

審議結果報告書

平成 25 年 5 月 8 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）
[申請者名] アッヴィ合同会社（アボットジャパン株式会社より承継）
[申請年月日] 平成 24 年 8 月 31 日

[審議結果]

平成 25 年 4 月 26 日に開催された医薬品第一部会において、本品目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、本品目の再審査期間は 4 年とされた。

[承認条件]

腸管型ベーチェット病

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。

（下線部今回追加）

なお、審査報告書について、下記のとおり訂正を行う。この訂正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	訂正後	訂正前
8～ 9	18～ 19、1	15 歳以上の経口副腎皮質ステロイド又は免疫調節剤の治療で満足な結果が得られなかった腸管型 BD 患者（表 1 及び 2）（目標症例数 20 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が国内 16 施設で実施された。	15 歳以上の経口副腎皮質ステロイド又は免疫調節剤の治療で満足な結果が得られなかった腸管型 BD 患者（表 1 及び 2）（目標症例数 20 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同非盲検試験が国内 16 施設で実施された。

11	19～ 23	<p>腸管型 BD（「完全型」及び「不全型」）の患者数は 2,000～3,000 人と推定され、「疑い」の患者を含めてもこの 2 倍程度であり、このうち本薬の治療対象となる既存治療抵抗性で治験に同意が得られる患者はさらに少数になると予想されることから対照群の設定は困難であり、<u>非対照</u>デザインとすることとした。<u>また</u>、有効性の評価にあたっては全大腸内視鏡検査により客観的な評価が可能となるように以下のように規定した。</p>	<p>腸管型 BD（「完全型」及び「不全型」）の患者数は 2,000～3,000 人と推定され、「疑い」の患者を含めてもこの 2 倍程度であり、このうち本薬の治療対象となる既存治療抵抗性で治験に同意が得られる患者はさらに少数になると予想されることから対照群の設定は困難であり、<u>非盲検試験</u>デザインとすることとした。<u>そのため</u>、有効性の評価にあたっては全大腸内視鏡検査により客観的な評価が可能となるように以下のように規定した。</p>
----	-----------	--	--

(下線部変更)

審査報告書

平成 25 年 4 月 11 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 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 名]	アッヴィ合同会社（アボットジャパン株式会社より承継）
[申請年月日]	平成 24 年 8 月 31 日
[剤形・含量]	1 シリンジ（0.8mL）中にアダリムマブ（遺伝子組換え）を 40mg 含有する注射剤
[申請区分]	医療用医薬品（4）新効能医薬品及び（6）新用量医薬品
[特記事項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第一部

審査結果

平成 25 年 4 月 11 日

[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 名] アッヴィ合同会社（アボットジャパン株式会社より承継）
[申請年月日] 平成 24 年 8 月 31 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腸管型ベーチェット病に対する本薬の有効性は示され、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、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] 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

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

腸管型ベーチェット病

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）

（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 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 15kg 以上 30kg 未満の場合は 20mg を、体重 30kg 以上の場合は 40mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。

腸管型パーチェット病

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

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。

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。

腸管型パーチェット病

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。

(下線部追加)

審査報告 (1)

平成 25 年 3 月 15 日

I. 申請品目

[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 名]	アボットジャパン株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 8 月 31 日
[剤形・含量]	1 シリンジ (0.8mL) 中にアダリムマブ (遺伝子組換え) を 40mg 含有する注射剤
[申請時効能・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
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
腸管型ベーチェット病

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)

(下線部追加)

[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 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 15kg 以上 30kg 未満の場合は 20mg を、体重 30kg 以上の場合は 40mg を 2 週に 1 回、皮

下注射する。

腸管型ベーチェット病

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

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 160mg を、初回投与 2 週間後に 80mg を皮下注射する。初回投与 4 週間後以降は、40mg 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要

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

ベーチェット病（以下、「BD」）は、口腔粘膜アフタ性潰瘍、皮膚症状、眼症状及び外陰部潰瘍を主症状とし、急性炎症を繰り返しながら慢性的な経過をたどる原因不明の全身性の炎症性疾患である。

国内の BD の診断基準では、4 つの主症状（口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍、皮膚症状¹、眼症状²及び外陰部潰瘍）及び 5 つの副症状（変形や硬直を伴わない関節炎、副睾丸炎、回盲部潰瘍で代表される消化器病変、血管病変及び中等度以上の中枢神経病変）により診断される。副症状のうち、腸管、中枢神経、大血管の病変が前面に立ち、治療上も優先度が高い場合は特殊病型として、それぞれ腸管型、神経型、血管型 BD と分類される（厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 「ベーチェット病に関する調査研究」厚生労働省ベーチェット病診断基準）。

BD の 15～20%に腸管病変が認められ、腸管型 BD とされる。腸管型 BD では回盲部に打ち抜き型の潰瘍を認め、腹痛、腹部不快感、下痢等の消化器症状が出現する（ベーチェット病ガイドブック-その疾患・病態・診療の指針, 23-41, 日本医学館, 2002）。

腸管型 BD は、炎症性腸疾患のクローン病や潰瘍性大腸炎と病態が類似していることから、副腎皮質ステロイド、5-アミノサリチル酸製剤、サラゾスルファピリジン、アザチオプリン、抗 TNF 製剤等による治療が行われているが、いずれの薬剤も腸管型 BD に対する適応は有して

¹ a. 結節性紅斑様皮疹、b. 皮下の血栓性静脈炎、c. 毛嚢炎様皮疹、痤瘡様皮疹

² a. 虹彩毛様体炎、b. 網膜ぶどう膜炎（網脈絡膜炎）、c. (a) (b) を経過したと思われる虹彩後癒着、水晶体上色素沈着、網脈絡膜萎縮、視神経萎縮、併発白内障、続発緑内障、眼球癆所見があれば (a) (b) に準じる。

いない。

アダリムマブ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）は、ヒト型抗ヒト TNF α モノクローナル抗体であり、2008年4月に「関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限る）」、2010年1月に「尋常性乾癬、関節症性乾癬」、2010年10月に「クローン病」及び「強直性脊椎炎」、2011年7月に「若年性特発性関節炎」、2012年8月に「関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）」に係る効能・効果が承認されている。

このような状況から、2008年6月にベーチェット病友の会から申請者に対し、BD 特殊型患者を対象とした早期治験実施の要望書が提出された。今般、申請者は、腸管型 BD 患者を対象とした臨床試験を実施し、その試験成績を踏まえて本薬の医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請に至った。

なお、本薬は2013年3月現在、世界 89 の国と地域で承認されているが、海外での当該疾患に関する開発は行われていない。

2. 品質に関する資料

品質に関する資料は提出されていない。

3. 非臨床に関する資料

本薬の薬理作用を適切に評価するための病態モデル動物が存在しないとして、効力を裏付ける試験は実施されていない。また、薬物動態試験及び毒性試験に関する資料は、本薬の既承認効能・効果の審査時に確認されていることから、提出されていない。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

生物薬剤学試験に関する資料は提出されていない。

臨床薬理試験における本薬の血清中濃度及び抗アダリムマブ抗体（anti adalimumab antibody：以下、「AAA」）の測定には、ELISA 法が用いられた。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

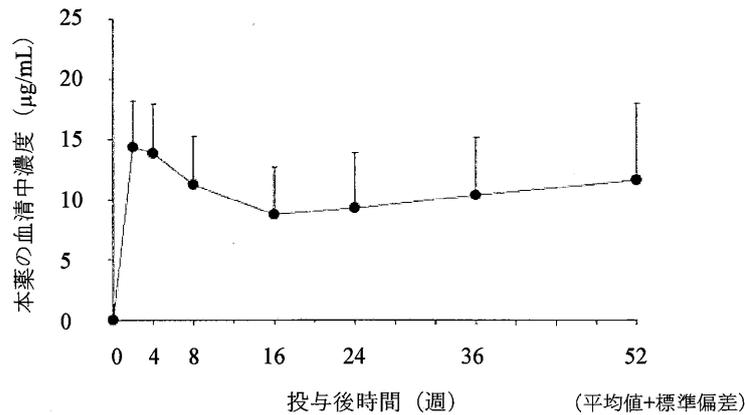
(1) 国内第Ⅲ相試験（5.3.3.2-1：試験番号 M11-509 <2010年10月～2011年12月³（承認日までの予定で継続中）>）

試験の概略は「(iii) 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> (1) 国内第Ⅲ相試験（M11-509）」の項参照。

薬物動態について、本薬を0週時に160mg、2週時に80mg、4週時以降40mgを2週に1回、皮下投与された腸管型BD患者における52週時までの本薬の血清中濃度推移⁴は図1のとおりであった。

³ 最後の患者の52週間評価完了時

⁴ 40mg 2週に1回投与から80mg 2週に1回投与に増量した患者は除く



投与後時間 (週)	0	2	4	8	16	24	36	52
症例数 (例)	14	14	13	13	13	13	13	13

< 図1 国内第Ⅲ相試験 (M11-509) における本薬の血清中濃度推移 >

なお、AAA について、本薬が投与された患者の 5.0% (1/20 例) に陽性例⁵が認められた。

< 審査の概略 >

(1) 腸管型 BD 患者における血清中濃度について

申請者は、腸管型 BD 患者における薬物動態について、以下のように説明している。

本薬を 0 週時に 160mg、2 週時に 80mg、4 週時以降 40mg を 2 週に 1 回継続皮下投与したときの腸管型 BD 患者における血清中濃度を、日本人クローン病 (以下、「CD」) 患者と比較したところ (「平成 22 年 7 月 15 日 ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL の審査報告書」参照)、腸管型 BD 患者では CD 患者よりも本薬の血清中濃度の平均値はわずかに高い値で推移したが、少ない症例数での比較であり、個別の血清中濃度は重なり合っていることから、CD 患者と同様であると考えられた。

機構は、腸管型 BD 患者における本薬の血清中濃度について、症例数が少ないため明確な比較はできないものの、CD 患者と大きく異なることを確認した。

(iii) 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 >

国内で実施された第Ⅲ相試験 1 試験 (M11-509) の成績が評価資料として提出された。

(1) 国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.2-1 : 試験番号 M11-509 <2010 年 10 月~2011 年 12 月³ (承認日までの予定で継続中) >)

15 歳以上の経口副腎皮質ステロイド又は免疫調節剤の治療で満足な結果が得られなかった腸管型 BD 患者 (表 1 及び 2) (目標症例数 20 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討

⁵ 本薬投与後 30 日以内に採取された血清において、一度でも血清中 AAA 濃度が 20 ng/mL を超える値を示した患者

する目的で、多施設共同非盲検試験が国内 16 施設で実施された。

＜表 1 主な組入れ基準＞

<ol style="list-style-type: none">厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 ベーチェット病に関する調査研究による診断基準 2003 年版に準じて腸管型ベーチェット病（「完全型⁶」、「不全型⁷」又は「疑い⁸」）と診断。スクリーニング期間中の全大腸内視鏡検査において、回盲部に長径 1cm 以上の典型的潰瘍（境界明瞭な円形ないし卵円形の下掘れ傾向の強い打ち抜きの深い潰瘍）を認める。ベースラインの消化器症状の総合評価が 3 以上。

＜表 2 前治療薬に関する主な組入れ基準＞

<ul style="list-style-type: none">以下の①、②のうち、少なくとも 1 つに該当する患者。又は、スクリーニング開始時の 12 ヶ月前以内に①又は及び②で効果不十分であった患者、若しくは①で副腎皮質ステロイド漸減できなかった患者。① 経口副腎皮質ステロイドを使用している場合、プレドニゾロン換算で 20mg/日以上を 14 日以上前から、又はプレドニゾロン換算で 5mg/日以上 20mg/日未満を 40 日間以上前から一定用量で使用していること② 50mg/日以上のアザチオプリン（以下、「AZP」）又は 30mg/日以上の 6-メルカプトプリン（以下、「6-MP」）、もしくはその時点で患者が忍容できる最大量の AZP 又は 6-MP を 90 日間以上連続して使用していること（28 日以上前から一定用量で使用していること）メトトレキサート（以下、「MTX」）、経口 5-アミノサリチル酸製剤又はコルヒチンを使用している場合、28 日以上前から一定用量で使用している患者。過去にインフリキシマブ（以下、「IFX」）を投与された場合、以下の①～③のいずれかに該当する患者（ただし、IFX の効果が認められなかった場合は除外）。① IFX の効果が認められた後、投与を中止又は終了② 効果が減弱又は消失③ IFX による有害事象のために投与を継続できなかった1,200kcal/日以下の経腸栄養療法を受けている場合、28 日以上前から一定用量で使用している患者。（1200kcal/日を超える経腸栄養療法を受けている場合は除外）
--

用法・用量は、0 週時に 160mg、2 週時に 80mg、4 週時以降 40mg を 2 週に 1 回、皮下投与することとされた。8 週時以降、効果不十分⁹又は再燃¹⁰が認められた場合には 80mg を 2 週に 1 回投与することも可能とされた。

総投与症例 20 例¹¹全例が安全性、薬物動態解析対象集団及び Full analysis set（以下、「FAS」）とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。

有効性について、評価は表 3 及び 4 に示した判定基準が用いられた。

⁶ 経過中に 4 主症状が出現したもの

⁷ a. 経過中に 3 主症状、あるいは 2 主症状と 2 副症状が出現したもの、b. 経過中に定型的眼症状とその他の 1 主症状 あるいは 2 副症状が出現したもの

⁸ 主症状の一部が出現するが、不全型の条件を満たさないもの、及び定型的な副症状が反復あるいは増悪するもの

⁹ 少なくとも 14 日間の間隔を空けた 2 回の連続する消化器症状の総合評価がいずれも 3 以上の場合、若しくは全大腸内視鏡検査を実施した場合、スクリーニング期間に認められた回盲部の典型的潰瘍に縮小が認められない場合又は拡大している場合

¹⁰ 消化器症状の総合評価が 1 以下になった後、少なくとも 14 日間の間隔を空けた 2 回の連続する消化器症状の総合評価がいずれも 2 以上の場合、又は全大腸内視鏡検査を実施した場合、一旦 1/4 以下への縮小が認められていた回盲部の典型的潰瘍がスクリーニング期間に認められた大きさの 1/2 を超える大きさに拡大している場合

¹¹ 前治療薬又は併用薬として 6-MP 及び MTX が使用された患者は組み入れられなかった

<表 3 評価項目の判定基準>

評価項目	判定基準
消化器症状の総合評価 ¹²	0=症状なし 1=最近の2週間に症状が存在したが、日常生活にほとんど支障がなかった 2=最近の2週間に症状が存在し、日常生活に少し支障があった 3=最近の2週間に症状が存在し、日常生活に支障があった 4=最近の2週間に症状が存在し、日常生活に非常に支障があった
内視鏡所見改善度 ¹³	0=治癒又は癒痕 1=著明縮小（評価日時点で回盲部の最も大きな開放性潰瘍（粘膜欠損のある部分）の長径がスクリーニング期間に認められた最も大きな潰瘍の長径の1/4以下に縮小） 2=縮小（評価日時点で回盲部の最も大きな開放性潰瘍（粘膜欠損のある部分）の長径がスクリーニング期間に認められた最も大きな潰瘍の長径の1/2以下～1/4未満に縮小） 3=不変又は悪化（評価日時点で回盲部の最も大きな開放性潰瘍（粘膜欠損のある部分）の長径がスクリーニング期間に認められた最も大きな潰瘍の長径の1/2未満の縮小、又は拡大）

<表 4 有効性の判定基準>

		内視鏡所見改善度			
		0	1	2	3
消化器症状の総合評価	0	完全寛解	著明改善	改善	不変・悪化
	1	著明改善	著明改善	改善	不変・悪化
	2	改善	改善	改善	不変・悪化
	3	不変・悪化	不変・悪化	不変・悪化	不変・悪化
	4	不変・悪化	不変・悪化	不変・悪化	不変・悪化

主要評価項目である「投与 24 週時の時点で消化器症状の総合評価及び内視鏡所見改善度がいずれも 1 以下となった患者の割合（著明改善率）」[95%信頼区間]は 45.0% [23.1%, 68.5%] (9/20 例) であった。

安全性について、有害事象は全例（20/20 例）に認められ、10%以上に認められた有害事象は「鼻咽頭炎」45.0%（9 例）、「下痢」、「ベーチェット症候群」、「挫傷」及び「咳嗽」各 15.0%（3 例）、「注射部位反応」、「感染性腸炎」、「咽頭炎」、「関節痛」、「背部痛」、「変形性脊椎症」、「頭痛」及び「ざ瘡」各 10.0%（2 例）であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象¹⁴（以下、「副作用」）は 25.0%（5/20 例）に認められ、「注射部位反応」10.0%（2 例）、「悪心」、「咽頭炎」、「皮膚炎」、「頭痛」、「抗核抗体増加」、「白癬感染」及び「感情障害」各 5.0%（1 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 1 例（「腸閉塞」）認められたが、治験薬との因果関係は「多分関連なし」とされた。薬物動態については、「(ii) 臨床薬理試験成績の概要 <提出された資料の概略> (1) 国内第Ⅲ相試験 (M11-509)」の項参照。

¹² 患者が、投与 0 週時から 52 週時までの 4 週間毎、52 週時以降 12 週間毎、終了時又は中止時に評価前 2 週間の腹痛、下痢などの消化器症状を総合的に勘案して評価。治験責任医師又は治験分担医師が患者に問診を行い、評価の妥当性を確認した。

¹³ 全大腸内視鏡検査をスクリーニング期間、8 週時から 12 週時の間（任意）、24 週時、52 週時、52 週時以降 48 週間毎、終了時又は中止時に実施

¹⁴ 「関連あり」、「多分関連あり」、「多分関連なし」、「関連なし」のうち、「関連あり」又は「多分関連あり」と判定された有害事象

<審査の概略>

(1) 有効性について

機構は、以下の 1)～4) の検討及び確認を行った結果から、副腎皮質ステロイド又は免疫調節剤の治療で満足な結果が得られなかった腸管型 BD 患者に対する本薬の有効性は示唆されたと考えるが、臨床試験における検討例数は限られていることから、今後、製造販売後調査等において、さらに情報収集する必要があると考える。

腸管型 BD 患者に対する本薬の有効性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

1) 試験デザインについて

機構は、以下の①～③の検討の結果、本薬の腸管型 BD に対する有効性を評価するための国内第Ⅲ相試験を非盲検非対照デザインで実施したことはやむを得ないと考える。また、BD の診断基準の「疑い」に該当する患者も「完全型」及び「不全型」の患者と同様に一定の消化器症状及び特徴的な内視鏡所見を有する場合が多く、臨床現場では「完全型」及び「不全型」と同様の治療が行われている現状を踏まえると、「完全型」及び「不全型」に加え、「疑い」の患者を本試験の対象に含めたことは受入れ可能と考える。

① 比較対照及び評価方法の工夫について

申請者は、国内第Ⅲ相試験を非盲検非対照試験として実施した理由及び有効性評価にあたっての工夫について、以下のように説明している。

腸管型 BD（「完全型」及び「不全型」）の患者数は 2,000～3,000 人と推定され、「疑い」の患者を含めてもこの 2 倍程度であり、このうち本薬の治療対象となる既存治療抵抗性で治験に同意が得られる患者はさらに少数になると予想されることから対照群の設定は困難であり、非盲検試験デザインとすることとした。そのため、有効性の評価にあたっては全大腸内視鏡検査により客観的な評価が可能となるように以下のように規定した。

- ・内視鏡所見改善度の評価は治験期間を通じて、可能な限り同じ医師が実施すること
- ・潰瘍の大きさの評価は、生検鉗子又はメジャー付き鉗子等が同一画面内に入るように写真撮影することを規定し、長径を計測すること
- ・計測に使用する鉗子等は治験期間中、原則同一のものを用いること

機構は、腸管型 BD の患者数は限られ、さらに本薬の投与対象となる既存治療抵抗性の患者は少数であることから、国内第Ⅲ相試験を非盲検非対照試験として実施したことはやむを得なかったと考える。また、内視鏡所見の評価にあたっては評価時点の差によるばらつきを防ぐための方策は講じられていたことを考慮すると、潰瘍の大きさの評価は適切になされていたと考える。

② 主要評価項目について

申請者は、主要評価項目を「投与 24 週時の時点で消化器症状の総合評価及び内視鏡所見改善度がいずれも 1 以下となった患者の割合（著明改善率）」と設定した理由について、以

下のように説明している。

腸管型 BD 患者では回盲部に典型的な潰瘍が認められ、腹痛、下痢等の消化器症状を訴える。日常診療における有効性の判断は、問診によるこれらの消化器症状の程度に基づいて行われるが、これまでに腸管型 BD を対象とした臨床試験はなく、有効性評価の基準は確立されていない。そこで、医学専門家等と協議し、本薬の有効性の評価として、消化器症状の総合評価に加え、客観的な指標として潰瘍の改善が重要であることから内視鏡所見改善度を設定した。その上で、消化器症状と内視鏡所見の両方で明らかな改善が認められた場合を著明改善とし、その割合を主要評価として設定することとした。また、判定時期については、内視鏡検査による改善の評価は臨床症状の改善に比べてより長期間が必要であると考えられること、IFX¹⁵を日本人腸管型 BD 患者に投与したところ、回盲部の潰瘍が6ヵ月後に半数の患者で消失したとの報告¹⁶があること及び内視鏡検査の実施可能な頻度は多くても6ヵ月に1回であるとの医学専門家等の助言を踏まえて、24週時を主要評価の判定時期に設定した。

機構は、現時点では腸管型 BD の活動度及び重症度を定義するスコア等が確立されていないが、腸管型 BD 患者では難治性の消化管潰瘍により腹痛、腹部不快感等の消化器症状を呈することを踏まえると、治療にあたっては消化器症状の改善と共に潰瘍の評価が重要と考える。したがって、国内第Ⅲ相試験における主要評価項目を、症状改善と内視鏡検査による潰瘍改善の両者からなる、「投与 24 週時の時点で消化器症状の総合評価及び内視鏡所見改善度がいずれも 1 以下となった患者の割合（著明改善率）」と設定したことは受入れ可能と考える。

③ 対象患者について

申請者は、BD の診断基準の「完全型」及び「不全型」の患者に加え、「疑い」の患者を本試験の対象に含めた理由について、以下のように説明している。

「疑い」の患者にも「完全型」及び「不全型」の患者と同様に回盲部に潰瘍を有する患者が存在し、そのような患者の腸管病変には差がみられず（*Inflamm Bowel Dis.* 7: 243-249, 2001）、日常診療では「完全型」及び「不全型」の患者と同様の治療が行われている。また、「疑い」に該当する患者数も比較的多いことから、医療上のニーズは高い。以上より、医学専門家等との協議を踏まえ、本試験では「疑い」の患者も対象とした。なお、国内第Ⅲ相試験における BD の病型は、「完全型」1例、「不全型」10例、「疑い」9例であった。

機構は、臨床現場において、BD の診断基準の「疑い」に該当する患者も「完全型」及び「不全型」の患者と同様に一定の消化器症状及び特徴的な内視鏡所見を有する場合が多く、「完全型」及び「不全型」と同様の治療が行われている現状を踏まえると、「疑い」の患者を含めて臨床試験を行ったことは受入れ可能と考える。

¹⁵ 現時点において、腸管型 BD の効能・効果は承認されていない

¹⁶ *Rheumatology* 48:1012-1013, 2009

2) 主要評価項目の結果について

国内第Ⅲ相試験において、「投与 24 週時の時点で消化器症状の総合評価及び内視鏡所見改善度がいずれも 1 以下となった患者の割合（著明改善率）」は 45.0%であり、事前に規定した有効性判定基準である 25%を上回った。

なお、申請者は、有効性の判定基準として 25%を設定した根拠について、日本人 CD 患者における本薬の導入療法の寛解率の 95%信頼区間の下限値 18.0%¹⁷をベースとし、医学専門家等の見解等を参考にしたと説明している。

機構は、以下のように考える。

腸管型 BD に対する本邦での試験成績が非常に限られていることから、適切な閾値の設定が困難であり、本薬で既承認の CD の成績等を参考に設定したことは理解できる。また、結果的に国内第Ⅲ相試験において、24 週時の著明改善率は 45.0%と事前に設定した 25%を大きく上回ったことから、腸管型 BD に対する本薬の有効性は期待できると考える。

3) 副次評価項目について

① 52 週時の著明改善率について

52 週時の著明改善率 [95%信頼区間] は 60.0% [36.1%, 80.9%] (12/20 例) であった。なお、24 週時に著明改善に達した患者 9 例のうち、52 週時に著明改善と判断された患者は 8 例であった。

② 腹痛、下痢、その他の消化器症状に対する効果について

国内第Ⅲ相試験において、ベースラインで腹痛、下痢、その他の消化器症状が認められていた患者のうち、投与 24 週時及び 52 週時に各症状の評価¹⁸が 1 以下となった患者の割合 [95%信頼区間] は、表 5 の通りであった。

<表 5 24 週時及び 52 週時に各症状の評価が 1 以下となった患者の割合 [95%信頼区間] (例数) >

	腹痛	下痢	その他の消化器症状 (腹部不快感、腹部膨満感など)
ベースラインで症状が認められた患者 ¹⁹	18 例	16 例	20 例
24 週時	61.1% [35.7%, 82.7%] (11 例)	81.3% [54.4%, 96.0%] (13 例)	80.0% [56.3%, 94.3%] (16 例)
52 週時	77.8% [52.4%, 93.6%] (14 例)	93.8% [69.8%, 99.8%] (15 例)	80.0% [56.3%, 94.3%] (16 例)

③ BD の主症状に対する効果について

国内第Ⅲ相試験において、BD の 4 つの主症状である口腔内アフタ性潰瘍、皮膚症状、眼症状及び外陰部潰瘍に関し、治験責任医師又は治験分担医師が 4 週間毎に被験者に問診を

¹⁷ 「平成 22 年 7 月 15 日 ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL の審査報告書」参照

¹⁸ 表 3 に示した「消化器症状の総合評価」と同じ判定基準が用いられた

¹⁹ ベースライン時の各症状の評価が 1 であった腹痛 1 例、下痢 6 例、その他の消化器症状 1 例を含む

行い、表 6 の判定基準に従い評価を行った。

＜表 6 BD の主症状の判定基準＞

評価項目	判定基準
口腔内アフタ性潰瘍	0=症状なし 1=最近の 4 週のうち症状が存在したのは 2 週未満である 2=最近の 4 週のうち症状が存在したのは 2 週以上である 3=最近の 4 週のうちほとんどに症状が存在した
皮膚症状（結節性紅斑様皮疹）	
外陰部潰瘍	
眼症状（ぶどう膜炎）	0=症状なし 1=最近の 4 週のうち 1 回の眼発作（数日以内に連続して起こった対側眼の炎症を含む）があった 2=最近の 4 週に 2 回の眼発作があった 3=最近の 4 週に 3 回の眼発作があった

ベースラインで BD の主症状が認められていた被験者のうち、24 週時及び 52 週時に各症状が消失した患者の割合 [95%信頼区間] は、表 7 のとおりであった。なお、ベースライン時に眼症状が認められた患者はいなかった。

＜表 7 24 週時及び 52 週時に各主症状が消失した患者の割合 [95%信頼区間]（例数）＞

	口腔内アフタ性潰瘍	皮膚症状 （結節性紅斑様皮疹）	外陰部潰瘍
ベースラインで症状が認められた患者	15 例	8 例	3 例
24 週時	66.7% [38.4%, 88.2%] (10 例)	75.0% [34.9%, 96.8%] (6 例)	66.7% [9.4%, 99.2%] (2 例)
52 週時	66.7% [38.4%, 88.2%] (10 例)	87.5% [47.3%, 99.7%] (7 例)	66.7% [9.4%, 99.2%] (2 例)

4) ステロイドの減量について

国内第Ⅲ相試験では、試験開始時に副腎皮質ステロイドが使用されている患者については、8 週時以降、消化器症状の変化等から腸管型 BD の症状改善が認められていると治験責任医師又は治験分担医師が判断した場合には、副腎皮質ステロイドの減量が可能とされていた。

国内第Ⅲ相試験において、治験薬投与開始時に副腎皮質ステロイドが併用されていた患者は 65.0% (13/20 例) であった。これらの患者における副腎皮質ステロイドの減量・中止及び 24 週時及び 52 週時の著明改善以上に達した症例は表 8 のとおりであった。なお、治験期間中に副腎皮質ステロイドを使用開始又は増量した患者はいなかった。

＜表 8 副腎皮質ステロイド併用例における副腎皮質ステロイドの減量及び有効性について＞

評価時点（有効性評価例数）	副腎皮質ステロイド併用 13 例	著明改善以上に達した症例
24 週時（13 例）	減量	7 例
	減量後、中止	4 例
52 週時（11 例）	減量	9 例
	減量後、中止	7 例

(2) 安全性について

機構は、以下の 1) ～4) の検討及び確認を行った結果から、副腎皮質ステロイド又は免疫調節剤の治療で満足な結果が得られなかった腸管型 BD 患者に対する本薬の安全性は忍容可能

と考えるが、日本人腸管型 BD 患者への投与経験は限られていること及び長期使用も想定されることから、製造販売後調査において、本薬の重要な有害事象の発現状況について重点的に調査し、安全対策について引き続き検討していくことが必要であると考えます。

腸管型 BD 患者に対する本薬の安全性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

1) 国内第Ⅲ相試験における有害事象について

国内第Ⅲ相試験において、有害事象及び副作用は 100.0% (20/20 例) 及び 25.0% (5/20 例) に認められたが、多くは軽度又は中等度であった。死亡例は認められず、重篤な有害事象は 1 例 (「腸閉塞」) 認められたが、治験薬との因果関係は「多分関連なし」とされた。また、治験薬の投与中止となった有害事象は「パーチェット症候群」及び「腸閉塞」各 1 例であり、治験薬との因果関係はそれぞれ「関連なし」、「多分関連なし」とされた。

以上より機構は、国内第Ⅲ相試験において本薬は忍容可能であったことを確認した。

2) 既承認の対象疾患との比較について

本薬の添付文書の警告、慎重投与及び重要な基本的注意の項で注意喚起されている主な有害事象 (感染症、重篤な感染症、結核、悪性腫瘍、注射部位反応、アレルギー反応、ループス様症候群、脱髄疾患及び血液障害) について、腸管型 BD と本薬の既承認の効能・効果である CD、関節リウマチ (以下、「RA」)、尋常性乾癬 (以下、「Ps」)、強直性脊椎炎 (以下、「AS」) 及び若年性特発性関節炎 (以下、「JIA」) の臨床試験における発現状況を比較したところ、表 9 のとおりであった。

＜表9 国内臨床試験における疾患別の有害事象発現率＞

	腸管型 BD ^{a)}		CD ^{b)}		RA ^{c)}		Ps ^{d)}		AS ^{e)}		JIA ^{f)}	
例数	20		90		382		163		41		25	
平均投与日数	333.3±98.09		662.4±488.58		859.0±573.98		1077.9±493.02		747.0±220.24		721.8±267.01	
	発現率 (例数)	件/100 人年	発現率 (例数)	件/100 人年	発現率 (例数)	件/100 人年	発現率 (例数)	件/100 人年	発現率 (例数)	件/100 人年	発現率 (例数)	件/100 人年
全体	100.0% (20)	560.4	96.7% (87)	785.4	98.4% (376)	681.2	98.8% (161)	594.2	100.0% (41)	491.6	100.0% (25)	655.9
重篤な有害事象	5.0% (1)	5.5	60.0% (54)	59.4	45.0% (172)	39.7	19.0% (31)	8.5	14.6% (6)	13.1	24.0% (6)	22.3
副作用	25.0% (5)	49.5	64.4% (58)	106.0	87.7% (335)	179.9	77.9% (127)	132.2	68.3% (28)	139.6	96.0% (24)	336.0
感染症	70.0% (14)	164.8	82.2% (74)	225.5	79.1% (302)	149.9	84.7% (138)	146.8	82.9% (34)	139.6	96.0% (24)	275.3
重篤な感染症	0% (0)	0	15.6% (14)	9.8	14.4% (55)	8.7	4.9% (8)	1.7	9.8% (4)	6.0	16.0% (4)	8.1
結核 ^{g)}	5.0% (1)	5.5	0% (0)	0	1.0% (4)	0.4	0.6% (1)	0.2	0% (0)	0	0% (0)	0
悪性腫瘍	0% (0)	0	0% (0)	0	1.8% (7)	1.1	1.8% (3)	0.6	4.9% (2)	2.4	0% (0)	0
注射部位反応	10.0% (2)	11.0	18.9% (17)	11.0	35.9% (137)	26.4	21.5% (35)	12.9	22.0% (9)	22.7	24.0% (6)	16.2
アレルギー反応	10.0% (2)	11.0	10.0% (9)	6.1	11.5% (44)	5.6	14.1% (23)	6.2	31.7% (13)	31.0	24.0% (6)	16.2
ループス様症候群	0% (0)	0	0% (0)	0	0.3% (1)	0.1	0.6% (1)	0.2	0% (0)	0	0% (0)	0
脱髄疾患	0% (0)	0	0% (0)	0	0% (0)	0	0% (0)	0	0% (0)	0	0% (0)	0
血液障害	0% (0)	0	7.8% (7)	4.3	8.6% (33)	4.0	1.2% (2)	0.4	4.9% (2)	2.4	4.0% (1)	2.0

MedDRA (ver14.1)

a) M11-509 試験

b) M04-729 試験、M06-837 試験

c) DE035 試験、DE035X 試験、M02-564 試験、M02-575 試験、M03-651 試験、M05-775 試験

d) M04-688 試験、M04-702 試験

e) M10-239 試験

f) M10-240 試験

g) 結核菌群検査陽性（クオンティフェロン検査陽性）を含む

申請者は、既承認の他疾患と比較した腸管型 BD 患者における本薬の安全性について、以下のように説明している。

腸管型 BD 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験における有害事象の発現率は 100.0%であったが、「ベーチェット症候群」以外はいずれも既承認の他疾患における臨床試験で報告された事象であり、既承認の他疾患と比較して大きな差異は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

全有害事象、重篤な有害事象及び本薬で特に注意が必要とされている有害事象について、腸管型 BD 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験成績と他疾患を対象とした国内臨床試験成績の比較では、腸管型 BD 患者で特段問題となるような有害事象及び発現傾向の差異は認められていないことを確認した。したがって、本薬の使用に際しては、既承認の効能・効果に対して行われている安全対策と同様の対応を講じることで、腸管型 BD 患者に対する本薬の安全性は忍容可能であると考えられる。

3) 抗アダリムマブ抗体について

国内第Ⅲ相試験において 5.0% (1/20 例) に抗アダリムマブ抗体 (以下、「AAA」) 陽性例⁵ が認められた。なお、当該患者は 24 週時及び 52 週時のいずれにおいても著明改善を示した。また、AAA 発現以降 (投与 24 週時以降) に認められた有害事象は、「鼻咽頭炎」、「皮膚炎」、「咳嗽」及び「咽頭炎」(各 1 件) であった。いずれも軽度であり、また他疾患に対する臨床試験で報告されたものであり、AAA 発現前後において当該症例の安全性プロファイルに変化は認められなかった。

4) 神経型 BD を合併している患者における中枢性脱髄病変について

機構は、抗 TNF α 製剤による脱髄疾患が報告されていることから、本薬により神経型 BD を合併している腸管型 BD 患者において神経型 BD を含めた中枢性脱髄病変の新たな発生又は悪化する可能性について申請者に説明するよう求めたところ、申請者は、以下のように回答した。

国内第Ⅲ相試験において、新たな神経型 BD の発病は報告されていない。実質性病変 (脳脊髄病変) を認める神経型 BD は脱髄疾患でない²⁰とされるが、中枢神経系脱髄疾患との区別が困難な場合があることは想定される。添付文書の重要な基本的注意の項において、脱髄疾患が疑われる患者については検査を行い、危険性と有益性を慎重に評価した上で本薬適用の妥当性を検討する旨、及び投与する場合には十分に観察を行う旨、既に注意喚起を行っていることから、新たな注意喚起等は必要ないと考える。

機構は、以下のように考える。

国内第Ⅲ相試験では神経型 BD を合併している患者は含まれていなかったことから、現時点では神経型 BD を合併した腸管型 BD 患者に対する本薬の安全性は確認されていない。したがって、神経型 BD を合併する腸管型 BD 患者においては添付文書の注意喚起に則して脱髄疾患及びその既往歴のある患者を本薬の投与対象から除外した上で、本薬による治療の危険性と有益性を専門医が慎重に判断し、投与する場合には脱髄症状の発現について十分注意し、異常が認められた場合には速やかに投与を中止し、適切な処置を行うとする現行の注意喚起は妥当である。

(3) 効能・効果について

申請者は、本薬の申請時効能・効果を「既存治療で効果不十分な腸管型ベーチェット病」、効能・効果に関連する使用上の注意を「過去の治療において、少なくとも 1 剤の既存治療薬 (ステロイド又は免疫調節剤等) 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」としている。

機構は、国内第Ⅲ相試験成績から、本薬の副腎皮質ステロイドあるいは免疫調節剤の治療で

²⁰ Postgrad Med J. 76:629-637, 2000、N Engl J Med. 341:1284-1291, 1999、Curr Opin Neurol. 17:347-357, 2004

満足な結果が得られなかった腸管型 BD 患者に対する有効性は示唆されたと考える（「(1) 有効性について」の項参照）。

効能・効果及び適切な投与対象については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

(4) 用法・用量について

機構は、用法・用量の調節について、以下の 1)～4) のように検討したが、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

1) 通常の用法・用量について

申請者は、国内第Ⅲ相試験における本薬の用法・用量について、腸管型 BD では CD と類似の難治性の消化管潰瘍が発現し、同様な治療法が用いられていることから、CD と同一の用法・用量で腸管型 BD に対しても有効性が期待でき、安全性にも問題はないことが予想されることから、CD の用法・用量と同じにすることが適切と考えたと説明している。

機構は、以下のように考える。

国内第Ⅲ相試験立案当時、本邦における CD の用法・用量は未定であったものの、病態の類似性から CD に対する臨床試験成績を参考に CD と同一の用法・用量と設定したことは理解できる。国内第Ⅲ相試験の成績から、当該用法・用量により有効性が示唆され、安全性も忍容可能と考えられることから（「(1) 有効性について」及び「(2) 安全性について」の項参照）、腸管型 BD の用法・用量を国内第Ⅲ相試験に準じて「初回に 160mg を、初回投与 2 週後に 80mg を皮下注射する。初回 4 週間後以降は、40mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。」と設定することに特段問題はないと考える。

2) 効果判定時期について

国内第Ⅲ相試験において、全大腸内視鏡検査は 24 週時及び 52 週時に加え、8 週時～12 週時の間にも原則として実施する²¹こととされ、8 週時～12 週時の著明改善率 [95%信頼区間] は 40.0% [19.1%、63.9%] (8/20 例)²²であった。また、全大腸内視鏡検査（内視鏡所見改善度）の実施週別の著明改善率は 8 週時 37.5% (3/8 例)、12 週時 50.0% (5/10 例) 及び 24 週時 50.0% (9/18 例) であった。以上を踏まえ、申請者は、12 週時には 24 週時と変わらない有効性が認められたとして、効果判定時期の目安を 12 週とすることとしたと説明している。

機構は、以下のように考える。

国内第Ⅲ相試験における有効性の評価にあたっては、大腸内視鏡検査が必要であり、大腸内視鏡検査の実施頻度を鑑みると、8 週時～12 週時に内視鏡検査を可能な限り実施することとしたことは理解できる。国内第Ⅲ相試験ではほぼ全例で 8 週時～12 週時に内視鏡検査が実施されたこと、8 週時～12 週時における著明改善率は事前に設定した有効性判定基準である

²¹ 患者の状態を考慮して不可能な場合は実施しなくてもよいこととされた

²² 8 週時に 8 例、12 週時に 10 例が内視鏡検査を実施。8 週時～12 週時に内視鏡検査を実施しなかった 2 例のうち、1 例は 2 週時に治験中止、もう 1 例は震災の影響による医療機関での内視鏡検査の制限により欠測。

25%を大きく上回っていること及び8週時～12週時に著明改善が得られた患者8例のうち、5例が24週時及び52週時まで著明改善を維持していたことから、本薬の効果判定時期の目安を12週時と設定することは受入れ可能と考える。

3) 増量について

申請者は、治験計画立案時に承認を取得していたRA、Ps及び関節症性乾癬と同様に腸管型BD患者に対しても40mgを2週に1回投与から80mgを2週に1回投与に増量することにより有効性が得られる可能性があると考え、国内第Ⅲ相試験では、8週時以降、効果不十分⁹又は再燃¹⁰が認められた場合には80mgを2週に1回に増量可能としていた。

国内第Ⅲ相試験では、主要評価時期である24週時までに効果不十分のために増量した患者は6例であり、増量時期は8週時が2例、10週時、12週時、20週時及び24週時が各1例であった。

増量した患者における有効性について、52週時に著明改善に達した患者は24週時に増量した患者1例であった。

増量した患者における安全性については、本薬80mgを2週に1回への増量前に50.0%(3/6例)、増量後は全例(6/6例)に有害事象が発現した。増量後に2例以上に発現した有害事象は、「鼻咽頭炎」(4例)、「関節痛」(2例)であった。増量後に高度な有害事象、重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象の発現はなかったが、中止に至った有害事象(「ベーチェット症候群」)が1例に発現した。増量後に発現した有害事象は、「ベーチェット症候群」を除いて、いずれも本薬の他の疾患に対する臨床試験で報告された事象であった。また、感染症の発現頻度が増量前0%(0/6例)に対し、増量後は66.7%(4/6例)と増加したものの、いずれも軽度で、治験薬との因果関係は「多分関連なし」又は「関連なし」であった。

機構は、以下のように考える。

国内第Ⅲ相試験において、増量可能とされていたものの、増量が行われた患者は6例のみであり、8週時以降に増量した患者において、52週時までに著明改善が確認できた患者は1例のみであったことから、国内第Ⅲ相試験における本薬の増量による有効性及び安全性は不明であり、用法・用量として増量を明記するための十分な根拠は得られていないと考える。

4) 自己投与について

国内第Ⅲ相試験において、8週時以降、在宅での自己注射による投与を可能とした。自己投与は11例で行われ、10例に有害事象が認められた。自己投与開始後に2例以上で認められた有害事象は「鼻咽頭炎」3例及び「咳嗽」2例であった。また、医師投与は8例で全例に有害事象が認められ、2例以上で認められた有害事象は「鼻咽頭炎」5例並びに「ベーチェット症候群」、「下痢」及び「背部痛」各2例であった。なお、申請者は他疾患における製造販売後調査等における自己投与時の有害事象は医師投与時と比較して同等あるいは低い発現率であり、自己投与時の安全性について特に問題となる臨床上的リスクは認められていないと説明している。

機構は、CD を含む他疾患における自己投与の経験から、既承認の他疾患と同様に、資材等を用いて自己投与に関する指導を十分行うことで、腸管型 BD 患者が自己投与を行った際に特段の問題が生じる可能性は低いと考える。しかし、腸管型 BD 患者に対して自己投与を行った患者は限られているため、製造販売後調査において自己投与時の安全性について確認する必要があると考える。

(5) 製造販売後調査等について

申請者は、本薬の製造販売後調査を実施不要と考えている理由について、以下のように説明している。

本薬の使用対象となる既存治療で効果不十分な腸管型 BD 患者は約 250 人程度と推測され、製造販売後調査を実施しても実施可能な症例数は極めて少ないと考えられる。また、日本人腸管型 BD 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験結果で認められた安全性プロファイルは、既承認の他疾患と同様であり、現時点で特段問題は認められていない。なお、腸管型 BD の治療は、CD や膠原病等の本薬の使用経験を十分有している医師が主としてその治療を担当すると考えられる。

機構は、以下のように考える。

本薬の腸管型 BD 患者に対する国内第Ⅲ相試験は 20 例の非盲検非対照試験で行われており、腸管型 BD 患者に本薬を使用した際の安全性及び有効性の情報は限られていること及び本薬は長期間の使用が想定されることから、製造販売後調査を実施し、本邦の日常診療下における腸管型 BD 患者に対する本薬の安全性及び有効性の情報を収集すると共に、可能な限り多くの症例について 1 年以上の長期間の調査を行うことが望ましいと考える。

製造販売後調査等については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

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（5.3.5.2-1）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、機構は、既存治療で効果不十分な腸管型ベーチェット病に対する本薬の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は忍容可能と考える。機構は、有

効性、安全性、効能・効果、用法・用量及び製造販売後の検討事項等について、専門協議の議論を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本薬を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 25 年 4 月 11 日

I. 申請品目

[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 名]	アッヴィ合同会社 (アボットジャパン株式会社より承継)
[申請年月日]	平成 24 年 8 月 31 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) 有効性について

機構は、既存治療で効果不十分な腸管型ベーチェット病 (以下、「BD」) 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験において、主要評価項目である「投与 24 週時の時点で消化器症状の総合評価及び内視鏡所見改善度がいずれも 1 以下となった患者の割合 (著明改善率)」[95%信頼区間] は 45.0% [23.1%, 68.5%] と事前に設定した有効性判定基準である 25%を大きく上回ったことから、腸管型 BD に対する本薬の有効性は期待できると考えた。

以上の機構の判断は専門委員から支持された。

(2) 安全性について

国内第Ⅲ相試験において全例に有害事象が認められたものの、多くは軽度又は中等度であり、既承認の効能・効果における国内臨床試験で発現した有害事象と比べ、現時点において特異な事象及び発現傾向は認められなかった。機構は、このことから、腸管型 BD に対する本薬の使用に際しては、既承認の効能・効果に対して行われている安全対策と同様の対策を講じることにより、安全性は忍容可能であると考えた。

また、抗 TNF α 製剤による脱髄疾患が報告されているものの、神経型 BD を合併している患者に対する本薬の投与に際しては、脱髄疾患及びその既往歴のある患者は本薬の投与対象から除外した上で、専門医がリスク・ベネフィットを踏まえ本薬の必要性を慎重に判断し、現行の添付文書の注意喚起に則して投与するのであれば、神経型 BD を合併する患者に対しても本薬の使用は許容でき、一律に神経型 BD を合併する患者を投与対象から除外する必要はないと考えた。

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

(3) 効能・効果について

機構は、国内第Ⅲ相試験において本薬の副腎皮質ステロイド又は免疫調節剤の治療では満足な結果が得られなかった腸管型 BD 患者に対する有効性が示唆され、安全性についても忍容可能であったことから、本薬の効能・効果に「既存治療で効果不十分な下記疾患 腸管型ベーチェット病」を追加することは差し支えないと考えた。

以上の機構の判断は、専門委員から支持されたため、本薬の【効能・効果】及び<効能・効果に関連する使用上の注意>について、以下のように設定するよう申請者に求めたところ、適切に対応されたため、機構はこれを了承した。

【効能・効果】

既存治療で効果不十分な下記疾患
腸管型ベーチェット病

<効能・効果に関連する使用上の注意>

過去の治療において、既存治療薬（ステロイド又は免疫調節剤等）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。

(4) 用法・用量について

機構は、国内第Ⅲ相試験において、副腎皮質ステロイド又は免疫調節剤の治療では満足な結果が得られなかった腸管型 BD 患者に対する有効性が示唆されたことから、腸管型 BD の用法・用量を国内第Ⅲ相試験に準じて設定することに特段問題はないと考えた。ただし、効果不十分の場合に 40mg を 2 週に 1 回投与から 80mg を 2 週に 1 回投与に増量することについては、国内第Ⅲ相試験において増量が行われた患者は 6 例のみであり、増量した患者において 52 週時までに著明改善に達した患者は 1 例のみであったことから、国内第Ⅲ相試験における本薬の増量による有効性及び安全性は不明であり、用法・用量として増量を明記するための十分な根拠は得られていないと考えた。

また、本薬の効果判定時期については、国内第Ⅲ相試験で 8 週時～12 週時における著明改善率は事前に設定した有効性判定基準である 25%を大きく上回っていること、及び 8 週時～12 週時に著明改善が得られた患者 8 例のうち、5 例が 24 週時及び 52 週時まで著明改善を維持していたことから、本薬の効果判定時期の目安を 12 週以内と設定することは受入れ可能と判断した。

以上の機構の判断は、専門委員から支持されたため、本薬の【用法・用量】及び<用法・用量に関連する使用上の注意>について、以下のように設定するよう申請者に求めたところ、適切に対応されたため、機構はこれを了承した。

【用法・用量】

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

<用法・用量に関連する使用上の注意>

腸管型ベーチェット病において、12 週以内に臨床症状や内視鏡所見等による治療反応が得られない場合は、本薬の継続投与の必要性を慎重に再考すること。

(5) 製造販売後調査等について

機構は、本薬で腸管型 BD 患者を対象とした臨床試験は国内の 20 例で実施された非盲検非対照試験のみであり、腸管型 BD 患者に本薬を使用した際の有効性及び安全性の情報は限られていること、並びに本薬は長期間の使用が想定されることから、可能な限り本薬が投与された全症例を対象として 1 年以上の長期間の調査を実施し、主に以下のような点も含め、情報収集すべきと考えた。

- ・ 抗アダリムマブ抗体（以下、「AAA」）が測定された場合には、有効性及び安全性との関連性
- ・ 前治療薬又は併用薬の種類別の有効性
- ・ BD 診断基準の病型（「完全型」、「不全型」、「疑い」）別の有効性
- ・ 腸管以外の BD の関連症状に及ぼす影響。特に神経病変を合併する腸管型 BD 患者の安全性
- ・ ステロイド投与例におけるステロイド投与量の推移の検討
- ・ 重要な有害事象の発現状況（重点調査項目）
- ・ 長期使用時の安全性
- ・ 自己投与例の安全性

以上の機構の判断は、専門委員から支持され、その他、以下の意見が出された。

- ・ 腸管型 BD は慢性再燃性の疾患であり、本薬の対象患者は他の治療法の選択肢が少ないことから、本薬に効果不十分な症例の発現割合、及び当該症例に対する用法・用量の変更や治療薬の変更等に関する情報を収集することが適切と考える。

機構は、上記の点を踏まえた製造販売後調査計画を検討するよう申請者に求めたところ、表 10 に示す製造販売後調査計画骨子（案）が提出されたため、機構はこれを了承した。

<表 10 特定使用成績調査計画の骨子 (案) >

目 的	未知の副作用、使用実態下における副作用の発現状況、安全性及び有効性に影響を与えると考えられる要因の把握
調査方法	中央登録方式
対象患者	既存治療で効果不十分な腸管型 BD 患者
予定症例数	全例
観察期間	52 週以上 (最大 3 年間)
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・患者背景 (BD 診断基準の病型、腸管以外の BD 関連症状、合併症等) ・腸管型 BD に対する前治療、併用薬、併用療法 ・投与方法 (医療機関、自己注射)、投与量、投与回数、投与期間 ・消化器症状の総合評価、BD の主症状、副症状及び消化器症状の評価、内視鏡所見改善度 ・AAA (測定された場合に情報収集する) ・有害事象の有無等 ・重点調査項目：感染症、結核、悪性腫瘍、投与部位反応、自己免疫疾患、汎血球数減少、脱髄疾患、うっ血性心不全、間質性肺炎の発現状況

III. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記を承認条件として付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、本薬を承認して差し支えないと判断する。本申請は、既承認の効能・効果とは異質の効能・効果を追加する新効能・新用量医薬品としての申請であることから、再審査期間は、4 年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

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

腸管型ベーチェット病

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)

(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 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 15kg 以上 30kg 未満の場合は 20mg を、体重 30kg 以上の場合は 40mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。

腸管型ベーチェット病

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

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。

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。

腸管型ベーチェット病

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。

(下線部追加)