

審議結果報告書

平成 21 年 10 月 27 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL

[一 般 名] アダリムマブ (遺伝子組換え)

[申 請 者] アボット ジャパン株式会社

[申請年月日] 平成 20 年 5 月 30 日

[審 議 結 果]

平成 21 年 10 月 21 日に開催された医薬品第一部会において、本一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、再審査期間は平成 28 年 4 月 15 日までとされた。

[承 認 条 件]

尋常性乾癬及び関節症性乾癬

製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告書

平成 21 年 10 月 5 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名]	ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.8 mL
[一 般 名]	アダリムマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名]	アボット ジャパン株式会社
[申請年月日]	平成 20 年 5 月 30 日
[剤型・含量]	1 シリンジ 0.8 mL 中にアダリムマブ（遺伝子組換え）40 mg を含有する 注射剤
[申請区分]	医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
[特記事項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第四部

審査結果

平成 21 年 10 月 5 日

[販 売 名] ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.8 mL
[一 般 名] アダリムマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] アボット ジャパン株式会社
[申請年月日] 平成 20 年 5 月 30 日
[特 記 事 項] なし
[審 査 結 果]

提出された資料から、尋常性乾癬及び関節症性乾癬に対する本剤の有効性は示され、安全性は許容可能と判断する。

有効性については、国内臨床試験成績等から示されたと判断する。安全性については、感染症等の重篤な副作用が発現することが考えられるため、本剤投与前に患者の症状等を十分に観察し、リスク・ベネフィットを判断した上で投与する必要があると考える。また、製造販売後には、全症例を対象に使用成績調査を実施し、尋常性乾癬患者及び関節症性乾癬患者における安全性についてさらに検討する必要があると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 既存治療で効果不十分な下記疾患
関節リウマチ
尋常性乾癬、関節症性乾癬

（波線部変更、下線部追加）

[用法・用量] 関節リウマチ
通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として 40mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。なお、効果不十分な場合、1 回 80mg まで増量できる。

尋常性乾癬及び関節症性乾癬
通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 80 mg を皮下注射し、以後 2 週に 1 回、40 mg を皮下注射する。なお、効果不十分な場合には 1 回 80 mg まで増量できる。

（下線部追加）

[承認条件] 関節リウマチ
(1) 製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
(2) 大規模な製造販売後調査を実施し、本剤の安全性について十分に検討

するとともに、長期投与時の安全性、感染症等の発現について検討すること。

(3) 本剤の有効性（関節破壊の進展防止に関する評価を含む）及び安全性等を確認するため、適切な対照群をおいた長期（1年以上）にわたる二重盲検比較臨床試験を製造販売後に実施すること。

尋常性乾癬及び関節症性乾癬

製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

（下線部追加）

審査報告 (1)

平成 21 年 8 月 27 日作成

I. 申請品目

[販 売 名]	ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.8 mL
[一 般 名]	アダリムマブ (遺伝子組換え)
[申 請 者 名]	アボット ジャパン株式会社
[申請年月日]	平成 20 年 5 月 30 日
[剤型・含量]	1 シリンジ 0.8 mL 中にアダリムマブ (遺伝子組換え) 40 mg を含有する注射剤
[申請時効能・効果]	関節リウマチ (既存治療で効果不十分な場合に限る) <u>尋常性乾癬及び関節症性乾癬 (皮疹が全身の 10%以上又は難治性のもの)</u> (下線部追加)
[申請時用法・用量]	<u>関節リウマチ</u> 通常、成人にはアダリムマブ (遺伝子組換え) として 40mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。なお、効果不十分な場合、1 回 80mg まで増量できる。 <u>尋常性乾癬及び関節症性乾癬</u> <u>通常、成人にはアダリムマブ (遺伝子組換え) として初回 (0 週目) に 80 mg を皮下注射し、2 週目以降は 2 週に 1 回、40 mg を皮下注射する。</u> <u>なお、効果不十分な場合には 1 回 80 mg まで増量できる。</u> (下線部追加)
[特 記 事 項]	なし

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本剤の有効成分であるアダリムマブ (遺伝子組換え) (本薬) は、Knoll 社によりファージディスプレイ法を用いて作製された、ヒトの腫瘍壊死因子 (Tumor Necrosis Factor、TNF) α に対し高い親和性と選択性を有する IgG1 サブクラスのヒト型抗ヒト TNF α モノクローナル抗体である。本薬は炎症反応、免疫反応において過剰に発現する TNF α と結合し、TNF α と細胞表面の TNF α 受容体との結合を阻害することにより、炎症性疾患に対し薬効を発現すると考えられている。

本邦において、本剤は関節リウマチ (RA) に係る効能・効果で 2008 年 4 月に承認されている。

乾癬は、皮膚の著明な炎症と肥厚化並びに鱗状の紅斑 (局面型皮疹) を特徴とし、寛解と再燃を繰り返す免疫介在性の炎症性角化症であり、病変部では TNF α の発現が認められ、TNF α が病態生理に重要な役割を果たしていると考えられることから、乾癬に対する本剤の開発が進められた。

海外においては、尋常性乾癬及び関節症性乾癬に対する臨床開発はいずれも 20 年より開始され、関節症性乾癬については 2005 年 10 月に米国、2005 年 8 月に EU、尋常性乾癬については 2008

年 1 月に米国、2007 年 12 月に EU でそれぞれ承認され、2009 年 6 月現在、本剤は尋常性乾癬の適応で 56 カ国、関節症性乾癬の適応で 75 カ国で承認されている。

本邦においては、本剤の乾癬に対する臨床開発は 20 年 月より開始され、今般、国内臨床試験成績等から有効性及び安全性が確認されたとして、適応拡大に係る承認事項一部変更承認申請が行われた。

本申請は、当初、新有効成分医薬品として 20 年 月に承認申請されていたが、RA の効能・効果が 2008 年 4 月に承認されたことから一旦取り下げられ、2008 年 5 月に新効能医薬品として再申請された。

なお、本申請においては、「品質に関する資料」、「非臨床に関する資料」は提出されていない。

2. 非臨床に関する資料

本申請は新効能を追加するものではあるが、乾癬に対する適当な動物病態モデルが存在しないことから、新たな薬理試験成績は提出されていない。

3. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学及び臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、日本人尋常性乾癬患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験（M04-688）及び継続投与試験（M04-702）における本剤の薬物動態の検討結果が提出された。血清中本薬濃度及び抗アダリムマブ抗体（以下、AAA）は、酵素免疫測定法（ELISA 法）により定量された（血清中本薬濃度の定量限界： ng/mL）。特に記載のない限り薬物動態パラメータは平均値±標準偏差で示されている。

(1) 患者を対象とした試験

1) 第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1-1: M04-688 試験<20 年 月～20 年 月>）

慢性局面型皮疹を有する中等症又は重症の日本人尋常性乾癬患者（123 例、23～79 歳、36～120 kg）を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、本薬の薬物動態が検討された。本剤 40 mg（40 mg 群）、80 mg を負荷投与後、投与 2 週目以降 40 mg（40 mg+L 群）、又は 80 mg（80 mg 群）を隔週で、24 週まで皮下投与した時の血清中本薬濃度のトラフ値の推移は表 1 のとおりであった。

表 1 日本人乾癬患者に本剤を反復皮下投与したときの血清中本薬濃度*推移

投与後時間	0 週	2 週	4 週	8 週	12 週	16 週	20 週	24 週
40 mg 群	0.008±0.047 (38)	2.575±0.873 (37)	2.416±1.821 (37)	3.111±2.811 (35)	3.694±3.256 (35)	3.738±3.137 (35)	4.328±3.526 (34)	4.466±3.466 (34)
40 mg+L 群	0.000±0.000 (43)	5.018±1.610 (42)	3.647±2.579 (42)	3.568±2.919 (37)	3.564±3.027 (37)	3.719±3.033 (36)	3.640±2.859 (35)	3.788±3.222 (35)
80 mg 群	0.000±0.000 (42)	5.333±2.119 (41)	7.156±3.593 (40)	10.655±6.597 (39)	12.587±7.303 (39)	12.116±7.505 (38)	13.367±7.966 (38)	13.946±8.668 (38)

*:平均値±標準偏差（µg/mL）（欠測値を除いた例数）。

40 mg+L 群の血清中本薬濃度は、投与 4 週目で、40 mg 群では、投与 12 週目でほぼ定常状態に達し、定常状態における平均トラフ濃度は両群とも約 4 µg/mL であった。80 mg 群では、投与 12 週目でほぼ定常状態に達し、平均トラフ濃度は約 14 µg/mL であった。

本剤群全体での AAA 陽性被験者¹の割合は 10.6% (13/123 例) であり、40 mg 群 : 21.1% (8/38 例)、40 mg+L 群 : 7.0% (3/43 例)、80 mg 群 : 4.8% (2/42 例) と、投与量が高いほど AAA 陽性被験者の割合が低くなる傾向が認められた。

2) 継続投与試験 (5.3.5.4-1.2: M04-702 試験<2006 年 4 月~継続中>)

M04-688 試験を完了し、継続投与を希望する中等症又は重症の日本人尋常性乾癬患者を対象とした非盲検非対照試験において、本薬の薬物動態が検討された。用法・用量は、M04-688 試験で本剤 40 mg 群及び 40 mg+L 群に割り付けられていた症例は 40 mg 隔週、80 mg 群に割り付けられていた症例は 80 mg 隔週で継続投与、プラセボ群については無作為に割り付け、本剤 40 又は 80 mg を隔週投与することとされ、投与 28 週 (M04-688 試験から通算して 52 週) 以降は、80 mg 隔週投与症例 (40 mg からの増量例は除く) も 40 mg 隔週投与へ減量することとされた。なお、投与 12 週 (同 36 週) 以降は、40 mg 隔週投与で PASI50 に達しない (M04-688 試験の治験薬投与開始直前に比較して PASI スコアの減少が 50%未満) 場合には、80 mg 隔週投与に増量が可能とされ、増量後の再変更 (40 mg への減量) は行わないこととされた。

投与 28 週目における血清中本薬濃度のトラフ値は、40 mg 維持投与例では、40 mg /40 mg<M04-688 試験での用量/ M04-702 試験での開始用量>群 (26 例) : $6.978 \pm 3.029 \mu\text{g/mL}$ 、40 mg+L /40 mg 群 (30 例) : $5.477 \pm 3.652 \mu\text{g/mL}$ 、プラセボ群/40 mg 群 (15 例) : $6.800 \pm 4.963 \mu\text{g/mL}$ 、80 mg 維持投与例では、80 mg /80 mg 群 (35 例) : $15.311 \pm 9.845 \mu\text{g/mL}$ 、プラセボ/80 mg 群 (18 例) : $14.037 \pm 8.757 \mu\text{g/mL}$ 、12 週以降 40 mg から 80 mg への増量例では、40 mg /40 mg 群 (6 例) : $3.747 \pm 5.522 \mu\text{g/mL}$ 、40 mg+L /40 mg 群 (2 例) : $1.610 \mu\text{g/mL}$ 、プラセボ/40 mg 群 (4 例) : $1.530 \pm 2.428 \mu\text{g/mL}$ であった。また、投与 52 週目における血清中本薬濃度のトラフ値は、40 mg 維持投与例では $7.376 \pm 4.245 \mu\text{g/mL}$ (69 例)、80 mg から 40 mg へ減量後維持投与していた症例では $7.861 \pm 4.876 \mu\text{g/mL}$ (46 例)、投与 28 週以降の 80 mg への増量例では $5.910 \pm 9.146 \mu\text{g/mL}$ (6 例)、28 週以前での 80 mg への増量例では $6.148 \pm 9.034 \mu\text{g/mL}$ (10 例) であった。

AAA 陽性被験者の割合は、投与 28 週目までで 10.2% (15/147 例)、投与 28 週目から投与 52 週目までで 7.4% (10/136 例) であった。

(2) 母集団薬物動態解析 (5.3.5.1-1)

日本人乾癬患者を対象とした M04-688 試験 (123 例) 及び日本人 RA 患者を対象とした M02-575 試験 (265 例) の血清中本薬濃度データ (計 388 例、23~82 歳、33.4~120 kg) を用いて、母集団薬物動態解析²が実施された結果、CL/F (見かけのクリアランス) に対しては体重、AAA 及び投与群、V/F (見かけの分布容積) に対しては体重の影響が示唆された。CL/F に対する有意な共変量をすべて合わせると、CL/F の変動の 62%が説明可能であった。AAA は最も CL/F に影響を与える要因であり、AAA 陽性被験者では CL/F が 2~3 倍高く、CL/F に対する変動全体の 50%が AAA により説明可能であった。母集団薬物動態解析により推定された日本人乾癬患者における薬物動

¹ AAA 陽性は、血清中本薬濃度 $2 \mu\text{g/mL}$ 未満のサンプルを対象として、見かけの AAA 濃度が 20 ng/mL を超える値を示し、ヒトブランク血清の添加により 50%以上の抑制が認められず、本薬投与中止後 30 日以内に検出されたものと定義された。

² 1-コンパートメントモデルに基づき、疾患 (乾癬又は RA)、年齢、体重、性別、BMI、血清ビリルビン、クレアチニン濃度、クレアチニンクリアランス、AST、ALT、投与群及び AAA といった共変量が CL/F、V/F 各々に与える影響が検討された (NONMEM version V)。

態パラメータは、AAA 陰性者では CL/F : 0.37±0.22 mL/h/kg、V/F : 0.14±0.031 L/kg、AAA 陽性者では CL/F : 1.11±0.31 mL/h/kg、V/F : 0.13±0.010 L/kg であった。また、体重の増加に伴い CL/F の上昇傾向が認められ、その増加は日本人 RA 患者より日本人乾癬患者のほうが少なく、日本人 RA 患者においては CL/F に対する変動全体の 12%、日本人乾癬患者においては 20%が体重により説明可能であった。投与群による影響については、80 mg 群において CL/F の減少傾向が認められ、変動全体の 7%が説明可能であった。V/F に対する体重の影響については、その増加に伴い V/F の上昇傾向が認められ、V/F に対する変動全体の 60%が体重により説明可能であった。

<審査の概略>

血清中本薬濃度と臨床効果との関係について

機構は、乾癬患者における血清中本薬濃度と有効性の関係について説明を求めた。

申請者は、外国人乾癬患者を対象とした第Ⅲ相試験（M03-656 試験：5.3.3.2-12、733 例）及び日本人乾癬患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験（M04-688 試験、123 例）について、試験毎に血清中トラフ濃度データを 8 つに分画（定量限界未満の被験者を最も低濃度の分画とし、残りの濃度データを 7 分画）し、各分画ごとの PASI 75 に達した被験者の割合（反応率）を経時的に検討したところ、① 海外 M03-656 試験においては、投与 16、33 及び 52 週目のデータでは、ほぼ同様の濃度－反応関係が認められ、約 5 µg/mL までは濃度とともに反応率が増加し、それ以上の分画では最大反応（PASI 75 反応率 80%以上）に達したこと、② 国内 M04-688 試験においては、ばらつきが大きいものの、投与 12 週目以降は、海外 M03-656 試験と概ね類似した濃度－反応関係が認められ、約 5 µg/mL 以上の分画で PASI 75 反応率 80%以上に達したことなどから、乾癬患者においては約 5 µg/mL 以上のトラフ濃度で十分な効果が得られる傾向があるものとする旨を説明した。

機構は、乾癬患者における AAA の発現と薬物動態、有効性及び安全性との関係について説明するよう求めた。

申請者は、日本人乾癬患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験（M04-688 試験）成績に基づく検討の結果、① AAA 陽性率は、40 mg 群 21.1% (8/38 例)、40 mg+L 群 7.0% (3/43 例)、80 mg 群 4.8% (2/42 例) であり、RA 患者の場合と同様に、投与量が多くなるほど AAA 陽性率は減少する傾向が認められたこと、なお、日本人乾癬患者における AAA 陽性率は、同一用量における日本人 RA 患者（M02-575 試験：20 mg 隔週群 40.2%、40 mg 隔週群 44.0%、80 mg 隔週群 26.4%）と比べ明らかに低く、原因は不明であるが、一因として免疫反応性がそれぞれの疾患で異なる可能性が考えられること（注：欧米人乾癬患者全体の陽性率は 8.4% (77/920 例)、本剤単独投与での欧米人 RA 患者全体の陽性率は 12.4% (54/434 例) で日本人患者と同様の傾向はみられていない）、② AAA 陽性被験者の血清中本薬濃度は、投与 2 週目から 4 週目で低下し始め、40 mg 群及び 40 mg+L 群においては投与 8 週目以降、80 mg 群においては投与 12 週目以降、血清中に本薬はほとんど検出されず、AAA 陽性群の PASI 50/75/90 反応率は、投与 16 週目及び 24 週目において AAA 陰性群より有意に低い値を示したことから、乾癬患者においても RA 患者と同様に、AAA 陽性被験者において、CL/F が上昇し、有効性が低下すると考えられること、③ AAA 陽性群においては、AAA 陰性群と比較して、乾癬の悪化による投与中止例が多かったことを除いては、AAA の発現の有無による臨床的に意義のある安全性上の問題は認められていなかったことを説明した。

機構は、以上の説明より、AAA 陽性率に相違がみられるものの、乾癬患者における AAA 発現

時の薬物動態、有効性及び安全性への影響はこれまでに得られている RA 患者における知見とほぼ同様であり、臨床使用時には AAA 発現に伴う有効性の低下に特に留意が必要と考える。また、日本人乾癬患者と日本人 RA 患者における AAA 発現率に差異が認められた原因を明らかにすることは、AAA を発現しやすい症例の予測に資する可能性もあり、この点については今後さらなる検討が必要と考える。

(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性の評価資料として、日本人尋常性乾癬患者（関節症状を有する患者を含む）を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験（M04-688 試験<5.3.5.1-1>）及び継続投与試験（M04-702 試験<5.3.5.4-1>）の成績が提出された。

(1) 第Ⅱ/Ⅲ試験（5.3.5.1-1: M04-688 試験<20■■年■■月～20■■年■■月>）

慢性局面型皮疹を有する中等症又は重症³の日本人尋常性乾癬患者（目標症例数 160 例<各群 40 例>）を対象に、本剤の有効性と安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 40 mg（40 mg 群）、80 mg を負荷投与後、投与 2 週目以降 40 mg（40 mg+L 群）、80 mg（80 mg 群）又はプラセボ（プラセボ群）を隔週で皮下投与することとされ、投与期間は 24 週間とされた。

総投与症例数 169 例（40 mg 群 38 例、40 mg+L 群 43 例及び 80 mg 群 42 例、プラセボ群 46 例）全例が FAS（Full Analysis Set）とされ、安全性解析対象及び有効性の主たる解析対象とされた。

有効性の主要評価項目である投与 16 週目の PASI⁴（Psoriasis Area and Severity Index）75 反応率⁵は表 2 のとおりであり、いずれの本剤群においてもプラセボ群と比較し有意差が認められた（いずれも $p < 0.001$ <Fisher の直接確率法>、ホムメル法により多重性を調整）。また、副次評価項目である PASI50 反応率及び PASI90 反応率は表 2 のとおりであった。

表 2 投与 16 週における PASI 反応率

	プラセボ群	40 mg 群	40 mg+L 群	80 mg 群
PASI50 反応率	19.6 (9/46)	73.7 (28/38)	81.4 (35/43)	90.5 (38/42)
PASI75 反応率	4.3 (2/46)	57.9 (22/38)	62.8 (27/43)	81.0 (34/42)
PASI90 反応率	0	36.8 (14/38)	39.5 (17/43)	61.9 (26/42)

% (例数)

また、169 例中 39 例は関節症状（関節の腫脹、疼痛又はこわばり）を有する患者であり、当該症例における投与 16 週目の PASI75 反応率は、40 mg 群で 28.6%（2/7 例）、40 mg+L 群で 81.8%（9/11 例）、80 mg 群で 75.0%（6/8 例）、プラセボ群 0%（0/13 例）であった。

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、40 mg 群 97.4%（37/38 例）201 件、40 mg+L 群 90.7%（39/43 例）226 件、80 mg 群 90.5%（38/42 例）182 件及びプラセボ群 89.1%（41/46 例）154 件に

³ 慢性局面型皮疹の体表面積（BSA）が 10%以上、かつ PASI スコアが 12 以上

⁴ 身体を頭部、上肢、体幹、下肢に 4 部位に区分し、それぞれについて紅斑、浸潤、落屑の症状を 5 段階で評価しスコア化した後、症状スコアに乾癬の面積スコア及び各部位の体表面積の占有割合（頭部 10%、上肢 20%、体幹 30%、下肢 40%）を乗じて総和したスコア（最大値 72.0）。

⁵ ベースラインに対して PASI スコアが 75%以上減少した症例の割合

認められた。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、40 mg+L 群 3 例 3 件（緑内障・関節脱臼・精巣上体炎各 1 例）、80 mg 群 1 例 1 件（肋骨骨折）及びプラセボ群 2 例 2 件（乾癬性紅皮症 2 例）に認められ、40 mg+L 群の精巣上体炎は因果関係が否定されなかった。投与中止に至った有害事象は、40 mg 群 2 例 4 件（薬疹、乾癬の悪化/C-反応性蛋白増加/乾癬性関節症各 1 例）、40 mg+L 群 5 例 5 件（乾癬の悪化 2 例、肝機能異常・浮腫・緑内障各 1 例）、80 mg 群 3 例 5 件（食欲不振/悪心/嘔吐・乾癬の悪化・イソニアジドによる医薬品副作用各 1 例）及びプラセボ群 5 例 6 件（乾癬性紅皮症 2 例、乾癬の悪化 2 例、乾癬の悪化/乾癬性関節症 1 例）に認められ、40 mg 群の薬疹及び 40 mg+L 群の浮腫は因果関係が否定されなかったが、いずれも中止後に消失した。

因果関係が否定されない有害事象（副作用、臨床検査値異常変動を含む）⁶は 40 mg 群 63.2% (24/38 例) 62 件、40 mg+L 群 58.1% (25/43 例) 67 件、80 mg 群 66.7% (28/42 例) 53 件及びプラセボ群 41.3% (19/46 例) 32 件に認められた。いずれかの群で 5%以上に発現した事象は表 3 のとおりであった。

表 3 いずれかの群で 5%以上に発現した副作用

	プラセボ群	本剤			
		40 mg 群	40 mg+L 群	80 mg 群	小計
例数	46	38	43	42	123
注射部位紅斑	0	4 (10.5)	7 (16.3)	3 (7.1)	14 (11.4)
倦怠感	1 (2.2)	1 (2.6)	0	3 (7.1)	4 (3.3)
末梢性浮腫	0	2 (5.3)	0	1 (2.4)	3 (2.4)
鼻咽頭炎	1 (2.2)	2 (5.3)	1 (2.3)	1 (2.4)	4 (3.3)
上気道感染	0	2 (5.3)	0	0	2 (1.6)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.2)	2 (5.3)	3 (7.0)	0	5 (4.1)
抗核抗体増加	1 (2.2)	3 (7.9)	5 (11.6)	3 (7.1)	11 (8.9)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	3 (7.0)	0	3 (2.4)
血中ビリルビン増加	1 (2.2)	3 (7.9)	1 (2.3)	2 (4.8)	6 (4.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1 (2.3)	3 (7.1)	4 (3.3)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	2 (5.3)	0	0	2 (1.6)
血中トリグリセリド増加	0	1 (2.6)	0	3 (7.1)	4 (3.3)
血中尿酸増加	1 (2.2)	2 (5.3)	0	1 (2.4)	3 (2.4)
好酸球百分率増加	0	2 (5.3)	0	0	2 (1.6)
好中球数減少	1 (2.2)	2 (5.3)	0	0	2 (1.6)
筋痛	0	2 (5.3)	0	0	2 (1.6)

例数 (%)

以上より申請者は、すべての本剤投与群で中等症又は重症の尋常性乾癬に対する有効性及び安全性が確認されたこと、40 mg+L 群では、40 mg 群と比較して早期の治療効果が認められていること、80 mg 群と比較して有効性に大きな差はないと考えられたことから、尋常性乾癬に対する推奨用法・用量として 40 mg+L が妥当であると判断した旨を説明した。また、関節症状を有する患者においても同様の有効性が示されたことから、関節症性乾癬に対する推奨用法・用量も 40 mg+L が妥当と考える旨を説明した。

(2) 継続投与試験 (5.3.5.4-1: M04-702 試験<2006 年 4 月～継続中>)

第Ⅱ/Ⅲ相試験 (M04-688 試験) を完了し、継続投与を希望する中等症又は重症の日本人尋常性乾癬患者を対象に、本剤長期投与時の安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が実施中であり、先行試験開始後約 186 週*のデータに基づく M04-688 試験との統合解析の結果が提出された。

⁶ 有害事象のうち治験薬との因果関係が「関連あり」又は「多分関連あり」と判定されたもの

用法・用量は、M04-688 試験で本剤 40 mg 群及び 40 mg+L 群に割り付けられていた症例は 40 mg 隔週、80 mg 群に割り付けられていた症例は 80 mg 隔週で継続投与、プラセボ群については無作為に割付け、本剤 40 又は 80 mg を隔週投与することとされ、投与 28 週（M04-688 試験から通算 52 週）以降は、80 mg 隔週投与症例（40 mg からの増量例は除く）も 40 mg 隔週投与へ減量することとされた。なお、投与 12 週（同 36 週）以降は、40 mg 隔週投与で PASI50 に達しない（M04-688 試験の治験薬開始直前に比較して PASI スコアの減少が 50%未満）場合には、80 mg 隔週投与に増量が可能とされ、増量後の再変更（40 mg への減量）は行わないこととされた。投与期間は本申請の承認時まで継続することとされた。

本剤の総投与症例数 163 例全例が FAS とされ、安全性の解析対象とされた。中止例数は 47 例（有害事象 19 例、中止の申し出 19 例、尋常性乾癬の悪化 5 例、併用薬違反 2 例等）であった。本剤初回投与後⁷の投与期間は 887±387 日（平均値±標準偏差）であった。

有効性の評価項目である PASI75 反応率は、本剤初回投与後 16 週において 75.7% (112/148 例)、24 週 82.6% (119/144 例)、52 週 83.9% (115/137 例)、76 週 88.6% (117/132 例)、100 週 83.8% (109/130 例)、124 週 89.4% (110/123 例)、148 週 88.8% (79/89 例) であった。

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、全体で 98.8% (161/163 例) に認められ、発現時期別では、本剤投与 0～26 週目 92.0% (150/163 例)、27～52 週目 84.7% (122/144 例)、53～78 週目 82.5% (113/137 例)、79～104 週目 73.1% (95/130 例)、105～130 週目 75.2% (97/129 例)、131～156 週目 70.3% (78/111 例) であった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 14.7% (24/163 例) 34 件に認められ、8 例 9 件（40 mg /40 mg<M04-688 試験での用量/M04-702 試験での開始用量>群の狭心症、40 mg+L/40 mg 群の肺結核、喘息、精巣上体炎、鼻咽頭炎各 1 例、80 mg/80 mg 群の腺癌（大腸）、急性心筋梗塞/肺塞栓症、脳炎各 1 例、プラセボ/80 mg 群のウイルス感染 1 例）は因果関係が否定されず、40 mg+L/40 mg 群の肺結核及び喘息は転帰が未回復であった。投与中止に至った有害事象は、16.0% (26/163 例) 37 件に認められ、12 例 18 件（40 mg /40 mg 群の薬疹、注射部位過敏/乾癬の悪化、狭心症各 1 例、40 mg+L/40 mg 群の肺結核、浮腫、乾癬性関節症/乾癬の悪化各 1 例、80 mg/80 mg 群の腺癌（大腸）、急性心筋梗塞、脳炎、皮膚エリテマトーデス各 1 例、プラセボ/80 mg 群の注射部位反応、血中免疫グロブリン E 増加/好酸球数増加/紅斑/倦怠感/そう痒症各 1 例）は因果関係が否定されなかった。

副作用（臨床検査値異常変動を含む）は、75.5% (123/163 例) に認められ、主な事象は、鼻咽頭炎 16.6% (27/163 例)、抗核抗体増加 13.5% (22/163 例)、注射部位紅斑 11.7% (19/163 例)、毛包炎 7.4% (12/163 例)、血中ビリルビン増加 5.5% (9/163 例) であった。

以上より申請者は、本剤の長期投与による忍容性及び有効性の持続が確認されたと考える旨を説明した。

<審査の概略>

（１）本剤の臨床的位置付け等について

1) 既存治療に対する本剤の位置付けについて

機構は、乾癬の既存治療に対する本剤の臨床的位置付け（優先使用順位、使い分け等）について、申請者の見解を説明するよう求めた。

⁷ M04-688 試験のプラセボ群については M04-702 試験の開始日から起算した。

申請者は、乾癬に対する現状の治療として、一般に、軽症（病変部位の体表面積（BSA）<10%）から中等症（BSA10~30%）の患者に対しては、副腎皮質ステロイド、ビタミン D₃ 誘導体の外用剤及びこれらの併用による局所療法、局所療法が不十分な患者又は局面型皮疹の面積がより広範囲な中等症及び重症（BSA>30%）の患者に対しては、光線療法やシクロスポリン、エトレチナート等の全身療法が適用されているが、既存の全身療法でも乾癬を治癒に導くことはできず、一部の患者では治療抵抗性を示すこと、また、長期間の使用により、シクロスポリンでは腎障害や高血圧、エトレチナートでは催奇形性等の重篤な副作用を発現する可能性があり、治療を中止又は中断せざるを得ない場合があることなどから、より有効で、長期間疾患活動性をコントロールできる新規の全身療法剤を提供することを目的として本剤を開発したこと、本剤の国内検証試験は、組入れ時の BSA が 10%以上、かつ PASI スコアが 12 以上の局面型皮疹を有する中等症又は重症の乾癬患者を対象に実施し、その結果、局所療法ではコントロール不良であり、一部はシクロスポリンやエトレチナート等の光線療法及び全身療法による治療でもコントロールできなかった難治性の患者が組み入れられ、これらの患者において有効性及び安全性が確認されたことから、申請効能・効果のとおり、本剤の適用対象は皮疹が全身の 10%以上の患者（一般的な指標である BSA により中等症以上と判断される患者）又は難治性の患者とすることが適切と考えることを説明した。

なお、光線療法及び既存の全身療法と本剤の優先使用順位、使い分けについては、乾癬専門医より、現時点では直接比較試験成績等のエビデンスがないことから、統一的かつ網羅的な指針を示すことは困難であり、乾癬の範囲や重症度を改善し、良好な QOL を維持できるよう、患者の意見も参考にしながら、個々の患者に最も適した治療法を担当医師が選択することになると考えること、しかしながら、本剤は本邦における使用経験が少ないため、当初は光線療法、シクロスポリン及びエトレチナートで効果が得られなかった患者、又は副作用の発現が懸念される患者（高血圧、肥満を合併する患者等）に使用し、十分な情報が集積された段階で、本剤の位置付けを明確にしていくことが肝要と考えるとの見解を得ており、乾癬専門医の協力のもと現在作成中の『乾癬治療におけるアダリムマブの使用指針』において、当該見解を踏まえた本剤の投与対象の選定に関する考え方をより詳細に記載する予定である旨を併せて説明した。

機構は、本剤の臨床試験は、前治療薬の使用の有無等に関して特段の規定は設けられておらず、本剤が局所療法抵抗性患者に対する第一選択として使用されることも想定して実施されているが、乾癬は一般に致死性の疾患ではないのに対し、本剤では致命的な経過をたどる可能性がある重篤な感染症等の発現リスクが知られており、悪性腫瘍の発現リスクも含め長期投与時の安全性は十分に解明されていないことを考慮すると、本剤を光線療法及び既存の全身療法と同列の選択肢として位置付けることは適当ではなく、光線療法又は既存の全身療法が効果不十分、あるいは忍容不良のため既存治療が施行できない患者等に対する治療薬として位置付けるべきではないかと考える。

なお、本剤の検証試験では、光線療法、既存の全身療法による前治療の有無、これらに対する治療反応性又は忍容性について特段の規定は設けられていないが、光線療法、シクロスポリン又はエトレチナートの前治療としての使用の有無別、これら前治療に対する効果の有無別でのサブグループ解析結果の提示を申請者に求めたところ、本剤投与 16 週時点における PASI75 反応率（40mg 群、40mg+L 群及び 80mg の合計）は、光線療法：使用あり 75.0%（18/24 例）、使用なし

71.8% (61/99 例)、効果あり 30.8% (4/13 例)、効果なし 81.8% (9/11 例)、シクロスポリン：使用あり 57.9% (22/38 例)、使用なし 71.8% (61/85 例)、効果あり 50.0% (11/22 例)、効果なし 71.4% (10/14 例)、エトレチナート：使用あり 80.0% (8/10 例)、使用なし 66.4% (75/113 例)、効果あり 75.0% (6/8 例)、効果なし 100.0% (1/1 例) であり、安全性についても各グループ間で大きな違いは認められないことが回答されており、各グループの症例数が少ないことに留意する必要があるものの、既存治療で効果不十分な症例等においても本剤の有用性は期待できるものと考えられる。

以上より、機構は、本剤の適用対象は、光線療法又は既存の全身療法が効果不十分、あるいは忍容不良のため既存治療が施行できない患者に限定し、その旨を効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意において明確に規定すること、さらに当該適用対象が適確に診断、選択され、適正使用が遵守されるよう、本剤の使用を乾癬の診断及び治療に精通した医師等に限定することが適切ではないかと考えるが、この点については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断することとしたい。

また、本剤は乾癬の皮膚症状に対し高い有効性を示すことが確認されており、既存療法とは作用機序が異なることも踏まえれば、乾癬治療において今後重要な役割を担うものと考えられるが、それ故に安易に使用されることのないよう、リスク・ベネフィットに基づきその必要性が慎重に判断されること、患者自身も本剤のリスクを十分に理解し、適正使用を遵守した上で使用することが重要であると考えられる。

2) 既存の治療法との併用の可能性について

機構は、本剤と局所療法、他の全身療法（シクロスポリン、エトレチナート）、光線療法との併用の可否について、申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、本剤投与時に特定部位の症状のみ改善しない場合には局所療法との併用が考えられ、国内臨床試験においては **weak** 又は **medium** クラスのステロイド外用剤について部位を限定して併用可とし、16 週以降で **PASI50** に達しなかった被験者は **strong** 以下のステロイド外用剤又はビタミン **D₃** 誘導体外用剤の全身使用を可としたが、併用による重大な有害事象は認められていないことを説明した。

また、他の全身療法又は光線療法との併用については、一般的な乾癬治療において、複数の全身療法を併用することは稀であり、本剤についても同様と考えるが、単剤無効の難治例等に対してはこれらの治療法と併用される可能性もあることを説明した上で、国内外の乾癬を対象とした臨床試験では、本剤とエトレチナート、シクロスポリン、光線療法等との併用を禁止していたため、併用時の有効性及び安全性データは得られていないこと、海外市販後においても、現時点では併用例での安全性に関する情報は集積されていないこと、また、本剤を含む抗 TNF 製剤と他の治療法との併用に関する公表文献を調査した結果では、エタネルセプトと **acitretin** (経口レチノイド誘導体) の併用試験 (各単剤及び併用各 20 例、24 週間、Gisondi P et al., *Br. J. Dermatol.*, 2008, 158; 1345-49)、エタネルセプトと UVB の併用試験 (86 例、12 週間、Kircik L et al., *J. Drugs Dermatol.*, 2008, 7, 245) 等の小規模な試験成績も含む少数の報告が認められたが、いずれの報告においても特記すべき安全性上の記載はなかったこと、一方、作用機序等を勘案すれば、シクロスポリンとの併用時には、いずれも免疫抑制作用を有することから過度の免疫抑制による感染症及び悪性腫瘍の発

現に特に注意が必要であり、光線療法との併用時には、本剤を含む抗 TNF 製剤では悪性腫瘍の発現頻度が対照群に比し高かったとの報告があること、光線療法では DNA へ作用するため理論的に発がん性を有する可能性があることから、両者の併用により皮膚癌の発現リスクが増大するとのエビデンスはないものの、皮膚癌の発現に特に注意して観察を行う必要があると考える旨を説明した。

機構は、現時点では上記の回答を了承するが、本剤も含め、いずれの治療法においても重篤な副作用の発現リスクがあることから、併用時には各治療法の安全性を熟慮した上で、リスク・ベネフィットを慎重に判断する必要があるとあり、安易な併用が行われないう、添付文書等において、他の全身療法、光線療法との併用時の安全性は確立していない旨を記載し、注意喚起することが適切と考える。また、製造販売後調査において、併用の実態（割合、患者背景、併用期間等）、併用時の安全性について慎重に検討し、適正使用に資するよう、得られた情報を適宜医療現場に情報提供する必要があると考える。

（2）関節症性乾癬に対する有効性評価の妥当性について

機構は、関節症性乾癬では主要な症状として皮膚症状のみでなく関節症状も呈すること、関節症性乾癬を対象とした海外臨床試験（M02-518 試験、M02-570 試験）⁸では、本剤による関節症状の改善効果も示されていることから、国内 M04-688 試験において、関節症状を評価しなかった点について申請者に説明を求めた。

申請者は、本邦では、関節症性乾癬の患者数が極めて少ないため、関節症性乾癬患者のみを対象としたプラセボ対照比較試験は実施できないと考え、尋常性乾癬を対象とする試験（M04-688 試験）の中に関節症状を有する患者も組み入れ、皮膚症状に基づき有効性を評価することとし、その結果、関節症状の有無に関わらず皮膚症状に対し高い有効性を示すことを確認したこと、一方、当該試験は、皮膚科にて実施したため、関節症状に関する直接評価は行っていないが、QOL 評価（SF-36）において、身体の疼痛に関する項目に改善が認められており、関節痛が改善していると予測できること、また、関節症性乾癬患者及び RA 患者を対象とした海外臨床試験における ACR 反応率はほぼ同程度であり、欧米人 RA 患者と日本人 RA 患者での有効性は類似していることが確認されていること（RA 承認時資料）を踏まえれば、本剤は、日本人関節症性乾癬患者の関節症状に対しても欧米人関節症性乾癬患者と同程度の有効性を示すことが期待できると考える旨を説明した。

機構は、国内 M04-688 試験では関節症状に係る選択基準が設定されていないことから、関節症性乾癬患者が適切に組み入れられているのか説明するよう求めた。

申請者は、M04-688 試験では関節症状に係る選択基準は設定していなかったが、関節症状を有するとして組み入れられた 39 例のうち 28 例については合併症として関節症性乾癬の診断がなされており、これらの症例については、Moll&Wright（Moll JM and Wright V, *Semin. Arthritis Rheum.*, 1973, 3:55-78）あるいは CASPER 基準（Taylor W et al., *Arthritis Rheum.*, 2006, 54:2665-73）等を参

⁸ M02-518 試験では、NSAIDs で効果不十分な中等症及び重症の関節症性乾癬患者を対象に本剤 40 mg 又はプラセボが投与され、主要評価項目として投与 12 週目の ACR20 反応率が評価された。M02-570 試験では、DMARDs で効果不十分な中等症及び重症の関節症性乾癬患者を対象に本剤 40 mg 又はプラセボが投与され、主要評価項目として投与 12 週目の ACR20 反応率が評価された。

考に、乾癬の存在、皮膚症状と関節症状の消長に関連があること、爪甲の変形、DIP 関節の罹患、破壊の強いムチランス様関節炎の存在、リウマトイド因子が陰性の3~4項目を満たすことなどに基つき、関節症性乾癬と診断されていることを確認したこと、また、当該28例における皮膚症状に対する有効性（PASI75 反応率では、プラセボ群 0%<0/9 例>、40 mg 群 16.7%<1/6 例>、40 mg+L 群 83.3%<5/6 例>、80 mg 群 71.4%<5/7 例>）は、39 例での結果と同様であったことを説明した。

機構は、本邦における関節症性乾癬の患者数は少ないため、国内 M04-688 試験において、尋常性乾癬患者とともに皮膚症状を主要評価として関節症性乾癬患者に対する有効性を評価したことについては理解でき、予め関節症性乾癬と特定された患者を組み入れなかったことは不適切であったと考えるものの、合併症として関節症性乾癬と診断された28例での結果が全体集団での結果と乖離するものではなかったことも踏まえれば、当該試験成績に基づき、本剤の関節症性乾癬に対する有効性は評価可能であると考えられる。しかしながら、関節症性乾癬においては皮膚症状のみでなく、関節症状も重要な症状であることを踏まえると、M04-688 試験においても、RA 専門医と連携して ACR 反応率等を評価し、少数例であっても日本人患者でのデータを取得できるよう計画すべきであったと考える。関節症性乾癬と RA では発症機序や病態は異なっているが、関節滑膜の炎症など実際の関節での病変には類似性があること、関節症性乾癬を対象とした海外臨床試験では関節痛、また関節の構造的損傷防止についても RA と同様の有効性が示されていることを踏まえれば、申請者の主張のように、日本人関節症性乾癬患者の関節症状に対しても本剤の有効性は期待できるものと考えられるが、製造販売後調査において、関節症状が主体でリウマチ内科等で診察された症例については ACR コアセットや DAS による疾患活動性も評価するなど、可能な限り関節症状に係るデータが得られるよう配慮すべきであると考えられる。

（3）用法・用量について

1）通常用法・用量の妥当性について

機構は、乾癬に対する用法・用量（通常、初回 80 mg、2 週目以降 40 mg 隔週投与）では、RA の用法・用量（通常、40 mg 隔週投与）とは異なり、80 mg の初回負荷投与が必要と判断した根拠を疾患特性等との関連も踏まえて説明するよう求めた。

申請者は、RA では関節の腫脹及び疼痛等が主症状であり、炎症反応を抑えた時点で速やかに改善が認められ、例えば RA 患者を対象とした国内 M02-575 試験においては、本剤 40 mg 投与群の ACR20 反応率は、投与 2 週目 45.1%、投与 4 週目 48.4%、投与 8 週目 45.1%と早期から一定の効果が認められるのに対し、乾癬では、紅斑、浸潤、落屑等の皮膚症状が主症状であり、炎症反応の抑制後、皮膚組織の修復を経て改善に至るため、皮膚症状の改善までには時間を要すること、乾癬は生命を脅かす疾患ではないものの、患者の QOL は著しく損なわれており、少しでも早く効果が得られることが望ましいと考えられることから、乾癬の臨床試験においては血中濃度がより早く定常状態に達するよう負荷投与を設定したこと、また、国内検証試験（M04-688 試験）において負荷投与群（40 mg+L 群）と非負荷投与群（40 mg 群）の有効性を比較した結果、投与 8 週及び 12 週における PASI スコア変化量は 40 mg 群に比べて 40 mg+L 群でいずれも 6 ポイント以上低く（表 4）、臨床的に意味のある差と考えられ（海外 M03-656 試験では、PASI スコアの 6 ポイント以上の増加が効果消失の定義の 1 つとされた）、同様に PASI スコア変化率でも 10%以上の差が認められたこと、 Kaplan-Meier 法による PASI75 に達するまでに要した期間の中央値も

40 mg+L 群 (12 週) が 40 mg 群 (16 週) に比べて早かったこと (表 5) などから、負荷投与は早期に効果を発現させるために有効であると判断した旨を説明した。

表 4 M04-688 試験における PASI スコアのベースラインからの平均変化量

	プラセボ群 N=46	本剤		
		40 mg 群 N=38	40 mg+L 群 N=43	80 mg 群 N=42
ベースライン	29.1	25.4	30.2	28.3
PASI スコア				
2 週目	-0.3±7.9	-5.1±6.5**	-7.8±7.7***	-6.3±7.6***
4 週目	-1.6±8.5	-10.0±7.1***	-14.6±9.4***	-13.3±9.9***
8 週目	-3.8±10.3	-12.8±10.6***	-19.7±10.6***	-19.3±12.3***
12 週目	-4.0±10.6	-14.9±11.4***	-21.3±10.6***	-22.1±12.8***
16 週目	-4.3±11.1	-16.2±12.3***	-21.6±11.6***	-23.0±12.9***
20 週目	-4.5±11.9	-16.7±12.5***	-22.0±11.8***	-23.3±12.9***
24 週目	-4.6±11.7	-17.3±13.0***	-22.1±11.8***	-23.4±13.1***

：p<0.01、*：p<0.001 (分散分析モデルの対比を用いたプラセボとの群間比較)

表 5 M04-688 試験における投与 16 週目まで又は 24 週目までに PASI50、PASI75、PASI90 に達するまでに要した時間

		プラセボ群 N=46	本剤					
			40 mg 群 N=38		40 mg+L 群 N=43		80 mg 群 N=42	
0-16 週	PASI 50	NE	8.0	p<0.001 ^a	8.0	p<0.001 ^a p=0.020 ^b	4.0	p<0.001 ^a p=0.024 ^b p=0.899 ^c
	PASI 75	NE	16.0	p<0.001 ^a	12.0	p<0.001 ^a p=0.097 ^b	8.0	p<0.001 ^a p=0.003 ^b p=0.253 ^c
	PASI 90	NE	NE	p<0.001 ^a	16.0	p<0.001 ^a p=0.233 ^b	16.0	p<0.001 ^a p=0.016 ^b p=0.294 ^c
0-24 週	PASI 50	NE	8.0	p<0.001 ^a	8.0	p<0.001 ^a p=0.020 ^b	4.0	p<0.001 ^a p=0.024 ^b p=0.899 ^c
	PASI 75	NE	16.0	p<0.001 ^a	12.0	p<0.001 ^a p=0.048 ^b	8.0	p<0.001 ^a p=0.005 ^b p=0.385 ^c
	PASI 90	NE	24.0	p<0.001 ^a	16.0	p<0.001 ^a p=0.591 ^b	16.0	p<0.001 ^a p=0.028 ^b p=0.156 ^c

中央値 (週)、a: vs プラセボ群、b: vs 40mg 群、c: vs 40mg+L 群 (ログランク検定)、NE: 推定不能

機構は、国内検証試験において、主要評価項目である投与 16 週目の PASI75 反応率は、40 mg+L 群 (62.8%) に比べ 80 mg 群 (81.0%) で上回っていたこと、その他の評価項目でも 80 mg 群の有効性が上回る傾向がみられていることを踏まえ、推奨用法・用量として 40 mg+L が適切と判断した根拠について説明するよう求めた。

申請者は、主要評価項目である投与 16 週目の PASI75 反応率は 40 mg+L 群に比べ 80 mg 群で高かったが、いずれの群においてもプラセボ群 (4.3%) に比べ有意差が認められ、40 mg+L 群で 62.8% が PASI75 に達したことは、中等症又は重症の乾癬患者において十分に有益な結果であると考えられたこと、PASI スコア変化量及び変化率の経時的推移を群間で比較した場合には、いずれも投与 8 週までほとんど差は無く、16 週時点でもその差は、それぞれ 1.4 及び 8.5%であったこと (表 4)、PASI50、75 及び 90 に達するまでに要した期間についてログランク検定を行った結果では、いずれの項目においても群間に有意差は認められなかったこと (表 5) などを勘案すると、40 mg+L 群と 80 mg 群の有効性の差は顕著なものではないと考えられたこと、また、安全性については、群間に大きな差は認められなかったが、一般的に曝露量の増加に伴いリスクが増加する可能性も否定できないことも考慮し、比較的少ない用量で早期の治療効果並びに高い有効性を示し、忍容

性も良好であった 40 mg+L が推奨用法・用量として適切であると考えたことを説明した。

機構は、以上の説明を了承し、尋常性乾癬に対する本剤の通常用法・用量を初回 80 mg、2 週目以降 40 mg 隔週皮下投与とすることに大きな問題はないと判断した。

2) 増量について

機構は、RA の場合と同様、乾癬の用法・用量においても、本剤 40 mg で効果不十分な場合には 80 mg 隔週投与への増量を可とすることが予定されているが、継続投与試験（M04-702 試験）成績に基づき、増量時における AAA の発現と有効性との関係、並びに安全性について説明するよう求めた。

申請者は、継続投与試験（M04-702 試験）では、先行試験開始後約186週*時点において、本試験での開始用量が 40 mg 隔週投与とされた 89 例のうち、投与 12 週以降に PASI50 未満となった 18 例（増量後の経過日数：平均 509.0 日、範囲 43-946 日）、さらに 80 mg 隔週投与で投与開始された 58 例のうち、投与 28 週目に 40 mg 隔週投与に減量され、その後 PASI50 未満となった 12 例（増量後の経過日数：平均 455.3 日、範囲 229-729 日）の計 30 例が 80 mg 隔週投与へ増量されたこと、これらの症例における増量前後の PASI50、PASI75 及び PASI90 反応率は表 6 のとおりであり、増量により有効性が得られ、長期間維持されることが示唆されたこと、また、本薬及び AAA 濃度が評価可能であった 18 例の増量前後の本薬トラフ濃度、AAA 濃度及び PASI スコア改善率の推移は表 7 のとおりであり、80 mg への増量で血中本薬濃度が増加あるいは AAA 濃度が低下することにより、臨床効果が回復する傾向が認められたことを説明した。また、増量時の安全性については、表 8 のとおり、増量前後並びに増量集団と非増量集団の有害事象発現状況に大きな相違はなく、増量時に発現した有害事象はいずれも本薬の治験においてこれまでに報告されたものと同様であったことを説明した。

表 6 増量を行った被験者での増量前後の PASI50/75/90 反応率（反応例数/例数）

	PASI 50 反応率		PASI 75 反応率		PASI 90 反応率	
	減量なし	減量あり	減量なし	減量あり	減量なし	減量あり
増量前に PASI 50/75/90 反応を示した被験者	83.3 (15/18)	100 (12/12)	66.7 (12/18)	91.7 (11/12)	33.3 (6/18)	83.3 (10/12)
増量直前	0 (0/18)	0 (0/12)	0 (0/18)	0 (0/12)	0 (0/18)	0 (0/12)
増量後 4 週目	50.0 (7/14)	62.5 (5/8)	14.3 (2/14)	25.0 (2/8)	7.1 (1/14)	0 (0/8)
増量後 12 週目	61.5 (8/13)	100 (2/2)	30.8 (4/13)	0 (0/2)	15.4 (2/13)	0 (0/2)
増量後 24 週目	57.1 (4/7)	100 (3/3)	42.9 (3/7)	33.3 (1/3)	28.6 (2/7)	33.3 (1/3)
増量後 52 週目	83.3 (10/12)	75.0 (6/8)	41.7 (5/12)	50.0 (4/8)	41.7 (5/12)	37.5 (3/8)
増量後 76 週目	100 (7/7)	100 (5/5)	57.1 (4/7)	80.0 (4/5)	42.9 (3/7)	40.0 (2/5)
増量後 100 週目	87.5 (7/8)	100 (1/1)	75.0 (6/8)	100 (1/1)	50.0 (4/8)	100 (1/1)
増量後 124 週目	66.7 (2/3)	-	66.7 (2/3)	--	33.3 (1/3)	---
増量後に PASI 50/75/90 反応を示した被験者	72.2 (13/18)	100 (12/12)	61.1 (11/18)	66.7 (8/12)	44.4 (8/18)	50.0 (6/12)
最終評価時点で PASI 50/75/90 反応を示した被験者	66.7 (12/18)	83.3 (10/12)	50.0 (9/18)	66.7 (8/12)	33.3 (6/18)	50.0 (6/12)

減量なし：M04-702 試験の投与 12 週目以降に 40mg 隔週投与から 80mg 隔週投与へ増量された被験者

減量あり：M04-702 試験の投与 28 週目に 80mg 隔週投与から 40mg 隔週投与に減量され、その後 80mg 隔週投与に増量された被験者

注：各ビジットの未達を含め、評価のない場合には集計なし

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 7 80 mg 増量例における増量前後の本薬及び AAA 濃度、PASI スコア改善率の推移

AAA 発現： 増量前→増量後	例数	増量前	増量直前	増量 16 週後	最終観察時
陽性→陰性	3	0±0 0.045±0.046 61.8±31.3	0±0 1.235±2.030 21.4±20.1	1.866±1.242 0±0 62.4±31.9	4.186±5.866 0±0 58.4±18.5
陽性→陽性	6	0±0 2.602±3.964 69.7±29.2	0±0 3.809±3.353 36.4±17.3	0±0 3.696±2.844 42.2±33.6	0.11±0.269 1.437±1.693 48.9±27.4
陰性→陰性	9	2.621±3.890 0±0 79.5±21.9	2.061±3.619 0±0 34.1±24.8	5.167±7.020 0.003±0.008 76.9±23.9	5.279±8.173 0.002±0.005 82.8±18.5

上段：血清中本薬濃度 (µg/mL)、中段：AAA 濃度 (µg/mL)、下段：PASI スコア改善率
平均値±標準偏差

表 8 増量前後及び増量集団と非増量集団の有害事象概要の比較

	増量投与集団 (30 例)			非増量投与集団 (133 例)
	増量前	増量後	合計	
有害事象	29 (96.7)	26 (86.7)	30 (100)	131 (98.5)
重篤な有害事象	3 (10.0)	3 (10.0)	6 (20.0)	18 (13.5)
高度の有害事象	1 (3.3)	2 (6.7)	3 (10.0)	6 (4.5)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0
中止に至った有害事象	1 (3.3)	3 (10.0)	3 (10.0)	23 (17.3)
治験薬との因果関係「多分関連あり」以上の有害事象	17 (56.7)	15 (50.0)	22 (73.3)	101 (75.9)
治験薬との因果関係「多分関連なし」以上の有害事象	24 (80.0)	22 (73.3)	29 (96.7)	128 (96.2)

例数 (%)

機構は、国内臨床試験において検討された増量例は限られているものの、RA と同様に乾癬患者においても AAA の発現、本薬濃度の低下は効果の減弱を惹起することが示唆されていること（臨床薬理の項も参照）を踏まえれば、乾癬への適用においても本剤の増量の必要性は認められると考えるが、RA の報告書でも述べたように、増量に際し、血中本薬濃度や AAA 濃度を測定することは現時点では困難であり、本剤の効果不応例等にも増量が試みられる可能性があることから、増量後の症状の推移を慎重に観察し、増量効果が認められないにもかかわらず、高用量による投与が漫然と継続されることがないように十分な注意喚起を行う必要があると考える。また、増量時の有効性及び安全性については、製造販売後調査においてさらに検討する必要があると考える。

3) 寛解時における本剤の休薬等の可能性について

機構は、海外 M03-656 試験 (5.3.5.1-3) において、本剤の休薬後にも臨床効果が比較的長期間持続することが示唆されていることを踏まえ、本剤投与による寛解後の投与中止・休薬の可能性、又は休薬期間をおきながら要時に投与を行う間欠投与等の可能性について申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、海外 M03-656 試験において、中等症又は重症の乾癬患者 (BSA10%以上、PASI スコア 12 以上かつ Physician's Global Assessment <PGA: 医師総合評価> 中等度以上) に本剤 80 mg を初回負荷投与後、40 mg を隔週投与し、投与 33 週目に PASI75 以上に達した被験者を本剤 40 mg 又はプラセボ投与隔週投与に無作為に割付けて、二重盲検下で効果消失率 (PASI スコアが本剤投与開始前と比べ PASI 50 未満かつ投与 33 週目に比べ 6 以上増加した場合) を比較したところ、投与 52 週目の効果消失率は本剤群 4.9% (12/250 例)、プラセボ群 28.4% (68/240 例) であり、本剤中止後 (プラセボ群) の効果の消失は緩やかであったが、当該試験における効果消失の定義は患者にとってかなりの負担になる程度であったことに留意する必要があると、PASI90 以上を寛解と

定義し、投与 52 週目の寛解維持率⁹を比較した場合には、本剤群では 66.9% (113/169 例) であったのに対しプラセボ群では 24.3% (42/173 例) に過ぎなかったこと、また、M03-656 試験で効果消失の有無を検討した患者のうち、M03-658 試験 (5.3.5.2-2) に組み入れられ、本剤を再投与された患者の PASI 75 反応率の推移を検討した結果では、プラセボ投与されても効果消失しなかった患者での再投与後の PASI 75 反応率 (12 週で 80.7%、24 週で 83.9%) は、本剤を継続投与され効果消失しなかった患者の PASI 75 反応率 (12 週で 82.9%、24 週で 83.3%) とほぼ同程度であったのに対し、プラセボを投与され効果が消失した患者における本剤再投与後の PASI75 反応率は 24 週時でも 54.5%であり、本剤の投与を中止し再燃後に投与を再開しても改善率が低いことが示されたこと、さらに一旦改善した皮疹が再燃することは患者の QOL に大きく影響することを十分に考慮する必要があることなども勘案すれば、安全性に問題がない場合には、本剤は休薬期間を設けずに継続的に投与することが望ましいと考える旨を説明した。

機構は、乾癬は QOL を大きく低下させる疾患であり、寛解後においても本剤の休薬の是非は、再燃リスクを慎重に考慮した上で判断すべきであることに異論はないが、本剤では重篤な副作用の発現リスクがあることを踏まえれば、その使用量は必要最小限に留めることが望ましいと考えること、また、海外 M03-656 試験では、本剤休薬後も効果の消失は緩やかであることが示唆されており、患者の QOL を大きく損なうことなく間欠投与等により症状をコントロールできる可能性は十分にあると思われることから、今後とも、休薬方法等に係るさらに詳細な検討がなされることが望ましいと考える。また、製造販売後においても、休薬・中止に至った症例、休薬後再投与された症例等の症状の推移等について調査し、情報を十分に集積していくことが重要であると考ええる。

(4) 安全性について

1) 乾癬患者と RA 患者との安全性プロファイルの相違について

機構は、乾癬患者における本剤の安全性プロファイルについて、既承認疾患である RA と比較して異なる傾向がないか説明するよう求めた。

申請者は、① 国内臨床試験及び海外臨床試験でそれぞれ乾癬患者と RA 患者の有害事象の発現状況を比較した結果は、表 9 のとおりであり、国内外のいずれにおいても、全体として RA 患者に比べて乾癬患者における有害事象の発現率は低く、特に重篤な事象及び高度の事象は低い結果であり、この相違は RA 患者では経口ステロイド剤や免疫抑制剤を既に長期間使用しており、試験中も大部分の患者が経口ステロイド剤を使用していたことに起因すると考えられること、また、乾癬で報告されたほとんどの有害事象は RA でも報告されているものであり、新たに特記すべき事象はなかったこと、② 上記の国内外試験成績に基づき、抗 TNF 製剤で知られている重要な有害事象を乾癬患者と RA 患者で比較した結果は表 10 のとおりであり、国内臨床試験では、肝機能障害の発現率が RA 患者に比べ乾癬患者で高かったが、この原因は、肝機能に関連する臨床検査のベースライン値が乾癬患者では高かったため、小さな変化量でも CTC グレードで 1 ランクの変動を示し、有害事象と評価されたこと等に起因すると考えられ、乾癬患者においても多くは軽度で一過性のものであったこと、その他、国内外ともに乾癬患者において明らかに発現率の高い事

⁹ 投与 33 週目の PASI90 達成患者数に対する投与 52 週目の PASI90 達成患者の割合

象は認められなかったこと、③ 最初の承認から6年間* までに収集された海外市販後安全性情報に基づく比較では、RA に比べて承認後の期間が短いため乾癬での報告総数が少ない段階ではあるものの（乾癬：6501 件、RA：101375 件）、両適応症における各器官別大分類の全報告に占める割合は類似しており、現時点では新たな安全性シグナルは確認されていないことなどを説明し、乾癬患者と RA 患者での本剤の安全性プロファイルに大きな相違はないと考えられる旨を説明した。

表 9 有害事象の概要における乾癬患者と RA 患者での比較

	乾癬 M04-688 試験 (123 例)	RA M02-575 試験 (265 例)	乾癬 国内全試験* (163 例)	RA 国内全試験** (282 例)	乾癬 海外全試験*** (2781 例)	RA 海外全試験*** (12505 例)
有害事象	114 (92.7)	251 (94.7)	161 (98.8)	278 (98.6)	2212 (79.5)	9791 (78.3)
重篤な有害事象	4 (3.3)	35 (13.2)	24 (14.7)	121 (42.9)	243 (8.7)	3267 (26.1)
高度の有害事象	1 (0.8)	12 (4.5)	9 (5.5)	50 (17.7)	298 (10.7)	2921 (23.4)
死亡に至った有害事象	0	2 (0.8)	0	4 (1.4)	5 (0.2)	160 (1.3)
中止に至った有害事象	10 (8.1)	20 (7.5)	26 (16.0)	60 (21.3)	114 (5.2)	1909 (15.3)
治験薬との因果関係「多分関連あり」以上の有害事象	77 (62.6)	192 (72.5)	123 (75.5)	249 (88.3)	1016 (36.5)	7378 (59.0)
治験薬との因果関係「多分関連なし」以上の有害事象	104 (84.6)	226 (85.3)	157 (96.3)	272 (96.5)	1640 (59.0)	8754 (70.0)

例数 (%) *：試験開始後約186週の* カットオフ **：本剤投与後約249週の* カットオフ ***：20 年 月 日カットオフ

表 10 留意すべき重要な有害事象における乾癬患者と RA 患者での比較

	乾癬 M04-688 試験 (123 例)	RA M02-575 試験 (265 例)	乾癬 国内全試験* (163 例)	RA 国内全試験** (282 例)	乾癬 海外全試験*** (2781 例)	RA 海外全試験*** (12505 例)
感染症	60 (48.8)	108 (40.8)	135 (82.8)	212 (75.2)	1447 (52.0)	5943 (47.5)
重篤な感染症	0	13 (4.9)	4 (2.5)	38 (13.5)	59 (2.1)	901 (7.2)
注射部位反応	20 (16.3)	84 (31.7)	34 (20.9)	97 (34.4)	236 (8.5)	1367 (10.9)
アレルギー反応	0	6 (2.3)****	0	3 (1.1)	27 (1.0)	312 (2.5)
結核を含まない日和見感染症	0	0	1 (0.6)	5 (1.8)	21 (0.8)	241 (1.9)
結核	0	0	1 (0.6)	2 (0.7)	5 (0.2)	45 (0.4)
悪性腫瘍	0	0	2 (1.2)	7 (2.5)	58 (2.1)	437 (3.5)
うっ血性心不全	0	0	1 (0.6)	1 (0.4)	5 (0.2)	116 (0.9)
脱髄疾患	0	0	0	0	1 (<0.1)	15 (0.1)
肝機能障害	38 (30.9)	21 (7.9)	66 (40.5)	58 (20.6)	130 (4.7)	1365 (10.9)
ループス様反応	0	0	1 (0.6)	1 (0.4)	1 (<0.1)	56 (0.4)
血液障害	0	0	0	1 (0.4)	8 (0.3)	178 (1.4)

例数 (%) *：試験開始後約186週の* カットオフ **：本剤投与後約249週の* カットオフ ***：20 年 月 日カットオフ
****：RA 患者を対象とした試験では免疫反応として集計

機構は、上記の回答及び提出された資料より、現時点では乾癬患者における安全性プロファイルは既承認疾患である RA と大きく異なるものではないと考えるが、RA 患者と乾癬患者では、合併症、治療歴、併用薬等の相違によりそれぞれ特有の有害事象を発現する可能性もあるため、製造販売後調査において使用実態下での乾癬患者における安全性をさらに確認する必要があると考える。また、乾癬の治療は主に皮膚科で実施されるが、抗 TNF 製剤で知られている重篤な副作用等への対処に際しては、皮膚科と内科等が密に連携をとりながら、患者の安全を確保する必要があることから、製造販売後調査は投与症例全例を対象として実施し、乾癬患者における安全性情報の早期把握、適正使用の徹底を図る必要があると考える（製造販売後の安全対策の項参照）。

2) 非黒色腫皮膚癌の発現リスクについて

海外で実施された乾癬を対象としたプラセボ対照臨床試験の併合集計（解析対象 1469 例）において、非黒色腫皮膚癌の発現率がプラセボ群（0.2%、0.7 件/100 人年）に比べ本剤群 0.5%（1.7

件/100 人年) で高い傾向が示されている。乾癬の患者集団は一般の集団に比較して非黒色腫皮膚癌を発現しやすいことが報告されていること (Patel RV et al. *J Am Acad Dermatol.* 60: 1001-17, 2009)、光線療法、シクロスポリン等による治療歴も非黒色腫皮膚癌のリスクの上昇に関与している可能性もあることから、現時点では本剤による影響は明らかではないものの、機構は、今後とも、乾癬患者における非黒色腫皮膚癌の発現状況、また発現例の患者背景等を十分に検討し、本剤との関係を明確にしていく必要があると考える。

3) 本剤による乾癬の増悪又は新規発現リスクについて

機構は、本剤の投与により乾癬以外の患者でも乾癬症状の出現が認められたという症例報告があることから (Wollina U et al. *Am J Clin Dermatol.* 9: 1-14, 2008)、本剤により乾癬が増悪あるいは新規発現する可能性について、申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、① 本邦においては、乾癬を対象とした臨床試験では 6.1% (10/163 例) に乾癬の悪化、RA を対象とした臨床試験では 1.0% (4/382 例) に乾癬の悪化、0.8% (3/382 例) に新規発現が認められ、RA を対象とした製造販売後調査では、販売後1年間*までに登録された 3870 例 (乾癬の合併 18 例、乾癬への適応外使用 3 例を含む) において乾癬の悪化又は新規発現は認められていないが、関連事象として乾癬型薬疹、乾癬様皮疹各 2 例が報告されていること、② 海外では乾癬の悪化と新規発現を分けて収集していないが、尋常性乾癬及び関節症性乾癬を対象とした臨床試験では、それぞれ 2.4% (24/1016 例) 及び 5.0% (10/202 例)、RA など乾癬/関節症性乾癬以外の臨床試験では 0.8% (26/3137 例)、承認後約5年半*までに集積された市販後安全性情報 (推定曝露患者数 : 593218 人年) では 395 件 (0.7 件/1000 人年) (84 件が乾癬、76 件が関節症性乾癬、212 件が乾癬/関節症性乾癬以外の患者) に乾癬の悪化又は新規発現が認められていることを説明し、乾癬以外の患者においても発現が認められることから、本剤投与により乾癬の悪化又は新規発現が惹起される可能性は否定できないが、その発現頻度は低く、本剤のベネフィットを損なうものではないと考える旨を説明した。

機構は、申請者の回答を了承し、現時点では、本剤によるベネフィットは乾癬の増悪又は新規発現のリスクを上回るものであると考えるが、引き続き、副作用としての乾癬の発現傾向に十分に留意し、本剤による発現機序等についても解明していく必要があると考える。また、本件については、添付文書において、注意喚起することが適切と考える。

(5) 製造販売後の安全対策について

機構は、乾癬の治療は主に皮膚科で行われるが、本剤の使用に際しては、安全対策上、感染症等の重篤な副作用の発現に対処し得る内科等との連携体制の確立が不可欠であることから、具体的な連携方法等も含め、現時点で想定している製造販売後の安全対策について詳細に説明するよう求めた。

申請者は、乾癬患者に対する安全性対策については、RA の製造販売後の安全性対策を参考にするとともに、本邦の皮膚科領域では本剤が初めての生物学的製剤であることを考慮して、関連学会の協力を得ながら実施する予定であることを説明した上で、① 本剤の使用は、乾癬の診断・治療に精通し、本剤のリスクを熟知した専門医の管理・監督・指導の下での使用、また、重篤な副作用の発現等に対する定期的な検査が可能であり、かつ結核並びに重症感染症の診断・治療につ

いて呼吸器内科医、放射線専門医、感染症専門医等と連携して対応することが十分に可能な施設での使用に限定し、これらの医師・施設の条件を満たすことを事前に確認すること、②当該条件を満たさない施設から本剤の納入依頼があった場合には、納入制限をかけること、③ 本剤を使用する医師に対しては、本剤の安全性情報や副作用への対処方法等に関する説明会等を行い、咳、痰、発熱等、本剤投与後に何らかの異常が発現した場合には速やかに主治医に相談する旨を患者に指導するよう事前に十分な説明を行うこと、④ 製造販売開始後一定の症例数に達するまでは、本剤が投与された患者全例を対象とする使用成績調査を実施し、得られた情報について、社内での検討を行うとともに、関連学会の協力を得て生物学的製剤に対する製造販売後の安全性対策委員会（仮称）を組織し、専門医としての評価を依頼すること、⑤ 本剤の適正使用に資するよう、上記の医師や医療施設の条件、対象患者、安全性情報等を記載した『乾癬治療におけるアダリムマブの使用指針』を作成・配布するとともに、関連学会において RA と同様に生物学的製剤治療ガイドライン（仮称）が作成されるよう働きかけること、等の対策を講じる予定である旨を説明した。

機構は、申請者の回答は概ね妥当なものと考えているが、他科・他施設との連携を確実に実施していることを製造販売後調査において確認することが重要であると考えている。

なお、製造販売後の安全対策については、専門協議においてもさらに検討することとしたい。

（6）自己投与について

機構は、乾癬患者に対する本剤の自己投与の安全性について、RA 患者での状況と比較しながら説明するよう求めた。

申請者は、① 乾癬患者での自己投与については、継続投与試験（M04-702 試験）において、希望者を対象に自己投与での有効性と安全性の検討を実施中であり、治験変更届提出*時点で投与を継続中であった 128 例中 28 例で自己投与が実施されたこと、開始後約 72 週*時点で、当該 28 例における有害事象の発現率は、表 11 のとおり、自己投与前と自己投与後で同程度であり、新たな有害事象も認められず、RA 患者での自己注射試験（M05-775 試験：5.3.5.4-6）の結果と同様であったこと、自己投与開始後 4 例で本剤の投与が中止され、そのうち 1 例は重篤な有害事象（脳炎）によるものであったが、当該事象は自己投与開始後 11 ヶ月以降に発現しており、自己投与との関連性はないと判断されていることなどから、乾癬患者においても安全に自己投与を実施できると考えられること、② RA 患者での使用成績調査において、投与方法別の有害事象を集計した結果（調査開始から約 1 年後*までに再調査が終了した 1188 例での集計）では、医師投与のみが行われた患者、医師投与から自己投与に移行した患者及び自己投与のみが行われた患者での有害事象発現率は、それぞれ 31.6%（362/1145 例）、32.1%（9/28 例）及び 13.3%（2/15 例）であり、自己投与を実施中の患者が現時点では 43 例と少ないものの、自己投与により有害事象の発現が高まる傾向、また自己投与の手技上の問題から懸念されるような事象や消毒などの問題から懸念される感染症の発現が多発している傾向も認められず、市販後においても自己投与による特段の問題は認められていないことを説明した。

また申請者は、乾癬患者での自己投与に際しては、RA と同様のトレーニングや感染等を防ぐための注意喚起に加え、疾患部位を避け、正常な部位に投与が行われるように留意する必要がある、添付文書、患者用説明資料等においてその旨注意喚起する予定であることを併せて説明した。

表 11 日本人尋常性乾癬患者での自己投与前後の有害事象

	自己投与患者 (28 例)	
	自己投与前	自己投与後
有害事象	27 (96.4)	26 (92.9)
重篤な有害事象	3 (10.7)	1 (3.6)
治験薬との因果関係「多分関連あり」以上の重篤な有害事象	0	1 (3.6)
高度の有害事象	0	1 (3.6)
死亡に至った有害事象	0	0
中止に至った有害事象	0	1 (3.6)
治験薬との因果関係「多分関連あり」以上の有害事象	24 (85.7)	9 (32.1)
治験薬との因果関係「多分関連なし」以上の有害事象	27 (96.4)	19 (67.9)
感染症	26 (92.9)	19 (67.9)
重篤な感染症	0	0
注射部位反応	8 (28.6)	1 (3.6)
肝機能障害	8 (28.6)	2 (7.1)

例数 (%)

機構は、現時点では、乾癬患者における自己投与に特段の問題はないものと考えているが、RA 患者も含め本剤の自己投与が行われた国内症例は限られていること、乾癬では皮膚症状に伴い、投与部位に更なる注意が必要となることなどから、製造販売後調査において自己投与時の安全性を引き続き慎重に検討する必要があると考える。

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

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障ないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (5.3.5.1-1、5.3.5.4-1.2) に対して GCP 実地調査が行われ、その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障ないものと機構は判断した。

IV. 総合評価

提出された資料から、本剤の尋常性乾癬及び関節症性乾癬に対する有効性は示されていると判断する。「効能・効果」の記載についてはさらに検討が必要と考える。安全性については、感染症等の重篤な副作用が発現することが考えられるため、本剤投与前に患者の症状等を十分に観察し、リスク・ベネフィットを判断した上で投与する必要があると考える。また、製造販売後には、全症例を対象に使用成績調査を実施し、乾癬患者における安全性についてさらに検討する必要があると考える。

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

うっ血性心不全、間質性肺炎を重点調査項目として、使用実態下での副作用の発現状況を確認し、RA の安全性プロファイルとの比較も行うこと、② 他の治療法との併用実態、併用時の安全性、増量時の安全性及び有効性、自己投与時の安全性、関節症性乾癬の関節症状に対する有効性等についても情報を収集すること、③ 観察期間は 24 週とし、悪性腫瘍の発現について情報を収集するためアンケート等による追跡調査を行うこと、④ 一定数の症例を収集した時点で解析を行うが、規制当局の最終評価が得られるまでは調査を継続すること等を説明した。また、全例調査を依頼するにあたっては、適正使用伝達書により医師要件と施設要件を確認し、特に他院の協力で結核や重症感染症等の診断・治療を行う場合は、具体的な連携施設名、連携医師名を確認すること、また、調査開始時に当該連携施設に医薬情報担当者が訪問し、本剤の適正使用情報の提供と説明を行うこと等を予定している旨を併せて説明した。

機構は、これらの調査を速やかに実施し、新たに得られた情報等については、速やかに臨床現場に提供すべきと考える。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付し、効能・効果、用法・用量を以下のように整備した上で、本剤の効能追加を承認して差し支えないと判断する。本効能に係る再審査期間は、RA の再審査期間が平成 28 年 4 月までであることから、残余期間とすることが適当と判断する。

[効能・効果]	<p><u>既存治療で効果不十分な下記疾患</u> <u>関節リウマチ</u> <u>尋常性乾癬、関節症性乾癬</u></p> <p style="text-align: right;">(波線部変更、下線部追加)</p>
[用法・用量]	<p><u>関節リウマチ</u> 通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として 40mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。なお、効果不十分な場合、1 回 80mg まで増量できる。</p> <p><u>尋常性乾癬及び関節症性乾癬</u> <u>通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 80 mg を皮下注射し、以後 2 週に 1 回、40 mg を皮下注射する。なお、効果不十分な場合には 1 回 80 mg まで増量できる。</u></p> <p style="text-align: right;">(下線部追加)</p>
[承認条件]	<p><u>関節リウマチ</u></p> <p>(1) 製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。</p> <p>(2) 大規模な製造販売後調査を実施し、本剤の安全性について十分に検討するとともに、長期投与時の安全性、感染症等の発現について検討すること。</p>

(3) 本剤の有効性（関節破壊の進展防止に関する評価を含む）及び安全性等を確認するため、適切な対照群をおいた長期（1年以上）にわたる二重盲検比較臨床試験を製造販売後に実施すること。

尋常性乾癬及び関節症性乾癬

製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

（下線部追加）