

審議結果報告書

令和 8 年 8 月 4 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] ステラーラ点滴静注130mg、同皮下注45mgシリンジ、同皮下
注45mgバイアル
[一 般 名] ウステキヌマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] ヤンセンファーマ株式会社
[申請年月日] 令和7年9月5日

[審 議 結 果]

令和8年8月3日に開催された医薬品第一部会において、ステラーラ点滴静注 130mg 及び同皮下注 45mg シリンジの一部変更承認申請並びにステラーラ皮下注 45mg バイアルの承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

ステラーラ皮下注 45mg バイアルは生物由来製品に該当し、製剤は劇薬に該当するとされ、ステラーラ点滴静注 130mg、同皮下注 45mg シリンジ及び同皮下注 45mg バイアルの再審査期間は 10 年とされた。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書の修正表

[販 売 名] ステラーラ点滴静注 130 mg、同皮下注 45 mg シリンジ、同皮下注 45 mg バイアル
[一 般 名] ウステキヌマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] ヤンセンファーマ株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 9 月 5 日

令和 8 年 7 月 16 日付の上記品目の審査報告書について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
別紙 17	23	7.R.3. <u>6</u>	7.R.3. <u>5</u>
別紙 23	2		
別紙 27	17		
別紙 18	19	7.R.3. <u>5</u>	7.R.3. <u>4</u>
別紙 19	16		
別紙 21	9		
別紙 20	12	7.R.3. <u>4</u>	7.R.3. <u>3</u>
別紙 33	28	<u>[承 認 条 件]</u> <u>医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</u>	—

（下線部変更）

以上

審査報告書

令和 8 年 7 月 16 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ステラーラ点滴静注 130 mg、②同皮下注 45 mg シリンジ、③同皮下注 45 mg バイアル
- [一 般 名] ウステキヌマブ（遺伝子組換え）
- [申 請 者] ヤンセンファーマ株式会社
- [申請年月日] 令和 7 年 9 月 5 日
- [剤形・含量] ①1 バイアル中にウステキヌマブ（遺伝子組換え）130 mg を含有する注射剤
②1 シリンジ中にウステキヌマブ（遺伝子組換え）45 mg を含有する注射剤
③1 バイアル中にウステキヌマブ（遺伝子組換え）45 mg を含有する注射剤
- [申 請 区 分] ①②医療用医薬品（6）新用量医薬品
③ 医療用医薬品（6）新用量医薬品、（8）剤形追加に係る医薬品（再審査期間中ではないもの）
- [特 記 事 項] 希少疾病用医薬品（指定番号：（R7 薬）第 713 号、令和 7 年 8 月 29 日付け医薬薬審発 0829 第 1 号）
- [審査担当部] 新薬審査第一部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の既存治療で効果不十分な中等症から重症の活動期クローン病に対する一定の有効性は示され、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。本品目は生物由来製品に該当し、製剤は劇薬に該当すると判断する。

[効能又は効果]

- ① 中等症から重症の活動期クローン病の導入療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）
中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

- ②③既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬、乾癬性関節炎

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

中等症から重症の潰瘍性大腸炎の維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

[用法及び用量]

① クローン病／潰瘍性大腸炎

成人

通常、成人にはウステキヌマブ（遺伝子組換え）として、導入療法の初回に、以下に示す用量を単回点滴静注する。

患者体重／投与量

55 kg 以下／260 mg

55 kg を超える 85 kg 以下／390 mg

85 kg を超える／520 mg

クローン病

小児

通常、2 歳以上の小児にはウステキヌマブ（遺伝子組換え）として、導入療法の初回に、以下に示す用量を単回点滴静注する。

患者体重／投与量

40 kg 未満／250 mg/m²（体表面積）

40 kg 以上 55 kg 以下／260 mg

55 kg を超える 85 kg 以下／390 mg

85 kg を超える／520 mg

②③ 尋常性乾癬及び乾癬性関節炎

通常、成人にはウステキヌマブ（遺伝子組換え）として 1 回 45 mg を皮下投与する。初回投与及びその 4 週後に投与し、以降 12 週間隔で投与する。ただし、効果不十分な場合には 1 回 90 mg を投与することができる。

クローン病／潰瘍性大腸炎

成人

ウステキヌマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤を投与 8 週後に、通常、成人にはウステキヌマブ（遺伝子組換え）として 90 mg を皮下投与し、以降は 12 週間隔で 90 mg を皮下投与する。なお、効果が減弱した場合には、投与間隔を 8 週間に短縮できる。

クローン病

小児

ウステキヌマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤を投与 8 週後に、通常、2 歳以上の小児にはウステキヌマブ（遺伝子組換え）として、体重 40kg 未満では 60 mg/m²（体表面積）、体重 40 kg 以上では 90 mg を皮下投与する。以降は 12 週間隔で体重 40 kg 未満では 60 mg/m²（体表面積）、

(修正反映版)

体重 40 kg 以上では 90 mg を皮下投与する。なお、効果が減弱した場合には、投与間隔を 8 週間に短縮できる。

(下線部追加)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和 8 年 5 月 19 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ステラーラ点滴静注 130 mg、②同皮下注 45 mg シリンジ、③同皮下注 45 mg バイアル

[一 般 名] ウステキヌマブ（遺伝子組換え）

[申 請 者] ヤンセンファーマ株式会社

[申請年月日] 令和 7 年 9 月 5 日

[剤形・含量] ①1 バイアル中にウステキヌマブ（遺伝子組換え）130 mg を含有する注射剤
②1 シリンジ中にウステキヌマブ（遺伝子組換え）45 mg を含有する注射剤
③1 バイアル中にウステキヌマブ（遺伝子組換え）45 mg を含有する注射剤

[申請時の効能・効果]

①中等症から重症の活動期クローン病の導入療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）
中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

②既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬、乾癬性関節炎¹⁾

中等症から重症の活動期クローン病の維持療法（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）

③既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬、乾癬性関節炎

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

(下線部追加)

[申請時の用法・用量]

① クローン病／潰瘍性大腸炎
成人

¹⁾ 「医薬品の効能又は効果等における関節症性乾癬（乾癬性関節炎）の名称の取扱いについて」（令和 5 年 12 月 22 日付け 医薬薬審発 1222 号第 5 号・医薬安発 1222 第 2 号）に基づき、「乾癬性関節炎」に改められた。

通常、成人にはウステキヌマブ（遺伝子組換え）として、導入療法の初回に、以下に示す用量を単回点滴静注する。

患者体重／投与量

55 kg 以下／260 mg

55 kg を超える 85 kg 以下／390 mg

85 kg を超える／520 mg

クローン病

小児

通常、2 歳以上の小児にはウステキヌマブ（遺伝子組換え）として、導入療法の初回に、以下に示す用量を単回点滴静注する。

患者体重／投与量

40 kg 未満／250 mg/m²（体表面積）

40 kg 以上 55 kg 以下／260 mg

55 kg を超える 85 kg 以下／390 mg

85 kg を超える／520 mg

② 尋常性乾癬及び乾癬性関節炎¹⁾

通常、成人にはウステキヌマブ（遺伝子組換え）として 1 回 45 mg を皮下投与する。初回投与及びその 4 週後に投与し、以降 12 週間隔で投与する。ただし、効果不十分な場合には 1 回 90 mg を投与することができる。

クローン病／潰瘍性大腸炎

成人

ウステキヌマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤を投与 8 週後に、通常、成人にはウステキヌマブ（遺伝子組換え）として 90 mg を皮下投与し、以降は 12 週間隔で 90 mg を皮下投与する。なお、効果が減弱した場合には、投与間隔を 8 週間に短縮できる。

クローン病

小児

ウステキヌマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤を投与 8 週後に、通常、2 歳以上で体重 40 kg 未満の小児にはウステキヌマブ（遺伝子組換え）として 60 mg/m²（体表面積）を皮下投与し、2 歳以上で体重 40 kg 以上の小児には 90 mg を皮下投与する。以降は 12 週間隔で体重 40 kg 未満の小児では 60 mg/m²（体表面積）を、体重 40 kg 以上の小児では 90 mg を皮下投与する。なお、効果が減弱した場合には、投与間隔を 8 週間に短縮できる。

③ 尋常性乾癬及び乾癬性関節炎¹⁾

通常、成人にはウステキヌマブ（遺伝子組換え）として 1 回 45 mg を皮下投与する。初回投与及びその 4 週後に投与し、以降 12 週間隔で投与する。ただし、効果不十分な場合には 1 回 90 mg を投与することができる。

クローン病

成人

ウステキヌマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤を投与 8 週後に、通常、成人にはウステキヌマブ（遺伝子組換え）として 90 mg を皮下投与し、以降は 12 週間隔で 90 mg を皮下投与する。なお、効果が減弱した場合には、投与間隔を 8 週間に短縮できる。

小児

ウステキヌマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤を投与 8 週後に、通常、2 歳以上で体重 40 kg 未満の小児にはウステキヌマブ（遺伝子組換え）として 60 mg/m²（体表面積）を皮下投与し、2 歳以上で体重 40 kg 以上の小児には 90 mg を皮下投与する。以降は 12 週間隔で体重 40 kg 未満の小児では 60 mg/m²（体表面積）を、体重 40 kg 以上の小児では 90 mg を皮下投与する。なお、効果が減弱した場合には、投与間隔を 8 週間に短縮できる。

(下線部追加)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	4
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	4
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	5
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	9
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	28
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	28

[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、主に小腸や大腸の消化管粘膜に潰瘍等が生じるが、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得る。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、再燃と寛解を繰り返すが、高度な狭窄や瘻孔、膿瘍等の合併症が生じると、高率に外科的治療が必要となる。

ウステキヌマブ (遺伝子組換え) (本薬) は、ヒトインターロイキン (IL) -12/23を構成するp40サブユニットに対するヒト免疫グロブリンG1κモノクローナル抗体である。CD患者では、腸の抗原提示細胞によるIL-12及びIL-23の分泌が増加しているという報告がある (Gastroenterology 1997; 112: 1169-78、J Leukoc Biol 2011; 89: 597-606)。そのため、本薬は、IL-12及びIL-23の阻害によりヘルパーT細胞やナチュラルキラー細胞等の免疫担当細胞の細胞内シグナル伝達並びにIFN- γ 、IL-17A、IL-17F及びIL-22の分泌を抑制することで、中等症から重症の活動期CDに対する有効性が期待される (J. Immunol 1998; 161: 3143-9、Nat Med. 2007; 13: 26-8等)。

本邦において、ステラーラ皮下注 45 mg シリンジは 2011 年 1 月に「既存治療で効果不十分な下記疾患 尋常性乾癬、関節症性乾癬¹⁾」に係る効能・効果で承認されている。また、2017 年 3 月にステラーラ点滴静注 130 mg が「中等症から重症の活動期クローン病の導入療法 (既存治療で効果不十分な場合に限る)」、ステラーラ皮下注 45 mg シリンジが「中等症から重症の活動期クローン病の維持療法 (既存治療で効果不十分な場合に限る)」に係る効能・効果で承認され、2020 年 3 月にステラーラ点滴静注 130 mg が「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)」、ステラーラ皮下注 45 mg シリンジが「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)」に係る効能・効果で承認されている。

申請者は、小児の中等症から重症の活動期 CD 患者を対象とした国際共同試験を実施し、本薬の有効性及び安全性が確認できたとして、今般、「ステラーラ点滴静注 130 mg、同皮下注 45 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及び「ステラーラ皮下注 45 mg バイアル」の医薬品製造販売承認申請を行った。なお、本薬は、「中等症から重症の活動期クローン病の導入療法及び維持療法 (既存治療で効果不十分な場合に限る)」を予定される効能・効果として、小児に限り令和 7 年 8 月 29 日付で希少疾病用医薬品に指定 (指定番号 (R7 薬) 第 713 号) されている。

本薬は、2026 年 4 月現在、欧米を含む 80 以上の国又は地域で承認されており、CD に係る 2 歳以上の小児に対する用法・用量は、米国及び欧州で承認されている。

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、新用量に係るものであるが、ステラーラ皮下注 45 mg バイアルについては、剤形追加に係る医薬品としても申請されており、品質に係る資料が提出されている。機構において医薬品として品質に係る審査を行った結果、大きな問題は認められなかった。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は、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」は初回承認時に評価済みであることから (「ステラーラ皮下注 45 mg シリンジ審査報告書」〈平成 22 年 11 月 10 日〉参照)、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、新用量に係るものであるが、静脈内投与時及び皮下投与時の非臨床薬物動態は初回承認時に評価済みであることから（「ステラール皮下注 45mg シリンジ審査報告書」〈平成 22 年 11 月 10 日〉参照）、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、新用量に係るものであるが、「毒性試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであることから（「ステラール皮下注 45 mg シリンジ審査報告書」〈平成 22 年 11 月 10 日〉参照）、新たな試験成績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

本申請で主な評価資料とされた CNT01275CRD3004 試験及び CNT01275CRD1001 試験においては、バイアル製剤 (45 mg/0.5 mL、90 mg/1 mL 又は 130 mg/26 mL) 及びプレフィルドシリンジ製剤 (45 mg/0.5 mL 又は 90 mg/1 mL) が用いられ、いずれも市販製剤と同一処方の製剤である。血清中の本薬濃度及び抗本薬抗体は電気化学発光免疫測定法で測定された。血清中本薬濃度の定量下限値は 16.88 ng/mL であった。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2.1-1 及び 2 : 試験番号 CNT01275CRD1001 <2017 年 1 月～2022 年 3 月>)

外国人の 2 歳以上 18 歳未満の中等症から重症の活動期 CD 患者を対象に、無作為化二重盲検試験が実施され、本薬の薬物動態が検討された。

本薬の用法・用量について、体重が 40 kg 未満の患者には 3 mg/kg（低用量群）又は 9 mg/kg（高用量群）、体重が 40 kg 以上の患者には 130 mg（低用量群）又は 390 mg（高用量群）を単回静脈内投与することとされ、8 週後に 2 mg/kg（体重 40 kg 未満）又は 90 mg（体重 40 kg 以上）を皮下投与することとされた。16 週時に長期継続投与期へ移行した患者²⁾には同用量を 8 週間隔で皮下投与することとされた。

薬物動態について、本薬投与開始 0～16 週後の血清中本薬濃度及び長期継続投与期に移行した患者における血清中本薬濃度は、それぞれ表 1 及び表 2 のとおりであった。本薬投与開始 16 週後までの血清中本薬濃度について、低用量群では、体重が 40 kg 未満と 40 kg 以上の患者で概ね同程度であったが、高用量群では、体重が 40 kg 未満の患者は、40 kg 以上の患者と比較して低値となる傾向が認められた。

²⁾ 治験担当医師により本薬の維持投与によるベネフィットが得られていると判断された患者が長期継続投与期に移行可能とされた。16 週時まで試験を完了した 40 例のうち、34 例が長期継続投与期に移行した（低用量群で 18 例、高用量群で 16 例）。

表 1 CD 患者に本薬を投与したときの血清中本薬濃度 (µg/mL)

ベースライン時の体重	用法・用量	0 週 ^{a)}	3 週	6 週	8 週	12 週	16 週 ^{b)}
40 kg 未満	3 mg/kg IV →2 mg/kg SC	50.83±5.83 (9)	7.78±5.30 (9)	2.97±3.19 (9)	1.64±1.90 (9)	4.50±3.08 (8)	1.55±1.42 (8)
	9 mg/kg IV →2 mg/kg SC	147.73±22.69 (8)	15.80±8.70 (8)	5.18±5.34 (8)	2.74±3.26 (7)	3.94±3.21 (7)	1.10±1.44 (6)
40 kg 以上	130 mg IV →90 mg SC	51.54±11.80 (13)	7.55±3.73 (11)	3.00±2.32 (13)	1.50±1.43 (12)	4.33±2.99 (12)	1.40±1.31 (9)
	390 mg IV →90 mg SC	149.37±21.24 (12)	28.99±14.13 (12)	11.91±8.73 (11)	6.05±5.39 (11)	7.26±4.88 (10)	2.41±2.91 (7)

平均値±標準偏差 (評価例数)

a) 投与 1 時間後の血清中本薬濃度、b) C_{trough}表 2 CD 患者に本薬を投与したときの C_{trough} (µg/mL)

ベースライン時の体重	用法・用量	16 週	24 週	32 週	40 週	48 週	56 週	80 週	104 週
40 kg 未満	3 mg/kg IV →2 mg/kg SC	1.55±1.42 (8)	1.42±1.53 (8)	1.41±1.19 (6)	1.93±1.54 (5)	2.50±2.46 (7)	2.45±2.02 (4)	1.23、 3.87 ^{a)}	6.66 ^{a)}
	9 mg/kg IV →2 mg/kg SC	1.10±1.44 (6)	0.94±0.98 (5)	1.31±1.33 (4)	0.93±1.08 (5)	1.03±1.12 (4)	1.07±1.09 (4)	0.00、 0.29 ^{a)}	0.19、 1.12 ^{a)}
40 kg 以上	130 mg IV →90 mg SC	1.75±1.29 (7)	2.46±1.30 (3)	0.00、 2.10 ^{a)}	0.00、 1.09 ^{a)}	1.94±1.96 (3)	0.00、 2.74 ^{a)}	2.24、 3.24 ^{a)}	2.16、 3.65 ^{a)}
	390 mg IV →90 mg SC	2.41±2.91 (7)	2.67±2.23 (8)	3.11±2.56 (5)	2.47±1.76 (4)	0.36、 1.28 ^{a)}	2.90±2.35 (4)	3.42±2.59 (3)	4.11 ^{a)}

平均値±標準偏差 (評価例数)

a) 個別値

抗本薬抗体の発現状況について、免疫原性が評価された 42 例において、16 週時までには抗本薬抗体は認められなかった。長期継続投与期では、免疫原性が評価された患者のうち抗本薬抗体が検出された患者の割合は 2.9% (1/34 例) であり、中和抗体陽性と判定された。

6.2.2 国際共同第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1.1 : 試験番号 CNT01275CRD3004 <2021 年 4 月～2025 年 3 月>)

2 歳以上 18 歳未満の中等症から重症の活動期 CD 患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を評価することを目的に非盲検単群 (導入期) 及び無作為化二重盲検 (維持期) 試験が実施され、本薬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 7.1 参照)。

本薬の用法・用量について、導入期においては、体重 40 kg 未満の患者では 250 mg/m²、体重 40 kg 以上の患者では約 6 mg/kg (体重 55 kg 以下 : 260 mg、体重 55 kg 超 85 kg 以下 : 390 mg、体重 85 kg 超 : 520 mg) を単回静脈内投与することとされた。維持期においては、体重 40 kg 以上の患者では 90 mg を、体重 40 kg 未満の患者では 60 mg/m² を 8 週間隔又は 12 週間隔で皮下投与することとされた。導入期の 8 週時点で臨床的改善が認められた患者は維持期の 8 週目以降に、導入期の 8 週時点で臨床的改善が認められなかった患者のうち、維持期の 8 週目に臨床的改善が認められた患者は維持期の 16 週目以降に効果減弱の基準 (表 13) を満たした場合は、8 週間隔の投与へ変更することとされた³⁾。

導入期における薬物動態について、本薬投与開始 8 週間までの血清中本薬濃度は表 3 のとおりであった。

³⁾ 8 週間隔投与群に割り付けられた患者が効果減弱の基準を満たした場合は、同用法・用量 (8 週間隔投与) で継続投与することとされた。

表 3 CD 患者に本薬を静脈内投与したときの導入期における血清中本薬濃度 (µg/mL)

体重	本薬投与量	0 週 ^{a)}	3 週	6 週	8 週
40 kg 未満	250 mg/m ²	127.3±32.3 (29)	19.5±8.3 (29)	5.7±3.6 (25)	3.0±2.3 (26)
40 kg 以上 55 kg 以下	260 mg	90.6±23.6 (38)	16.5±7.5 (37)	6.4±4.0 (35)	3.5±2.8 (34)
55 kg 超 85 kg 以下	390 mg	112.4±22.8 (31)	22.2±9.6 (29)	9.7±6.2 (28)	5.4±4.4 (28)

平均値±標準偏差 (評価例数)

a) 投与 1 時間後の血清中本薬濃度

また、維持期の 0～44 週時における投与間隔別の血清中本薬濃度は表 4 のとおりであった。

表 4 CD 患者に本薬を皮下投与したときの維持期における血清中本薬濃度 (µg/mL)

投与間隔	0 週	4 週	8 週	12 週	16 週	24 週	32 週	36 週	44 週
Q12W	3.6±3.2 (42)	5.3±3.6 (44)	1.6±1.8 (38)	0.6±0.7 (36)	4.9±2.3 (28)	0.6±0.6 (32)	1.8±1.1 (30)	0.6±0.5 (26)	1.8±1.1 (24)
Q12W→Q8W ^{a)}	6.2 ^{b)}	1.7、8.6 ^{b)}	4.0 ^{b)}	0.0、1.7 ^{b)}	1.3、9.4 ^{b)}	0.0、1.5 ^{b)}	0.2 ^{b)}	0.0 ^{b)}	—
Q8W	4.3±3.7 (41)	5.8±3.7 (43)	2.1±2.3 (41)	5.4±3.8 (36)	2.6±3.2 (33)	2.4±2.5 (30)	2.5±2.3 (31)	5.4±3.1 (27)	6.4±2.9 (25)
Q8W→Q8W	5.3、 12.8 ^{b)}	5.7、 10.3 ^{b)}	3.0±2.0 (3)	3.7、7.0 ^{b)}	1.4 ^{b)}	—	—	—	—

平均値±標準偏差 (評価例数)、—：該当なし

a) 用量調整時点までのデータ、b) 個別値

抗本薬抗体の発現状況について、免疫原性が評価された患者のうち維持期の 44 週目までに抗本薬抗体が検出された患者の割合は 3.0% (3/101 例) であり (日本人集団では 1/6 例)、いずれも中和抗体陽性と判定された。

6.2.3 母集団薬物動態解析 (CTD 5.3.3.5-1)

2 歳以上 18 歳未満の CD 患者を対象とした臨床試験 (CRD1001 試験及び CRD3004 試験) で得られた本薬の薬物動態データ (計 143 例、1,552 測定時点) を用いて母集団薬物動態解析が実施された。18 歳以上の CD 患者で検討された母集団薬物動態モデルが開始モデルとして用いられ、2 歳以上 18 歳未満の CD 患者に適合するよう改良され、最終モデルとされた (使用ソフトウェア: NONMEM Version 7.5)。

2 歳以上 18 歳未満の CD 患者における本薬の薬物動態は、一次吸収及び一次消失過程を含む 2-コンパートメントモデルにより記述された。共変量として、本薬の CL に対して体重、ベースライン時のアルブミン、性別、人種 (アジア人)、抗腫瘍壊死因子薬に対する failure status、ベースライン時の CRP 値及び免疫反応の状態が、V2 に対して体重、ベースライン時のアルブミン及び性別が、Q 及び V3 に対して体重が選択された。CD 患者に本薬を各用法・用量で投与したときの、本薬の薬物動態パラメータの推定値は表 5 のとおりであった。

表 5 CD 患者に本薬を投与したときの薬物動態パラメータ (推定値)

体重	用法・用量		18 歳以上			2 歳以上 18 歳未満		
	導入期 (IV)	維持期 (SC)	AUC _{week10-18} ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$)	AUC _{ss} ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$)	C _{trough,ss} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC _{week10-18} ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$)	AUC _{ss} ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$)	C _{trough,ss} ($\mu\text{g/mL}$)
40 kg 未満	250 mg/m ²	60 mg/m ² Q8W	2,007 [1,287, 2,892]	547 [248, 997]	3.06 [0.68, 8.51]	1,569 [872, 2,260]	317 [141, 635]	1.31 [0.17, 5.72]
		60 mg/m ² Q12W		550 [248, 1,014]	0.95 [0.17, 3.76]		321 [144, 689]	0.37 [0.17, 3.48]
40 kg 以上 55 kg 以下	260 mg	90 mg Q8W	1,562 [1,017, 2,295]	433 [212, 815]	2.55 [0.58, 7.6]	1,019 [600, 1,529]	306 [148, 643]	1.42 [0.17, 6.22]
		90 mg Q12W		436 [215, 839]	0.82 [0.17, 3.56]		311 [150, 682]	0.45 [0.17, 3.72]
55 kg 超 85 kg 以下	390 mg	90 mg Q8W	1,784 [1,153, 2,680]	342 [152, 673]	2.21 [0.53, 6.37]	1,190 [683, 1,708]	245 [109, 506]	1.29 [0.17, 5.3]
		90 mg Q12W		345 [153, 699]	0.78 [0.17, 3.07]		249 [112, 560]	0.44 [0.17, 3.52]
85 kg 超	520 mg	90 mg Q8W	1,766 [1,157, 2,633]	261 [118, 464]	1.79 [0.48, 4.74]	1,144 [664, 1,664]	181 [82, 379]	1.04 [0.17, 4.09]
		90 mg Q12W		265 [119, 490]	0.67 [0.17, 2.45]		185 [85, 426]	0.39 [0.17, 2.75]

中央値 [90%信頼区間]

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 2 歳以上 18 歳未満の日本人 CD 患者における本薬の薬物動態について

申請者は、2 歳以上 18 歳未満の日本人の CD 患者における本薬の薬物動態について、以下のように説明している。

国際共同第 III 相試験 (CRD3004 試験) に組み入れられた日本人患者における導入期及び維持期での血清中本薬濃度は、それぞれ表 6 及び表 7 のとおりであり、日本人患者の症例数は限られているものの、全体集団における血清中本薬濃度 (6.2.2 参照) と大きな違いは認められなかった。

表 6 日本人の CD 患者に本薬を静脈内投与したときの導入期における血清中本薬濃度 ($\mu\text{g/mL}$)

体重	例数	0 週 ^{a)}	3 週	6 週	8 週
40 kg 未満 ^{b)}	3	132.9±20.60	19.7±2.51	3.3±2.88	2.3±0.03
40 kg 以上 ^{c)}	3	73.4±61.97	11.8±3.56	3.1±1.08	1.3±1.14

平均値±標準偏差

a) 投与 1 時間後の血清中本薬濃度、b) 250 mg/m²、c) 260 mg 又は 390 mg を投与表 7 日本人の CD 患者に本薬を皮下投与したときの維持期における血清中本薬濃度 ($\mu\text{g/mL}$)

投与間隔	0 週	4 週	8 週	12 週	16 週	24 週	32 週	36 週	44 週
Q12W	2.27±0.03 (3)	1.96±1.58 (3)	0.75±0.40 (3)	0.12±0.20 (3)	4.50、4.64 ^{a)}	0.00、0.34 ^{a)}	0.97、2.88 ^{a)}	0.34、0.45 ^{a)}	2.51、2.84 ^{a)}
Q8W	1.30±1.19 (3)	2.75±0.79 (3)	0.67±0.44 (3)	1.39、4.16 ^{a)}	1.06 ^{a)}	2.47、2.78 ^{a)}	2.09、2.13 ^{a)}	1.61、6.83 ^{a)}	2.51、8.88 ^{a)}

平均値±標準偏差 (評価例数)

a) 個別値

また、18 歳以上の CD 患者を対象とした第 III 試験 (CRD3001 試験、CRD3002 試験及び CRD3003 試験) における導入期及び維持期での血清中本薬濃度はそれぞれ表 8 及び表 9 のとおりであり、CRD3004 試験において本薬を投与した 2 歳以上 18 歳未満の CD 患者 (6.2.2、表 6 及び表 7 参照) と明確な違いは認められなかった。なお、18 歳以上の CD 患者については、日本人と外国人における本薬の薬物動態に臨床問題となるような大きな差異は認められていない (「ステラール点滴静注 130 mg、ステラール皮下注 45 mg シリンジ審査報告書」〈平成 29 年 1 月 27 日〉参照)。

表 8 18 歳以上の CD 患者に本薬を静脈内投与したときの導入期における血清中本薬濃度 (µg/mL)

体重	本薬投与量	0 週 ^{a)}	3 週	6 週	8 週
55 kg 以下	260 mg	100.7±20.6 (98)	17.1±7.5 (96)	7.5±4.4 (94)	4.4±3.0 (70)
55 kg 超 85 kg 以下	390 mg	127.4±34.7 (263)	26.1±10.7 (263)	11.8±7.2 (260)	7.5±5.1 (220)

平均値±標準偏差 (評価例数)

a) 投与 1 時間後の血清中本薬濃度

表 9 18 歳以上の CD 患者に本薬を皮下投与したときの維持期における血清中本薬濃度 (µg/mL)

投与間隔	4 週	8 週	12 週	16 週	24 週	32 週	36 週	44 週
Q12W	6.4±3.7 (131)	2.5±2.2 (123)	1.4±1.9 (121)	4.8±2.8 (119)	1.2±1.5 (110)	2.2±1.5 (100)	1.5±1.9 (100)	2.6±2.0 (97)
Q8W	6.7±4.1 (129)	2.8±2.6 (126)	5.9±3.4 (113)	2.4±2.0 (112)	2.4±2.0 (108)	2.4±1.9 (101)	6.1±2.9 (99)	6.2±3.1 (95)

平均値±標準偏差 (評価例数)

なお、体重 40 kg 以上の小児患者での血清中本薬濃度は、体重 40 kg 未満の小児及び成人患者と比較して低い傾向が認められたものの (表 6 参照)、体重区分別の有効性及び安全性に問題となる傾向は認められていないことから (7.R.2 及び 7.R.3 参照)、曝露量の差異が臨床において問題となる可能性は低いと考える。

以上より、2 歳以上 18 歳未満の日本人の CD 患者における本薬の薬物動態は、外国人の 2 歳以上 18 歳未満の CD 患者や 18 歳以上の CD 患者と比較して、臨床において問題となる明確な違いはないと考える。

機構は、提出された試験成績等を踏まえ、小児に対する本薬の臨床使用において、薬物動態の観点から有効性及び安全性上問題となるような懸念は認められていないと判断する。なお、CD 患者における本薬の用法・用量については 7.R.5 で検討する。

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

有効性及び安全性の評価資料として、表 10 に示す 1 試験の成績が提出された。

表 10 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 (jRCT 番号)	対象患者	群 (投与例数)	有効性の主要評価項目
国際共同	III	CNT01275CRD3004 (jRCT2031200345)	2 歳以上 18 歳未満 の CD 患者	<導入期> 本薬群 : 101 例 <維持期> 本薬 Q12W 群 : 49 例 本薬 Q8W 群 : 48 例	投与 8 週時の臨床的寛解達成割合

提出された臨床試験の有効性評価に用いられた Pediatric Crohn's disease activity index (PCDAI) スコアは表 11、Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD) スコアは表 12、主な有効性評価項目の効果判定基準は表 13 のとおりであった。

表 11 PCDAI スコア

PCDAI (以下の項目の合計値)	
腹痛	過去 1 週間の腹痛 0: なし、5: 軽度-短時間で、活動は制限されない、 10: 中等度又は重度-連日、長時間にわたり、活動の制限や夜間の症状がある
患者機能、 一般的な健康状態	過去 1 週間の主観的な一般状態 0: 活動の制限無く、良好、5: 年齢に応じた活動の維持がたまに制限され、標準以下、 10: 活動の制限が頻繁にあり、非常に損なわれている
便 (1 日あたり)	過去 1 週間の便の状態及び回数 0: 0~1 回の水様便、血液混入なし、5: 少量の血便で 2 回以上の半有形便又は 0~5 回の液状便、 10: 明らかな血便、6 回以上の水様便又は夜間の下痢
ヘマトクリット (Ht)	10 歳以下男女 0: 33%以上、2.5: 28~32%、5: 28%未満 11 歳以上 19 歳以下女子 0: 34%以上、2.5: 29~33%、5: 29%未満 11 歳以上 15 歳未満男子 0: 35%以上、2.5: 30~34%、5: 30%未満 15 歳以上 19 歳以下男子 0: 37%以上、2.5: 32~36%、5: 32%未満
血沈	0: 20 mm/時未満、2.5: 20 mm/時以上 50 mm/時以下、5: 50 mm/時超
アルブミン	0: 3.5 g/dL 以上、5: 3.1~3.4 g/dL、10: 3.0 g/dL 以下
体重変化	0: 増加又は意図的な体重維持/減少、5: 意図していない体重の不変又は 1~9%の体重減少、 10: 10%以上の体重減少
身長変化	診断時 ^{a)} 0: 1 本未満の遷移、5: 1 本以上 2 本未満の遷移、10: 2 本以上の遷移 観察時 0: 成長速度が-1SD 以下、5: 成長速度が-2SD 超-1SD 未満、10: 成長速度が-2SD 以下
腹部所見	0: 圧痛なし、腫瘤なし、5: 圧痛あり又は圧痛を伴わない腫瘤あり、 10: 腫瘤あり、筋性防御、明らかな腫瘤あり
肛門周辺病変	0: なし、無症候性皮垂、5: 1~2 個の無痛性の瘻孔、乏しい排液、圧痛なし 10: 活動性の瘻孔、排液、圧痛、又は膿瘍
腸管外合併症	評価時点で認められている下記項目の数 a) 過去 1 週間の 38.5℃以上の発熱が 3 日以上、b) 明らかな関節炎、c) ぶどう膜炎、d) 結節性紅斑、e) 壊疽性膿皮症 0: 0 個、5: 1 個、10: 2 個以上

a) 成長曲線において、3、5、10、25、50、75、90、95、97 パーセンタイルの各曲線を発症前と比較して何本遷移（減少）したかで評価する。

表 12 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				
	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 13 効果判定基準

評価	定義
臨床的寛解	PCDAI スコアが 10 以下
臨床的改善	PCDAI スコアがベースラインから 12.5 以上減少し、かつ PCDAI スコアが 30 以下
内視鏡的改善	ベースラインで SES-CD スコア (表 12) が 3 以上の参加者において、ベースラインから 50%以上減少又は SES-CD スコアが 2 以下に減少
ステロイドフリー寛解	評価時点で 90 日間以上副腎皮質ステロイド不使用かつ寛解状態
効果減弱	以下の①及び②を満たす ①少なくとも 7 日の間隔をおいた 2 回の連続来院時に、寛解導入奏効例では投与 8 週時、遅延寛解導入奏効例では投与 16 週時の PCDAI スコアから 12.5 を超える増加、又は寛解導入奏効例では投与 8 週時、遅延寛解導入奏効例では投与 16 週時の sPCDAI スコア ^{a)} を 10 以上上回る増加が認められる ②少なくとも 7 日間の間隔をおいた 2 回の連続来院時に、PCDAI スコアが 30 を超える、又は sPCDAI スコアが 30 を超える

a) PCDAI の項目 (表 11) のうち、6 つの項目 (腹痛、患者機能/全身状態、便、体重変化、腹部所見、腸管外合併症) の合計スコア

7.1 国際共同第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1.1 :試験番号 CNT01275CRD3004 :2021 年 4 月～2025 年 3 月)

2 歳以上 18 歳未満の CD 患者 (表 14) (目標参加者数 : 90 例⁴⁾ (体重 40 kg 未満の患者 24 例以上、そのうち体重 30 kg 未満の患者 5 例以上)) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験 (維持期は無作為化二重盲検) が、海外 8 カ国 29 施設及び国内 9 施設で実施された。

表 14 主な選択・除外基準

<主な選択基準>

- ・2 歳以上 18 歳未満
- ・PCDAI スコアが 30 超
- ・SES-CD スコアが 3 以上 (狭窄又は腸管前処置の不備により潰瘍を評価できない場合は、CRP が 0.3 mg/dL 若しくは 3.0 mg/L 超、又は糞便中カルプロテクチンが 250 mg/kg 若しくは 250 µg/g 以上)
- ・少なくとも下記の 1 剤について、効果不十分又は不耐
 - ・副腎皮質ステロイド : プレドニゾン換算 1.0 mg/kg/日以上 40 mg/日以下を 2 週間投与、又はブデソニド 9 mg/日以上若しくはベクロメタゾン 5 mg/日以上を 4 週間以上投与
 - ・免疫調節剤 : アザチオプリン 2.0 mg/kg/日以上、6-MP 1 mg/kg/日以上又は MTX 10 mg/m² (25 mg まで) /週以上のいずれかを 3 カ月以上投与
 - ・生物学的製剤 : インフリキシマブ (遺伝子組換え)、アダリムマブ (遺伝子組換え)、セルトリズマブ ペゴル (遺伝子組換え) 又はベドリズマブ (遺伝子組換え) のいずれかによる導入療法を実施
- ・経口のアミノサリチル酸製剤を投与中の場合、少なくとも治験薬投与の 2 週間以上前から用量が一定又は投与中止
- ・副腎皮質ステロイドを投与中の場合、少なくとも治験薬投与の 2 週間以上前から用量が一定 (プレドニゾン換算 1.5 mg/kg/日以下 40 mg/日以下) 又は投与中止
- ・免疫調節薬を投与中の場合、少なくとも治験薬投与の 4 週間以上前から用量が一定 (かつ少なくとも治験薬投与の 12 週間以上前から投与が開始) 又は投与中止

<主な除外基準>

- ・症候性狭窄、狭窄、短腸症候群等のクローン病の合併症、又は手術を必要とすると予想されるその他の症状を有する

本試験は、最長 6 週間のスクリーニング期間、8 週間の導入期、44 週間の維持期から構成された。

用法・用量は、導入期は表 15 の用量を単回静脈内投与、投与 8 週以降の維持期は表 15 の用量を Q8W 又は Q12W で皮下投与することとされた。

表 15 体重別の用量

体重	導入期	維持期
40 kg 未満	250 mg/m ² (体表面積)	60 mg/m ² (体表面積)
40 kg 以上 55 kg 以下	260 mg	90 mg
55 kg 超 85 kg 以下	390 mg	
85 kg 超	520 mg	

導入期において組み入れられた 101 例 (日本人 6 例) 全例に治験薬が投与され、導入期の FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。

導入期の治験中止例は、1 例であり、中止理由は保護者による同意撤回であった。

維持期において無作為化された 97 例⁵⁾ (Q12W 群 49 例 (日本人 3 例)、Q8W 群 48 例 (日本人 3 例)) 全例に治験薬が投与され、維持期の安全性解析対象集団とされた。

維持期の治験中止例は、10 例 (Q12W 群 7 例、Q8W 群 3 例) であり、中止理由は、保護者による同意撤回 3 例 (Q12W 群 1 例、Q8W 群 2 例)、追跡不能 2 例 (Q12W 群)、治験不適合 1 例 (Q12W 群)、治験担当医師の判断 1 例 (Q12W 群)、別の治験への登録 1 例 (Q12W 群)、有効性の欠如 1 例 (Q8W 群)、代替治療への移行 1 例 (Q12W 群) であった。

⁴⁾ 統計学的な仮説に基づく設定ではなく、試験の実施可能性に基づき設定された。本剤の成人を対象とした臨床試験 (CRD3001 試験、CRD3002 試験) 成績を参考に、主要評価項目である投与 8 週時の臨床的寛解達成割合について 22.8% と仮定した場合、参加者数 90 例のもとでは、主要評価項目の達成割合の推定精度 (95%信頼区間の半値幅) は 8.7% であった。

⁵⁾ 導入期に組み入れられた 101 例のうち、4 例 (有害事象 3 例及びその他 1 例) を除く 97 例が無作為化された。無作為化の層別因子は、導入期 8 週時の臨床的改善の有無、体重 (40 kg 未満/以上) とされた。

有効性について、主要評価項目である「投与 8 週時の臨床的寛解達成割合⁶⁾」[95%信頼区間⁷⁾]は 46.5 [37.1, 56.2] % (47/101 例) であった。

安全性について、導入期の有害事象の発現割合は、62.4% (63/101 例) であり、5%以上に認められた有害事象は上気道感染 (12.9% <13/101 例)、貧血 (8.9% <9/101 例)、頭痛 (6.9% <7/101 例) 及び悪心 (5.9% <6/101 例) であった。副作用の発現割合は 7.9% (8/101 例) であり、2 例以上に認められた副作用は頭痛 (2.0% <2/101 例) 及び嘔吐 (2.0% <2/101 例) であった。

死亡は認められなかった。重篤な有害事象の発現割合は、3.0% (3/101 例：腎結石症、ウイルス感染及び輸注関連過敏反応各 1 例) であり、輸注関連過敏反応 1 例は重篤な副作用とされたものの、転帰は回復であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、3.0% (3/101 例：狭心症、頻脈、クローン病、輸注関連過敏反応、呼吸困難、頻呼吸、高血圧及び蒼白各 1 例〈重複あり〉) であった。治験薬の投与中止に至った副作用は 2.0% (2/101 例：狭心症、頻脈、輸注関連過敏反応、呼吸困難、高血圧及び蒼白各 1 例〈重複あり〉) であったものの、転帰はいずれも回復であった。

維持期の有害事象の発現割合は、Q12W 群で 89.8% (44/49 例)、Q8W 群で 83.3% (40/48 例) であり、いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象は表 16 のとおりであった。副作用の発現割合は Q12W 群で 4.1% (2/49 例)、Q8W 群で 2.1% (1/48 例) であり、2 例以上に認められた副作用はなかった。

表 16 維持期のいずれかの群で 5%以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

	Q12W 群 (49 例)	Q8W 群 (48 例)		Q12W 群 (49 例)	Q8W 群 (48 例)
全有害事象	89.8 (44)	83.3 (40)	腹痛	6.1 (3)	6.3 (3)
クローン病	34.7 (17)	39.6 (19)	下痢	4.1 (2)	6.3 (3)
COVID-19	14.3 (7)	16.7 (8)	鉄欠乏性貧血	2.0 (1)	6.3 (3)
上気道感染	32.7 (16)	14.6 (7)	ビタミン D 減少	0	6.3 (3)
上咽頭炎	14.3 (7)	10.4 (5)	口腔咽頭痛	8.2 (4)	4.2 (2)
貧血	14.3 (7)	10.4 (5)	鼻炎	6.1 (3)	4.2 (2)
頭痛	8.2 (4)	10.4 (5)	発熱	8.2 (4)	2.1 (1)
関節痛	10.2 (5)	8.3 (4)	悪心	6.1 (3)	2.1 (1)
咳嗽	2.0 (1)	8.3 (4)	嘔吐	6.1 (3)	2.1 (1)

発現割合% (例数)、MedDRA/J ver. 27.1

死亡は認められなかった。重篤な有害事象の発現割合は、Q12W 群で 12.2% (6/49 例：クローン病 4 例、COVID-19、ウイルス性気道感染、ストーマ部分泌及び自殺企図各 1 例〈重複あり〉)、Q8W 群で 14.6% (7/48 例：クローン病、痔瘻、アエロモナス感染、鎖骨骨折、貧血、肝酵素上昇、失神及び口腔咽頭痛各 1 例〈重複あり〉) であったものの、重篤な副作用は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、Q12W 群で 6.1% (3/49 例：クローン病 3 例)、Q8W 群で 4.2% (2/48 例：クローン病 2 例) であったものの、治験薬の投与中止に至った副作用は認められなかった。

⁶⁾ PCDAI スコアの 5 つのコンポーネント (①腹痛、患者機能/②ヘマトクリット、血沈、アルブミン/③体重変化、身長変化/④腹部所見・肛門周辺病変/⑤腸管外合併症) のうち、すべてのサブスコアが利用可能であるコンポーネントの数が 3 つ以上の場合は、欠測となったサブスコアについて直近の評価時点の値で補完、2 つ以下の場合は PCDAI の合計スコアを欠測とした。

中間事象 (CD に関連する手術の実施、有効性の欠如又は CD の悪化による中止、禁止された治療の変更) を発現した患者は主要評価項目の未達成例と判定された。中間事象 (COVID-19 に関連する理由 (感染以外) による中止) については、中止以降の PCDAI スコアは欠測として取り扱った。その他の理由による中止例、上記中間事象以外の事由による PCDAI スコアを欠測した患者については、主要評価項目の未達成例として判定された。

⁷⁾ 95%信頼区間は Wilson スコア法により算出された (以降同様)。

日本人集団における導入期の有害事象の発現割合は、33.3% (2/6 例) であり、2 例以上に認められた有害事象はなかった。副作用の発現割合は 16.7% (1/6 例) であり、2 例以上に認められた副作用はなかった。死亡、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

維持期の有害事象の発現割合は、Q12W 群で 100% (3/3 例)、Q8W 群で 66.7% (2/3 例) であり、いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は COVID-19 (Q12W 群 33.3% (1/3 例)、Q8W 群 66.7% (2/3 例))、上咽頭炎 (Q12W 群 66.7% (2/3 例))、上気道感染 (Q12W 群 66.7% (2/3 例))、クローン病 (Q12W 群 66.7% (2/3 例)) であった。副作用の発現割合は Q12W 群で 33.3% (1/3 例)、Q8W 群で 0% (0/3 例) であり、2 例以上に認められた副作用はなかった。死亡は認められなかった。重篤な有害事象の発現割合は、Q12W 群で 33.3% (1/3 例：クローン病 1 例)、Q8W 群で 0% (0/3 例) であったものの、重篤な副作用は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、Q12W 群で 33.3% (1/3 例：クローン病 1 例)、Q8W 群で 0% (0/3 例) であったものの、治験薬の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 試験実施計画について

申請者は、小児の CD 患者を対象とした CRD3004 試験を国際共同試験として実施したこと、対照群を設定しなかったこと、並びに有効性及び安全性の評価方法の適切性について、以下のように説明している。

CD に係る外因性民族的要因について、CD の診断に国内外差はなく、試験計画時点の実臨床における治療についても国内外で概ね同様であった (『潰瘍性大腸炎・クローン病 診断基準・治療指針 令和 6 年度改訂版 (令和 7 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 6 年度分担研究報告書)。また、CD に係る内因性民族的要因について、日本人及び外国人の CD 患者における本薬の薬物動態に臨床上問題となるような大きな差異は認められなかった (6.R.1 参照)。以上を踏まえ、CRD3004 試験を国際共同試験として実施した。

CRD3004 試験をプラセボ対照試験として本薬の有効性を検証するために必要な参加者数は 348 例⁸⁾ であり、組入れに少なくとも約 8.6 年かかると想定されたことから、実施可能性等を考慮して CRD3004 試験では対照群を設定しなかった。また、CRD3004 試験で対照群を設定しない場合でも、CD の病態生理及び臨床症状は小児と成人で概ね同様であること (Arch Dis Child 2017; 102: 952-7、Gastroenterology 2008; 135: 1114-22 等)、成人の CD の評価に広く用いられている CDAI と小児の CD の評価に広く用いられている PCDAI は、評価項目に違いはあるものの、CD に対する臨床評価として実質的な違いはないこと (Gastroenterology 1999; 116: 527-31) を踏まえると、成人を対象に CDAI を用いた臨床的寛解に基づき有効性を評価した臨床試験 (CRD3001 試験、CRD3002 試験及び CRD3003 試験) と、小児を対象に PCDAI を用いた臨床的寛解に基づき有効性を評価した臨床試験 (CRD3004 試験) の成績を比較することで、小児の CD に対する本薬の有効性及び安全性は評価可能と考えた。

機構は、申請者の説明を踏まえると、CRD3004 試験を国際共同試験として実施したことは妥当であり、CRD3004 試験で対照群を設定しなかったことはやむを得なかったと考える。非対照試験である CRD3004

⁸⁾ 主要評価項目である 8 週時の臨床的寛解達成割合について、プラセボ群で 11.0%、本薬群で 22.8%と仮定し、有意水準両側 5%のもとで検出力を 80%確保するために必要な参加者数は、プラセボ群と本薬群の割付比を 1:1 としたとき、348 例 (各群 174 例) と算出された。

試験の成績のみに基づき、小児患者に対する本薬の有効性及び安全性を評価することには限界があるものの、小児の CD の病態と類似した成人の CD 患者を対象とした第 III 相試験 (CRD3001 試験、CRD3002 試験及び CRD3003 試験) の成績と比較することで、小児患者に対する本薬の有効性及び安全性を一定程度推測することは可能と考える。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 導入期について

7.R.2.1.1 主要評価項目等の結果について

申請者は、CRD3004 試験の導入期の主要評価項目及び主な副次評価項目の結果について、以下のよう

に説明している。

CRD3004 試験の主要評価項目である「投与 8 週時の臨床的寛解達成割合」の結果は表 17 のとおりであった。CRD3004 試験の導入期において、本薬の有効性の判断基準は設定されていなかったものの、事前に規定された比較解析⁹⁾の結果、CRD3004 試験の全体集団における投与 8 週時の臨床的寛解達成割合の 95%信頼区間の下限値は、成人の CD 患者を対象に本薬の有効性を検討した第 III 相試験 (CRD3001 試験及び CRD3002 試験) の併合集団のプラセボ群における投与 8 週時の臨床的寛解達成割合の 95%信頼区間の上限値を上回っていた。また、CRD3004 試験の日本人集団における投与 8 週時の臨床的寛解達成割合について、少数例ではあるものの、全体集団と同様の傾向が認められた。

表 17 投与 8 週時の臨床的寛解達成割合 (FAS)

	CRD3004 試験		<参考>CRD3001 試験 ^{a)}		<参考>CRD3002 試験 ^{b)}		<参考>成人併合 (CRD3001 試験及び CRD3002 試験)	
	全体集団 (101 例)	日本人集団 (6 例)	プラセボ群 (247 例)	本薬 約 6 mg/kg 群 (249 例)	プラセボ群 (209 例)	本薬 約 6 mg/kg 群 (209 例)	プラセボ群 (456 例)	本薬 約 6 mg/kg 群 (458 例)
投与 8 週時の 臨床的寛解達成割合	46.5 (47) [37.1, 56.2]	33.3 (2) [9.7, 70.0]	7.3 (18) [4.7, 11.2]	20.9 (52) [16.3, 26.4]	19.6 (41) [14.8, 25.5]	40.2 (84) [33.8, 47.0]	12.9 (59) [10.2, 16.3]	29.7 (136) [25.7, 34.0]

達成割合% (例数) [95%信頼区間]

- a) 18 歳以上で、抗 TNF 製剤で効果不十分又は忍容性のない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。CDAI に基づき臨床的寛解を評価
- b) 18 歳以上で、ステロイド又は免疫調節薬 (アザチオプリン、6-MP、MTX) で効果不十分又は忍容性のない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。CDAI に基づき臨床的寛解を評価

CRD3004 試験の主な副次評価項目の結果は、表 18 のとおりであった。CRD3004 試験の日本人集団について、いずれの評価項目でもそれぞれ全体集団と同様の傾向が認められた。

表 18 主な副次評価項目の結果 (FAS)

	CRD3004 試験	
	全体集団 (101 例)	日本人集団 (6 例)
投与 8 週時の臨床的改善の達成割合	84.2 (85/101) [75.8, 90.0]	50.0 (3/6) [18.8, 81.2]
ベースラインの SES-CD スコア 3 以上の参加者における投与 16 週時の内視鏡的改善達成割合	36.2 (34/94) [27.2, 46.2]	50.0 (3/6) [18.8, 81.2]

達成割合% (達成例数/評価例数) [95%信頼区間]

以上より、CRD3004 試験の主要評価項目及び主な副次評価項目の結果に基づき、小児の中等症から重症の CD 患者の導入期における本薬の有効性は期待できると考える。

⁹⁾ 本邦向けの統計解析計画書において、CRD3004 試験の主要評価項目及び主な副次評価項目について、CRD3001 試験及び CRD3002 試験のプラセボ群を併合した集団の結果と記述的に比較することが事前に規定された。

7.R.2.1.2 患者背景別の有効性について

申請者は、CRD3004 試験の導入期の患者背景別の有効性について、以下のように説明している。

CRD3004 試験における主な患者背景別の「投与 8 週時の臨床的寛解達成割合」は表 19 のとおりであり、一部の部分集団では症例数が限られるものの、集団間で傾向が大きく異なる患者背景因子は認められず、いずれの部分集団についても本薬の有効性が期待できると考える。

表 19 患者背景別の臨床的寛解達成割合 (FAS)

		投与 8 週時の 臨床的寛解達成割合 本薬群 (101 例)
性	男性	55.0 (33/60)
	女性	34.1 (14/41)
年齢	12 歳未満	65.0 (13/20)
	12 歳以上	42.0 (34/81)
体重	40 kg 未満	37.9 (11/29)
	40 kg 以上	50.0 (36/72)
ベースラインの PCDAI スコア	40 以下	43.9 (25/57)
	40 超	50.0 (22/44)
Biologic failure ^{a)}	Biologic failure	31.6 (18/57)
	Non-biologic failure	65.9 (29/44)
5-ASA の併用	あり	59.4 (19/32)
	なし	40.6 (28/69)
経口コルチコステロイドの併用	あり	52.0 (13/25)
	なし	44.7 (34/76)
免疫調節薬の併用	あり	44.2 (19/43)
	なし	48.3 (28/58)

達成割合% (達成例数/評価例数)

a) 生物学的製剤の投与を過去に受け、治療反応がなかった患者 (一次無効)、
初期に生物学的製剤で効果が得られたもののその後効果が消失した患者
(二次無効) 又は忍容性がなかった患者

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。

CRD3004 試験は非対照試験であり、本薬の有効性の判断基準は設定されていなかったことから、有効性の評価には限界があるものの、以下の点を踏まえると、小児の既存治療で効果不十分な中等度から重症の CD 患者の導入期において本薬の一定の有効性が認められ、日本人患者においても本薬の導入期の有効性は期待できると判断した。

- CRD3004 試験の導入期の主要評価項目である投与 8 週時の臨床的寛解達成割合は、成人の CD 患者を対象とした第 III 相試験 (CRD3001 試験及び CRD3002 試験) の併合集団のプラセボ群より高い傾向が認められ、本薬群と同程度であったこと (表 17)
- 臨床的に重要と考えられる主な副次評価項目において、主要評価項目と同様の傾向が認められたこと (表 18)
- 患者背景別の結果について、症例数の少ない部分集団もあり結果解釈に限界はあるものの、いずれの集団でも全体集団の結果と同様の傾向が認められたこと (表 19)

7.R.2.2 維持期について

7.R.2.2.1 主な副次評価項目の結果について

申請者は、CRD3004 試験の維持期の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。

CRD3004 試験の維持期の有効性評価項目である「投与 8 週時に臨床的改善を達成した参加者における投与 52 週時の臨床的寛解達成割合」の結果は表 20 のとおりであった。維持期における本薬の有効性の

判断基準は設定していなかったものの、Q12W 群及び Q8W 群のいずれの群においても成人の CD 患者を対象とした第 III 相試験の主要評価項目の結果と同程度であった。また、CRD3004 試験の日本人集団の投与 52 週時の臨床的寛解達成割合について、全体集団と同様の傾向が認められた。

表 20 投与 52 週時の臨床的寛解達成割合 (FAS かつ投与 8 週時に臨床的改善を達成した参加者)

	CRD3004 試験				<参考>CRD3003 試験 ^{a)}		
	全体集団		日本人集団		全体集団		
	Q12W 群 (44 例)	Q8W 群 (41 例)	Q12W 群 (1 例)	Q8W 群 (2 例)	プラセボ群 (131 例)	Q12W 群 (129 例)	Q8W 群 (128 例)
投与 52 週時 ^{b)} の 臨床的寛解達成割合	59.1 (26) [44.4, 72.3]	48.8 (20) [34.3, 63.5]	100 (1) [20.7, 100]	100 (2) [34.2, 100]	35.9 (47) [28.2, 44.4]	48.8 (63) [40.4, 57.4]	53.1 (68) [44.5, 61.6]

達成割合% (例数) [95%信頼区間]

a) CRD3001 試験又は CRD3002 試験を終了した CD 患者を対象とした国際共同第 III 相試験

b) CRD3003 試験は導入試験 (CRD3001 試験又は CRD3002 試験) と合わせて 52 週時点

CRD3004 試験のその他の主な副次評価項目の結果は、表 21 のとおりであった。CRD3004 試験の日本人集団について、いずれの評価項目でもそれぞれ全体集団と同様の傾向が認められた。

表 21 主な副次評価項目の結果 (FAS かつ投与 8 週時に臨床的改善を達成した参加者)

	全体集団		日本人集団	
	Q12W 群 (44 例)	Q8W 群 (41 例)	Q12W 群 (1 例)	Q8W 群 (2 例)
投与 52 週時の臨床的改善達成割合	63.6 (28/44) [48.9, 76.2]	56.1 (23/41) [41.0, 70.1]	100 (1/1) [20.7, 100]	100 (2/2) [34.2, 100]
ペースラインの SES-CD スコア 3 以上の参加者における投 与 52 週時の内視鏡的改善達成割合	30.2 (13/43) [18.6, 45.1]	25.0 (10/40) [14.2, 40.2]	100 (1/1) [20.7, 100]	50.0 (1/2) [9.5, 90.5]
投与 52 週時のステロイドフリー寛解達成割合	59.1 (26/44) [44.4, 72.3]	46.3 (19/41) [32.1, 61.3]	100 (1/1) [20.7, 100]	100 (2/2) [34.2, 100]

達成割合% (達成例数/評価例数) [95%信頼区間]

以上より、CRD3004 試験の主な副次評価項目の結果に基づき、小児の中等症から重症の CD 患者の維持期における本薬の有効性は期待できると考える。

7.R.2.2.2 患者背景別の有効性について

申請者は、CRD3004 試験の維持期の患者背景別の有効性について、以下のように説明している。

CRD3004 試験における主な患者背景別の「投与 8 週時に臨床的改善を達成した参加者における投与 52 週時の臨床的寛解達成割合」は表 22 のとおりであり、一部の部分集団では症例数が限られるものの、特定の集団間で傾向が大きく異なる患者背景因子は認められず、いずれの部分集団についても本薬の有効性が期待できると考える。

表 22 患者背景別の臨床的寛解達成割合 (FAS かつ投与 8 週時に臨床的改善を達成した参加者)

		投与 52 週時の臨床的寛解達成割合	
		Q12W 群 (44 例)	Q8W 群 (41 例)
性	男性	60.0 (15/25)	51.9 (14/27)
	女性	57.9 (11/19)	42.9 (6/14)
年齢	12 歳未満	54.5 (6/11)	66.7 (4/6)
	12 歳以上	60.6 (20/33)	45.7 (16/35)
体重	40 kg 未満	40.0 (4/10)	54.5 (6/11)
	40 kg 以上	64.7 (22/34)	46.7 (14/30)
ベースラインの PCDAI スコア	40 以下	72.0 (18/25)	54.5 (12/22)
	40 超	42.1 (8/19)	42.1 (8/19)
Biologic failure ^{a)}	Biologic failure	45.0 (9/20)	36.0 (9/25)
	Non-biologic failure	70.8 (17/24)	68.8 (11/16)
5-ASA の併用	あり	73.3 (11/15)	73.3 (11/15)
	なし	51.7 (15/29)	34.6 (9/26)
経口コルチコステ ロイドの併用	あり	75.0 (6/8)	54.5 (6/11)
	なし	55.6 (20/36)	46.7 (14/30)
免疫調節薬の併用	あり	75.0 (15/20)	37.5 (6/16)
	なし	45.8 (11/24)	56.0 (14/25)

達成割合% (達成例数/評価例数)

a) 生物学的製剤の投与を過去に受け、治療反応がなかった患者 (一次無効)、初期に生物学的製剤で効果が得られたもののその後効果が消失した患者 (二次無効) 又は忍容性がなかった患者

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

CRD3004 試験は非対照試験であり、本薬の有効性の判断基準は設定されていなかったことから、有効性の評価には限界があるものの、以下の点を踏まえると、小児の既存治療で効果不十分な中等度から重症の CD 患者の維持期において本薬の Q12W 及び Q8W 投与の一定の有効性が認められ、日本人患者においても本薬の維持期の有効性は期待できると判断した。

- CRD3004 試験の維持期の有効性評価項目である投与 8 週時に臨床的改善を達成した治験参加者における投与 52 週時の臨床的寛解達成割合は、Q12W 群及び Q8W 群のいずれの群においても成人の CD 患者を対象とした第 III 相試験 (CRD3003 試験) のプラセボ群より高い傾向が認められ、CRD3003 試験の本薬群と同程度であったこと (表 20)
- 臨床的に重要と考えられる他の主な副次評価項目において、主要評価項目と同様の傾向が認められたこと (表 21)
- CRD3004 試験の日本人集団の結果においても、全体集団と同様の傾向が認められたこと (表 20 及び表 21)
- 患者背景別の結果について、症例数が少ない検討もあり解釈に限界はあるものの、いずれの集団でも全体集団の結果と同様の傾向が認められたこと (表 22)

7.R.3 安全性について

機構は、7.R.3.1～7.R.3.6 の検討から、CRD3004 試験で認められた本薬の有効性 (7.R.2 参照) を踏まえると、成人と同様に感染症の発現に注意した上で、本薬についての十分な知識と CD に関する十分な知識・経験をもつ医師が使用するのであれば、小児の CD 患者における本薬の安全性は管理可能と考える。

7.R.3.1 導入期について

申請者は CRD3004 試験における導入期の安全性について、以下のように説明している。

CRD3004 試験の導入期の有害事象等の発現状況は表 23 のとおりであり、CRD3004 試験において、成人患者を対象とした第 III 相試験（CRD3001 試験及び CRD3002 試験）と比較して上気道感染及び貧血の発現割合が高かったが、CRD3004 試験で認められた上気道感染及び貧血はいずれも非重篤であり、副作用とは判断されなかった。また、上気道感染に関しては、COVID-19 流行が影響した可能性や上気道感染は一般に成人と比較して小児での発現割合が高いことが報告されており（Lancet Infect Dis 2025; 25: 36-51）、貧血に関しては、小児の CD において、慢性的な腸管炎症、鉄吸収低下、成長期における鉄需要増大などの複数の要因が関与し、貧血を来しやすいことが知られている（Gastroenterol Res Pract 2017; 2017: 8424628、World J Gastroenterol 2009; 15: 4659-65）。したがって、成人患者と比較して小児患者の有害事象の発現状況に本薬投与による臨床上的特段問題となる点は認められていないと考える。

日本人集団について、症例数は限られていることに留意する必要があるものの、有害事象の発現状況に問題となる傾向は認められなかった。

表 23 有害事象の概要（CRD3004 試験、安全性解析対象集団）

	CRD3004 試験（8 週まで）		<参考> CRD3001 試験	<参考> CRD3002 試験
	全体集団 (101 例)	日本人集団 (6 例)	本薬併合（130 mg 群 及び 6 mg/kg 群） (495 例)	本薬併合（130 mg 群 及び 6 mg/kg 群） (419 例)
全有害事象	62.4 (63)	33.3 (2)	65.3 (323)	52.7 (221)
全副作用	7.9 (8)	16.7 (1)	27.1 (134)	12.6 (53)
死亡	0	0	0	0
重篤な有害事象	3.0 (3)	0	6.1 (30)	3.8 (16)
重篤な副作用	1.0 (1)	0	0.8 (4)	0.5 (2)
投与中止に至った有害事象	3.0 (3)	0	2.0 (10)	1.2 (5)
投与中止に至った副作用	2.0 (2)	0	0.6 (3)	0.5 (2)
全感染症	29.7 (30)	16.7 (1)	24.4 (121)	18.1 (76)
各試験の全本薬投与例の 5%以上に認められた有害事象				
上気道感染	12.9 (13)	0	4.4 (22)	2.6 (11)
貧血	8.9 (9)	0	1.0 (5)	1.4 (6)
頭痛	6.9 (7)	0	8.1 (40)	7.2 (30)
悪心	5.9 (6)	0	6.7 (33)	4.3 (18)
関節痛	4.0 (4)	0	8.7 (43)	4.3 (18)
上咽頭炎	4.0 (4)	0	4.6 (23)	5.7 (24)
発熱	1.0 (1)	0	5.9 (29)	4.1 (17)

発現割合%（例数）、MedDRA/J ver.27.1

機構は、CRD3004 試験の導入期における有害事象の発現状況を検討した結果、成人患者と比較して小児患者で臨床上的特段問題となる新たな懸念点はないこと、日本人集団について全体集団と比較して問題となる傾向はないこと等から、成人と同様の注意喚起を行うことで安全性は管理可能と考える。なお、感染症については 7.R.3.5 で引き続き検討する。

7.R.3.2 維持期について

申請者は CRD3004 試験における維持期の安全性について、以下のように説明している。

CRD3004 試験の維持期の有害事象等の発現状況は表 24 のとおりであり、Q12W 群と Q8W 群の有害事象の発現状況に大きな違いは認められなかった。また、CRD3004 試験において、成人患者を対象とした第 III 相試験（CRD3003 試験）と比較してクローン病及び上気道感染の発現割合が高かった。クローン病は 5 例（Q12W 群 4 例、Q8W 群 1 例）が重篤と判断されたものの、その他は非重篤であり、いずれも副作用とは判断されなかった。なお、クローン病は小児では成人と比較して疾患活動性が高く、症状の変動や増悪が生じやすいことが知られている（Inflamm Bowel Dis 2024; 30: 1983-91、Paediatrics and Child Health 2024; 34: 379-87 等）。上気道感染に関しては、いずれも非重篤であり、副作用と判断されたのは

1 例 (Q12W 群 1 例) であった。上気道感染は、COVID-19 の流行や、一般に成人と比較して小児での発現割合が高いこと (Lancet Infect Dis 2025; 25: 36-51) が影響した可能性が考えられる。したがって、成人患者と比較して小児患者の有害事象の発現状況に本薬投与による臨床特段問題となる点は認められていないと考える。

日本人集団について、症例数は限られていることに留意する必要があるものの、有害事象の発現状況に問題となる傾向は認められなかった。

表 24 有害事象の概要 (CRD3004 試験、安全性解析対象集団)

	CRD3004 試験 (8 週以降)				<参考> CRD3003 試験 ^{a)}	
	全体集団		日本人集団		本薬 Q12W 群 (132 例)	本薬 Q8W 群 (131 例)
	Q12W 群 (49 例)	Q8W 群 (48 例)	Q12W 群 (3 例)	Q8W 群 (3 例)		
全有害事象	89.8 (44)	83.3 (40)	100 (3)	66.7 (2)	80.3 (106)	81.7 (107)
全副作用	4.1 (2)	2.1 (1)	33.3 (1)	0	25.8 (34)	30.5 (40)
死亡	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	12.2 (6)	14.6 (7)	33.3 (1)	0	12.1 (16)	9.9 (13)
重篤な副作用	0	0	0	0	1.5 (2)	2.3 (3)
投与中止に至った有害事象	6.1 (3)	4.2 (2)	33.3 (1)	0	7.6 (10)	3.1 (4)
投与中止に至った副作用	0	0	0	0	3.0 (4)	0
全感染症	65.3 (32)	60.4 (29)	100 (3)	66.7 (2)	46.2 (61)	48.1 (63)
各試験のいずれかの群で 5% 以上に認められた有害事象						
クローン病	34.7 (17)	39.6 (19)	66.7 (2)	0	12.1 (16)	12.2 (16)
COVID-19	14.3 (7)	16.7 (8)	33.3 (1)	66.7 (2)	0	0
上気道感染	32.7 (16)	14.6 (7)	66.7 (2)	0	6.8 (9)	9.9 (13)
上咽頭炎	14.3 (7)	10.4 (5)	66.7 (2)	0	12.9 (17)	10.7 (14)
貧血	14.3 (7)	10.4 (5)	0	0	3.8 (5)	2.3 (3)
頭痛	8.2 (4)	10.4 (5)	0	0	11.4 (15)	11.5 (15)
関節痛	10.2 (5)	8.3 (4)	0	0	16.7 (22)	13.7 (18)
咳嗽	2.0 (1)	8.3 (4)	0	0	3.0 (4)	5.3 (7)
腹痛	6.1 (3)	6.3 (3)	0	0	9.1 (12)	8.4 (11)
下痢	4.1 (2)	6.3 (3)	0	0	8.3 (11)	3.8 (5)
鉄欠乏性貧血	2.0 (1)	6.3 (3)	0	0	0	0.8 (1)
ビタミン D 減少	0	6.3 (3)	0	0	0	0.8 (1)
口腔咽頭痛	8.2 (4)	4.2 (2)	0	0	1.5 (2)	2.3 (3)
鼻炎	6.1 (3)	4.2 (2)	33.3 (1)	0	0	2.3 (3)
インフルエンザ	0	4.2 (2)	0	0	6.1 (8)	3.8 (5)
発熱	8.2 (4)	2.1 (1)	0	0	8.3 (11)	6.1 (8)
悪心	6.1 (3)	2.1 (1)	0	0	7.6 (10)	3.1 (4)
嘔吐	6.1 (3)	2.1 (1)	0	0	3.8 (5)	3.1 (4)
疲労	0	2.1 (1)	0	0	6.1 (8)	4.6 (6)
発疹	2.0 (1)	0	0	0	3.0 (4)	5.3 (7)
注射部位紅斑	0	0	0	0	0.8 (1)	5.3 (7)
尿路感染	0	0	0	0	6.1 (8)	3.1 (4)

発現割合% (例数)、MedDRA/J ver.27.1

a) 44 週時点

機構は、以下のように考える。

CRD3004 試験の維持期における有害事象の発現状況を検討した結果、成人患者と比較して小児患者で臨床特段問題となる新たな懸念点はないこと、Q12W 群と Q8W 群で特段の差異は認められなかったこと、日本人集団について全体集団と比較して問題となる傾向はないこと等から、成人と同様の注意喚起を行うことで安全性は管理可能と考える。なお、感染症については、7.R.3.5 で引き続き検討する。

7.R.3.3 投与期間別の安全性について

申請者は、本薬の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。

CRD3004 試験の安全性解析対象集団を併合し、時期別の有害事象の状況について検討した（表 25）。本薬各群の有害事象の単位期間あたりの発現状況に大きな変動はなく、投与期間の長期化に伴って本薬のリスクが高まる傾向は認められなかった。

表 25 時期別の有害事象等の発現状況（CRD3004 試験、安全性解析対象集団）

	0～8 週	8～20 週		21～32 週		33～44 週		45～週		全期間
	本薬群 (101 例)	Q12W 群 (49 例)	Q8W 群 (48 例)	Q12W 群 (47 例)	Q8W 群 (48 例)	Q12W 群 (44 例)	Q8W 群 (46 例)	Q12W 群 (43 例)	Q8W 群 (43 例)	本薬群 (101 例)
全有害事象	62.4 (63)	61.2 (30)	62.5 (30)	57.4 (27)	54.2 (26)	36.4 (16)	47.8 (22)	41.9 (18)	44.2 (19)	93.1 (94)
全副作用	7.9 (8)	2.0 (1)	2.1 (1)	2.1 (1)	0	2.3 (1)	4.3 (2)	0	0	10.9 (11)
重篤な有害事象	3.0 (3)	4.1 (2)	2.1 (1)	6.4 (3)	4.2 (2)	4.5 (2)	8.7 (4)	7.0 (3)	2.3 (1)	17.8 (18)
重篤な副作用	1.0 (1)	0	0	0	0	0	0	0	0	1.0 (1)
投与中止に至った有害事象	3.0 (3)	4.1 (2)	4.2 (2)	2.1 (1)	0	0	0	2.3 (1)	2.3 (1)	9.9 (10)
投与中止に至った副作用	2.0 (2)	0	0	0	0	0	0	0	0	2.0 (2)
全感染症	29.7 (30)	34.7 (17)	25.0 (12)	31.9 (15)	33.3 (16)	18.2 (8)	19.6 (9)	20.9 (9)	23.3 (10)	70.3 (71)
全期間で 10%以上に認められた有害事象										
クローン病	4.0 (4)	12.2 (6)	16.7 (8)	12.8 (6)	16.7 (8)	6.8 (3)	2.2 (1)	2.3 (1)	2.3 (1)	37.6 (38)
上気道感染	12.9 (13)	6.1 (3)	6.3 (3)	8.5 (4)	4.2 (2)	6.8 (3)	4.3 (2)	4.7 (2)	4.7 (2)	33.7 (34)
COVID-19	3.0 (3)	6.1 (3)	4.2 (2)	4.3 (2)	8.3 (4)	2.3 (1)	2.2 (1)	4.7 (2)	2.3 (1)	18.8 (19)
貧血	8.9 (9)	12.2 (6)	4.2 (2)	0	2.1 (1)	0	2.2 (1)	0	0	18.8 (19)
関節痛	4.0 (4)	2.0 (1)	6.3 (3)	8.5 (4)	2.1 (1)	0	0	0	2.3 (1)	13.9 (14)
頭痛	6.9 (7)	4.1 (2)	4.2 (2)	2.1 (1)	0	2.3 (1)	2.2 (1)	0	0	13.9 (14)
上咽頭炎	4.0 (4)	6.1 (3)	2.1 (1)	2.1 (1)	0	4.5 (2)	0	2.3 (1)	2.3 (1)	12.9 (13)

MedDRA/J ver.27.1、発現割合%（例数）

機構は、本薬の時期別の有害事象等の発現状況から、本薬各群の単位期間あたりの有害事象の発現割合に臨床問題となるような懸念は認められておらず、本薬の投与期間の長期化に安全性上の特段の問題はないと考える。

7.R.3.4 患者背景別の安全性について

申請者は、CRD3004 試験の患者背景別の安全性の結果について、以下のように説明している。

CRD3004 試験における主な患者背景別の有害事象及び副作用の発現割合は表 26 のとおりであり、一部の部分集団は症例数が限られることから、検討には限界があるものの、いずれの集団においても特段問題となる傾向は認められず、特定の集団に特有の安全性上の懸念はないと考える。

表 26 主な患者背景別の有害事象の概要 (CRD3004 試験、安全性解析対象集団)

		導入期		維持期			
		全体集団 (101 例)		Q12W 群 (49 例)		Q8W 群 (48 例)	
		全有害事象	全副作用	全有害事象	全副作用	全有害事象	全副作用
性	男性	58.3 (35/60)	6.7 (4/60)	89.3 (25/28)	3.6 (1/28)	90.0 (27/30)	3.3 (1/30)
	女性	68.3 (28/41)	9.8 (4/41)	90.5 (19/21)	4.8 (1/21)	72.2 (13/18)	0 (0/18)
年齢	12 歳未満	60.0 (12/20)	10.0 (2/20)	100 (12/12)	8.3 (1/12)	57.1 (4/7)	0 (0/7)
	12 歳以上	63.0 (51/81)	7.4 (6/81)	86.5 (32/37)	2.7 (1/37)	87.8 (36/41)	2.4 (1/41)
体重	40 kg 未満	69.0 (20/29)	10.3 (3/29)	92.3 (12/13)	7.7 (1/13)	78.6 (11/14)	7.1 (1/14)
	40 kg 以上	59.7 (43/72)	6.9 (5/72)	88.9 (32/36)	2.8 (1/36)	85.3 (29/34)	0 (0/34)
ベースラインの PCDAI スコア	40 以下	63.2 (36/57)	8.8 (5/57)	89.3 (25/28)	7.1 (2/28)	84.6 (22/26)	3.8 (1/26)
	40 超	61.4 (27/44)	6.8 (3/44)	90.5 (19/21)	0 (0/21)	81.8 (18/22)	0 (0/22)
Biologic failure ^{a)}	Biologic failure	70.2 (40/57)	8.8 (5/57)	88.0 (22/25)	8.0 (2/25)	86.7 (26/30)	3.3 (1/30)
	Non-biologic failure	52.3 (23/44)	6.8 (3/44)	91.7 (22/24)	0 (0/24)	77.8 (14/18)	0 (0/18)

発現割合% (発現例数/評価例数)

a) 生物学的製剤の投与を過去に受け、治療反応がなかった患者 (一次無効)、初期に生物学的製剤で効果が得られたもののその後効果が消失した患者 (二次無効) 又は忍容性がなかった患者

機構は、CRD3004 試験の各部分集団の症例数が少ないものの、検討した範囲で特定の要因の影響による明らかな安全性の懸念は認められていないと考える。

7.R.3.5 感染症について

申請者は、本薬の作用機序、非臨床試験及び臨床試験の成績等を踏まえ、本薬の臨床使用上、特に注意を要する感染症について、以下のように説明している。

CRD3004 試験における感染症¹⁰⁾ の発現状況は表 27 のとおりであった。

¹⁰⁾ 治験担当医師により感染症と判定された事象

表 27 感染症の有害事象 (CRD3004 試験、安全性解析対象集団)

	導入期	維持期			導入期	維持期	
	全体集団 (101 例)	Q12W 群 (49 例)	Q8W 群 (48 例)		全体集団 (101 例)	Q12W 群 (49 例)	Q8W 群 (48 例)
全感染症	29.7 (30)	65.3 (32)	60.4 (29)	気管支炎	0	2.0 (1)	0
上気道感染	12.9 (13)	32.7 (16)	14.6 (7)	医療機器関連 敗血症	0	2.0 (1)	0
上咽頭炎	4.0 (4)	14.3 (7)	10.4 (5)	ウイルス性 胃腸炎	0	2.0 (1)	0
胃腸炎	4.0 (4)	0	0	手足口病	0	2.0 (1)	0
COVID-19	3.0 (3)	14.3 (7)	16.7 (8)	鼻ヘルペス	0	2.0 (1)	0
口腔ヘルペス	2.0 (2)	0	0	口腔カンジダ症	0	2.0 (1)	0
外耳炎	2.0 (2)	0	0	ウイルス性 気道感染	0	2.0 (1)	0
クロストリジ ウム・ディ フィシレ大腸 炎	1.0 (1)	0	0	ライノウイルス 感染	0	2.0 (1)	0
鼻漏	1.0 (1)	4.1 (2)	0	胃炎	0	2.0 (1)	0
気道感染	1.0 (1)	2.0 (1)	4.2 (2)	インフルエンザ 様疾患	0	2.0 (1)	0
鼻炎	1.0 (1)	2.0 (1)	4.2 (2)	皮膚乳頭腫	0	2.0 (1)	0
中耳炎	1.0 (1)	0	4.2 (2)	ざ瘡	0	2.0 (1)	0
ウイルス感染	1.0 (1)	0	4.2 (2)	汗腺炎	0	2.0 (1)	0
レンサ球菌性 咽頭炎	1.0 (1)	0	2.1 (1)	ウイルス性 咽頭炎	0	0	4.2 (2)
肛門膿瘍	1.0 (1)	0	0	インフルエンザ	0	0	4.2 (2)
爪真菌症	1.0 (1)	0	0	アエロモナス 感染	0	0	2.1 (1)
細菌性外耳炎	1.0 (1)	0	0	耳感染	0	0	2.1 (1)
爪郭の炎症	1.0 (1)	0	0	処置後感染	0	0	2.1 (1)
血管炎	1.0 (1)	0	0	副鼻腔炎	0	0	2.1 (1)
口腔咽頭痛	0	6.1 (3)	4.2 (2)	咽頭の炎症	0	0	2.1 (1)
クロストリジ ウム・ディ フィシレ感染	0	4.1 (2)	0	呼吸障害	0	0	2.1 (1)
咽頭炎	0	2.0 (1)	4.2 (2)	アレルギー性 鼻炎	0	0	2.1 (1)
消化管感染	0	2.0 (1)	2.1 (1)	霰粒腫	0	0	2.1 (1)
扁桃炎	0	2.0 (1)	2.1 (1)	自己免疫性肝炎	0	0	2.1 (1)
ウイルス性 上気道感染	0	2.0 (1)	2.1 (1)				

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver. 27.1

重篤な感染症の発現割合は、CRD3004 試験の導入期で 1.0% (1/101 例：ウイルス感染 1 例)、維持期の Q12W 群で 4.1% (2/49 例：COVID-19 及びウイルス性気道感染各 1 例)、Q8W 群で 4.2% (2/48 例：アエロモナス感染及び口腔咽頭痛各 1 例) であり、いずれも副作用とは判断されなかった。感染症に関連する治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

したがって、本薬の臨床試験における感染症及び重篤な感染症の発現状況について、本薬各群に臨床的に問題となるような傾向は認められていないと考える。しかしながら、感染症は本薬の既知の有害事象であり、添付文書で感染症について引き続き注意喚起する必要があると考える。

機構は、以下のように考える。

臨床試験における感染症及び重篤な感染症の発現状況について、本薬各群に臨床的に問題となるような傾向は認められていないことを確認した。しかしながら、感染症は、本薬で既知のリスクであり、CRD3004 試験においても、副作用とは判断されなかったものの、重篤な感染症が認められていることを踏まえると、小児の CD 患者においても成人と同様に添付文書で注意喚起が必要である。

7.R.3.6 製造販売後の安全性情報について

申請者は、本薬の製造販売後の安全性情報について、以下のように説明した。

成人の CD に対する特定使用成績調査において、小児患者（15 歳未満）が 5 例収集され、副作用の発現割合は 20.0%（1/5 例：上気道の炎症及び発熱各 1 例〈重複あり〉）であり、重篤な副作用は認められなかった。成人の CD の再審査期間満了日（2025 年 5 月 31 日）までの自発報告等を含むすべての情報源において、小児患者の副作用の報告は 21 例 42 件であり、主な副作用は異常感、発熱及び注入に伴う反応各 3 件、呼吸困難、関節痛、倦怠感及び血圧低下各 2 件であった。重篤な副作用の報告は 8 例 16 件であり、主な重篤な副作用は関節痛、血圧低下及び注入に伴う反応が各 2 件であった。

以上より、製造販売後の安全性情報において、臨床試験における副作用の発現状況と大きく異なる傾向や小児に特有の安全性の懸念は認められなかった。

機構は、本薬の製造販売後の安全性情報において、現時点では、臨床試験と異なる新たな安全性の懸念を示唆するような事象等は認められていないとした申請者の説明は妥当と判断した。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

申請者は、本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について、以下のように説明している。

中等症から重症の小児 CD 患者に対しては、5-ASA 製剤、コルチコステロイド、タクロリムス等の免疫調節薬、生物学的製剤等が使用されている（「潰瘍性大腸炎・クローン病 診断基準・治療指針 令和 7 年度 改訂版（令和 8 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 7 年度分担研究報告書）。しかしながら、いずれの治療においても一定の効果不十分例、効果減弱例及び不耐容例が認められている（J Pediatr Gastroenterol Nutr 2022; 74: 788-93、PLoS One 2023; 18: e0287860）。現在、中等症から重症の CD における小児の用法・用量が承認されている生物学的製剤はインフリキシマブ（遺伝子組換え）のみであることも踏まえると、新規治療薬の必要性は依然として高い。

既存治療で効果不十分な中等症から重症の小児の CD 患者を対象とした CRD3004 試験の導入期及び維持期において一定の有効性が認められ（7.R.2 参照）、安全性に大きな問題は認められなかった（7.R.3 参照）ことから、本薬は小児の既存治療で効果不十分な中等症から重症の CD 患者に対する治療選択肢の一つとなり得ると考える。

以上より、本薬の IV 製剤及び SC 製剤の効能・効果を小児に対しても成人と同様にそれぞれ「中等症から重症の活動期クローン病の導入療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）」及び「中等症から重症の活動期クローン病の維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）」とすることは妥当と考えた。

機構は、小児の CD 患者を対象とした臨床試験の結果から、本薬の一定の有効性は認められ（7.R.2 参照）、安全性についても大きな問題は認められなかったこと（7.R.3 参照）を踏まえると、成人と同様の注意喚起の下、適正に使用されれば、本薬は小児の既存治療で効果不十分な中等症から重症の CD に対する治療選択肢の一つとなると考える。また、CRD3004 試験に組み入れられた患者の情報並びに有効性及び安全性の結果を踏まえると、本薬の IV 製剤及び SC 製剤について、現在承認されている効能・効果を変更する必要はないとした申請者の説明は妥当と考える。

7.R.5 用法・用量について

7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

小児の CD 患者に対する本薬の用法・用量について、成人の CD 患者に既承認の用法・用量（表 28）を投与したときと同様の曝露量が得られるよう、体重 40 kg 以上の小児の CD 患者においては成人の CD 患者に既承認の体重区分別の用量（表 28）と同じ用量で導入期は単回 IV 投与、維持期は Q12W 又は Q8W の SC 投与を国際共同第 III 相試験（CRD3004 試験）の用法・用量に設定した。体重 40 kg 未満の小児の CD 患者においては成人の CD 患者に既承認の用法・用量（表 28）を投与したときと同様の曝露量が得られる用量を推定し¹¹⁾、導入期は 250 mg/m²（体表面積）単回 IV 投与、維持期は 60 mg/m²（体表面積）を Q12W 又は Q8W の SC 投与を CRD3004 試験の用法・用量に設定した。

表 28 成人の CD における本薬の体重区分別の用量

体重区分	導入期	維持期
55 kg 以下	260 mg	90 mg
55 kg 超 85 kg 以下	390 mg	
85 kg 超	520 mg	

体重 40 kg 未満の小児の CD 患者に対する本薬の導入期の用量である 250 mg/m²（体表面積）は、当該患者の体表面積によっては体重 40 kg 以上の小児に対する用量（260 mg）より高い用量となる。CRD3004 試験で体重 40 kg 未満かつ本薬の導入期で 260 mg を超える用量を投与した患者における薬物動態、有効性及び安全性の結果はそれぞれ表 29、表 30 及び表 31 のとおりであった。体重 40 kg 未満かつ本薬の導入期で 260 mg を超える用量を投与した患者において、投与 8 週時の臨床的寛解達成割合は低い傾向が認められたものの、当該集団の投与 8 週時の臨床的寛解達成割合の点推定値（26.3%）は CRD3001 試験及び CRD3002 試験を併合したプラセボ群の点推定値（12.9%）を上回っており、当該集団での本薬の有効性を否定する傾向は認められていないと考える。また、体重 40 kg 未満かつ本薬の導入期で 260 mg を超える用量を投与した患者で全感染症の発現割合が高い傾向が認められたものの、当該集団で重篤な感染症は認められておらず、認められた MedDRA/J SOC「感染症および寄生虫症」に該当する有害事象はいずれも副作用とは判断されなかった。以上より、CRD3004 試験で体重 40 kg 未満かつ本薬の導入期で 260 mg を超える用量を投与した患者において、体重 40 kg 未満かつ本薬の導入期で 260 mg 以下の用量を投与した患者や体重 40 kg 以上の患者と比較して薬物動態、有効性及び安全性に临床上問題となるような懸念は認められなかった。したがって、体重 40 kg 未満の小児の CD 患者に対する本薬の導入期の用量（250 mg/m²〈体表面積〉）について、上限（260 mg）を設定する必要はないと考える。

¹¹⁾ 成人の CD 患者を対象とした臨床試験（C0743T26 試験、CRD3001 試験、CRD3002 試験及び CRD3003 試験）及び小児の CD 患者を対象とした臨床試験（CNT01275CRD1001 試験）で得られた本薬の血漿中濃度データ（計 1,717 例〈小児：44 例、成人：1,673 例〉、14,362 測定時点〈小児：237 時点、成人：14,125 時点〉）を用いて母集団薬物動態解析が実施された。成人の CD 患者で検討された母集団薬物動態モデルが開始モデルとして用いられ、最終モデルでは開始モデルと同様の共変量が選択された（使用ソフトウェア：NONMEM Version 7）。CD 患者における本薬の薬物動態は、一次吸収及び一次消失過程を含む 2-コンパートメントモデルにより記述された。共変量として、本薬の CL に対して体重、ベースライン時のアルブミン、性別、人種（アジア人）、抗 TNF 薬 failure、ベースライン時の CRP 値及び免疫反応の状態が、V2 に対して体重、ベースライン時のアルブミン及び性別が、Q 及び V3 に対して体重が選択された。母集団薬物動態モデルに基づくシミュレーションの結果、体重補正用量（導入期：9 mg/kg、維持期：2 mg/kg Q8W）では、体重が最も低い（30 kg 未満）集団において、他の集団と比較して曝露量（AUC_{0-8 weeks} 及び AUC_∞）が低くなることが推定された。体重が 40 kg の集団に対して体表面積換算用量（導入期：250 mg/m²、維持期：60 mg/m² Q8W）を投与した場合、いずれの集団においても同様の曝露量となることが推定された。

表 29 患者背景別の導入期における血清中本薬濃度 (µg/mL)

体重	本薬投与量	0 週 ^{a)}	3 週	6 週	8 週
40 kg 未満	260 mg 以下	141.6±23.0 (10)	19.6±7.4 (10)	5.3±3.5 (9)	2.2±2.1 (10)
	260 mg 超	119.8±34.4 (19)	19.5±8.9 (19)	5.9±3.7 (16)	3.6±2.2 (16)
40 kg 以上	約 6 mg/kg	99.8±24.4 (69)	18.6±9.1 (66)	8.1±5.5 (63)	4.5±3.9 (62)

平均値±標準偏差 (評価例数)

a) 投与 1 時間後の血清中本薬濃度

表 30 患者背景別の導入期の有効性評価項目の結果 (FAS)

体重	本薬投与量	投与 8 週時の 臨床的寛解達成割合	投与 8 週時の 臨床的改善達成割合
40 kg 未満	260 mg 以下	60.0 (6/10)	80.0 (8/10)
	260 mg 超	26.3 (5/19)	68.4 (13/19)
40 kg 以上	約 6 mg/kg	50.0 (36/72)	88.9 (64/72)

達成割合% (達成例数/評価例数)

表 31 患者背景別の導入期の有害事象の概要 (CRD3004 試験、安全性解析対象集団)

体重	40 kg 未満		40 kg 以上
	260 mg 以下 (10 例)	260 mg 超 (19 例)	約 6 mg/kg (72 例)
本薬投与量			
全有害事象	60.0 (6)	73.7 (14)	59.7 (43)
全副作用	0	15.8 (3)	6.9 (5)
重篤な有害事象	0	0	4.2 (3)
重篤な副作用	0	0	1.4 (1)
投与中止に至った有害事象	0	5.3 (1)	2.8 (2)
投与中止に至った副作用	0	0	2.8 (2)
全感染症	10.0 (1)	47.4 (9)	27.8 (20)

発現割合% (例数)

以上より、CRD3004 試験の導入期及び維持期において、表 32 における本薬の用量を投与した結果、一定の有効性が認められ (7.R.2 参照)、安全性も忍容可能であった (7.R.3 参照)。また、維持期における本薬の投与間隔については、有効性評価項目である「投与 8 週時に臨床的改善を達成した参加者における投与 52 週時の臨床的寛解達成割合」において、Q8W 群と比較して Q12W 群で達成割合が高い傾向が認められ、安全性は Q12W 群と Q8W 群で異なる傾向は認められていないことから、Q12W とすることが妥当と考えた。したがって、本薬の申請用法・用量は、表 32 のとおり設定することが妥当と考えた。

表 32 小児の CD における本薬の用法・用量

体重区分	導入期	維持期
40 kg 未満	250 mg/m ² (体表面積) 単回 IV	60 mg/m ² (体表面積) SC Q12W
40 kg 以上 55 kg 以下	260 mg 単回 IV	90 mg SC Q12W
55 kg 超 85 kg 以下	390 mg 単回 IV	
85 kg 超	520 mg 単回 IV	

CRD3004 試験の維持期において、効果減弱の定義 (表 13) に該当した場合、本薬の投与間隔を Q8W に変更が可能であり、5 例 (本薬 Q12W 群 2 例、Q8W 群 3 例) が効果不十分に該当し、Q8W の投与間隔で本薬が投与された。当該集団における投与 52 週時の臨床的寛解の達成割合は Q12W→Q8W 集団で 100% (2/2 例)、Q8W→Q8W 集団で 33.3% (1/3 例) であり、症例数が少なく解釈に限界はあるものの、維持期の効果減弱時に本薬 Q12W から Q8W へ投与間隔を短縮することで、臨床的寛解を達成する傾向が示唆された。安全性については、Q12W 群と Q8W 群の有害事象の発現状況に大きな違いはなく、臨床問題となるような懸念は認められていない (7.R.3.2 参照)。Q8W→Q8W 集団では 3 例全例に有害事象が認められ、重篤な有害事象が 1 例 (失神 1 例) に認められたものの、いずれも副作用とは判断され

なかった。Q12W→Q8W 集団では有害事象は認められず、投与間隔の短縮による新たな安全性の懸念は認められなかった。加えて、成人において、維持期の効果減弱時に投与間隔を 8 週間に短縮が可能な用法・用量の設定となっていることも踏まえると、小児においても成人と同様に、申請用法・用量に「効果が減弱した場合には、投与間隔を 8 週間に短縮できる」と設定することは妥当と考えた。なお、投与間隔短縮後 16 週以内に治療効果が認められない場合、成人と同様に本薬の投与継続の必要性を検討することが適切と考えた。

機構は、申請者の説明並びに CRD3004 試験の有効性及び安全性の結果を踏まえると（7.R.2 及び 7.R.3 参照）、本薬の導入期及び維持期の用法・用量を表 32 のとおり設定することは妥当と考える。また、維持期の効果減弱時に投与間隔を短縮した症例数が少なく解釈に限界はあるものの、以下の点を考慮すると、小児においても成人と同様に、維持期の効果減弱時に投与間隔を Q12W から Q8W へ短縮することは可能と考える。

- ・ 維持期における効果減弱時に本薬の投与間隔を Q12W から Q8W へ短縮することで、臨床的寛解を達成する傾向が認められたこと
- ・ 本薬の Q8W 投与と Q12W 投与で安全性に大きな違いは認められておらず、Q12W から Q8W への投与間隔を短縮したときにおいても安全性上の問題は認められていないこと
- ・ 小児においても成人と同様に、本薬の投与間隔を短縮しても 16 週以内に治療効果が得られない場合、投与を継続しても効果が得られない可能性があることから、本薬の投与継続の必要性を検討する旨が注意喚起されること

7.R.5.2 CD に対する既存の治療薬との併用について

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

CRD3004 試験では、本薬の有効性及び安全性評価に影響を及ぼすと考えられる既存の生物学的製剤の併用を禁止しており、CD 患者に本薬と他の生物学的製剤を併用したときの有効性及び安全性は確立していない。したがって、小児においても成人と同様に、本薬と他の生物学的製剤の併用を避けるように添付文書で注意喚起する。一方、5-ASA、経口コルチコステロイド又は免疫調節薬との併用は禁止されておらず、CRD3004 試験における 5-ASA、経口コルチコ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発現状況の概要はそれぞれ表 33、表 34 及び表 35 のとおりであった。したがって、5-ASA、経口コルチコステロイド又は免疫調節薬との併用は、本薬の有効性にも影響を及ぼさず（表 19 及び表 22 参照）、安全性上の特段の問題は認められなかったことから、5-ASA、ステロイド又は免疫調節薬との併用に係る注意喚起は不要と考える。

表 33 5-ASA の併用の有無別の有害事象の概要（CRD3004 試験、安全性解析対象集団）

	5-ASA の併用あり			5-ASA の併用なし		
	導入期	維持期		導入期	維持期	
	全体集団 (32 例)	Q12W 群 (16 例)	Q8W 群 (16 例)	全体集団 (69 例)	Q12W 群 (33 例)	Q8W 群 (32 例)
全有害事象	50.0 (16)	100 (16)	81.3 (13)	68.1 (47)	84.8 (28)	84.4 (27)
全副作用	3.1 (1)	0	0	10.1 (7)	6.1 (2)	3.1 (1)
重篤な有害事象	0	18.8 (3)	25.0 (4)	4.3 (3)	9.1 (3)	9.4 (3)
重篤な副作用	0	0	0	1.4 (1)	0	0
投与中止に至った有害事象	0	12.5 (2)	6.3 (1)	4.3 (3)	3.0 (1)	3.1 (1)
投与中止に至った副作用	0	0	0	2.9 (2)	0	0
全感染症	28.1 (9)	81.3 (13)	56.3 (9)	30.4 (21)	57.6 (19)	62.5 (20)

発現割合% (例数)

表 34 経口コルチコステロイドの併用の有無別の有害事象の概要 (CRD3004 試験、安全性解析対象集団)

	ステロイドの併用あり			ステロイドの併用なし		
	導入期	維持期		導入期	維持期	
	全体集団 (25 例)	Q12W 群 (10 例)	Q8W 群 (13 例)	全体集団 (76 例)	Q12W 群 (39 例)	Q8W 群 (35 例)
全有害事象	64.0 (16)	100 (10)	76.9 (10)	61.8 (47)	87.2 (34)	85.7 (30)
全副作用	8.0 (2)	0	0	7.9 (6)	5.1 (2)	2.9 (1)
重篤な有害事象	8.0 (2)	30.0 (3)	15.4 (2)	1.3 (1)	7.7 (3)	14.3 (5)
重篤な副作用	4.0 (1)	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	4.0 (1)	10.0 (1)	0	2.6 (2)	5.1 (2)	5.7 (2)
投与中止に至った副作用	4.0 (1)	0	0	1.3 (1)	0	0
全感染症	20.0 (5)	80.0 (8)	61.5 (8)	32.9 (25)	61.5 (24)	60.0 (21)

発現割合% (例数)

表 35 免疫調節薬の併用の有無別の有害事象の概要 (CRD3004 試験、安全性解析対象集団)

	免疫調節薬の併用あり			免疫調節薬の併用なし		
	導入期	維持期		導入期	維持期	
	全体集団 (43 例)	Q12W 群 (23 例)	Q8W 群 (18 例)	全体集団 (58 例)	Q12W 群 (26 例)	Q8W 群 (30 例)
全有害事象	65.1 (28)	91.3 (21)	88.9 (16)	60.3 (35)	88.5 (23)	80.0 (24)
全副作用	9.3 (4)	8.7 (2)	0	6.9 (4)	0	3.3 (1)
重篤な有害事象	2.3 (1)	8.7 (2)	16.7 (3)	3.4 (2)	15.4 (4)	13.3 (4)
重篤な副作用	0	0	0	1.7 (1)	0	0
投与中止に至った有害事象	2.3 (1)	4.3 (1)	5.6 (1)	3.4 (2)	7.7 (2)	3.3 (1)
投与中止に至った副作用	0	0	0	3.4 (2)	0	0
全感染症	32.6 (14)	69.6 (16)	61.1 (11)	27.6 (16)	61.5 (16)	60.0 (18)

発現割合% (例数)

機構は、CD 患者に本薬と他の生物学的製剤を併用投与したときの有効性及び安全性は不明であることから、小児においても成人と同様に本薬と他の生物学的製剤との併用を避けるよう添付文書で注意喚起することが妥当と考える。5-ASA、経口コルチコステロイド又は免疫調節薬については、臨床試験における併用時の成績等を踏まえ、本薬と 5-ASA、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した申請者の説明は妥当と判断した。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後の検討事項について、以下のように説明している。

CRD3004 試験の結果、小児の CD 患者における本薬の安全性は許容可能であった (7.R.3 参照)。また、成人の CD の製造販売後の安全性情報において、臨床試験における副作用の発現状況と大きく異なる傾向や小児に特有の安全性の懸念は認められておらず、再審査が終了している (7.R.3.6 参照)。

以上より、実施済みの成人及び小児の CD を対象とした臨床試験、成人の CD を対象とした製造販売後調査等において、本薬の安全性情報が既に収集されていること、及び小児特有の安全性の懸念は認められていないことから、新たな製造販売後調査は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。

提出された臨床試験成績や製造販売後の安全性情報から、小児の CD に関する本薬の安全性について、新たな製造販売後調査を実施する必要はないとの申請者の説明は妥当であり、通常の医薬品安全性監視活動等で安全性が懸念されるシグナルが認められた場合は、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。

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 5.3.5.1.1）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、本品目の小児における既存治療に効果不十分の中等症から重症の活動期クローン病に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また、ステラール皮下注 45 mg バイアルの製剤は劇薬に該当すると判断する。本品目は小児の CD における治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考ええる。

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

以上

審査報告 (2)

令和 8 年 7 月 15 日

申請品目

[販 売 名] ①ステララ点滴静注 130 mg、②同皮下注 45 mg シリンジ、③同皮下注 45 mg
バイアル

[一 般 名] ウステキヌマブ (遺伝子組換え)

[申 請 者] ヤンセンファーマ株式会社

[申請年月日] 令和 7 年 9 月 5 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) の「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」に記載した機構の判断は、いずれも専門委員から支持された。

1.2 用法・用量について

専門協議において、審査報告 (1) の「7.R.5 用法・用量について」に記載した用法・用量について、専門委員から支持する意見があった一方、以下のような意見も出された。

- 体重 40 kg 未満の小児の CD 患者に対する本薬の導入期の用量 (250 mg/m^2 (体表面積)) について、安全性の観点から、上限 (260 mg) を設定すべきではないか。

機構は、専門協議における議論等を踏まえ、以下のように考える。

本薬の導入期の用法・用量について、体重 40 kg 未満の小児の患者では導入期に 250 mg/m^2 を静脈内投与することとされており、体重 40 kg 未満の一部の小児の患者 (体表面積 1.04 m^2 を超える患者) における投与量は、体重 40 kg 以上の患者に対する用量 (260 mg) よりも多くなるものの、以下の点を踏まえると、体重 40 kg 未満の小児の患者に対する導入期の用法・用量は、上限を設定しない 250 mg/m^2 (体表面積) の静脈内投与と設定せざるを得ない。

- 臨床試験で検討された体重 40 kg 未満の患者の導入期の用量は、上限を設定しない 250 mg/m^2 (体表面積) の静脈内投与のみであり、体重 40 kg 未満かつ体表面積 1.04 m^2 を超える患者において、導入期に 260 mg を静脈内投与したときの有効性は明確ではないこと

- 体重 40 kg 未満かつ体表面積 1.04 m^2 を超える患者において、体重 40 kg 以上の患者と比較して、曝露量や有害事象等の発現状況に臨床上問題となるような懸念は認められなかったこと

ただし、CRD3004 試験において、体重 40 kg 以上の小児の患者と比較して、体重 40 kg 未満かつ体表面積 1.04 m^2 を超える小児の患者では、有害事象の発現割合が高くなる傾向が認められていること、及び体重 40 kg 以上の小児の患者では 260 mg の投与で有効性が期待できることから、体重 40 kg 未満かつ体表面積 1.04 m^2 を超える小児の患者でも 260 mg の投与で有効性が期待できる可能性があること踏まえると、体重 40 kg 未満かつ体表面積 1.04 m^2 を超える小児患者における導入期の用量については引き続き情報収集し、検討していく必要があると考え、申請者にその旨を伝達した。

以上の本薬の用法・用量に係る機構の判断は専門委員から支持された。

専門協議を踏まえ、機構は、本薬の用法・用量を以下のとおりとし、用法・用量に関連する注意を以下のように設定することが適切と判断した。

[用法・用量] (今回の申請に関する部分のみ抜粋)

ステラーラ点滴静注 130 mg

クローン病／潰瘍性大腸炎

成人

通常、成人にはウステキヌマブ（遺伝子組換え）として、導入療法の初回に、以下に示す用量を単回点滴静注する。

患者体重／投与量

55 kg 以下／260 mg

55 kg を超える 85 kg 以下／390 mg

85 kg を超える／520 mg

クローン病

小児

通常、2 歳以上の小児にはウステキヌマブ（遺伝子組換え）として、導入療法の初回に、以下に示す用量を単回点滴静注する。

患者体重／投与量

40 kg 未満／250 mg/ m^2 (体表面積)

40 kg 以上 55 kg 以下／260 mg

55 kg を超える 85 kg 以下／390 mg

85 kg を超える／520 mg

ステラーラ皮下注 45 mg シリンジ、同皮下注 45 mg バイアル

クローン病／潰瘍性大腸炎

成人

ウステキヌマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤を投与 8 週後に、通常、成人にはウステキヌマブ（遺伝子組換え）として 90 mg を皮下投与し、以降は 12 週間隔で 90 mg を皮下投与する。なお、効果が減弱した場合には、投与間隔を 8 週間に短縮できる。

クローン病

小児

ウステキヌマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤を投与 8 週後に、通常、2 歳以上の小児にはウステキヌマブ（遺伝子組換え）として、体重 40 kg 未満では 60 mg/m²（体表面積）、体重 40 kg 以上では 90 mg を皮下投与する。以降は 12 週間隔で体重 40 kg 未満では 60 mg/m²（体表面積）、体重 40 kg 以上では 90 mg を皮下投与する。なお、効果が減弱した場合には、投与間隔を 8 週間に短縮できる。

（下線部追加）

[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）

ステラーラ点滴静注 130 mg

- 維持療法については、本剤初回投与の 8 週後、ウステキヌマブ（遺伝子組換え）皮下投与用製剤の投与を行う。維持療法における用法・用量は、ウステキヌマブ（遺伝子組換え）皮下投与用製剤の電子添文を参照すること。
- 本剤と他の生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。

ステラーラ皮下注 45 mg シリンジ、ステラーラ皮下注 45 mg バイアル

〈効能共通〉

- 本剤と他の生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。

〈クローン病〉

- ウステキヌマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤による導入療法の初回投与 8 週後に、本剤の皮下投与を開始すること。（導入療法における用法・用量は、ウステキヌマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤の電子添文を参照すること。）
- 本剤の 8 週間隔への投与間隔短縮は、本剤の皮下投与中に効果が減弱した患者に対し、本剤の皮下投与開始から 8 週以降に行うことができる。本剤の投与間隔を短縮しても 16 週以内に治療効果が得られない場合、投与を継続しても効果が得られない可能性があることから、本剤の投与継続の必要性を検討すること。
- 本剤の皮下投与開始後、本剤の 2 回目の皮下投与までに治療反応がない場合、投与を継続しても効果が得られない可能性があることから、本剤の投与継続の必要性を検討すること。

（変更なし）

1.3 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 36 に示す安全性検討事項を設定すること、表 37 に示す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を実施することが適切と判断した。

表 36 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・重篤な過敏反応 ・重篤な感染症 ・結核 ・間質性肺炎	・悪性腫瘍 ・心血管系事象 ・膿疱性乾癬・乾癬性紅皮症の悪化及び新規発現 ・免疫原性	・なし
有効性に関する検討事項		
・使用実態下における中等症から重症の活動期のクローン病への有効性		

表 37 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査	・なし	・医療従事者向け資材の作成と提供 ・患者向け資材の作成と提供 ・適正使用に関する納入前の確実な情報提供 ・市販直後調査による情報提供

(下線部追加)

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のとおりとし、承認して差し支えないと判断する。なお、本品目は本申請に係る効能・効果で小児に限り希少疾病用医薬品に指定されていることから、本申請に係る効能・効果及びその用法・用量の再審査期間は 10 年間と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]

ステラーラ点滴静注 130 mg

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

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

ステラーラ皮下注 45 mg シリンジ、ステラーラ皮下注 45 mg バイアル

既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬、乾癬性関節炎

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

中等症から重症の潰瘍性大腸炎の維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

[用法・用量]

ステラーラ点滴静注 130 mg

クローン病／潰瘍性大腸炎

成人

通常、成人にはウステキヌマブ（遺伝子組換え）として、導入療法の初回に、以下に示す用量を単回点滴静注する。

患者体重／投与量

55 kg 以下／260 mg

55 kg を超える 85 kg 以下／390 mg

85 kg を超える／520 mg

クローン病

小児

通常、2 歳以上の小児にはウステキヌマブ（遺伝子組換え）として、導入療法の初回に、以下に示す用量を単回点滴静注する。

患者体重／投与量

40 kg 未満／250 mg/m²（体表面積）

40 kg 以上 55 kg 以下／260 mg

55 kg を超える 85 kg 以下／390 mg

85 kg を超える／520 mg

ステラーラ皮下注 45 mg シリンジ、ステラーラ皮下注 45 mg バイアル

尋常性乾癬及び乾癬性関節炎

通常、成人にはウステキヌマブ（遺伝子組換え）として 1 回 45 mg を皮下投与する。初回投与及びその 4 週後に投与し、以降 12 週間隔で投与する。ただし、効果不十分な場合には 1 回 90 mg を投与することができる。

クローン病／潰瘍性大腸炎

成人

ウステキヌマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤を投与 8 週後に、通常、成人にはウステキヌマブ（遺伝子組換え）として 90 mg を皮下投与し、以降は 12 週間隔で 90 mg を皮下投与する。なお、効果が減弱した場合には、投与間隔を 8 週間に短縮できる。

クローン病

小児

ウステキヌマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤を投与 8 週後に、通常、2 歳以上の小児にはウステキヌマブ（遺伝子組換え）として、体重 40kg 未満では 60 mg/m²（体表面積）、体重 40 kg 以上では 90 mg を皮下投与する。以降は 12 週間隔で体重 40 kg 未満では 60 mg/m²（体表面積）、体重 40 kg 以上では 90 mg を皮下投与する。なお、効果が減弱した場合には、投与間隔を 8 週間に短縮できる。

（下線部追加）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
5-ASA	5-Aminosalicylate acid	5-アミノサリチル酸
AUC	Area under the concentration-versus-time curve	濃度－時間曲線下面積
AUC _{ss}	—	定常状態における AUC
AUC _{week10-18}	—	導入期の 0 週時から 8 週時までの AUC
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
CL	Clearance	クリアランス
COVID-19	Coronavirus disease	SARS-CoV-2 による感染症
CRD3001 試験	—	CNT01275CRD3001 試験
CRD3002 試験	—	CNT01275CRD3002 試験
CRD3003 試験	—	CNT01275CRD3003 試験
CRD3004 試験	—	CNT01275CRD3004 試験
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
CRP	C-reactive protein	C 反応性タンパク
C _{trough}	Trough serum concentration	血清中トラフ濃度
C _{trough,ss}	—	定常状態における C _{trough}
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
IFN	Interferon	インターフェロン
Ht	Hematocrit	ヘマトクリット
IL	Interleukin	インターロイキン
IV	Intravenous	静脈内
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
6-MP	6-Mercaptopurine	6-メルカプトプリン
MTX	Methotrexate	メトトレキサート
PCDAI	Pediatric Crohn's disease activity index	—
Q	Inter-compartmental clearance	コンパートメント間クリアランス
Q12W	Once every 12 weeks	12 週毎
Q8W	Once every 8 weeks	8 週毎
SC	Subcutaneous	皮下
SES-CD	Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease	—
sPCDAI	Short pediatric Crohn's Disease Activity Index	—
TNF	Tumor Necrosis Factor	腫瘍壊死因子
V2	Volume of distribution of the central compartment	中枢コンパートメントの分布容積
V3	Volume of distribution of the peripheral compartment	末梢コンパートメントの分布容積
機構	—	医薬品医療機器総合機構
本薬	—	ウステキヌマブ（遺伝子組換え）