週）点滴静注する。

また、ミリキズマブ（遺伝子組換え）皮下投与用製剤による治療中に効果が減弱した場合には、1 回 900 mg を 4 週間隔で 3 回点滴静注することができる。

オンボー皮下注 200 mg オートインジェクター、同皮下注 200 mg シリンジ、同皮下注 100 mg オートインジェクター、同皮下注 100 mg シリンジ：

ミリキズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤による治療終了 4 週後から、通常、成人にはミリキズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 300 mg を 4 週間隔で皮下投与する。

［用法・用量に関連する注意］（今回の申請に関する部分のみ抜粋）

オンボー点滴静注 300 mg：

- 本剤の 3 回目投与の 4 週後にミリキズマブ（遺伝子組換え）皮下投与用製剤の投与を開始すること（皮下投与用製剤による治療の用法及び用量は、ミリキズマブ（遺伝子組換え）皮下投与用製剤の電子添文を参照すること）。本剤による治療開始から 24 週後までに効果が得られない場合には、投与継続の必要性を検討すること。
- ミリキズマブ（遺伝子組換え）皮下投与用製剤による治療中に効果が減弱し、再度の本剤の 3 回投与により治療効果が得られた場合には、3 回目投与の 4 週後から皮下投与用製剤の投与を再開すること。再度の本剤の 3 回投与の 4 週後に治療効果が得られない場合は、本剤の投与を中止し、他の治療法への切替えを考慮すること。また、皮下投与用製剤による治療中に再び効果が減弱した場合には、他の治療法への切替えを考慮すること。皮下投与用製剤による治療中の 2 回目以降の効果減弱時に、本剤を投与した場合の安全性及び有効性を評価する臨床試験は実施していない。

オンボー皮下注 200 mg オートインジェクター、同皮下注 200 mg シリンジ、同皮下注 100 mg オートインジェクター、同皮下注 100 mg シリンジ：

〈効能共通〉

- 100 mg 製剤と 200 mg 製剤の生物学的同等性は示されていない。200 mg 製剤はクローン病のみに使用すること。

〈クローン病〉

- ミリキズマブ（遺伝子組換え）治療開始から 24 週後までに効果が得られない場合には、投与継続の必要性を検討すること。

- 本剤の皮下投与による治療中に効果が減弱し、再度のミリキズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の 3 回投与により治療効果が得られた場合には、3 回目投与の 4 週後から本剤の皮下投与を再開すること（効果減弱時における用法及び用量は、ミリキズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の電子添文を参照すること）。また、本剤の皮下投与による治療中に再び効果が減弱した場合には、他の治療法への切替えを考慮すること。本剤の皮下投与による治療中の 2 回目以降の効果減弱時に、ミリキズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤を投与した場合の安全性及び有効性を評価する臨床試験は実施していない。
- ミリキズマブ（遺伝子組換え）300 mg を投与するために、1 回につき本剤 100 mg 製剤 1 本と本剤 200 mg 製剤 1 本の合計 2 本を任意の順で皮下に投与すること。

1.4 医薬品リスク管理計画について

専門協議において、審査報告（1）に記載した「7.R.7 製造販売後の検討事項について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、本薬の医薬品リスク管理計画について、安全性検討事項（表 49）は現時点では変更しないことが適切と判断した。また、表 50 に示す追加の安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 49　医薬品リスク管理計画における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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

（変更なし）

表 50　医薬品リスク管理計画における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・ 製造販売後データベース調査（潰瘍性大腸炎）	・ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び配布 ・ 患者向け資材の作成及び配布

（変更なし）

2. 審査報告（1）の修正事項

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

頁	行	修正前	修正後
10	表 6	－（2 行 1 列目）	評価項目／スコア
10	表 7	内視鏡的寛解 中央判定の評価者によるスコア判定で SES-CD が 4 以下、ベースラインからの減少が 2 以上で、サブスコアが 1 を超える個別項目がない	内視鏡的寛解 中央判定の評価者によるスコア判定で SES-CD が 4 以下、ベースラインからの減少が 2 以上で、4 つの評価項目のスコアの合計が 1 を超える部位がない

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は残余期間（令和 15 年 3 月 26 日まで）と設定する。

［効能・効果］

オンボー皮下注 200 mg オートインジェクター、同皮下注 200 mg シリンジ：
中等症から重症の活動期クローン病の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）

オンボー点滴静注 300 mg：
中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）
中等症から重症の活動期クローン病の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）

オンボー皮下注 100 mg オートインジェクター、同皮下注 100 mg シリンジ：
中等症から重症の潰瘍性大腸炎の維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）
中等症から重症の活動期クローン病の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）

（下線部追加）

［用法・用量］

オンボー皮下注 200 mg オートインジェクター、同皮下注 200 mg シリンジ：
ミリキズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤による治療終了 4 週後から、通常、成人にはミリキズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 300 mg を 4 週間隔で皮下投与する。

オンボー点滴静注 300 mg：
〈潰瘍性大腸炎〉
通常、成人にはミリキズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 300 mg を 4 週間隔で 3 回（初回、4 週、8 週）点滴静注する。なお、12 週時に効果不十分な場合はさらに 1 回 300 mg を 4 週間隔で 3 回（12 週、16 週、20 週）投与することができる。また、ミリキズマブ（遺伝子組換え）皮下投与用製剤による維持療法中に効果が減弱した場合には、1 回 300 mg を 4 週間隔で 3 回点滴静注することができる。
〈クローン病〉
通常、成人にはミリキズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 900 mg を 4 週間隔で 3 回（初回、4 週、8 週）点滴静注する。また、ミリキズマブ（遺伝子組換え）皮下投与用製剤による治療中に効果が減弱した場合には、1 回 900 mg を 4 週間隔で 3 回点滴静注することができる。

オンボー皮下注 100 mg オートインジェクター、同皮下注 100 mg シリンジ：
〈潰瘍性大腸炎〉
ミリキズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤による導入療法終了 4 週後から、通常、成人にはミリキズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 200 mg を 4 週間隔で皮下投与する。
〈クローン病〉
ミリキズマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤による治療終了 4 週後から、通常、成人にはミリキズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 300 mg を 4 週間隔で皮下投与する。

（下線部追加）

［承 認 条 件］

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

別　記

［略語等一覧］

略語	英語	日本語
ACE	Affinity capture and elution	アフィニティー法による捕捉と溶出
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
AI	Autoinjector	オートインジェクター
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the serum concentration versus time curve	血清中濃度－時間曲線下面積
AUC_{last}	AUC up to the last time point with a measurable serum concentration	投与開始時から最終定量可能時点までの AUC
$AUC_{\tau,ss}$	AUC during a dosing interval at steady state	定常状態の投与間隔における AUC
BMI	Body mass index	体格指数
$C_{avg,ss}$	Average serum concentration under steady state during multiple dosing	定常状態における平均血清中濃度
CD	Crohn’s disease	クローン病
CDAI	Crohn’s disease activity index	クローン病活動度指数
CI	Confidence interval	信頼区間
CL	Clearance	クリアランス
C_{max}	Maximum serum concentration	最高血清中濃度
$C_{max,ss}$	C_{max} at steady state	定常状態における C_{max}
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	－
COVID-19	Coronavirus Disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CPK	Creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
CRP	C-reactive protein	C 反応性タンパク
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
C_{trough}	Trough serum concentration	血清中トラフ濃度
EAIR	Exposure-adjusted incidence rate	曝露量で調整した発現率
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
F	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
FACIT-Fatigue	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue	―
γGTP	γ-Glutamyl transpeptidase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HLT	High lebel terms	高位語
Ht	Hematocrit	ヘマトクリット
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IL	Interleukin	インターロイキン
ITT	Intent-to-treat	－
IV	Intravenous	静脈内
JAK	Janus kinase	ヤヌスキナーゼ
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
mITT	Modified Intent-to-treat	－
NAFLD	Nonalcoholic fatty liver disease	非アルコール性脂肪性肝疾患

NRI	Non-responder imputation	ノンレスポンダー補完法
PAS	Primary analysis set	主要解析対象集団
PFS	Prefilled syringe	プレフィルドシリンジ
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PRO	Patient-reported outcome, 2 of the patient-reported items of the CDAI［stool frequency and abdominal pain］	CDAI の排便回数及び腹痛スコアの 2 項目で定義された患者報告アウトカム
Q4W	Once every 4 weeks	4 週毎
Q8W	Once every 8 weeks	8 週毎
SC	Subcutaneous	皮下
SES-CD	Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease	－
SMQ	Standardized MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
t_{max}	Time to reach maximum serum concentration	最高血清中濃度到達時間
TNF	Tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
UC	Ulcerative colitis	潰瘍性大腸炎
UFAT	Up-front acid treatment	酸での前処理
V	Volume of distribution	分布容積
V2	Volume of distribution for central compartment	中央コンパートメントの分布容積
V3	Volume of distribution for peripheral compartment	末梢コンパートメントの分布容積
アダリムマブ	－	アダリムマブ（遺伝子組換え）
インフリキシマブ	－	インフリキシマブ（遺伝子組換え）
ウステキヌマブ	－	ウステキヌマブ（遺伝子組換え）
機構	－	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
ベドリズマブ	－	ベドリズマブ（遺伝子組換え）
本薬	－	ミリキズマブ（遺伝子組換え）
リサンキズマブ	－	リサンキズマブ（遺伝子組換え）