審議結果報告書

平成 23 年 6 月 3 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、同皮下注20mgシリンジ0.4mL
［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22年8月27日

［審 議 結 果］
平成 23 年 5 月 30 日に開催された医薬品第二部会において、ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL を承認し、ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL の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 日までとし、ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL は生物由来製品に該当し、原体及び製剤ともに劇薬に該当するとされた。

［承 認 条 件］
多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

国内での治験症例が極めて限られていることから、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、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、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23年5月17日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販　売　名]	①ヒュミラ皮下注40 mgシリンジ0.8 mL、②同皮下注20 mgシリンジ0.4 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22年8月27日
[剤形・含量]	①1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 ②1シリンジ0.4 mL中にアダリムマブ（遺伝子組換え）20 mgを含有する注射剤
[申 請 区 分]	①医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品 ②医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品、（8）剤形追加に係る医薬品
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第四部

審査結果

平成23年5月17日

［販　売　名］　①ヒュミラ皮下注40 mgシリンジ0.8 mL、②同皮下注20 mgシリンジ0.4 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22年8月27日
［審 査 結 果］

提出された資料から、既存治療で効果不十分な多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎に対する本剤の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、本剤で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、本剤投与前に患児の症状等を十分に観察し、リスク・ベネフィットを慎重に判断すること、患児及び保護者に対しても本剤のリスクを十分に説明することが必要であり、投与後も患児の経過を注意深く観察する必要があると考える。また、国内での臨床試験成績は極めて限られたものであることから、製造販売後には全症例を対象に使用成績調査を実施し、若年性特発性関節炎患児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］　①
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
強直性脊椎炎
多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎
中等症又は重症の活動期にあるクローン病の寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）
②
既存治療で効果不十分な下記疾患
多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

（下線部追加*）

［用法・用量］　①
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。

* 点線部については、製造販売承認事項一部変更承認（平成22年10月27日）に伴い、追記された。

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80mgを皮下注射し、以後2週に1回、40mgを皮下注射する。なお、効果不十分な場合には1回80mgまで増量できる。

強直性脊椎炎
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。

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎
通常、アダリムマブ（遺伝子組換え）として、体重15 kg以上30 kg未満の場合は20 mgを、体重30 kg以上の場合は40 mgを2週に1回、皮下注射する。

クローン病
通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に160 mgを、初回投与2週間後に80 mgを皮下注射する。初回投与4週間後以降は、40 mgを2週に1回、皮下注射する。

②
多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎
通常、アダリムマブ（遺伝子組換え）として、体重15 kg以上30 kg未満の場合は20 mgを、体重30 kg以上の場合は40 mgを2週に1回、皮下注射する。

（下線部追加*）

［承認条件］　関節リウマチ†
1）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。
2）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

* 点線部については、製造販売承認事項一部変更承認（平成22年10月27日）に伴い、追記された。
† 関節リウマチの承認条件「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。」については、平成22年10月に解除されている（平成22年10月27日厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡）。

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。

強直性脊椎炎
国内での治験症例が極めて限られていることから、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、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、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。

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎
国内での治験症例が極めて限られていることから、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、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、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。

クローン病
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*）

* 点線部については、製造販売承認事項一部変更承認（平成22年10月27日）に伴い、追記された。

審査報告（1）

平成23年4月12日

Ⅰ．申請品目

［販　売　名］　①ヒュミラ皮下注40 mgシリンジ0.8 mL、②同皮下注20 mgシリンジ0.4 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22年8月27日

［剤形・含量］　①1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
②1シリンジ0.4 mL中にアダリムマブ（遺伝子組換え）20 mgを含有する注射剤

［申請時効能・効果］　①
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
多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎
②
既存治療で効果不十分な下記疾患
多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

（下線部追加）

［申請時用法・用量］　①
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40 mgを2週に1回、皮下注射する。なお、効果不十分な場合、1回80 mg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。

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎
通常、アダリムマブ（遺伝子組換え）として、体重15 kg以上30 kg未満の場合は20 mgを、体重30 kg以上の場合は40 mgを2週に1回、皮下注射する。

②
多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎
通常、アダリムマブ（遺伝子組換え）として、体重15 kg以上30 kg未満の場合は20 mgを、体重30 kg以上の場合は40 mgを2週に1回、皮下注射する。

（下線部追加）

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。

本申請は新効能を追加するものではあるが、若年性特発性関節炎（Juvenile Idiopathic Arthritis、JIA）に対する適当な動物病態モデルが存在しないことから、新たな薬理試験は実施されず、成人を対象とする臨床試験、成熟動物を用いた毒性試験の結果から、幼若動物を用いた毒性試験は不要と判断されたことから、「非臨床に関する資料」は新たに提出されていない。

また、剤形追加に係る医薬品として 20 mg/0.4 mL 製剤が併せて申請されており、品質に係る資料が提出されている。本報告書では JIA の効能追加に係る事項のみを記載するが、機構において剤形追加に係る医薬品として審査を行った結果、大きな問題は認められなかった。

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 TNFα モノクローナル抗体である。

本邦において、本剤は 2008 年 4 月に関節リウマチ（RA）、2010 年 1 月に尋常性乾癬及び関節症性乾癬、2010 年 10 月にクローン病及び強直性脊椎炎（AS）に係る効能・効果で承認されている。

JIA は、16 歳未満で発症する自己免疫疾患であり、小児期リウマチ性疾患に分類される。今般の申請は、JIA のうち多関節に活動性を有するものが対象とされており、多関節に活動性を有する JIA は臨床症状、検査所見、遺伝的背景等において RA に類似するとされている。また、RA 患者と同様に、JIA 患者の滑液、滑膜及び血液中では TNFα 濃度が上昇していることが知られており、JIA においても TNFα が病態に関与していることが示唆されている。

海外においては、多関節に活動性を有する JIA に対する本剤の臨床開発は 20[redacted] 年より開始され、2008 年 2 月に米国で承認されて以降、2010 年 6 月現在、50 ヵ国で承認されている。

本邦においては、多関節に活動性を有する JIA に対する本剤の臨床開発は 20[redacted] 年 [redacted] 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、40 mg/0.8 mL 製剤の適応拡大に係る承認事項一部変更承認申請及び 20 mg/0.4 mL 製剤の製造販売承認申請が行われた。

2. 臨床に関する資料

(i) 臨床薬理試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

本薬の薬物動態に関する資料として、日本人 JIA 患児[1]を対象とした国内第Ⅲ相試験（M10-240 <5.3.5.2-1、5.3.5.2-4>）及び外国人 JIA 患児を対象とした海外第Ⅲ相試験（DE038 <5.3.3.2-1、5.3.3.2-2、5.3.3.2-3>）における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、

[1] 国内 M10-240 試験においては、若年性関節リウマチ（Juvenile Rheumatoid Arthritis、JRA）の疾患名が用いられたが、第 47 回日本リウマチ学会総会（2003 年）において、JRA について「若年性特発性関節炎」という名称を用いることが提唱されたこと、また、同種同効品の効能・効果等を踏まえ、本申請における効能・効果は「若年性特発性関節炎」とされている。本報告書では疾患名は若年性特発性関節炎（JIA）に統一して記載した。

いずれもELISA法により定量された（血清中本薬濃度の定量下限：M10-240試験 <[redacted] ng/mL>、DE038試験 <[redacted] ng/mL>）。なお、特に記載のない限り血清中本薬濃度は平均値±標準偏差で示されている。

（1）国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2-1、5.3.5.2-4: M10-240<2008年5月～継続中>）

日本人JIA患児（25例、7～17歳、39.5±12.31 kg）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、体重30 kg未満の被験者（投与0週時）には本剤20 mg、体重30 kg以上の被験者には本剤40 mgを隔週で皮下投与することとされ、投与16週以降は、投与16、24週時及び24週時以降12週ごとに測定する体重に応じて投与量が決定された。

メトトレキサート（MTX）併用又は非併用別の血清中本薬濃度の推移は表1のとおりであった。

表1　日本人JIA患児に本剤を皮下投与したときの血清中本薬濃度

	投与量	例数	0週	2週	4週	8週	16週	24週	36週	48週	60週
MTX併用	20mg 隔週	6	0.00 ±0.00	5.60 ±1.90	6.62 ±5.43	6.02 ±5.58	6.73 ±5.57	6.96 ±7.12	9.62 ±7.78	9.71 ±6.90	14.3 ±9.75
	40mg 隔週	14	0.00 ±0.00	5.08 ±1.34	5.78 ±2.81	8.26 ±4.73	10.4 ±6.81	11.9 ±7.54	13.2 ±6.54	14.5 ±9.03	14.4 ±6.3
MTX非併用	20mg 隔週	2	0.00	4.18	1.98	6.55	2.72	2.30	1.53	2.75	3.04
	40mg 隔週	3	0.00 ±0.00	4.81 ±2.23	4.90 ±2.48	10.4 ±2.51	12.5 ±0.35	11.8 ±2.27	10.3 ±6.77	7.24 ±6.45	8.50 ±7.45

平均値又は平均値±標準偏差(μg/mL)

投与60週時までにAAA陽性被験者はMTX併用例で20例中3例（15.0%）、MTX非併用例で5例中3例（60.0%）に認められ、AAA陽性被験者の60週時における血清中本薬濃度は6例中4例が定量下限値（[redacted] ng/mL）未満であった。

（2）海外第Ⅲ相試験（5.3.3.2-1、5.3.3.2-2、5.3.3.2-3: DE038<2002年9月～継続中>）

外国人（欧米人）JIA患児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、体表面積（BSA）あたり24 mg/m^2（最大40 mg）、体重に応じた固定用量（20 mg又は40 mg）の本剤を隔週で皮下投与したときの本薬の薬物動態が検討された。本試験は、①非盲検導入期（16週間、171例、4～17歳、42.3±18.8 kg）、②二重盲検（DB）期[2]（32週間、4～17歳、本剤群<68例、41.8±17.48 kg>、プラセボ群<65例、44.8±21.23 kg>）、③継続投与BSA期（最短44週間、4～17歳、DB期本剤群<64例、42.3±17.68 kg>、DB期プラセボ群<64例、44.6±21.24 kg>）、④継続投与固定用量（FD）期（最長240週、BSA期から同用量/減量群<53例、4～17歳、53.9±21.17 kg>、増量群<53例、4～16歳、32.2±9.90 kg>）の連続する4期に分けられ、用法・用量は、①②③ではBSAに基づき本剤24 mg/m^2（最大40 mg）を、④では体重の分類に基づき本剤20 mg（30 kg未満）又は40 mg（30 kg以上）の固定用量をそれぞれ隔週皮下投与することとされた。

非盲検導入期における投与16週目の本薬の血清中トラフ濃度[3]は、MTX併用例では8.85±5.53 μg/mL（36例）、MTX非併用例では7.03±6.26 μg/mL（29例）であった。DB期における本剤投与例の初回採血時（投与20週）及び最終採血時（投与48週）の血清中トラフ濃度は、MTX併用例ではそれぞれ10.65±5.66 μg/mL

[2] MTX併用/非併用別に、プラセボ群又は本剤群に1:1の割合で無作為割り付け。

[3] 非盲検導入期及びDB期における血清中本薬濃度及びAAA測定のための採血は、小児における採血量が限られているため、偶数番号と奇数番号の被験者で異なるスケジュールとされた。偶数番号の被験者ではベースライン（1日目）、投与2、8、16、24、32、40及び48週時に、奇数番号の被験者ではベースライン（1日目）、投与2、4、12、20、28、36及び44週時に採血された。また全ての被験者で血清中本薬濃度測定のみを目的とした採血が、投与1週時（投与2日目から10日目の間）に実施された。

（19 例）及び 9.94±3.20 μg/mL（10 例）、MTX 非併用例ではそれぞれ 4.15±5.25 μg/mL（15 例）及び 8.03±6.38 μg/mL（7 例）であり、投与 20 週時にはほぼ定常状態に達していると考えられた。DB 期においてプラセボ群に割り付けられた被験者（投与 16 週時からプラセボ投与）の血清中本薬濃度は投与 36 週時においてほぼ定量下限値（[redacted] ng/mL）未満まで低下した。継続投与 BSA 期の投与量が継続投与 FD 期の投与量と異なっていた被験者 56 例（3 例が減量、53 例が増量）の FD 期の薬物動態を検討したところ、増量群（MTX 併用）の投与 12 週及び 16 週時の血清中トラフ濃度はそれぞれ 7.61±6.90 μg/mL（29 例）及び 7.04±5.42 μg/mL（31 例）、増量群（MTX 非併用）ではそれぞれ 6.22±6.37 μg/mL（19 例）及び 7.05±6.90 μg/mL（19 例）であった。減量例に関しては、例数が少なかったため、血清中濃度を評価することは困難であった。

非盲検導入期から DB 期に AAA 陽性を示した検体が少なくとも 1 検体認められた被験者は 15.8%（27/171 例）であり、MTX 併用においては 5.9%（5/85 例）、MTX 非併用においては 25.6%（22/86 例）であった。継続投与 FD 期において、投与量変更後に新たに AAA 陽性となった被験者はいなかった。AAA 陽性被験者の血清中本薬濃度は陰性被験者に比べて低く、非盲検導入期における AAA 陽性被験者の血清中本薬濃度は、投与 2～4 週時から低下が認められ、以降、ほぼ定量下限値（[redacted] ng/mL）未満であった。また、DB 期においても陽性被験者の血清中本薬濃度は DB 期の期間中、ほぼ定量下限値（[redacted] ng/mL）未満であった。

＜審査の概略＞

（1）血清中本薬濃度と臨床効果の関係について

機構は、JIA 患児における血清中トラフ濃度と有効性の関係について、類似疾患とされる RA 患者と比較して説明するよう求めた。

申請者は、血清中トラフ濃度を四分位数（<=0.73 μg/mL、>0.73 – 3.15 μg/mL、>3.15 – 6.0 μg/mL、>6.0 μg/mL）に分けて JIA 患児の臨床効果（アメリカリウマチ学会（ACR）Pedi 30 反応率[4]：DE038 及び M10-240 試験）及び RA 患者の臨床効果（ACR 20 反応率：DE009、DE011 及び M02-575 試験）を各試験別に比較したところ、ACR Pedi 30 に達した JIA 患児の割合は、ACR 20 に達した RA 患者よりも高いものの、曝露量-臨床効果の相関関係の傾向は JIA 患児と RA 患者で類似しており、血清中トラフ濃度が第 1 四分位（<=0.73 μg/mL）の JIA 患児及び RA 患者は有効性が不十分である一方で、血清中トラフ濃度が第 2 四分位（>0.73 – 3.15 μg/mL）以上では ACR Pedi 30 反応率及び ACR 20 反応率がほぼプラトーに達したことを説明した。

機構は、JIA と RA 等の既承認疾患での AAA 陽性率を比較し、小児と成人における免疫応答性の差異について考察するよう求めた。

申請者は、日本人 JIA 及び RA 患者における AAA 陽性率については、MTX 非併用時の投与 24 週時まででそれぞれ 20.0%（1/5 例）及び 44.0%（40/91 例）であったが、日本人 JIA 患児の症例数が少なく、また、MTX 併用時については、日本人 RA 患者における AAA 陽性率のデータが得られていないため、日

[4] ACR Pedi 30：ACR pediatric コアセット基準の 6 項目（医師による被験者の疾患活動性に関する総合評価、家族又は実施可能な被験者による被験者の全身状態に関する総合評価、活動性の関節数（変形によらない腫脹関節、あるいは圧痛、他動運動痛又はその両者を伴う可動域制限のある関節）、可動域制限のある関節数、小児の健康評価に関する質問票（CHAQ）、CRP）のうち、少なくとも 3 項目で 30%以上の改善が認められ、かつ 30%以上の悪化が 1 項目以内。ACR Pedi 30 反応率：ACR Pedi 30 に達した被験者の割合。

本人において小児と成人における免疫応答性の差異を比較することは困難であったことを説明した。一方、外国人JIA患児におけるAAA陽性率は、本剤単独投与において、外国人RA患者と同程度もしくは少し高い値を示したこと（JIA患児：投与16週時及び48週時まででそれぞれ17.4%及び25.6%、RA患者：投与26週時までで17.7%）、また、MTX併用投与においても、外国人JIA患児におけるAAA陽性率は、外国人RA患者より高い値を示したことから（JIA患児：投与16週時及び48週時まででそれぞれ4.7%及び5.9%、RA患者：投与24週時及び52週時まででそれぞれ0.0%及び1.0%）、本剤に対する免疫応答性はJIA患児とRA患者で異なる可能性が示唆されたことを説明した。

なお、最近、欧州医薬品審査庁から公開されたモノクローナル抗体における免疫原性に関する評価のドラフトガイドライン[5]によると、モノクローナル抗体の免疫原性は年齢との関連性が認められるようであり（たんぱく質のターンオーバーが小児と成人で異なっていること）、その一例として、類似した用量でJIA患児とRA患者に抗体を投与したときに免疫原性の違いが認められるようであると述べられているが、一方で、各患者の主要組織適合性抗原やヒト白血球抗原の対立遺伝子及び生理学的な状態等によっても免疫原性に影響を与える可能性があること、さらに、併用療法の違い等の各疾患に関連した要因の違いも免疫原性に強く影響すると述べられていることを併せて説明した。

さらに機構は、国内M10-240試験及び海外DE038試験成績に基づき、AAA発現と本剤の有効性との関係について説明するよう求めた。

申請者は、国内M10-240試験においては、いずれのAAA陽性例（6例）も投与16週時では全例が、投与60週時では6例中4例の被験者でACR Pedi 30に達していたが、症例数が少なくAAAが有効性に与える影響は明らかではなかったこと、一方、海外DE038試験においては、非盲検導入期におけるAAA陽性例の投与16週時におけるACR Pedi 30反応率（63.2%<12/19例>）はAAA陰性例（86.8%<132/152例>）と比較して低かったが、AAA陽性例においても6割以上の被験者が投与16週時においてACR Pedi 30を達成していたこと、DB期の投与48週時におけるAAA陽性被験者のACR Pedi 30反応率（42.9%<6/14例>）はAAA陰性被験者（64.8%<35/54例>）と比較して低かったが、AAA陽性被験者においても、4割以上の被験者が投与48週時においてACR Pedi 30を達成していたことを説明した。

機構は、JIAの臨床試験では検討された症例数が限られているため、JIAにおける血清中トラフ濃度と有効性の関係及びAAA発現と有効性との関係について結論付けることはできないが、JIAにおける本剤の臨床効果の発現には、RAと同様に一定以上のトラフ濃度の維持が重要であることが示唆されていること、RA等の既承認疾患においてAAAの発現による血清中本薬濃度及び有効性の減弱が認められており、JIAにおいてもAAA陽性例の血清中本薬濃度及び有効性は陰性例に比べ低い傾向がみられること、さらにJIAにおけるAAA陽性率はRAと比べ高い可能性も示唆されていることを踏まえると、JIAにおいてもAAAの発現に伴う有効性の低下に留意すべきと考える。

（2）JIA患児における薬物動態の人種差について

[5] Guideline on immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in vivo clinical use. (Draft Agreed by Similar Biological Medicinal Products Working Party, October 2010)

機構は、日本人及び外国人 JIA 患児における血清中本薬濃度について、20 mg 及び 40 mg 隔週投与別に比較するよう求めた。

申請者は、M10-240 試験から得られた日本人 25 例の投与 24 週時までのデータ及び DE038 試験の非盲検導入期及び DB 期から得られた外国人 171 例のデータを統合して母集団薬物動態（PPK）解析を実施したところ、体重は見かけのクリアランス（CL/F）及び見かけの分布容積（V/F）に対して、AAA、MTX 及び CRP の対数変換値は CL/F に対して有意な共変量であり、日本人及び外国人における体重補正した post-hoc 推定値（中央値）は、CL/F でそれぞれ 0.19 及び 0.21 mL/hr/kg、V/F はともに 0.09 L/kg と同程度の値を示したこと、また、20 mg 隔週投与（30 kg 未満の被験者）及び 40 mg 隔週投与（30 kg 以上の被験者）したときの日本人及び外国人における血清中本薬濃度をシミュレーション[6]したところ、日本人及び外国人の定常状態（投与 24 週時）における血清中本薬濃度（中央値）は 20 mg 隔週投与群で、それぞれ 5.72 及び 5.68 μg/mL と同程度の値を示し、40 mg 隔週投与群では、それぞれ 8.94 及び 7.58 μg/mL であり、日本人が外国人よりわずかに高い値（15%）を示したが、安全性及び有効性に関して臨床的に意義のある影響を及ぼすような差ではないと考えられたことを説明した。

また、実測値の要約統計量（投与 16 週時）の比較においても、20 mg 隔週投与は被験者数が少なく（日本人：8 例、外国人：5 例）、意味のある比較は困難であるとした上で、20 mg 隔週投与の外国人 JIA 患児における血清中本薬濃度の平均値は、それぞれ日本人 JIA 患児よりも少し低い値を示したものの（日本人：5.73 μg/mL、外国人：4.39 μg/mL）、血清中本薬濃度範囲は、日本人及び外国人 JIA 患児で差は認められなかったこと（日本人：0～13.2 μg/mL、外国人：0～15.9 μg/mL）、40mg 隔週投与の外国人 JIA 患児における血清中本薬濃度の平均値も、日本人 JIA 患児より少し低い値を示したものの（日本人<16 例>：10.8 μg/mL、外国人<48 例>：6.92 μg/mL）、血清中本薬濃度範囲は日本人 JIA 患児と外国人 JIA 患児で差は認められなかったことから（日本人：0～19.4 μg/mL、外国人：0～17.2 μg/mL）、有効性及び安全性に影響を及ぼすような差ではないと考えられたことを説明した。

機構は、臨床試験に組み入れられた症例数は限られており、JIA 患児における薬物動態の民族差について十分に検討されたとは言えないと考えるものの、前述の申請者の回答に基づけば、JIA における臨床効果は一定のトラフ濃度以上でほぼプラトーに達すると推測されること、国内 M10-240 試験及び海外 DE038 試験における血清中本薬濃度推移の範囲は重なり合っていること、両試験における安全性に大きな相違は認められていないことなどを勘案すると、国内外の JIA 患児における薬物動態の差が有効性及び安全性評価に大きな影響を及ぼす可能性は低いと考える。

(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 JIA 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（M10-240 <5.3.5.2-1、5.3.5.2-1.2>）、及び外国人 JIA 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（DE038<5.3.5.1-1>）の成績が提出された。なお、薬物動態に関しては、「(i) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照。

---

[6] 日本人及び外国人における共変量（体重、CRP、MTX 及び AAA）はそれぞれ M10-240 及び DE038 試験の実測値（平均、標準偏差、最小値、最大値）が用いられ、無作為の復元抽出により日本人及び外国人でそれぞれ 1000 例、計 2000 例のシミュレーションが行われた。

（1）国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2-1、5.3.5.2-1.2: M10-240 試験<2008 年 5 月～継続中>）

4～17 歳で NSAIDs 及び MTX 等の既存治療に治療抵抗性又は忍容性不良を示し、活動性を有する[7]日本人 JIA 患者[8]（目標症例数 25 例以上<MTX 併用例 20 例以上、MTX 非併用例 5 例以上>）を対象として、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施され、投与 60 週時までの成績が提出された。

用法・用量は、JIA 患者を対象とした海外 DE038 試験成績（次項参照）に基づき、本剤 20 mg（体重 30 kg 未満）又は本剤 40 mg（体重 30 kg 以上）を 2 週に 1 回皮下注射することとされた。また、MTX 非併用の効果不十分例に対しては投与 24 週時以降の増量が可とされた。投与期間は本申請の承認取得時までとされた。

総投与症例 25 例（MTX 併用 20 例、MTX 非併用 5 例）全例が安全性解析対象及び有効性の主要解析対象である FAS（Full Analysis Set）とされた。60 週時までに MTX 併用例 3 例が効果不十分により治験を中止し、60 週時の評価を完了した被験者は 22 例（MTX 併用 17 例、MTX 非併用 5 例）であった。24 週時以降、60 週時までに MTX 非併用の効果不十分例に対する増量基準に基づき本剤を増量した被験者はいなかった。

有効性の主要評価項目である投与 16 週時の ACR Pedi 30 反応率（Non Responder Imputation、NRI）は、MTX 併用例 90.0%（18/20 例）、MTX 非併用例 100%（5/5 例）、合計 92.0%（23/25 例）であった。また、副次評価項目である ACR Pedi30、50、70 反応率（Observed Cases、OC）の推移は表 2 のとおりであった。

表 2　ACR Pedi 30、50、70 反応率（FAS、OC）の推移

	ACR Pedi30	ACR Pedi50	ACR Pedi70	ACR Pedi30	ACR Pedi50	ACR Pedi70	ACR Pedi30	ACR Pedi50	ACR Pedi70
	MTX 併用 N=20			MTX 非併用 N=5			合計 N=25		
2 週	55.0 (11/20)	20.0 (4/20)	0	80.0 (4/5)	60.0 (3/5)	20.0 (1/5)	60.0 (15/25)	28.0 (7/25)	4.0 (1/25)
4 週	60.0 (12/20)	50.0 (10/20)	25.0 (5/20)	80.0 (4/5)	60.0 (3/5)	40.0 (2/5)	64.0 (16/25)	52.0 (13/25)	28.0 (7/25)
8 週	73.7 (14/19)	57.9 (11/19)	26.3 (5/19)	100 (5/5)	80.0 (4/5)	60.0 (3/5)	79.2 (19/24)	62.5 (15/24)	33.3 (8/24)
16 週	94.7 (18/19)	89.5 (17/19)	57.9 (11/19)	100 (5/5)	100 (5/5)	80.0 (4/5)	95.8 (23/24)	91.7 (22/24)	62.5 (15/24)
24 週	89.5 (17/19)	78.9 (15/19)	63.2 (12/19)	80.0 (4/5)	80.0 (4/5)	60.0 (3/5)	87.5 (21/24)	79.2 (19/24)	62.5 (15/24)
36 週	89.5 (17/19)	89.5 (17/19)	73.7 (14/19)	100 (5/5)	100 (5/5)	100 (5/5)	91.7 (22/24)	91.7 (22/24)	79.2 (19/24)
48 週	88.9 (16/18)	83.3 (15/18)	72.2 (13/18)	100 (5/5)	80.0 (4/5)	80.0 (4/5)	91.3 (21/23)	82.6 (19/23)	73.9 (17/23)
60 週	94.1 (16/17)	94.1 (16/17)	76.5 (13/17)	80.0 (4/5)	80.0 (4/5)	60.0 (3/5)	90.9 (20/22)	90.9 (20/22)	72.7 (16/22)

%（例数）

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、投与 60 週までに 100%（25/25 例）に認められた。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 24.0%（6/25 例）（若年性関節炎、発熱/関節痛、肺炎、B 型肝炎、咽頭炎、脱水/発熱/咽喉頭疼痛）に認められた。これらはいずれも MTX 併用例であり、うち 4 例（肺炎、B 型肝炎、咽頭炎、脱水/発熱/咽喉頭疼痛）については治験薬との因果関係が否定されなかった[9]が、転帰は B 型肝炎が軽快、その他の事象は回復であった。中止に至った有害事象は 4.0%（1/25 例）（B 型肝炎）に認められた。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象（以下、副作用）は、92.0%（23/25 例）に認められ、主な有害事象及び副作用は表 3 のとおりであった。

---

[7] 変形によらない腫脹関節数 5 ヵ所以上、かつ圧痛・他動運動痛を伴う可動域制限関節数 3 ヵ所以上の活動性関節を有する。

[8] ACR 基準により JIA と診断された患者。発症型は問わないが、全身発症型と診断された患者では、少なくとも登録前 12 週間、全身発症型の徴候を認めていない患者。

[9] 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。

表3　60週までに認められた主な有害事象及び副作用

	MTX 併用 N=20		MTX 非併用 N=5		合計 N=25	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
合計	20 (100)	18 (90.0)	5 (100)	5 (100)	25 (100)	23 (92.0)
鼻咽頭炎	10 (50.0)	5 (25.0)	2 (40.0)	2 (40.0)	12 (48.0)	7 (28.0)
上気道感染	6 (30.0)	4 (20.0)	3 (60.0)	2 (40.0)	9 (36.0)	6 (24.0)
咽頭炎	6 (30.0)	4 (20.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	7 (28.0)	5 (20.0)
発熱	5 (25.0)	3 (15.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	6 (24.0)	4 (16.0)
胃腸炎	4 (20.0)	2 (10.0)	1 (20.0)	0	5 (20.0)	2 (8.0)
インフルエンザ	4 (20.0)	1 (5.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	5 (20.0)	2 (8.0)
鉄欠乏性貧血	4 (20.0)	1 (5.0)	0	0	4 (16.0)	1 (4.0)
注射部位紅斑	4 (20.0)	4 (20.0)	0	0	4 (16.0)	4 (16.0)
発疹	2 (10.0)	2 (10.0)	2 (40.0)	0	4 (16.0)	2 (8.0)
蕁麻疹	3 (15.0)	2 (10.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	4 (16.0)	3 (12.0)
便秘	1 (5.0)	0	2 (40.0)	1 (20.0)	3 (12.0)	1 (4.0)
悪心	3 (15.0)	2 (10.0)	0	0	3 (12.0)	2 (8.0)
麦粒腫	3 (15.0)	1 (5.0)	0	0	3 (12.0)	1 (4.0)
口腔ヘルペス	3 (15.0)	3 (15.0)	0	0	3 (12.0)	3 (12.0)
頭痛	2 (10.0)	2 (10.0)	1 (20.0)	0	3 (12.0)	2 (8.0)
湿疹	2 (10.0)	2 (10.0)	1 (20.0)	0	3 (12.0)	2 (8.0)

例数（%）

（2）海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-1: DE038 試験<2002 年 9 月～継続中>）

4～17 歳で活動性を有する[10]多関節型 JIA 患者[11]（目標症例数 168 例）を対象として、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を評価するため、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、継続投与 FD 期の投与 176 週時までの成績が提出された。

本試験は、①非盲検導入期（16 週間）、②DB 期（32 週間）、③継続投与 BSA 期（最短 44 週間）、④継続投与 FD 期（最長 240 週）の連続する 4 期に分けられ、用法・用量は、①②③では BSA に基づき本剤 24 mg/m^2（最大 40 mg）を、④では体重の分類に基づき本剤 20 mg（30 kg 未満）又は 40 mg（30 kg 以上）の固定用量をそれぞれ隔週皮下投与することとされた。非盲検導入期の投与 16 週時に ACR Pedi 30 に達した被験者が DB 期への組み入れ適格者とされ、MTX 併用/非併用別にプラセボ群又は本剤群に 1：1 の割合で無作為に割り付けられ、続く 32 週間の DB 期へ移行した。非盲検導入期の投与 16 週時に ACR Pedi 30 に達しなかった被験者は治験を中止した。DB 期に疾患が再燃した被験者及び 32 週間の DB 期を完了した被験者は、継続投与 BSA 期へ移行した。継続投与 BSA 期の投与期間は最短で 44 週間であり、その後、被験者は継続投与 FD 期へ移行できることとされた。継続投与 FD 期の期間は、最大で 240 週間又は各国で JIA に対する承認が得られてから最大 60 日間の予定とされた。

各投与期に治験薬を 1 回でも投与された集団が、各投与期の ITT（Intention-To-Treat）とされ、安全性及び有効性の解析対象とされた。総組み入れ症例 171 例（MTX 併用 85 例、MTX 非併用 86 例）全例が治験薬を投与され、非盲検導入期における ITT とされた。非盲検導入期で治験を中止した 11 例（効果不十分 6 例、有害事象 3 例、中止の申出 1 例、来院せず 1 例）、DB 期へ移行しなかった 27 例（ACR Pedi 30 に達しなかった 16 例、他の理由による 11 例）を除く 133 例が DB 期における ITT とされた。DB 期で治験を中止した 5 例（中止の申出 1 例、治験実施計画書逸脱 1 例、その他 3 例）を除く 128 例が継続投与

[10] 変形によらない腫脹関節数 5 ヵ所以上、かつ圧痛・他動運動痛を伴う可動域制限関節数 3 ヵ所以上の活動性関節を有する。

[11] ACR 基準により多関節型 JIA と診断された患者。発症型は問わないが、全身発症型と診断された患者では、少なくとも登録前 3 ヵ月、全身発症型の徴候を認めていない患者。

BSA 期における ITT とされた。継続投与 BSA 期で治験を中止した 22 例（有害事象 2 例、効果不十分 4 例、中止の申出 9 例、治験計画書からの逸脱 1 例、その他 6 例）を除く 106 例が継続投与 FD 期における ITT とされた。

有効性の主要評価項目である DB 期における MTX 非併用例での疾患再燃率[12]は、表 4 のとおりであり、本剤群ではプラセボ群に比べて有意に低かった（p =0.031、χ^2 検定）。

表 4　DB 期における MTX 非併用例での疾患再燃率（ITT、NRI）

	プラセボ群	本剤群	p 値*
疾患再燃率	71.4 (20/28)	43.3 (13/30)	0.031

%（例数）、*: χ^2 検定

副次評価項目である ACR Pedi 30 反応率の非盲検導入期での推移は表 5 のとおりであった。また、継続投与 FD 期の投与開始 72 週前（継続投与 BSA 期）から継続投与 FD 期 176 週時までの ACR Pedi 30 反応率の推移は表 6 のとおりであり、継続投与 BSA 期と比較した投与量の変化（増量、同用量/減量）にかかわらず、ACR Pedi 各反応率は維持された。

表 5　非盲検導入期における ACR Pedi 30 反応率（ITT、NRI）の推移

	MTX 併用	MTX 非併用	合計
投与 2 週時	54.1 (46/85)	66.3 (57/86)	60.2 (103/171)
投与 4 週時	74.1 (63/85)	73.3 (63/86)	73.7 (126/171)
投与 8 週時	87.1 (74/85)	69.8 (60/86)	78.4 (134/171)
投与 12 週時	88.2 (75/85)	77.9 (67/86)	83.0 (142/171)
投与 16 週時	94.1 (80/85)	74.4 (64/86)	84.2 (144/171)

%（例数）

表 6　継続投与 FD 期投与開始前 72 週から継続投与 FD 期 176 週までの ACR Pedi 30 反応率（ITT）の推移

		MTX 併用		MTX 非併用		合計	
		同用量/減量群	増量群	同用量/減量群	増量群	同用量/減量群	増量群
継続投与 BSA 期	-72 週	100.0 (23/23)	96.3 (26/27)	100.0 (20/20)	100.0 (18/18)	100.0 (43/43)	97.8 (44/45)
	-56 週	100.0 (23/23)	100.0 (30/30)	95.5 (21/22)	95.0 (19/20)	97.8 (44/45)	98.0 (49/50)
	-40 週	90.9 (20/22)	89.3 (25/28)	95.7 (22/23)	90.0 (18/20)	93.3 (42/45)	89.6 (43/48)
	-24 週	100.0 (24/24)	84.6 (22/26)	100.0 (23/23)	95.2 (20/21)	100.0 (47/47)	89.4 (42/47)
	-8 週	100.0 (16/16)	96.6 (28/29)	100.0 (24/24)	88.2 (15/17)	100.0 (40/40)	93.5 (43/46)
継続投与 FD 期	0 週時	100.0 (24/24)	100.0 (29/29)	100.0 (24/24)	95.2 (20/21)	100.0 (48/48)	98.0 (49/50)
	16 週時	95.8 (23/24)	96.6 (28/29)	95.8 (23/24)	94.7 (18/19)	95.8 (46/48)	95.8 (46/48)
	48 週時	90.9 (20/22)	93.1 (27/29)	100.0 (23/23)	100.0 (17/17)	95.6 (43/45)	95.7 (44/46)
	96 週時	89.5 (17/19)	92.3 (24/26)	100.0 (18/18)	100.0 (16/16)	94.6 (35/37)	95.2 (40/42)
	128 週時	100.0 (13/13)	95.8 (23/24)	100.0 (15/15)	100.0 (11/11)	100.0 (28/28)	97.1 (34/35)
	144 週時	100.0 (8/8)	95.2 (20/21)	100.0 (13/13)	100.0 (7/7)	100.0 (21/21)	96.4 (27/28)
	176 週時	100.0 (5/5)	95.0 (19/20)	100.0 (7/7)	100.0 (6/6)	100.0 (12/12)	96.2 (25/26)

%（例数）、各投与期で評価時期に該当していない被験者及び評価が実施されていない被験者は分母から除かれた。

非盲検導入期における有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、MTX 併用例 87.1%（74/85 例）、MTX 非併用例 82.6%（71/86 例）に認められた。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、MTX 併用例 3.5%（3/85 例）、MTX 非併用例 5.8%（5/86 例）に認められ（表 7）、MTX 併用群の 2 例（白血球減少症/

[12] DB 期ベースラインから投与 48 週時までに疾患再燃が認められた被験者の割合。疾患再燃は、ACR pediatric コアセット基準の 6 項目（医師による被験者の疾患活動性に関する総合評価、家族又は実施可能な被験者による被験者の全身状態に関する総合評価、活動性の関節数（変形によらない腫脹関節、あるいは圧痛、他動運動痛又はその両者を伴う可動域制限のある関節）、可動域制限のある関節数、CHAQ、CRP）の DB 期開始時からの変化が、3 項目以上で 30%以上の悪化、2 関節以上で活動性が認められ、かつ 30%以上の改善が認められた項目が 1 項目以下である場合と定義された。

好中球減少症、若年性関節炎)、MTX 非併用群の 4 例（若年性関節炎 2 例、単純ヘルペス、肺炎各 1 例）については治験薬との因果関係が否定されなかった。中止に至った有害事象は、MTX 併用例 2.4%（2/85 例)、MTX 非併用例 8.1%（7/86 例）に認められた。

表 7　非盲検導入期で発現した重篤な有害事象

	MTX 併用 N=85	MTX 非併用 N=86	合計 N=171
合計	3 (3.5)	5 (5.8)	8 (4.7)
白血球減少症	1 (1.2)	0	1 (0.6)
好中球減少症	1 (1.2)	0	1 (0.6)
単純ヘルペス	0	1 (1.2)	1 (0.6)
肺炎	0	1 (1.2)	1 (0.6)
大腿骨骨折	1 (1.2)	0	1 (0.6)
若年性関節炎	1 (1.2)	3 (3.5)	4 (2.3)

例数（%）

副作用は、MTX 併用例 62.4%（53/85 例)、MTX 非併用例 64.0%（55/86 例）に認められ、主な事象は表 8 のとおりであった。

表 8　非盲検導入期で 2 例以上に発現した副作用

	MTX 併用 N=85	MTX 非併用 N=86	合計 N=171
合計	53 (62.4)	55 (64.0)	108 (63.2)
注射部位疼痛	13 (15.3)	19 (22.1)	32 (18.7)
注射部位反応	15 (17.6)	11 (12.8)	26 (15.2)
注射部位灼熱感	8 (9.4)	9 (10.5)	17 (9.9)
上気道感染	2 (2.4)	6 (7.0)	8 (4.7)
過敏症	4 (4.7)	3 (3.5)	7 (4.1)
疼痛	1 (1.2)	5 (5.8)	6 (3.5)
頭痛	4 (4.7)	2 (2.3)	6 (3.5)
注射部位紅斑	3 (3.5)	2 (2.3)	5 (2.9)
単純ヘルペス	1 (1.2)	3 (3.5)	4 (2.3)
副鼻腔炎	3 (3.5)	1 (1.2)	4 (2.3)
若年性関節炎	1 (1.2)	3 (3.5)	4 (2.3)
悪心	2 (2.4)	1 (1.2)	3 (1.8)
嘔吐	2 (2.4)	1 (1.2)	3 (1.8)
注射部位そう痒感	1 (1.2)	2 (2.3)	3 (1.8)
発疹	2 (2.4)	1 (1.2)	3 (1.8)
疲労	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (1.2)
注射部位刺痛感	2 (2.4)	0	2 (1.2)
咽頭炎	0	2 (2.3)	2 (1.2)
関節痛	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (1.2)
ウイルス感染	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (1.2)

例数（%）

DB 期における有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、MTX 併用/プラセボ群 73.0%（27/37 例）MTX 併用/本剤群 84.2%（32/38 例)、MTX 非併用/プラセボ群 75.0%（21/28 例)、MTX 非併用/本剤群 93.3%（28/30 例）に認められた。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は MTX 併用/プラセボ群 5.4%（2/37 例)、MTX 併用/本剤群 7.9%（3/38 例)、MTX 非併用/本剤群 3.3%（1/30 例）に認められ（表 9)、MTX 併用/プラセボ群の 1 例（胃十二指腸炎）については治験薬との因果関係が否定されなかった。中止に至った有害事象は認められなかった。

表 9　DB 期で発現した重篤な有害事象

	MTX 併用		MTX 非併用		合計	
	プラセボ群 N=37	本剤群 N=38	プラセボ群 N=28	本剤群 N=30	プラセボ群 N=65	本剤群 N=68
合計	2 (5.4)	3 (7.9)	0	1 (3.3)	2 (3.1)	4 (5.9)
網膜剥離	1 (2.7)	0	0	0	1 (1.5)	0
腹痛	0	1 (2.6)	0	0	0	1 (1.5)
胃十二指腸炎	1 (2.7)	0	0	0	1 (1.5)	0
嘔吐	0	1 (2.6)	0	0	0	1 (1.5)
虫垂炎	0	1 (2.6)	0	0	0	1 (1.5)
尿路感染	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.5)
損傷	0	1 (2.6)	0	0	0	1 (1.5)

例数（%）

副作用は、MTX 併用/プラセボ群 40.5%（15/37 例）、MTX 併用/本剤群 57.9%（22/38 例）、MTX 非併用/プラセボ群 32.1%（9/28 例）、MTX 非併用/本剤群 53.3%（16/30 例）に認められ、主な事象は表 10 のとおりであった。

表 10　DB 期で MTX 併用例又は MTX 非併用例で 2 例以上に発現した副作用

	MTX 併用		MTX 非併用		合計	
	プラセボ群 N=37	本剤群 N=38	プラセボ群 N=28	本剤群 N=30	プラセボ群 N=65	本剤群 N=68
合計	15 (40.5)	22 (57.9)	9 (32.1)	16 (53.3)	24 (36.9)	38 (55.0)
注射部位灼熱感	2 (5.4)	1 (2.6)	0	4 (13.3)	2 (3.1)	5 (7.4)
注射部位紅斑	1 (2.7)	2 (5.3)	0	1 (3.3)	1 (1.5)	3 (4.4)
注射部位疼痛	6 (16.2)	7 (18.4)	3 (10.7)	5 (16.7)	9 (13.8)	12 (17.6)
注射部位反応	1 (2.7)	7 (18.4)	1 (3.6)	3 (10.0)	2 (3.1)	10 (14.7)
疼痛	0	1 (2.6)	2 (7.1)	2 (6.7)	2 (3.1)	3 (4.4)
発熱	0	2 (5.3)	0	0	0	2 (2.9)
鼻炎	0	2 (5.3)	0	1 (3.3)	0	3 (4.4)
上気道感染	2 (5.4)	3 (7.9)	0	2 (6.7)	2 (3.1)	5 (7.4)
ウイルス感染	1 (2.7)	3 (7.9)	0	1 (3.3)	1 (1.5)	4 (5.9)

例数（%）

継続投与 BSA 期における有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、DB 期での投与群別で、MTX 併用/DB 期プラセボ群 94.4%（34/36 例）、MTX 併用/DB 期本剤群 94.3%（33/35 例）、MTX 非併用/DB 期プラセボ群 96.4%（27/28 例）、MTX 非併用/DB 期本剤群 86.2%（25/29 例）に認められた。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、MTX 併用/DB 期プラセボ群 19.4%（7/36 例）、MTX 併用/DB 期本剤群 17.1%（6/35 例）、MTX 非併用/DB 期プラセボ群 14.3%（4/28 例）、MTX 非併用/DB 期本剤群 17.2%（5/29 例）に認められ（表 11）、MTX 併用/DB 期本剤群の 5 例（関節炎、腹痛/血便排泄、咽頭炎、帯状疱疹、ウイルス感染/水頭症）、MTX 非併用/DB 期本剤群の 2 例（帯状疱疹、気管支肺炎）については治験薬との因果関係が否定されなかった。中止に至った有害事象は、MTX 併用/DB 期本剤群 2.9%（1/35 例）、MTX 非併用/DB 期プラセボ群 3.6%（1/28 例）に認められた。

表 11　継続投与 BSA 期で発現した重篤な有害事象

	MTX 併用		MTX 非併用		合計	
	DB 期 プラセボ群 N=36	DB 期 本剤群 N=35	DB 期 プラセボ群 N=28	DB 期 本剤群 N=29	DB 期 プラセボ群 N=64	DB 期 本剤群 N=64
合計	7 (19.6)	6 (17.1)	4 (14.3)	5 (17.2)	11 (17.2)	11 (17.2)
腹痛	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (1.6)
血便排泄	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (1.6)
吸収不良	0	0	0	1 (3.4)	0	1 (1.6)
虫垂炎	1 (2.8)	0	0	0	1 (1.6)	0
気管支肺炎	0	0	0	1 (3.4)	0	1 (1.6)
帯状疱疹	0	1 (2.9)	0	1 (3.4)	0	2 (3.1)
咽頭炎	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (1.6)
ウイルス感染	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (1.6)
関節脱臼	0	0	1 (3.6)	0	1 (1.6)	0
関節炎	0	2 (5.7)	0	0	0	2 (3.1)
関節拘縮	0	0	1 (3.6)	0	1 (1.6)	0
若年性関節炎	4 (11.1)	1 (2.9)	0	1 (3.4)	4 (6.3)	2 (3.1)
骨関節炎	1 (2.8)	0	0	0	1 (1.6)	0
水頭症	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (1.6)
会話障害	0	0	1 (3.6)	0	1 (1.6)	0
流産	0	0	0	1 (3.4)	0	1 (1.6)
アデノイド肥大	1 (2.8)	0	2 (7.1)	0	3 (4.7)	0
鼻中隔湾曲	0	0	1 (3.6)	0	1 (1.6)	0
扁桃肥大	1 (2.8)	0	2 (7.1)	0	3 (4.7)	0

例数（%）

副作用は、MTX 併用/DB 期プラセボ群 55.6%（20/36 例）、MTX 併用/DB 期本剤群 51.4%（18/35 例）、MTX 非併用/DB 期プラセボ群 64.3%（18/28 例）、MTX 非併用/DB 期本剤群 62.1%（18/29 例）に認められ、主な事象は表 12 のとおりであった。

表 12　継続投与 BSA 期で MTX 併用例又は MTX 非併用例で 2 例以上に発現した副作用

	MTX 併用		MTX 非併用		合計	
	DB 期 プラセボ群 N=36	DB 期 本剤群 N=35	DB 期 プラセボ群 N=28	DB 期 本剤群 N=29	DB 期 プラセボ群 N=64	DB 期 本剤群 N=64
合計	20 (55.6)	18 (51.4)	18 (64.3)	18 (62.1)	38 (59.4)	36 (56.3)
注射部位疼痛	8 (22.2)	6 (17.1)	4 (14.3)	6 (20.7)	12 (18.8)	12 (18.8)
注射部位反応	3 (8.3)	5 (14.3)	5 (17.9)	3 (10.3)	8 (12.5)	8 (12.5)
発熱	0	1 (2.9)	0	2 (6.9)	0	3 (4.7)
眼感染	2 (5.6)	0	0	0	2 (3.1)	0
膿痂疹	0	1 (2.9)	1 (3.6)	2 (6.9)	1 (1.6)	3 (4.7)
副鼻腔炎	1 (2.8)	0	1 (3.6)	4 (13.8)	2 (3.1)	4 (6.3)
上気道感染	3 (8.3)	2 (5.7)	0	3 (10.3)	3 (4.7)	5 (7.8)
ウイルス感染	0	2 (5.7)	1 (3.6)	1 (3.4)	1 (1.6)	3 (4.7)
関節炎	0	3 (8.6)	0	0	0	3 (4.7)
頭痛	2 (5.6)	0	0	2 (6.9)	2 (3.1)	2 (3.1)

例数（%）

継続投与 FD 期に発現した有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、継続投与 BSA 期からの投与量の変更別で、MTX 併用/同用量/減量群 96.4%（27/28 例）、MTX 併用/増量群 96.8%（30/31 例）、MTX 非併用/同用量/減量群 84.0%（21/25 例）、MTX 非併用/増量群 90.9%（20/22 例）に認められた。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、MTX 併用/同用量/減量群 17.9%（5/28 例）、MTX 併用/増量群 6.5%（2/31 例）、MTX 非併用/同用量/減量群 16.0%（4/25 例）、MTX 非併用/増量群 27.3%（6/22 例）に認められ（表 13）、MTX 非併用/同用量/減量群の 1 例（自然流産）については治験薬との因果関係が否定されなかった。中止に至った有害事象は、MTX 併用/同用量/減量群 7.1%（2/28 例）、MTX 非併用/同

用量/減量群 8.0%（2/25 例）、MTX 非併用/増量群 4.5%（1/22 例）に認められた。

表 13　継続投与 FD 期で発現した重篤な有害事象

	MTX 併用		MTX 非併用		合計	
	同用量/減量群 N=28	増量群 N=31	同用量/減量群 N=25	増量群 N=22	同用量/減量群 N=53	増量群 N=53
合計	5 (17.9)	2 (6.5)	4 (16.0)	6 (27.3)	9 (17.0)	8 (15.1)
心膜炎	0	0	1 (4.0)	0	1 (1.9)	0
虫垂炎	0	0	0	1 (4.5)	0	1 (1.9)
子宮頸管炎	1 (3.6)	0	0	0	1 (1.9)	0
臨床検査値異常	1 (3.6)	0	0	0	1 (1.9)	0
糖尿病性ケトアシドーシス	1 (3.6)	0	0	0	1 (1.9)	0
関節炎	1 (3.6)	0	0	0	1 (1.9)	0
若年性関節炎	0	1 (3.2)	0	1 (4.5)	0	2 (3.8)
膝関節変形	0	1 (3.2)	1 (4.0)	0	1 (1.9)	1 (1.9)
骨端症	0	0	1 (4.0)	0	1 (1.9)	0
関節リウマチ	1 (3.6)	0	0	0	1 (1.9)	0
脊椎すべり症	0	0	0	1 (4.5)	0	1 (1.9)
腱障害	0	0	0	1 (4.5)	0	1 (1.9)
腱炎	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (1.9)
自然流産	0	0	1 (4.0)	0	1 (1.9)	0
双極性障害	0	0	0	1 (4.5)	0	1 (1.9)
精神病性障害	0	0	0	1 (4.5)	0	1 (1.9)
乳房腫大	0	0	1 (4.0)	0	1 (1.9)	0
ざ瘡	0	0	0	1 (4.5)	0	1 (1.9)
人工流産	1 (3.6)	0	0	0	1 (1.9)	0

例数（%）

副作用は、MTX 併用/同用量/減量群 42.9%（12/28 例）、MTX 併用/増量群 45.2%（14/31 例）、MTX 非併用/同用量/減量群 44.0%（11/25 例）、MTX 非併用/増量群 54.5%（12/22 例）に認められ、主な事象は表 14 のとおりであった。

表 14　継続投与 FD 期で MTX 併用例又は MTX 非併用例で 2 例以上に発現した副作用

	MTX 併用		MTX 非併用		合計	
	同用量/減量群 N=28	増量群 N=31	同用量/減量群 N=25	増量群 N=22	同用量/減量群 N=53	増量群 N=53
合計	12 (42.9)	14 (45.2)	11 (44.0)	12 (54.5)	23 (43.4)	26 (49.1)
注射部位疼痛	1 (3.6)	3 (9.7)	1 (4.0)	3 (13.6)	2 (3.8)	6 (11.3)
注射部位反応	1 (3.6)	1 (3.2)	0	1 (4.5)	1 (1.9)	2 (3.8)
単純ヘルペス	0	2 (6.5)	0	0	0	2 (3.8)
帯状疱疹	0	2 (6.5)	0	1 (4.5)	0	3 (5.7)
ブドウ球菌感染	1 (3.6)	1 (3.2)	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)
扁桃炎	0	1 (3.2)	0	1 (4.5)	0	2 (3.8)
上気道感染	1 (3.6)	2 (6.5)	2 (8.0)	2 (9.1)	3 (5.7)	4 (7.5)
ウイルス感染	0	2 (6.5)	0	1 (4.5)	0	3 (5.7)
ウイルス性上気道感染	0	0	1 (4.0)	1 (4.5)	1 (1.9)	1 (1.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (3.6)	1 (3.2)	1 (4.0)	0	2 (3.8)	1 (1.9)
関節リウマチ	0	2 (6.5)	0	1 (4.5)	0	3 (5.7)

例数（%）

＜審査の概略＞

（1）有効性について

1）日本人 JIA 患者における有効性について

機構は、日本人 JIA 患者は限られており、本邦では少数例での非盲検非対照試験が実施されているの

みであることから、海外データの外挿可能性の観点から、JIA の病態、治療方針等の国内外の類似性について説明するように求めた。

申請者は、JIA の各病型の構成比については本邦と欧米では差異が報告されており、欧米では全身型 JIA が 15～20%、多関節型 JIA が 30～40%、少関節型 JIA が 35～50%を占めるのに対し、本邦では、全身型が 54.4%、多関節型が 24.6%、少関節型が 21.0%であり（厚生科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）総括研究報告書、「若年性関節リウマチの実態調査と QOL 向上の医療・行政政策立案」、主任研究者 横田俊平　研究要旨）、本邦では欧米に比較して、全身型の占める割合が高く、また関節型では、少関節型よりも多関節型の割合が高いものの、その病態には民族間差は知られておらず、国内外の診断基準も病型に関わらず同様であることを説明した。また、関節型 JIA の薬物治療については、第 1 段階の治療としては NSAIDs が用いられ、NSAIDs 不応例には第 2 段階として MTX のパルス療法が行われ、MTX に治療抵抗性を示す場合には生物製剤が適用されるとのアルゴリズムが治療ガイドライン等において明確化されており、当該治療方針も国内外で同様であることを説明した。

その上で申請者は、国内 M10-240 試験は海外 DE038 試験と組み入れ基準や評価項目を可能な限り同様に設定しており、両試験に組み入れられた MTX 併用群のベースラインにおける疾患特性を比較したところ、リウマトイド因子（RF）の陽性率（国内 70.0%、海外 22.9%、以下同順）、腫脹関節数（10.2、13.2、平均値以下同様）、他動運動痛関節数（11.7、8.0）、可動域制限のある関節数（8.6、12.7）、CRP（1.0、2.3）で違いが認められたが、その他は概ね同様であり、被験者の病態は類似していると考えられること（MTX 非併用群については国内症例が 5 例のみのため比較されていない）、また、両試験で共通した評価項目である投与 16 週時の ACR Pedi 30 反応率（NRI）を比較したところ、国内 M10-240 試験の MTX 併用群では 90.0%、MTX 非併用群では 100%、海外 DE038 試験の MTX 併用群では 94.1%、MTX 非併用群では 74.4%と大きな相違はみられなかったこと、さらに DE038 試験の主要評価項目である投与 48 週時（DB 期）の疾患再燃率について、両試験間で違いが認められた上記の疾患特性因子による部分集団解析を行ったところ、いずれの部分集団でも本剤群の疾患再燃率はプラセボ群より低く、これらは有効性に影響を与える因子ではないと考えられたことなどから、日本人 JIA 患者においても海外試験成績と同様の有効性を期待できると考える旨を説明した。

機構は、JIA の臨床試験における本剤の用量は類似疾患である RA 治療時と同様の血清中本薬濃度が得られるよう設定されていることから、RA との有効性の比較の観点からも、本剤の JIA に対する有効性について説明するよう求めた。

申請者は、JIA と RA に共通する評価項目である圧痛関節数、腫脹関節数、Visual Analog Scale（VAS）を用いた医師による疾患活動性評価、VAS を用いた家族による疾患活動性評価、Childhood Health Assessment Questionnaire（CHAQ）（RA では HAQ）及び CRP について、JIA を対象とした国内 M10-240 試験と RA を対象とした国内 M02-575 試験間で比較したところ、表 15 のとおり、いずれの項目においても JIA と RA で類似した成績であったこと、また、前述のとおり、血清中本薬濃度と ACR Pedi 反応率（RA では ACR 反応率）との関係についても、JIA と RA での類似性が示唆されたこと（「(i) 臨床薬理試験成績の概要＜審査の概略＞ (2)」の項参照）を説明した。

表 15　国内の JIA 対象試験と RA 対象試験における有効性（投与前後の変化量）の比較

	JIA M10-240 試験（投与 16 週時）		RA M02-575 試験（投与 24 週時）
	MTX 併用	MTX 非併用	MTX 非併用
圧痛関節数	(10.0±8.88) -4.3±7.54	(11.4±12.68) -9.0±11.09	(24.4±10.7) -10.7±12.3
腫脹関節数	(10.2±4.71) -6.8±6.11	(13.0±8.28) -9.8±6.57	(19.1±7.3) -8.2±8.8
医師による疾患活動性評価（VAS、mm）	(56.5±18.49) -32.3±25.32	(58.6±25.83) -48.0±23.63	(76.2±14.7) -30.3±24.8
患者による疾患活動性評価（VAS、mm）	(44.6±24.84) -20.1±24.92	(48.6±34.20) -33.1±22.95	(71.2±19.7) -19.9±31.0
CHAQ/HAQ	(0.8±0.79) -0.2±0.48	(0.7±1.11) -0.3±0.39	(1.6±0.7) -0.2±0.6
CRP（mg/dL）	(1.0±1.32) -0.5±1.38	(3.6±3.86) -1.9±2.14	(6.5±4.4) -1.6±4.1

平均値±標準偏差、括弧内の値はベースライン値。

機構は、国内臨床試験は非盲検非対照で実施されているものの、主要評価項目である ACR Pedi 30 反応率おいて高い改善率が示されていること、また、海外試験成績及び類似疾患である RA での試験成績も勘案した上で、日本人 JIA 患者における本剤の有効性は認め得ると判断した。

2）本剤の適用対象について

機構は、JIA に対する本剤の国内外臨床試験では ACR の病型分類に基づき被験者が組み入れられているが、最近では国際リウマチ学会（ILAR）の病型分類が広く認識されていることを踏まえ、ILAR の病型分類に基づき、本剤の適応対象と考え得る病型を説明するよう求めた。

申請者は、ACR の病型分類及び ILAR の病型分類の要約は表 16 のとおりであり、ACR の病型分類は、疾患の発症初期 6 ヵ月の病態を反映しているのに対し、ILAR の病型分類は、発症初期に加えてその後の病態経過も含まれている点が異なるが、ACR の病型分類における全身発症型、少関節発症型及び多関節発症型は、ILAR の病型分類のそれぞれ全身型関節炎、少関節炎（持続型及び進展型）及び多関節炎（RF 陰性及び RF 陽性）に相当すると考えることを説明した。その上で、国内外で実施した本剤の臨床試験では、NSAIDs 及び MTX 等の既存治療で疾患活動性のコントロールが困難であり、ACR 分類基準の発症病型にかかわらず、試験登録時及び初回投与直前の関節評価で、変形によらない腫脹関節数 5 ヵ所以上かつ圧痛・他動運動痛を伴う可動域制限関節数 3 ヵ所以上の多関節に活動性を有する患者を対象とし、全身発症型と診断された患者では全身発症型の徴候を認めない患者としたことから、本剤の適応対象となる病型は、ILAR の分類基準では①全身型関節炎（全身症状が安定し多関節炎が主症状のもの）、②少関節炎（進展型）、③多関節炎（RF 陰性）及び④多関節炎（RF 陽性）が該当するものと考える旨を説明した。

表 16　ACR の病型分類及び ILAR の病型分類の要約

ACR		ILAR	
病型分類	病型分類基準の要約	病型分類	病型分類基準の要約
全身発症型	持続する間欠熱（39.5℃以上の間欠熱が連日認められる）を伴う関節炎。	全身型関節炎	2 週間以上持続する弛張熱を伴い、次の項目の 1 つ以上の症候を伴う関節炎。 1) 一過性の紅斑 2) 全身のリンパ節腫脹 3) 肝腫大又は脾腫大 4) 漿膜炎
少関節発症型	発症 6 ヵ月以内に関節炎が 4 ヵ所以下の関節に限局するもの。	少関節炎	発症 6 ヵ月以内に 1~4 ヵ所の関節に限局する関節炎。 (a) 持続型：全経過を通して 4 関節以下の関節炎。 (b) 進展型:発症 6 ヵ月以降に 5 関節以上に関節炎がみられる。
多関節発症型	発症 6 ヵ月以内に関節炎が 5 ヵ所以上の関節に認められるもの。	多関節型（RF 陰性）	発症 6 ヵ月以内に 5 ヵ所以上に関節炎が及ぶ型で、リウマトイド因子が陰性。
		多関節型（RF 陽性）	発症 6 ヵ月以内に 5 ヵ所以上に関節炎が及ぶ型で、リウマトイド因子が 3 ヵ月以上の間隔で測定して 2 回以上陽性を示す型。
		乾癬関連関節炎	以下のいずれか。 1) 乾癬を伴った関節炎。 2) 少なくとも次の 2 項目以上を伴う例。 (a) 指関節炎。 (b) 爪の変形。 (c) 1、2 親等以内に乾癬の例がいること。
		付着部炎関連関節炎	次のいずれか。 1) 関節炎と付着部炎。 2) 関節炎または付着部炎で、少なくとも以下の 2 項目以上を伴う例。 (a) 仙腸関節の圧痛または炎症性の脊椎の疼痛。 (b) HLA-B27 陽性。 (c) 1、2 親等以内に HLA-B27 関連疾患患者がいる例。 (d) しばしば眼痛、発赤、羞明を伴う前部ぶどう膜炎。 (e) 8 歳以上で関節炎を発症した男児。
		その他	6 週間以上持続する小児期の原因不明の関節炎。

機構は、本剤の適応対象を上記 4 病型とすることは妥当であると判断するが、全身症状を伴う全身発症型の患者に対する本剤の有効性及び安全性については検討されていないことから、医療現場において本剤の適応対象が明確に判断できるよう、添付文書に、「全身型若年性特発性関節炎については、全身症状に対する有効性及び安全性が確立していないため、全身症状が安定し、多関節炎が主症状の場合に投与する」旨を記載し、注意喚起する必要があると考える。

なお、国内外の臨床試験に組み入れられた各発症病型の症例数は限られていること、特に全身発症型 JIA については、サイトカインプロファイルが多関節発症型とは若干異なり、多関節炎を主症状とする場合であっても必ずしも他の病型と同一の病態とは言えず、本剤に対する反応性が異なる可能性も否定できないと考えられることから、製造販売後調査において各病型と本剤の有効性及び安全性との関係をさらに検討する必要があると考える。

また、JIA に係る効能・効果を有するトシリズマブ、エタネルセプトと本剤との比較データは得られておらず、各剤の位置付けは明らかにされていないことから、今後、各剤を相互に切り替えた際の有効性及び安全性データ等も収集し、関連学会等の協力も得た上で、医療現場に対し各剤の使い分け等に関する情報を提供できるよう検討することが望ましいと考える。

3）MTX との併用について

機構は、MTX との併用又は非併用時の有効性及び安全性について説明するよう求めた。

申請者は、海外 DE038 試験において、MTX 併用例と非併用例の ACR Pedi 反応率を比較したところ、

MTX 併用の有無で無作為割り付けを行っていないため解釈には注意が必要であるものの、非盲検導入期における投与 16 週時の ACR Pedi 30、50 及び 70 反応率（NRI）は、いずれも MTX 併用例（それぞれ 94.1、90.6 及び 70.6%）が MTX 非併用例（それぞれ 74.4、64.0 及び 46.5%）に比較して高い結果であり、その原因として、① 非盲検導入期におけるベースラインの疾患活動性がすべての項目において MTX 非併用例に比べて MTX 併用例で低かったこと、② 非盲検導入期における AAA 発現率が MTX 併用例（5.8%）において非併用例（17.4%）と比べて低かったことが影響を及ぼした可能性が考えられること、また、RA では、抗 TNF 製剤と MTX との併用における有効性は、抗 TNF 製剤の単独使用よりも優れていることが確認されていることも踏まえると、JIA においても MTX 併用の方が高い有効性を示す可能性があると考えられることを説明した。また、安全性については、MTX 併用例においては MTX が原因と考えられる肝機能障害が MTX 非併用例と比べて多かったものの（MTX 併用例 18.8%、非併用例 2.3%）、この傾向は成人 RA の場合と同様（海外 DE013 試験におけるアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及び肝機能検査異常の発現率：MTX 併用例 7.8 及び 7.8%、非併用例 2.6 及び 2.2%）であり、その他は試験期間を通じて MTX 併用例と非併用例で大きな違いは認められず、肝機能障害を除けば安全性に明らかな違いはないと考えられたことを説明し、以上を勘案すると本剤と MTX の併用の方が MTX 非併用に比べ有用性が高いと考えられる旨を説明した。（国内 M10-240 試験については、組み入れられた症例数が 25 例と少ないため、MTX 併用と非併用の比較は行われていない。）

機構は、現時点で得られているデータからは本剤単独投与よりも MTX 併用により効果が高まる可能性が示唆されているものの、臨床試験で検討された症例数は MTX 併用例、非併用例ともに限られており、MTX 併用の臨床的意義を結論付けることは困難と考えることから、製造販売後調査において、MTX が本剤の安全性及び有効性に与える影響について引き続き検討し、医療現場に適切に情報提供すべきと考える。

（2）用法・用量について

申請者は、国内外臨床試験における用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

JIA 患者における用量は、成人 RA 患者と同様の血清中本薬濃度が得られるよう設定しており、PPK 解析において AAA が検出されなかった成人被験者（成人 RA 患者）の CL/F の中央値（約 17 mL/h）から本剤の第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験に参加した標準的な成人被験者（成人 RA 患者）での定常状態における血清中本薬濃度の平均値は 7 μg/mL と算出され、平均血清中本薬濃度 7 μg/mL を実現するための小児患者に対する本剤投与量は、BSA あたり約 24 mg/m^2 の隔週投与と算出されたことから、海外 DE038 試験における本剤の用法・用量は、BSA あたり 24 mg/m^2（最大 40 mg まで）の隔週皮下投与とした。しかしながら、本剤を BSA に基づいた用法で用いた場合には、① 患児又は保護者による自己注射では、患児又は保護者が残薬を使用する可能性があり、その場合は感染症に対するリスクが増加する可能性があること、② 患児又は保護者が投与量を計算し、正確な用量をバイアルから注射用シリンジに吸引しなければならないため、誤投与のリスクがあること等が懸念されたため、プレフィルドシリンジを用いた本剤の固定用量での投与を検討することとした。非盲検導入期における薬物動態データを用いてシミュレーションを実施した結果、体重 30 kg 未満の被験者では 20 mg の隔週投与、30 kg 以上の被験者では 40 mg の隔週投与の条件において BSA に基づく用量と概ね類似した血清中本薬濃度を示すと推測されたため、DE038 試験の継続投与期において BSA に基づいた用量から当該条件の固定用量に変更して有効性及び安全性を検討

した。その結果、固定用量に変更しても有効性は維持され（＜提出された資料の概略＞表6参照）、安全性もBSAに基づく用量投与時と固定用量投与時で類似していたことから、国内試験における用法・用量は、DE038試験の継続投与期と同条件の固定用量と設定することとした。

機構は、日本人成人RA患者とJIA患児における血清中本薬濃度の比較に基づき、日本人JIA患児における用量設定の妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、成人RA患者において、MTXの併用により本薬のクリアランスが低下することが示されていることから、血清中本薬濃度はMTX併用の有無で分けて比較すべきと考えるが、日本人成人RA患者（M02-575 試験）において得られている血清中本薬濃度は本薬単独投与時の成績のみであるため、MTX併用における日本人成人RA患者とJIA患児の血清中本薬濃度を比較することはできないこと、一方、日本人JIA患児（M10-240 試験）におけるMTX 非併用は25例中5 例のみであったことから、MTX 非併用における日本人成人RA 患者とJIA 患児の血清中本薬濃度を比較することも困難であることを説明した。しかしながら、① 欧米人被験者において、JIA患児（DE038試験）とRA患者（DE009及びDE011試験）の薬物動態パラメータ（体重補正したCL/FとV/Fのpost-hoc推定値）がMTX併用及び非併用いずれにおいても類似していたこと、② 日本人JIA患児と欧米人JIA患児における血清中本薬濃度のシミュレーション結果はほぼ重なりあっていたこと、③ AAAの有無で層別したときの薬物動態プロファイルが、日本人RA患者と欧米人RA患者でほぼ類似していたこと等を踏まえると、外国人RA患者の血清中本薬濃度に基づき設定された用法・用量で日本人JIA患児においても日本人成人RA患者と同程度の血清中本薬トラフ濃度が得られると推測できることから、当該用法・用量は、日本人 JIA 患児に対しても妥当と考える旨を説明した。

機構は、国内M10-240試験において、本剤20 mg投与時の血清中本薬濃度は40 mg投与時よりも低値であったことから（(i) 臨床薬理試験成績の概要 ＜提出された資料の概略＞表1参照）、40 mg投与時に比べ20 mg投与時の有効性が劣ることはないか説明するよう求めた。

申請者は、国内M10-240試験及び海外DE038試験の継続投与FD期における、体重別のACR Pedi 30反応率の推移は表17及び表18のとおりであり、国内外ともに体重30 kg未満（本剤20 mg投与）と30 kg以上（本剤40 mg投与）で同程度であったこと、またACR Pedi 50、70及び90反応率について比較した場合にも両者間で大きな相違は認められなかったことを説明した。

表17　国内M10-240試験における体重別のACR Pedi 30反応率の推移

	MTX併用		MTX非併用	
	<30 kg	=>30 kg	<30 kg	=>30 kg
8週時	83.3 (5/6)	69.2 (9/13)	100.0 (2/2)	100.0 (3/3)
16週時	100.0 (6/6)	92.3 (12/13)	100.0 (2/2)	100.0 (3/3)
24週時	100.0 (6/6)	84.6 (11/13)	50.0 (1/2)	100.0 (3/3)
36週時	100.0 (6/6)	84.6 (11/13)	100.0 (2/2)	100.0 (3/3)
48週時	100.0 (6/6)	83.3 (10/12)	100.0 (2/2)	100.0 (3/3)
60週時	83.3 (5/6)	100.0 (11/11)	100.0 (2/2)	100.0 (3/3)

%（例数）、ベースラインの体重により分類。欠測値の補完なし。

表 18　海外 DE038 試験の継続投与 FD 期における体重別の ACR Pedi 30 反応率の推移

	MTX 併用		MTX 非併用	
	<30 kg	=>30 kg	<30 kg	=>30 kg
16 週時	83.3 (5/6)	97.9 (46/47)	100.0 (6/6)	94.6 (35/37)
48 週時	100.0 (5/5)	91.3 (42/46)	100.0 (4/4)	100.0 (36/36)
96 週時	100.0 (4/4)	90.2 (37/41)	100.0 (3/3)	100.0 (31/31)
128 週時	100.0 (4/4)	97.0 (32/33)	100.0 (3/3)	100.0 (23/23)
144 週時	100.0 (3/3)	96.2 (25/26)	100.0 (1/1)	100.0 (19/19)
176 週時	100.0 (2/2)	95.7 (22/23)	100.0 (1/1)	100.0 (12/12)

%（例数）、継続投与 FD 期のベースライン（0 週時）の体重により分類。欠測値の補完なし。

機構は、本剤使用中に体重が 30 kg 未満から 30 kg 以上に増加した患児では、投与量が 20 mg から 40 mg に直ちに倍増されることとなるため、国内外臨床試験における増量例のデータを個別に提示しながら、増量時の安全性、有効性等について説明するよう求めた。

申請者は、国内 M10-240 試験において体重増加のため 20 mg から 40 mg に増量された症例は 25 例中 4 例であり、これらの増量例ではいずれも増量前より血清中本薬トラフ濃度が上昇し（増量 8 又は 12 週前、増量直前、増量 8 又は 12 週後値の順、00102 症例<AAA 発現例>：0、0、0 μg/mL、00503 症例：7.02、10.3、24.6 μg/mL、01301 症例：14.2、8.43、19.6 μg/mL、01401 症例：4.44、9.13、14.6 μg/mL）、有効性の改善又は維持が認められ、増量後に発現した有害事象はいずれも軽度であったこと、また、海外 DE038 試験においては継続投与 BSA 期から継続投与 FD 期への移行期に 2 例、継続投与 FD 期以降に 4 例が体重増加のため 20 mg から 40 mg に増量され、これらの症例における増量前後の血清中本薬トラフ濃度については十分なデータが得られていないものの、増量後の有効性は改善又は維持 3 例、ACR Pedi 30 未達のまま変化なし 1 例（AAA 発現例）、投与中止のため十分なデータなし 2 例であり、増量後に発現した有害事象は、若年性関節炎 1 件（重症度：高度、治験薬との因果関係：関連なし）を除きいずれも軽度であったことを説明し、国内外試験ともに増量前後で臨床上問題となる相違は認められていないことを説明した。

機構は、国内外試験において固定用量投与により有効性が示唆され、安全性においても臨床上特段の問題は認められていないこと、JIA 患児において示された血清中本薬トラフ濃度（国内 M10-240 試験：0～33.8 μg/mL、海外 DE038 試験：0～30.7 μg/mL）は、国内 M10-240 試験の体重増加による投与量倍増例も含め、成人 RA 患者での臨床試験で得られた血清中本薬トラフ濃度（国内 M02-575 試験：0～25.0 μg/mL、海外 DE011 試験：0～37.5 μg/mL）の範囲とほぼ同程度であったことから、JIA 患児に対する用法・用量を「体重 30 kg 未満の被験者では 20 mg の隔週投与、30 kg 以上の被験者では 40 mg の隔週投与」とすることに大きな問題はないと考える。しかしながら、国内臨床試験で検討された症例数は 25 例のみであり、体重増加により本剤を倍増した症例も 4 例のみと非常に限られていることから、製造販売後調査において、安全性及び有効性データに基づき当該用法・用量の妥当性を引き続き慎重に検討する必要があると考える。

さらに機構は、国内試験においては体重 15 kg 以下、6 歳以下の JIA 患児は組み入れられていないことから、年少小児における海外での使用成績等を踏まえ、当該患児に申請用法・用量で本剤を投与した場合のリスク・ベネフィットバランスについて説明するよう求めた。

申請者は、海外 DE038 試験において、6 歳以下の患児は 171 例中 18 例、体重 15 kg 以下の患児は 171 例中 3 例（いずれも 6 歳以下）であったが、人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性、非盲検導

入期の ACR Pedi 30、50、70、90 反応率（NRI）（6 歳以下の患児における投与 16 週値：88.9%、83.3%、72.2%、50.0%）、継続投与 FD 期 176 週までの安全性プロファイル（表 19）に 6 歳以下の患児とすべての患児との間で大きな違いは認められなかったこと、また、定常状態における血清中本薬濃度のトラフ値（6 歳以下：MTX 併用例 10.7±9.1 μg/mL、非併用量 7.5±5.8 μg/mL、6 歳超：MTX 併用例 9.6±5.1 μg/mL、非併用量 5.2±5.6 μg/mL<平均値±標準偏差>）及び AAA 発現率（6 歳以下：MTX 併用例 0%、非併用量 36.4%、6 歳超：MTX 併用例 6.4%、非併用量 24.0%）は、6 歳以下と 6 歳超の JIA 患児で大きな違いは認められなかったことから、体重 15 kg 以下又は 6 歳以下の JIA 患児における本剤のリスク・ベネフィットバランスは、6 歳超のそれと類似していると考える旨を説明した。しかしながら、体重 15 kg 以下又 6 歳以下の JIA 患児での投与経験は限られていることから、本剤の投与の可否については、医師と患児の家族が合併症、既往歴等のリスクファクター、疾患の重症度、疾患の経過等を考慮して患児ごとに決定する必要があると考えており、本剤の製造販売後においても当該患児における有効性・安全性データ等を集積し、医療現場に情報提供する予定であることを説明した。

機構は、医療現場においては体重 15 kg 以下又は 6 歳以下の JIA 患児に対しても本剤が投与されることが想定されること、一方、当該患児に対し申請用法・用量と同様の固定用量で投与された場合には、より高体重の患児に比べ血清中本薬濃度は高濃度で推移すると予測されることから、製造販売後調査において、体重 15 kg 以下又は 6 歳以下の患児に対する投与時の情報も積極的に収集し、低年齢又は低体重患児における用法・用量を今後さらに検討する必要があると考える。

表 19　海外 DE038 試験における体重 15 kg 以下又は 6 歳以下及び全患児の安全性の概要（継続投与 FD 期の投与 176 週まで）

	体重 15kg 以下又は 6 歳以下			全患児		
	MTX 併用 N=7	MTX 非併用 N=11	合計 N=18	MTX 併用 N=85	MTX 非併用 N=86	合計 N=171
有害事象	7 (100)	10 (90.9)	17 (94.4)	84 (98.8)	83 (96.5)	167 (97.7)
治験薬との因果関係「多分関連あり」以上の有害事象	5 (71.4)	7 (63.6)	12 (66.7)	69 (81.2)	67 (77.9)	136 (79.5)
高度の有害事象	2 (28.6)	1 (9.1)	3 (16.7)	19 (22.4)	12 (14.0)	31 (18.1)
重篤な有害事象	2 (28.6)	1 (9.1)	3 (16.7)	22 (25.9)	24 (27.9)	46 (26.9)
中止に至った有害事象	1 (14.3)	0	1 (5.6)	5 (5.9)	11 (12.8)	16 (9.4)
感染症	7 (100)	9 (81.8)	16 (88.9)	71 (83.5)	64 (74.4)	135 (78.9)
重篤な感染症	0	1 (9.1)	1 (5.6)	6 (7.1)	5 (5.8)	11 (6.4)
悪性腫瘍	0	0	0	0	0	0
注射部位反応	2 (28.6)	4 (36.4)	6 (33.3)	40 (47.1)	43 (50.0)	83 (48.5)
結核を含まない日和見感染症	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)
結核	0	0	0	0	0	0
うっ血性心不全	0	0	0	0	0	0
脱髄疾患	0	0	0	0	0	0
肝機能障害	3 (42.9)	0	3 (16.7)	16 (18.8)	2 (2.3)	18 (10.5)
アレルギー反応	1 (14.3)	1 (9.1)	2 (11.1)	5 (5.9)	5 (5.8)	10 (5.8)
ループス様症候群	0	0	0	0	0	0
血液障害	0	0	0	4 (4.7)	3 (3.5)	7 (4.1)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0	0

例数（%）

(3) 安全性について

機構は、JIA 患児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 等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、国内外臨床試験における JIA 患児、RA 患者の安全性データの要約は表 20 及び表 21 のとおりであり、感染症及び注射部位反応については JIA 患児を対象とした試験で比較的高頻度で認められたが、感染症については、上気道感染、ウイルス感染、副鼻腔炎及び咽頭炎が RA に比べ JIA で高い発現率を示したものの、これらは一般的に小児で多い感染症であり、重篤な感染症の発現率には JIA と RA で差は認められなかったこと、さらに海外 DE038 試験における発現状況を年齢層別に検討した場合には感染症及び重篤な感染症ともに年齢層による相違は認められなかったこと（表 22）、また、注射部位反応については、ほとんどが軽度で、投与中止に至った事象は認められなかったことなどから、JIA 患児における安全性プロファイルは RA 患者と大きな差はないと考える旨を説明した。しかしながら、国内及び海外で実施された JIA の臨床試験では症例数が RA と比べて少ないため、製造販売後の調査においてさらなる安全性上のデータ収集が必要と考える旨を説明した。

表 20　国内外臨床試験における有害事象の概要

	国内 JIA M10-240 試験 (25 例)	海外 JIA DE038 試験* (171 例)	国内 RA 全試験** (382 例)	海外 RA 全試験* (12456 例)
有害事象	25 (100)	167 (97.7)	376 (98.4)	9895 (79.4)
重篤な有害事象	6 (24.0)	44 (25.7)	162 (42.4)	2747 (22.1)
高度の有害事象	0	33 (19.3)	63 (16.5)	2607 (20.9)
死亡に至った有害事象	0	0	4 (1.0)	130 (1.0)
中止に至った有害事象	1 (4.0)	16 (9.4)	78 (20.4)	1558 (12.5)
治験薬との因果関係「多分関連あり」以上の有害事象	23 (92.0)	136 (79.5)	332 (86.9)	7087 (56.9)

例数（%）、*: 20■年 ■月■日カットオフ、**:本剤投与後最長約249週*カットオフ

表 21　国内外臨床試験における重要な有害事象

	国内 JIA M10-240 試験 (25 例)	海外 JIA DE038 試験* (171 例)	国内 RA 全試験** (382 例)	海外 RA 全試験* (12456 例)
感染症	21 (84.0)	135 (78.9)	290 (75.9)	5552 (44.6)
重篤な感染症	3 (12.0)	11 (6.4)	45 (11.8)	745 (6.0)
注射部位反応	6 (24.0)	83 (48.5)	136 (35.6)	1419 (11.4)
アレルギー反応	0	7 (4.1)	5 (1.3)	296 (2.4)
結核を含まない日和見感染症	0	1 (0.6)	7 (1.8)	175 (1.4)
結核	0	0	2 (0.5)	63 (0.5)
悪性腫瘍	0	0	11 (2.9)	348 (2.8)
うっ血性心不全	0	0	3 (0.8)	92 (0.7)
脱髄疾患	0	0	0	11 (<0.1)
肝機能障害	3 (12.0)	18 (10.5)	76 (19.9)	1317 (10.6)
ループス様反応	0	0	1 (0.3)	39 (0.3)
血液障害	0	7 (4.1)	1 (0.3)	156 (1.3)

例数（%）、*: 20■年 ■月■日カットオフ、**:本剤投与後最長約249週*カットオフ

表 22　RA 患者及び JIA 患児における感染症の発現状況（20■年 ■月■日時点）

	RA 国内外全試験	JIA 国内外全試験			
	N=12838 人年=22179.6	4～8 歳 N=40 人年=129.3	9～12 歳 N=66 人年=179.1	13～18 歳 N=90 人年=272.6	合計 N=196 人年=581.0
有害事象	111934 (504.7) *	675 (522.1)	1160 (647.7)	1441 (528.6)	3276 (563.9)
重篤な有害事象	6030 (26.9) *	11 (8.5)	21 (11.7)	38 (13.9)	70 (12.0)
感染症	21138 (95.3)	209 (161.7)	240 (134.0)	336 (123.3)	785 (135.1)
重篤な感染症	1051 (4.7)	2 (1.5)	5 (2.8)	5 (1.8)	12 (2.1)
日和見感染症	229 (1.0)	0	0	1 (0.4) **	1 (0.2)

件数（件/100 人年）、*: M02-498 試験を除く、**: 口腔カンジダ症

また申請者は、本剤の海外市販開始から　　7年*　　の間の市販後の自発報告（医療従事者及び患者）、レジストリー試験、臨床試験、市販後調査、文献、当局の依頼に基づく非自発的報告における有

*新薬承認情報提供時に置き換え

害事象の発現状況を比較したところ、抗 TNF 製剤で知られている重要な有害事象の適応症別の割合は表 23 のとおりであり、小児患者でリスクが低いとされている悪性腫瘍及びうっ血性心不全については他の適応症と比べ JIA では報告が少なく、その他の有害事象については他の適応症とほぼ同様の傾向を示していることから、JIA 患児における本剤の安全性プロファイルは、他の適応症で周知の安全性プロファイルと一致していると考えられる旨を説明した。

表 23　海外市販後における重要な有害事象の適応症別発現状況

	JIA	RA	乾癬	関節症性乾癬	クローン病	AS
死亡	7 (1.1)	1607 (2.9)	55 (0.9)	40 (0.5)	76 (0.5)	33 (0.7)
感染症及び寄生虫	133 (20.7)	13137 (23.4)	995 (15.5)	1335 (18.3)	2841 (17.4)	926 (20.1)
結核	5 (0.8)	519 (0.9)	57 (0.9)	55 (0.8)	50 (0.3)	64 (1.4)
良性、悪性及び詳細不明の新生物	8 (1.2)	2176 (3.9)	198 (3.1)	181 (2.5)	225 (1.4)	142 (3.1)
注射部位反応	164 (25.5)	9857 (17.6)	1283 (20.1)	1654 (22.6)	3433 (21.0)	820 (17.8)
うっ血性心不全	8 (1.2)	2003 (3.6)	188 (2.9)	237 (3.2)	349 (2.1)	112 (2.4)
脱髄疾患	0	107 (0.2)	15 (0.2)	26 (0.4)	47 (0.3)	20 (0.4)
ループス様症候群	2 (0.3)	54 (0.1)	11 (0.2)	6 (0.1)	26 (0.2)	4 (0.1)
総報告数	642	56050	6399	7315	16329	4602

報告数（%）

機構は、上記の回答及び提出された資料から、現時点では、JIA 患児における本剤の安全性プロファイルは他の既承認疾患と大きく異なる傾向は示唆されていないと考える。しかしながら、国内臨床試験で検討された症例数は非常に少なく、海外においても市販後も含め JIA 患児に対する本剤の使用経験は限られていること、また、JIA では既承認疾患と異なり小児が主な適応対象であり、臓器や免疫機能の未発達な小児においては感染症等の有害事象の発現傾向や有害事象の種類が成人とは異なる可能性も否定できないと思われることから、本剤の投与に際しては、既知の副作用の発現に留意することは当然ながら、JIA 患児特有の有害事象の発現にも十分に留意し、注意深く患者の状態を観察することが重要であり、製造販売後には投与患者全例を対象とする使用成績調査を実施し、JIA 患児における安全性プロファイルをさらに把握できるよう、可能な限り情報を集積する必要があると考える。

(4) 自己注射について

機構は、本剤の投与に際しては自己注射（保護者又は患児本人による投与）も想定されることから、医師投与、保護者投与、患児本人投与別で安全性及び有効性に差異が認められないか、説明するよう求めた。

申請者は、国内 M10-240 試験では、投与 2 週時以降は医師、保護者又は患児本人が投与を行うこととされ、投与者（投与 60 週時までで最も投与回数の多い投与者）の状況は表 24 のとおりであり、患児本人投与の 9 例は、小児の中でも比較的年齢の高い被験者（15 歳 2 例、16 歳 2 例、17 歳 5 例）であったことを説明した。その上で、投与者（投与 60 週時までで最も投与回数の多い投与者）別の有効性（ACR Pedi 反応率の推移）及び安全性の概要（表 25）については、各部分集団の例数が少ないものの、いずれも異なる傾向はなく、また、注射部位反応については全 6 例の発現のうち、発現時の投与者は医師が 3 例、保護者が 2 例、患児本人が 1 例であり、保護者又は患児本人投与時に偏る傾向はなかったことなどから、投与者による安全性及び有効性の差異はないと考える旨を説明した。

表 24　M10-240 試験における投与者別の被験者数

	医師	保護者	患児本人	医師/保護者/患児
MTX 併用（20 例）	6 (30.0)	6 (30.0)	7 (35.0)	1 (5.0)
MTX 非併用（5 例）	1 (20.0)	2 (40.0)	2 (40.0)	0
合計（25 例）	7 (28.0)	8 (32.0)	9 (36.0)	1 (4.0)

例数（%）、投与者が複数の場合、最も投与回数の多い投与者で集計し、投与回数が同数の場合は、医師/保護者/患児で集計した。

表 25　M10-240 試験における投与者別の有害事象の概要

	医師	保護者	患児本人
有害事象	7 (100)	8 (100)	9 (100)
治験薬との因果関係「多分関連あり」以上の有害事象	7 (100)	6 (75.0)	9 (100)
重篤な有害事象	1 (14.3)	2 (25.0)	3 (33.3)
中止に至った有害事象	0	0	1 (11.1)
感染症	7 (100)	6 (75.0)	8 (88.9)
重篤な感染症	0	1 (12.5)	2 (22.2)

例数（%）、医師/保護者/患児本人の分類は 1 例のみのため記載せず。

また申請者は、患児本人及び保護者による自己注射に関しては、自己注射が確実にできることを医師が確認した患児及び保護者においてのみ、医師の管理指導のもとで実施することとし、自己注射の条件を満たす患児及びその保護者に対する安全対策として、既承認の RA 等で用いている資材を患児本人が理解できるよう必要に応じて一部改変して提供すること、また、患児及び保護者向けの資材おいて、本剤投与による危険性と対処法について患児本人が理解できない場合には、患児本人による自己注射へ移行しないよう平易な表現で注意喚起することを予定している旨を併せて説明した。

機構は、国内試験において JIA 患児における患児本人投与、保護者投与に関する特段の問題は示唆されていないと考えるものの、国内における自己注射の経験は限られており、製造販売後調査において引き続き慎重に検討する必要があると考える。

(5) 本剤の使用医師について

機構は、国内の小児リウマチ専門医は少数であり、また地域的偏在もあることを考慮すると、本剤の使用に際しては、専門医による本剤使用医師への JIA の診断・治療等に係る指導、支援体制を構築することが重要と考えることから、現時点で想定している対応について説明するよう求めた。

申請者は、本剤は 2 週間に 1 回の皮下投与であり、在宅自己投与も可能と考えているが、患児の多くが就学期にあることを考慮すると、専門医のみでの治療では患児及びその保護者の通院の負担が大きいと考えられるため、本剤による治療及び患児の管理については、専門医又は居住地域の医師が専門医と連携して行うことが現実的であると考えることを説明した。その上で、予定している製造販売後調査における医師要件の一つとして「本剤による JIA の治療経験がある医師による教育を受けた医師」を設定すること、また、専門医と連携して JIA 治療に当たる医師を対象に、JIA の診断、治療、管理方法及び本剤の特性・使用方法等に関する指導や救急時の支援体制等を構築することを目的とした教育研修会を日本小児リウマチ学会の協力を得て開催する予定であることを説明した。

機構は、申請者の対応は概ね妥当なものと考えるが、本剤の適正使用に当たっては、使用医師に対する適切な専門的トレーニングの内容とその実効性の担保が重要な要件となることから、関連学会等の協力のもと、トレーニング方法、小児リウマチ専門医との連携方法等を含む、使用医師への支援体制を早

急に整備する必要があると考える。また、関節炎増悪の場合に JIA の悪化であるのか化膿性関節炎等の副作用であるのか等、専門医の判断が必要となる場合も予想されることから、本剤の導入時や初期治療のみならず、常に密な連携を保つ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を実施し、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は支障ないものと判断した。

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（5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の実施医療機関において、治験実施計画書からの逸脱（胸部 X 線検査（側面像）未実施）が認められた。治験依頼者において、上記の治験実施計画書からの逸脱に関し、モニタリングで適切に把握していない事例が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、全体としては治験が GCP に従って行われたと判断されたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、既存治療で効果不十分な多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎に対する本剤の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。既存治療で効果不十分な多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患児に対し、本剤は新たな抗 TNF 製剤による治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考える。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、本剤投与前に患児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、若年性特発性関節炎患児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。

審査報告（2）

平成23年5月16日

Ⅰ．申請品目

［販　売　名］	①ヒュミラ皮下注40 mgシリンジ0.8 mL、②同皮下注20 mgシリンジ0.4 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22年8月27日

Ⅱ．審査内容

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

専門協議では、審査報告（1）に記載した機構の判断は支持され、下記の点については追加で検討し、必要な対応を行った。

（1）製造販売後調査等について

機構は、本申請については臨床試験において検討された症例数が少なく、感染症等の重篤な副作用が発現する可能性が考えられることから、未知の事象も含め若年性特発性関節炎患児の安全性プロファイルをさらに把握できるよう、製造販売後に一定の症例数に達するまでは投与症例全例を対象とした使用成績調査を実施すべきと判断し、具体的な調査計画を立案するよう申請者に求めた。

申請者は、① 感染症、結核、悪性腫瘍、投与部位反応、自己免疫疾患、汎血球減少、脱髄疾患、うっ血性心不全、間質性肺炎の発現状況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すること、② 若年性特発性関節炎の病型分類別、メトトレキサート併用の有無別、体重増加による増量時、自己投与時、低年齢又は低体重児等における安全性及び有効性についても情報を収集すること、③ 観察期間は24週間とし、悪性腫瘍の発現について情報を収集するため、投与開始2年後までの追跡調査も行うことなどを説明した。

機構は、本調査を速やかに実施し、得られた結果について、適切に臨床現場に情報提供する必要があると考える。

Ⅲ．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た上で、以下の効能・効果及び用法・用量のもとで、本申請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、関節リウマチに係る再審査期間が平成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。また、20 mg/0.4 mL製剤は劇薬に該当し、生物由来製品に該当すると判断する。

［効能・効果］　①

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

強直性脊椎炎

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

中等症又は重症の活動期にあるクローン病の寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

②

既存治療で効果不十分な下記疾患

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

（下線部追加[13]）

［用法・用量］　①

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80mgを皮下注射し、以後2週に1回、40mgを皮下注射する。なお、効果不十分な場合には1回80mgまで増量できる。

強直性脊椎炎

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。

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

通常、アダリムマブ（遺伝子組換え）として、体重15 kg以上30 kg未満の場合は20 mgを、体重30 kg以上の場合は40 mgを2週に1回、皮下注射する。

クローン病

通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に160 mgを、初回投与2週間後に80 mgを皮下注射する。初回投与4週間後以降は、40 mgを2週に1回、皮下注射する。

②

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

[13] 点線部については、製造販売承認事項一部変更承認（平成22年10月27日）に伴い、追記された。

通常、アダリムマブ（遺伝子組換え）として、体重 15 kg 以上 30 kg 未満の場合は 20 mg を、体重 30 kg 以上の場合は 40 mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。

（下線部追加[14]）

［承認条件］

関節リウマチ[15]

1）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。

2）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。

強直性脊椎炎

国内での治験症例が極めて限られていることから、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、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、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。

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

国内での治験症例が極めて限られていることから、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、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、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。

クローン病

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[16]）

---

[14] 点線部については、製造販売承認事項一部変更承認（平成 22 年 10 月 27 日）に伴い、追記された。

[15] 関節リウマチの承認条件「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。」については、平成 22 年 10 月に解除されている（平成 22 年 10 月 27 日厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡）

[16] 点線部については、製造販売承認事項一部変更承認（平成 22 年 10 月 27 日）に伴い、追記された。