

審査報告書

平成 24 年 7 月 12 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 23 年 9 月 26 日
[剤形・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
[特記事項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第四部

審査結果

平成 24 年 7 月 12 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 23 年 9 月 26 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の関節リウマチ患者における関節の構造的損傷の進展防止についての有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・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] 関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）
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）
(取消線部削除、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 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。
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 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。
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。

また、提出された国内臨床試験（5.3.5.1-1, 2 : M06-859 試験）成績から、本剤の承認条件「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。」の内容について確認できたものとする。

審査報告 (1)

平成 24 年 6 月 8 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 23 年 9 月 26 日
[剤形・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]	<u>関節リウマチ (関節の構造的損傷の防止を含む)</u> 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) <p style="text-align: right;">(取消線部削除、下線部追加)</p>
[申請時用法・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 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。 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 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。 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。

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。

なお、今回の申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」及び「非臨床に関する資料」は提出されていない。

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）、2011 年 7 月に若年性特発性関節炎に係る効能・効果で承認されている。

海外においては、2012 年 4 月現在、RA の適応では 89 カ国で承認されており、RA に係る「関節の構造的損傷の防止」の効能・効果については、2005 年 8 月に欧州で、2005 年 10 月に米国で承認されたのをはじめとして、2012 年 4 月現在までに 81 カ国で承認されている。また、本剤を第一選択薬としての使用は、2012 年 4 月現在までに 81 カ国で承認されている。

本邦における RA の初回申請時において、機構は、RA における関節痛等の症状の軽減に対する有効性は示されていると判断したものの、RA 治療の最終目的には関節痛の軽減のみならず関節の構造的損傷の進展防止効果も含まれることが認識されている状況を勘案し、生物製剤である本剤においては、リスク・ベネフィットバランスをより明確にできるよう、関節の構造的損傷の進展防止効果に対する有効性についても明らかにする必要があると判断し、本剤とメトトレキサート（MTX）の併用投与、本剤単独投与及び MTX 単独投与における関節の構造的損傷の進展防止効果を比較検討するための製造販売後臨床試験の実施を申請者に求め、「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。」との承認条件が付された。

当該承認条件を踏まえ、本邦において、RA 治療薬の第一選択薬として位置付けられている MTX の使用経験が無い RA 患者を対象に本剤と MTX の併用投与時の関節の構造的損傷の進展防止効果を検討する国内臨床試験が 2010 年 3 月より実施され、今般、当該臨床試験成績に基づき、RA の効能・効果に関節の構造的損傷の進展防止効果を追加し、かつ、既存治療で効果不十分な RA に限る旨の限定を削除する承認事項一部変更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>

評価資料として、日本人 RA 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（M06-859 試験）の薬物動態学的評価の成績（5.3.3.2-1～3）が提出された。血清中本薬濃度及び抗アダリムマブ抗体（AAA）は、酵素免疫測定法（ELISA 法）により測定された（血清中本薬濃度の定量下限：1 ng/mL）。なお、特に記載のない限り薬物動態パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示されている。

(1) 国内第Ⅲ相試験（5.3.3.2-1～3: M06-859 試験<2009 年 3 月～2011 年 8 月>）

日本人 RA 患者（334 例）を対象とした国内第Ⅲ相試験（M06-859 試験）において、171 例に MTX

(4~8 mg/週) 併用下で本剤 40 mg を隔週皮下投与したときの血清中本薬濃度 (トラフ値) が検討された。投与 8 週時以降 26 週時まで、血清中本薬濃度 (平均値) は 6~7 $\mu\text{g/mL}$ で推移し、投与 26 週時以降、非盲検下で本剤 40 mg (MTX 4~8 mg/週併用) を隔週皮下投与したとき、血清中本薬濃度 (平均値) は 7~9 $\mu\text{g/mL}$ で推移した。

MTX+本剤群における投与 26 週時までの AAA 陽性率は 19.3% (33/171 例) であった。投与 52 週時までの AAA 陽性率は、二重盲検期に MTX+本剤群に割り付けられた被験者では 21.6% (37/171 例) であった。MTX+本剤群における投与 26 週時の血清中本薬濃度は、AAA 陽性被験者で、 $0.10\pm 0.36 \mu\text{g/mL}$ 、AAA 陰性被験者で、 $8.72\pm 4.96 \mu\text{g/mL}$ であり、AAA 陽性被験者では低い値を示した。なお、症状が悪化し救済治療に移行した被験者¹では、血清中本薬濃度 (平均値) が $1.71\pm 2.78 \mu\text{g/mL}$ と低く、AAA 陽性率が 50.0% (7/14 例) と高い傾向が認められた。

MTX+本剤群 (171 例) における投与 26 週時のベースラインからの modified Total Sharp Score (mTSS) 変化量 (投与 26 週時の評価が得られた被験者を対象に集計) を AAA 発現の有無別に検討した結果、AAA 陰性被験者 (122 例) で、 0.66 ± 2.132 、AAA 陽性被験者 (26 例) で 5.37 ± 13.24 であり、AAA 陽性被験者において大きい傾向が認められた。また、投与 26 週時における ACR20/50/70 反応率 (投与 26 週時の評価が得られなかった被験者は非反応例として集計) は、AAA 陽性被験者では 54.5/36.4/24.2%、AAA 陰性被験者では 80.4/71.0/52.9% であり、AAA 陰性被験者において高い結果が認められた。

本試験 (MTX 併用下) の血清中本薬濃度について、日本人 RA 患者に MTX 非併用下で本剤 40 mg を隔週投与したとき (M02-575 試験) の結果と比較したところ、MTX 非併用下では $3.064 \mu\text{g/mL}$ (平均値、投与 24 週時) であったのに対し、MTX 併用下では $7.35 \mu\text{g/mL}$ (平均値、投与 26 週時) であり、約 2 倍の値を示した。また、AAA 陽性率については、MTX 非併用下 (M02-575 試験; 投与期間 24 週) では 44.0% (40/91 例)、MTX 併用下では 19.3% (33/171 例) であった。なお、初回申請時に提出された海外試験成績においては、外国人 RA 患者に本剤 40 mg を隔週投与したときの血清中本薬濃度 (投与 24 週時) は、MTX 非併用下 (DE011 試験) の $4.9\pm 4.0 \mu\text{g/mL}$ と比べ、MTX 併用下 (DE009 試験及び DE019 試験) では $7.92\pm 3.87 \mu\text{g/mL}$ 及び $9.33\pm 5.40 \mu\text{g/mL}$ と高く、AAA 陽性率については、MTX 非併用下 (DE011 試験; 投与期間 26 週) では 17.7% (20/113 例)、MTX 併用下 (DE009 試験; 投与期間 24 週及び DE019 試験; 投与期間 52 週) では 0% (0/63 例) 及び 1.1% (2/183 例) であった。

日本人 RA 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (M06-859 試験) より得られた、投与 26 週時までに本剤が 1 回以上投与され、定量可能な測定値を 1 つ以上有する被験者 (198 例、1215 点) の血清中本薬濃度データを用いて、非線形混合効果モデル (NONMEM) により PPK 解析が実施された。1 次吸収過程を有する 1-コンパートメントモデルを用いて、見かけのクリアランス (CL/F) に対する変動要因が検討された結果、「AAA 発現の有無」、「救済治療への移行の有無」及び「体重」の影響が認められた。AAA 発現の有無別の CL/F (推定値) は、AAA 陽性被験者では 39.03 mL/h であったのに対し、AAA 陰性被験者では 20.20 mL/h であり、約 1/2 の値を示した。また、最も軽い体重の被験者層 (31~47 kg) 及び最も重い体重の被験者層 (60~97 kg) における CL/F の中央値は、それぞれ 14.61 mL/h 及び 26.98 mL/h であった。

<審査の概略>

初回申請時には、海外試験において MTX 併用下では本剤単独投与時と比べ、血清中本薬濃度が高

¹ 治験薬投与開始 12 週、16 週又は 20 週時評価で、投与 0 週時と比較して圧痛関節数及び腫脹関節数が 20%以上増加した場合は、非盲検下での救済治療 (本剤 40 mg を隔週皮下投与) が実施可能と設定された。

く、AAA 陽性率が低い傾向が示されていたものの、日本人 RA 患者における MTX 併用下での薬物動態は検討されていなかったが、今回、日本人 RA 患者においても同様の傾向が認められることが確認された。しかしながら、MTX 併用下で本剤 40 mg を隔週皮下投与したときの AAA 陽性率は海外 DE009 試験及び DE019 試験において 0~1%であったのに対し、国内 M06-859 試験においては、約 20%程度と高い傾向がみられていることから、機構は、日本人 RA 患者では本剤単独投与時のみならず MTX 併用下においても AAA 発現に伴い効果が減弱する可能性について、今後更に検討する必要があると考える。

(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 RA 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (M06-859 試験<5.3.5.1-1>)、外国人 RA 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (DE013 試験<5.3.5.1-2>) の成績が提出された。

(1) 国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1 : M06-859 試験<2009年3月~2011年8月>)

罹患期間 2 年以下で、MTX 又はレフルノミドの投与歴が無い日本人活動性 RA 患者² (目標症例数 300 例<各群 150 例>) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、二重盲検期 (プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較) 及び非盲検継続投与期 (非盲検非対照) からなる臨床試験が実施された (薬物動態成績については、「(i) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照)。

二重盲検期の用法・用量は、MTX 併用下 (4~8 mg/週) において、本剤 40 mg 又はプラセボを隔週皮下投与することと設定され、投与期間は 26 週間とされた。26 週目以降 (非盲検継続投与期) は、全被験者に非盲検下で本剤 40 mg を 26 週間、隔週皮下投与することと設定された。なお、二重盲検期において、治験薬投与開始 12、16 又は 20 週時に、投与 0 週時 (投与直前) と比較して圧痛関節数及び腫脹関節数が 20%以上増加した場合には、非盲検下の救済治療 (本剤 40 mg を隔週皮下投与) が実施可能と設定された。

二重盲検期では、総投与症例 334 例 (MTX 群 163 例、MTX+本剤群 171 例) 全例が安全性解析対象及び FAS (Full Analysis Set) とされ、有効性解析対象とされた。非盲検継続投与期では、MTX 群の 8 例が救済治療又は非盲検期に移行せずに本治験を中止し、本剤の投与を 1 回も受けていないことから、二重盲検期 MTX 群完了例 127 例、二重盲検期 MTX+本剤群完了例 157 例、二重盲検期 MTX 群救済治療移行例 28 例、二重盲検期 MTX+本剤群救済治療移行例 14 例、合計 326 例が非盲検継続投与期に移行し、全例が安全性解析対象及び FAS とされた。

主要評価項目である投与 26 週時の modified Total Sharp Score (mTSS) のベースラインからの変化量 (26 週時の評価が得られた被験者が対象 : OC、以下、mTSS 変化量) は、表 1 のとおりであり、MTX 群と MTX+本剤群の対比較において、統計学的な有意差が認められ ($p<0.001$ 、Wilcoxon の順位和検定)、MTX 群に対する MTX+本剤群の優越性が検証された。また、副次評価項目である投与 26 週時に mTSS 変化量が 0.5 以下であった被験者の割合は、MTX 群で 40.6% (52/128 例)、MTX+本剤群で 66.2% (98/148 例) であり、投与 26 週時の ACR50 反応率は、MTX 群 38.7% (63/163 例)、MTX+本剤群 64.3% (110/171 例) であった。

² 主な選択基準 : 20 歳以上、3 剤以上の疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARDs) (MTX 及びレフルノミドを除く) 投与歴がないこと、腫脹関節数 8 以上及び疼痛関節数 10 以上、血沈 28 mm/hr 以上又は CRP1.5 mg/dL 以上、並びに 1 関節以上で骨びらん又はリウマトイド因子陽性。

表1 投与26週時のベースラインからのmTSS変化量（FAS、OC）

	MTX群 (128例)	MTX+本剤群 (148例)	p値
ベースライン	13.76 ± 16.13 9.50 (0.0, 107.5)	14.22 ± 25.58 6.75 (0.0, 186.0)	
投与26週時	16.14 ± 16.55 11.75 (0.0, 108.0)	15.70 ± 24.56 7.50 (0.0, 187.5)	
ベースラインからの変化量	2.38 ± 3.20 1.00 (-3.0, 16.5)	1.48 ± 6.07 0.00 (-4.0, 62.5)	<0.001

上段：平均値 ± 標準偏差 下段：中央値（範囲）
Wilcoxonの順位和検定

また、DMARD使用歴による部分集団解析において、投与26週時のmTSSのベースラインからの変化量は、DMARD使用歴がある被験者では、MTX群 2.14 ± 3.07 （65例）、MTX+本剤群 0.65 ± 2.94 （66例）（ $p < 0.001$ ）、使用歴がない被験者ではMTX群 2.62 ± 3.33 （63例）、MTX+本剤群 2.15 ± 7.67 （82例）（ $p < 0.001$ ）であった。投与26週時のACR50反応率は、DMARD使用歴がある被験者では、MTX群 37.9%（33/87例）、MTX+本剤群 62.2%（46/74例）（ $p = 0.003$ ）、使用歴がない被験者では、MTX群 39.5%（30/76例）、MTX+本剤群 66.0%（64/97例）（ $p < 0.001$ ）であった。

二重盲検期（投与26週時まで）の有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、MTX群 71.8%（117/163例）、MTX+本剤群 80.7%（138/171例）に認められ、主な事象（臨床検査値異常変動を含む）は、表2のとおりであった。死亡例は、MTX群で1例（間質性肺疾患）に認められ、治験薬との因果関係は多分関連ありと判断された。重篤な有害事象は、MTX群 2.5%（4例<急性心筋梗塞/ニューモシスティスジロヴェシ肺炎/間質性肺疾患、背部痛、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、各1例>）、MTX+本剤群 4.1%（7例<頭位性回転性めまい、感染性腸炎/胸膜炎、肺炎、骨盤骨折、尺骨骨折、顔面痙攣、中毒性皮疹、各1例>）に認められ、背部痛、関節リウマチ、急性心筋梗塞、骨盤骨折、尺骨骨折、顔面痙攣、頭位性回転性めまいについては、治験薬との因果関係が否定された。投与中止に至った有害事象は、MTX群 3.7%（6例<関節リウマチ3例、全身性エリテマトーデス/うっ血性心不全、汎血球減少症、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎/間質性肺疾患、各1例>）、MTX+本剤群 4.1%（7例<中毒性皮疹2例、白血球数減少、アレルギー性咳嗽、蓄膿、間質性肺疾患、感染性腸炎/胸膜炎、各1例>）に認められ、MTX+本剤群については、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

副作用³（臨床検査値異常変動を含む）は、MTX群 23.9%（39/163例）、MTX+本剤群 36.8%（63/171例）に認められ、2例以上に認められた事象は、MTX群で歯周炎、注射部位疼痛、気管支炎、胃腸炎、鼻咽頭炎、上気道の炎症であり、MTX+本剤群で、白血球数減少、注射部位紅斑、注射部位そう痒感、注射部位反応、肝機能異常、気管支炎、膀胱炎、鼻咽頭炎、口腔ヘルペス、百日咳、肺炎、血中コレステロール増加、高脂血症、上気道の炎症、そう痒症、発疹、中毒性皮疹、高血圧であった。

表2 二重盲検期（投与26週時まで）においていずれかの群で5%以上に認められた有害事象

	MTX群 (163例)	MTX+本剤群 (171例)
口内炎	15 (9.2)	6 (3.5)
注射部位反応	1 (0.6)	10 (5.8)
肝機能異常	9 (5.5)	14 (8.2)
鼻咽頭炎	27 (16.6)	26 (15.2)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	6 (3.7)	13 (7.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (3.1)	11 (6.4)
発疹	5 (3.1)	10 (5.8)

例数 (%)

³ 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。

治験期間終了までの全投与期間における本剤投与時の有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、88.7%（289/326例）に認められ、主な事象は、表3のとおりであった。死亡例は、認められなかった。重篤な有害事象は、6.4%（21例27件）に認められ、2例以上に発現した事象は、肺炎（4例）、白内障、胃腸炎（各2例）であった。投与中止に至った有害事象は、4.6%（15例）に認められ、2例以上に発現した事象は、間質性肺疾患、中毒性皮疹（各2例）であった。

副作用（臨床検査値異常変動を含む）は、44.5%（145/326例）に認められ、主な事象は、注射部位反応（26例）、鼻咽頭炎（21例）、注射部位紅斑、肺炎（各7例）であった。

表3 全投与期間において本剤投与時に5%以上に認められた有害事象（326例）

下痢	18 (5.5)
口内炎	17 (5.2)
注射部位反応	28 (8.6)
肝機能異常	24 (7.4)
鼻咽頭炎	97 (29.8)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	28 (8.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	22 (6.7)
上気道の炎症	28 (8.6)
発疹	26 (8.0)
湿疹	24 (7.4)

例数 (%)

(2) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-2 : DE013 試験<2000年12月~2004年4月>)

罹患期間3年未満で、MTX、シクロホスファミド等の投与歴が無い外国人活動性RA患者⁴（目標症例数750例<各群250例>）を対象に、本剤のMTX併用投与時の有効性及び安全性を検討するため、二重盲検期（プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較）及び非盲検継続投与期（非盲検非対照）からなる臨床試験が実施された。

用法・用量は、本剤群では、本剤40mgを隔週で皮下投与及びMTXプラセボ錠を週1回経口投与することと設定され、MTX群では、本剤プラセボを隔週で皮下投与及びMTX7.5~20mgを週1回経口投与することと設定された。MTX+本剤群では、本剤40mgを隔週で皮下投与及びMTX7.5~20mgを週1回経口投与することと設定された。投与期間は、二重盲検期として、2年間と設定され、その後、3年間の非盲検の継続投与期が設定された⁵。なお、投与開始16週以降、効果が減弱又は不十分（ベースラインと比較してACR20に達しない）であった場合には、本剤の投与間隔を隔週から週1回へ短縮することと設定された。MTXの投与量は、投与4週時までは7.5mg/週と設定され、投与5週時以降に腫脹関節が認められた場合には、投与5週時から4週間は15mg/週、投与9週時以降は20mg/週まで増量することと設定され、最大用量は20mg/週と設定された。

二重盲検期では、総投与症例799例（MTX群257例、本剤群274例、MTX+本剤群268例）全例が安全性解析対象及びFASであり、有効性解析対象とされた。

主要評価項目⁶の一つである投与52週時のACR50反応率は、MTX群45.9%（118/257例）、本剤群41.2%（113/274例）、MTX+本剤群61.6%（165/268例）であり、MTX群とMTX+本剤群の対比較において統計学的な有意差が認められた（ $p < 0.001$ 、Pearsonの χ^2 検定）。また、もう一つの主要評価項

⁴ 主な選択基準：18歳以上、MTX、シクロホスファミド、シクロスポリン、アザチオプリン又は3剤以上の他のDMARDsの前治療を行っていない、腫脹関節数8以上及び疼痛関節数10以上、血沈28mm/hr以上又はCRP1.5mg/dL以上並びに1関節以上で骨びらん又はリウマトイド因子陽性を示す。

⁵ 総括報告書作成後、投与期間は8年間まで延長された。

⁶ 投与52週時のACR50反応率において、MTX群に対するMTX+本剤群の優越性が検証された場合、投与52週時のベースラインからのmTSS変化量について、対比較を実施することと計画された。

目である投与 52 週時のベースラインからの mTSS 変化量は、表 4 のとおりであり、MTX 群と MTX+本剤群の対比較において統計学的な有意差が認められ (p<0.001、Mann-Whitney U 検定)、MTX 群に対する MTX+本剤群の優越性が検証された。

表 4 投与 52 週時のベースラインからの mTSS 変化量 (FAS、Primary Analysis Imputation⁷)

	MTX 群 (257 例)	本剤群 (274 例)	MTX+本剤群 (268 例)	p 値
ベースライン	21.8 ± 22.2 15.5 (0.0, 149.5)	18.8 ± 19.0 13.5 (0.0, 110.5)	18.1 ± 20.1 13.3 (0.0, 137.5)	
投与 52 週時	27.6 ± 24.6 21.5 (0.0, 170.0)	21.8 ± 19.7 17.5 (0.0, 109.5)	19.4 ± 19.9 14.3 (0.0, 141.5)	
ベースラインから の変化量	5.7 ± 12.7 2.5 (-58.0, 78.5)	3.0 ± 11.2 0.5 (-80.0, 55.5)	1.3 ± 6.5 0.0 (-68.0, 29.5)	<0.001

上段：平均値 ± 標準偏差 下段：中央値 (範囲)

Mann-Whitney U 検定 (MTX 群と MTX+本剤群の対比較)

また、DMARD 使用歴による部分集団解析において、投与 52 週時の ACR50 反応率は、DMARD 使用歴がある被験者では、MTX 群 43.2% (35/81 例)、MTX+本剤群 59.8% (52/87 例) (p=0.032)、使用歴がない被験者では、MTX 群 47.2% (83/176 例)、MTX+本剤群 62.4% (113/181 例) (p=0.004) であった。投与 52 週時の mTSS のベースラインからの変化量は、DMARD 使用歴がある被験者では、MTX 群 5.1 ± 12.8 (78 例)、MTX+本剤群 0.8 ± 9.0 (87 例) (p=0.003)、使用歴がない被験者では MTX 群 6.0 ± 12.8 (174 例)、MTX+本剤群 1.6 ± 4.9 (181 例) (p<0.001) であった。

二重盲検期 (2 年間) の有害事象 (臨床検査値異常変動を含む) は、MTX 群 95.3% (245/257 例)、本剤群 95.6% (262/274 例)、MTX+本剤群 97.8% (262/268 例) に認められ、主な事象 (臨床検査値異常を含む) は、表 5 のとおりであった。死亡例は、MTX 群 1 例 (大葉性肺炎 NOS)、本剤群 4 例 (結腸癌第 4 期、肝壊死、死亡 NOS、肝転移)、MTX+本剤群 1 例 (卵巣癌 NOS) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。重篤な有害事象は、MTX 群 16.7% (43/257 例)、本剤群 23.0% (63/274 例)、MTX+本剤群 20.5% (55/268 例) に認められ、2 例以上に認められた事象は、MTX 群では、関節炎 NOS 増悪 (4 例)、腸閉塞 NOS、発熱、慢性関節リウマチ増悪 (各 2 例)、本剤群では、慢性関節リウマチ増悪 (7 例)、関節炎 NOS 増悪 (6 例)、関節痛、限局性骨関節炎 (各 4 例)、不安定狭心症、片側性白内障、胆石症、胸椎骨折、脱水、自然流産 NOS (各 2 例)、MTX+本剤群では、胆石症、慢性関節リウマチ増悪 (各 3 例)、腹痛 NOS、蜂巣炎、肺炎 NOS、基底細胞癌 (各 2 例) であった。投与中止に至った有害事象は、MTX 群 11.3% (29/257 例)、本剤群 13.9% (38/274 例)、MTX+本剤群 12.7% (34/268 例) に認められた。

副作用 (臨床検査値異常を含む) は、MTX 群 66.5% (171/257 例)、本剤群 65.3% (179/274 例)、MTX+本剤群 69.8% (187/268 例) に認められ、5%以上に認められた主な事象は、MTX 群では、嘔気、鼻咽頭炎、上気道感染 NOS、下痢 NOS、口腔内潰瘍形成、上腹部痛、頭痛 NOS、本剤群では、嘔気、鼻咽頭炎、頭痛 NOS、MTX+本剤群では、嘔気、鼻咽頭炎、頭痛 NOS、上気道感染 NOS、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、肝機能検査 NOS 異常、単純ヘルペス、下痢 NOS、脱毛症であった。

⁷ 欠測値について、線形外挿法 (Linear Extrapolation : LE) により補完することが計画された。なお、ベースライン値のみ観測された場合、投与 52 週時の欠測値を割り付けられた各投与群の投与 52 週時の 75 パーセンタイルの値で補完し、投与 52 週時の測定値はあるがベースラインが欠測の場合、ベースラインの欠測値を割り付けられた各投与群のベースライン値の中央値で補完し、mTSS 変化量を算出し、双方が欠測の場合、割り付けられた各投与群の mTSS 変化量の 75 パーセンタイルの値で補完することが計画された。

表5 二重盲検期（2年間）においていずれかの群で5%以上に認められた有害事象

	MTX 群 (257 例)	本剤群 (274 例)	MTX+本剤群 (268 例)
リンパ節症	13 (5.1)	15 (5.5)	1 (0.4)
嘔気	52 (20.2)	46 (16.8)	45 (16.8)
消化不良	26 (10.1)	22 (8.0)	30 (11.2)
下痢 NOS	35 (13.6)	26 (9.5)	26 (9.7)
上腹部痛	22 (8.6)	19 (6.9)	24 (9.0)
腹痛 NOS	10 (3.9)	12 (4.4)	17 (6.3)
口腔内潰瘍形成	18 (7.0)	10 (3.6)	13 (4.9)
便秘	15 (5.8)	3 (1.1)	8 (3.0)
疲労	20 (7.8)	24 (8.8)	23 (8.6)
インフルエンザ様疾患	12 (4.7)	9 (3.3)	14 (5.2)
鼻咽頭炎	65 (25.3)	61 (22.3)	82 (30.6)
上気道感染 NOS	46 (17.9)	23 (8.4)	50 (18.7)
咽頭炎 NOS	26 (10.1)	28 (10.2)	29 (10.8)
副鼻腔炎 NOS	18 (7.0)	23 (8.4)	29 (10.8)
尿路感染 NOS	23 (8.9)	31 (11.3)	22 (8.2)
単純ヘルペス	9 (3.5)	8 (2.9)	21 (7.8)
気管支炎 NOS	25 (9.7)	14 (5.1)	17 (6.3)
インフルエンザ	14 (5.4)	17 (6.2)	10 (3.7)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	10 (3.9)	7 (2.6)	21 (7.8)
肝機能検査 NOS 異常	12 (4.7)	6 (2.2)	21 (7.8)
関節痛	26 (10.1)	37 (13.5)	27 (10.1)
背部痛	28 (10.9)	31 (11.3)	23 (8.6)
関節炎 NOS 増悪	28 (10.9)	41 (15.0)	21 (7.8)
四肢痛	9 (3.5)	10 (3.6)	18 (6.7)
慢性関節リウマチ増悪	16 (6.2)	21 (7.7)	12 (4.5)
関節腫脹	12 (4.7)	15 (5.5)	5 (1.9)
頭痛 NOS	41 (16.0)	56 (20.4)	53 (19.8)
浮動性めまい（回転性眩暈を除く）	15 (5.8)	23 (8.4)	20 (7.5)
錯感覚	7 (2.7)	14 (5.1)	8 (3.0)
うつ病 NOS	15 (5.8)	10 (3.6)	17 (6.3)
不眠症	6 (2.3)	14 (5.1)	9 (3.4)
咳嗽	22 (8.6)	30 (10.9)	24 (9.0)
呼吸困難 NOS	7 (2.7)	17 (6.2)	10 (3.7)
挫傷	7 (2.7)	6 (2.2)	19 (7.1)
脱毛症	13 (5.1)	11 (4.0)	18 (6.7)
皮疹 NOS	17 (6.6)	19 (6.9)	8 (3.0)
高血圧 NOS	20 (7.8)	19 (6.9)	17 (6.3)

例数 (%)

(3) 海外第Ⅲ相試験（参考資料 5.3.5.1-3 : DE019 試験<2000年2月~2001年8月>）

MTX 効果不十分な外国人活動性 RA 患者⁸（目標症例数 600 例<各群 200 例>）を対象に、本剤の MTX 併用投与時の有効性及び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、MTX 併用下（10~25 mg/週）において、本剤 20 mg を週 1 回、本剤 40 mg を隔週、又はプラセボを皮下投与することと設定され、投与期間は 52 週間と設定された。

総投与症例 619 例（MTX 群 200 例、MTX+本剤 20 mg 週 1 回群 212 例、MTX+本剤 40 mg 隔週群 207 例）全例が安全性解析対象及び FAS とされ、有効性解析対象とされた。

主要評価項目⁹である投与 24 週時の ACR20 反応率は、MTX 群 29.5%（59/200 例）例、MTX+本剤

⁸ 主な選択基準：18 歳以上、MTX 12.5~25 mg/週を 3 ヶ月間以上投与し、腫脹関節数 6 以上及び圧痛関節数 9 以上、CRP1 mg/dL 以上並びに 1 関節以上で骨びらん又はリウマトイド因子陽性を示す。

⁹ 主要評価項目は、①「投与 24 週時の ACR20 反応率」、②「投与 52 週時のベースラインからの mTSS 変化量」及び③「投与 52 週時（最終評価時）の HAQ の disability INDEX の変化量」と設定され、検定の多重性は閉検定の原理を利用した階層を設定することにより、各階層における検定の有意水準はすべて両側 5%に制御され、①における検定がすべて有意な場合にのみ②における検定を実施し、②の検定がすべて有意な場合にのみ③における検定を実施することが計画された。①~③の各階層における検定の多重性についても閉検定の原理を利用し、3 群間の差が無いという包括帰無仮説が棄却された場合（対比較と同じモデル又は検定に基づく）にのみ、MTX

20 mg 週 1 回群 60.8% (129/212 例)、MTX+本剤 40 mg 隔週群 63.3% (131/207 例) であり、3 群間の包括的な検定、MTX+本剤 20 mg 週 1 回群及び MTX+本剤 40 mg 隔週群と MTX 群との対比較において、統計学的な有意差が認められた (いずれも $p \leq 0.001$ 、Pearson の χ^2 検定)。投与 52 週時のベースラインからの mTSS 変化量は、表 6 のとおりであり、3 群間の包括的な検定、MTX+本剤 20 mg 週 1 回群及び MTX+本剤 40 mg 隔週群と MTX 群との対比較において、統計学的な有意差が認められた (いずれも $p \leq 0.001$ 、ベースライン値を共変量とした共分散分析<目的変数 [mTSS 変化量] 及び共変量は順位データに変換>)。投与 52 週時 (最終評価時) のベースラインからの HAQ の disability INDEX の変化量は、MTX 群 -0.25 ± 0.56 (198 例)、MTX+本剤 20 mg 週 1 回群 -0.61 ± 0.55 (212 例)、MTX+本剤 40 mg 隔週群 -0.59 ± 0.57 (204 例) であり、3 群間の包括的な検定、MTX+本剤 20 mg 週 1 回群及び MTX+本剤 40 mg 隔週群とプラセボ群との対比較において、統計学的な有意差が認められ ($p \leq 0.001$ 、ベースライン値を共変量とした共分散分析<目的変数 [HAQ の disability INDEX の変化量] 及び共変量は順位データに変換>)、MTX 群に対する MTX+本剤 20 mg 週 1 回群及び MTX+本剤 40 mg 隔週群の優越性が検証された。

表 6 投与 52 週時のベースラインからの mTSS 変化量 (FAS、Linear Extrapolation¹⁰)

	MTX 群	MTX+本剤 20 mg 週 1 回群	MTX+本剤 40 mg 隔週群
ベースライン	66.4 ± 47.4 55.5 (0.5, 230.5) (184 例)	66.4 ± 56.3 48.5 (2.0, 280.0) (201 例)	72.1 ± 60.7 54.5 (1.5, 308.5) (194 例)
投与 52 週時	67.7 ± 47.3 58.5 (0.5, 229.5) (172 例)	68.0 ± 57.0 52.1 (2.0, 281.0) (196 例)	70.4 ± 59.8 52.0 (1.5, 309.5) (183 例)
ベースラインからの変化量	2.7 ± 6.8 1.0 (-25.0, 39.0) (172 例)	0.8 ± 4.9 0.0 (-14.5, 50.5) (196 例)	0.1 ± 4.8 0.0 (-37.0, 23.5) (183 例)
p 値	-	≤0.001	≤0.001

上段：平均値 ± 標準偏差 中段：中央値 (範囲)

ベースライン値を共変量とした共分散分析 (目的変数<mTSS 変化量>及び共変量は順位データに変換)

有害事象 (臨床検査値異常変動を含む) は、MTX 群 90.5% (181/200 例)、MTX+本剤 20 mg 週 1 回群 94.8% (201/212 例)、MTX+本剤 40 mg 隔週群 91.8% (190/207 例) に認められ、主な事象 (臨床検査値異常を含む) は、表 7 のとおりであった。死亡につながる有害事象は、MTX+本剤 20 mg 週 1 回群 1 例 (B 細胞性リンパ腫)、MTX+本剤 40 mg 隔週群 2 例 (落下による多発性骨折、大腸菌尿路性敗血症/敗血症性ショック/汎血球減少症/心停止) に認められ、落下による多発性骨折 1 件を除いて治験薬との因果関係は多分関連ありと判断された。重篤な有害事象は、MTX 群 9.5% (19/200 例)、MTX+本剤 20 mg 週 1 回群 16.0% (34/212 例)、MTX+本剤 40 mg 隔週群 12.6% (26/207 例) に認められ、2 例以上に認められた事象は、MTX 群では、心筋梗塞 (4 例)、RA 症状の再燃、外科手術、関節障害、狭心症、骨折 (各 2 例)、MTX+本剤 20 mg 週 1 回群では、外科手術 (4 例)、骨折 (3 例)、関節障害、関節痛、皮膚癌 (各 2 例)、MTX+本剤 40 mg 隔週群では、肺炎 (5 例)、骨折 (4 例)、RA 症状の再燃、外科手術、感染、胸痛、心筋梗塞、尿路感染、汎血球減少症、皮膚癌 (各 2 例) であった。投与中止に至った有害事象は、MTX 群 8.5% (17/200 例)、MTX+本剤 20 mg 週 1 回群 9.9% (21/212 例)、MTX+本剤 40 mg 隔週群 12.6% (26/207 例) に認められた。

副作用は、MTX 群 47.5% (95/200 例)、MTX+本剤 20 mg 週 1 回群 58.0% (123/212 例)、MTX+本剤 40 mg 隔週群 57.5% (119/207 例) に認められ、5%以上に認められた主な事象は、MTX 群では、

群と各投与群との対比較を実施することが計画された。

¹⁰ 欠測値について、線形外挿法 (Linear Extrapolation : LE) により補完をすることが計画された。

注射部位疼痛、MTX+本剤 20 mg 週 1 回群では、注射部位疼痛、感染、MTX+本剤 40 mg 隔週群では、注射部位疼痛、注射部位反応、上気道感染であった。

表 7 いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象

	MTX 群 (200 例)	MTX+本剤 20 mg 週 1 回群 (212 例)	MTX+本剤 40 mg 隔週群 (207 例)
注射部位疼痛	44 (22.0)	37 (17.5)	37 (17.9)
上気道感染	27 (13.5)	41 (19.3)	41 (19.8)
鼻炎	33 (16.5)	37 (17.5)	34 (16.4)
副鼻腔炎	26 (13.0)	31 (14.6)	33 (15.9)
事故による外傷	24 (12.0)	28 (13.2)	29 (14.0)
頭痛	12 (6.0)	29 (13.7)	26 (12.6)
感染	9 (4.5)	33 (15.6)	15 (7.2)
悪心	25 (12.5)	26 (12.3)	19 (9.2)
下痢	30 (15.0)	24 (11.3)	19 (9.2)
関節痛	24 (12.0)	29 (13.7)	14 (6.8)
発疹	15 (7.5)	20 (9.4)	22 (10.6)
尿路感染	15 (7.5)	18 (8.5)	20 (9.7)
無力症	18 (9.0)	18 (8.5)	14 (6.8)
背部痛	13 (6.5)	19 (9.0)	13 (6.3)
関節障害	23 (11.5)	14 (6.6)	13 (6.3)
高血圧	6 (3.0)	16 (7.5)	12 (5.8)
気管支炎	15 (7.5)	19 (9.0)	10 (4.8)
四肢痛	7 (3.5)	13 (6.1)	15 (7.2)
咳嗽増加	17 (8.5)	12 (5.7)	15 (7.2)
外科手術	10 (5.0)	13 (6.1)	12 (5.8)
注射部位反応	6 (3.0)	9 (4.2)	17 (8.2)
皮膚障害	9 (4.5)	12 (5.7)	13 (6.3)
腹痛	7 (3.5)	12 (5.7)	11 (5.3)
末梢性浮腫	8 (4.0)	5 (2.4)	16 (7.7)
うつ病	8 (4.0)	11 (5.2)	10 (4.8)
RA 症状の再燃	29 (14.5)	8 (3.8)	12 (5.8)
インフルエンザ症候群	14 (7.0)	10 (4.7)	11 (5.3)
浮動性めまい	12 (6.0)	12 (5.7)	8 (3.9)
肝機能検査値異常	10 (5.0)	9 (4.2)	10 (4.8)
咽喉痛	19 (9.5)	8 (3.8)	10 (4.8)
骨折 (自然骨折を除く)	6 (3.0)	12 (5.7)	6 (2.9)
斑状出血	10 (5.0)	10 (4.7)	6 (2.9)
嘔吐	13 (6.5)	5 (2.4)	6 (2.9)
肺炎	1 (0.5)	6 (2.8)	11 (5.3)

例数 (%)

<審査の概略>

(1) 関節の構造的損傷の進展防止効果について

機構は、国内 M06-859 試験成績と海外 DE013 試験成績を比較した場合、ベースラインからの mTSS 変化量の MTX 群と MTX+本剤群の群間差 (MTX 群-MTX+本剤群) が、海外 DE013 試験に比較し国内 M06-859 試験で小さかった理由について考察するよう求めた。

申請者は、上記 2 試験における投与 26 週時のベースラインからの mTSS 変化量について、累積分布図等を用いて検討を行ったところ、図 1 のとおり、国内 M06-859 試験の MTX+本剤群では海外 DE013 試験よりも mTSS 変化量の大きかった症例が多く認められ、特に海外 DE013 試験における mTSS 変化量の最大値 (13.0) を超える症例が 9/171 例認められたこと、一方、MTX 群については mTSS 変化量の分布に国内外試験で大きな相違はなかったことから、海外 DE013 試験に比べて国内 M06-859 試験で MTX+本剤群における mTSS 変化量の大きかった症例が多かったことが、国内 M06-859 試験における

MTX 群と MTX+本剤群の群間差が比較的小さかった一因と考えることを説明した。

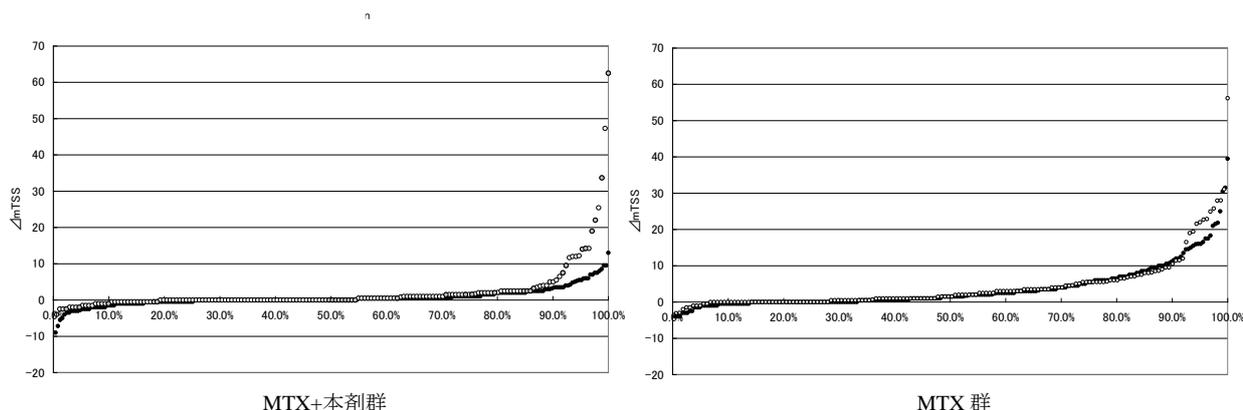


図1 国内 M06-859 試験 (○、● : AAA 陽性例) 及び海外 DE013 試験 (●) の MTX+本剤群 (左図) 及び MTX 群 (右図) における投与 26 週時のベースラインからの mTSS 変化量の累積分布 (FAS、LE)

また、国内 M06-859 試験で MTX+本剤群における mTSS 変化量の大きかった症例が多かった要因として、海外 DE013 試験では AAA を測定していないが、これまでに実施された海外試験の AAA 発現率 (0~1%) に比較して、国内 M06-859 試験においては AAA 発現率が高く (MTX+本剤群<二重盲検期> : 18.1% <31/171 例>)、mTSS 変化量が 13.0 を超えた患者 9 例のうち 6 例で AAA が発現していたことから、AAA 発現例における有効性の減弱が関与した可能性、さらに、両試験の疾患特性や患者背景は MTX 投与量 (国内 M06-859 試験 : 6~8 mg/週、海外 DE013 試験 : 7.5~20 mg/週) を除いて大きな相違はなかったことから、MTX の投与量の違いによる影響も考えられる旨を説明した。

機構は、日本人 RA 患者に対し MTX を併用せずに本剤を単独投与した場合の関節の構造的損傷の進展防止効果について考察するよう求めた。

申請者は、国内 M06-859 試験と同様に MTX 使用経験の無い RA 患者を対象とした海外 DE013 試験 (<提出された資料の概略> 「(2) 海外第Ⅲ相試験」の項参照) において、投与 26 週時のベースラインからの mTSS 変化量 (平均値±標準偏差) は、MTX 群、本剤群及び MTX+本剤群において、それぞれ 3.7 ± 6.2 、 2.0 ± 5.4 及び 0.6 ± 2.5 であり、本剤群の変化量は MTX+本剤群と比較して、統計学的に有意に大きかったが ($p = 0.002$ 、Wilcoxon の順位和検定)、MTX 群との比較では統計学的に有意に小さく ($p < 0.001$ 、Wilcoxon の順位和検定)、本剤単独投与による関節の構造的損傷の進展防止効果は、MTX 単独投与 (7.5~20 mg/週) よりも高いことが示されたこと、また、国内 M06-859 試験は海外 DE013 試験の成績と比較できるよう、ほぼ同様の選択基準及び除外基準を設定し、その結果、両試験における患者背景は類似しており、かつ、MTX+本剤群における関節の構造的損傷の進展防止効果について類似した成績が得られたことから、日本人 RA 患者においても海外 DE013 試験における本剤単独投与時の関節の構造的損傷の進展防止効果と同様の結果が期待できると考える旨を説明した。なお、日本人 RA 患者においても、本剤単独投与での関節の構造的損傷の進展防止効果は MTX 単独療法に比較し高いと期待されるが、より高い治療効果を得るためには、MTX の投与が可能な患者に対しては、本剤は MTX と併用して使用することが推奨されると考えることを併せて説明した。

機構は、以上の回答をおおむね了承し、国内 M06-859 試験で得られた成績に基づき、MTX 併用下に

において本剤 40 mg の隔週投与による関節の構造的損傷の進展防止効果が示されたと判断する。しかしながら、国内 M06-859 試験において、本剤と MTX を併用投与した症例においても、関節の構造的損傷が著しく進行する患者が認められた点に関しては臨床現場に情報提供し、本剤が無効と考えられる場合には、本剤を中止し他の薬剤の使用を検討するなど、適切に対処するよう注意喚起することが必要と考える。この点は、AAA 発現率に国内外差が認められる点と併せて、原因及び対処法に関し今後の更なる検討が必要と考える。

MTX 非併用時の本剤の関節の構造的損傷の進展防止効果に関しては、日本人 RA 患者を対象とした検討は行われていないが、海外 DE013 試験成績を踏まえれば、日本人 RA 患者においても本剤 40 mg の隔週単独投与による関節の構造的損傷の進展防止効果が期待できるものと考ええる。なお、海外 DE013 試験において、ベースラインからの mTSS 変化量は本剤単独投与時に比較し MTX 併用時において統計学的に有意に小さく、また、関節の構造的損傷の進展が認められなかった (mTSS 変化量が 0.5 以下) 患者の割合は MTX 併用時において統計学的に有意に高いことが投与 2 年後まで示されており (MTX 群 33.5% < 86/257 例>、本剤群 44.5% < 122/274 例>、MTX+本剤群 61.2% < 164/268 例>)、さらに、本剤と同じく抗 TNF 製剤であるエタネルセプト及びゴリムマブにおいても、関節の構造的損傷の進展防止効果は単独使用よりも MTX 併用で大きくなることが報告されていること (Klareskog L et al., *Lancet*. 363: 675-681, 2004、Emery P et al., *Arthritis Rheum*. 63: 1200-1210, 2011)、関節の構造的損傷の進展の完全な抑制 (構造的寛解) も RA における重要な治療目標とされていることを踏まえると、申請者の見解のとおり、国内においても MTX の投与が可能な患者に対しては本剤単独よりも MTX と併用して使用する意義が認められると考える。

(2) 効能・効果について

申請者は、本申請に伴い、RA に係る効能・効果を以下のとおり変更することを予定しており、その根拠について、以下のように説明している。

国内 M06-859 試験では、過去に MTX 又はレフルノミド使用経験が無く、罹患期間が 2 年以下で、かつリウマトイド因子陽性又は骨びらんを認める予後不良因子を有する日本人 RA 患者を対象として実施し、その結果、RA 診断後の第一選択薬として位置付けられる MTX と比較し、本剤と MTX の併用治療による関節の構造的損傷の進展防止効果が優れることが確認された。RA 患者の関節の構造的損傷は、一般に回復性のものではないことを踏まえると、この結果は、RA 診断当初から MTX 単独治療ではなく、本剤と MTX の併用治療を行う意義がある患者の存在を示しており、既存治療で効果が認められなかった患者に限定することなく本剤を使用可能とすることが望ましいことが示されたと考えることから、現在の効能・効果の「既存治療で効果不十分な場合」を削除することが妥当と判断した。一方で、MTX の治療経験が無いすべての RA 患者に本剤の投与は必要ではないことから、効能・効果に関連する使用上の注意を以下のように設定して、本剤を早期に MTX と併用して使用すべき対象患者を特定するとともに、それ以外の患者には、従来どおり、既存治療で効果不十分な場合に使用するよう注意喚起することが適切と判断した。

<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 (関節の構造的損傷の防止を含む)

< 効能・効果に関連する使用上の注意 >

過去の治療において、少なくとも 1 剤の抗リウマチ薬（生物製剤を除く）等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。ただし、疾患活動性が高く、予後不良因子（リウマトイド因子陽性又は骨びらんを認める等）を有する患者には、抗リウマチ薬による治療歴がない場合でも使用できるが、その場合はメトトレキサートと併用して投与すること。
（取消線部削除、下線部追加）

機構は、DMARD 未治療例においても、MTX との併用により本剤を使用できる患者を「疾患活動性が高く、予後不良因子（リウマトイド因子陽性又は骨びらんを認める等）を有する患者」とする妥当性について、国内 M06-859 試験における疾患活動性、予後不良に関連する因子と mTSS 変化量との関係に基づき説明するよう求めた。

申請者は、国内 M06-859 試験の MTX 群について、ベースラインの疾患活動性（DAS28-ESR）と 26 週時の mTSS の変化量（LE）との相関を検討したところ、正の相関関係（ $r=0.253$ 、寄与率 $r^2=0.064$ 、相関性の p 値=0.0012）が認められたこと、また、MTX 群及び MTX+本剤群の 26 週時の mTSS の変化量について、ベースラインにおける疾患活動性（DAS28-ESR）、リウマトイド因子の有無、骨びらんの有無を因子とする部分集団解析を実施したところ、表 8 のとおり、MTX 群、MTX+本剤群ともに、疾患活動性が高い患者集団、リウマトイド因子陽性患者集団、ベースラインに骨びらんのあった患者集団で mTSS 変化量が大きい傾向がみられ、さらに、これらのいずれの部分集団においても、MTX+本剤群の mTSS 変化量は MTX 群に比べ有意に小さかったことから、「疾患活動性が高く、予後不良因子（リウマトイド因子陽性又は骨びらんを認める等）を有する患者」を、MTX をはじめとする DMARD 単独治療では関節の構造的損傷の防止が不十分で、RA 診断当初より本剤と MTX を併用して治療するメリットが大きい患者とすることは妥当と考える旨を説明した。

表 8 国内 M06-859 試験における投与 26 週時の mTSS のベースラインからの変化量の部分集団解析（PPS、LE）

		MTX 群 (161 例)			MTX+本剤群 (170 例)			p 値 ^b
		例数	変化量 ^a	中央値[範囲]	例数	変化量 ^a	中央値[範囲]	
DAS 28 (ESR)	≥7.2	40	6.34 ± 11.269	3.00 [-3.09, 56.2]	41	3.25 ± 5.823	1.00 [-4.00, 25.4]	0.05
	5.1 ≤ <7.2	111	3.90 ± 5.953	1.46 [-3.00, 28.0]	120	2.17 ± 8.261	0.00 [-2.50, 62.5]	<0.001
	<5.1	10	1.25 ± 3.075	0.50 [-2.00, 9.50]	9	0.06 ± 0.635	0.00 [-0.50, 1.50]	0.12
リウマトイド因子	陽性	134	4.52 ± 7.903	1.50 [-3.09, 56.2]	145	2.51 ± 7.858	0.00 [-4.00, 62.5]	<0.001
	陰性	27	3.45 ± 5.822	2.00 [-3.00, 27.9]	25	1.20 ± 5.152	0.00 [-2.50, 25.4]	0.001
骨びらん	あり	155	4.44 ± 7.712	1.50 [-3.09, 56.2]	161	2.45 ± 7.712	0.00 [-3.09, 62.5]	<0.001
	なし	6	1.75 ± 1.605	2.00 [0.00, 3.50]	9	0.06 ± 1.605	0.00 [0.00, 0.50]	0.02

a: 平均値 ± 標準偏差

b: Wilcoxon の順位和検定

機構は、本剤の効能・効果について以下のように考える。

国内 M06-859 試験は、MTX 及びレフルノミド未治療の RA 患者¹¹を対象に実施され、MTX 単剤治療に比べ、本剤と MTX の併用による関節症状の軽減効果及び関節の構造的損傷の進展防止効果が有意に優ることが示され、当該効果は、DMARD の治療経験の有無により異なる傾向は認められなかったこと（< 提出された資料の概略 > 「(1) 国内第Ⅲ相試験」の項参照）、また、本邦では MTX 等の既存治療で効果不十分な RA 患者を対象に、関節の構造的損傷の進展防止効果を検証する試験は実施されていないが、海外臨床試験（DE013 試験及び DE019 試験）においては既存治療の有無にかかわらず、本

¹¹ MTX 及びレフルノミドを除く 3 剤未満の DMARD の使用は可とされ、組み入れ患者のうち DMARD 未使用者は、MTX 群で 46.6% < 76/163 例 >、MTX+本剤群で 56.7% < 97/171 例 >であった。

剤と MTX の併用による関節の構造的損傷の進展防止効果が確認されており（＜提出された資料の概略＞「(2) 海外第Ⅲ相試験」及び「(3) 海外第Ⅲ相試験」の項参照）、既存治療で効果不十分な日本人 RA 患者においても当該効果が期待できると考えられることから、関節リウマチに係る効能・効果に「関節の構造的損傷の防止を含む」を付記すること及び「既存治療効果不十分な場合に限る」との記載を削除することは了承し得ると判断した。

一方、近年の RA の治療方針においては、寛解を目指し、RA 発症早期より MTX を中心とする DMARD による治療を開始することが標準化しつつあり、生物製剤については、結核等の日和見感染症を含む重篤な感染症等の発現リスク、また悪性腫瘍誘発の懸念もあること等も背景に、原則として DMARD により十分な効果が期待できない患者又は副作用等により DMARD が使用できない患者に対し使用する薬剤として位置付けられている（米国リウマチ学会ガイドライン；Singh JA et al., *Arthritis Care Res.* 64: 625-639, 2012、ヨーロッパリウマチ学会ガイドライン；Smollen JS et al., *Ann Rheum Dis.* 69: 964-975, 2010、日本リウマチ学会ガイドライン；関節リウマチ（RA）に対する TNF 阻害療法施行ガイドライン（2010 年改訂版））。また、DMARD 未治療例に対する生物製剤の使用については、米国リウマチ学会ガイドラインでは、発症 6 ヶ月未満の早期 RA 患者において、高疾患活動性（DAS28 >5.1）でかつ予後不良因子を有する（機能的損傷有り、関節外症状有り、リウマトイド因子陽性又は抗 CCP 抗体陽性、又は骨びらん有り）場合は抗 TNF 製剤を MTX と併用又は非併用で使用するとされ、ヨーロッパリウマチ学会によるガイドラインでは、DMARD 未治療の場合でも、非常に高い疾患活動性、あるいは早期の関節の構造的損傷を含む予後不良因子を有する患者においては最初から生物製剤と MTX の併用投与を行うべき患者がいる（エビデンスレベル 2b、推奨度 C）とされ、いずれのガイドラインにおいても、一部の患者に限り、その使用が推奨されている。

以上の現在の RA の治療体系を踏まえると、効能・効果から「既存治療効果不十分な場合に限る」の記載を削除する場合においても、本剤の使用は、原則としては、従来どおり既存治療で効果不十分な RA 患者を対象としつつも、DMARD 未治療患者に対しては、関節の構造的損傷の進展が非常に早いと推測され、本剤が必要不可欠な場合に限り使用すべきと考えることから、効能・効果に関連する使用上の注意において、投与対象患者の範囲を示すことは妥当と考える。

なお、申請者が提示している、DMARD 未治療患者のうち、本剤が使用可能である範囲に係る、効能・効果に関連する使用上の注意の記載案「疾患活動性が高く、予後不良因子（リウマトイド因子陽性又は骨びらんを認める等）を有する患者」については、米国及びヨーロッパのリウマチ学会のガイドラインにおいて示されている考え方ともおおむね一致しており、関節の構造的損傷の進展の予測因子として一定の妥当性はあると考えるものの、これらの因子のみでは関節の構造的損傷の進展が非常に早いと推測される DMARD 未治療患者を特定するには十分ではなく、学会等においても、当該患者を特定するための因子の検討が進められている段階であり、DMARD 未治療で本剤の適用となるべき患者像が今後更に明らかになる可能性も踏まえると、具体的な文言については、慎重な検討が必要と考えることから、専門協議における議論を踏まえ判断することとしたい。

以上の機構の判断の妥当性、効能・効果に関連する使用上の注意の記載については、専門協議において確認・議論することとしたい。

(3) 安全性について

機構は、DMARD 未治療の早期 RA 患者における本剤の安全性について、既存治療で効果不十分な RA 患者と比較して説明するよう求めた。

申請者は、国内 M06-859 試験について DMARD 使用歴の有無別で有害事象を集計したところ、表 9 のとおり、MTX+本剤群ではいずれの有害事象の項目においても DMARD 使用歴の有無で有意差は認められず、また、1 剤以上の DMARD で効果不十分な日本人 RA 患者を対象とした国内 M02-575 試験（RA 初回申請時資料）と国内 M06-859 試験の安全性を比較したところ、表 10 のとおり、MTX の併用の有無の違いはあるものの、M02-575 試験の本剤群に比べて、M06-859 試験の MTX+本剤群で高い発現率を示した項目はなかったことから、DMARD 未治療の早期 RA 患者において、本剤と MTX の併用時の安全性は、DMARD 使用歴の有無で差はないと考えると説明した。

表 9 国内 M06-859 試験における DMARD の使用歴の有無別の有害事象発現比率

	MTX 群		MTX+本剤群	
	DMARD 使用歴有り (87 例)	DMARD 使用歴無し (76 例)	DMARD 使用歴有り (74 例)	DMARD 使用歴無し (97 例)
有害事象	56 (64.4)	61 (80.3) *	62 (83.8)	76 (78.4)
副作用	17 (19.5)	22 (28.9)	29 (39.2)	34 (35.1)
重篤な有害事象	2 (2.3)	2 (2.6)	4 (5.4)	3 (3.1)
重篤な副作用	1 (1.1)	1 (1.3)	2 (2.7)	1 (1.0)
感染症	19 (21.8)	29 (38.2) *	28 (37.8)	31 (32.0)
重篤な感染症	1 (1.1)	0	1 (1.4)	1 (1.0)

例数 (%)

* : p<0.05 (Fisher の直接確率法<対 DMARD 使用歴有り>)

表 10 国内 M06-859 試験及び国内 M02-575 試験における有害事象発現比率

	M06-859 試験 (26 週)		M02-575 試験 (24 週)	
	MTX 群 (163 例)	MTX+本剤群 (171 例)	プラセボ群 (87 例)	本剤群 (91 例)
有害事象	117 (71.8)	138 (80.7)	71 (81.6)	90 (98.9)*
副作用	39 (23.9)	63 (36.8)*	32 (36.8)	67 (73.6)*
重篤な有害事象	4 (2.5)	7 (4.1)	8 (9.2)	17 (18.7)
感染症	48 (29.4)	59 (34.5)	32 (36.8)	41 (45.1)
重篤な感染症	1 (0.6)	2 (1.2)	1 (1.1)	6 (6.6)

例数 (%)

* : p < 0.05 vs MTX 群 (M06-859 試験) 又はプラセボ群 (M02-575 試験) (Fisher の直接確率法)

機構は、以上の回答を踏まえると、DMARD 未治療の早期 RA 患者と既存治療で効果不十分な RA 患者で本剤の安全性プロファイルが大きく異なる可能性は低いと考えるが、本邦における DMARD 未治療の早期 RA 患者における本剤の使用例数は限られていること、また DMARD 未治療患者においては既存治療の副作用等による影響がないため生物製剤に対する忍容性は良好との誤認識により、重篤な感染症等の発現に対する従来の注意が徹底されない等の懸念もあることから、効能・効果の変更に際しては従来の注意事項の周知徹底を再度図るとともに、製造販売後調査において、DMARD 未治療の早期 RA 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。

さらに機構は、国内 M06-859 試験実施当時には本邦における MTX の最大承認用量は 8 mg/週であったのに対し、現在では 16 mg/週であること、海外 DE013 試験において、感染症に分類される有害事象及び重篤な有害事象の発現率が本剤群及び MTX 群と比較して MTX+本剤群で高かったことから、海外臨床試験及び本剤の国内製造販売後調査の成績等における MTX の用量別の部分集団解析結果を提示した上で、本剤と MTX の併用時に MTX の用量の増大に従って重篤な感染症等の発現リスクが増大する可能性がないか考察するよう求めた。

申請者は、海外 DE013 試験における、MTX 群及び MTX+本剤群の MTX 用量別 (15 mg/週以下、15 mg/週超) の有害事象の概要は表 11、さらに本剤と MTX 併用時の有効性及び安全性を検討した海外

DE019 試験についても同様の検討を行った結果は表 12 のとおりであり、海外 DE013 試験では感染症、海外 DE019 試験では高度の有害事象の発現率が、本剤と MTX の高用量併用時に高くなる傾向がみられたが、感染症の発現率は MTX 単独投与時と同程度であったこと、高度の有害事象の発現率の違いは MTX 単独投与時にも認められたことから、MTX の用量による本剤の安全性への影響は小さいと考えられる旨を説明した。

表 11 海外 DE013 試験における併用 MTX 用量別の有害事象発現率（投与 26 週時まで）

	MTX 群		MTX 併用なし (本剤群) (274 例)	MTX+本剤群	
	15 mg/週以下 (33 例)	15 mg/週超 (224 例)		15 mg/週以下 (54 例)	15 mg/週超 (214 例)
有害事象	29 (87.9)	198 (88.4)	262 (95.6)	46 (85.2)	197 (92.1)
副作用	18 (54.5)	118 (52.7)	179 (65.3)	30 (55.6)	116 (54.2)
重篤な有害事象	3 (9.1)	18 (8.0)	63 (23.0)	4 (7.4)	16 (7.5)
感染症	15 (45.5)	99 (44.2)	185 (67.5)	21 (38.9)	103 (48.1)
重篤な感染症	1 (3.0)	2 (0.9)	3 (1.1)	0	3 (1.4)

例数 (%)

表 12 海外 DE019 試験における併用 MTX 用量別の有害事象発現率（投与 52 週時まで）

	MTX 群		MTX+本剤群*	
	15 mg/週以下 (97 例)	15 mg/週超 (103 例)	15 mg/週以下 (114 例)	15 mg/週超 (93 例)
有害事象	88 (90.7)	93 (90.3)	103 (90.4)	87 (93.5)
副作用	45 (46.4)	53 (51.5)	69 (60.5)	55 (59.1)
重篤な有害事象	9 (9.3)	12 (11.7)	12 (10.5)	16 (17.2)
感染症	42 (43.3)	53 (51.5)	68 (59.6)	56 (60.2)
重篤な感染症	0	1 (1.0)	5 (4.4)	5 (5.4)

例数 (%)

*：本剤 40 mg 隔週投与。

また、本邦において本剤が投与された RA 患者全例を対象とした製造販売後全例調査の中間集計結果（登録症例数 7824 例中 7469 例が対象）に基づく、本剤と併用された MTX の投与量別の有害事象発現状況は、表 13 のとおりであり、MTX の用量が 12 mg/週超の患者での有害事象及び感染症に分類される有害事象の発現率は、それ以下の投与量の症例に比べ高い傾向が認められたが、重篤な有害事象及び感染症に分類される重篤な有害事象の発現率には MTX 用量の違いによる明らかな差異は認められなかったことから、本剤と高用量 MTX との併用では感染症に対する注意を要するが、重篤な感染症のリスクが増大する可能性は低いと考える旨を説明した。

表 13 製造販売後全例調査における併用 MTX 用量別の有害事象発現率

	MTX 併用なし (2170 例)	MTX 併用例				合計 (5299 例*)
		4 mg/週以下 (857 例)	4 mg/週超 8 mg/週以下 (3766 例)	8 mg/週超 12 mg/週以下 (531 例)	12 mg/週超 (142 例)	
有害事象	683 (31.5)	223 (26.0)	950 (25.2)	132 (24.9)	41 (28.9)	1346 (25.4)
副作用	598 (27.6)	203 (23.7)	797 (21.2)	121 (22.8)	36 (25.4)	1157 (21.8)
重篤な有害事象	163 (7.5)	42 (4.9)	197 (5.2)	21 (4.0)	4 (2.8)	264 (5.0)
重篤な副作用	113 (5.2)	34 (4.0)	150 (4.0)	18 (3.4)	3 (2.1)	205 (3.9)
感染症	154 (7.1)	61 (7.1)	263 (7.0)	49 (9.2)	21 (14.8)	394 (7.4)
重篤な感染症	59 (2.7)	20 (2.3)	75 (2.0)	12 (2.3)	2 (1.4)	109 (2.1)

例数 (%)

*：MTX 用量が不明の 3 例を含む。

機構は、現時点では上記の回答をおおむね了承するが、本邦において本剤が投与された RA 患者を対象とした製造販売後全例調査の中間集計結果には、12 mg/週超の MTX を併用した症例においては、感染症に分類される有害事象の発現率が高い傾向が認められていること、本剤と MTX に共通する重要

な副作用として感染症があり、MTX の用量依存的に増加する副作用として、感染症発現に関与し得る骨髄抑制が認められること等を踏まえると、高用量の MTX との併用下においては感染症の発現リスクが増大し、重篤度も高まる可能性があると考えことから、今後、特に高用量 MTX との併用下における本剤の安全性に関して更に情報収集した上で十分な検討を行い、臨床現場に適切に情報提供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を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

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) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

IV. 総合評価

提出された資料から、本剤の関節リウマチ患者における関節の構造的損傷の進展防止についての有効性は示され、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。なお、効能・効果の記載については更に検討が必要と考える。

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 24 年 7 月 9 日

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 23 年 9 月 26 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。

(1) 本剤の効能・効果について

国内 M06-859 試験等の成績に基づき、関節リウマチに係る効能・効果に「関節の構造的損傷の防止を含む」を付記すること、及び「既存治療効果不十分な場合に限る」との記載を削除することは了承し得るが、「既存治療効果不十分な場合に限る」との記載を削除する場合でも、本剤の使用は、原則としては、従来どおり既存治療で効果不十分な関節リウマチ患者を対象とし、DMARD 未治療患者に対しては、関節の構造的損傷の進展が非常に早いと推測され、本剤が必要不可欠な場合に限り使用すべきであるとの機構の判断は、専門委員から支持された。

また、DMARD 未治療患者のうち、本剤の適用が可能な範囲をどのように規定すべきかに関して、関節の構造的損傷の進展が非常に早い患者の予測因子については十分な特定までには至っておらず、学会等においても、引き続き当該患者を特定するための因子の検討が進められており、今後新たな情報が得られる可能性もあることから、患者の選択については、国内外のガイドライン、公表文献等の最新の情報を参考にしつつも、単にガイドライン等の条件に合致することのみならず専門医が患者毎に慎重に投与の適否を判断することが必要と考えるとの意見が専門委員から出された。

機構は、専門協議での議論、また、本邦の治療ガイドラインにおいても、米国及びヨーロッパのリュウマチ学会のガイドラインと同様に、既存治療で効果不十分な患者だけでなく、DMARD 未治療患者に対しても抗 TNF 製剤の使用を考慮すべき場合がある旨が、その患者選択の考え方も含めて追記されたこと (日本リュウマチ学会ガイドライン; 関節リウマチ (RA) に対する TNF 阻害療法施行ガイドライン (2012 年改訂版)) を踏まえ、効能・効果に関連する使用上の注意においては、下記のとおり、「関節の構造的損傷の進展が早いと予想される患者に対しては、抗リュウマチ薬による治療歴がない場合でも使用できる」旨を記載するに留め、患者の選択については、最新のガイドライン等を参照するよう併記することが適切と判断した。しかしながら、DMARD 未治療患者に対する本剤の使用については、ガイドライン等を参照するのみならず、当該患者におけるリスク及びベネフィットを専門医が慎重に考慮して判断する必要がある、効能・効果の変更に伴い安易な使用拡大が行われないよう、医師向け

資材等を用いて別途十分に注意喚起することも必要と考える。

< 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（関節の構造的損傷の防止を含む）

< 効能・効果に関連する使用上の注意 >

本剤の適用は、原則として既存治療で効果不十分な関節リウマチ患者に限定すること。ただし、関節の構造的損傷の進展が早いと予想される患者に対しては、抗リウマチ薬による治療歴がない場合でも使用できるが、最新のガイドライン等を参照した上で、患者の状態を評価し、本剤の使用の必要性を慎重に判断すること。

（取消線部削除、下線部追加、波線部変更）

(2) 製造販売後調査について

機構は、DMARD 未治療の早期 RA 患者における安全性プロファイルについて、既承認の情報と比較可能であり、MTX 高用量（8 mg/週超）と本剤を併用した際の安全性についても情報収集可能な製造販売後調査を計画するよう求めた。

申請者は、DMARD 及び生物製剤の使用経験がなく、関節の構造的損傷の進展が早いと予想され、本剤と MTX を併用投与する RA 患者を対象として、観察期間を 24 週間とする使用成績調査を実施し、①初回承認時の使用成績調査（全例調査）と同様の調査項目を設定して安全性情報を収集すること、②本剤の使用理由について、患者背景（罹患期間、DAS、リウマトイド因子、抗 CCP 抗体、びらんの有無等）等を含めて詳細に調査すること、③MTX 高用量（8 mg/週超）を併用した患者における安全性情報についても可能な限り収集すること等を説明した。

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、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。本申請に係る再審査期間は、初回承認時の残余期間（平成 28 年 4 月 15 日まで）とすることが適当と判断する。

[効能・効果]

関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

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）

(取消線部削除、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 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。

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 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。

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。

また、提出された国内臨床試験（5.3.5.1-1, 2 : M06-859 試験）成績から、本剤の承認条件「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。」の内容について確認できたものとする。