目次

2.5.1 製品開発の根拠 3
2.5.1.1 臨床薬理学的分類及び申請効能又は効果 3
2.5.1.2 開発の科学的根拠 4
2.5.1.3 臨床開発経緯 6
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 13
2.5.2.1 製剤 13
2.5.2.2 生体試料分析方法 13
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 14
2.5.3.1 小児クローン病被験者のPK 14
2.5.3.2 小児クローン病被験者と成人クローン病被験者のPKの比較 15
2.5.3.3 申請用法･用量を裏付けるためのモデリング及びシミュレーション 15
2.5.3.4 小児被験者と成人被験者のE-R関係の比較 16
2.5.3.5 免疫原性 16
2.5.4 有効性の概括評価 17
2.5.4.1 有効性の評価の概要 17
2.5.4.2 試験対象集団 17
2.5.4.3 統計学的手法 19
2.5.4.4 小児クローン病患者を対象とした臨床試験の主要な有効性の結果 20
2.5.4.5 成人クローン病を対象とした臨床試験の有効性の結果 27
2.5.4.6 有効性の結果の比較 27
2.5.5 安全性の概括評価 46
2.5.5.1 薬理クラスでの安全性プロファイル 46
2.5.5.2 試験対象集団の特徴及び曝露の程度 46
2.5.5.3 小児CD患者に対する本薬の安全性 47
2.5.5.4 日本人の小児クローン病患者での安全性 53
2.5.5.5 小児及び成人のCD臨床試験での安全性データの記述的比較 53
2.5.5.6 特別な集団における安全性及び部分集団解析 59
2.5.5.7 補足的な安全性データ 60
2.5.5.8 薬物動態と安全性の関係 61
2.5.5.9 抗ウステキヌマブ抗体と注射部位反応 61
2.5.5.10 世界における市販後使用経験 62
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 64
2.5.6.1 治療の背景 64
2.5.6.2 ベネフィット 64
2.5.6.3 リスク 68
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 69
2.5.6.5 推奨用法及び用量 74
2.5.7 参考文献 77

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
5-ASA	5-aminosalicylate（5-アミノサリチル酸）
6-MP	6-mercaptopurine（6-メルカプトプリン）
AZA	azathioprine（アザチオプリン）
BMI	body mass index（体格指数）
BSA	body surface area（体表面積）
CD	Crohn's Disease（クローン病）
CDAI	Crohn's Disease Activity Index
CI	confidence interval（信頼区間）
CMV	cytomegalovirus（サイトメガロウイルス）
COVID-19	Coronavirus (Disease) 2019（新型コロナウイルス感染症）
CRP	C-reactive protein（C 反応性タンパク質）
CSR	clinical study report（治験総括報告書）
DBL	database lock（データベースロック）
ECLIA	electrochemiluminescent immunoassay（電気化学発光免疫測定法）
E-R	exposure-response（曝露-反応）
ESR	erythrocyte sedimentation rate（赤血球沈降速度）
FAS	Full Analysis Set（最大の解析対象集団）
FASCR	Full Clinical Responders Analysis Set（最大の clinical responder 解析対象集団）
HRQoL	health related quality of life（健康関連 QoL）
I-	Induction (eg, Week I-0 is induction Week 0)
IBD	inflammatory bowel disease（炎症性腸疾患）
ICE	intercurrent event（中間事象）
IgG1κ	immunoglobulin G1 kappa
IL	interleukin（インターロイキン）
IQ	Interquartile（四分位範囲）
ISE	Integrated Summary of Efficacy
IV	intravenous（静脈内）
LIV	liquid in vial（バイアルに充填した液剤）
M-	Maintenance (eg, Week M-44 is Maintenance Week 44)
MSD	Meso Scale Discovery
MTX	methotrexate（メトトレキサート）
PCDAI	Pediatric Crohn's Disease Activity Index
PFS	prefilled syringe（プレフィルドシリンジ）
PK	pharmacokinetics（薬物動態）
PsA	psoriatic arthritis（乾癬性関節炎）
PT	preferred term（基本語）
q4w	every 4 weeks（4 週ごと）
q8w	every 8 weeks（8 週ごと）
q12w	every 12 weeks（12 週ごと）
SC	subcutaneous（皮下）
SD	standard deviation（標準偏差）
SEMA-CD	Simplified Endoscopic Mucosal Assessment for Crohn's disease
SES-CD	Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohn's Disease
SOC	system organ class（器官別大分類）
sPCDAI	short Pediatric Crohn's Disease Activity Index
TNF	tumor necrosis factor（腫瘍壊死因子）
UC	ulcerative colitis（潰瘍性大腸炎）

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 臨床薬理学的分類及び申請効能又は効果

2.5.1.1.1 臨床薬理学的分類

ウステキヌマブ（以下，本薬）は，ヒト IL-12 及び IL-23 p40 に対する完全ヒト IgG1κ モノクローナル抗体である。本薬は，p40 を共通のサブユニットとして持つヒト IL-12 及び IL-23 に高い親和性で結合する。

2.5.1.1.2 申請する効能又は効果，用法及び用量

予定する効能又は効果（案），用法及び用量（案）を以下に示す。

ステラーラ点滴静注 130 mg

効能又は効果（案）：

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）

用法及び用量（案）：

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，ステラーラ皮下注 45 mg バイアル

効能又は効果（案）：

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）

用法及び用量（案）：

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/m^2（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/m^2（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。

2.5.1.2 開発の科学的根拠

2.5.1.2.1 クローン病

CD は寛解と再燃を繰り返す慢性炎症性の難治性疾患であり，腸管のあらゆる部分に生じる限局性，非対称性，貫壁性，及び肉芽腫性炎症を特徴とする。小児での CD の罹患率は成人よりも低いが，臨床症状及び疾患の状態を含む疾患経過は成人と類似している。成人及び小児での症状及び身体所見としては，腹部仙痛，下痢，悪液質，発熱，貧血，右下腹部腫瘤，直腸出血及び肛門周囲の亀裂/瘻孔が認められる（Gajendran 2018; Rosen 2015; Torres 2017）。また，CD の腸管内外の合併症及び症状も成人及び小児（単一遺伝子疾患の基礎疾患を有する小児を除く）で類似している（Lichtenstein 2022）。

上記に示すように，腸管内外の疾患，臨床経過及び合併症は小児と成人で非常に類似しているが，小児では成人と比較して病状がより重症となる場合がある。また，小児では成人と比較して，CD を発症してからの生存期間が平均的に長い傾向があるため，合併症の生涯リスクが高くなる可能性がある。

集積された科学的及び臨床的エビデンスにより，小児 CD 患者の治療及び管理には，食事及び栄養状態が重要であるということが示唆されている。疾患に関連した食事制限及び栄養摂取量の低下，栄養素の吸収不良，慢性的又は増加した栄養損失及び代謝亢進等の栄養に関連する因子は小児 CD の治療戦略及び転帰に影響を与える可能性がある。短期的には低栄養及び微量元素欠乏がみられ，長期的にはコルチコステロイドの併用に相まって，成長障害及び思春期遅発に関連する（Mamula 2003; Vernier-Massouille 2008）。

小児 CD では栄養障害による成長障害に加えて，心理的，教育的及び社会的発達に関しても回復が困難であるという課題がある（Engstrom 1991）。小児の IBD 患者は，健康な小児及び青年と比較して HRQoL が低い（Claar 2017; Hill 2010; Otley 2006）。その理由として，IBD 患者では，疾患関連の身体症状に加えて，睡眠障害，疲労，不安及び抑うつを含む精神的な苦痛が生じ，日常生活や社会活動に支障をきたし，精神的健康及び全般的な QoL に悪影響を及ぼすことが想定されるため，小児においても同様な影響が想定される（Helzer 1984; Keefer 2006）。

本邦では，CD は難病法第 5 条第 1 項で規定される指定難病であり，2023 年度での 19 歳以下の患者数は 636 人であった（令和 5 年度衛生行政報告例，厚生労働省）。

2.5.1.2.2 クローン病の治療法及びアンメットニーズ

小児及び成人の CD 患者の治療目標は，急性の活動性疾患を寛解導入し，経時的に寛解維持することである。短期的に臨床的寛解を認めない患者では，症状の緩和は重要な短期的目標であり，臨床的改善及び QoL の回復はそれぞれ重要な中期的目標及び長期的目標である（Turner 2021）。軽症の CD に使用される薬剤は忍容性が良好であり，高度の有害事象の発現はまれではある。しかし，疾患の重症度の上昇に伴い，中等症及び重症の CD を管理するために必要な薬剤では，高度かつ重篤な有害事象の範囲が広くなり，リスクが高くなる可能性がある。さらに，多くの患者では各治療法の最大用量での忍容性が不良であるか，これらの治療法を併用しても臨床的ベネフィットが得られない又は臨床的ベネフィットが得られても時間の経過とともに失われてしまう（Atia 2022; Dong 2023）。したがって，小児 CD 患者では，作用機序が異なる安全かつ有効な長期療法に対するアンメットメディカルニーズが依然として存在する。

成人 CD 患者に対しては，小児 CD 患者と比較して多くの治療選択肢が存在しており，本薬は CD に対する生物学的製剤の選択肢の 1 つである（ステラーラ点滴静注 130 mg 添付文書; ステラーラ皮下注 45 mg シリンジ添付文書）。

小児 CD 患者に対する現在の標準治療は，コルチコステロイド，チオプリン系薬剤（AZA，6-MP），MTX，及び抗 TNF 薬などの抗炎症療法である。海外で小児に対して承認されている生物学的製剤は抗 TNF 薬であるインフリキシマブ（レミケード®），及びアダリムマブ（ヒュミラ®）のみであったが（HUMIRA SmPC 2025; REMICADE SmPC 2025），2025 年 3 月 31 日に，抗 TNF 薬とは異なる作用機序を有する生物学的製剤として，本薬は体重 40 kg 以上の中等症から重症の活動期 CD を有する小児患者の治療薬として EU で承認された（STELARA SmPC 2025）。

本邦での小児 CD 患者に対する治療選択肢は海外とほぼ同様であるが（潰瘍性大腸炎・クローン病診断基準・治療指針 2024），現在，小児に対して承認されている生物学的製剤は抗 TNF 薬であるインフリキシマブ（レミケード®）のみである（レミケード添付文書）。

2.5.1.2.3　小児クローン病の治療薬としてウステキヌマブを使用する科学的背景

小児期に発症した CD と成人期に発症した CD の治療に対する反応は，罹患期間にかかわらず類似しており（Rosh 2024），小児 CD は若年に発症するものの，成人と同じ病態生理学的過程を経ることが裏付けられている。CD は不均一な疾患であり，病理学的変化を伴う様々な標的組織に影響を及ぼし，様々な臨床表現型をもたらす。IL-12 及び IL-23 の阻害は，中等症から重症の活動期 CD の病因を修飾する選択的なプロセスである（Monteleone 1997; Liu 2011; Davidson 1998; Neurath 2007）。小児 CD 患者及び成人 CD 患者は類似した生物学的及び臨床的特徴を示し，本薬の同程度の曝露量では，成人 CD 患者及び小児 CD 患者の両方で IL-12 及び IL-23 阻害に対する反応は同程度であると予想される。

上記のように疾患及び病理，並びに 12 カ月間の試験期間中の曝露量に対する反応の類似性を考慮すると，成人 CD での結果を 2 歳以上 18 歳未満の小児 CD の有効性及び安全性に外挿することは強く支持される（Mulberg 2022）。

主要な第 3 相試験（CNTO1275CRD3004 試験，以下 CRD3004 試験）では，中等症から重症の活動期 CD を有する 2 歳以上 18 歳未満の小児患者を対象に本薬を評価した。小児 CD 患者での本薬の安全性及び有効性は成人の第 3 相試験［CNTO1275CRD3001 試験（以下，CRD3001 試験），CNTO1275CRD3002 試験（以下，CRD3002 試験），及び CNTO1275CRD3003 試験（以下，CRD3003 試験）］の安全性及び有効性の結果を外挿することで裏付けた。また，2 歳以上 18 歳未満の小児 CD 患者を対象に，PK，有効性及び安全性を確認した CNTO1275CRD1001 試験（以下，CRD1001 試験）の結果も示した。

さらに，CRD3004 試験では q8w への用量調節及び q4w の評価を行う曝露量最適化サブスタディ（以下，サブスタディ）への移行が可能であった。サブスタディは，成人を対象とした試験で安全かつ有効と判断された曝露量範囲と同程度の範囲で，年齢及び体重別（40 kg 未満，40 kg 以上）の小児 CD 患者における安全性及び有効性データを得るために設計された（詳細は 2.5.1.3.1 を参照のこと）。

小児 CD での結果及び外挿アプローチは相補的であり，中等症から重症の活動期の小児 CD 患者に対する本薬の有効性及び安全性を裏付けるものである。

2.5.1.3 臨床開発経緯

本薬の小児 CD の臨床開発プログラムは，中等症から重症の活動期 CD を有する小児患者を対象に本薬の有効性及び安全性を評価するためにデザインされ，国内外で実施された。

本申請の臨床データパッケージを表 2.5.1-1 に示す。

表 2.5.1-1 小児 CD に係る承認申請で予定する臨床データパッケージ

相	実施地域	試験番号	対象	目的	被験者数	評価/参考
3	国際共同	CNTO1275CRD3004 試験	2 歳以上 18 歳未満の中等症から重症の活動期 CD 患者	有効性，安全性，PK，免疫原性	101 例 [a]（うち日本人 6 例 [a]）	評価
1	海外	CNTO1275CRD1001 試験	2 歳以上 18 歳未満の中等症から重症の活動期 CD 患者	PK，安全性，有効性	44 例 [a]	評価
3	国際共同	CNTO1275CRD3001 試験	18 歳以上の中等症から重症の活動期 CD 患者	有効性，安全性	740 例 [a]（うち日本人 56 例 [a]）	参考
3	国際共同	CNTO1275CRD3002 試験	18 歳以上の中等症から重症の活動期 CD 患者	有効性，安全性	627 例 [a]（うち日本人 26 例 [a]）	参考
3	国際共同	CNTO1275CRD3003 試験	18 歳以上の中等症から重症の活動期 CD 患者	有効性，安全性，PK，免疫原性	ランダム化された被験者：397 例（うち日本人 21 例） ランダム化されなかった被験者：884 例（うち 日本人 53 例）	参考

a: 治験薬が投与された被験者

また，CRD3004 試験及び CRD1001 試験で本薬の継続的な投与により臨床的ベネフィットが認められると治験担当医師により判断された被験者は，長期継続投与バスケット試験である CNTO1275ISD3001 試験（以下，ISD3001 試験）に移行しているため，ISD3001 試験の結果を長期安全性データとして補足的に示した。

本申請に含めたすべての臨床試験は，ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則に従い，ICH の GCP，適用される規制要件を遵守し，それぞれの治験実施計画書に従って実施及び報告された。

いずれの治験実施医療機関でも，GCP 下の同一の治験実施計画書を用いて臨床試験を実施し，治験依頼者は全世界の全ての治験実施医療機関から得たデータを解析のために蓄積した。選択及び除外基準は全ての地域で同一であり，組み入れられる被験者の CD の一貫した定義及び診断を確保し，重症度分布が同様になるよう促進した。さらに，試験手順，有効性評価，安全性評価，試験期間，用量及び投与レジメンは全ての地域で同一であった。第 3 相試験（CRD3004 試験）で組み入れられた被験者集団及び第 1 相試験（CRD1001 試験）で組み入れられた被験者集団には，地域間で生物学的又は臨床的に意味のある差はないと予想され，中等症から重症の活動期 CD を有する小児患者（2 歳以上 18 歳未満）を代表するものである。

2.5.1.3.1 小児 CD を対象とした臨床試験

中等症から重症の活動期 CD を有する小児患者に対するエビデンスは，第 3 相試験である CRD3004 試験及び第 1 相試験である CRD1001 試験の有効性，安全性，PK，バイオマーカー，免疫原性，HRQoL を含む結果から示した。

CRD3004 試験

中等症から重症の活動期 CD を有する 2 歳以上 18 歳未満の小児患者を対象に，非盲検で本薬の体重別用量を IV 導入投与後，異なる 2 用量で SC 維持投与したときの有効性及び安全性を評価する，第 3 相，ランダム化，二重盲検，並行群間 2 群比較デザインの試験である。生物学的製剤による治療［抗 TNF 薬又はベドリズマブ］及び／又は既存治療［コルチコステロイドの IV 投与若しくは経口投与，又は免疫調節薬（AZA，6-MP，及び MTX）］で効果不十分及び／又は忍容性がない，又はコルチコステロイドに依存していた被験者を対象とした。

本薬の 48 週間の投与期間（8 週間の導入期後，40 週間の維持期）及び治験薬の最終投与後の 20 週間の安全性の追跡評価期間（計 68 週間）で構成される。

維持期での効果減弱

維持期にランダム化された被験者のうち，効果減弱が認められ，ウステキヌマブのトラフ濃度が 1.4 µg/mL 以上である被験者は，以下の用量調節を可能とした。

- 本薬 q12w 群で効果減弱が認められた被験者は，本薬 q8w への用量調節に適格とした。
- 本薬 q8w 群で効果減弱が認められた被験者は，本薬 q8w 投与を継続した（見かけ上の用量調節）

曝露量最適化サブスタディ

以下の基準に合致した場合，非盲検のサブスタディへの移行が可能であった。

- Week M-8 までに clinical response が認められず，ウステキヌマブの低曝露（Week M-8 来院時に採取した血液試料中のウステキヌマブのトラフ濃度が 1.4 µg/mL 未満）が記録されている場合
- Week M-8 までに clinical response が認められたが，維持期の Week M-8 以降に効果減弱となりウステキヌマブの低曝露（Week M-8 又は Week M-32 の効果減弱となった時期に近い，いずれかの時点で，定常状態のウステキヌマブのトラフ濃度 1.4 µg/mL 未満）となった場合

成人 CD 患者を対象とした本薬の試験の結果（効果が認められなかった被験者での 8 週間のウステキヌマブのトラフ濃度）より，効果減弱の被験者での低曝露の閾値として，定常状態のウステキヌマブのトラフ濃度を 1.4 µg/mL 未満として選択した（Adedokun 2018; Feagan 2016）。本サブスタディでは，Week M-8 でのトラフ濃度が，成人 CD 患者を対象とした第 3 相試験で有効性及び安全性が認められたウステキヌマブのトラフ濃度の範囲になるよう，投与量を増量（投与間隔を短縮）し，16 週間投与したときの PK，安全性及び有効性を評価した。

長期継続投与期

治験担当医師から本薬のベネフィットが認められると判断された 18 歳未満で Week M-44 を完了した被験者，若しくは，効果減弱が認められ用量調節又は任意のサブスタディに参加後 16 週

間の追跡調査が完了した（いずれか長い時点）被験者は長期継続投与バスケット試験（ISD3001 試験）に移行可能であった。

CRD1001 試験

CRD1001 試験は，中等症から重症の活動期 CD を有する 2 歳以上 18 歳未満の小児患者を対象に，本薬の IV 導入投与後に非盲検 SC 維持投与を実施した，第 1 相，多施設共同，ランダム化，二重盲検の PK 試験であった。効果減弱及び低曝露の被験者に対する用量調節は認めなかった。

Week 16 での長期継続投与期への移行

Week 16 に，治験担当医師によって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全ての被験者を，長期継続投与期へ移行可能とした。長期継続投与期は Week 240 まで（約 4 年）であった。

CRD1001 試験は Week 16 の来院後に最初の DBL を行うようデザインされていたため，治験実施計画書では Week 16 以降は長期継続期としていた。本概要では，CRD3004 試験の 1 年間の有効性及び安全性と併記するため，CRD1001 試験の Week 8 の来院時に本薬の初回維持 SC 投与を受けてから Week 48（±10 日）までに収集した全てのデータを，維持期のデータとみなした。Week 48 以降の全ての有効性及び安全性データは，長期継続投与期として報告する。

長期継続投与期の全ての被験者は，長期継続投与バスケット試験である ISD3001 試験に移行，又は Week 240 までに中止したため，有効性の結果は Week 224 まで利用可能である。

- CRD3004 試験の導入期では，CRD1001 試験の導入期の高用量群の用量を検討したため，CRD1001 試験の導入期の結果は高用量群のみ示す。これらの用量は成人の導入試験で検討した用量と一致している。
- 維持期では，導入期に投与された用量にかかわらず，全ての被験者の有効性の結果を示す。

長期継続投与バスケット試験（ISD3001 試験）

ISD3001 試験は，2 歳以上 18 歳未満の小児患者（CD，UC，及び若年性特発性関節炎を含む）を対象に本薬の SC 投与を評価した第 3 相，多施設共同，非盲検，長期継続投与バスケット試験であり，実施中である。

ISD3001 試験では，先行試験（CRD1001 試験及び CRD3004 試験を含む）で，治験担当医師によって本薬のベネフィットが継続して得られると判断された被験者に本薬を投与し，長期安全性データを収集した。

2.5.1.3.2 成人 CD を対象とした臨床試験

成人 CD を対象とした導入試験（CRD3001 試験及び CRD3002 試験）及び維持試験（CRD3003 試験）の結果を，本薬の有効性及び安全性を裏付けるデータとして提示した。

CRD3001 試験

抗 TNF 薬で効果不十分又は忍容性がなかった 18 歳以上の中等症から重症の活動期 CD 患者を対象に，本薬の IV 導入療法の有効性及び安全性を検証した，第 3 相，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間，多施設共同試験である。

CRD3002 試験

既存治療［コルチコステロイド及び免疫調節薬（6-MP，AZA，及び MTX）］に効果不十分又は忍容性がなかった 18 歳以上の中等症から重症の活動期 CD 患者を対象に本薬の IV 導入療法の有効性及び安全性を検証した，第 3 相，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間，多施設共同試験である。

CRD3003 試験

先行の導入試験で clinical response が認められた被験者を対象に，Week 44 までの本薬の SC 維持療法の有効性及び安全性を検証した，第 3 相，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間，多施設共同試験である。CRD3001 試験及び CRD3002 試験で clinical response が認められた被験者を CRD3003 試験の主要な解析集団とした。Clinical response が認められなかった被験者は，CRD3003 試験への参加は認められたが，主要な解析集団には含めなかった。

- CRD3003 試験の Week 44 の安全性及び有効性の評価を完了した被験者のうち，治験担当医師によって継続投与することでベネフィットが得られると判断された被験者を，長期継続投与期に移行可能とした。長期継続投与期は Week 44 から Week 272 までとした。

2.5.1.3.3 成人及び小児 CD 患者集団の結果の外挿

小児用医薬品開発における外挿に関する ICH ガイドライン E11A 及び ICH E11（R1）によると，小児用医薬品開発における外挿は，「疾患経過及び期待される医薬品への反応が，小児及び参照集団（成人又は他の小児集団）の間で十分に類似していると推定できる場合に，小児集団における医薬品の有効かつ安全な使用を支持するエビデンスを提供する手段」と定義されている。小児への外挿は，2 つの集団（目標集団及び参照集団）の疾患及び治療に対する反応性が類似しているという評価に基づき，参照集団で知られている結果（有効性，安全性，用法及び用量等）を目標集団に拡大することができる。小児への外挿は広く受け入れられているアプローチであり，小児 CD に対して現在国内外で承認されている他の生物学的製剤（アダリムマブ及びインフリキシマブ）でも利用されている。本申請では，目標集団である中等症から重症の活動期 CD を有する小児患者（2 歳以上 18 歳未満）に対して，参照集団として中等症から重症の活動期 CD を有する成人患者（18 歳以上）を用いて外挿アプローチを実施した。

2.5.1.3.4 規制当局によるガイダンス及び助言

国内の小児 CD に対する開発に際し，独立行政法人医薬品医療機器総合機構と 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に医薬品[redacted]相談（受付番号[redacted]）を実施した。[redacted]助言を得て，第 3 相国際共同試験（CRD3004 試験）へ参加した。

また，本薬は小児 CD に対する治療として，2025 年 8 月に希少疾病用医薬品に指定された。

参考文献

Adedokun OJ, Xu Z, Gasink C, et al. Pharmacokinetics and Exposure Response Relationships of Ustekinumab in Patients With Crohn's Disease. Gastroenterology. 2018;154(6):1660-1671.

Atia O, Focht G, Lujan R, et al. Perianal Crohn Disease Is More Common in Children and Is Associated With Complicated Disease Course Despite Higher Utilization of Biologics: A Population-based Study From The epidemiology group of the Israeli IBD Research Nucleus (epiIIRN). J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2022;74(6):788-793.

Claar RL, Van Tilburg MA, Abdullah B, et al. Psychological distress and quality of life in pediatric Crohn disease: impact of pain and disease state. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017;65(4):420-424.

Davidson NJ, Hudak SA, Lesley RE, Menon S, Leach MW, Rennick DM. IL-12, but not IFN-gamma, plays a major role in sustaining the chronic phase of colitis in IL-10-deficient mice. J Immunol. 1998; 161:3143-9.

Dong F, Kern I, Weidner J, et al. Clinical course of new-onset Crohn's disease in children and adolescents in dependency of age, initial location, initial severity level and therapy over the period 2000-2014 based on the Saxon Pediatric IBD-Registry in Germany. PLoS One. 2023;18(6):e0287860.

Engström I, Lindquist BL. Inflammatory bowel disease in children and adolescents: a somatic and psychiatric investigation. Acta Paediatr Scand. 1991;80(6-7):640-647.

Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. N Engl J Med. 2016;375(20):1946-1960.

Gajendran M, Loganathan P, Catinella AP, et al. A comprehensive review and update on Crohn's disease. Dis Mon. 2018;64(2):20-57.

Helzer JE, Chammas S, Norland CC, Stillings WA, Alpers DH. A study of the association between Crohn's disease and psychiatric illness. Gastroenterology. 1984;86(2):324-330.

Hill RJ, Lewindon PJ, Muir R, et al. Quality of life in children with Crohn disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2010 Jul;51(1):35-40.

Keefer L, Stepanski EJ, Ranjbaran Z, et al. An initial report of sleep disturbance in inactive inflammatory bowel disease. J Clin Sleep Med. 2006;2(4):409-416.

Lichtenstein GR, Shahabi A, Seabury SA, et al. Increased lifetime risk of intestinal complications and extraintestinal manifestations in Crohn’s disease and ulcerative colitis. Gastroenterol Hepatol (NY). 2022;18(1):32-43.

Liu Z, Yadav PK, Xu X, et al. The increased expression of IL-23 in inflammatory bowel disease promotes intraepithelial and lamina propria lymphocyte inflammatory responses and cytotoxicity. J Leukoc Biol. 2011; 89:597-606.

Mamula P, Markowitz JE, Baldassano RN. Inflammatory bowel disease in early childhood and adolescence: special considerations. Gastroenterol Clin North Am. 2003;32(3):967-995.

Monteleone G, Biancone L, Marasco R, et al. Interleukin 12 is expressed and actively released by Crohn's disease intestinal lamina propria mononuclear cells. Gastroenterology. 1997; 112(4):1169-78.

Mulberg AE, Conklin LS, Croft NM. I-ACT for Children Pediatric Extrapolation Working Group. Pediatric Extrapolation of Adult Efficacy to Children Is Critical for Efficient and Successful Drug Development. Gastroenterology. 2022;163(1):77-83.

Neurath MF. IL-23: a master regulator in Crohn disease. Nat Med. 2007; 13(1):26-8.

Otley AR, Griffiths AM, Hale S, et al. Health-related quality of life in the first year after a diagnosis of pediatric inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis. 2006;12(8):684-691.

Rosen MJ, Dhawan A, Saeed SA. Inflammatory bowel disease in children and adolescents. JAMA Pediatr. 2015;169(11):1053-1060.

Rosh JR, Turner D, Hyams JS, et al. Outcomes in Adult Inflammatory Bowel Disease Clinical Trials: Assessment of Similarity Among Participants with Adolescent-Onset and Adult-Onset Disease. J Crohns Colitis. 2024;18:1250-1260.

Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. Lancet. 2017;389(10080):1741-1755.

Turner D, Ricciuto A, Lewis A, et al. STRIDE-II: an update on the selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease (STRIDE) initiative of the international organization for the study of IBD (IOIBD): determining therapeutic goals for treat-to-target strategies in IBD. Gastroenterology. 2021;160(5):1570-1583.

Vernier-Massouille G, Balde M, Salleron J, et al. Natural history of pediatric Crohn's Disease: a population-based cohort study. Gastroenterology. 2008;135(4):1106-1113.

HUMIRA SmPC 2025, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humira-epar-product-information_en.pdf

STELARA SmPC 2025, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stelara-epar-product-information_en.pdf

REMICADE SmPC 2025, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/remicade-epar-product-information_en.pdf

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）

ステラーラ点滴静注 130 mg 添付文書

ステラーラ皮下注 45 mg シリンジ添付文書

レミケード点滴静注用 100 添付文書

令和 5 年度衛生行政報告例，厚生労働省

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1 製剤

【2.7.1.1.1】

CRD3004 試験及び CRD1001 試験では，本薬の LIV 製剤［45 mg/0.5 mL，90 mg/1 mL 又は 130 mg/26 mL（5 mg/mL）］及び PFS 製剤（45 mg/0.5 mL 又は 90 mg/1 mL）を使用した（5.3.5.1.1/CSR/Sec3.4 及び 5.3.3.2.1-1/CSR/Sec3.4）。国内では LIV 製剤（130 mg/26 mL：ステラーラ®点滴静注 130mg）及び PFS 製剤（45 mg/0.5 mL：ステラーラ®皮下注 45mg シリンジ）が，成人の CD 患者に対して既承認の製剤である。

2.5.2.2 生体試料分析方法

【2.7.1.1.2，2.7.1.4】

本承認申請に含まれる全ての臨床試験で MSD ECLIA 法により血清中ウステキヌマブ濃度を測定した。本測定法の定量下限は 0.01688 μg/mL であった。

本承認申請に含まれる全ての臨床試験で高感度 MSD ECLIA 法により血清中抗ウステキヌマブ抗体を測定した。

本承認申請に含まれる全ての臨床試験で ECLIA に基づく競合的リガンド結合法により血清中の抗ウステキヌマブ中和抗体を検出した。この MSD ECLIA 法を用いて，血清サンプルから抗ウステキヌマブ抗体が検出された場合には，その中和活性を検討した。

参考文献

該当なし

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 小児クローン病被験者の PK

2.5.3.1.1 CRD3004 試験

【2.7.2.2.1.2】

導入期において，本薬を小児 CD 被験者に BSA で補正した用量（体重 40 kg 未満：250 mg/m^2）又は体重区分の固定用量［体重 40 kg 以上：約 6 mg/kg（体重 40 kg 以上 55 kg 以下は 260 mg，体重 55 kg 超 85 kg 以下は 390 mg，体重 85 kg 超は 520 mg）］を単回 IV 投与したとき，Week I-0 の投与 1 時間後に得られた最高血清中ウステキヌマブ濃度の中央値（平均値）は 106.0（107.9）μg/mL（98 例）であった。主要有効性評価時点である Week I-8 の血清中ウステキヌマブ濃度の中央値（平均値）は 2.90（4.08）μg/mL（88 例）であった。このうち，日本人小児被験者 6 例（体重 40 kg 未満：3 例，体重 40 kg 以上：3 例）について，Week I-0 の投与 1 時間後及び Week I-8 のウステキヌマブ濃度の中央値（平均値）は 121.6（103.1）μg/mL 及び 2.25（1.78）μg/mL であった。

維持期において，q12w 又は q8w 投与群にランダム化された小児被験者に本薬の維持用量（体重 40 kg 未満：60 mg/m^2，体重 40 kg 以上：90 mg）を q8w 又は q12w で SC 投与後，血清中ウステキヌマブ濃度トラフ値は，2 回目の投与前までに定常状態に達した。それぞれの投与群で血清中ウステキヌマブ濃度は Week M-44 までほぼ一定しており，q8w 又は q12w の SC 投与による血清中濃度の明らかな経時的蓄積は認められなかった。q8w 投与群の定常状態における血清中ウステキヌマブのトラフ値は，q12w 投与群のトラフ値の約 3 倍であった。本試験では Week M-44（q8w 投与群では前回の投与から 4 週間後，q12w 投与群では前回の投与から 8 週間後）に維持期における重要な有効性評価項目（clinical remission 等）について評価したが，この時点での血清中ウステキヌマブ濃度の中央値（平均値）は，q8w 投与群（25 例）及び q12w 投与群（24 例）でそれぞれ，6.00（6.37）及び 1.88（1.84）μg/mL であった。日本人小児被験者 4 例（q8w 投与群：2 例，q12w 投与群：2 例）の血清中ウステキヌマブ濃度の中央値（平均値）は，5.69（5.69）及び 2.67（2.67）μg/mL であった。

主試験内で用量調節を行った小児被験者数（本薬 q12w から q8w に用量調節した 2 例，及び本薬 q8w から q8w に見かけ上の用量調節を受けた 3 例）が少なかったため，血清中ウステキヌマブ濃度に対する用量調節の影響について結論づけることはできなかった。

効果減弱が確認され，低曝露量（Week M-8 又は Week M-32 のいずれかで本薬の C_{trough} が 1.4 μg/mL 未満と定義）が確認された被験者は，任意の曝露量最適化サブスタディへの参加に適格とし，本薬を q4w SC 投与した。26 例（q12w 投与群の 11 例及び q8w 投与群の 15 例）の小児被験者が曝露量最適化サブスタディに移行した。本薬 q4w SC 投与を開始後，血清中ウステキヌマブ濃度は上昇し，成人 CD 患者を対象とした臨床試験で維持期の推奨用量（90 mg q8w）で観察された濃度範囲内となった。

2.5.3.1.2　CRD1001 試験

【2.7.2.2.1.1】

Week 0 に小児 CD 被験者に本薬の導入用量として低用量（3 mg/kg 又は 130 mg）又は高用量（9 mg/kg 又は 390 mg）の本薬を単回 IV 投与したとき，血清中ウステキヌマブ濃度の平均値及び中央値は，Week 8 までほぼ用量比例性を示した。Week 8 に全ての被験者に維持用量（体重 40 kg 未満：2 mg/kg，体重 40 kg 以上：90 mg）の本薬を SC 投与したところ，Week 0 の導入用量の差による影響は Week 16 までに消失した。

2.5.3.2　小児クローン病被験者と成人クローン病被験者の PK の比較

【2.7.2.3.1.3】

本薬を導入期で IV 投与及び維持期で q12w 又は q8w で SC 投与したときに得られた血清中ウステキヌマブ濃度は，小児被験者と成人被験者で同程度であった。

本薬を BSA で補正した用量（250 mg/m^2）で IV 投与した体重 40 kg 未満の小児被験者における Week I-8 週までの血清中ウステキヌマブ濃度は，導入用量 260 mg を IV 投与した成人被験者の血清中ウステキヌマブ濃度とおおむね同程度であった。また，CRD3004 試験で導入用量（260 又は 390 mg）を投与した 40 kg 以上の小児被験者の Week I-8 までの血清中ウステキヌマブ濃度の中央値又は平均値は，成人の導入試験（CRD3001 試験及び CRD3002 試験）で，同じ導入用量を投与した成人被験者の血清中ウステキヌマブ濃度の中央値又は平均値とおおむね同程度であった。

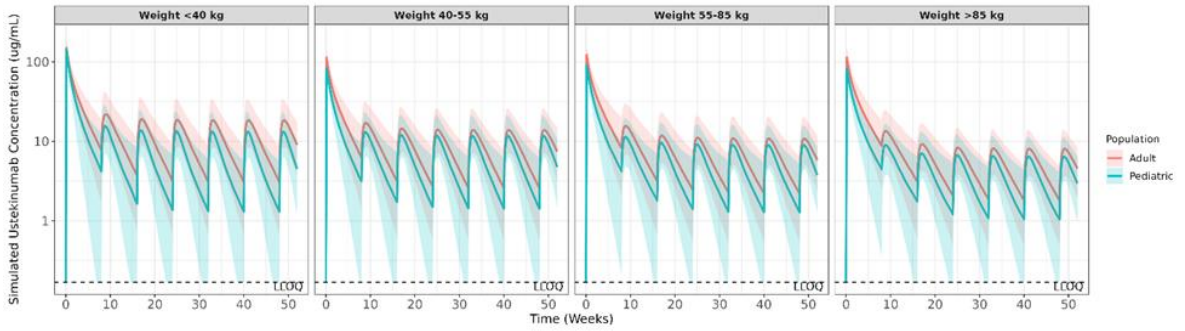
維持期において本薬の維持用量を q12w 又は q8w で SC 投与した小児被験者集団及び成人被験者集団の定常状態の平均血清中ウステキヌマブ濃度は，おおむね同程度であった。

2.5.3.3　申請用法･用量を裏付けるためのモデリング及びシミュレーション

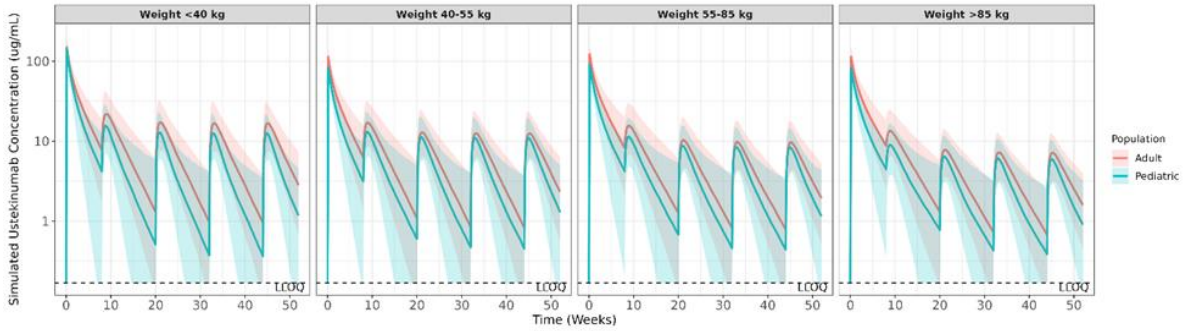
【2.7.2.3.2.3】

小児 CD PopPK 最終モデル及び更新した成人 CD PopPK モデルを用いて血清中ウステキヌマブ濃度のシミュレーションを実施し，小児 CD 患者に本薬を申請用法･用量［CRD3004 試験の本試験で用いた用法･用量（2.5.3.1.1）］で投与したときの全身曝露量と，成人 CD 患者に本薬の承認用法･用量で投与したときの全身曝露量を比較した。成人及び小児被験者におけるシミュレーションした本薬の濃度-時間プロファイルの重描きを図 2.5.3-1 に示す。小児被験者における血清中ウステキヌマブの濃度-時間プロファイルは，成人被験者のプロファイルとおおむね重なっており，本薬の導入療法又は維持療法において，体重群全体で 71%超の小児被験者の C_{trough} 予測値が，成人被験者の血清中ウステキヌマブ濃度の 90%予測区間内に収まっていた。また，小児被験者と成人被験者の定常状態における全体的な血清中ウステキヌマブ濃度はほぼ同程度であった。

q8w maintenance



q12w maintenance



Abbreviations: IV=intravenous; LLOQ=lower limit of quantification; PK=pharmacokinetic; qXw=every X weeks.
Note: lines represent medians of the simulated values. Shaded regions represent the 5th to 95th percentile ranges. The upper and lower panel show PK profiles of ustekinumab with single IV induction treatment followed by q8w or q12w maintenance treatment, respectively. For each weight group, simulation was performed based on 1,000 virtual pediatric or adult participants.
Source: 5.3.3.5.1/PopPK-ERreport/Fig7

図 2.5.3-1 小児及び成人 CD 患者におけるシミュレーションした血清中ウステキヌマブ濃度-時間プロファイルの比較

2.5.3.4　小児被験者と成人被験者の E-R 関係の比較

有効性について，小児 CD 患者を対象とした試験（CRD3004 試験及び CRD1001 試験）及び成人 CD 患者を対象とした試験（CRD3001 試験，CRD3002 試験及び CRD3003 試験）で得られた有効性の E-R 関係について実測値に基づいた記述的解析及び予測値に基づいたモデル解析について，小児被験者及び成人被験者の比較を 2.5.4.6.2.6 に示す。安全性の E-R 関係について，小児被験者及び成人被験者の比較を 2.5.5.8 に示す。

2.5.3.5　免疫原性

【2.7.2.4.1.3】

小児 CD 被験者における抗ウステキヌマブ抗体の発現率は低く（3.0%），成人 CD 被験者（抗ウステキヌマブ抗体の発現率：3.1%）における本薬の免疫原性プロファイルと一致していた。小児 CD 患者を対象とした試験では抗ウステキヌマブ抗体の発現率が低かったことから，PK，有効性又は安全性に対する免疫原性の影響を明らかにすることはできなかった（2.5.4.4.2.4 及び 2.5.5.9）。

参考文献

該当なし

2.5.4 有効性の概括評価

本薬の小児 CD 患者に対する有効性は，小児 CD 患者を対象とした第 3 相試験である CRD3004 試験を主要な試験として評価した。また第 1 相試験である CRD1001 試験の有効性の結果も示した。CRD3004 試験及び CRD1001 試験は，試験の主要な目的，試験デザイン，試験対象集団が異なるため，併合解析は実施しなかった。

また，小児の臨床試験の結果に対して，成人 CD 患者を対象とした臨床試験（CRD3001 試験，CRD3002 試験，及び CRD3003 試験）の結果を用いて外挿アプローチ【2.5.1.3.3】を実施した。

2.5.4.1 有効性の評価の概要

2.5.4.1.1 小児クローン病患者を対象とした臨床試験

2.5.4.1.1.1 主要な有効性の評価

本概要では以下の有効性の結果を示した。

- CRD3004 試験の有効性の結果及び CRD1001 試験の補足的な有効性の結果
- CRD3004 試験及び CRD1001 試験の記述的な有効性の比較

CRD3004 試験（導入期の Week I-8 まで及び維持期の Week M-44 まで）及び CRD1001 試験（導入期の Week 8 まで及び維持期の Week 48 まで）の有効性評価では，以下を主に解析した。

- 導入期（Week I-8/Week 8 まで）の clinical remission，clinical response，PCDAI スコアのベースラインからの変化量，炎症性バイオマーカー（CRP 及び便中カルプロテクチン）のベースラインからの変化量，及び成長パラメータのベースラインからの変化量
- 維持期（Week M-44/Week 48 まで）の clinical remission，clinical response，PCDAI スコアのベースラインからの変化量，corticosteroid-free clinical remission，炎症性バイオマーカー（CRP 及び便中カルプロテクチン）のベースラインからの変化量，及び成長パラメータのベースラインからの変化量
- 内視鏡的反応（CRD3004 試験では Week M-8/Week M-44，CRD1001 試験では Week 16）
- HRQoL IMPACT-III の総スコア及びドメインスコア（Week M-44/Week 48）
- Fistula response（CRD3004 試験では Week M-8/Week M-44 まで，CRD1001 試験では Week 8/Week 16 まで）

2.5.4.2 試験対象集団

2.5.4.2.1 小児クローン病患者を対象とした臨床試験の試験対象集団及びその特性

【2.7.3.2.1.1(1)，2.7.3.2.1.2(1), 2.7.3.3.1.1】

CRD3004 試験及び CRD1001 試験は，2 歳以上 18 歳未満の中等症から重症（PCDAI スコア＞30 と定義）の CD 患者を対象とした。

CRD3004 試験

CRD3004 試験では，CD 又は瘻孔を伴う CD と診断され，過去のいずれかの時点で内視鏡検査及び組織学的検査により活動性大腸炎，回腸炎又は回結腸炎が確認され，大腸内視鏡検査で活動期 CD の所見（SES-CD スコアが 3 以上）が認められた患者を対象集団とした。生物学的製剤（抗 TNF 薬又はベドリズマブ）による治療及び／又は既存治療［コルチコステロイドの IV 投与若しくは経口投与，又は免疫調節薬（AZA，6-MP，及び MTX）］で効果不十分及び／又は不耐であった，又はコルチコステロイドに依存していた被験者を対象とした。

101 例が組み入れられ，全例に Week I-0 に本薬が IV 投与された（FAS）（5.3.5.1.1/CSR/TSIDS02a）。Week M-0 に，97 例が q12w 群又は q8w 群にランダム化され，本薬を SC 投与（q12w 群 49 例，q8w 群 48 例）された。ランダム化された 97 例のうち，85 例が導入レスポンダー（Week I-8 に clinical response が認められた被験者，FASCR）であった（5.3.5.1.1/CSR/TSIDS02b，TSIDS02e）。

維持期にランダム化された 97 例中，効果減弱を認め，ウステキヌマブの血中トラフ濃度が 1.4 μg/mL 以上であった 5 例（5.2%）は，本薬を用量調節した［q12w から q8w：2 例，q8w から q8w（見かけ上の用量調節）：3 例］（5.3.5.1.1/CSR/TSIDS03c）。また 26 例（26.8%）が曝露量最適化サブスタディ（以下，サブスタディ）に移行した（5.3.5.1.1/CSR/TSIDEM09）。

CRD1001 試験

CRD1001 試験では，CD 又は瘻孔を伴う CD の罹病期間が 3 ヵ月以上であり，X 線検査，組織学的検査及び/又は内視鏡検査により活動性の大腸炎，回腸炎又は回結腸炎が確認され，CRP 高値（＞0.3 mg/dL），便中カルプロテクチン高値（＞250 mg/kg）又は大腸内視鏡検査で活動期 CD の所見（回腸及び/又は結腸の潰瘍と定義）が認められる患者を対象集団とした。また，既存治療に無効又は忍容性不良の患者を対象とした。抗 TNF 薬が無効又は忍容性不良であった患者は，既存治療にも無効である場合参加可能であった。効果減弱及び低曝露の被験者に対する用量調節は認めなかった。

導入期では，ランダム化され本薬を IV 導入投与された 44 例のうち，高用量群（40 kg 未満の被験者：9 mg/kg，40 kg 以上の被験者：390 mg）の 21 例の結果を要約した。また，Week 16 に長期継続投与期に移行した 34 例（低用量群 18 例，高用量群 16 例）の結果を維持期として要約した（5.3.3.2.1-1/CSR/Fig 2）。

人口統計学的特性及び疾患特性（CRD3004 試験及び CRD1001 試験）

CRD3004 試験及び CRD1001 試験の人口統計学的特性は全体的に類似していたが，CRD3004 試験と比べて，CRD1001 試験では，身長，体重，及び BMI の z スコアが低く，男性の被験者の割合が低かった（5.3.5.3.2/ISE/TSIDEM01a）。

CRD3004 試験及び CRD1001 試験のベースライン時の CD の疾患特性及び前治療薬は，中等症から重症の活動期 CD の小児患者集団を代表するものであった。ベースライン時に CD 関連の併用薬を 1 種類以上使用していた被験者の割合は，CRD3004 試験で 71.3%（72/101 例），CRD1001 試験で 61.9%（13/21 例）であり，CRD3004 試験で高かった（5.3.5.3.2/ISE/TSICM01a）。

Biologic failure（生物学的製剤に一次無効，二次無効又は忍容性がない）の被験者の割合は，CRD1001 試験では 90.5%（19/21 例）であったのに対し，CRD3004 試験では 56.4%（57/101 例）であり，試験間で顕著な差がみられた（5.3.5.3.2/ISE/TSICM02a，TSICM02b）。

2.5.4.2.2　成人クローン病患者を対象とした臨床試験の試験対象集団及びその特性

【2.7.3.2.2.1，2.7.3.3.2.1】

CRD3001 試験は，抗 TNF 薬で効果不十分又は忍容性がなかった 18 歳以上の中等症から重症の活動期 CD 患者を対象とした。CRD3002 試験は，既存治療［コルチコステロイド及び免疫調節薬（6-MP，AZA，及び MTX）］に効果不十分又は忍容性がなかった 18 歳以上の中等症から重症の活動期 CD 患者を対象とした。

CRD3003 試験は，18 歳以上の中等症から重症の活動期 CD 患者のうち，導入試験（CRD3001 試験又は CRD3002 試験）で clinical response が認められた被験者を対象とした。導入試験で clinical response が認められなかった被験者も試験には参加できたが，主要な解析集団には含めなかった。

成人を対象とした 3 試験でのベースライン時の人口統計学的特性，疾患特性，併用薬及び CD の前治療歴は，中等症から重症の活動期 CD 患者集団を代表するものであった。

ベースライン時の疾患特性は，以下の点及び予想される差（成人 CD 患者を対象とした臨床試験で罹患期間が長かった等）を除き，CRD3004 試験並びに CRD3001 試験及び CRD3002 試験で同様であった。

- CRD3004 試験のベースライン時の CDAI スコアの中央値（348.05）は，CRD3001 試験（319.0）及び CRD3002 試験（286.0）よりも高く，成人と比べて小児では疾患の重症度が高いことが示された（5.3.5.1.1/CSR/TSIDEM02a，5.3.5.1.2/CSR/TSIDEM03，5.3.5.1.3/CSR/TSIDEM03）。
- 便中カルプロテクチン高値（＞250 mg/kg）が認められた被験者の割合は，CRD3001 試験及び CRD3002 試験（いずれも 60%超）より CRD3004 試験（90%超）の方が高かった。
- CRD3004 試験では，biologic failure の被験者の割合は 56.4%（57/101 例）であった（5.3.5.1.1/CSR/Tab 10）。CRD3001 試験では，～6 mg/kg 群での biologic failure の被験者の割合は 98.8%（246/249 例）であった（5.3.5.1.2/CSR/TSICM03）。CRD3002 試験では，biologic failure の被験者は認められなかった（～6 mg/kg 群の 65 例全例が non-biologic failure）（5.3.5.1.3/CSR/TSICM02）。CRD3003 試験では，biologic failure の被験者の割合は 44.8%（178/397 例）であり，CRD3004 試験と同程度であった（5.3.5.1.4-1/CSR/TSICM02A）。

2.5.4.3　統計学的手法

小児 CD 患者に対する本薬の有効性は，評価に用いた試験の個々の結果に基づいたため，統計学的検定は行わず記述的に要約した。

連続変数は，例数，平均値，SD，中央値，IQ 範囲，最小値及び最大値を用いて要約した。

カテゴリー変数は，例数，割合及び 95% CI を用いて要約した。特に明記しない限り 95% CI は Wilson スコア法を用いて算出した。また図示により要約した。

2.5.4.3.1　小児クローン病と成人クローン病の臨床試験結果の比較

小児 CD 患者を対象とした CRD3004 試験の有効性の結果を支持するために，成人 CD 患者を対象とした臨床試験の有効性の結果を外挿し，記述的に比較した。

2.5.4.4　小児クローン病患者を対象とした臨床試験の主要な有効性の結果

2.5.4.4.1　第 3 相試験（CRD3004 試験）

【2.7.3.2.1.1】

CRD3004 試験では，既存治療/生物学的製剤の効果不十分，効果減弱又は忍容性がない，中等症から重症の活動期 CD を有する 2 歳以上 18 歳未満の小児患者に対して，本薬の導入投与及び維持投与（q12w 及び q8w）したときの有効性に関して一貫したエビデンスを示している。主要評価項目及び副次評価項目の結果，成人 CD 患者を対象とした臨床試験の結果からの外挿，並びに部分集団解析により，本薬のエビデンスに対する頑健性が一貫して認められた。

2.5.4.4.1.1　主要評価項目

Week I-8 の clinical remission

Week I-8 の clinical remission（PCDAI スコアが 10 ポイント以下と定義）を，主要評価項目（Global の主要 Estimand 1）とした。

FAS（101 例）で Week I-8 に clinical remission が認められた被験者の割合は，46.5%（47 例）であった（5.3.5.1.1/CSR/Tab 13，GEFCREM02）。補足的解析及び感度分析の結果から，主要 estimand を用いた結果が頑健であることが確認された（5.3.5.1.1/CSR/Tab 14, TEFCREM02_G, TEFCREM03_G，TEFCREM04_G，TEFCREM05_G）。

部分集団解析

事前に規定した人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性に基づく部分集団解析を実施し，Week I-8 の clinical remission に関する有効性の一貫性を検討した。これらの部分集団解析の結果は，biologic failure status 別（biologic failure，non-biologic failure）の結果を除き，試験集団全体で認められた結果と同様であった。Biologic failure status 別の検討では，生物学的製剤に一次無効，二次無効又は忍容性がない被験者を biologic failure，生物学的製剤に一次無効，二次無効又は忍容性がないことが示されていない被験者を non-biologic failure と定義した。Week I-8 に clinical remission が認められた被験者の割合（95%CI）は，biologic failure の部分集団では 31.6%（21.0%～44.5%，18/57 例），non-biologic failure の部分集団では 65.9%（51.1%～78.1%，29/44 例）であり，biologic failure に比べて non-biologic failure の部分集団で高かった（5.3.5.1.1/CSR/TEFCREM09a_G，GEFCREM09_G）。

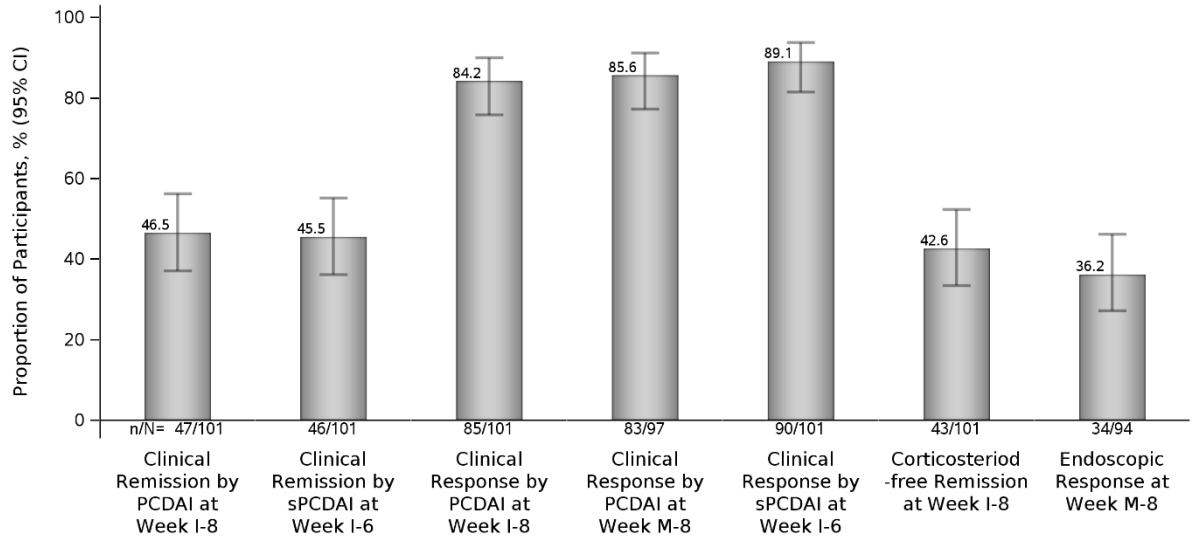
2.5.4.4.1.2　副次評価項目

(1) 導入期

FAS（101 例）での導入期（Week I-0 から Week I-8 まで）の副次評価項目の結果を図 2.5.4-1 に示し，以下に要約した。

- Week I-8 に corticosteroid-free clinical remission が認められた被験者の割合は 42.6%で，Week I-8 の clinical remission と同程度であった。
- Week I-6 に sPCDAI に基づく clinical remission が認められた被験者の割合は，45.5%であった。
- Week I-8 に clinical response が認められた被験者の割合は 84.2%であった。

- Week I-6 に sPCDAI に基づく clinical response が認められた被験者の割合は，89.1%であった。
- 維持期にランダム化された 97 例では，ベースライン時の SES-CD スコアが 3 以上は 94 例（96.9%）であった。このうち，Week M-8 に内視鏡的反応が認められた被験者の割合は 36.2%であった。なお，本評価項目は，内視鏡検査を再度実施する前に粘膜治癒のための十分な時間を確保するため，導入期終了 8 週後（Week M-8）に評価した。
- 維持期にランダム化された 97 例で Week M-8 に clinical response が認められた被験者の割合は，85.6%であった。なお，本評価項目は，遅発レスポンダーも含めた導入期の clinical response を評価するため，導入期終了 8 週後（Week M-8）に評価した。



Note: The endpoint at Week M-8 is based on full randomized analysis set. The endpoint at Week M-8 is evaluated 8 weeks after the start of the maintenance period. However, the objective is to evaluate response due to induction.
Note: Clinical remission is defined as PCDAI score ≤10 points.
Note: Clinical remission is defined as sPCDAI score ≤10 points.
Note: Clinical response is defined as a reduction from baseline in the PCDAI score of ≥12.5 points with a total PCDAI score not more than 30.
Note: Clinical response is defined as a reduction from baseline in the sPCDAI score of ≥10.
Note: Corticosteroid-free remission is defined as PCDAI score of ≤10 points and not receiving corticosteroids for at least 30 days prior to the visit.
Note: Endoscopic response is defined as a reduction in the SES-CD score of ≥50% or SES-CD score ≤2 in subjects with a baseline SES-CD score of ≥3 at Week M-8. The endpoint at Week M-8 is evaluated 8 weeks after the start of the maintenance period. However, the objective is to evaluate response due to induction.

[gefsec02agu.rtf] [PROD/cnto1275/crd3004/dbr_m44wk/re_m44wk/gefsec02agu.sas] 05FEB2025, 09:47

図 2.5.4-1 導入期の主要評価項目及び副次評価項目の結果（FAS，CRD3004 試験）

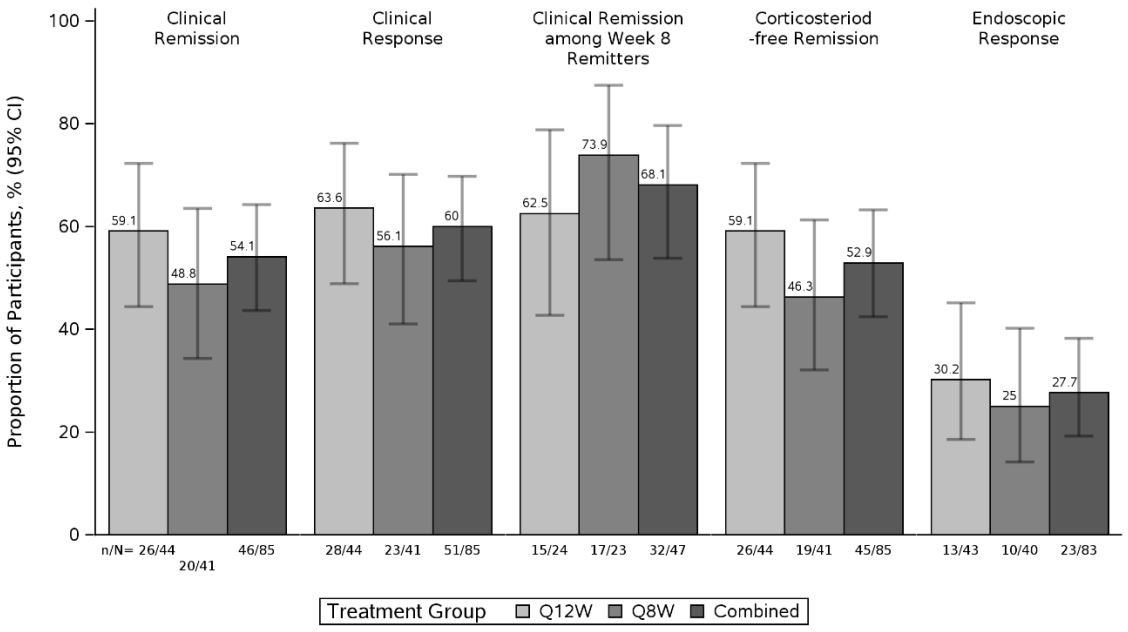
(2) 維持期

FASCR（85 例：q12w 群 44 例，q8w 群 41 例）での維持期（Week M-0 から Week M-44 まで）の副次評価項目の結果を図 2.5.4-2 に示し，以下に要約した。

- Week M-44 に clinical remission が認められた被験者の割合（95% CI）は，併合群（q12w 群及び q8w 群の併合）で 54.1%（43.6%～64.3%），q12w 群で 59.1%（44.4%～72.3%），q8w 群

で 48.8%（34.3%～63.5%）であり，q8w 群と比べて q12w 群で高かったが，95% CI は q12w 群と q8w 群で重なっていた。

- Week M-44 に clinical response が認められた被験者の割合は，併合群で 60.0%，q12w 群で 63.6%，q8w 群で 56.1%であった。
- Week M-44 に corticosteroid-free clinical remission が認められた被験者の割合は，併合群で 52.9%，q12w 群で 59.1%，q8w 群で 46.3%であった。
- Week M-44 に内視鏡的反応が認められた被験者の割合は，併合群で 27.7%であった。
- Week I-8 に clinical remission が認められた 47 例のうち，Week M-44 に clinical remission が認められた被験者の割合（95% CI）は，併合群で 68.1%（53.8%～79.6%），q12w 群で 62.5%（42.7%～78.8%），q8w 群で 73.9%（53.5%～87.5%）であり，q8w 群と比べて q12w 群で低かったが，95% CI は q12w 群と q8w 群で重なっていた。



Note: Clinical remission is defined as PCDAI score ≤10 points.
Note: Clinical response is defined as a reduction from baseline in the PCDAI score of ≥12.5 points with a total PCDAI score not more than 30.
Note: Corticosteroid-free remission is defined as PCDAI score of ≤10 points and not receiving corticosteroids for at least 90 days prior to Week M-44.
Note: Endoscopic response is defined as a reduction in the SES-CD score of ≥50% or SES-CD score ≤2 in subjects with a baseline SES-CD score of ≥3.
Note: refer to individual table tefsec07ag, tefsec09agu, tefsec11agu, tefsec10agu and tefsec08agu respectively.

[gefsec02bgu.rtf] [PROD/cnto1275/crd3004/dbr_m44wk/re_m44wk/gefsec02bgu.sas] 14JAN2025, 13:14

図 2.5.4-2 維持期の副次評価項目の結果（FASCR，CRD3004 試験）

2.5.4.4.1.3　その他の評価項目

【2.7.3.2.1.1(5)，2.7.3.2.1.1(6)】

補助的及び探索的評価項目，血清及び便中バイオマーカー，栄養パラメータ，その他の内視鏡的評価項目，fistula 関連の評価項目，入院及び手術，並びに MINI（Mucosal Inflammation Noninvasive Index）評価の全てで，導入期及び維持期の q12w 群及び q8w 群で，経時的で一貫した改善及び/又は維持が認められた。q12w 群と q8w 群の間に顕著な差は認められなかった。

Clinical remission 及び clinical response に関連する評価に関して PCDAI スコアと PCDAI 日誌スコア（前向き日誌データを用いてスコア化）の差を探索するための補助的解析では，いずれの PCDAI スコアを用いた場合でも，clinical remission 及び clinical response の結果はおおむね一致することが示された。

2.5.4.4.1.4　健康関連 QoL

【2.7.3.2.1.1(5)】

併合群（q12w 群及び q8w 群）及び各投与群での IMPACT-III 総スコアの実測値及び変換値の平均変化量から，Week M-44 の IMPACT-III 総スコアの平均値に臨床的に意味のある増加が認められた（分布に基づく方法を使用）。

さらに，IMPACT-III のサブドメイン（「徴候・症状」，「情緒」，「健康」）に関するスコアの平均変化量に臨床的に意味のある増加が認めらた（閾値の 0.5 SD を超えた）。

上記より本薬を 44 週間投与することにより HRQoL の改善が認められた。

2.5.4.4.1.5　部分集団別の有効性の結果

部分集団別（biologic failure status，年齢，体重）の有効性の結果は，2.5.4.6.1.4 に示した。

2.5.4.4.1.6　有効性及び薬物動態

【2.7.3.2.1.1(7)】

導入期では，Week I-8 に clinical remission が認められた被験者の割合は，血清中ウステキヌマブ濃度が第 1，第 2 及び第 3 四分位数［27.3%（6/22 例）～50.0%（11/22 例）］と比べて第 4 四分位数［72.7%（16/22 例）］の部分集団で高かった。一方で，血清中ウステキヌマブ濃度の四分位数の各部分集団で，Week I-8 に clinical response が認められた被験者の割合が高かったため，血清中ウステキヌマブ濃度と Week I-8 の clinical response との間に E-R 関係は認められなかった。

維持期では， Week M-44 の clinical remission 及び clinical response に関して，併合群では E-R の傾向は認められなかったが，q12w 群では正の E-R の傾向が認められた。また，維持期での biologic failure status 別の部分集団解析の結果から， clinical remission 及び clinical response に関して，正の E-R の傾向が認められた。これらの E-R の結果は小児と成人で同様であった（5.3.5.1.1/CSR/Fig 20, Fig 21）。

CRD3004 試験及び CRD1001 試験の併合での結果は 2.5.4.6.1.5 に，成人との比較は 2.5.4.6.2.6 に示す。

2.5.4.4.1.7　有効性及び免疫原性

【2.7.3.2.1.1(8)】

抗ウステキヌマブ抗体が陽性であった被験者数が少なかったため，有効性と免疫原性の関係を明らかにすることができなかった。

2.5.4.4.1.8　曝露量最適化サブスタディ

【2.7.3.2.1.1(9)】

サブスタディの目的は，本薬の導入投与により clinical response が認められない又は効果減弱が認められ，ウステキヌマブが低曝露の被験者を対象に，q4w 投与の有効性を評価することであった。有効性は，評価項目の少ない sPCDAI を用いて評価した。

維持期にランダム化された 97 例中 27 例がサブスタディに適格となり，26 例（q12w 群の 11 例及び q8w 群の 15 例）が移行した（5.3.5.1.1/CSR/Fig 3）。このうち，効果減弱が認められウステキヌマブが低曝露であったのが 23 例，Week M-8 に PCDAI に基づく clinical response が認められず（早期離脱基準に合致），ウステキヌマブが低曝露であったのが 3 例であった（5.3.5.1.1/CSR/TSIEX06）。

q4w 投与開始時の sPCDAI スコアの平均値（SD）及び中央値（範囲）は，49.2（14.12）及び 52.5（25～75）であり，CRP の平均値（SD）は 20.25（27.245）mg/L であった（5.3.5.1.1/CSR/TSSEF01，TSSEF02）。Biologic failure の被験者の割合は 80.8%（21 例）であり，主試験［56.4%（57 例）］と比べて高かった（5.3.5.1.1/CSR/TSSCM11）。

サブスタディへの移行後 Week 16 に認められた有効性の結果を以下に要約した。被験者の投与期間にばらつきがあったため，Week 16 以降の有効性の解析は計画しなかった。被験者は異なる時点でサブスタディに組み入れられ，主試験の維持期の終了時（及び Week M-44 の最終来院）まで治験薬の投与を継続することができた。

サブスタディに移行した 26 例のうち，Week 16 までの治験薬の投与を完了した被験者は 21 例（80.8%）であった。投与を完了した被験者のうち，Week 16 の sPCDAI 評価が欠測であった 1 例は，有効性解析対象から除外された。したがって，Week 16 の sPCDAI 評価を完了した 20 例を対象に有効性解析を実施した（5.3.5.1.1/CSR/TSSDS02，TSSDS03）。サブスタディで clinical remission が認められた被験者の割合は，主試験と同程度であった。

- Clinical remission が認められた被験者の割合は，50.0%（10/20 例）であった（5.3.5.1.1/CSR/TSSEF06）。
- Clinical response が認められた被験者の割合は，95.0%（19/20 例）であった（5.3.5.1.1/CSR/TSSEF07）。
- sPCDAI スコアの平均値（SD）及び中央値は 12.5（13.72）及び 10.0 であり，sPCDAI スコアのベースラインからの変化量の平均値（SD）及び中央値（範囲）は-37.5（21.49）及び-40.0（-70～5）であった（5.3.5.1.1/CSR/TSSEF01）。
- CRP の平均値（SD）は 2.75（2.453）mg/L，ベースラインからの変化量の平均値（SD）は -9.22（19.653）mg/L であった（5.3.5.1.1/CSR/TSSEF02）。

・ ベースライン時の ESR の平均値（SD）及び中央値（範囲）（以下同順）は，34.1（23.45）及び 30.0（1～118） mm/h であった。Week 16 では，28.3（22.52）及び 19.5（3～83） mm/h，ベースラインからの変化量は，-4.4（16.14）及び-5.0（-28～38） mm/h であった（5.3.5.1.1/CSR/TSSLAB01）。

サブスタディのベースライン前から Week 16 までの sPCDAI スコアの平均値及びウステキヌマブ濃度の平均値のラインプロットの結果では，q4w 投与によりウステキヌマブ濃度が上昇したことに伴い，sPCDAI スコアの平均値が低下した（5.3.5.3.2/ISE/GSSEFPKCO01a）。q4w 投与後の小児患者のウステキヌマブ濃度は，成人 CD 患者を対象とした試験の濃度の範囲内であった（5.3.5.1.1/CSR/TSSPKCON01）。

さらに，Week M-8 までに PCDAI に基づく clinical response が認められなかった被験者でウステキヌマブが低曝露の 3 例のいずれも，サブスタディに移行後に clinical response が認められ，試験を完了した（5.3.5.1.1/CSR/Fig 3）。

2.5.4.4.1.9 日本人集団での有効性

【2.7.3.2.1.1(10)】

以下に CRD3004 試験の日本人集団 6 例の結果を示す。

被験者集団

Week I-0 に 6 例全例で治験薬が投与された。Week M-0 に，6 例が q12w 群又は q8w 群にランダム化され，各投与群それぞれ 3 例に治験薬が投与された。q8w 群の 1 例はサブスタディに移行した。

導入期（Week I-8 まで）に治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。

維持期（Week M-44 まで）に治験薬の投与を中止した被験者は，q12w 群では 1 例（CD の悪化による有害事象）であり，q8w 群では認められなかった。治験薬の q8w への用量調節した被験者はいなかった。

日本人集団のベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性は全体集団と同様であった。

コルチコステロイド及び／又は免疫調節薬に効果不十分，忍容性がない又はコルチコステロイドへの依存の既往歴は 3 例で認められた。6 例全例が biologic failure であり，ベースライン時に 1 種類以上の CD 治療薬［コルチコステロイド（プレドニゾロンを含む），免疫調節薬及び／又は 5-ASA］を併用していた。

主要評価項目

FAS（6 例）で Week I-8 に clinical remission が認められた被験者の割合は，33.3%（2 例）であった。全体集団（46.5%）と比べて低かったが，全例が biologic failure であったことが影響している可能性がある。

副次評価項目

<u>導入期</u>

FAS（6 例）での導入期（Week I-0 から Week I-8 まで）の副次評価項目の結果を以下に要約した。

・ Week I-6 に sPCDAI に基づく clinical remission が認められた被験者の割合は，50.0%（3 例）であった。

- Week I-8 に clinical response が認められた被験者の割合は 50.0%（3 例）であった。
- Week I-6 に sPCDAI に基づく clinical response が認められた被験者の割合は，83.3%（5 例）であった。
- 維持期にランダム化された 6 例全例で，ベースライン時の SES-CD スコアが 3 以上であった。このうち，Week M-8 に内視鏡的反応が認められた被験者の割合は 50.0%（3 例）であった。
- Week M-8 に clinical response が認められた被験者の割合は，50.0%（3 例）であった。

維持期

FASCR 3 例（q12 群 1 例，q8w 群 2 例）での維持期の結果を以下に要約した。

- Week M-44 に clinical remission，clinical response，又は corticosteroid-free clinical remission が認められた被験者の割合は，併合群（q8w 群及び q12w 群の併合）でいずれも 100.0%（3 例）であった。
- Week I-8 に clinical remission が認められた 2 例（q12w 群 1 例，q8w 群 1 例）のうち，Week M-44 に clinical remission が認められた被験者の割合は，100.0%（2 例）であった。
- Week M-44 に内視鏡的反応が認められた被験者の割合は，併合群で 66.7%（2 例），q12w 群で 100.0%（1 例），q8w 群で 50.0%（1 例）であった。

CRD3004 試験の日本人集団は 6 例と限られているが，日本人集団の有効性の結果は全体集団とおおむね同様であった。

2.5.4.4.2 第 1 相試験（CRD1001 試験）

【2.7.3.2.1.2】

2.5.4.4.2.1 有効性の結果

CRD1001 試験では，clinical remission は PCDAI スコアが 10 以下，clinical response はベースラインからの PCDAI の変化量が 15 以上と定義された。

高用量群 21 例中，Week 8 に clinical remission 及び clinical response が認められた被験者の割合は，それぞれ 19.0%（4 例）及び 47.6%（10 例）であった。また，内視鏡的反応を評価した 18 例中，Week 16 に内視鏡的反応が認められた被験者の割合は 27.8%（5 例）であった。

有効性解析対象集団（34 例）では，Week 48 に clinical remission 及び clinical response が認められた被験者の割合はそれぞれ 41.2%（14 例）及び 58.8%（20 例）であった。Week 8 に clinical remission が認められた 10 例のうち，Week 48 に clinical remission が認められた被験者の割合は 90.0%（9 例）であった。

Clinical remission 又は clinical response が認められた被験者の割合は Week 32 又は Week 16 まで増加し，Week 48 まで維持された（5.3.5.3.2/ISE/GEFCREM01, GEFCRES01）。

2.5.4.4.2.2　健康関連 QoL

Week 48 での IMPACT-III 総スコアのベースラインからの変化量［平均値（SD）］は 23.9（25.41）であり，ベースラインからの増加を認め，QoL の改善が認められた。

2.5.4.4.2.3　有効性及び薬物動態

本薬を投与された全被験者の Week 8 及び Week 16 の血清中ウステキヌマブ濃度を，各時点の血清中濃度中央値（中央値以下，中央値超）に基づいて 2 群に分類し，有効性を評価した。

- 本薬導入 IV 併合群では，Week 8 及び Week 16 に clinical response が認められた被験者の割合又は PCDAI スコアがベースライン時から改善した被験者の割合は，血清中ウステキヌマブ濃度が中央値以下の集団と比べ，中央値超の集団で高かった。
- Week 8 又は Week 16 の clinical remission に正の E-R 関係は認められなかった。
- 解析に含まれた被験者が少なかったため，臨床的有効性評価項目及び Week 48 の血清中ウステキヌマブ濃度との間に，明らかな E-R 関係を証明することはできなかった。

これらの有効性評価項目と Week 48 の血清中ウステキヌマブ濃度との間に明らかな E-R 関係は認められなかったが，解析に用いた被験者数が少なかったことを考慮する必要がある。

2.5.4.4.2.4　有効性及び免疫原性

Week 16 までに抗ウステキヌマブ抗体が陽性の被験者はいなかった。Week 16 から Week 48 まで本薬が投与され，利用可能な検体が得られた 34 例のうち，安全性の最終評価のための来院時までに抗ウステキヌマブ抗体が陽性であったのは 1 例であった。抗ウステキヌマブ抗体が陽性であった被験者数が少なかったため，有効性と免疫原性との関係を明らかにすることはできなかった。

2.5.4.5　成人クローン病を対象とした臨床試験の有効性の結果

【2.7.3.2.2】

中等症から重症の活動期 CD を有する 2 歳以上 18 歳未満の小児患者に対して，臨床症状，病理及び本薬に対する反応性が類似している参照集団として中等症から重症の活動期 CD を有する成人患者（18 歳以上）の有効性を用いて外挿アプローチを実施した【2.5.1.3.3】。成人 CD の臨床試験成績は，【2.7.3.2.2】に要約した。

2.5.4.6　有効性の結果の比較

2.5.4.6.1　小児クローン病患者を対象とした臨床試験間の比較

【2.7.3.3.1】

CRD3004 試験は第 3 相試験であり，CRD1001 試験は第 1 相試験である。

CRD1001 試験の被験者の大部分（90.5%）は biologic failure（生物学的製剤に一次無効，二次無効，又は忍容性がない）であった。また CRD1001 試験では，効果減弱又は低曝露の被験者は，CRD3004 試験と異なり用量調節することができなかった。

CRD3004 試験と CRD1001 試験では，主要目的，試験のデザイン及び試験対象集団が異なるため，併合解析は実施せず，CRD3004 試験を主たる有効性の結果とした。

記述的な比較のために，CRD3004 試験及び CRD1001 試験の clinical response の定義を，ベースラインからの PCDAI スコアの変化量が 12.5 以上であり，PCDAI スコアが 30 を超えないこととした。また，CRD3004 試験の解析とあわせるために，CRD1001 試験に treatment failure の基準を適応した。Treatment failure の基準では，CD 関連の手術を受けた被験者，CD の悪化による有害事象又は有効性の欠如のために治験薬の投与を中止した被験者，若しくは併用薬の変更を行った被験者は，評価項目を達成していないとみなした。

2.5.4.6.1.1　主な有効性の結果

【2.7.3.3.1.2】

(1) 導入期（Week I-8/Week 8 まで）

CRD3004 試験及び CRD1001 試験での導入期（Week I-8/Week 8 まで）の有効性の結果を以下に要約した（5.3.5.3.2/ISE/TEFKEY08a）。

Clinical remission：

- Week I-8/Week 8 に clinical remission が認められた被験者の割合（95% CI）は，CRD3004 試験で 46.5%（37.1%～56.2%，47/101 例），CRD1001 試験で 23.8%（10.6%～45.1%，5/21 例）であり，CRD1001 試験と比べて CRD3004 試験で高かったが，95% CI は CRD3004 試験と CRD1001 試験で重なっていた。

Clinical response：

- Week I-8/Week 8 に clinical response が認められた被験者の割合は，CRD3004 試験で 84.2%（85/101 例），CRD1001 試験で 52.4%（11/21 例）であり，CRD1001 試験と比べて CRD3004 試験で高かった。

炎症性マーカーの低下：

- 炎症性バイオマーカー（CRP 及び便中カルプロテクチン）は，いずれの試験でも改善が認められた。

内視鏡的反応：

内視鏡的反応の定義は，CRD3004 試験では，ベースラインの SES-CD スコアが 3 以上の被験者で，SES-CD のスコアが 2 以下又はベースラインから 50%以上の減少と定義した。CRD1001 試験では，ベースラインの SES-CD スコアが 3 以上の被験者で，SES-CD のスコアがベースラインから 50%以上の減少と定義した。内視鏡検査を再度実施する前に粘膜治癒のための十分な時間を確保するために導入期終了 8 週後の Week M-8/Week 16 に評価した。

- CRD3004 試験及び CRD1001 試験の大部分の被験者（CRD3004 試験で 97 例中 94 例，CRD1001 試験で 21 例中 18 例）で，ベースライン時の SES-CD スコアが 3 以上であった。Week M-8/Week 16 に内視鏡的反応が認められた被験者の割合は，CRD3004 試験で 36.2%（34/94 例），CRD1001 試験で 27.8%（5/18 例）であった。

(2) 維持期（Week M-44/Week 48 まで）

CRD3004 試験及び CRD1001 試験での維持期（Week M-44/Week 48 まで）の有効性の結果を以下に要約した（5.3.5.3.2/ISE/TEFCREM01b，TEFKEY08b）。特記しない限り，CRD3004 試験は併合群（q12w 群及び q8w 群），CRD1001 試験は q8w 群の結果を示した。

なお，CRD1001 試験では，Week 16 の来院後に最初の DBL を行うこととし，Week 16 以降は長期継続投与期の来院とした。本項では，CRD3004 試験のデザインにあわせるため，CRD1001 試験の維持期を再定義し，Week 8 から Week 48（±10 日）を維持期とし，Week 48 以降を長期継続投与期とした。

Clinical remission：

- Week M-44/Week 48 に clinical remission が認められた被験者の割合は，CRD3004 試験で 54.1%（46/85 例），CRD1001 試験で 59.1%（13/22 例）であり，同程度であった。
- CRD3004 試験及び CRD1001 試験で clinical remission が認められた被験者の割合は，Week I-8/Week 32 まで増加し，Week M-44/Week 48 まで維持していた。

Clinical response：

- Week M-44/Week 48 に clinical response が認められた被験者の割合（95% CI）は，CRD3004 試験で 60.0%（49.4%～69.8%，51/85 例），CRD1001 試験で 72.7%（51.8%～86.8%，16/22 例）であり，CRD1001 試験と比べて CRD3004 試験で低かったが，95% CI は重なっていた。また，CRD3004 試験の q8w 群では 56.1%（41.0%～70.1%，23/41 例）であり，CRD3004 試験の併合群と同様な結果が認められた。
- CRD3004 試験で clinical response が認められた被験者の割合は，Week I-8 までの導入期に増加した。Week 32 まで中等度の減少傾向を示し，Week 32 以降一定となった（5.3.5.1.1/CSR/Fig 9）。CRD1001 試験で clinical response が認められた被験者の割合は，Week 16 まで増加し，Week 48 まで高い値を維持した（5.3.5.3.2/ISE/GEFCRES01）。

Corticosteroid-free clinical remission：

- Week M-44/Week 48 に corticosteroid-free clinical remission が認められた被験者の割合は，CRD3004 試験で 52.9%（45/85 例），CRD1001 試験で 54.5%（12/22 例）であり，同程度であった。

炎症性マーカーの低下：

- 炎症性バイオマーカー（CRP 及び便中カルプロテクチン）は，いずれの試験でも改善が認められた。

成長：

- いずれの試験でも，男女ともに安定した成長又は成長の改善が認められた。

2.5.4.6.1.2　健康関連 QoL

いずれの試験でも，Week M-44/Week 48 の IMPACT-III 総スコアの平均変化量は同程度で，臨床的に意味のある増加が認められた（分布に基づく方法を使用）。

2.5.4.6.1.3　その他の有効性の評価

(1) PCDAI 日誌データ

【2.7.3.3.1.2(4)】

PCDAI 日誌データを用いた clinical remission 及び clinical response を評価した。予定来院時に 7 日間の排便回数，腹痛及び全般的な健康状態の症状を振り返る（Recall データを用いる）代わりに，被験者は電子日誌を用いて来院前 7 日間の症状を記録した。自宅での電子日誌のデバイスは各臨床試験で異なるため，臨床試験間の比較の解釈には注意が必要である。

Week I-8/Week 8 に，PCDAI 日誌データに基づく clinical remission 及び clinical response を認めた被験者の割合は，CRD1001 試験と比べて CRD3004 試験でわずかに高かった。一方で，Week M-44/Week 48 では，CRD1001 試験と比べて CRD3004 試験でわずかに低かった。

(2) 代替定義での clinical remission

主要評価項目である clinical remission は PCDAI スコア 10 以下と定義しているが，FDA は PCDAI スコア 10 未満という評価項目の定義を用いることを推奨している（FDA Pediatric IBD Guidance 2024）。より厳格な PCDAI スコア 10 未満という定義を適用したときの clinical remission が認められた被験者の割合は，PCDAI スコア 10 以下を用いたときと同程度であり，95% CI は重なっていた（5.3.5.3.2/ISE/TEFKEY07）。

2.5.4.6.1.4　部分集団での有効性の結果

【2.7.3.3.1.2(5)】

部分集団別の有効性の結果を以下に要約した。

(1) Biologic failure status

CRD1001 試験では，non-biologic failure の部分集団の被験者数が少なかった（2 例）ため，non-biologic failure の部分集団での試験間の比較は実施しなかった。

導入期（Week I-8/Week 8）

CRD3004 試験及び CRD1001 試験では，Week I-8/Week 8 に clinical remission 又は clinical response が認められた被験者の割合は，biologic failure の部分集団と比べて，non-biologic failure の部分集団で高かった（5.3.5.3.2/ISE/TEFKEY03a）。

Biologic failure の部分集団での結果を以下に示す。

- Week I-8/Week 8 に clinical remission が認められた被験者の割合（95% CI）は，CRD3004 試験で 31.6%（21.0%～44.5%，18/57 例），CRD1001 試験で 21.1%（8.5%～43.3%，4/19 例）であり，同程度であった。Clinical response が認められた被験者の割合（95% CI）は，CRD3004 試験で 78.9%（66.7%～87.5%，45/57 例），CRD1001 試験で 52.6%（31.7%～72.7%，10/19 例）であり，CRD1001 試験と比べて CRD3004 試験で高かったが，95% CI は重なっていた。
- Week M-8/Week 16 に SES-CD の評価により内視鏡的反応が認められた被験者の割合は，CRD3004 試験で 34.0%（18/53 例），CRD1001 試験で 25.0%（4/16 例）であった。

維持期（Week M-44/Week 48）

CRD3004 試験及び CRD1001 試験では，Week M-44/Week 48 に clinical remission，clinical response 又は corticosteroid-free clinical remission が認められた被験者の割合は，biologic failure の部分集団と比べて，non-biologic failure の部分集団で高かった（5.3.5.3.2/ISE/TEFKEY03b）。

Biologic failure の部分集団での結果を以下に示す。

- Week M-44/Week 48 に clinical remission，clinical response 及び corticosteroid-free clinical remission が認められた被験者の割合（95% CI）は，CRD3004 試験の q8w 群でそれぞれ 36.0%（20.2%～55.5%，9/25 例），48.0%（30.0%～66.5%，12/25 例）及び 32.0%（17.2%～51.6%，8/25 例），CRD1001 試験でそれぞれ 55.0%（34.2%～74.2%，11/20 例），70.0%（48.1%～85.5%，14/20 例）及び 50.0%（29.9%～70.1%，10/20 例）であった。いずれも CRD1001 試験と比べて CRD3004 試験で低かったが，95% CI は重なっていた。
- Week I-8/Week 8 に clinical remission が認められた被験者のうち，Week M-44/Week 48 に clinical remission が認められた被験者の割合（95% CI）は，CRD3004 試験の q8w 群で 60.0%（31.3%～83.2%，6/10 例），CRD1001 試験で 87.5%（52.9%～97.8%，7/8 例）であった。CRD1001 試験と比べて CRD3004 試験で低かったが，95% CI は重なっていた。

(2) 年齢

CRD3004 試験では，年齢の範囲が 2～17 歳であった。101 例中，2～5 歳は 2 例（2.0%）であったが，6～11 歳は 18 例（17.8%），12～17 歳は 81 例（80.2%）であった（5.3.5.3.2/ISE/TSIDEM01a）。

CRD3004 試験の導入期及び維持期に clinical remission 又は clinical response が認められた被験者の割合は，以下の結果を除き，年齢の部分集団（2～11 歳，12～17 歳）間に顕著な差は認められなかった（5.3.5.1.1/CSR/TEFSUP01，TEFSUP02，TEFSUP02a，TEFSUP03，TEFSUP05，TEFSUP05a）。

- Week I-6 に clinical remission が認められた被験者の割合（95% CI）は，2～11 歳の部分集団で 70.0%（48.1%～85.5%，14/20 例），12～17 歳の部分集団で 39.5%（29.6%～50.4%，32/81 例）であり，12～17 歳と比べて 2～11 歳の部分集団で高かった。
- Week I-8 に clinical remission が認められた被験者の割合（95% CI）は，2～11 歳の部分集団で 65.0%（43.3%～81.9%，13/20 例），12～17 歳の部分集団で 42.0%（31.8%～52.8%，34/81 例）であり，12～17 歳と比べて 2～11 歳の部分集団で高かった。

また，CRD1001 試験では，2～11 歳の被験者数が少なく（4 例），12～17 歳の部分集団と比較することは困難であった（5.3.5.3.2/ISE/TEFKEY02a，TEFKEY02b）。

(3) 体重

CRD3004 試験では，体重の範囲は 13～88 kg であり，40 kg 未満の被験者の割合は 28.7%（29 例）であった。これには，30 kg 未満の被験者 11 例が含まれた（5.3.5.3.2/ISE/TSIDEM01a）。CRD3004 試験では，導入期及び維持期の clinical remission 又は clinical response が認められた被験者の割合は，以下の結果を除き，体重の部分集団間で顕著な差は認められなかった（5.3.5.1.1/CSR/TEFSUP07，TEFSUP08，TEFSUP08a，TEFSUP11，TEFSUP11a）。

- Week I-8 に clinical response が認められた被験者の割合（95% CI）は，40 kg 以上の部分集団で 88.9%（79.60%～94.30%，64/72 例），40 kg 未満の部分集団で 72.4%（54.30%～85.30%，21/29 例）であり，40 kg 未満と比べて 40 kg 以上の部分集団で高かった。
- Week M-44 に内視鏡的反応が認められた被験者の割合（95% CI）は，40 kg 以上の部分集団で 24.2%（15.20%～36.20%，15/62 例），40 kg 未満の部分集団で 38.1%（20.80%～59.10%，8/21 例）であり，40 kg 以上と比べて 40 kg 未満の部分集団で高かった。

CRD1001 試験では，導入期及び維持期の clinical remission 又は clinical response が認められた被験者の割合に，体重の部分集団間で顕著な差は認められなかった。

CRD3004 試験及び CRD1001 試験での Week I-8/Week 8 及び Week M-44/Week 48 の体重の部分集団の重要な有効性評価項目の要約は，それぞれ 5.3.5.3.2/ISE/TEFKEY09a 及び TEFKEY09b に示した。

2.5.4.6.1.5　有効性と薬物動態及び免疫原性

【2.7.3.3.1.3，2.7.3.3.1.4】

CRD3004 試験及び CRD1001 試験の結果を併合し，血清中ウステキヌマブ濃度の四分位数に基づく部分集団別の有効性を評価した。

Week I-8/Week 8 に clinical remission 又は clinical response が認められた被験者の割合は，ウステキヌマブ濃度が第 1 及び第 2 四分位数と比べて第 3 及び第 4 四分位数の部分集団で高かった。Week I-8/Week 8 でのベースラインからの PCDAI スコアの変化量（中央値）は，ウステキヌマブ濃度の上昇に伴い，増加する傾向が認められた。Week I-8/Week 8 のウステキヌマブ濃度別（中央値以上，中央値未満）では，Week I-8/Week 8 に clinical remission 又は clinical response が認められた被験者の割合は，ウステキヌマブ濃度が中央値未満の部分集団と比べて中央値以上の部分集団で高かった。Week I-8/Week 8 に clinical remission が認められた被験者の割合と年齢及び体重の間には明らかな E-R 関係は認められなかった。

Week M-44/Week 48 に clinical remission 又は clinical response が認められた被験者の割合は，ウステキヌマブの濃度が他の四分位数の部分集団に比べて，第 1 四分位数の部分集団で低かった。Week M-44/Week 48 でのベースラインからの PCDAI スコアの変化量（中央値）に関しても，同様の傾向が認められた。Week I-8/Week 8 に clinical response が認められた被験者のうち，Week M-44/Week 48 に clinical remission が認められた被験者の割合と年齢及び体重の間に明らかな E-R 関係は認められなかった。

CRD3004 試験及び CRD1001 試験ともに，Week M-44/Week 48 までに抗ウステキヌマブ抗体が陽性であった被験者数が限られていたため，有効性と免疫原性の関連性は解析できなかった。

2.5.4.6.2　小児クローン病患者及び成人クローン病患者を対象とした臨床試験間の比較

小児 CD 患者を対象とした CRD3004 試験で本薬を IV 導入投与したときの有効性の結果を，成人 CD 患者を対象とした CRD3001 試験（対象集団が生物学的製剤に一次無効，二次無効，又は忍容性がない被験者）及び CRD3002 試験（対象集団が既存治療に効果不十分又は忍容性がない被験者）で～6 mg/kg を導入投与したときの結果と併記して記述的に比較した。さらに，CRD3004 試験の本薬 SC 維持投与を，成人 CD 患者を対象とした CRD3003 試験の 90 mg SC 維持

投与と記述的に比較した。Clinical remission 及び clinical response の結果は，CRD3004 試験では PCDAI スコア，成人を対象とした CRD3001 試験，CRD3002 試験及び CRD3003 試験では CDAI スコアから算出した。

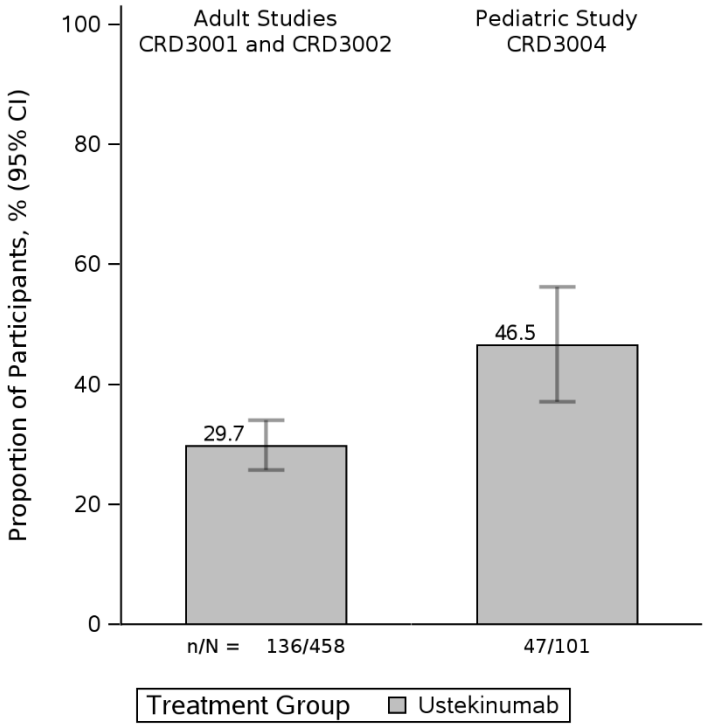
2.5.4.6.2.1　導入期の有効性（CRD3004 試験及び CRD3001/CRD3002 試験）

【2.7.3.3.2.2】

CRD3004 試験で clinical remission 又は clinical response が認められた被験者の割合は，CRD3001 試験及び CRD3002 試験と比べて高かった。炎症性バイオマーカー（CRP 及び便中カルプロテクチン）は，CRD3004 試験並びに CRD3001 試験及び CRD3002 試験で改善が認められた（図 2.5.4-3，図 2.5.4-4，表 2.5.4-1）。

(1) 主要評価項目

Week I-8/Week 8 に clinical remission が認められた被験者の割合（95% CI）は，CRD3004 試験で 46.5%（37.1%～56.2%），CRD3001 試験/CRD3002 試験（併合）で 29.7%（25.7%～34.0%），CRD3001 試験で 20.9%（16.3%～26.4%），CRD3002 試験で 40.2%（33.8%～47.0%）であり，CRD3001 試験/CRD3002 試験（併合），CRD3001 試験，及び CRD3002 試験と比べて CRD3004 試験で高かった（図 2.5.4-3，表 2.5.4-1，5.3.5.1.1/CSR/TEFCREM01_G，TEFPSADU01）。



Note: This graph is adopted from table TEFCREM01g and TEFPSADU01.
[gefcrem01g.rtf] [PROD/cnto1275/crd3004/dbr_m44wk/re_m44wk/gefcrem01g.sas] 11FEB2025, 11:11

図 2.5.4-3 主要評価項目（Week I-8/Week 8 での clinical remission）の比較［FAS, CRD3004 試験，CRD3001 試験/CRD3002 試験（併合）］

(2) その他の有効性評価項目

全ての副次評価項目は，CRD3001 試験及び CRD3002 試験と比べて，CRD3004 試験で良好な結果であった（図 2.5.4-4，表 2.5.4-1）。

Clinical response：

- Week I-8/Week 8 に clinical response が認められた被験者の割合（95% CI）は，CRD3004 試験で 84.2%（75.8%～90.0%），CRD3001 試験で 37.8%（32.0%～43.9%），CRD3002 試験で 57.9%（51.1%～64.4%）であり，CRD3001 試験及び CRD3002 試験と比べて CRD3004 試験で高かった。

炎症性マーカーの低下：

- CRP 及び便中カルプロテクチンのベースラインからの平均変化量は，小児及び成人 CD 患者を対象とした試験のいずれも減少（改善）を示した。便中カルプロテクチンのベースラインからの変化量の平均値は CRD3001 試験及び CRD3002 試験と比べて CRD3004 試験で大きかった。

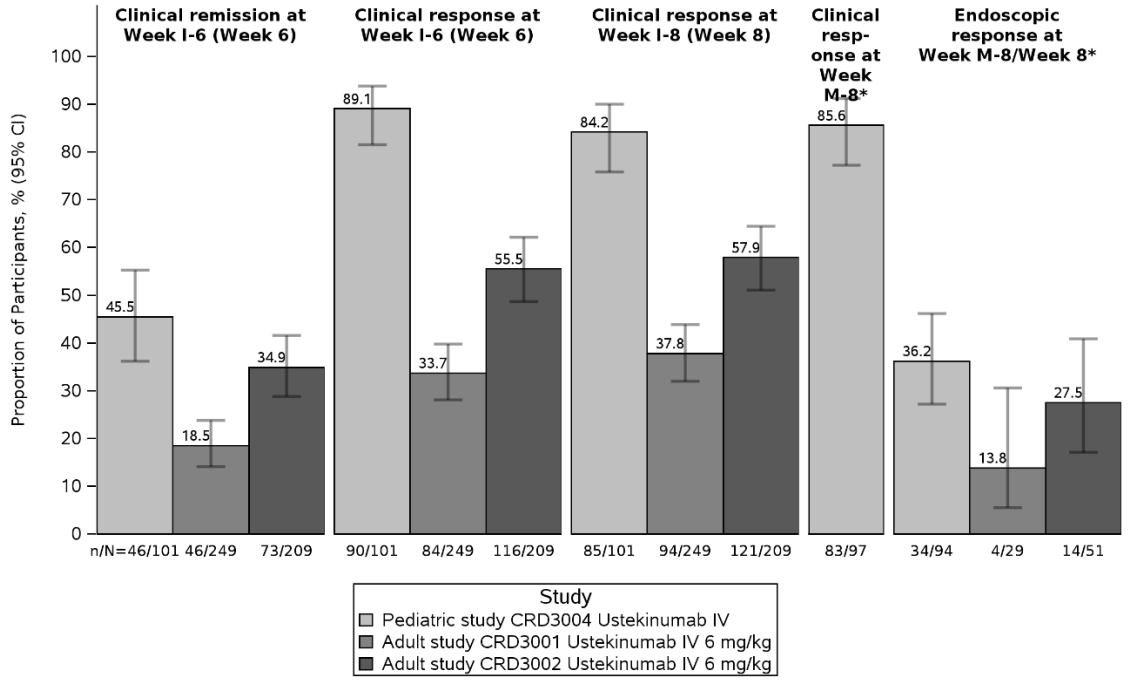
内視鏡的反応：

CRD3001 試験及び CRD3002 試験の内視鏡データは，任意の内視鏡サブスタディの一部として，スクリーニング時，Week 8 及び Week 44 に収集された。この内視鏡サブスタディはランダム化されていないため，意図しないバイアスが生じる可能性があり，結果に影響を与える可能性がある。

小児と成人の内視鏡的反応が認められた被験者の割合を比較する際は，各試験の選択基準，内視鏡評価の時期，及び評価項目の定義を考慮する必要がある。小児及び成人のいずれの試験でも選択基準に活動期 CD であることは含まれていたが，ベースライン時の SES-CD スコアの適格性は規定されていなかった。さらに，CRD3004 試験では，内視鏡的反応は副次評価項目であり，ベースラインの SES-CD スコアが 3 以上の被験者に対し，SES-CD スコアが 2 以下又はベースラインから 50%以上減少した場合と定義された。CRD3001 試験及び CRD3002 試験の内視鏡サブスタディでは，主要評価項目は SES-CD スコアのベースラインからの変化量であり，内視鏡的反応は探索的な「その他の評価項目」であった。また，CRD3001 試験及び CRD3002 試験の内視鏡サブスタディでは，内視鏡的反応は，ベースラインの SES-CD スコアが 3 以上の被験者に対し，SES-CD スコアがベースラインから 50%以上減少した場合と定義した。

- Week M-8/Week 8 に内視鏡的反応が認められた被験者の割合（95% CI）は，CRD3004 試験で 36.2%（27.2%～46.2%），CRD3001 試験で 13.8%（5.5%～30.6%），CRD3002 試験で 27.5%（17.1%～40.9%）であり，CRD3001 試験及び CRD3002 試験と比べて CRD3004 試験で高かったが，95% CI は重なっていた。

- CRD3004 試験で Week I-8 に clinical response が認められ，Week M-8 に内視鏡的反応が認められた被験者の割合（95% CI）は 37.3%（27.2%～48.1%，31/83 例）であり，CRD3001 試験/CRD3002 試験（併合）で Week 8 に内視鏡的反応が認められた被験者の割合［21.7%（14.2%～31.7%，18/83 例）］と比べて，高かったが，95% CI は重なっていた（5.3.5.3.2/ISE/TEFENDO02a）。



* Subjects in full randomized analysis set in CRD3004 are included.
Note: Refer to TEFKEY05 footnotes.

[gefkey05g.rtf] [PROD/cnto1275/z_sce/dbr_2025_01/re_2025_01/gefkey05g.sas] 08APR2025, 01:53

図 2.5.4-4 導入期の副次評価項目の比較（FAS，CRD3004 試験，CRD3001 試験，CRD3002 試験）

表 2.5.4-1 導入期の有効性評価の比較（FAS，CRD3004 試験，CRD3001 試験，CRD3002 試験）

	Pediatric	Adult	
	CRD3004	CRD3001 6 mg/kg	CRD3002 6 mg/kg
Analysis Set[a]	101	249	209
Clinical Remission[b]			
Week I-6 (Week 6)			
N	46 (45.5%)	46 (18.5%)	73 (34.9%)
95% CI	(36.2%, 55.2%)	(14.1%, 23.8%)	(28.8%, 41.6%)
Week I-8 (Week 8)			
N	47 (46.5%)	52 (20.9%)	84 (40.2%)
95% CI	(37.1%, 56.2%)	(16.3%, 26.4%)	(33.8%, 47.0%)
Clinical Response[c]			
Week I-6 (Week 6)			
N	90 (89.1%)	84 (33.7%)	116 (55.5%)
95% CI	(81.5%, 93.8%)	(28.1%, 39.8%)	(48.7%, 62.1%)
Week I-8 (Week 8)			
N	85 (84.2%)	94 (37.8%)	121 (57.9%)
95% CI	(75.8%, 90.0%)	(32.0%, 43.9%)	(51.1%, 64.4%)
Week M-8			
N	83 (85.6%)	-	-
95% CI	(77.2%, 91.2%)		
Subjects with a baseline SES-CD score ≥3	94	29	51

	Pediatric	Adult	
	CRD3004	CRD3001 6 mg/kg	CRD3002 6 mg/kg
Week M-8/Week 8			
N	94	29	51
Subjects in endoscopic response as assessed by SES-CD[d]	34 (36.2%)	4 (13.8%)	14 (27.5%)
95% CI	(27.2%, 46.2%)	(5.5%, 30.6%)	(17.1%, 40.9%)
Change in CRP from baseline at Week I-8 (Week 8), mg/L			
N	98	249	209
Mean (SD)	-8.71 (20.626)	-5.55 (20.518)	-8.56 (19.596)
Median	-2.35	-2.38	-2.39
Range	(-93.5; 43.3)	(-122.6; 127.7)	(-128.4; 36.2)
IQ range	(-9.50; 0.10)	(-9.86; 0.29)	(-9.42; -0.10)
Change in Fecal Calprotectin from baseline at Week I-8/Week 6, mg/kg			
N	93	239	203
Mean (SD)	-1143.06 (4711.036)	-239.13 (1242.714)	-312.69 (1110.046)
Median	-594.00	-41.25	-106.32
Range	(-33975.0; 13300.0)	(-6127.3; 9871.0)	(-8057.1; 5449.9)
IQ range	(-1221.00; 79.00)	(-382.87; 18.24)	(-471.45; 0.00)

[a] Analysis set used in CRD3001: Randomized subjects excluding those enrolled prior to study re-start. Analysis set used in CRD3002: Randomized subjects excluding those enrolled prior to study re-start and excluding site 1127. Analysis set used in CRD3004: Full Analysis Set. For clinical response and endoscopic response at week M-8, full randomized analysis set was used for CRD3004.
[b] For CRD3004, clinical remission is defined as a sPCDAI score ≤10 points for Week I-6, and defined as a PCDAI score ≤10 points for Week I-8. For CRD3001 and CRD3002, clinical remission is defined as a CDAI score of <150 points.
[c] For CRD3004, clinical response is defined as a reduction from baseline in the sPCDAI score of ≥10 points for Week I-6, and defined as a reduction from baseline in the PCDAI score of ≥12.5 points with a total PCDAI score not more than 30 points for Week I-8, Week M-8. For CRD3001 and CRD3002, clinical response is defined as a reduction from baseline in the CDAI score of ≥100 points.
[d] For CRD3004, endoscopic response is defined as a reduction from baseline in SES-CD score ≥50% or SES-CD score ≤2 in subjects with a baseline SES-CD score of ≥3. For CRD3001 and CRD3002, endoscopic response was defined as a reduction of ≥50% from induction baseline in SES-CD score.
Note: For CRD3004, intercurrent events (ICEs) include: (1) Had a Crohn's disease-related surgery thought to be a result of lack of efficacy of study intervention, (2) Discontinued study intervention due to lack of efficacy or an AE of worsening of Crohn's disease, (3) Had prohibited changes in Crohn's disease medications, (4) Discontinued study intervention due to COVID-19 related reasons. (5) Discontinued study intervention due to reasons other than ICEs 2 or 4. ICEs strategies: Subjects with ICEs 1-3, and 5 prior to Week I-8 were not considered to have achieved the endpoint at Week I-8 (ie, composite strategy). Subjects with ICE 4 prior to Week I-8 are considered to have missing endpoint data from the time of the event onward (ie, hypothetical strategy). After accounting for the ICEs, subjects who had missing endpoint data are considered to not have achieved the endpoint. Subjects with ICEs 1-3, and 5 prior to a visit are considered to have no change from baseline for that endpoint at that visit and subsequent visits. Subjects with ICE 4 have their data assumed missing after the ICE 4 occurred.
Note: For CRD3001 and CRD3002, subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery or had prohibited concomitant medication changes are considered not to be in clinical remission, regardless of their CDAI score. Subjects who had insufficient data to calculate the CDAI score at Week 8 are considered not to be in clinical remission. Subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery or had prohibited concomitant medication changes prior to Week 8 are considered not to be in clinical response, regardless of their CDAI score. Subjects who had insufficient data to calculate the CDAI score at Week 8 are considered not to be in clinical response.
Note: Endoscopic response results in studies CRD3001 and CRD3002 were obtained at Week 8. Fecal calprotectin results in studies CRD3001 and CRD3002 were obtained at Week 6.
Note: The confidence intervals are based on the Wilson statistic.
Adult studies data were adapted from (Mod5.3.5.1/CNTO1275CRD3001/AttTEFCREM02, AttTEFCRES06, AttTEFCRP02, AttTEFFECL03), (Mod5.3.5.1/CNTO1275CRD3002/AttTEFCREM02, AttTEFCRES06, AttTEFCRP02, AttTEFFECL03), (Mod5.3.5.3/endoscopy_substudy/AttTEFSES16).

[tefkey05.rtf] [PROD/cnto1275/z_sce/dbr_2025_01/re_2025_01/tefkey05.sas] 25APR2025, 02:53

2.5.4.6.2.2　維持期の有効性（CRD3004 試験及び CRD3003 試験）

【2.7.3.3.2.3】

Week M-44/Week 44 で clinical remission 又は clinical response が認められた被験者の割合，並びに炎症性バイオマーカー（CRP 及び便中カルプロテクチン）の改善は，CRD3003 試験と比べて CRD3004 試験で良好又は同程度であった（図 2.5.4-5，表 2.5.4-2）。

Clinical remission：

- Week M-44/Week 44 で clinical remission が認められた被験者の割合（95% CI）は，CRD3004 試験で 54.1%（43.6%～64.3%），CRD3003 試験で 51.0%（44.9%～57.0%）であり，同程度であった。
- Week I-8/Week 0 に clinical remission が認められた被験者のうち，Week M-44/Week 44 に clinical remission が認められた被験者の割合（95% CI）は，CRD3004 試験で 68.1%（53.8%～79.6%），CRD3003 試験で 61.5%（53.7%～68.8%）であり，CRD3003 試験と比べて CRD3004 試験で高かったが，95% CI は重なっていた。投与群別では，CRD3004 試験及び CRD3003 試験のいずれも，q8w 群と比べて q12w 群で低かったが 95% CI は重なっていた。

Clinical response：

- Week M-44/Week 44 で clinical response が認められた被験者の割合（95% CI）は，CRD3004 試験で 60.0%（49.4%～69.8%），CRD3003 試験で 58.8%（52.7%～64.6%）であり，同程度であった。

Corticosteroid-free clinical remission：

- Week M-44/Week 44 で 90-day corticosteroid-free clinical remission が認められた被験者の割合（95% CI）は，CRD3004 試験で 52.9%（42.4%～63.2%），CRD3003 試験で 43.2%（37.3%～49.3%）であり，CRD3003 試験と比べて CRD3004 試験で高かったが 95% CI は重なっていた。

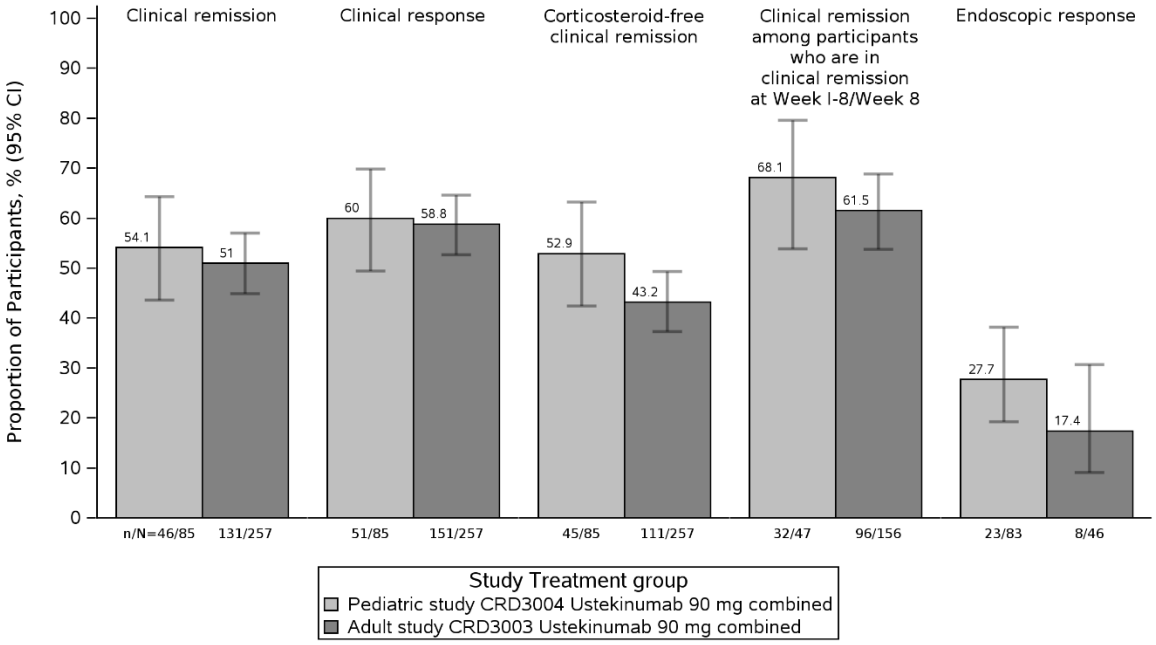
炎症性マーカーの低下：

- CRP 及び便中カルプロテクチンのベースラインからの変化量の平均値は，CRD3004 試験及び CRD3003 試験で低下し，改善がみられた。

内視鏡的反応：

成人の内視鏡サブスタディの概要及び内視鏡的反応の定義は 2.5.4.6.2.1(2)に記載した。

- Week M-44/Week 44 に内視鏡的反応が認められた被験者の割合（95% CI）は，CRD3004 試験で 27.7%（19.2%～38.2%），CRD3003 試験で 17.4%（9.1%～30.7%）であり，CRD3003 試験と比べて CRD3004 試験で高かったが，95% CI は重なっていた。



Note: Refer to TEFKEY06 footnotes.

[gefkey06g.rtf] [PROD/cnto1275/z_sce/dbr_2025_01/re_2025_01/gefkey06g.sas] 08APR2025, 01:53

図 2.5.4-5 維持期の副次評価項目の比較（FASCR，CRD3004 試験，CRD3003 試験）

表 2.5.4-2 維持期の有効性評価の比較（FASCR，CRD3004 試験，CRD3003 試験）

	Pediatric			Adult			
	CRD3004			CRD3003			
	q8w	q12w	Total	Placebo	q8w, 90 mg	q12w, 90 mg	Combined, 90 mg
Analysis set[a]	41	44	85	131	128	129	257
Week M-44 (Week 44)							
N	41	44	85	131	128	129	257
Subjects in clinical remission[b]	20 (48.8%)	26 (59.1%)	46 (54.1%)	47 (35.9%)	68 (53.1%)	63 (48.8%)	131 (51.0%)
95% CI[e]	(34.3%, 63.5%)	(44.4%, 72.3%)	(43.6%, 64.3%)	(28.2%, 44.4%)	(44.5%, 61.6%)	(40.4%, 57.4%)	(44.9%, 57.0%)
N	41	44	85	131	128	129	257
Subjects in clinical response[c]	23 (56.1%)	28 (63.6%)	51 (60.0%)	58 (44.3%)	76 (59.4%)	75 (58.1%)	151 (58.8%)
95% CI[e]	(41.0%, 70.1%)	(48.9%, 76.2%)	(49.4%, 69.8%)	(36.1%, 52.8%)	(50.7%, 67.5%)	(49.5%, 66.3%)	(52.7%, 64.6%)
N	41	44	85	131	128	129	257
Subjects in corticosteroid-free clinical remission[d]	19 (46.3%)	26 (59.1%)	45 (52.9%)	38 (29.0%)	58 (45.3%)	53 (41.1%)	111 (43.2%)
95% CI[e]	(32.1%, 61.3%)	(44.4%, 72.3%)	(42.4%, 63.2%)	(21.9%, 37.3%)	(37.0%, 53.9%)	(33.0%, 49.7%)	(37.3%, 49.3%)
Subjects in clinical remission at Week I-8/Week 0							
N	23	24	47	79	78	78	156
Subjects in Clinical Remission at Week M-44/Week 44 among Subjects in Clinical Remission at Week I-8/Week 0[b]	17 (73.9%)	15 (62.5%)	32 (68.1%)	36 (45.6%)	52 (66.7%)	44 (56.4%)	96 (61.5%)
95% CI[e]	(53.5%, 87.5%)	(42.7%, 78.8%)	(53.8%, 79.6%)	(35.0%, 56.5%)	(55.6%, 76.1%)	(45.4%, 66.9%)	(53.7%, 68.8%)
Subjects with a baseline SES-CD score ≥3							
N	40	43	83	24	29	17	46

	Pediatric			Adult			
	CRD3004			CRD3003			
	q8w	q12w	Total	Placebo	q8w, 90 mg	q12w, 90 mg	Combined, 90 mg
Subjects in endoscopic response as assessed by SES-CD[f]	10 (25.0%)	13 (30.2%)	23 (27.7%)	1 (4.2%)	7 (24.1%)	1 (5.9%)	8 (17.4%)
95% CI[e]	(14.2%, 40.2%)	(18.6%, 45.1%)	(19.2%, 38.2%)	(0.7%, 20.2%)	(12.2%, 42.1%)	(1.0%, 27.0%)	(9.1%, 30.7%)
Change from baseline[g]							
CRP, mg/L[h]							
N	41	43	84	131	128	129	257
Mean (SD)	-6.00 (14.475)	-7.28 (21.999)	-6.65 (18.609)	-0.88 (15.621)	-3.46 (24.170)	-5.16 (19.556)	-4.31 (21.949)
Median	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Range	(-64.4; 9.2)	(-102.5; 11.6)	(-102.5; 11.6)	(-78.0; 92.3)	(-120.6; 187.3)	(-97.6; 58.6)	(-120.6; 187.3)
IQ range	(-6.90; 0.00)	(-4.30; 0.00)	(-4.60; 0.00)	(-0.74; 0.26)	(-6.07; 0.00)	(-3.80; 0.00)	(-4.84; 0.00)
Fecal calprotectin, mg/kg[h]							
N	37	40	77	128	127	125	252
Mean (SD)	-893.00 (3538.401)	-554.05 (1239.296)	-716.92 (2597.662)	-167.80 (1128.767)	-332.71 (879.609)	-249.07 (693.317)	-291.22 (792.227)
Median	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Range	(-20878.0; 1205.0)	(-6030.0; 858.0)	(-20878.0; 1205.0)	(-7601.9; 1927.6)	(-5295.1; 2083.7)	(-4466.0; 3071.2)	(-5295.1; 3071.2)
IQ range	(-536.00; 0.00)	(-833.00; 0.00)	(-632.00; 0.00)	(-27.46; 10.61)	(-378.32; 0.00)	(-296.86; 0.00)	(-356.26; 0.00)

	Pediatric			Adult			
	CRD3004			CRD3003			
	q8w	q12w	Total	Placebo	q8w, 90 mg	q12w, 90 mg	Combined, 90 mg

[a] For CRD3004: full clinical responder analysis set was used; for CRD3003: randomized subjects excluding those enrolled prior to study re-start was used.
[b] For CRD3004, clinical remission is defined as a PCDAI score ≤10 points. For CRD3003, clinical remission is defined as a CDAI score of <150 points.
[c] For CRD3004, clinical response is defined as a reduction from baseline in the PCDAI score of ≥12.5 points with a total PCDAI score not more than 30 points. For CRD3003, clinical response is defined as a reduction from Week 0 of induction study CNTO1275CRD3001 or CNTO1275CRD3002 in the CDAI score of ≥ 100 points at Week 44. Subjects with a CDAI score of ≥ 220 to ≤ 248 points at Week 0 of induction study CNTO1275CRD3001 or CNTO1275CRD3002 are considered to be in clinical response if a CDAI score of < 150 is attained at Week 44.
[d] For CRD3004, corticosteroid-free remission is defined as PCDAI score of ≤10 points and not receiving corticosteroids for at least 90 days prior to Week M-44. For CRD3003, corticosteroid-free remission is defined as clinical remission at Week 44 and not receiving corticosteroids for at least 90 days prior to Week 44.
[e] The confidence intervals are based on the Wilson statistic.
[f] Endoscopic response for CRD3004 is defined as a reduction from baseline in SES-CD score ≥50% or SES-CD score ≤2 in subjects with a baseline SES-CD score of ≥3. Endoscopic response for CRD3003 is defined as a reduction from baseline in SES-CD score ≥50%.
[g] For CRD3004, baseline is defined as the last observation prior to or at the time of the first study intervention. For CRD3003, baseline is defined as the last observation prior to or at the time of the first study intervention in the CRD3001/CRD3002.
[h] For CRD3003, subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery, had a loss of response, had prohibited concomitant medication changes, or discontinued study agent due to lack of efficacy or due to an adverse event indicated to be of worsening Crohn's disease prior to the designated analysis timepoint had their induction baseline value carried forward. Subjects who had insufficient data at the designated analysis timepoint had their last value carried forward. For CRD3004,subjects that have ICEs 1-5, and 7 prior to a visit are considered to have no change from baseline for that endpoint at that visit and subsequent visit. Subjects with ICE 6 have their data assumed missing after the ICE 6 occurred.
Note: For CRD3004, intercurrent events (ICEs) include: (1) Subjects who had a Crohn's disease-related surgery thought to be a result of lack of efficacy of study intervention, (2) Discontinued study intervention due to lack of efficacy or an AE of worsening of Crohn's disease, (3) Had prohibited changes in Crohn's disease medications, (4) Used rescue medication for treatment of LOR after Week M-8 for responders and Week M-16 for delayed responders, (5) Were eligible for dose adjustment after Week M-8, (6) Discontinued study intervention due to COVID-19 related reasons, (7) Discontinued study intervention due to reasons other than ICEs 2 or 6. ICEs strategies: Subjects that have ICEs 1-5, and 7 prior to Week M-44 are considered to not achieve that endpoint at Week M-44 (ie. composite strategy). Subjects with ICE 6 prior to Week M-44 are considered to have missing data for the endpoint from the time of the event onward (ie. hypothetical strategy). After accounting for the ICEs, subjects who have missing data for the endpoint are considered to not have achieved the endpoint at Week M-44.
Note: For CRD3003, subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery or had prohibited concomitant medication changes are considered not to achieve the endpoint, regardless of their CDAI score. Subjects who had insufficient data to calculate the CDAI score at the designated analysis timepoint are considered not to achieve the endpoint. Subjects who had a prohibited Crohn's disease-related surgery or had prohibited concomitant medication changes prior to the designated analysis timepoint are considered not to achieve the endpoint, regardless of their CDAI score. Subjects who had insufficient data to calculate the CDAI score at the designated analysis timepoint are considered not to achieve the endpoint.
Adult studies data were adapted from (Mod5.3.5.1/CNTO1275CRD3003/W44/AttTEFCREM01A, AttTEFCREM05, AttTEFCREM06B, AttTEFCRES01), (Mod5.3.5.3/endoscopy_substudy/AttTEFSES18, AttTEFSES22).

[tefkey06.rtf] [PROD/cnto1275/z_sce/dbr_2025_01/re_2025_01/tefkey06.sas] 29APR2025, 22:48

2.5.4.6.2.3　有効性の補足的評価

【2.7.3.3.2.4】

CRD3004 試験の主要評価項目及び副次評価項目では，成人 CD 患者を対象とした臨床試験（CRD3001 試験，CRD3002 試験，CRD3003 試験）の結果との比較に関して事前に規定していた。詳細は，5.3.5.1.1/SAP_for Japanese Marketing Application に示した。

主要評価項目である Week I-8 の clinical remission が認められた被験者の割合（95% CI）は，CRD3004 試験の本薬群で 46.5%（37.1%～56.2%），CRD3001 試験/CRD3002 試験（併合）のプラセボ群で 12.9%（10.2%～16.3%），実薬群で 29.7%（25.7%～34.0%）であった。CRD3004 試験の本薬群の 95% CI の下限と成人試験のプラセボ群の 95% CI の上限を比較したところ，CRD3004 試験の本薬群の 95% CI の下限は，CRD3001 試験/CRD3002 試験（併合）のプラセボ群の 95% CI の上限を上回っていた。また，CRD3001 試験/CRD3002 試験（併合）の実薬群と比べても高かった（5.3.5.1.1/CSR/TEFCREM01_G，TEFPSADU01）。

副次評価項目である Week M-44 の clinical remission が認められた被験者の割合（95% CI）は，CRD3004 試験の本薬群で 54.1%（43.6%～64.3%），CRD3003 試験のプラセボ群で 35.9%（28.2%～44.4%）であった（表 2.5.4-2，5.3.5.1.1/CSR/TEFPSADU02）。

その他の副次評価項目に関しても，CRD3004 試験の本薬群での結果の 95% CI の下限は，成人の試験（CRD3001 試験，CRD3002 試験及び CRD3003 試験）のプラセボ群の 95% CI の上限を上回る又は重なっていた（表 2.5.4-1，表 2.5.4-2，5.3.5.1.1/CSR/TEFPSADU02，5.3.5.3.2/ISE/TEFCRES13BJP）。

2.5.4.6.2.4　PCDAI 及び CDAI を用いた代替定義での clinical remission

PCDAI 及び CDAI に基づく clinical remission：

【2.7.3.3.2.5(1)】

Week M-44 に clinical remission が認められた被験者の割合は，試験，投与群，評価項目の定義にかかわらず，45.5%～59.1%であった。小児 CD 患者を対象とした臨床試験（CRD3004 試験及び CRD1001 試験）では，clinical remission の定義（PCDAI スコアが 10 未満又は 10 以下）にかかわらず同程度であり，成人 CD 患者を対象とした CRD3003 試験の CDAI スコア（150 未満）に基づく clinical remission が認められた被験者の割合と同程度であった。

小児 CD 患者を対象とした臨床試験での CDAI に基づく有効性の結果：

【2.7.3.3.2.5(2)】

成人の試験結果を外挿することを裏付けるため及び CRD3004 試験の CDAI での有効性を評価するために，CRD3004 試験の有効性を CDAI で評価した。

CRD3004 試験の Week I-8 での clinical remission 又は clinical response が認められた被験者の割合は，成人 CD 患者を対象とした臨床試験の結果と同程度であった（5.3.5.1.1/CSR/TEFTER08b，TEFTER10c，TEFPSADU01）。CRD3004 試験では CDAI から算出した clinical remission 又は clinical response は，PCDAI から算出したスコアより低かった。

CRD3004 試験で CDAI から算出した clinical remission 又は clinical response が認められた被験者の割合が，PCDAI から算出した結果より低かったのは，PCDAI 及び CDAI の解析の特性の差に加えて，多くの要因がある可能性がある。1 つ目の要因として，ベースラインの CDAI スコアの

平均値（SD）は，CRD3004 試験では 365.20（120.588），CRD3003 試験では 316.7（62.50）であり，CRD3003 試験と比べて CRD3004 試験で高かった（5.3.5.1.1/CSR/TSIDEM02a, 5.3.5.1.4-1/CSR/TSIDEM03A）。2 つ目の要因として，CRD3004 試験では CDAI の欠測データの量が CRD3003 試験より多かった。この原因は，小児では PCDAI での評価が主要評価であり，被験者及び治験実施医療機関で CDAI 日誌よりも PCDAI 日誌への記録を優先したことが考えられる（5.3.5.1.1/CSR/TEFCDAI_U，TEFPCDAI_U）。CDAI の主観的な日誌の情報は，CDAI スコアの約 39%を構成しているため， CDAI の日誌データの欠測は小規模な探索的試験では結果に大きな影響を及ぼす。3 つ目の要因として，CDAI は成人 CD 患者用に開発されており，小児 CD 患者への使用はバリデートされていない（5.3.5.1.1/CSR/Sec 5.1.3.6）。PCDAI は，患者報告及び臨床医による評価により，小児 CD 患者の clinical remission 及び clinical response を評価するためにバリデートされており，小児に対する現在の標準の評価方法と考えられている（Hyams 1991; Hyams 2005; Hyams 2007; Hyams 2012）。CDAI は，成人 CD 患者を対象とした試験での標準の評価方法であり，小児 CD 患者での使用は探索的である。小児 CD 患者に対する PCDAI と CDAI を比較すると，CDAI は小児の疾患重症度レベルの識別において信頼性が低く，正確性も低いことが指摘されている（Otley 1999）。

上記の点に注意が必要であるが，CRD3004 試験での CDAI に基づく結果は，成人 CD 患者を対象とした臨床試験での結果と比較して，一貫した有効性の傾向を示し，小児 CD 患者での本薬の有効性を裏付ける結果となった。

2.5.4.6.2.5　部分集団での有効性の結果

【2.7.3.3.2.6】

(1) Biologic failure status

本薬は，biologic failure 及び non-biologic failure の部分集団で，小児に対する有効性が認められた。小児又は成人での本薬の有効性は，biologic failure と比べて non-biologic failure で高かった。

- CRD3004 試験では，Week I-8 及び Week M-44 に clinical remission 又は clinical response が認められた被験者の割合は，biologic failure の部分集団と比べて，non-biologic failure の部分集団で高かった。成人 CD 患者を対象とした導入試験である CRD3001 試験（対象患者が biologic failure）及び CRD3002 試験（対象患者が non-biologic failure）でも，同様の結果が認められた。
- 成人での結果と同様に，一定の血清中ウステキヌマブ濃度では，Week I-8 及び Week M-44 に clinical remission が認められた被験者の割合は，biologic failure の部分集団と比べて，non-biologic failure の部分集団で高かった（2.5.4.6.2.6）。

2.5.4.6.2.6　有効性及び薬物動態

小児 CD 患者と成人 CD 患者の E-R 関係の比較は，観察されたウステキヌマブ濃度データに基づき記述的に，また母集団 PK 解析による予測ウステキヌマブ濃度データに基づくモデル解析で評価した。

(1) 観測値に基づく E-R 解析

【2.7.3.3.2.7】

導入療法及び維持療法での E-R 関係は，小児及び成人の臨床試験で一致していた（2.5.4.6.2.5）。

血清中ウステキヌマブ濃度の四分位数別の部分集団，及び biologic failure status 別の部分集団では，Week I-8 に clinical remission 又は clinical response が認められた被験者の割合は，小児（CRD3004 試験）の方が成人（CRD3001 試験及び CRD3002 試験）よりも高かった。Biologic failure status 別の部分集団では，小児及び成人のいずれにおいても，血清中ウステキヌマブ濃度と Week I-8 の clinical remission 又は clinical response との間に一貫した E-R の傾向は認められなかった。

Biologic failure の部分集団では，小児（CRD3004 試験）及び成人（CRD3003 試験）のいずれにおいても，Week M-44 に clinical remission 又は clinical response が認められた被験者の割合は，血清中ウステキヌマブ濃度の第 1 及び第 2 四分位数の部分集団に比べて，第 3 及び第 4 四分位数の部分集団で高かった。

Non-biologic failure の部分集団では，Week M-44 に clinical remission 又は clinical response が認められた成人被験者（CRD3003 試験）の割合は，血清中ウステキヌマブ濃度の他の四分位数の部分集団と比べて，第 1 四分位数の部分集団で低かった。一方，小児被験者（CRD3004 試験）では，血清中ウステキヌマブ濃度の四分位数別の部分集団と clinical remission 又は clinical response の間に一貫した E-R 関係は認められなかった。

(2) モデルに基づく E-R 解析

小児被験者に導入療法として本薬を IV 投与後，血清中ウステキヌマブ濃度（$C_{trough,\ weekI\text{-}8}$）が高いほど，Week I-8 に clinical remission が認められた被験者の割合は高い傾向があった（CRD3004 試験）。$C_{trough,\ weekI\text{-}8}$ と Week I-8 に clinical remission が認められた被験者の割合の間には，成人被験者及び小児被験者で同様の正の E-R の傾向が認められた。小児被験者の clinical remission が認められた割合はばらつきが大きいものの成人被験者に比べ高かった【2.7.2.3.3.1】。小児及び成人の被験者のいずれにおいても，一定の血清中ウステキヌマブ濃度に対して，Week I-8 に clinical remission が認められた被験者の割合は，biologic/抗 TNF 薬 failure の部分集団に比べて，non-biologic/抗 TNF 薬 failure の部分集団で高かった。

本薬による維持療法の定常状態の C_{trough} と Week M-44 に clinical remission が認められた被験者の割合との間の E-R の傾向は，成人被験者及び小児被験者で同様であった【2.7.2.3.1(4)】。

参考文献

Hyams JS, Ferry GD, Mandel FS, et al. Development and validation of a pediatric Crohn's disease activity index. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1991;12(4):439-447.

Hyams J, Markowitz J, Otley A, et al. Evaluation of the pediatric crohn disease activity index: a prospective multicenter experience. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2005;41(4):416-421.

Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, et al. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. Gastroenterology. 2007;132(3):863-873.

Hyams JS, Griffiths A, Markowitz J, et al. Safety and efficacy of adalimumab for moderate to severe Crohn's disease in children. Gastroenterology. 2012;143(2):365-374.e2.

Otley A, Loonen H, Parekh N, et al. Assessing activity of pediatric Crohn's disease: which index to use? Gastroenterology. 1999;116(3):527-531.

FDA Pediatric IBD Guidance 2024. Pediatric Inflammatory Bowel Disease: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/pediatric-inflammatory-bowel-disease-developing-drugs-treatment. Accessed 31 July 2025.

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 薬理クラスでの安全性プロファイル

本薬は，尋常性乾癬，PsA，CD 及び UC に対する臨床試験及び市販後のデータにより確立された安全性プロファイルを有する。2008 年 12 月 12 日に米国で初めて承認されて以降，市販後の情報が集積されている。また，2024 年 12 月 31 日までに完了した臨床試験のうち，本薬を投与された CD 患者は 3,713 例であり，すべての適応症では計 13,916 例に本薬が投与された。

本薬は，成人患者及び小児患者を対象とした全ての既承認適応症で，良好なベネフィット・リスクプロファイルを示している。

2.5.5.2 試験対象集団の特徴及び曝露の程度

2.5.5.2.1 試験対象集団

【2.7.4.1.1】

小児 CD 患者に対する本薬の安全性は，中等症から重症の活動期 CD を有する 2 歳以上 18 歳未満の小児患者を対象とした国際共同第 3 相 CRD3004 試験の結果に基づき評価した。本試験では，導入期（Week I-0）から維持期（Week M-44）までの約 1 年間にわたり，本薬の安全性を評価した。また，補足的な安全性データとして，CRD3004 試験で本薬を 16 週間 q4w 投与した曝露量最適化サブスタディ，中等症から重症の活動期 CD を有する小児患者を対象とした第 1 相 PK 試験である CRD1001 試験（約 4 年間の長期継続投与期の安全性データ含む），並びに CRD3004 試験及び CRD1001 試験から移行した被験者を対象とした長期継続投与バスケット試験である ISD3001 試験の結果を含めて評価した。その他の安全性評価に含めた臨床試験は，【表 2.7.4-2】に示した。

小児 CD 患者を対象とした試験（CRD1001 試験及び CRD3004 試験）の安全性データを，成人 CD 患者を対象とした第 3 相試験（CRD3001 試験， CRD3002 試験及び CRD3003 試験）のデータと記述的に比較し，両集団の安全性プロファイルの一貫性を示すと共に，市販後データにより確立された本薬の安全性プロファイルも参照し，小児 CD 患者での安全性を評価した。また，成人 CD 患者を対象とした維持試験（CRD3003 試験）から得られた最長 5 年間の補足的な長期安全性データを，小児 CD 患者での長期継続投与試験である CRD1001 試験及び ISD3001 試験の安全性データと比較した【2.7.4.2.2.3】。

安全性データの解析計画及びデータの収集方法及び安全性データの解析に使用されたデータセットの詳細は【2.7.4.1.1.3】に示した。提示されている全ての有害事象は，注釈がない限り治療下での有害事象（Treatment-emergent Adverse Events）であった。

CRD3004 試験又は CRD1001 試験で，Week 0 に本薬を 1 回以上投与された全ての被験者を，安全性解析対象集団とした。

2.5.5.2.2　曝露状況

【2.7.4.1.2】

小児 CD 患者（全体集団及び日本人集団）に対する曝露データは【2.7.4.1.2.1】に，長期継続投与試験の曝露データは【2.7.4.1.2.2】に示した。また，成人 CD 患者については【2.7.4.1.2.3】に示した。

2.5.5.3　小児 CD 患者に対する本薬の安全性

【2.7.4.2.1】

2.5.5.3.1　導入期（CRD3004 試験及び CRD1001 試験）

CRD3004 試験（計 101 例）及び CRD1001 試験（計 44 例）の導入期での安全性の結果を，以下に示す。

有害事象の概要

- 新たな又は予期できない安全性の懸念は認められなかった。
- 1 件以上の有害事象が認められた被験者は，CRD3004 試験で 62.4%（63 例），CRD1001 試験で 63.6%（28 例）であった。

SOC 及び PT 別の有害事象

- SOC「感染症および寄生虫症」に該当する有害事象は，CRD3004 試験で 29.7%（30 例）及び CRD1001 試験で 25.0%（11 例）に認められた。
- SOC「胃腸障害」に該当する有害事象は，CRD3004 試験で 18.8%（19 例）及び CRD1001 試験で 31.8%（14 例）に認められた。
  - 最も多く認められた有害事象は，CRD3004 試験では悪心（5.9%，6 例），CRD1001 試験ではクローン病及び痔瘻（各 9.1%，4 例）であった。

重篤な有害事象

- 重篤な有害事象の発現割合は低く，CRD3004 試験で 3.0%（3 例）及び CRD1001 試験で 9.1%（4 例）に認められた。いずれの試験でも 2 例以上に発現した重篤な有害事象はなく，SOC 又は PT 別での顕著な傾向は認められなかった。

死亡

- いずれの試験でも死亡に至った有害事象は認められなかった。

注目すべき有害事象

- 悪性腫瘍，活動性結核感染及び日和見感染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

- 治験薬の投与中止に至った有害事象は，CRD3004 試験で 3.0%（3 例），CRD1001 試験で 6.8%（3 例）に認められた。

・ CRD3004 試験では，治験薬の投与中止に至ったクローン病が 1 例に認められた。本事象は中等度であり，本薬と関連性はなかった。CRD1001 試験では，治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象（クローン病）が 2 例に認められた。

高度の有害事象

・ 高度の有害事象は，CRD3004 試験で 3.0%（3 例），CRD1001 試験で 4.5%（2 例）に認められたが，2 例以上に発現した高度の有害事象はなかった。

感染症，重篤な感染症，並びに経口又は非経口の抗菌薬を必要とする感染症

・ 導入期に最も多く認められた有害事象は感染症であり，CRD3004 試験で 29.7%（30 例），CRD1001 試験で 22.7%（10 例）に認められた。

・ SOC「感染症および寄生虫症」で，最も多く認められた有害事象は上気道感染で，CRD3004 試験で 12.9%（13 例），CRD1001 試験で 4.5%（2 例）に認められた。

・ CRD3004 試験で，不特定のウイルス感染による重篤な感染症が 1 例に認められた。本事象は，治験担当医師により治験薬と関連性がないと判断され，回復した。

・ 治験薬の投与中止に至った感染症はなかった。

・ 経口又は非経口の抗菌薬を必要とする感染症は，CRD3004 試験で 6.9%（7 例），CRD1001 試験で 6.8%（3 例）に認められた。

IV 投与後 1 時間以内に発現した有害事象

・ Week I-0 に治験薬の IV 投与後 1 時間以内に発現した有害事象は少なく，CRD3004 試験で 4.0%（4 例），CRD1001 試験で 2.3%（1 例）に認められた。

・ 2 例以上に発現した有害事象はなかった。

アナフィラキシー及び遅延性の過敏症（血清病反応）

・ アナフィラキシー及び遅延性過敏症（血清病反応）は認められなかった。

2.5.5.3.2 維持期（CRD3004 試験及び CRD1001 試験）

CRD3004 試験［97 例（本薬 q12w 群：49 例，q8w 群：48 例）］及び CRD1001 試験（43 例）での維持期の安全性の結果を，以下に示す。

有害事象の概要

・ 新たな又は予測できない安全性の懸念はなかった。

・ 1 件以上の有害事象が認められた被験者は，CRD3004 試験で 86.6%（84 例），CRD1001 試験で 79.1%（34 例）であった。

SOC 及び PT 別の有害事象

・ SOC「胃腸障害」に該当する有害事象は，CRD3004 試験の 61.9%（60 例）で認められ，投与群別では q12w 群 61.2%（30/49 例），q8w 群 62.5%（30/48 例）と同程度であり，CRD1001 試験では 46.5%（20 例）で認められた。

- 最も多く認められた有害事象は，CRD3004 試験及び CRD1001 試験でいずれもクローン病であり，それぞれ 37.1%（36 例）及び 25.6%（11 例）で認められた。

・ SOC「感染症および寄生虫症」に該当する有害事象は，CRD3004 試験の 58.8%（57 例）で，投与群別では q12w 群 59.2%（29 例）と q8w 群 58.3%（28 例）で同程度であり，CRD1001 試験では 48.8%（21 例）で認められた。

- 最も多く認められた有害事象は上気道感染であり，CRD3004 試験で 23.7%（23 例），CRD1001 試験で 23.3%（10 例）に認められた。

<u>重篤な有害事象</u>

・ 重篤な有害事象は，CRD3004 試験で 13.4%（13 例）及び CRD1001 試験で 23.3%（10 例）に認められた。

・ CRD3004 試験で認められた重篤な有害事象は， q12w 群で 12.2%（6 例）及び q8w 群で 14.6%（7 例）と同程度であった。

・ CRD3004 試験及び CRD1001 試験で認められた重篤な有害事象は，対象集団の疾患で認められるものと一致しており，最も多く認められた重篤な有害事象はクローン病で，CRD3004 試験で 5.2%（5 例），CRD1001 試験項で 14.0%（6 例）に認められた。

<u>死亡</u>

・ いずれの試験でも死亡に至った有害事象は認められなかった。

<u>特に注目すべき有害事象</u>

・ 悪性腫瘍，活動性結核感染及び日和見感染は認められなかった。

<u>治験薬の投与中止に至った有害事象</u>

・ 治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，両試験を通じて低かった。CRD3004 試験では 5.2%（5 例）で，投与群別では q12w 群 6.1%（3 例），q8w 群 4.2%（2 例）で同程度であり，CRD1001 試験では 11.6%（5 例）で認められた。

・ 最も多く認められた有害事象はクローン病であり，CRD3004 試験で 5.2%（5 例），CRD1001 試験で 7.0%（3 例）に認められた。

<u>高度の有害事象</u>

・ 高度の有害事象は，CRD3004 試験で 6.2%（6 例）で認められ，投与群別では q12w 群 10.2%（5 例），q8w 群 2.1%（1 例）であり，CRD1001 試験では 18.6%（8 例）で認められた。

・ 高度の有害事象は，CRD3004 試験及び CRD1001 試験のいずれにおいても SOC「胃腸障害」で最も多く認められた。クローン病は，CRD3004 試験で 3.1%（3 例）及び CRD1001 試験で 7.0%（3 例）に認められた。

・ 治験薬と関連性がある高度の有害事象は，CRD1001 試験で認められた 1 例（腸管膿瘍）のみで，本事象は回復した。

<u>感染症，重篤な感染症，並びに経口又は非経口の抗菌薬を必要とする感染症</u>

- 最も多く認められた有害事象は感染症であり，CRD3004 試験の 62.9%（61 例）で認められ，投与群別では q12w 群で 65.3%（32 例），q8w 群で 60.4%（29 例）であり， CRD1001 試験では 48.8%（21 例）で認められた。
- SOC「感染症および寄生虫症」に該当する有害事象は，以下のとおりであった。
  - 最も多く認められた有害事象は上気道感染で，CRD3004 試験で 23.7%（23 例）及び CRD1001 試験で 18.6%（8 例）に認められた。
  - CRD3004 試験で 1 件以上の上気道感染が認められた被験者は，q12w 群で 32.7%（16 例）であり，q8w 群の 14.6%（7 例）よりも多かった。
- 重篤な感染症は，CRD3004 試験で 4.1%（4 例），CRD1001 試験で 2.3%（1 例）に認められた。
  - CRD3004 試験で認められた重篤な有害事象は，アエロモナス感染，COVID-19，ウイルス性気道感染及び口腔咽頭痛でいずれも 1 例での発現であった。いずれの事象も治験担当医師により治験薬と関連性がないと判断され，回復した。
  - CRD1001 試験で認められた腸管膿瘍は，治験担当医師により治験薬と関連性があると判断され，回復したが後遺症ありと判定された。
- 経口又は非経口の抗菌薬を必要とした感染症が認められた被験者は，CRD3004 試験で 22.7%（22 例），CRD1001 試験で 23.3%（10 例）であった。
  - 投与群別 では，q12w 群で 22.4%（11 例）及び q8w 群で 22.9%（11 例）で，同程度であった。

<u>注射部位反応及び遅延型過敏症（血清病様）反応</u>

- 注射部位反応，アナフィラキシー反応及び遅発性過敏症（血清病様）反応は報告されなかった。

2.5.5.3.3 長期継続投与期（CRD1001 試験及び ISD3001）

本項では，CRD1001 試験の長期継続投与期及び ISD3001 試験のクリニカルカットオフ日（2024 年 11 月 18 日）までの安全性を示す。

<u>有害事象の概要</u>

- 長期継続投与期で，本薬の新たな安全性の懸念は認められなかった。
- 有害事象の発現割合は，CRD1001 試験で 92.3%（24/26 例）であった。ISD3001 試験に CRD3004 試験から移行した被験者では 72.9%（35/48 例），CRD1001 試験から移行した被験者では 66.7%（4/6 例）であった。

SOC 及び PT 別の有害事象

- SOC「感染症及び寄生虫症」に該当する有害事象は，CRD1001 試験で 69.2%（18 例）に認められた。ISD3001 試験のうち CRD3004 試験から移行した被験者で 54.2%（26 例），CRD1001 試験から移行した被験者では 66.7%（4 例）に認められた。
- SOC「胃腸障害」に該当する有害事象は，CRD1001 試験で 57.7%（15 例）に認められた。ISD3001 試験のうち CRD3004 試験から移行した被験者で 22.9%（11 例），CRD1001 試験から移行した被験者では 33.3%（2 例）に認められた。
  - CRD1001 試験で最も多く認められた有害事象は，クローン病（26.9%，7 例）であった。
  - ISD3001 試験に CRD3004 試験から移行した被験者で最も多く認められた有害事象はクローン病（6.3%，3 例）であった。CRD1001 試験から移行した被験者で認められた有害事象は，上腹部痛（33.3%，2 例）及び下痢（16.7%，1 例）のみであった。

重篤な有害事象

- 重篤な有害事象は，CRD1001 試験の 23.1%（6 例）で認められた。ISD3001 試験のうち CRD3004 試験から移行した被験者では 10.4%（5 例）で，CRD1001 試験から移行した被験者では 1 例と少なかった。
- 重篤な有害事象の発現割合が最も高かった SOC は「胃腸障害」で，CRD1001 試験の 19.2%（5 例）及び ISD3001 試験で CRD3004 試験から移行した被験者の 6.3%（3 例）に認められた。
- SOC「胃腸障害」に分類された有害事象は，いずれもクローン病又はクローン病に関連する事象であった。

死亡

- CRD1001 試験及び ISD3001 試験の長期継続投与期に，死亡に至った有害事象は認められなかった。

注目すべき有害事象

- CRD1001 試験及び ISD3001 試験の長期継続投与期に，悪性腫瘍，活動性結核感染及び日和見感染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

- 治験薬の投与中止に至った有害事象は，CRD1001 試験の 11.5%（3 例）で，ISD3001 試験で CRD3004 試験から移行した被験者では 1 例（2.1%）に認められた。
- 全ての治験薬の投与中止に至った有害事象が，SOC「胃腸障害」に分類された。CRD1001 試験でクローン病が 3 例に認められ，いずれも重篤で，本薬と関連性はなかった。ISD3001 試験では CRD3004 試験から移行した 1 例で腸膀胱瘻が認められた。

高度の有害事象

- 高度の有害事象は，CRD1001 試験の 7.7%（2 例）でのみ認められた。ISD3001 試験では，CRD3004 試験及び CRD1001 試験から移行した各 1 例で高度の有害事象が認められた。
- 治験薬と関連性があると判断された高度の有害事象はなかった。

感染症，重篤な感染症，並びに経口又は非経口の抗菌薬を必要とする感染症

- 感染症は CRD1001 試験の 61.5%（16 例）で認められ，ISD3001 試験では CRD3004 試験から移行した被験者の 52.1%（25 例）及び CRD1001 試験から移行した被験者の 66.7%（4 例）で認められた。
- SOC「感染症および寄生虫症」に該当する有害事象は，以下のとおりであった。
  - CRD1001 試験で，最も多く認められた有害事象は上咽頭炎（15.4%，4 例）であった。
  - ISD3001 試験で最も多く認められた有害事象は上気道感染で，CRD3004 試験から移行した被験者で 24.2%（16 例），CRD1001 試験から移行した被験者で 16.7%（1 例）に認められた。
- 重篤な感染症は，CRD1001 試験の長期継続投与期に認められなかった。ISD3001 試験では CRD3004 試験から移行した被験者のうち 4.5%（3 例）で重篤な感染症が認められ，内訳は q8w 群 1 例及び q4w 群 2 例で，CRD1001 試験から移行した被験者では 1 例に認められた。
  - 感染症に該当する有害事象は，伝染性単核症，クローン病，前庭神経炎及びウイルス性消化管感染であった。
  - いずれの事象も治験担当医師により，治験薬と関連性がないと判断され，回復した。
- 経口又は非経口の抗菌薬を必要とした感染症は，CRD1001 試験の 34.6%（9 例），ISD3001 試験の CRD3004 試験から移行した被験者の 27.1%（13 例）及び CRD1001 試験から移行した被験者の 50.0%（3 例）で認められた。

注射部位反応

- 注射部位反応は，ISD3001 試験の CRD3004 試験から移行した 1 例でのみ認められた。

2.5.5.3.4　100 人年あたりの発現件数

【2.7.4.2.2.4】

小児 CD 患者を対象とした CRD3004 試験，CRD1001 試験及び ISD3001 試験での，主な安全性の所見は，本薬の安全性プロファイルに影響せず，また新たな安全性の懸念は認められなかった。重篤な有害事象，高度の有害事象，感染症及び重篤な感染症の発現に関する詳細については，臨床的安全性（2.7.4 項）に示した。

2.5.5.3.5　臨床検査値，バイタルサイン，身体所見及び成長の要約

【2.7.4.3, 2.7.4.4】

臨床検査値の評価

CRD3004 試験，CRD1001 試験及び ISD3001 試験で，血液学的検査及び血液生化学的検査の結果に顕著な異常値の発現割合は低く，本薬 q12w 群及び q8w 群で同程度であった。本薬の投与と臨床検査値の変動との関連を示唆する傾向は認められなかった。

バイタルサイン

CRD3004 試験及び CRD1001 試験のいずれにおいても，バイタルサインに臨床的に意味のあるベースラインからの変動は認められなかった。バイタルサインに関連した有害事象は，一般的な有害事象として報告及び解析されたが懸念はなかった。

身体所見及び成長

CRD3004 試験及び CRD1001 試験では，身体所見及び成長に関連する意味のある傾向は認められず，変動は正常な成長パターンと一致していた。CRD1001 試験では，少数の孤発性の有害事象として体重減少が 9.3%（4 例）及び栄養障害が 4.7%（2 例）で認められたが，これらはクローン病の悪化と関連しており，治験薬と関連性はなかった。

2.5.5.4　日本人の小児クローン病患者での安全性

【2.7.4.2.1.9】

CRD3004 試験の日本人集団は 6 例であるため，全体集団との比較には限界があったが，安全性プロファイルは良好で，新たな安全性の懸念は認められなかった。導入期から維持期を通して，死亡に至った有害事象，悪性腫瘍，活動性結核，日和見感染及び治験薬の IV 投与後 1 時間以内に発現した有害事象は認められなかった。

導入期に認められた感染症は，胃腸炎の 1 例のみで，治験薬と関連性はなかった。重篤な感染症，経口又は非経口の抗菌薬を必要とした感染症は認められなかった。

維持期に認められた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，同一の 1 例で認められたクローン病で，治験薬と関連性はなかった。また，非重篤の感染症が 5 例で認められ，最も多く認められた感染症は COVID-19（3 例）であった。治験薬と関連性がある感染症は，上咽頭炎及び上気道感染が各 1 例で認められた。

2.5.5.5　小児及び成人の CD 臨床試験での安全性データの記述的比較

【2.7.4.2.2】

成人 CD 患者を対象とした試験（CRD3001 試験，CRD3002 試験，CRD3003 試験）の安全性データを，小児 CD 患者を対象とした試験（CRD3004 試験，CRD1001 試験）の安全性データと比較し，安全性プロファイルの一貫性を示す。なお，成人 CD 患者を対象とした 3 試験を併合した安全性データはないため，データは試験ごとに示す。また，補足的な比較データとして，成人 CD 患者での約 5 年間の本薬投与に対する安全性情報として，CRD3003 試験の長期継続投与期の安全性データを 2.5.5.5.3 に示す。

2.5.5.5.1　導入期（CRD3004 試験, CRD1001 試験, CRD3001 試験及び CRD3002 試験）

【2.7.4.2.2.1】

小児 CD 患者対象の CRD3004 試験及び CRD1001 試験の導入期，並びに成人 CD 患者対象の導入試験である CRD3001 試験及び CRD3002 試験の安全性の概要を表 2.5.5-1 に示す。

- CRD3004 試験及び CRD1001 試験では，導入期に新たな安全性の懸念は認められず，両試験の全体的な安全性プロファイルは，成人試験でランダム化された被験者集団と同様であった。これは，有害事象の発現割合が，小児集団で 62.8%，CRD3001 試験で 65.3%及び CRD3002 試験で 52.7%であったことからも裏付けられた。
- CRD3004 試験及び CRD1001 試験の導入期，並びに CRD3001 試験及び CRD3002 試験で多く認められた有害事象は，SOC の「感染症および寄生虫症」及び「胃腸障害」に分類された。
  - SOC「感染症および寄生虫症」で最も多く認められた有害事象は上気道感染であり，発現割合は，CRD3004 試験で 12.9%及び CRD1001 試験で 4.5%であり，CRD3001 試験で 4.4%及び CRD3002 試験で 2.6%であった。
  - SOC「胃腸障害」のクローン病の発現割合は，CRD3004 試験で 4.0%及び CRD1001 試験で 9.1%であり，CRD3001 試験で 3.8%及び CRD3002 試験で 3.6%であった。悪心の発現割合は，CRD3004 試験で 5.9%であり，CRD3001 試験で 6.7%及び CRD3002 試験で 4.3%と同程度であり，CRD1001 試験では認められなかった。痔瘻の発現割合は CRD1001 試験の 9.1%が最も高く，CRD3004 試験は 2.0%，CRD3001 試験は 0.4%及び CRD3002 試験は 0.2%と低かった。
- 導入期中に，小児及び成人のいずれの試験でも死亡，悪性腫瘍又は活動性結核感染は認められなかった。
- 導入期に認められた重篤な有害事象は，CRD3004 試験で 3.0%及び CRD1001 試験で 9.1%で認められ，成人試験の CRD3001 試験で 6.1%及び CRD3002 試験で 3.8%と同程度であった。
- 重篤な感染症，注目すべき有害事象（悪性腫瘍，活動性結核感染及び日和見感染），治験薬の IV 投与後 1 時間以内に発現した有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は低く，小児試験と成人試験で同程度であった。日和見感染は成人ではまれであり（各試験で 0.2%），小児試験では認められなかった。

表 2.5.5-1 導入期に発現した有害事象の概要
（CRD1001 試験，CRD3004 試験，CRD3001 試験及び CRD3002 試験）

	Ustekinumab				
	Pediatric CD (<18 Years)			Adult CD (≥18 Years)	
	CRD1001	CRD3004	Total	CRD3001	CRD3002
Total N[a]	44	101	145	495	419
Average duration of follow-up (weeks)	8.0	8.1	8.1	7.8	7.9
Average exposure (number of administrations)	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Subjects with 1 or more:					
AEs	28 (63.6%)	63 (62.4%)	91 (62.8%)	323 (65.3%)	221 (52.7%)
Serious AEs	4 (9.1%)	3 (3.0%)	7 (4.8%)	30 (6.1%)	16 (3.8%)
AEs leading to death	0	0	0	0	0
AEs leading to discontinuation of study intervention	3 (6.8%)	3 (3.0%)	6 (4.1%)	10 (2.0%)	5 (1.2%)
AEs reasonably related to study intervention[b]	11 (25.0%)	8 (7.9%)	19 (13.1%)	134 (27.1%)	53 (12.6%)
AEs of severe intensity	2 (4.5%)	3 (3.0%)	5 (3.4%)	44 (8.9%)	23 (5.5%)
Infections	10 (22.7%)	30 (29.7%)	40 (27.6%)	121 (24.4%)	76 (18.1%)
Serious infections	0	1 (1.0%)	1 (0.7%)	10 (2.0%)	4 (1.0%)
Infection requiring oral and/or parenteral antimicrobial treatment	3 (6.8%)	7 (6.9%)	10 (6.9%)	55 (11.1%)	36 (8.6%)
Malignancy	0	0	0	0	0
Active tuberculous infections	0	0	0	0	0
Opportunistic infections	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
AEs temporally associated with the infusion of study intervention at Week I-0 (Week 0)[c]	1 (2.3%)	4 (4.0%)	5 (3.4%)	20 (4.0%)	8 (1.9%)

Key: AE = adverse event
[a] For studies CRD1001 and CRD3004, subjects from the safety analysis set are summarized. For studies CRD3001 and CRD3002, only subjects who were treated and not enrolled prior to the study restart are summarized.
[b] An adverse event that is assessed by the investigator as related to study agent or if the relationship to study agent is missing.
[c] These are AEs that occurred during or within 1 hour after the intravenous infusion of study intervention.
Note: Subjects are counted only once for any given event type, regardless of the number of times they actually experienced the event.

[tsfae14.rtf] [PROD/cnto1275/z_scs/dbr_2025_01/re_2025_01/tsfae14.sas] 18APR2025, 00:48

2.5.5.5.2 維持期（CRD3004 試験，CRD1001 試験及び CRD3003 試験）

【2.7.4.2.2.2】

CRD3004 試験（Week M-44 まで）及び CRD1001 試験（Week 48 まで），並びに CRD3003 試験（Week 44 まで）の安全性の概要を表 2.5.5-2 に示す。

- CRD3004 試験及び CRD1001 試験の維持期に，新たな安全性の懸念は認められず，両試験の全体的な安全性プロファイルは，成人試験でランダム化された被験者集団と同様であった。
- CRD3004 試験及び CRD1001 試験，並びに CRD3003 試験で，有害事象の発現割合が高かった SOC は「胃腸障害」と「感染症および寄生虫症」であった。CRD3004 試験及び CRD1001 試験での有害事象の発現割合は，以下の顕著な相違を除き，成人試験と同程度であった。

- SOC「胃腸障害」でクローン病の発現割合はCRD3004試験で37.1%，CRD1001試験で25.6%， CRD3003試験では12.2%であった。クローン病の発現割合は，成人に比べ小児対象のCRD3004試験及びCRD1001試験で高かった。
- SOC「感染症および寄生虫症」で上気道感染の発現割合は，CRD3004試験で23.7%及びCRD1001試験で23.3%で， CRD3003試験8.4%よりも高かった。

・ 維持期に，小児及び成人のいずれの試験でも，死亡，悪性腫瘍，活動性結核感染又は日和見感染は認められなかった。注射部位反応は，CRD3003試験でのみ5.3%に認められた。

・ 重篤な有害事象の発現割合は，CRD3004試験で13.4%，CRD1001試験で23.3%，CRD3003試験で11.0%であった。小児試験で重篤な有害事象の発現割合が高かった理由は，CRD3004試験及びCRD1001試験の被験者のほぼ半数が，ベースライン時のPCDAIスコアが40超であり，成人試験に比べ疾患重症度が高かったことによる可能性がある。小児試験での重篤な有害事象の発現割合は，インフリキシマブの54週時までの臨床試験（19.6%，Hyams 2007），アダリムマブの52週時までの臨床試験（23.7%; Hyams 2012）及び5年間の臨床試験（48%; Faubion 2017）で同程度であった。

- 小児及び成人のいずれの試験でも，発現割合が最も高かった重篤な有害事象のSOCは「胃腸障害」であった。
- 小児及び成人のいずれの試験でも，多く認められた重篤な有害事象は，クローン病又はクローン病に関連していた 。

・ 感染症は，CRD3004試験で62.9%に認められ，CRD1001試験の48.8%及びCRD3003試験の47.5%に比べ高かった。CRD3004試験で感染症の発現割合がCRD1001試験に比べ高かった背景に， CRD3004試験ではCOVID-19の発現が15.5%に認められたのに対し，CRD1001試験では認められなかったことが挙げられる 。なお，CRD1001試験のデータカットオフは2018年9月19日で，CRD3003試験は2015年6月10日に完了しており，いずれもCOVID-19のパンデミック以前にデータが収集された。

・ 重篤な感染症及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，小児及び成人の試験でともに低かった。

・ CRD3004試験，CRD1001試験及びCRD3003試験での有害事象の100人年あたりの発現件数は【2.7.4.2.2.4】に示した。

表 2.5.5-2 維持期に発現した有害事象の概要
（CRD1001 試験，CRD3004 試験及び CRD3003 試験）

	Ustekinumab			
	Pediatric CD (<18 Years)			Adult CD (≥18 Years)
	CRD1001	CRD3004	Total	CRD3003
Total N[a]	43	97	140	263
Average duration of follow-up (weeks)	32.3	36.4	35.1	35.9
Average exposure (number of administrations)	4.1	7.6	6.6	7.5
Subjects with 1 or more:				
AEs	34 (79.1%)	84 (86.6%)	118 (84.3%)	213 (81.0%)
Serious AEs	10 (23.3%)	13 (13.4%)	23 (16.4%)	29 (11.0%)
AEs leading to death	0	0	0	0
AEs leading to discontinuation of study intervention	5 (11.6%)	5 (5.2%)	10 (7.1%)	14 (5.3%)
AEs reasonably related to study intervention[b]	9 (20.9%)	3 (3.1%)	12 (8.6%)	74 (28.1%)
AEs of severe intensity	8 (18.6%)	6 (6.2%)	14 (10.0%)	36 (13.7%)
Infections	21 (48.8%)	61 (62.9%)	82 (58.6%)	125 (47.5%)
Serious infections	1 (2.3%)	4 (4.1%)	5 (3.6%)	10 (3.8%)
Infection requiring oral and/or parenteral antimicrobial treatment	10 (23.3%)	22 (22.7%)	32 (22.9%)	73 (27.8%)
Malignancy	0	0	0	0
Active tuberculous infections	0	0	0	0
Opportunistic infections	0	0	0	0
Injection site-reaction[c]	0	0	0	14 (5.3%)

Key: AE = adverse event
[a] For studies CRD1001 and CRD3004, subjects from the safety analysis set are summarized. For study CRD3003, treated subjects who were randomized are summarized.
[b] An adverse event that is assessed by the investigator as related to study agent or if the relationship to study agent is missing.
[c] Injection-site reaction is any reaction at an SC study intervention injection site that was recorded as an injection-site reaction by the investigator on the eCRF.
Note: Subjects are counted only once for any given event type, regardless of the number of times they actually experienced the event.
Note: For CRD3004, data from time of dose adjustment onward are also included. For CRD3003, data from the time of dose adjustment onward are not included.
Note: Subjects who were randomized into the maintenance period of the study and received at least 1 administration of study intervention during maintenance are included. Data from the time of substudy onward in study CRD3004 are not included and are summarized separately.

[tsfae15.rtf] [PROD/cnto1275/z_scs/dbr_2025_01/re_2025_01/tsfae15.sas] 18APR2025, 00:48

2.5.5.5.3 長期継続投与期（CRD1001 試験， ISD3001 及び CRD3003 試験）

【2.7.4.2.2.3】

小児 CD 患者を対象とした CRD1001 試験及び ISD3001 試験，成人 CD 患者を対象とした CRD3003 試験の長期継続投与期の安全性の概要を表 2.5.5-3 に示す。ISD3001 試験は継続中のため，完了した CRD3003 試験と比べると追跡調査期間が短いことに考慮が必要である。

- 1 件以上の有害事象を発現した被験者の割合は，ISD3001 試験（CRD3004 試験から移行した被験者 72.9%，CRD1001 試験から移行した被験者 66.7%）が，CRD1001 試験（92.3%）及び CRD3003 試験（91.2%）に比べ低かった。追跡調査期間の平均値は，CRD3004 試験は 61.9 週間，CRD3003 試験は 163.6 週間であった。

- CRD1001 試験，ISD3001 試験及び CRD3003 試験の長期継続投与期で，発現割合が高かった有害事象の SOC は，「胃腸障害」と「感染症および寄生虫症」であった。 SOC 全体を通して，有害事象の発現傾向は，小児試験と成人試験で同様であった。また，導入期及び維持期の小児と成人での安全性プロファイルの比較結果とも一致した。
- 小児試験では，成人試験と比較して重篤な有害事象の発現割合は低かった。重篤な有害事象が 1 件以上発現した被験者の割合は，CRD1001 試験で 23.1%，ISD3001 試験では CRD3004 試験から移行した被験者の 10.4%及び CRD1001 試験から移行した被験者の 16.7%であったのに対し，CRD3003 試験では 29.5%であった。
- CRD1001 試験及び ISD3001 試験で死亡はなかったが，成人試験の CRD3003 試験では，Week 44 から Week 272 までに計 6 例の死亡が認められた。
  - 心血管系の原因による死亡 2 例，自殺，敗血症性ショック，末期腎疾患及び心室性不整脈による突然死がそれぞれ 1 例であった。
  - 6 例の死亡全てが本薬と関連性はないと判断された。
- 小児試験では，悪性腫瘍，活動性結核感染及び日和見感染は認められなかった。これらの有害事象はいずれも成人試験では認められたが，発現割合は低かった（いずれも 3%未満）。
- 小児試験の感染症の発現割合は，CRD1001 試験で 61.5%，ISD3001 試験では CRD1001 試験から移行した被験者 66.7%，CRD3004 試験から移行した被験者 52.1%であったのに対し，CRD3003 試験では 70.0%であった。
- 重篤な感染症，中止に至った有害事象及び注射部位反応の発現割合は低く，小児及び成人の長期継続投与試験で同程度であった。

表 2.5.5-3 長期継続投与期に発現した有害事象の概要
（CRD1001 試験，ISD3001 試験及び CRD3003 試験）

	Ustekinumab			
	Pediatric CD (<18 Years)			Adult CD (≥18 Years)
		ISD3001		
	CRD1001	CRD1001	CRD3004	CRD3003
Total N[a]	26	6	48	567
Average duration of follow-up (weeks)	97.3	109.9	61.9	163.6
Average exposure (number of administrations)	12.4	12.7	8.1	26.0
Subjects with 1 or more:				
AEs	24 (92.3%)	4 (66.7%)	35 (72.9%)	517 (91.2%)
Serious AEs	6 (23.1%)	1 (16.7%)	5 (10.4%)	167 (29.5%)
AEs leading to death	0	0	0	6 (1.1%)
AEs leading to discontinuation of study intervention	3 (11.5%)	0	1 (2.1%)	81 (14.3%)
AEs reasonably related to study intervention[b]	10 (38.5%)	1 (16.7%)	3 (6.3%)	195 (34.4%)
AEs of severe intensity	2 (7.7%)	1 (16.7%)	1 (2.1%)	134 (23.6%)

	Ustekinumab			
	Pediatric CD (<18 Years)			Adult CD (≥18 Years)
		ISD3001		
	CRD1001	CRD1001	CRD3004	CRD3003
Infections	16 (61.5%)	4 (66.7%)	25 (52.1%)	397 (70.0%)
Serious infections	0	1 (16.7%)	1 (2.1%)	48 (8.5%)
Infection requiring oral and/or parenteral antimicrobial treatment	9 (34.6%)	3 (50.0%)	13 (27.1%)	291 (51.3%)
Malignancy	0	0	0	6 (1.1%)
Active tuberculous infections	0	0	0	1 (0.2%)
Opportunistic infections	0	0	0	16 (2.8%)
Injection site-reaction[c]	0	0	1 (2.1%)	26 (4.6%)

Key: AE = adverse event
[a] For studies CRD1001 and ISD3001, subjects from the safety analysis set are summarized. For study CRD3003, subjects who entered the long-term extension are summarized.
[b] An adverse event that is assessed by the investigator as related to study agent or if the relationship to study agent is missing.
[c] Injection-site reaction is any reaction at an SC study intervention injection site that was recorded as an injection-site reaction by the investigator on the eCRF.
Note: Subjects are counted only once for any given event type, regardless of the number of times they actually experienced the event.
Note: Data from injection at Week 48 or after Week 48 visit (if no injection) onward in study CRD1001 are regarded as long-term extension data and are summarized.
Note: Subjects who entered ISD3001 from CRD3004 substudy are excluded.
Note: The 長期継続投与期 phase of study CRD3003 lasted from Week 44 to Week 272, providing 5 years of treatment with the same regimen as during the maintenance phase (90 mg SC ustekinumab q8w or q12w).

[tsfae16.rtf] [PROD/cnto1275/z_scs/dbr_2025_01/re_2025_01/tsfae16.sas] 18APR2025, 00:48

2.5.5.6 特別な集団における安全性及び部分集団解析

【2.7.4.5】

小児被験者を対象に，年齢（2 歳以上 12 歳未満，12 歳以上 18 歳未満），性別（男性，女性）及び biologic failure status 別（biologic failure，non-biologic failure）に有害事象の発現割合を評価するサブグループ解析を実施した。

本サブグループ解析で，本薬の安全性プロファイルに明らかな傾向は認められなかった 。

CRD3004 試験及び CRD1001 試験に組み入れられた被験者を対象に，導入期，維持期及び長期継続投与期を通して本薬の安全性を biologic failure status に基づき検討した際，CRD3004 試験では，投与期に関係なく biologic failure と non-biologic failure の被験者の割合が同程度であったため，CRD3004 試験のデータを用いることとした。一方，CRD1001 試験は投与期に関係なく主に biologic failure を有する集団であり，non-biologic failure は少数であったため（導入期及び維持期 4 例，長期継続投与期 2 例），non-biologic failure との比較は困難であった。

CRD3004 試験では，導入期及び維持期での biologic failure status の有害事象に対する明らかな影響はなかったが，biologic failure 歴を有する被験者で有害事象及び有害事象に関連する変数がより多く認められた（5.3.5.1.1/CSR/Sec 5.2.3.3）。

成人 CD 患者を対象とした臨床試験の維持期で，抗 TNF 薬の治療歴のない部分集団と比べ，抗 TNF 薬 failure の部分集団では，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の発現割合が高かった。この結果は CRD3004 試験及び CRD1001 試験を併合し，biologic failure status 別に発現割合を集計した結果と同様であった（表 2.5.5-4）。

表 2.5.5-4 維持期の部分集団別での安全性の概要
（CRD3004 試験／CRD1001 試験併合，CRD3003 試験）

	Pediatric (<18 Years) CD: (CRD1001, CRD3004)		Adult (≥18 Years) CD: (CRD3003)	
	Biologic Failure	Non-biologic Failure	TNF Antagonist Failure	TNF Antagonist Naive
Total N[a]	94	46	117	105
Average duration of follow-up (weeks)	32.8	40.1	32.8	38.3
Average exposure (number of administrations)	5.7	8.5	6.6	8.2
Serious AEs	17 (18.1%)	6 (13.0%)	22 (18.8%)	4 (3.8%)
AEs leading to discontinuation of study intervention	9 (9.6%)	1 (2.2%)	11 (9.4%)	2 (1.9%)

[a] For studies CRD1001 and CRD3004, subjects from the safety analysis set with available biologic failure status are summarized. For study CRD3003, treated subjects who were randomized and have TNF antagonist failure status available are summarized.
Note: For CRD3004, data from time of dose adjustment onward are also included. For CRD3003, data from the time of dose adjustment onward are not included.
Note: Subjects who were randomized into the maintenance period of the study and received at least 1 administration of study intervention during maintenance are included. Data from the time of substudy onward in study CRD3004 are not included and are summarized separately.

[tsfae18.rtf] [PROD/cnto1275/z_scs/dbr_2025_01/re_co/tsfae18.sas] 18MAY2025, 21:44

2.5.5.7 補足的な安全性データ

【2.7.4.2.3】

CRD3004 試験の曝露量最適化サブスタディ

以下に該当する被験者は，非盲検で本薬を q4w SC 投与する曝露量最適化サブスタディ（以降，サブスタディ）へ移行可能とした。

- Week M-8 までに clinical response が認められず，ウステキヌマブの曝露が低い。
- Week M-8 までに clinical response が認められ，Week M-8 以降（Week M-8 又は Week M-32 で効果減弱に近い時点）に効果減弱が認められ，ウステキヌマブの曝露が低い。

CRD3004 試験の維持期にランダム化された 97 例のうち 26 例（26.8%）が，サブスタディ に移行した（5.3.5.1.1/CSR/Tab 12）。

安全性の解析により，サブスタディに移行した被験者で q4w SC 投与の良好な忍容性及び安全性が示された。新たな安全性の懸念は認められず，結果は CRD3004 試験とおおむね一致していた。これにより，中等症から重症の活動性 CD を有する小児患者への治療として，q4w SC 投与への用量調節での本薬の良好な安全性プロファイルが示唆された。

サブスタディ中に発現した有害事象の概要を以下に示す。

- 有害事象が 1 件以上の認められた被験者は 73.1%（19/26 例）であった。
  - 多く認められた SOC は「胃腸障害」（38.5%，10/26 例）及び「感染症および寄生虫症」（34.6%，9 例）であった。
  - 多く認められた有害事象は，クローン病（15.4%，4 例）及び上気道感染（11.5%，3 例）であった。
- 重篤な有害事象は 11.5%（3 例）で認められた。

・ 高度の有害事象は 11.5%（3 例）で認められた。

・ 感染症は 46.2%（12 例）で認められた。

・ 悪性腫瘍，活動性肺結核，死亡及び注射部位反応は認められなかった。

重篤な感染症が 11.5%（3 例）で認められた。全事象がクローン病及び／又はクローン病と関連があり，治験担当医師により治験薬と関連性がないと判断された。以下に詳細を示す。

・ 重篤な末端回腸炎が 1 例で 2 件認められた（記載語：膿瘍形成を伴う末端回腸炎）。

・ 大腸内視鏡検査後に発熱（pyrexia）（記載語：fever）が 1 例で認められた。

・ アエロモナス性胃腸炎（記載語：アエロモナス種による胃腸炎の悪化）及びサイトメガロウイルス性大腸炎（記載語：CMV 大腸炎）が 1 例で認められた。サイトメガロウイルス性大腸炎は日和見感染と判断された。当該被験者では重篤なクローン病（記載語：CMV 感染によるクローン病の再燃・増悪）も認められた。治験担当医師は，重篤な有害事象の「CMV 感染によるクローン病の再燃・増悪」及び「CMV 大腸炎」は同じ CMV 感染に関連していることを確認した。これらの事象は治験担当医師により治験薬と関連性がないと判断され，転帰は後遺症を伴う回復及び回復であった（5.3.5.1.1/CSR/Narratives）。

CRD3004 試験 の WeekM-44 から最終来院までの安全性データ

Week M-44 から安全性の追跡調査のための最終来院（治験薬最終投与 16 週後）までに，新たな安全性の懸念は認められず，結果は CRD3004 試験の導入期及び維持期に認められた結果とおおむね一致していた 。

2.5.5.8　薬物動態と安全性の関係

【2.7.2.3.3.2, 2.7.4.4.2】

併合した小児試験（CRD3004 試験及び CRD1001 試験）で評価した用量では，導入期及び維持期のいずれも，ウステキヌマブの曝露量と安全性（感染症，重篤な感染症，重篤な有害事象）との間に関連性は認められなかった。本薬の導入療法又は維持療法の安全性に関する E-R 関係は，小児 CD 患者と成人 CD 患者で同様であった 。

2.5.5.9　抗ウステキヌマブ抗体と注射部位反応

【2.7.2.4.1, 2.7.4.4.3】

CRD3004 試験の Week I-8 までに，IV 導入投与され評価可能な検体が得られた 101 例中 1 例で，抗ウステキヌマブ抗体陽性が示された。また，Week M-44 まででは免疫原性評価集団 91 例中 3 例で陽性が示された。抗体陽性の被験者が少数であったため，本薬の免疫原性が安全性に及ぼす影響を評価することはできなかった。

CRD1001 試験では，Week 16 までに評価可能な検体が得られた 42 例のうち，抗ウステキヌマブ抗体陽性が認められた被験者はいなかった。

2.5.5.10　世界における市販後使用経験

【2.7.4.6】

市販後の安全性データは，本薬の国際誕生日（2008 年 12 月 12 日）から集積されている。

2024 年 12 月 31 日時点で，99 の国と地域で承認されており，同時点での累積出荷量（1,354,863,162 mg）に基づく，市販後の推定累積曝露量は 5,708,422 人年と推定される。新たな安全性の懸念は認められなかった。

本薬は現在まで，成人を対象とした尋常性乾癬，乾癬性関節炎，クローン病及び潰瘍性大腸炎，また小児を対象とした尋常性乾癬及び乾癬性関節炎の治療に対して，良好な安全性プロファイルが継続している。

参考文献

Faubion WA, Dubinsky M, Ruemmele FM, et al. Long-term efficacy and safety of adalimumab in pediatric patients with Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis. 2017;23(3):453-460.

Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, et al. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn’s disease in children. Gastroenterology. 2007;132(3):863-873.

Hyams JS, Griffiths A, Markowitz J, et al. Safety and efficacy of adalimumab for moderate to severe Crohn’s disease in children. Gastroenterology. 2012;143(2):365-374.e2.

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

CD の概要は【2.5.1.2.1】に記載した。

2.5.6.1.2 現行の治療

CD の治療の概要は【2.5.1.2.2】及び【2.5.1.2.3】に記載した。

2.5.6.2 ベネフィット

成人 CD 患者に対する本薬の承認は，適切に管理された 2 つの導入試験及び 1 つの維持試験のデータに基づいている。その後 252 週までのデータが蓄積され，本薬の良好なベネフィット・リスクプロファイルが裏付けられている。

小児 CD を対象とした本薬の臨床開発プログラムでは，中等症から重症の活動期 CD を有する小児患者に対する本薬の有効性及び安全性を示すために，Totality of Evidence のアプローチを実施した。

2.5.6.2.1 主要なベネフィット

2.5.6.2.1.1 臨床転帰の改善

臨床的重要性

臨床的に重要な治療上のベネフィットを示す clinical remission 及び clinical response は，広く用いられ，推奨されている PCDAI を用いて測定し，推奨されている治療カットオフ値を用いて定義されている（Turner 2021）。

小児 CD 患者を対象とした第 3 相試験である CRD3004 試験の 1 年間の結果，及び第 1 相試験である CRD1001 試験から，小児 CD に対する臨床的エビデンスが得られている。これらの試験結果から，本薬を体重区分別の用量で単回 IV 導入投与し，その後 q12w 又は q8w で SC 維持投与することによる有効性及び安全性が認められ，2 歳以上 18 歳未満の中等症から重症の活動期 CD を改善し，良好なベネフィットを示した。これらの結果は一貫した感度分析及び補足的解析によって裏付けられた。

主要なエビデンス

Clinical remission 及び clinical response:

CRD3004 試験:

- Week I-8 の clinical remission 及び clinical response: 46.5%及び 84.2%
- 導入レスポンダー（Week I-8 に clinical response が認められた被験者）での Week M-44 の clinical remission 及び clinical response: 54.1%及び 60.0%
- 導入レスポンダーでの Week M-44 の 90-day corticosteroid-free clinical remission: 52.9%
- Week I-8 で clinical remission が認められた被験者での Week M-44 の clinical remission: 68.1%

成人 CD 患者に対する臨床試験の結果との比較：

CRD3004 試験で本薬の導入 IV 投与により，Week I-8 の clinical remission（PCDAI で評価）が認められた被験者の割合は，CRD3001 試験（biologic failure）及び CRD3002 試験（既存治療 failure）で本薬～6 mg/kg を IV 投与した併合群の結果と比べて高かった（5.3.5.1.1/CSR/Fig 11，TEFCREM01_G，TEFPSADU01）。Week M-44 の clinical remission が認められた被験者の割合は，CRD3004 試験と CRD3003 試験で同程度であった（5.3.5.1.1/CSR/Fig 12，TEFCREM01_U，TEFPSADU02，GEFCREM01_U）。

また，小児に本薬を投与したとき，q12w 群及び biologic failure の被験者では，clinical remission 及び clinical response に関して正の E-R の傾向が認められた。E-R のパターンは小児と成人で類似していた。

用量調節：

CRD3004 試験の効果減弱が認められた被験者では，用量調節後に clinical remission 及び clinical response が認められた。

- q8w への用量調節：維持期で効果減弱が認められ，ウステキヌマブの血清中トラフ濃度が 1.4 µg/mL 以上であった被験者は，q12w から q8w に用量調節する，又は q8w の投与を継続（見かけ上の用量調節）した。q12w から q8w に用量調節した 2 例全例（100.0%）及び用量調節後 16 週間 q8w を継続投与（見かけ上の用量調節）した 5 例中 3 例（60.0%）で clinical remission が認められた（5.3.5.1.1/CSR/TEFSUP19）。
- q4w への用量調節：維持期で効果減弱が認められた又は早期離脱基準に合致した（Week M-8 までに clinical response が認められなかった），かつ，ウステキヌマブの血清中トラフ濃度が低濃度（1.4 µg/mL 未満）であった被験者は，サブスタディに移行し，本薬を q4w で投与された。用量調節後 16 週時点で，clinical remission 及び clinical response を認めた被験者はそれぞれ 20 例中 10 例（50.0%）及び 19 例（95.0%）であった。

CRD1001 試験:

- Week 8 の clinical remission 及び clinical response: 23.8%及び 52.4%
- Week 48 の clinical remission 及び clinical response: 59.1%及び 72.2%
- Week 48 の corticosteroid-free clinical remission: 54.5%

2.5.6.2.1.2 内視鏡的転帰の改善

臨床的重要性

内視鏡的反応及び寛解を伴う粘膜炎症の消失は，成人及び小児 CD 患者の重要な長期治療目標であり，腸管損傷のリスク低下を含む長期臨床転帰の改善と関連している（Turner 2021）。CD の内視鏡評価により，疾患活動性及び治療に対する治療反応を客観的に評価することができる。そのため，FDA 及び EMA は，治療標的に関するコンセンサス勧告（Turner 2021）とともに，内視鏡評価により CD における有効性を示すことを推奨している。

主要なエビデンス

導入期に本薬を投与したときの内視鏡的炎症の改善及び粘膜の内視鏡的治癒のエビデンスは，SES-CD で評価した内視鏡的疾患重症度の改善により示され，SEMA-CD で裏付けられた。内視

鏡的反応は，ベースラインの SES-CD スコアが 3 以上の被験者で，CRD3004 試験では SES-CD スコアが 2 以下又はベースラインから 50%以上改善，CRD1001 試験では，SES-CD スコアがベースラインから 50%以上減少（Week 16 時のみ評価）と定義した。

内視鏡的反応

Week M-8/Week 16 で内視鏡的反応が認められた被験者の割合は，CRD3004 試験及び CRD1001 試験でそれぞれ 36.2%及び 27.8%であった。CRD3004 試験で内視鏡的反応が認められた被験者の割合は，同様の導入投与（～6 mg/kg）を受けた成人 CD の被験者の割合（CRD3001 試験：13.8%，CRD3002 試験：27.5%）よりも高く，95% CI は重なっていた。

CRD3004 試験の維持期に内視鏡的反応が認められた被験者の割合（27.7%）は，CRD3003 試験での割合（17.4%）よりも高く，95% CI は重なっていた。

2.5.6.2.1.3　炎症性バイオマーカーの改善

臨床的重要性

血清 CRP 及び便中カルプロテクチンは，CD で一般的に使用される 2 つのバイオマーカーである。CRP 及び便中カルプロテクチンは，CD 患者における炎症負荷の客観的かつ非侵襲的なマーカーとして有用であることが示されており，小児消化器内科医が CD の活動性をモニタリングするために使用している。CRP 及び便中カルプロテクチンの上昇は疾患の臨床活動性の重症度と関連しており，特定の治療によるベネフィットが最も得られる可能性が高い患者の特定に加え，手術の転帰及びリスクの予測に役立つ可能性がある（Mosli 2015）。同様に，便中カルプロテクチンは CD の予後因子として重要であり，便中カルプロテクチン高値は CD 再発，コルチコステロイドの開始，治療の不応，入院及び手術と関連している（Af Björkesten 2019）。STRIDE II では，CRP 及び便中カルプロテクチンの正常化が CD の短期から中期の治療目標として特定されている（Turner 2021）。

主要なエビデンス

CRD3004 試験及び CRD1001 試験では，本薬を投与することにより，導入期終了時（Week I-8/Week 8）の炎症性バイオマーカー（CRP 及び便中カルプロテクチン）が改善した。さらに，CRP 及び便中カルプロテクチンの減少は維持期を通して維持された。

2.5.6.2.1.4　健康関連 QoL の改善

臨床的重要性

CD に伴う症状及び合併症は，身体機能の低下，生産性，うつ病，睡眠の質，社会的孤立，合併症への不安など，患者の QoL に大きな影響を及ぼす。さらに，障害がないこと及び HRQoL の正常化が， CD に対する長期治療目標として STRIDE II に追加された（Turner 2021）。

主要なエビデンス

IMPACT-III 評価を用いて被験者の HRQoL を測定した。IMPACT-III 総スコアの範囲は 35～175 である（Otley 2002; Otley 2006）。質問票の 35 の項目は，腹部症状，全身症状，情緒機能，社会機能，ボディイメージなど，HRQoL の複数のサブドメイン及び概念を網羅している。スコアが高いほど患者の全般的な HRQoL が良好であることを示す。一方，スコアが低いほど，疾患が患者の HRQoL に悪影響を及ぼしていることを示す。臨床的に意味のある HRQoL の改善の最小閾値として，変化量 0.5 SD が提唱されている（Homco 2019; Norman 2003）。

成人では，小児とは異なる HRQoL 評価尺度（IBD-QoL）を用いたため，直接比較することはできない。CRD3004 試験及び CRD1001 試験の Week M-44/Week 48 の時点で，臨床的に意味のある IMPACT-III 総スコアの改善が認められた。投与群別のベースラインからの IMPACT-III 総スコアの変化量の平均値（SD）は，CRD3004 試験では q8w 群で 20.4（30.69），q12w 群では 15.7（24.31），CRD1001 試験では q8w 群で 26.2（24.07）であった（5.3.5.3.2/ISE/TEFIMPACT01）。

2.5.6.2.1.5　正常な成長の持続

臨床的重要性

CD は慢性炎症性疾患であり，疾患に関連した食事制限，栄養素の吸収不良，慢性的又は増加する栄養損失及び代謝亢進状態を呈することがある。そのため，小児 CD 患者では，骨石灰化の低下とともに，成長遅延，成長障害などの転帰不良となるリスクが高い（Bouhuys 2023; Griffiths 1993; Gupta 2022）。さらに，小児 CD 患者での成長障害は，転帰不良及び将来の手術の予後リスク因子である（van Rheenen 2021; Ricciuto 2021）。STRIDE II では，小児 IBD の中期及び長期治療目標として正常成長の回復を追加することが推奨されている（Turner 2021）。身長及び体重の測定値が利用可能な場合は，体重，身長及び BMI の z スコアを成長遅延及び栄養障害を特定する基準として使用することも可能であり，BMI z スコアの＞-1～1 の範囲は，小児患者における正常な成長を反映している。一方で BMI z スコアの-1.9～-1 は軽度の栄養障害を示している（Becker 2015）。

主要なエビデンス

CRD3004 試験及び CRD1001 試験のいずれにおいても，Week I-8/Week 8 の体重及び BMI の z スコアは，男女ともにベースラインから改善した。男性及び女性（以下同順）では，体重の z スコアのベースラインからの変化量の平均値（SD）は，CRD3004 試験では 0.09（0.238）及び 0.14（0.243），CRD1001 試験では 0.09（0.203）及び 0.06（0.177）であった。また，BMI の z スコアのベースラインからの変化量の平均値（SD）は，CRD3004 試験では 0.14（0.289）及び 0.18（0.327），CRD1001 試験では 0.20（0.346）及び 0.10（0.207）であった（5.3.5.3.2/ISE/TEFCOMB02）。

CRD3004 試験での Week M-44 の BMI z スコアは，q12w 群及び q8w 群でベースラインから増加した。併合群では，Week M-44 の BMI z スコアのベースラインからの変化量の平均値（SD）及び中央値（範囲）は，女性が 0.284（0.5293）及び 0.269（-1.07～1.75），男性が 0.125（0.5642）及び 0.086（-1.68～1.63）であり，男性と比べて女性で高かった。男性では，Week M-44 の BMI z スコアの最小値は q12w 群及び q8w 群ともに-1.45 であり，0 未満であった。

また，男性では，Week M-44 の身長 z スコアの併合群の中央値（範囲）は 0.173（-2.40～2.50）であった。しかし，併合群でのベースラインからの変化量の平均値（SD）及び中央値（範囲）は，女性が 0.004（0.2628）及び 0.012（-0.47～0.77），男性が 0.023（0.2801）及び 0.010（-0.43～0.78）であり，catch-up growth のエビデンスは得られなかった（5.3.5.1.1/CSR/TEFTER901b）。身長 z スコアが 0.5 ポイントを超えて改善した被験者は 6 例であった（5.3.5.1.1/CSR/LSFVIT902）。

2.5.6.2.2 ベネフィットのまとめ

CRD3004 試験の主要評価項目及び重要な副次評価項目を含む主要な有効性評価項目の評価に基づき，小児 CD 患者での本薬の導入療法及び維持療法の有効性が Week I-8 及び Week M-44 に示された。有効性は，clinical remission，clinical response 及び clinical remission の維持を含む臨床転帰，バイオマーカーの変化，内視鏡的反応を含む内視鏡的転帰，HRQoL 指標及び正常な成長の持続から示された。また，少数からの報告ではあるが，効果が減弱しウステキヌマブ濃度が低下する可能性のある被験者では，用量漸増が有益である可能性が示唆された。

成人 CD 患者では，プラセボを上回る本薬のベネフィットが示された。小児 CD 患者での本薬の有効性は，全ての評価項目で高かった。CRD3004 試験ではプラセボ対照を設定しなかったため，PK 及び有効性データを用いて成人 CD 患者を対象とした試験の有効性の結果を外挿した。

- Clinical remission が認められた被験者の割合は，成人 CD の臨床試験に比べて小児 CD を対象とした CRD3004 試験で同等又は良好であった。
- 成人の内視鏡データは，ベースライン時に導入試験の Week I-8 終了時及び維持試験の Week M-44 終了時に内視鏡評価を受けることに同意した，非ランダム化の被験者を対象とした任意のサブスタディでのみ収集した。Week M-8 及び Week M-44 に内視鏡的反応が認められた被験者の割合は，成人 CD の臨床試験に比べて小児 CD を対象とした CRD3004 試験で高かった。
- バイオマーカーの解析は，成人及び小児 CD 患者で評価した。CRP 及び便中カルプロテクチン等の炎症性バイオマーカーは CD の疾患活動性の指標であり，これらのバイオマーカーの低下は，炎症負荷の低下の客観的指標である。成人及び小児共に CRP 及び便中カルプロテクチンのベースラインからの変化量の平均値は改善し，成人 CD の臨床試験結果に比べて，小児 CD を対象とした CRD3004 試験で良好であった。
- 臨床転帰に関する有効性の結果は，成人 CD の臨床試験に比べて小児 CD を対象とした CRD3004 試験で同等又は高かった。

様々な種類の臨床転帰により示された有効性，及び成人 CD 患者を対象とした臨床試験の結果を外挿した結果より，中等症から重症の活動期 CD を有する 2 歳以上 18 歳未満の小児患者の治療として，本薬の明らかなベネフィットが示唆された。

2.5.6.3 リスク

CRD3004 試験では，感染症及び悪性腫瘍などの注目すべき有害事象を含む重要な安全性評価項目の評価に基づき，小児 CD 患者での Week I-8 及び Week M-44 までの本薬の安全性が明確に示された。

Week I-0 から Week M-44 までに認められた有害事象（SOC）は，主に「胃腸障害」［68.3%（69/101 例）］又は「感染症及び寄生虫症」［61.4%（62/101 例）］であった。2 例以上に認められた有害事象（PT）は少なく，概して非重篤であり，重症度はほとんどが軽度又は中等度であった（5.3.5.1.1/CSR/TSFAE03k）。最も多く認められた重篤な有害事象は基礎疾患と一致していた。重篤な感染症が認められた被験者は Week I-8 までに 1 例，Week M-44 までに 4 例であった。

日和見感染，悪性腫瘍及び死亡は認められなかった。ウステキヌマブの曝露量と安全性事象（感染症，重篤な感染症及び重篤な有害事象）の間に関連性は認められなかった。

Biologic failure status

CRD3004 試験では，biologic failure status は，導入期又は維持期の有害事象に明らかな影響を及ぼさなかったが，non-biologic failure の被験者に比べて biologic failure の被験者で以下の有害事象の発現割合が高かった。

- Week I-8 までの有害事象の発現割合は，biologic failure の被験者で 70.2%（40/57 例），non-biologic failure の被験者で 52.3%（23/44 例）であった。
- Week M-0 から Week M-44 までの感染症の発現割合は，biologic failure の被験者で 70.9%（39/55 例），non-biologic failure の被験者で 52.4%（22/42 例）であった。
- Week M-0 から Week M-44 までで経口又は非経口の抗菌薬治療を必要とする感染症の発現割合は，biologic failure の被験者で 30.9%（17/55 例），non-biologic failure の被験者で 11.9%（5/42 例）であった。

リスクのまとめ

中等症から重症の活動期 CD を有する小児患者の治療における本薬の安全性プロファイルは，承認された成人の適応症における本薬の十分に特徴づけられた良好な安全性プロファイルと一致している。また，新たな安全性の懸念は認められなかった。さらに，長期継続投与期（CRD1001 試験及び ISD3001 試験）の結果から，最長 4 年間の本薬の安全性及び良好な忍容性が示された。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

CD は再発と寛解を繰り返す慢性炎症性疾患である。中等症から重症の活動期 CD は，適切に治療されない場合に重大な合併症を伴う。疾患の経過は小児及び成人患者で類似しているが，小児 CD 患者は成人 CD 患者よりも初診時に重症である場合がある。また，小児では成人と比較して，CD の罹患期間が長くなる傾向があり，合併症の生涯リスクを高める可能性がある。

現在，中等症から重症の活動期の小児 CD に対して承認されている治療薬は，多くの患者で十分な治療効果が得られないこと，時間の経過とともに効果が減弱すること，又は安全性の懸念があることから，これらの治療を開始又は忍容できないことがある。そのため，安全かつ有効であり，長期的な疾患コントロールを維持するために，長期的に使用できる新たな治療選択肢に対するアンメットメディカルニーズが存在することは明らかである。

本薬は成人 CD 患者を対象とした 3 つのランダム化，プラセボ対照，検証的臨床試験で確立された良好なベネフィット・リスクに基づき，中等症から重症の活動期 CD を有する成人患者に対する治療薬として承認されている。また，EU では，CRD3004 試験で体重 40 kg 以上の小児 CD 患者に対して本薬の良好な有効性及び安全性プロファイルが示されたことに基づき，体重 40 kg 以上の小児 CD 患者に対する治療薬として既に承認されている。小児 CD 患者を対象とした臨床試験は，非盲検，非対照試験であったため，小児 CD 患者に対する本薬のベネフィット・リスクを他の治療法と直接比較することはできなかった。しかし，成人 CD 患者を対象とした臨床試験と同様に，小児 CD を対象とした臨床試験でも，本薬による導入療法及び維持療法の良好な有効性及び安全性プロファイルが認められた。

本薬のベネフィット及びリスクの要約を図 2.5.6-1 及び図 2.5.6-2 に示す。CRD3004 試験の Week I-8 まで及び Week M-44 までの主な有効性及び安全性の結果をそれぞれ表 2.5.6-1 及び表 2.5.6-2 に示す。これらの結果は，感度分析及び補足的解析により一貫性が示された。また，Week I-8 まで及び Week M-44 までの結果は，成人 CD 患者を対象とした臨床試験（CRD3001 試験，CRD3002 試験，及び CRD3003 試験）で確立されているアウトカムと比較した。これらの評価から，中等症から重症の活動期 CD を有する 2 歳以上 18 歳未満の小児患者に対して，本薬の良好な有効性及び安全性プロファイルが示唆された。

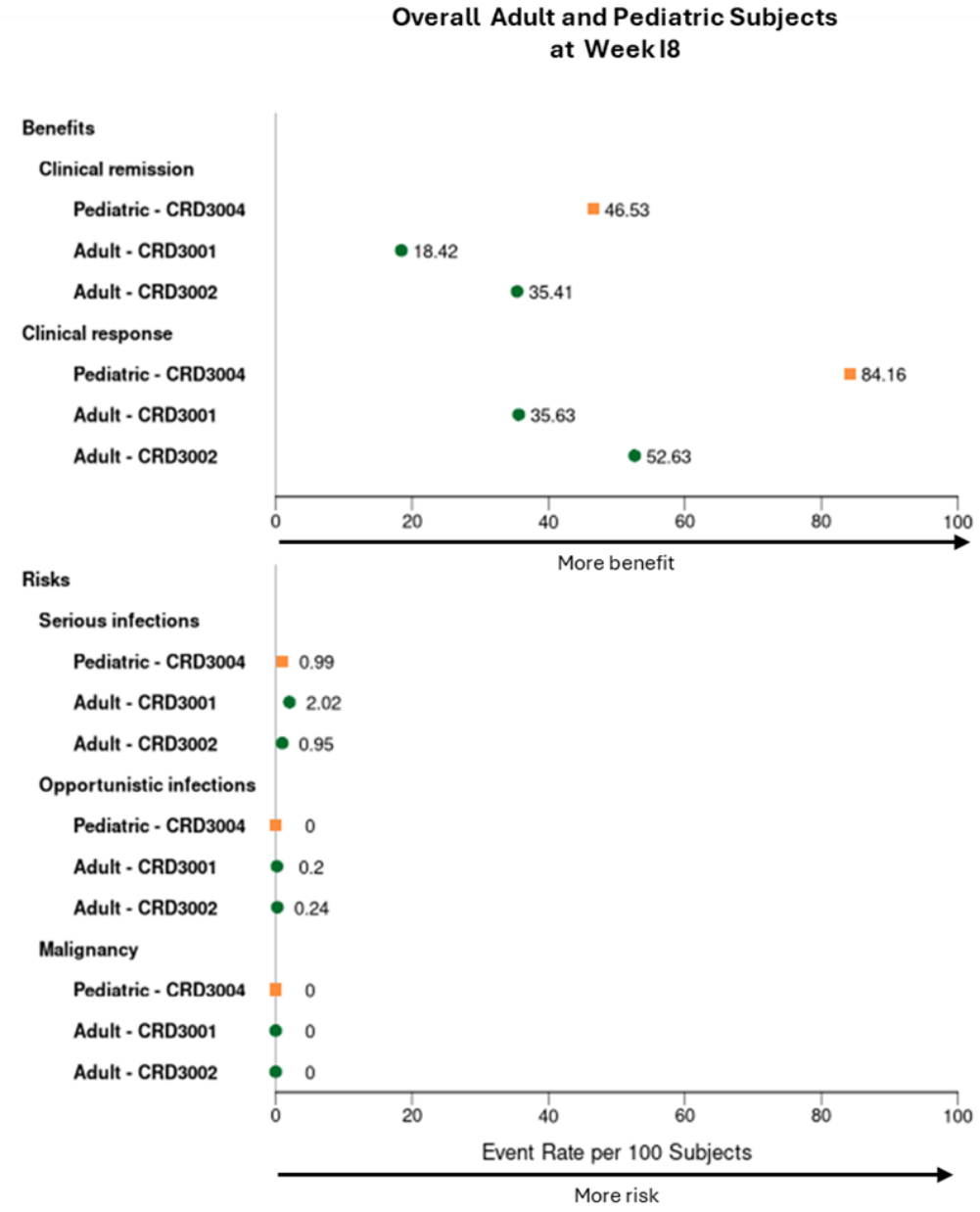


図 2.5.6-1 Week I-8 までの主要な有効性及び安全性の結果（100 人あたりのイベント発現率，CRD3004 試験，CRD3001 試験，CRD3002 試験）

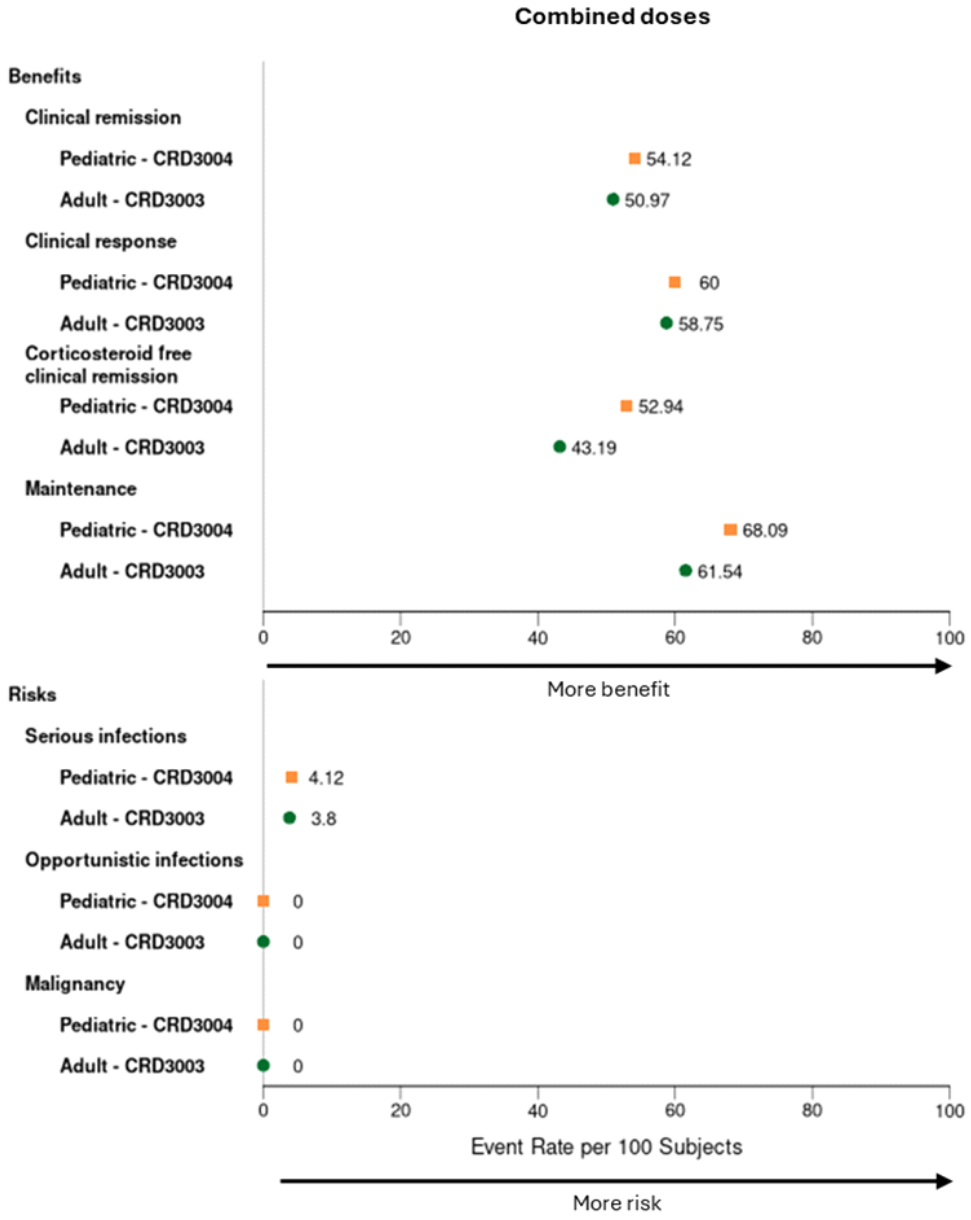


図 2.5.6-2 Week M-44 までの主要な有効性及び安全性の結果（100 人あたりのイベント発現率，CRD3004 試験，CRD3003 試験）

表 2.5.6-1 Week I-8 までの主要な有効性及び安全性の結果（FAS/安全性解析対象集団，CRD3004 試験，CRD3001 試験及び CRD3002 試験）

	Ustekinumab IV		
	Pediatric (CRD3004)	Adult (CRD3001)	Adult (CRD3002)
Subgroup: All			
Full Analysis Set	101	494	418
Change from Baseline at Week I-8/ Week 6 -- Mean (SD)			
CRP levels (mg/L)	-8.7 (20.63)	-5.4 (20.82)	-6.3 (20.94)
Fecal calprotectin ((mg/kg)[a]	-1143.1 (4711.04)	-206.9 (1211.03)	-249.9 (1162.16)
Incidence at Week I-8 -- n (%)			
Clinical remission[b]	47 (46.5%)	91 (18.4%)	148 (35.4%)
Clinical response[b]	85 (84.2%)	176 (35.6%)	220 (52.6%)
Safety Analysis Set	101	495	419
Incidence through Week I-8 -- n (%)			
Serious infections	1 (1.0%)	10 (2.0%)	4 (1.0%)
Opportunistic infections	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
Malignancy	0	0	0

[a] A Fecal calprotectin results in Studies 3001 and 3002 were obtained at Week I-6.
[b] Defined using pCDAI for the pediatric population and CDAI for the adult populations.
Note: ICE rules were applied to all endpoints reported above except adverse events.
Note: Subjects are counted only once for a given event, regardless of the number of times they actually experienced the event.
Note: Adverse events are coded using MedDRA Version 27.1.

[tbr01.rtf] [PROD/cnto1275/crd3004/dbr_m44wk/re_br/tbr01.sas] 28MAY2025, 10:48

表 2.5.6-2 Week M-44 までの主要な有効性及び安全性の結果（FASCR/ランダム化された安全性解析対象集団, CRD3004 試験及び CRD3003 試験）

	Pediatric (CRD3004)			Adult (CRD3003, pooled)			
	Ustekinumab				Ustekinumab		
	q12w	q8w	Combined	Placebo	q12w	q8w	Combined
Subgroup: All							
Full Clinical Responder Analysis Set	44	41	85	131	129	128	257
Subjects who are in clinical remission at Week I-8	24	23	47	79	78	78	156
Subjects with baseline SES-CD score ≥3	43	40	83	23	16	29	45
Change from Induction Baseline at Week M-44 - Mean (SD)							
IMPACT-III	18.0 (25.24)	20.4 (31.13)	19.1 (27.99)	-	-	-	-
IBD	-	-	-	25.2 (34.95)	34.4 (36.44)	39.7 (41.02)	37.0 (38.79)
CRP levels (mg/L)	-7.3 (22.00)	-6.0 (14.47)	-6.7 (18.61)	-0.9 (15.62)	-5.2 (19.56)	-3.5 (24.17)	-4.3 (21.95)
Fecal calprotectin (mg/kg)[a]	-554.1 (1239.30)	-893.0 (3538.40)	-716.9 (2597.66)	-167.8 (1128.77)	-249.1 (693.32)	-332.7 (879.61)	-291.2 (792.23)
Incidence at Week M-44 - n (%)							
Clinical remission[a]	26 (59.1%)	20 (48.8%)	46 (54.1%)	47 (35.9%)	63 (48.8%)	68 (53.1%)	131 (51.0%)
Clinical response[a]	28 (63.6%)	23 (56.1%)	51 (60.0%)	58 (44.3%)	75 (58.1%)	76 (59.4%)	151 (58.8%)
Clinical remission among Week I-8 remitters[a]	15 (62.5%)	17 (73.9%)	32 (68.1%)	36 (45.6%)	44 (56.4%)	52 (66.7%)	96 (61.5%)
Corticosteroid free clinical remission[a]	26 (59.1%)	19 (46.3%)	45 (52.9%)	38 (29.0%)	53 (41.1%)	58 (45.3%)	111 (43.2%)
Endoscopic response[b]	13 (30.2%)	10 (25.0%)	23 (27.7%)	1 (4.3%)	1 (6.3%)	7 (24.1%)	8 (17.8%)
Safety Randomized Analysis Set	49	48	97	133	132	131	263
Incidence from M-0 through M-44 - n (%)							
Serious infections	2 (4.1%)	2 (4.2%)	4 (4.1%)	0	7 (5.3%)	3 (2.3%)	10 (3.8%)
Opportunistic infections	0	0	0	0	0	0	0
Malignancy	0	0	0	0	0	0	0

[a] Defined using pCDAI for the pediatric population and CDAI for the adult populations.
[b] Endoscopic response is defined as a reduction in the SES-CD score of ≥50% or SES-CD score ≤2 in subjects with a baseline SES-CD score of ≥3.
Note: ICE rules were applied to all endpoints reported above except adverse events.
Note: Subjects are counted only once for a given event, regardless of the number of times they actually experienced the event.
Note: Baseline is defined as the last observation prior to or at the time of the first study intervention.
Note: Adverse events are coded using MedDRA Version 27.1.

[tbr02.rtf] [PROD/cnto1275/crd3004/dbr_m44wk/re_br/tbr02.sas] 28MAY2025, 10:48

2.5.6.5 推奨用法及び用量

中等症から重症の活動期 CD を有する小児患者に対する推奨用法及び用量は，小児 CD 患者を対象とした第 3 相試験である CRD3004 試験の有効性，安全性，PK 及び E-R データから決定し，小児 CD 患者を対象とした第 1 相試験である CRD1001 試験，及び成人 CD 患者を対象とした 3 つの試験［導入試験（CRD3001 試験及び CRD3002 試験）及び維持試験（CRD3003 試験）］の結果からも裏付けられた。

CRD3004 試験では，小児 CD 患者への導入療法として，体重 40 kg 未満では BSA で補正した用量（250 mg/m^2），体重 40 kg 以上では体重で補正した用量（～6 mg/kg）をそれぞれ単回 IV 投与したときの有効性及び安全性を検討した。Week I-8 に clinical remission 及び clinical response が認められた被験者の割合はそれぞれ 46.5%及び 84.2%であった【2.7.3.2.1.1(3)，2.7.3.2.1.1(4)】。体重 40 kg 以上の患者に対する用法及び用量は，CRD3001 試験及び CRD3002 試験でも検証され，同様の結果が認められている【2.7.3.2.2.2(1)】。

CRD3004 試験では，小児 CD 患者への維持療法として，体重 40 kg 未満では BSA で補正した用量（60 mg/m^2），体重 40 kg 以上では 90 mg をそれぞれ q12w 又は q8w で SC 投与したときの有効性及び安全性を検討した。Week M-44 で clinical remission，clinical response，又は corticosteroid-free clinical remission が認められた被験者の割合を以下に示す。

- Week M-44 の clinical remission：併合群 54.1%，q12w 群 59.1%，q8w 群 48.8%（以下同順）
- Week M-44 の clinical response：60.0%，63.6%，56.1%
- Week M-44 の corticosteroid-free clinical remission：52.9%，59.1%，46.3%

また，体重 40 kg 以上の患者に対する用法及び用量は，CRD3003 試験でも検証され，同様な結果が認められている【2.7.3.3.2.3】。

小児 CR 患者を対象とした臨床試験の導入期では新たな安全性の懸念は認められず，小児の安全性プロファイルは，成人と同様であった。また，小児又は成人 CD 患者を対象とした臨床試験の維持期及び長期継続投与期の安全性の結果から，q12w 及び q8w で有害事象の発現割合は同様で，安全性プロファイルは一致しており，用量との関連性は認められなかった【2.7.4.2.2】。

小児 CD 患者に推奨する用法及び用量は，CRD3004 試験の結果に加え，成人 CD 患者の臨床試験結果も踏まえて決定している。CRD3004 試験の導入期，及び維持期のいずれの投与群（q12w 群，q8w 群）でも良好な有効性及び安全性が認められた。また，CRD3004 試験で効果減弱のため q12w から q8w に用量調節（投与間隔を短縮）した被験者は少数例であったが，有効性が確認された。E-R 解析の結果からも biologic failure の被験者では正の E-R 傾向が認められ，用量調節によるベネフィットが示唆された。これらの結果は，成人 CD 患者を対象とした CRD3003 試験で認められた結果からも支持され，小児 CD 患者の効果減弱例に対しても成人と同様に用量調節（投与間隔を短縮）することによるベネフィットが示唆された。

上記のエビデンスを総合して，以下を推奨用法及び用量として提案する。

推奨用法及び用量

ステラーラ点滴静注 130 mg

用法及び用量（案）：

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

用法及び用量（案）：

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/m^2（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/m^2（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。

参考文献

Af Björkesten CG, Jussila A, Kemppainen H, et al. Relationship of faecal calprotectin and long-term outcomes in Finnish patients with Crohn's disease: retrospective multi-centre chart review study. Scand J Gastroenterol. 2019;54(10):1226-1232.

Becker P, Carney LN, Corkins MR, et al. Consensus statement of the Academy of Nutrition and Dietetics/American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: indicators recommended for the identification and documentation of pediatric malnutrition (undernutrition). Nutr Clin Pract. 2015;30(1):147-161.

Bouhuys M, Lexmond WS, van Rheenen PF. Pediatric Inflammatory Bowel Disease. Pediatrics. 2023;151(1):e2022058037.

Griffiths AM, Nguyen P, Smith C, et al. Growth and clinical course of children with Crohn’s disease. Gut. 1993;34:939-943.

Gupta N, Lustig RH, Andrews H, et al. Sex-specific pathways lead to statural growth impairment in children with Crohn’s disease. J Pediatr. 2022;249:75-83.

Homco J, Rodriguez K, Bardach DR, et al. Variation and Change Over Time in PROMIS-29 Survey Results Among Primary Care Patients With Type 2 Diabetes. J Patient Cent Res Rev. 2019;6(2):135-147.

Norman GR, Sloan JA, Wyrwich KW. Interpretation of changes in health-related quality of life: the remarkable universality of half a standard deviation. Med Care. 2003;41:582–592.

Otley A, Smith C, Nicholas D, et al. The IMPACT questionnaire: a valid measure of health-related quality of life in pediatric inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2002;35(4):557-563.

Otley AR, Griffiths AM, Hale S, et al. Health-related quality of life in the first year after a diagnosis of pediatric inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis. 2006;12(8):684-691.

Ricciuto, A, Aardoom, M., Orlanski-Meyer, E.et al. Predicting Outcomes in Pediatric Crohn's Disease for Management Optimization: Systematic Review and Consensus Statements From the Pediatric Inflammatory Bowel Disease-Ahead Program. Gastroenterology. 2021;160(1):403-436.

Turner D, Ricciuto A, Lewis A, et al. STRIDE-II: an update on the selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease (STRIDE) initiative of the international organization for the study of IBD (IOIBD): determining therapeutic goals for treat-to-target strategies in IBD. Gastroenterology. 2021;160(5):1570-1583.

Van Rheenen PF, Aloi M, Assa A, et al. The medical management of paediatric Crohn’s disease: an ECCO-ESPGHAN guideline update. J Crohns Colitis. 2021;15(2):171-194.

2.5.7 参考文献

2.5 臨床に関する概括評価の参考文献の掲載先を以下に示す。

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