

## 審査報告書

平成 25 年 5 月 15 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 3 月 30 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 5 月 15 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 3 月 30 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中等症又は重症の潰瘍性大腸炎に対する本薬の有効性は示唆され、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、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

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）

中等症又は重症の潰瘍性大腸炎の治療（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。

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。

潰瘍性大腸炎

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）

## 審査報告 (1)

平成 25 年 4 月 17 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 3 月 30 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]	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)  <u>中等症又は重症の潰瘍性大腸炎の治療 (既存治療で効果不十分な場合に限る)</u>  (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。

#### 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。

#### 潰瘍性大腸炎

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。

（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

潰瘍性大腸炎（以下、「UC」）は主として大腸粘膜を侵し、しばしばびらんや潰瘍を形成するびまん性非特異性炎症性腸疾患である。経過中に再燃と寛解を慢性的に繰り返し、活動期には下痢、血便、腹痛等の消化器症状とともに、発熱、虚弱、貧血、食欲不振等の全身症状を呈する。本邦では特定疾患治療研究事業の対象疾患に指定されており、平成 23 年度の特定疾患医療受給者証交付件数は 133,543 件であり、年々増加する傾向にある。UC の発症機序は現時点では不明であるが、腸管粘膜における何らかの抗原が免疫担当細胞を介して腸管局所での過剰な免疫応答を引き起こし、発症と炎症の持続に関与していると考えられている。

UC の内科的治療の目的は、活動性の疾患を寛解に導くことと、症状及び粘膜炎症の寛解を維持することである。本邦では、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班による潰瘍性大腸炎治療指針改訂案（平成 23 年度）（平成 23 年度分担研究報告書 別冊:p4-10, 2012）等に従って、重症度や病変部位に応じて治療法が選択されている。軽症から中等症ではアミノサリチル酸製剤単独投与又はステロイドの併用投与が行われ、重症例ではステロイドの大量経口投与又は点滴静注が行われる。これらの治療に抵抗性を示す場合は、ステロイドの大量静注、シクロスポリン<sup>1</sup>の静注、タクロリムス水和物の経口投与、インフリキシマブ（遺伝子組換え）の点滴静注、血球成分除去療法のいずれかの治療法が選択される。また、ステロイドの減量・離脱、寛解維持を目的として、アザチオプリン及びメルカプトプリン水和物<sup>1</sup>が使用されている。一方、これら既存療法でも治療に難渋する患

<sup>1</sup> 本邦において、UC に対する効能・効果は承認されていない（2013 年 3 月現在）

者も少なくなく、大腸全摘等の外科的治療（手術）に至る場合もある。

アダリムマブ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）は、ヒト型抗ヒト TNF $\alpha$  モノクローナル抗体であり、本邦において、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）」<sup>2</sup>に係る効能・効果で承認されている。

今般、申請者は、本邦における中等症から重症の UC 患者を対象とした臨床試験等を実施した結果、日本人における本薬の有効性及び安全性が確認されたとして、本薬の効能・効果及び用法・用量を変更する製造販売承認事項一部変更承認申請に至った。なお、2012年10月12日に日本消化器免疫学会から、2012年10月22日に患者団体である「アダリムマブの潰瘍性大腸炎への早期承認を求める IBD 患者会」から、本薬の UC 適応に対する早期承認を求める要望書がそれぞれ提出されている。

本薬は、2013年3月現在、関節リウマチ等に対し、世界 89 カ国で承認されており、UC の効能・効果では、世界 28 カ国<sup>3</sup>で承認されている。

## 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」）及びヒト抗キメラ抗体<sup>4</sup>（human anti-chimeric antibody：以下、「HACA」）の測定には、ELISA 法が用いられた。

---

<sup>2</sup> 本申請後に承認された

<sup>3</sup> 現時点での欧米における UC の効能・効果は以下のとおりである。

・欧州（2012年4月承認）

Therapeutic indications

Ulcerative colitis

Humira is indicated for treatment of moderately to severely active ulcerative colitis in adult patients who have had an inadequate response to conventional therapy including corticosteroids and 6-mercaptopurine (6-MP) or azathioprine (AZA), or who are intolerant to or have medical contraindications for such therapies.

・米国（2012年9月承認）

INDICATIONS AND USAGE

Ulcerative Colitis (UC):

Inducing and sustaining clinical remission in adult patients with moderately to severely active ulcerative colitis who have had an inadequate response to immunosuppressants such as corticosteroids, azathioprine or 6-mercaptopurine (6-MP). The effectiveness of HUMIRA has not been established in patients who have lost response to or were intolerant to TNF blockers.

<sup>4</sup> 海外第Ⅲ相試験（M06-827）において測定された

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

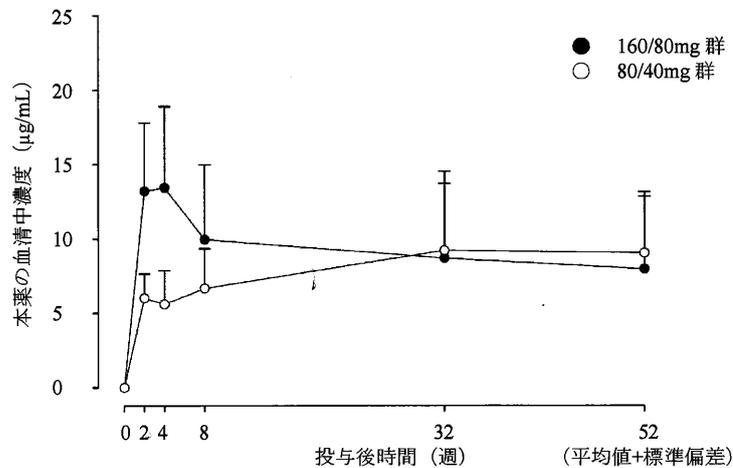
(1) ヒト生体試料を用いた試験

ヒト生体試料を用いた試験に関する資料は提出されていない。

(2) 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (5.3.3.2-1 : 試験番号 M10-447 <2009年2月～2011年5月<sup>5</sup> (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> (3) 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (M10-447)」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50週時まで40mgを2週に1回皮下投与された潰瘍性大腸炎(以下、「UC」)患者(以下、「160/80mg群」)及び本薬を0週時に80mg、2週時に40mg、4週時以降50週時まで40mgを2週に1回皮下投与されたUC患者(以下、「80/40mg群」)における本薬の血清中濃度推移<sup>6</sup>は図1のとおりであった。



投与後時間 (週)	0	2	4	8	32	52
160/80mg 群	44 例	43 例	42 例	40 例	38 例	35 例
80/40mg 群	37 例	37 例	36 例	35 例	30 例	29 例

<図1 国内試験 (M10-447) における本薬の血清中濃度推移>

AAA について、薬物動態解析対象集団の 5.0% (12/240 例) に陽性例<sup>7</sup>が認められ、AAA 陽性例のほとんどで血清中本薬濃度が定量下限 (■ng/mL) 未満まで低下した。

(3) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.3.2-2 : 試験番号 M06-827 <2006年11月～2010年3月>)

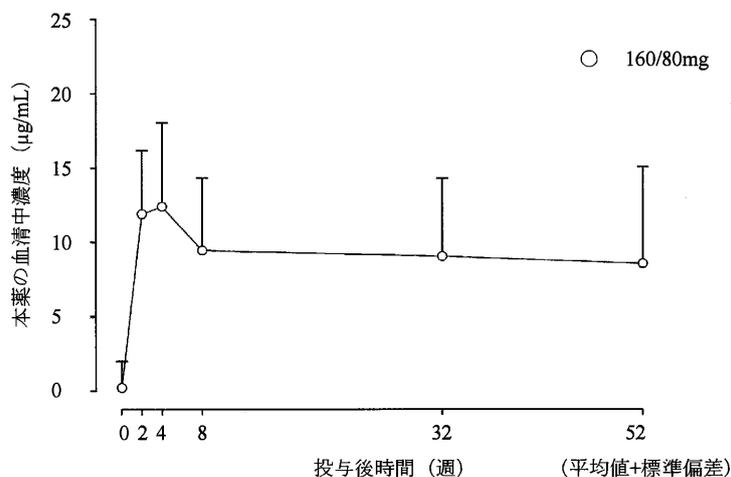
<sup>5</sup> 最後の患者の 52 週評価完了時

<sup>6</sup> 効果不十分により救済治療期に移行した患者を除いた集団

<sup>7</sup> 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 20ng/mL を超える値を示した患者

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> (2) 海外第Ⅲ相試験 (M06-827)」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 50 週時まで 40mg を 2 週に 1 回皮下投与された UC 患者 (160/80mg 群) における本薬の血清中濃度推移<sup>8</sup>は図 2 のとおりであった。



投与後時間 (週)	0	2	4	8	32	52
160/80mg 群	122 例	122 例	116 例	106 例	78 例	72 例

<図 2 海外第Ⅲ相試験 (M06-827) における本薬の血清中濃度推移>

また、抗 TNF $\alpha$  製剤の使用経験の有無にかかわらず、投与 8 週時までの血清中本薬濃度は同様に推移した。52 週時まで二重盲検下又は非盲検下で 40mg を 2 週に 1 回皮下投与された患者では、ベースラインの HACA の有無別で 52 週時までの血清中本薬濃度の推移に差異は認められなかった。

AAA について、薬物動態解析対象集団の 3.9% (19/487 例) に陽性例<sup>6</sup>が認められ、AAA 陽性例のほとんどで血清中本薬濃度が定量下限 (ng/mL) 未満まで低下した。

#### <審査の概略>

##### (1) 国内外の薬物動態の差異について

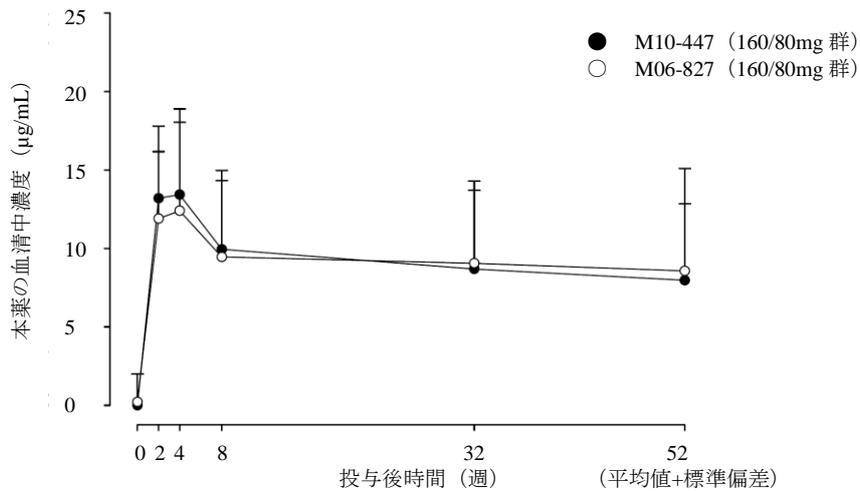
申請者は、国内外の UC 患者における本薬の薬物動態について、以下のように説明した。

国内試験 (M10-447) 及び海外 827 試験において、160/80mg 群の患者<sup>9</sup>における本薬の血清中濃度は、図 3 に示したとおりであり、類似性が認められた。

<sup>8</sup> 効果不十分により非盲検下で本薬が投与された患者を除いた集団

<sup>9</sup> 国内試験：効果不十分により救済治療期に移行した患者を除いた集団

海外 827 試験：効果不十分により非盲検下で本薬が投与された患者を除いた集団



投与後時間 (週)	0	2	4	8	32	52
国内試験 (M10-447)	44 例	43 例	42 例	40 例	38 例	35 例
海外 827 試験 (M06-827)	122 例	122 例	116 例	106 例	78 例	72 例

<図 3 国内試験及び海外 827 試験における本薬の血清中濃度推移>

また、投与 8 及び 52 週時の寛解（表 2 参照）達成の有無別に 160/80mg 群の各時点の血清中本薬濃度を国内試験と海外 827 試験で比較したところ、いずれも日本人及び欧米人の血清中本薬濃度は類似していた。

さらに、UC 患者を対象とした国内試験及び海外 827 試験を統合して母集団薬物動態解析（以下、「PPK 解析」）を実施したところ、民族は有意な共変量ではなかった。共変量として同定されたものは、CL/F に対して体重、AAA の有無及び血中アルブミン、並びに V/F に対して体重であり、これらの共変量を組み入れた最終モデルから推定された日本人及び欧米人の CL/F の中央値はそれぞれ 16.2mL/h 及び 16.3mL/h と同程度であり、V/F の中央値もそれぞれ 7.37L 及び 8.61L と類似していた。

機構は、以下のように考える。

UC 患者に 160/80mg 群の同一の用法・用量で本薬を投与したときの本薬の血清中濃度は国内外で同様に推移すること、寛解達成の有無別による本薬の血清中濃度の推移は国内外で同様の傾向を示すことを確認した。また、PPK 解析において、体重が CL/F 及び V/F に対して、AAA の有無及び血中アルブミンが CL/F に対する共変量であったものの、共変量を組み入れた最終モデルから推定した CL/F 及び V/F は国内外で類似していたことから、これらの共変量それぞれの国内外の差異が、UC 患者における薬物動態に大きな影響を及ぼす可能性は低いと考える。

以上より、UC 患者における薬物動態は国内外で大きな差異はないと考えられる。

### (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>

有効性及び安全性の評価資料として、国内臨床試験 1 試験及び海外臨床試験 2 試験が提出さ

れ（表 1）、参考資料として海外臨床試験 1 試験<sup>10</sup>が提出された。提出された臨床試験における有効性評価項目及び効果判定基準は表 2 のとおりであった。

<表1 提出された臨床試験（評価資料）の概略>

試験区分 (試験番号)	試験デザイン (期間)	用法・用量	主要評価項目の試験成績
海外第Ⅲ相試験 (M06-826)	多施設共同無作為化二重盲検 プラセボ対照試験 (二重盲検 8 週間、 非盲検 44 週間)  52 週間以降は 非盲検継続試験 (M10-223) に移行可能	(治験実施計画書改訂第 3 版より) 0 週/2 週/4 週/6 週時に以下を投与 プラセボ群：すべてプラセボ 80/40mg 群：80mg/40mg/40mg/40mg 160/80mg 群：160mg/80mg/40mg/40mg 8 週時以降、全群に非盲検下で 40mg を 2 週に 1 回投与 (効果不十分な場合は 12 週時以降、40mg を週 1 回投与へ増量可能)	投与 8 週時の寛解率 (ITT-A3) プラセボ群：9.2% (12/130 例) 80/40mg 群：10.0% (13/130 例) 160/80mg 群：18.5% (24/130 例)
海外第Ⅲ相試験 (M06-827) (抗 TNF $\alpha$ 製剤による 治療反応消失例又は 非忍容例を含む)	多施設共同無作為化二重盲検 プラセボ対照試験 (52 週間)  52 週間以降は 非盲検継続試験 (M10-223) に移行可能	0 週/2 週時に以下を投与 プラセボ群：プラセボ/プラセボ 160/80mg 群：160mg/80mg 4 週時以降、以下を 2 週に 1 回投与 プラセボ群：プラセボ 160/80mg 群：40mg (効果不十分な場合は 12 週時以降、非盲検 下で 40mg を 2 週に 1 回投与 (さらに効果 不十分な場合は 40mg を週 1 回投与へ増量 可能) )	投与 8 週時の寛解率 (ITT) プラセボ群：9.3% (23/246 例) 160/80mg 群：16.5% (41/248 例) 投与 52 週時の寛解率 (ITT) プラセボ群：8.5% (21/246 例) 160/80mg 群：17.3% (43/248 例)
国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (M10-447)	多施設共同無作為化二重盲検 プラセボ対照試験 (52 週間)  52 週間以降は 非盲検で継続投与可能	0 週/2 週時に以下を投与 プラセボ群：プラセボ/プラセボ 80/40mg 群：80mg/40mg 160/80mg 群：160mg/80mg 4 週時以降、以下を 2 週に 1 回投与 プラセボ群：プラセボ 80/40mg 群：40mg 160/80mg 群：40mg 8 週時以降、効果不十分な場合は救済治療 期への移行が可能とされ、移行後 0 週/2 週 時に以下を二重盲検下で投与 プラセボ群：160mg/80mg 80/40mg 群：40mg/40mg 160/80mg 群：40mg/40mg 救済治療期移行 4 週時以降、全群に非盲検 下で 40mg を 2 週に 1 回投与 (救済治療期 8 週時以降、効果不十分又は 再燃が認められた場合には 80mg を 2 週に 1 回投与へ増量可能)	投与 8 週時の寛解率 (FAS) プラセボ群：11.5% (11/96 例) 80/40mg 群：13.8% (12/87 例) 160/80mg 群：10.0% (9/90 例) 投与 52 週時の寛解率 (FAS) プラセボ群：7.3% (7/96 例) 80/40mg 群：26.4% (23/87 例) 160/80mg 群：20.0% (18/90 例)

<sup>10</sup> M06-826 試験又は M06-827 試験を完了し、治験責任医師により本試験の被験者として適格と判定された患者（目標症例数 600 例以上）を対象に、本薬の長期投与における有効性、安全性及び忍容性を検討する目的で、多施設共同非盲検試験が海外 120 施設で実施された（5.3.5.2-1：試験番号 M10-223）

＜表 2 有効性評価項目の判定基準＞

Mayo スコア (4つのサブ スコアの合 計：0～12)	排便回数 <sup>a)</sup>	0：UCになる前の1日排便回数と同程度、1：UCになる前の1日排便回数より1～2回多い、2：UCになる前の1日排便回数より3～4回多い、3：UCになる前の1日排便回数より5回以上多い
	直腸出血 <sup>a)</sup>	0：出血なし、1：少量の出血、排便回数の半分以下、2：はっきりした出血、ほぼ毎回、3：ほぼ血液ばかり
	下部消化管 (直腸～S状結腸) 内視鏡所見	0：正常もしくは寛解期粘膜、1：軽症（発赤、血管透視の減少、軽度の脆弱性）、2：中等症（著明な発赤、血管透視の消失、脆弱性、びらん）、3：重症（自然出血、潰瘍）
	医師による 総合評価 <sup>b)</sup>	0：正常と区別がつかない状態（完全な寛解期）、1：軽度の活動期（軽症）、2：中等度の活動期（中等症）、3：高度の活動期（重症）
部分的 Mayo スコア		Mayo スコアのうち、内視鏡所見サブスコアを除いたサブスコアの合計
寛解		Mayo スコアが2以下、かつ、いずれのサブスコアも1以下
改善		ベースラインからのMayoスコアの3かつ30%以上の減少が認められ、更に、直腸出血サブスコアの1以上の減少、又は直腸出血サブスコアが0又は1
粘膜治癒		内視鏡所見サブスコアが0又は1
効果不十分		・ベースラインの部分的Mayoスコアが3～7の患者 <sup>c)</sup> ：少なくとも14日間の間隔を空けた2回の連続する部分的Mayoスコアがいずれもベースラインのスコアと同じ又は増加 ・ベースラインの部分的Mayoスコアが8～9の患者：少なくとも14日間の間隔を空けた2回の連続する部分的Mayoスコアがいずれも7以上
再燃		少なくとも14日間の間隔を空けた2回の連続する部分的Mayoスコアが、その前の直近のスコア又は投与52週時のスコアと比較して、いずれも3以上増加

a) 患者日誌を基に評価日の3日前から前日までの3日間のうち、最も悪い値を評価

b) 患者日誌、身体的所見、内視鏡所見等を参考に評価

c) M06-826 試験及び M06-827 試験では、「ベースラインの部分的 Mayo スコアが4～7の患者」とされた

(1) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-2：試験番号 M06-826 <2006年11月～2010年3月>)

18歳以上の中等症から重症<sup>1)</sup>の活動期 UC 患者（目標症例数 561 例）を対象に、本薬の寛解導入療法における有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験が海外 80 施設で実施された。なお、前治療薬に関する主な組入れ基準は表 3 のとおりとされた。

＜表 3 前治療薬に関する主な組入れ基準＞

<p>＜選択基準＞</p> <p>下記の①～③のうち、少なくとも1つの治療を施行している患者</p> <p>① プレドニゾロン換算で20mg/日以上経口ステロイドをベースラインの14日以上前から一定用量で使用、又はプレドニゾロン換算で20mg/日未満経口ステロイドをベースラインの40日以上前から一定用量で使用している</p> <p>② ベースラインの90日以上前からアザチオプリン（以下、「AZP」）1.5mg/kg/日以上あるいは6-メルカプトプリン（以下、「6-MP」）1mg/kg/日以上を使用、又はその時点で患者が忍容できる最大量（例えば、白血球減少、肝酵素の上昇、悪心等のために）を継続して使用しており、又は残りの場合もベースラインの28日以上前から一定用量であること</p> <p>③ 過去5年以内に経口ステロイド又は免疫調節剤（AZP 又は 6-MP）を使用していて、治験担当医師の判断で効果が不十分又は忍容できないと判断された場合</p> <p>＜除外基準＞</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>過去に生物製剤（インフリキシマブ（以下、「IFX」）を含む）を投与</li> <li>ベースライン前30日以内にシクロスポリン、タクロリムス又はミコフェノール酸モフェテルを使用</li> <li>スクリーニング前14日以内又はスクリーニング期間中に副腎皮質ステロイドの注射剤を使用</li> <li>スクリーニング時の内視鏡検査前の14日以内、又は残りのスクリーニング期間中に、治療用の注腸又は坐薬を使用</li> <li>ベースライン前28日以内にAZP又は6-MPの使用を中止</li> <li>ベースライン前14日以内に副腎皮質ステロイドの使用を中止</li> <li>経口アミノサリチル酸製剤（以下、「ASA」）を使用している場合、ベースライン前90日未満の使用あるいはベースラインの28日前から一定用量でない、又はベースライン前28日以内に使用を中止</li> </ul>
---

用法・用量は、試験開始時は0、2、4、6週時にプラセボ（プラセボ群）、又は本薬160mg、80mg、40mg、40mg（160/80mg群）を二重盲検下でそれぞれ皮下投与することとされた。その後、8週時と10週時にはプラセボ群には本薬160mg、80mgを、160/80mg群には40mg、40mgを二重盲検下でそれぞれ皮下投与することとされた。12週時以降52週時まで、全例に非盲検下で本薬40mgを2週に1回投与することとされた。しかし、試験途中（2007年8月）に新たに本薬80/40mg群が追加<sup>12)</sup>され、用法・用量は0、2、4、6週時にプラセボ（プ

<sup>11</sup> ベースラインの Mayo スコアが6～12、かつ、スクリーニング期間中の内視鏡所見サブスコアが2～3

<sup>12</sup> 本試験開始後に欧州でクローン病に対する寛解導入療法として、0、2週時に160mg、80mg及び80mg、40mgをそれぞれ

ラセボ群)、本薬 80mg、40mg、40mg、40mg (80/40mg 群) 又は本薬 160mg、80mg、40mg、40mg (160/80mg 群) をそれぞれ二重盲検下で皮下投与し、8 週時以降 52 週時まで、全例に非盲検下で本薬 40mg を 2 週に 1 回投与すること、と変更された (治験実施計画書改訂第 3 版)。なお、投与 12 週時以降、来院日が規定されていない週では在宅自己投与が可能とされた。

治験実施計画書改訂第 3 版前までに登録された患者が効果不十分な場合は 14 週時から、又は治験実施計画書改訂第 3 版以降に登録された患者が効果不十分な場合には 12 週時から、40mg 週 1 回投与への増量が可能とされ、増量後も効果不十分な場合は治験責任医師等の判断で試験を中止できるとされた。なお、52 週間の投与を完了した患者<sup>13</sup>は、非盲検継続投与試験 (M10-223)<sup>10</sup>に移行できるとされた。

総投与症例 576 例 (プラセボ群 223 例、80/40mg 群 130 例及び 160/80mg 群 223 例) 全例が二重盲検期<sup>14</sup>安全性解析対象集団とされ、非盲検期に移行しなかった 63 例を除いた 513 例 (プラセボ/本薬投与例 (二重盲検期のプラセボ群) 200 例<sup>15</sup>、本薬投与例 (二重盲検期の 80/40mg 群及び 160/80mg 群) 313 例<sup>16</sup>) が非盲検期安全性解析対象集団とされた。治験実施計画書改訂第 3 版以降に登録され、治験薬が投与された 390 例 (プラセボ群 130 例、80/40mg 群 130 例及び 160/80mg 群 130 例) が Intention To Treat-A3 (以下、「ITT-A3」) 集団とされ、主要な有効性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目である「投与 8 週時の寛解率」の結果は表 4 のとおりであり、プラセボ群と 160/80mg 群の間に統計的な有意差が認められたが、プラセボ群と 80/40mg 群の間に統計的な有意差は認められなかった (閉手順により検定の多重性を調整)。

<表 4 投与 8 週時の寛解率 (ITT-A3、NRI<sup>a)</sup>) >

	プラセボ群	80/40mg群	160/80mg群
投与8週時の寛解率	9.2% (12/130 例)	10.0% (13/130 例)	18.5% (24/130 例)
プラセボ群との群間差 [95%信頼区間]		0.8% [-6.4%, 7.9%]	9.2% [0.9%, 17.6%]
p 値 <sup>b)</sup>		p=0.833	p=0.031

a) 中止例を含め投与 8 週時の Mayo スコアの欠測例は非寛解例として取り扱った (Non-responder imputation 法)

b)  $\chi^2$  検定、有意水準両側 5%、閉手順により検定の多重性を調整 (プラセボ群と本薬 160/80mg 群の検定で統計学的に有意であった場合に、プラセボ群と本薬 80/40mg 群の検定を実施することとされた)

安全性について、二重盲検期 (8 週時まで) における有害事象はプラセボ群 48.4% (108/223 例)、80/40mg 群 53.8% (70/130 例) 及び 160/80mg 群 50.2% (112/223 例) に認められ、治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象<sup>17</sup> (以下、「副作用」) はプラセボ群 21.5% (48/223 例)、80/40mg 群 21.5% (28/130 例) 及び 160/80mg 群 19.3% (43/223 例) に認められた。いずれかの群で 3.0%以上に認められた有害事象は表 5 のとおりであった。また、い

れ皮下投与する用法・用量が承認されたことをうけ変更された

<sup>13</sup> 40mg 週 1 回投与で効果不十分な患者は除く

<sup>14</sup> 0 週から 8 週時まで

<sup>15</sup> 治験実施計画書改訂第 3 版前に登録され、二重盲検期にプラセボ群に割り付けられた 79 例及び改訂第 3 版以降に登録され、二重盲検期にプラセボ群に割り付けられた 121 例

<sup>16</sup> 二重盲検期の 80/40mg 群 118 例及び 160/80mg 群 195 例

<sup>17</sup> 因果関係が「関連あり」、「多分関連あり」、「関連なし」、「多分関連なし」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

いずれかの群で 3.0%以上に認められた副作用は、「頭痛」〈プラセボ群 3.6% (8/223 例)、80/40mg 群 1.5% (2/130 例) 及び 160/80mg 群 1.8% (4/223 例)〉と「発疹」〈プラセボ群 0% (0/223 例)、80/40mg 群 3.1% (4/130 例) 及び 160/80mg 群 0.4% (1/223 例)〉のみであった。

<表 5 二重盲検期 (8 週時まで) にいずれかの群で 3.0%以上に認められた有害事象>

有害事象名	プラセボ群 (223 例)		80/40mg 群 (130 例)		160/80mg 群 (223 例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数
全体	48.4%	108	53.8%	70	50.2%	112
潰瘍性大腸炎	9.4%	21	7.7%	10	5.8%	13
疲労	2.2%	5	1.5%	2	4.0%	9
頭痛	7.2%	16	6.9%	9	3.1%	7
鼻咽頭炎	1.8%	4	4.6%	6	2.7%	6
関節痛	0.4%	1	3.8%	5	1.8%	4
悪心	1.8%	4	3.1%	4	1.8%	4
上気道感染	2.7%	6	4.6%	6	1.3%	3
発疹	0.4%	1	3.8%	5	1.3%	3
腹痛	4.0%	9	2.3%	3	1.3%	3
腹部圧痛	0.9%	2	3.1%	4	0.9%	2

MedDRA/J ver.12.1

二重盲検期 (8 週時まで) に死亡例は認められなかった。重篤な有害事象はプラセボ群 7.6% (17/223 例)、80/40mg 群 3.8% (5/130 例) 及び 160/80mg 群 4.0% (9/223 例) に認められ、重篤な副作用はプラセボ群の「潰瘍性大腸炎」2 例、「敗血症」及び「ヘモグロビン減少」各 1 例、80/40mg 群の「膿瘍破裂」及び 160/80mg 群の「肺塞栓症」各 1 例であった。

非盲検期における有害事象はプラセボ/本薬投与例 73.5% (147/200 例) 及び本薬投与例 69.6% (218/313 例) に認められ、副作用はプラセボ/本薬投与例 31.0% (62/200 例) 及び本薬投与例 30.7% (96/313 例) に認められた。いずれかの投与例で 3.0%以上に認められた有害事象及び副作用は表 6 及び表 7 のとおりであった。

<表 6 非盲検期にいずれかの投与例で 3.0%以上に認められた有害事象 (52 週時まで) >

有害事象名	プラセボ/本薬投与例 (200 例)		本薬投与例 (313 例)		有害事象名	プラセボ/本薬投与例 (200 例)		本薬投与例 (313 例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数		発現割合	例数	発現割合	例数
全体	73.5%	147	69.6%	218	注射部位紅斑	0.5%	1	3.2%	10
潰瘍性大腸炎	21.0%	42	16.0%	50	そう痒症	0.5%	1	3.2%	10
鼻咽頭炎	4.0%	8	11.8%	37	腹痛	3.0%	6	2.9%	9
関節痛	6.5%	13	7.7%	24	注射部位反応	3.5%	7	2.6%	8
頭痛	8.0%	16	4.8%	15	大腸炎	4.5%	9	2.2%	7
悪心	5.0%	10	4.8%	15	貧血	3.5%	7	2.2%	7
疲労	4.5%	9	4.8%	15	ざ瘡	3.0%	6	1.9%	6
上気道感染	7.0%	14	4.5%	14	下痢	3.5%	7	1.3%	4
発熱	1.5%	3	4.5%	14	インフルエンザ	3.5%	7	1.3%	4
副鼻腔炎	2.0%	4	4.2%	13	嘔吐	3.0%	6	1.3%	4
発疹	2.0%	4	3.5%	11	紅斑	3.0%	6	1.3%	4
口腔咽頭痛	1.0%	2	3.5%	11	末梢性浮腫	3.0%	6	1.0%	3
咳嗽	3.0%	6	3.2%	10					

MedDRA/J ver.12.1

<表 7 非盲検期にいずれかの投与例で 3.0%以上に認められた副作用 (52 週時まで) >

有害事象名	プラセボ/本薬投与例 (200 例)		本薬投与例 (313 例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数
全体	31.0%	62	30.7%	96
鼻咽頭炎	2.0%	4	3.8%	12
注射部位紅斑	0.5%	1	3.2%	10
注射部位反応	3.5%	7	2.6%	8
上気道感染	3.0%	6	2.2%	7
頭痛	5.0%	10	1.3%	4

MedDRA / J ver.12.1

非盲検期に死亡例は認められなかった。重篤な有害事象はプラセボ/本薬投与例 15.0% (30/200 例) 及び本薬投与例 9.9% (31/313 例) に認められ、重篤な副作用はプラセボ/本薬投与例の「潰瘍性大腸炎」、「クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎」、「胃腸炎」、「A 型肝炎」、「帯状疱疹」及び「眼帯状疱疹」各 1 例と、本薬投与例の「潰瘍性大腸炎」2 例、「サイトメガロウイルス性大腸炎」、「ロタウイルス胃腸炎」、「咽頭炎」、「肺炎」、「乳癌」、「レジオネラ菌性肺炎」及び「白質脳症」各 1 例であった。

## (2) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-3 : 試験番号 M06-827 <2006 年 11 月~2010 年 3 月>)

18 歳以上の中等症から重症<sup>18</sup>の活動期 UC 患者 (目標症例数 500 例) を対象に、本薬の寛解導入及び維持療法における有効性、安全性及び薬物動態を検討する目的で、多施設共同無作為化<sup>19</sup>二重盲検プラセボ対照試験が海外 103 施設で実施された。なお、前治療薬に関する主な組入れ基準は表 8 のとおりとされた。

<表 8 前治療薬に関する主な組入れ基準>

<p>&lt;選択基準&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 下記の①~③のうち少なくとも 1 つの治療を施行している患者</li> <li>① プレドニゾロン換算で 20mg/日以上以上の経口ステロイドをベースラインの 14 日以上前から一定用量で使用、又はプレドニゾロン換算で 20mg/日未満の経口ステロイドをベースラインの 40 日以上前から一定用量で使用している</li> <li>② ベースラインの 90 日以上前から AZP 1.5mg/kg/日あるいは 6-MP 1mg/kg/日以上を使用、又はその時点で患者が忍容できる最大量 (例えば、白血球減少、肝酵素の上昇、悪心等のために) を継続して使用しており、いずれの場合もベースラインの 28 日以上前から一定用量である</li> <li>③ 過去 5 年以内に経口ステロイド又は免疫調節剤 (AZP 又は 6-MP) を使用していて、治験担当医師の判断で効果が不十分又は忍容できないと判断された場合</li> <li>・ 過去に抗 TNF<math>\alpha</math> 製剤の使用経験がある場合、抗 TNF<math>\alpha</math> 製剤による治療反応が消失又は忍容性がない患者</li> </ul> <p>&lt;除外基準&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ ベースライン前 30 日以内にシクロスポリン、タクロリムス又はミコフェノール酸モフェチルを使用</li> <li>・ スクリーニング前 14 日以内又はスクリーニング期間中に副腎皮質ステロイドの注射剤を使用</li> <li>・ スクリーニング時の内視鏡検査前の 14 日以内、又は残りのスクリーニング期間中に、治療用の注腸又は坐薬を使用</li> <li>・ 経口 ASA を使用している場合、ベースライン前 90 日未満の使用あるいはベースラインの 28 日前から一定用量でない、又はベースライン前 28 日以内に使用を中止</li> <li>・ ベースライン前 56 日以内に IFX 又は他の抗 TNF<math>\alpha</math> 製剤を使用</li> <li>・ 過去に IFX 又は他の抗 TNF<math>\alpha</math> 製剤に反応しなかった (一次無効例)</li> </ul>
--

用法・用量は、0 及び 2 週時にプラセボ (プラセボ群) 又は本薬 160mg 及び 80mg (160/80mg 群) を二重盲検下でそれぞれ皮下投与することとされた。4 週時以降 52 週時までは、プラセボ群はプラセボを、160/80mg 群は本薬 40mg を二重盲検下で 2 週に 1 回投与とすることとされた。なお、12 週時以降、来院日が規定されていない週では在宅自己投与が可能とされた。

<sup>18</sup> ベースラインの Mayo スコアが 6~12、かつ、スクリーニング期間中の内視鏡所見サブスコアが 2~3

<sup>19</sup> 抗 TNF $\alpha$  製剤の使用経験の有無を層別因子とした層別無作為化割付

効果不十分な場合には 12 週時から非盲検下で本薬 40mg を 2 週に 1 回投与することとされた。さらに効果不十分な場合には本薬 40mg 週 1 回投与に増量可能とされ、増量後も効果不十分な場合は治験責任医師等の判断で試験を中止できるとされた。なお、52 週間の試験を完了した患者<sup>13</sup>は、非盲検継続投与試験 (M10-223)<sup>10</sup>に移行できるとされた。

無作為化割付例 518 例のうち、治験薬が投与されなかった 160/80mg 群の 1 例を除いた 517 例 (プラセボ群 260 例及び 160/80mg 群 257 例) が安全性解析対象集団とされた。また、無作為化割付例 518 例から、GCP の不遵守があった 3 施設の 24 例 (プラセボ群 10 例及び 160/80mg 群 14 例) が除外<sup>20</sup>された 494 例 (プラセボ群 246 例及び 160/80mg 群 248 例) が ITT 集団とされ、主要な有効性解析対象集団とされた。ITT 集団から薬物動態の成績が得られなかった 7 例を除いた 487 例 (プラセボ群 242 例及び 160/80mg 群 245 例) が薬物動態解析対象集団とされた。

有効性について、2 つの主要評価項目である「投与 8 週時の寛解率」及び「投与 52 週時の寛解率」の結果は表 9 のとおりであり、いずれの評価項目においてもプラセボ群と 160/80mg 群の間に統計的な有意差が認められた (閉手順により検定の多重性を調整)。

<表 9 投与 8 週時及び 52 週時の寛解率 (ITT、NRI<sup>a)</sup>>

	プラセボ群	160/80mg群
投与8週時の寛解率	9.3% (23/246 例)	16.5% (41/248 例)
群間差 [95%信頼区間]		7.2% [1.2%, 12.9%]
p 値 <sup>b)</sup>		p=0.019
投与52週時の寛解率	8.5% (21/246 例)	17.3% (43/248 例)
群間差 [95%信頼区間]		8.8% [2.8%, 14.5%]
p 値 <sup>b)</sup>		p=0.004

- a) 中止例及び非盲検期への移行例を含め、投与 8 週又は 52 週時の Mayo スコアの欠測例は非寛解例として取り扱った (Non-responder imputation 法)  
b) 抗 TNF $\alpha$  製剤の使用経験の有無を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定、有意水準両側 5%、閉手順により検定の多重性を調整 (投与 8 週時の寛解率で統計的に有意であった場合に、投与 52 週時の寛解率の検定を実施することとされた)

安全性について、二重盲検期の有害事象はプラセボ群 83.8% (218/260 例) 及び 160/80mg 群 82.9% (213/257 例) に認められ、副作用はプラセボ群 33.1% (86/260 例) 及び 160/80mg 群 39.3% (101/257 例) に認められた。いずれかの群で 3.0%以上に認められた有害事象及び副作用は表 10 及び表 11 のとおりであった。

<sup>20</sup> データ固定前に ITT より除外された

<表 10 二重盲検期にいずれかの群で 3.0%以上に認められた有害事象 (52 週時まで) >

有害事象名	プラセボ群 (260 例)		160/80mg 群 (257 例)		有害事象名	プラセボ群 (260 例)		160/80mg 群 (257 例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数		発現割合	例数	発現割合	例数
全体	83.8%	218	82.9%	213	貧血	5.8%	15	3.9%	10
潰瘍性大腸炎	29.2%	76	22.6%	58	筋肉痛	2.7%	7	3.9%	10
鼻咽頭炎	10.4%	27	17.5%	45	末梢性浮腫	1.9%	5	3.9%	10
頭痛	14.2%	37	8.6%	22	不眠症	3.8%	10	3.5%	9
関節痛	6.2%	16	7.8%	20	上腹部痛	2.7%	7	3.5%	9
腹痛	6.2%	16	7.8%	20	気管支炎	2.3%	6	3.5%	9
疲労	5.8%	15	6.2%	16	皮膚乾燥	1.5%	4	3.5%	9
悪心	8.5%	22	5.8%	15	咽頭炎	1.2%	3	3.5%	9
口腔咽頭痛	2.7%	7	5.8%	15	胃腸炎	0.8%	2	3.5%	9
発熱	5.4%	14	4.3%	11	注射部位反応	0.4%	1	3.5%	9
上気道感染	5.4%	14	4.3%	11	注射部位疼痛	2.3%	6	3.1%	8
咳嗽	3.8%	10	4.3%	11	インフルエンザ	4.2%	11	2.7%	7
副鼻腔炎	3.8%	10	4.3%	11	嘔吐	3.8%	10	2.3%	6
そう痒症	2.3%	6	4.3%	11	無力症	3.8%	10	1.9%	5
注射部位紅斑	0.8%	2	4.3%	11	うつ病	3.1%	8	1.6%	4

MedDRA / J ver.12.1

<表 11 二重盲検期にいずれかの群で 3.0%以上に認められた副作用 (52 週時まで) >

有害事象名	プラセボ群 (260 例)		160/80mg 群 (257 例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数
全体	33.1%	86	39.3%	101
頭痛	5.0%	13	2.3%	6
注射部位紅斑	0.8%	2	4.3%	11
潰瘍性大腸炎	4.2%	11	3.9%	10
注射部位反応	0.4%	1	3.1%	8

MedDRA / J ver.12.1

二重盲検期に死亡例は認められなかった。重篤な有害事象はプラセボ群 12.3% (32/260 例) 及び 160/80mg 群 12.1% (31/257 例) に認められ、重篤な副作用はプラセボ群の 5 例 (「壊死性肺炎・肝膿瘍」、「陰囊膿瘍」、「壊疽性膿皮症」、「サイトメガロウイルス性大腸炎」及び「肺炎」各 1 例) 及び 160/80mg 群の 5 例 (「潰瘍性大腸炎」3 例、「水疱性皮膚炎」及び「乾癬」各 1 例) であった。

非盲検期における有害事象は、プラセボ/本薬投与例 70.2% (99/141 例) 及び本薬投与例 75.6% (90/119 例)、副作用はプラセボ/本薬投与例 33.3% (47/141 例) 及び本薬投与例 30.3% (36/119 例) に認められた。いずれかの投与例で 3.0%以上に認められた有害事象は表 12 のとおりであった。いずれかの投与例で 3.0%以上に認められた副作用は「鼻咽頭炎」(プラセボ/本薬投与例 2.8% (4/141 例) 及び本薬投与例 3.4% (4/119 例)) と「注射部位反応」(プラセボ/本薬投与例 3.5% (5/141 例) 及び本薬投与例 0.8% (1/119 例)) のみであった。

＜表 12 非盲検期のいずれかの投与例で 3.0%以上に認められた有害事象（52 週時まで）＞

有害事象名	プラセボ/本薬投与例 (141 例)		本薬投与例 (119 例)		有害事象名	プラセボ/本薬投与例 (141 例)		本薬投与例 (119 例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数		発現割合	例数	発現割合	例数
全体	70.2%	99	75.6%	90	関節痛	4.3%	6	3.4%	4
潰瘍性大腸炎	22.7%	32	19.3%	23	頭痛	3.5%	5	3.4%	4
鼻咽頭炎	8.5%	12	16.8%	20	上気道感染	2.8%	4	3.4%	4
疲労	2.1%	3	5.9%	7	腹痛	5.0%	7	2.5%	3
胃腸炎	2.1%	3	5.9%	7	咳嗽	4.3%	6	1.7%	2
発疹	2.1%	3	5.9%	7	気管支炎	4.3%	6	1.7%	2
貧血	5.7%	8	5.0%	6	筋肉痛	3.5%	5	1.7%	2
発熱	5.0%	7	5.0%	6	そう痒症	3.5%	5	1.7%	2
背部痛	2.1%	3	5.0%	6	悪心	5.0%	7	0.8%	1
口腔咽頭痛	2.8%	4	4.2%	5	注射部位反応	3.5%	5	0.8%	1
皮膚乾燥	2.1%	3	4.2%	5					

MedDRA /J ver.12.1

非盲検期に死亡例は認められなかった。重篤な有害事象はプラセボ/本薬投与例 14.2% (20/141 例) 及び本薬投与例 9.2% (11/119 例) に認められ、重篤な副作用はプラセボ/本薬投与例の「潰瘍性大腸炎」、「単純ヘルペス」及び「サイトメガロウイルス性大腸炎」各 1 例と本薬投与例の「潰瘍性大腸炎」1 例であった。

薬物動態については、「(ii) 臨床薬理試験の概要 <提出された資料の概略> (3) 海外第Ⅲ相試験 (M06-827)」の項参照。

(3) 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1 : 試験番号 M10-447 <2009 年 2 月～2011 年 5 月<sup>5</sup> (承認日までの予定で継続中) >)

15 歳以上の既存治療抵抗性の中等症から重症<sup>21</sup>の活動期 UC 患者 (目標症例数 255 例) を対象に、海外試験成績と比較し、本薬の有効性、安全性及び薬物動態を検討する目的<sup>22</sup>で、多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験が国内 65 施設で実施された。なお、前治療薬に関する主な組入れ基準は表 13 のとおりとされた。

＜表 13 前治療薬に関する主な組入れ基準＞

<p>＜選択基準＞</p> <p>下記の①～③のうち、少なくとも 1 つの治療を施行している患者</p> <p>① プレドニゾロン換算で 20mg/日以上 20mg/日未満の経口ステロイドをベースラインの 14 日以上前から一定用量で使用、又はプレドニゾロン換算で 5mg/日以上 20mg/日未満の経口ステロイドをベースラインの 40 日以上前から一定用量で使用している</p> <p>② ベースラインの 90 日以上前から AZP 50mg/日以上あるいは 6-MP-30mg/日以上を使用、又はその時点で患者が忍容できる最大量 (例えば、白血球減少、肝酵素の上昇、悪心等のために) を継続して使用しており、いずれの場合もベースラインの 28 日以上前から一定用量であること</p> <p>③ 過去 5 年以内に経口ステロイド又は免疫調節剤 (AZP 又は 6-MP) を使用しており、治験担当医師の判断で効果が不十分又は忍容できないと判断された場合</p> <p>＜除外基準＞</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>過去に生物製剤 (IFX を含む) を投与</li> <li>経口 ASA を使用している場合、使用がベースラインから 90 日未満あるいはベースラインの 28 日前から一定用量でない、又はベースライン前 28 日以内に投与を中止している</li> <li>UC 治療のために抗生物質 (シプロフロキサシン、メトロニダゾール等) を使用している場合、ベースラインの 28 日前から一定用量ではない、又はベースラインの 28 日前以内に投与を中止している</li> <li>ベースライン前 28 日以内にシクロスポリン、タクロリムス水和物 (局所使用は除く) 又はミコフェノール酸モフェチルを使用</li> <li>ベースライン前 56 日以内に血球成分除去療法を施行</li> <li>スクリーニング時の内視鏡検査前の 14 日以内、又は残りのスクリーニング期間中に、ステロイド又は ASA 製剤の注腸剤又は坐薬を使用</li> </ul>
---

<sup>21</sup> ベースラインの Mayo スコアが 6～12、かつ、スクリーニング期間中の内視鏡所見サブスコアが 2～3

<sup>22</sup> 国内で実施可能な症例数ではプラセボ群との統計的な有意差を検出することは困難であるため、海外試験成績との類似性を示すことが目的とされた

用法・用量は、0 及び 2 週時にプラセボ（プラセボ群）、本薬 80mg 及び 40mg（80/40mg 群）又は本薬 160mg 及び 80mg（160/80mg 群）をそれぞれ二重盲検下で皮下投与することとされた。4 週時以降 50 週時までは、プラセボ群はプラセボを、80/40mg 群及び 160/80mg 群は本薬 40mg を二重盲検下で 2 週に 1 回投与することとされた。

8 週時以降、効果不十分な場合には救済治療期への移行が可能とされ、プラセボ群は移行時に本薬 160mg、移行 2 週時に 80mg を、80/40mg 群及び 160/80mg 群では移行時及び移行 2 週時に本薬 40mg が二重盲検下でそれぞれ投与され、移行 4 週時以降はいずれの群も非盲検下で本薬 40mg を 2 週に 1 回投与することとされた。移行 8 週時以降に効果不十分又は再燃が認められた場合には 80mg を 2 週に 1 回投与に増量し、増量後も効果不十分又は再燃が認められた場合は試験を中止すること<sup>23</sup>とされた。

救済治療期へ移行せずに 52 週間の二重盲検期を完了した患者は、非盲検期へ移行し、本薬 40mg を 2 週に 1 回継続投与することとされた。60 週時以降、効果不十分又は再燃が認められた場合には 80mg を 2 週に 1 回投与に増量し、増量後も効果不十分又は再燃が認められた場合は試験を中止すること<sup>23</sup>とされた。

52 週時以降は、承認時まで継続投与することができることとされ、希望者には在宅自己注射が可能とされた。

総投与症例 274 例のうち、誤って救済治療期の治験薬（本薬 40mg）が投与された 1 例（160/80mg 群）を除いた 273 例（プラセボ群 96 例、80/40mg 群 87 例及び 160/80mg 群 90 例）が安全性解析対象集団及び Full Analysis Set（以下、「FAS」）とされ、FAS が主要な有効性解析対象集団とされた。また、プラセボ群で救済治療期に移行せず、本薬が投与されなかった患者 33 例を除く 240 例が薬物動態解析対象集団とされた。

有効性について、2 つの主要評価項目である「投与 8 週時の寛解率」及び「投与 52 週時の寛解率」の結果は表 14 のとおりであった。

<表 14 投与 8 週時及び 52 週時の寛解率（FAS、NRI<sup>a)</sup>>

	プラセボ群	80/40mg群	160/80mg群
投与8週時の寛解率	11.5% (11/96 例)	13.8% (12/87 例)	10.0% (9/90 例)
プラセボ群との群間差 [95%信頼区間]		2.3% [-7.3%, 12.0%]	-1.5% [-10.3%, 7.4%]
投与52週時の寛解率	7.3% (7/96 例)	26.4% (23/87 例)	20.0% (18/90 例)
プラセボ群との群間差 [95%信頼区間]		19.1% [8.5%, 29.8%]	12.7% [2.9%, 22.5%]

a) 中止例及び救済治療期への移行例を含め、投与 8 週又は 52 週時の Mayo スコアの欠測例は非寛解例として取り扱った (Non-responder imputation 法)

安全性<sup>24</sup>について、二重盲検期<sup>25</sup>の有害事象はプラセボ群 69.8%（67/96 例）、80/40mg 群 78.2%（68/87 例）及び 160/80mg 群 83.3%（75/90 例）に認められ、副作用はプラセボ群 17.7%（17/96 例）、80/40mg 群 26.4%（23/87 例）及び 160/80mg 群 35.6%（32/90 例）に認められた。いずれかの群で 5.0%以上に認められた有害事象は表 15 のとおりであった。いずれかの

<sup>23</sup> 患者が試験継続を希望し、かつ、継続しても問題ないと治験責任医師等が判断した場合を除く

<sup>24</sup> 0 週時に誤って救済治療期の治験薬（本薬 40mg）が投与され、中止された 1 例（160/80mg 群）（安全性解析対象集団から除外）では、有害事象として「潰瘍性大腸炎」（中等度、治験薬との因果関係「関連なし」）が認められている

<sup>25</sup> 救済治療期に移行した患者では、救済治療期の治験薬投与以降に発現した有害事象は集計から除外

群で 5.0%以上に認められた副作用は注射部位反応（プラセボ群 2.1%（2/96 例）、80/40mg 群 8.0%（7/87 例）、160/80mg 群 6.7%（6/90 例））のみであった。

<表 15 二重盲検期にいずれかの群で 5.0%以上に認められた有害事象（52 週時まで）>

有害事象名	プラセボ群 (96 例)		80/40mg 群 (87 例)		160/80mg 群 (90 例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数
全体	69.8%	67	78.2%	68	83.3%	75
鼻咽頭炎	21.9%	21	21.8%	19	33.3%	30
潰瘍性大腸炎	13.5%	13	8.0%	7	11.1%	10
鉄欠乏性貧血	7.3%	7	4.6%	4	8.9%	8
頭痛	6.3%	6	3.4%	3	7.8%	7
倦怠感	0.0%	0	3.4%	3	7.8%	7
注射部位反応	2.1%	2	8.0%	7	6.7%	6
白血球数減少	2.1%	2	3.4%	3	6.7%	6
発熱	4.2%	4	4.6%	4	5.6%	5
上気道の炎症	4.2%	4	3.4%	3	5.6%	5
悪心	4.2%	4	2.3%	2	5.6%	5
インフルエンザ	6.3%	6	3.4%	3	4.4%	4
齲歯	5.2%	5	6.9%	6	3.3%	3
発疹	5.2%	5	4.6%	4	3.3%	3
関節痛	1.0%	1	6.9%	6	2.2%	2

MedDRA/J ver.14.0

二重盲検期に死亡例は 160/80mg 群で「結核」及び「死亡<sup>26</sup>」各 1 例が認められ、治験薬との因果関係はそれぞれ「多分関連なし」及び「関連なし」とされた。重篤な有害事象はプラセボ群 12.5%（12/96 例）、80/40mg 群 16.1%（14/87 例）及び 160/80mg 群 11.1%（10/90 例）に認められ、重篤な副作用は、プラセボ群の 1 例（「感染性腸炎」）及び 160/80mg 群の 3 例（「胃腸異形成」、「気管支炎」及び「肺炎」）に認められた。

救済治療期に移行した救済治療集団の 52 週時までの有害事象は、プラセボ群からの移行例（プラセボ/本薬投与例）では 90.5%（57/63 例）、80/40mg 群及び 160/80mg 群からの移行例（本薬投与例）では 91.7%（88/96 例）に認められ、副作用はそれぞれ 28.6%（18/63 例）及び 31.3%（30/96 例）に認められた。いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象は表 16 のとおりであった。

<sup>26</sup> 膀胱癌（治験薬との因果関係「関連なし」）との関連性が高いとされている

<表 16 救済治療集団でいずれかの投与例で 5.0%以上に認められた有害事象 (52 週時まで) >

有害事象名	プラセボ/本薬投与例 (63 例)		本薬投与例 (96 例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数
全体	90.5%	57	91.7%	88
鼻咽頭炎	44.4	28	35.4	34
潰瘍性大腸炎	14.3	9	11.5	11
悪心	4.8	3	7.3	7
嘔吐	3.2	2	7.3	7
頭痛	3.2	2	7.3	7
発熱	3.2	2	6.3	6
口内炎	1.6	1	6.3	6
背部痛	6.3	4	6.3	6
鉄欠乏性貧血	4.8	3	5.2	5
注射部位反応	3.2	2	5.2	5
不眠症	3.2	2	5.2	5
発疹	3.2	2	5.2	5
白血球数減少	7.9	5	2.1	2

MedDRA/J ver.14.0

救済治療期に死亡例は認められなかった。重篤な有害事象はプラセボ/本薬投与例で 15.9% (10/63 例)、本薬投与例で 19.8% (19/96 例) に認められ、重篤な副作用はプラセボ/本薬投与例の「感染性腸炎」1 例、及び本薬投与例の「サイトメガロウイルス感染」、「消化管感染」、「尿細管間質性腎炎」、「子宮頸部癌」及び「細菌性肺炎」の 5 例であった。

薬物動態については、「(ii) 臨床薬理試験の概要 <提出された資料の概略> (2) 国内第 II/III 相試験 (M10-447)」の項参照。

## <審査の概略>

### (1) 開発の経緯及び臨床データパッケージについて

申請者は、本邦における開発の経緯及び臨床データパッケージについて、以下のように説明している。

UC に対する本薬の開発は海外が先行していたが、国内試験 (M10-447) の立案段階では海外試験 (M06-826 及び M06-827) の成績は得られていなかったため、開発が先行していたクローン病 (以下、「CD」) の国内外の試験成績<sup>27</sup>を参考に、本邦においても UC に対する至適用量が検討できるよう海外 826 試験に準じ 3 群 (プラセボ群、80/40mg 群及び 160/80mg 群) を設定した。しかし、プラセボ群に対する本薬群の優越性を検証するために必要な症例数は国内で実施可能と考えられる症例数を上回る事となった。そのため、海外試験で本薬の有効性が検証されることを前提として、国内試験で得られる成績と海外試験成績が視覚的に類似していた場合に、海外試験成績を主要な評価資料として国内臨床データパッケージを構築することとした。

以上の経緯により実施した国内試験において、UC 患者における本薬の薬物動態は国内外で類似しており、有効性は主要評価項目の 1 つである「投与 8 週時の寛解率」以外は海外試験成績と概ね類似していた。UC の疾患特性、診断及び治療は、日本と欧米で大きな差はないことから、海外試験成績を利用して国内臨床データパッケージを構築することは可能と判断した。

<sup>27</sup> CD の国内試験は実施中であつたものの、4 週時までの成績で海外試験と同じ用法・用量での有効性が確認されていた

機構は、以下のように考える。

海外試験と同様のデザインで実施した国内試験の成績が、用量反応性も含め海外試験成績と類似していることが確認された場合には、海外検証試験成績を主要な根拠として利用し、国内臨床データパッケージを構築できるとする申請者の考え方自体は受入れ可能である。しかし、主要評価項目の1つである「投与8週時の寛解率」では国内外の類似性が確認できなかった（「(2) 有効性について 1) 主要評価項目の結果について」の項参照）。一方で、本薬の投与対象と想定される既存治療で効果不十分な中等症から重症のUC患者に対する治療選択肢は必ずしも十分とは言えない状況等（「(5) 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項参照）を考慮し、国内試験及び海外試験を総合的に評価することとした。

## (2) 有効性について

機構は、以下の 1)～5) の検討結果より、今般提出された試験成績から、日本人の活動期UC患者における本薬の投与8週時の寛解導入効果については、海外と同様には示されていないものの、本薬が投与8週時に症状や炎症の改善効果を示す可能性は示唆されていると考える。また、本薬の維持期に対する有効性について、限られた情報に基づくものであり維持効果が検証されているとは言い難いが、効果が認められた患者において再燃・再発の抑制を目的に本薬投与を継続することに理解はできる。以上より、その根拠は限定的であると考えるが、本薬の日本人UC患者に対する有効性は示唆されていると考える。

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) 主要評価項目の結果について

国内試験と海外827試験では「投与8週時の寛解率」及び「投与52週時の寛解率」、海外826試験では「投与8週時の寛解率」が主要評価項目に設定された。海外試験ではいずれの試験でも、主要評価項目でプラセボ群と160/80mg群の間に統計的な有意差が認められ、プラセボ群に対する160/80mg群の優越性が検証された。一方、国内試験では、「投与52週時の寛解率」はプラセボ群に比べ160/80mg群の方が高い傾向が認められたが、「投与8週時の寛解率」では本薬群とプラセボ群との差は認められなかった（表17）。

<表 17 投与 8 週時及び 52 週時の寛解率 (NRI) >

評価時期	試験	プラセボ群	80/40mg群	プラセボ群との群間差 [95%CI]	p値	160/80mg群	プラセボ群との群間差 [95%CI]	p値
8週	国内試験 (FAS) <sup>a)</sup>	11.5% (11/96 例)	13.8% (12/87 例)	2.3% [-7.3%, 12.0%]	p=0.833 <sup>b)</sup>	10.0% (9/90 例)	-1.5% [-10.3%, 7.4%]	p=0.031 <sup>b)</sup>
	海外826試験 (ITT-A3)	9.2% (12/130 例)	10.0% (13/130 例)	0.8% [-6.4%, 7.9%]		18.5% (24/130 例)	9.2% [0.9%, 17.6%]	
	海外827試験 (ITT)	9.3% (23/246 例)				16.5% (41/248 例)	7.2% [1.2%, 12.9%]	
52週	国内試験 (FAS) <sup>a)</sup>	7.3% (7/96 例)	26.4% (23/87 例)	19.1% [8.5%, 29.8%]		20.0% (18/90 例)	12.7% [2.9%, 22.5%]	
	海外827試験 (ITT)	8.5% (21/246 例)				17.3% (43/248 例)	8.8% [2.8%, 14.5%]	p=0.004 <sup>c)</sup>

- a) 国内試験ではプラセボ群との統計的有意差を検出することは目的とせず、海外試験成績と類似することを確認することが主要な目的とされた
- b)  $\chi^2$ 検定 (プラセボ群との比較)、有意水準両側 5%、閉手順により検定の多重性を調整 (プラセボ群と 160/80mg 群の検定で統計的に有意であった場合に、プラセボ群と 80/40mg 群の検定を実施することとされた)
- c) 抗 TNF $\alpha$  製剤の使用経験の有無を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定 (プラセボ群との比較)、有意水準両側 5%、閉手順により検定の多重性を調整 (投与 8 週時の寛解率において、統計的に有意であった場合に、投与 52 週時の寛解率の検定を実施することとされた)

機構は、国内試験と海外試験成績との類似性を確認する上で主要評価項目の 1 つである「投与 8 週時の寛解率」において国内外で異なる傾向が認められたことから、海外試験の 160/80mg 群で検証されている投与 8 週時での寛解導入効果は日本人 UC 患者において同様には示されていないと考える。

## 2) 日本人における活動期の有効性について

各試験の副次評価項目のうち、投与 8 週時及び 52 週時の改善率並びに粘膜治癒率の結果を表 18 に示す。

<表 18 投与 8 週時及び 52 週時の改善率並びに粘膜治癒率 (NRI) >

評価項目	評価時期	試験	プラセボ群	80/40mg群	プラセボ群との群間差 [95%CI]	160/80mg群	プラセボ群との群間差 [95%CI]
改善率	8週	国内試験 (FAS)	35.4% (34/96 例)	42.5% (37/87 例)	7.1% [-7.0%, 21.2%]	50.0% (45/90 例)	14.6% [0.5%, 28.7%]
		海外826試験 (ITT-A3)	44.6% (58/130 例)	51.5% (67/130 例)	6.9% [-5.2%, 19.0%]	54.6% (71/130 例)	10.0% [-2.1%, 22.1%]
		海外827試験 (ITT)	34.6% (85/246 例)			50.4% (125/248 例)	15.9% [7.0%, 24.2%]
	52週	国内試験 (FAS)	17.7% (17/96 例)	29.9% (26/87 例)	12.2% [-0.1%, 24.5%]	31.1% (28/90 例)	13.4% [1.2%, 25.6%]
		海外827試験 (ITT)	18.3% (45/246 例)			30.2% (75/248 例)	11.9% [4.3%, 19.2%]
粘膜治癒率	8週	国内試験 (FAS)	30.2% (29/96 例)	39.1% (34/87 例)	8.9% [-4.9%, 22.6%]	44.4% (40/90 例)	14.2% [0.5%, 28.0%]
		海外826試験 (ITT-A3)	41.5% (54/130 例)	37.7% (49/130 例)	-3.8% [-15.7%, 8.0%]	46.9% (61/130 例)	5.4% [-6.7%, 17.4%]
		海外827試験 (ITT)	31.7% (78/246 例)			41.1% (102/248 例)	9.4% [0.8%, 17.6%]
	52週	国内試験 (FAS)	15.6% (15/96 例)	28.7% (25/87 例)	13.1% [1.1%, 25.1%]	28.9% (26/90 例)	13.3% [1.4%, 25.1%]
		海外827試験 (ITT)	15.4% (38/246 例)			25.0% (62/248 例)	9.6% [2.3%, 16.4%]

申請者は、本薬の日本人 UC 患者における活動期の有効性について以下のように説明している。

国内試験では主要評価項目として設定した「投与 8 週時の寛解率」で海外試験と異なる傾向が認められたものの、もう 1 つの主要評価項目である「投与 52 週時の寛解率」並びに副次

評価項目の投与 8 週時及び 52 週時の改善率並びに粘膜治癒率はプラセボ群と比較して 160/80mg 群が高い傾向にあり、海外試験と類似した結果であった (表 18)。活動期 UC に対する初期の治療目標としては、症状の改善や粘膜治癒も寛解と同様に重要であること、類薬である IFX の中等症から重症の UC 患者を対象とした国内外の臨床試験では、主要評価項目として Mayo スコアに基づく「改善率<sup>28</sup>」が設定されていたことから、本薬の有効性は寛解率だけでなく、これら副次評価項目の結果も総合して評価すべきと考える。

以上より、主要評価項目だけでなく副次評価項目の結果も踏まえると、国内外試験成績の類似性は確認でき、日本人活動期 UC 患者に対する本薬の有効性は確認されたと考える。

機構は、以下のように考える。

「1) 主要評価項目の結果について」の項に示したように、日本人の活動期 UC 患者では本薬の投与 8 週時の寛解導入効果は海外と同様には示されていない。また、主要評価項目を除き、一部の副次評価項目の結果をもって国内外試験成績の類似性を評価することには限界がある。

一方で、国内外の UC に対する医療環境及び本薬の薬物動態は国内外の UC 患者で大きな違いはない中で (「(ii) 臨床薬理試験成績の概要 <審査の概略> (1) 国内外の薬物動態の差異について」の項参照)、2 つの海外試験では有効性が検証されている。また、UC では寛解に至らずとも炎症の抑制や症状が早期に一定程度以上改善することは臨床的に意義があり、活動期 UC 患者に対する有効性の評価に際しては、寛解率だけでなく一定程度の炎症や症状の改善 (改善率) も検証的試験の有効性の主要評価項目とすることも許容されている。探索的な検討ではあるものの、国内試験において副次評価項目として設定された「投与 8 週時の Mayo スコアに基づく改善率」は、160/80mg 群ではプラセボ群を上回る傾向であった (表 18)。また、臨床現場では粘膜治癒も UC の治療目標の 1 つとされているが、国内試験における「投与 8 週時における粘膜治癒率」は、探索的な検討ではあるものの、改善率と同様の傾向にあることを確認した。

以上を総合的に判断した結果、今般提出された国内外の試験成績から、日本人の活動期 UC 患者における有効性を説明するための根拠は限定的であり、副次評価項目であることに留意が必要であるが、本薬が投与 8 週時に症状や炎症に関し臨床的に意義のある改善効果を示す可能性は示唆されていると考える。

### 3) 患者背景と有効性について

#### ① 重症度

ベースライン時の Mayo スコア 6~9 を中等症、10~12 を重症として設定したときの国内試験及び海外試験における重症度別の寛解率及び改善率の結果は表 19 のとおりであった。

<sup>28</sup> 機構注: IFX の国内試験において設定された「Mayo スコア改善率」の定義は、本薬の国内外の臨床試験で設定された「改善率」と同様である (レミケード点滴静注用 100 の潰瘍性大腸炎 (平成 22 年 6 月承認) の審査報告書参照)

＜表 19 ベースライン時の Mayo スコアによる重症度分類別の改善率及び寛解率＞

評価時期	試験	投与群	寛解率 (NRI)		改善率 (NRI)	
			中等症 <sup>a)</sup>	重症 <sup>b)</sup>	中等症 <sup>a)</sup>	重症 <sup>b)</sup>
8週	国内試験 (FAS)	プラセボ群	11.3% (871例)	12.0% (325例)	32.4% (2371例)	44.0% (1125例)
		80/40mg群	13.2% (968例)	15.8% (319例)	41.2% (2868例)	47.4% (919例)
		160/80mg群	10.4% (767例)	8.7% (223例)	49.3% (3367例)	52.2% (1223例)
	海外826試験 (ITT-A3)	プラセボ群	12.0% (1083例)	4.3% (247例)	48.2% (4083例)	34.0% (1647例)
		80/40mg群	13.6% (1181例)	4.1% (249例)	58.0% (4781例)	42.9% (2149例)
		160/80mg群	20.0% (1785例)	15.6% (745例)	52.9% (4585例)	60.0% (2745例)
海外827試験 (ITT)	プラセボ群	12.9% (18140例)	4.8% (5105例)	30.7% (43140例)	40.0% (42105例)	
	160/80mg群	20.3% (32158例)	10.2% (988例)	50.6% (80158例)	51.1% (4588例)	
52週	国内試験 (FAS)	プラセボ群	8.5% (671例)	4.0% (125例)	14.1% (1071例)	28.0% (725例)
		80/40mg群	29.4% (2068例)	15.8% (319例)	29.4% (2068例)	31.6% (619例)
		160/80mg群	16.4% (1167例)	30.4% (723例)	28.4% (1967例)	39.1% (923例)
	海外827試験 (ITT)	プラセボ群	11.4% (16140例)	4.8% (5105例)	22.1% (31140例)	13.3% (14105例)
		160/80mg群	18.4% (29158例)	15.9% (1488例)	31.6% (50158例)	28.4% (2588例)

a) ベースライン時の Mayo スコア 6～9  
b) ベースライン時の Mayo スコア 10～12

機構は、国内試験の重症の患者数は少ないものの、国内外のいずれの試験でも 160/80mg 群では重症と中等症で有効性の傾向に大きな違いは認められないことから、重症に該当する患者も本薬の投与対象に含めることは可能と考える。

## ② 抗 TNF $\alpha$ 製剤使用経験の有無

海外 827 試験では、抗 TNF $\alpha$  製剤の使用経験がある患者のうち、抗 TNF $\alpha$  製剤による治療反応が消失（二次無効）又は忍容性がない患者が組入れ可能<sup>29</sup>とされ、抗 TNF $\alpha$  製剤の使用経験の有無を層別因子とした割付が実施された（「＜提出された資料の概略＞（2）海外第Ⅲ相試験（M06-827）」の項参照）。

海外 827 試験における抗 TNF $\alpha$  製剤の使用経験の有無別の寛解率の結果は表 20 のとおりであった。

＜表 20 海外 827 試験における抗 TNF $\alpha$  製剤の使用経験の有無別の寛解率＞

抗TNF $\alpha$ 製剤の使用経験	投与8週時寛解率 (NRI)			投与52週時寛解率 (NRI)		
	プラセボ群	160/80mg群	プラセボ群との群間差 [95%CI]	プラセボ群	160/80mg群	プラセボ群との群間差 [95%CI]
全集団 (ITT)	9.3% (23/246例)	16.5% (41/248例)	7.2% [1.2%, 12.9%]	8.5% (21/246例)	17.3% (43/248例)	8.8% [2.8%, 14.5%]
あり	6.9% (7/101例)	9.2% (9/98例)	2.3% [-5.3%, 9.8%]	3.0% (3/101例)	10.2% (10/98例)	7.2% [0.4%, 14.1%]
なし	11.0% (16/145例)	21.3% (32/150例)	10.3% [2.0%, 18.6%]	12.4% (18/145例)	22.0% (33/150例)	9.6% [1.1%, 18.1%]

機構は、以下のように考える。

海外 827 試験の抗 TNF $\alpha$  製剤の使用経験の有無の部分集団解析結果より、抗 TNF $\alpha$  製剤の使用経験のある集団において、主要評価項目である「投与 8 週時の寛解率」の 160/80mg 群とプラセボ群の群間差の点推定値は全集団の結果と同様に 0 を上回っていたが、全集団の結果と比較すると小さいものであった。しかし、当該結果は部分集団解析結果であり、群間差の推定精度は十分に高くはないことを踏まえると、抗 TNF $\alpha$  製剤二次無効例及び非忍容例に対しても有効性を示す可能性は示唆されていると考える。また、探索的な解析ではあるもの

<sup>29</sup> 過去に IFX 又は他の抗 TNF $\alpha$  製剤に反応しなかった（一次無効例）は除外されている

の、副次評価項目である「投与8週時の改善率」の結果について確認したところ、寛解率と同様の傾向が認められた。以上より、抗 TNF $\alpha$  製剤の使用経験がある患者を、本薬の投与対象から除外する必要はないと考える。ただし、国内試験では抗 TNF $\alpha$  製剤の使用経験のある患者は組み入れられておらず、抗 TNF $\alpha$  製剤の使用経験のある日本人 UC 患者に関する情報は得られていない。したがって、製造販売後調査等において、抗 TNF $\alpha$  製剤の使用経験のある患者についての情報を収集し、確認する必要があると考える。

#### 4) ステロイド離脱について

ステロイドについて、国内試験では投与8週時以降、部分的 Mayo スコアの変化等から UC の症状の改善が認められていると治験責任医師等が判断した場合に、海外 827 試験では投与8週時以降、臨床的改善が認められたと治験責任医師が判断した場合に、規定された速度<sup>30</sup>でステロイドの減量が可能とされた。

国内試験及び海外 827 試験のベースラインにステロイドを併用していた患者における投与52週時の「ステロイド離脱率」及び「ステロイド離脱かつ寛解率」は表 21 のとおりであった。

<表 21 ベースライン時にステロイドを併用していた集団における投与52週時のステロイド離脱率及びステロイド離脱かつ寛解率 (NRI) >

評価時期	試験	ステロイド離脱率			ステロイド離脱かつ寛解率		
		プラセボ群	80/40mg群	160/80mg群	プラセボ群	80/40mg群	160/80mg群
52週	国内試験 (FAS)	20.7% (12/58 例)	28.6% (18/63 例)	36.8% (21/57 例)	6.9% (4/58 例)	15.9% (10/63 例)	12.3% (7/57 例)
	海外827試験 (ITT)	22.9% (32/140 例)		34.0% (51/150 例)	5.7% (8/140 例)		13.3% (20/150 例)

機構は、表 21 は部分集団解析結果であり探索的な評価に留まることに留意は必要であるが、国内外の試験ではともに 160/80mg 群ではプラセボ群に比べて「ステロイド離脱率」及び「ステロイド離脱かつ寛解率」が高い傾向にあったため、本薬のステロイド離脱効果は示唆されていると考える。

#### 5) 維持期における有効性について

機構は、申請者に維持期の有効性についてどのように検討したのか説明を求めたところ、申請者は、以下のように回答した。

UC は、再発・再燃を繰り返す慢性疾患で、再燃すると入院が必要になる場合もあり、一旦寛解に至ったことをもって治療が完了するものではなく、長期にわたる治療が必要である。さらに、本薬の対象は既存治療で効果不十分の中等症及び重症の患者であることから、投与を中止すると症状が再燃する可能性が高いと考えられる。そのため、症状改善後もすぐに他の治療に切り換えるのではなく、本薬による治療を一定期間継続し、患者の状態を考慮した上で切り替えられる場合が多いと考えられ、本薬の長期間投与が必要な症例も多いと予想される。また、本薬の投与により、早期に寛解が得られなかった場合でも、改善傾向が認めら

<sup>30</sup> 国内試験：プレドニゾン換算で用量が 10mg/日超の場合は 5mg/週 の速度で、用量が 10mg/日以下の場合は 2.5mg/週 の速度で減量  
海外 827 試験：プレドニゾン換算で用量が 10mg/日超の場合は 5mg/週 の速度で、用量が 10mg/日以下の場合は 2.5mg/週 の速度で、ブデソニドで 9mg/日以下の場合は 3mg/週 の速度で減量

れた場合に投与を継続することでより高い改善効果（寛解）を得ることができれば、臨床的意義は大きいと考える。したがって、今般実施した国内試験及び海外 827 試験は、活動期 UC 患者に対する短期投与による有効性を投与 8 週時に、その後の長期投与での有効性を投与 52 週時に評価するようデザインし、寛解維持効果を検証することを目的とはしなかった。

機構は、以下のように考える。

維持期における有効性については、治療により活動期の症状等が改善又は寛解状態に達した患者を対象として無作為化を行い、かつ適切な対照群、評価項目等を設定することにより、改善又は寛解状態の維持効果を検討することが現時点で最も適切な評価方法と考える。今般提出された国内外の試験では申請者も説明しているように、維持期の有効性を検証するための試験デザインとされていないため、維持期における本薬の有効性の情報は限定的である。しかし、海外 827 試験では「投与 8 週時かつ 52 週時の寛解率」について、検定の多重性を調整した下で、プラセボ群と 160/80mg 群の間に統計的な有意差が認められた（表 22）。また、海外 827 試験と国内試験の投与 8 週時に寛解又は改善が認められた集団における投与 52 週時の寛解率及び改善率の結果から、本薬の有効性が投与 52 週時まで維持された例が一定程度認められたことを確認した（表 23）。

<表 22 投与 8 週時かつ 52 週時の寛解率 (NRI) >

評価項目	試験	プラセボ群	80/40mg群	プラセボ群との群間差 [95%CI]	160/80mg群	プラセボ群との群間差 [95%CI]	p値
8週時かつ52週時 寛解率	国内試験 (FAS)	4.2% (4/96 例)	9.2% (8/87 例)	5.0% [-2.2%, 12.3%]	5.6% (5/90 例)	1.4% [-4.8%, 7.6%]	p=0.047 <sup>a)</sup>
	海外827試験 (ITT)	4.1% (10/246 例)			8.5% (21/248 例)	4.4% [0.1%, 8.6%]	

a) 抗 TNF $\alpha$  製剤の使用経験の有無を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定（プラセボ群との比較）、有意水準両側 5%、閉手順により検定の多重性を調整（主要評価項目である「投与 8 週時の寛解率」及び「投与 52 週時の寛解率」の検定においてともに統計的に有意であった場合に、検定を実施することとされた）

<表 23 投与 8 週時に改善又は寛解が認められた集団における投与 52 週時の改善率又は寛解率 (NRI) >

	試験	投与8週時に改善が認められた集団		投与8週時に寛解が認められた集団	
		80/40mg群	160/80mg群	80/40mg群	160/80mg群
52週時 改善率	国内試験 (FAS)	64.9% (24/37例)	57.8% (26/45例)	75.0% (9/12例)	66.7% (6/9例)
	海外827試験 (ITT)		47.2% (59/125例)		63.4% (26/41例)
52週時 寛解率	国内試験 (FAS)	56.8% (21/37例)	37.8% (17/45例)	66.7% (8/12例)	55.6% (5/9例)
	海外827試験 (ITT)		28.8% (36/125例)		51.2% (21/41例)

これらを考慮すると、寛解又は改善が得られた患者に対して、再燃・再発の抑制を目的に本薬の投与を継続することは理解できる。ただし、先にも述べたように、維持期における本薬の有効性の情報は限定的であるため、漫然と投与を継続しないよう注意喚起する必要があると考える。

### (3) 安全性について

機構は、以下の 1) ～3) において、UC 患者を対象とした国内試験（投与 52 週時まで）と海外試験、及び既承認の効能・効果に対する国内臨床試験の成績を比較した結果、現時点において未知の事象及び既知のリスクの増大傾向は認められていないことを確認した。しかし、国内試験において「結核」による死亡例が認められたこと等を踏まえると、特に現在添付文書の

警告等で注意喚起している事項については、UC 治療に関わる医療従事者並びに患者に対しても十分に周知徹底する必要があると考える。

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) UC 患者を対象とした国内外の臨床試験成績について

### ① 二重盲検期について

国内試験では、二重盲検期の有害事象全体の発現割合は本薬群の方がプラセボ群に比べて高く、本薬群の方がプラセボ群に比べ5%以上発現割合が高かった有害事象は、160/80mg 群の「鼻咽頭炎」及び「倦怠感」と、80/40mg 群の「注射部位反応」及び「関節痛」であった（表 15）。これらの事象のうち重篤であったのは、80/40mg 群の「関節痛」（中等度）の1例であった。また、二重盲検期の有害事象の時期別発現状況の概要は表 24 のとおりであり、「潰瘍性大腸炎」については投与群によって発現割合が高い時期が異なっていたが、その他の事象では投与期間の長期化に伴い発現割合が上昇するような傾向は認められなかった。

<表 24 二重盲検期<sup>a)</sup>における有害事象の時期別発現状況の概要<sup>b)</sup> (国内試験) >

		0~13 週時	14~26 週時	27~39 週時	40~52 週時	全期間
全有害事象	プラセボ群	55.2% (53/96 例)	70.0% (35/50 例)	71.1% (27/38 例)	72.4% (21/29 例)	69.8% (67/96 例)
	80/40mg 群	66.7% (58/87 例)	76.0% (38/50 例)	85.0% (34/40 例)	78.8% (26/33 例)	78.2% (68/87 例)
	160/80mg 群	60.0% (54/90 例)	72.6% (45/62 例)	80.0% (36/45 例)	79.5% (31/39 例)	83.3% (75/90 例)
重篤な有害事象	プラセボ群	7.3% (7/96 例)	0.0% (0/50 例)	10.5% (4/38 例)	6.9% (2/29 例)	12.5% (12/96 例)
	80/40mg 群	6.9% (6/87 例)	8.0% (4/50 例)	15.0% (6/40 例)	3.0% (1/33 例)	16.1% (14/87 例)
	160/80mg 群	6.7% (6/90 例)	6.5% (4/62 例)	8.9% (4/45 例)	0.0% (0/39 例)	11.1% (10/90 例)
鼻咽頭炎	プラセボ群	12.5% (12/96 例)	18.0% (9/50 例)	23.7% (9/38 例)	13.8% (4/29 例)	21.9% (21/96 例)
	80/40mg 群	9.2% (8/87 例)	20.0% (10/50 例)	22.5% (9/40 例)	12.1% (4/33 例)	21.8% (19/87 例)
	160/80mg 群	14.4% (13/90 例)	17.7% (11/62 例)	22.2% (10/45 例)	17.9% (7/39 例)	33.3% (30/90 例)
潰瘍性大腸炎	プラセボ群	9.4% (9/96 例)	4.0% (2/50 例)	2.6% (1/38 例)	17.2% (5/29 例)	13.5% (13/96 例)
	80/40mg 群	3.4% (3/87 例)	12.0% (6/50 例)	7.5% (3/40 例)	0.0% (0/33 例)	8.0% (7/87 例)
	160/80mg 群	2.2% (2/90 例)	9.7% (6/62 例)	11.1% (5/45 例)	2.6% (1/39 例)	11.1% (10/90 例)

a) 救済治療期に移行した患者では、救済治療期の治験薬投与以降に発現した有害事象は集計から除外

b) 個別の事象については、いずれかの群で全期間の発現割合が 10%以上のもの

海外 826 試験では、二重盲検期（8 週時まで）で本薬群とプラセボ群の有害事象の発現割合に大きな差異は認められなかった（表 5）。海外 827 試験でも有害事象全体の発現割合に本薬群とプラセボ群で大きな差異は認められず、本薬群の方がプラセボ群に比べて 5%以上発現割合が高かった有害事象は、「鼻咽頭炎」のみであった（表 10）。また、有害事象の時期別発現状況の概要は表 25 のとおりであり、投与期間と有害事象の発現状況に特定の傾向は認められなかった。

<表 25 二重盲検期における有害事象の時期別発現状況の概要<sup>a)</sup> (海外 827 試験) >

		0~13 週時	14~26 週時	27~39 週時	40~52 週時	全期間
全有害事象	プラセボ群	74.6% (194/260 例)	61.9% (112/181 例)	68.9% (62/90 例)	68.6% (48/70 例)	83.8% (218/260 例)
	160/80mg 群	73.5% (189/257 例)	70.7% (147/208 例)	71.1% (91/128 例)	65.7% (67/102 例)	82.9% (213/257 例)
重篤な有害事象	プラセボ群	11.2% (29/260 例)	5.0% (9/181 例)	3.3% (3/90 例)	0.0% (0/70 例)	12.3% (32/260 例)
	160/80mg 群	8.6% (22/257 例)	4.8% (10/208 例)	4.7% (6/128 例)	1.0% (1/102 例)	12.1% (31/257 例)
潰瘍性大腸炎	プラセボ群	19.2% (50/260 例)	16.0% (29/181 例)	15.6% (14/90 例)	10.0% (7/70 例)	29.2% (76/260 例)
	160/80mg 群	11.7% (30/257 例)	11.5% (24/208 例)	10.2% (13/128 例)	5.9% (6/102 例)	22.6% (58/257 例)
頭痛	プラセボ群	11.5% (30/260 例)	4.4% (8/181 例)	6.7% (6/90 例)	5.7% (4/70 例)	14.2% (37/260 例)
	160/80mg 群	6.2% (16/257 例)	5.3% (11/208 例)	5.5% (7/128 例)	3.9% (4/102 例)	8.6% (22/257 例)
鼻咽頭炎	プラセボ群	8.5% (22/260 例)	2.2% (4/181 例)	3.3% (3/90 例)	2.9% (2/70 例)	10.4% (27/260 例)
	160/80mg 群	9.7% (25/257 例)	5.8% (12/208 例)	7.0% (9/128 例)	6.9% (7/102 例)	17.5% (45/257 例)

a) 個別の事象については、いずれかの群で全期間の発現割合が 10%以上のもの

### ② 救済治療期及び非盲検期について

国内試験の救済治療期及び海外試験（M06-826 及び M06-827）の非盲検期の 52 週時までの有害事象の時期別発現状況の概要は表 26 のとおりであり、投与期間と有害事象の発現状況に特定の傾向は認められなかった。

<表 26 救済治療期<sup>a)</sup>又は非盲検期<sup>b)</sup>における有害事象の時期別発現状況の概要<sup>c)</sup>>

		0~13週時	14~26週時	27~39週時	40~52週時	全期間
全有害事象	国内試験 <sup>d)</sup>	75.0% (72/96 例)	78.8% (67/85 例)	77.8% (49/63 例)	70.0% (28/40 例)	91.7% (88/96 例)
	海外-826 試験 <sup>e)</sup>	53.8% (276/513 例)	54.0% (271/502 例)	47.5% (211/444 例)	39.7% (159/401 例)	71.2% (365/513 例)
	海外-827 試験 <sup>e)</sup>	60.4% (157/260 例)	54.1% (124/229 例)	52.0% (78/150 例)	44.6% (29/65 例)	72.7% (189/260 例)
重篤な有害事象	国内試験 <sup>d)</sup>	11.5% (11/96 例)	11.8% (10/85 例)	9.5% (6/63 例)	5.0% (2/40 例)	19.8% (19/96 例)
	海外-826 試験 <sup>e)</sup>	5.3% (27/513 例)	6.0% (30/502 例)	4.1% (18/444 例)	2.0% (8/401 例)	11.9% (61/513 例)
	海外-827 試験 <sup>e)</sup>	6.9% (18/260 例)	6.6% (15/229 例)	4.0% (6/150 例)	1.5% (1/65 例)	11.9% (31/260 例)
鼻咽頭炎	国内試験 <sup>d)</sup>	16.7% (16/96 例)	21.2% (18/85 例)	25.4% (16/63 例)	17.5% (7/40 例)	35.4% (34/96 例)
	海外-826 試験 <sup>e)</sup>	4.5% (23/513 例)	4.0% (20/502 例)	4.1% (18/444 例)	0.7% (3/401 例)	8.8% (45/513 例)
	海外-827 試験 <sup>e)</sup>	5.4% (14/260 例)	6.6% (15/229 例)	6.7% (10/150 例)	3.1% (2/65 例)	12.3% (32/260 例)
潰瘍性腸炎	国内試験 <sup>d)</sup>	6.3% (6/96 例)	7.1% (6/85 例)	3.2% (2/63 例)	5.0% (2/40 例)	11.5% (11/96 例)
	海外-826 試験 <sup>e)</sup>	9.2% (47/513 例)	10.8% (54/502 例)	8.3% (37/444 例)	5.5% (22/401 例)	17.9% (92/513 例)
	海外-827 試験 <sup>e)</sup>	13.5% (35/260 例)	13.1% (30/229 例)	10.0% (15/150 例)	3.1% (2/65 例)	21.2% (55/260 例)

- a) 国内試験の救済治療期には救済治療期移行後 4 週間の二重盲検期間が含まれる  
b) 海外 826 試験では組入れ時の治験実施計画書により 8 週又は 12 週以降に全例が非盲検期へ移行、海外 827 試験では 12 週時以降に効果不十分例が非盲検期に移行可能  
c) 個別の事象については、各試験のいずれかの群で全期間の発現割合が 10%以上のもの  
d) 二重盲検期の本薬群からの移行例のみ（移行後 0 週以降 40mg を 2 週に 1 回投与、移行後 8 週以降に効果不十分例は 80mg を 2 週に 1 回投与へ増量可）  
e) 移行後 0 週以降 40mg を 2 週に 1 回投与、移行後 2 週以降に効果不十分例は 40mg を週 1 回投与へ増量可

### ③ 死亡例、重篤な有害事象及び有害事象による中止例について

#### i) 死亡例

国内試験では死亡例は 2 例（「結核」及び「死亡」）認められ、いずれも 160/80mg 群であった。「結核」例については治験薬との因果関係は「多分関連なし」とされたが、本薬の感染症に対するリスクの観点からも、本例については別途詳細に検討を行った（「3」特に注意が必要な有害事象について ① 結核を含む感染症について」の項参照）。「死亡」例は投与 79 日目（最終投与後 64 日目）に自宅で死亡しているところを発見され（死亡推定時期は投与 77 日目）、死因は不明とされたが、投与 29 日目に判明した「膵癌」（治験薬との因果関係は「関連なし」）との関連性が高いとされた。

なお、海外試験（M06-826 及び M06-827）では試験期間を通じて死亡例は認められなかった。

#### ii) 重篤な有害事象

国内試験及び海外試験（M06-826 及び M06-827）の二重盲検期若しくは救済治療期又は非盲検期で 2 例以上に認められた重篤な有害事象をそれぞれ表 27 及び表 28 に示した。最も多く認められた重篤な事象は原疾患である「潰瘍性大腸炎」で、その他に特定の事象が多く認められる傾向はなかった。

＜表 27 国内外の臨床試験の二重盲検期<sup>a)</sup>において2例以上に認められた重篤な有害事象＞

試験番号	投与群	発現割合 (例数)	事象名
国内試験	プラセボ群	12.5% (12/96 例)	潰瘍性大腸炎 (8 例)
	80/40mg 群	16.1% (14/87 例)	潰瘍性大腸炎 (5 例)
	160/80mg 群	11.1% (10/90 例)	潰瘍性大腸炎 (5 例)
海外 826 試験	プラセボ群	7.6% (17/223 例)	潰瘍性大腸炎 (13 例)
	80/40mg 群	3.8% (5/130 例)	潰瘍性大腸炎 (3 例)
	160/80mg 群	4.0% (9/223 例)	潰瘍性大腸炎 (4 例)
海外 827 試験	プラセボ群	12.3% (32/260 例)	潰瘍性大腸炎 (18 例)、壊疽性膿皮症 (3 例)
	160/80mg 群	12.1% (31/257 例)	潰瘍性大腸炎 (16 例)、貧血 (2 例)、深部静脈血栓症 (2 例)

a) 国内試験において、救済治療期に移行した患者では、救済治療期の治験薬投与以降に発現した有害事象は集計から除外。海外 826 試験は 8 週時まで。

＜表 28 国内外の臨床試験の救済治療期又は非盲検期において2例以上に認められた重篤な有害事象＞

試験番号	発現割合 (例数)	事象名
国内試験	18.2% (29/159 例)	潰瘍性大腸炎 (12 例)、医学的観察 <sup>a)</sup> (3 例)、感染性腸炎 (2 例)
海外 826 試験	11.9% (61/513 例)	潰瘍性大腸炎 (26 例)、深部静脈血栓症 (3 例)、虫垂炎 (2 例)、肺炎 (2 例)、人工流産 (2 例)
海外 827 試験	11.9% (31/260 例)	潰瘍性大腸炎 (19 例)、単径ヘルニア (2 例)

a) いずれも試験中止後であり、IFX 治療開始に伴う経過観察入院

### iii) 有害事象による中止例

国内試験及び海外試験 (M06-826 及び M06-827) の二重盲検期若しくは救済治療期又は非盲検期で2例以上に認められた中止に至った有害事象について表 29 及び表 30 に示した。国内試験の 160/80mg 群ではプラセボ群と比較して中止に至った有害事象の発現割合が高かった。また、中止に至った有害事象で最も多かったのは「潰瘍性大腸炎」であった。

＜表 29 国内外の臨床試験の二重盲検期<sup>a)</sup>において2例以上に認められた中止に至った有害事象＞

試験番号	投与群	発現割合 (例数)	事象名
国内試験	プラセボ群	5.2% (5/96 例)	潰瘍性大腸炎 (4 例)
	80/40mg 群	5.7% (5/87 例)	潰瘍性大腸炎 (3 例)
	160/80mg 群	13.3% (12/90 例)	潰瘍性大腸炎 (4 例)、発熱 (2 例)
海外 826 試験	プラセボ群	5.4% (12/223 例)	潰瘍性大腸炎 (9 例)
	80/40mg 群	6.2% (8/130 例)	潰瘍性大腸炎 (5 例)
	160/80mg 群	5.4% (12/223 例)	潰瘍性大腸炎 (8 例)
海外 827 試験	プラセボ群	13.1% (34/260 例)	潰瘍性大腸炎 (20 例)、壊疽性膿皮症 (4 例)
	160/80mg 群	8.9% (23/257 例)	潰瘍性大腸炎 (18 例)

a) 国内試験において、救済治療期に移行した患者では、救済治療期の治験薬投与以降に発現した有害事象は集計から除外。海外 826 試験は 8 週時まで。

＜表 30 国内外の臨床試験の救済治療期又は非盲検期において2例以上に認められた中止に至った有害事象＞

試験番号	発現割合 (例数)	事象名
国内試験	10.7% (17/159 例)	潰瘍性大腸炎 (10 例)
海外 826 試験	10.7% (55/513 例)	潰瘍性大腸炎 (29 例)、大腸炎 (8 例)、排便回数増加 (2 例)、注射部位反応 (2 例)、咽頭炎 (2 例)
海外 827 試験	6.9% (18/260 例)	潰瘍性大腸炎 (13 例)

### ④ 1年以上の長期投与成績について

52 週以上の継続投与例について、海外試験 (M06-826 及び M06-827) の終了例を対象とした非盲検の海外継続投与試験 (M10-223) (20 年 月 日までの結果)<sup>10</sup> の主な有害事象を表 31 に示した。1 年を超えて本薬を投与した場合でも、有害事象の発現割合が高くなる傾向や重篤化する傾向は認められなかった。

<表 31 1年以上の長期投与例における時期別の有害事象発現状況<sup>a)</sup> (海外非盲検継続試験)>

投与期間	～1年 (485例)	1～2年 (485例)	2～3年 (412例)	3年以上 (152例)
全体	68.0% (330例)	60.6% (294例)	49.0% (202例)	26.3% (40例)
重篤な有害事象	7.6% (37例)	8.7% (42例)	7.0% (29例)	4.6% (7例)
潰瘍性大腸炎	14.8% (72例)	11.8% (57例)	10.2% (42例)	5.9% (9例)
鼻咽頭炎	10.5% (51例)	7.0% (34例)	7.3% (30例)	2.0% (3例)

a) 個別の事象については、いずれかの群で全期間の発現割合が10%以上のもの

## 2) 他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、脱髄疾患、ループス様症候群及び血液障害）について、UC と本薬の既承認の効能・効果のうち炎症性腸疾患である CD 及び 100 例以上の投与例数がある関節リウマチ（以下、「RA」）及び尋常性乾癬（以下、「Ps」）の国内臨床試験における有害事象の発現状況を表 32 に示した。UC 患者を対象とした国内試験において、既承認の他疾患と比べ有害事象の発現状況に特段問題となるような差異は認められなかった。

<表 32 国内臨床試験における主な疾患別の有害事象発現状況>

例数	UC <sup>a)</sup>		CD <sup>b)</sup>		RA <sup>c)</sup>		Ps <sup>d)</sup>	
	240		90		382		163	
平均投与日数	279.16±96.17		662.4±488.58		859.0±573.98		1077.9±493.02	
	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	94.6% (227)	580.8	96.7% (87)	785.4	98.4% (376)	681.2	98.8% (161)	594.2
重篤な有害事象	21.3% (51)	34.3	60.0% (54)	59.4	45.0% (172)	39.7	19.0% (31)	8.5
副作用	40.8% (98)	86.1	64.4% (58)	106.0	87.7% (335)	179.9	77.9% (127)	132.2
感染症	60.4% (145)	149.4	82.2% (74)	225.5	79.1% (302)	149.9	84.7% (138)	146.8
重篤な感染症	5.0% (12)	6.9	15.6% (14)	9.8	14.4% (55)	8.7	4.9% (8)	1.7
結核	0.4% (1)	0.5	0% (0)	0	1.0% (4)	0.4	0.6% (1)	0.2
悪性腫瘍	1.3% (3)	2.1	0% (0)	0	1.8% (7)	1.1	1.8% (3)	0.6
注射部位反応	10.8% (26)	14.8	18.9% (17)	11.0	35.9% (137)	26.4	21.5% (35)	12.9
アレルギー反応	2.9% (7)	3.7	10.0% (9)	6.1	11.5% (44)	5.6	14.1% (23)	6.2
ループス様症候群	0% (0)	0	0% (0)	0	0.3% (1)	0.1	0.6% (1)	0.2
脱髄疾患	0% (0)	0	0% (0)	0	0% (0)	0	0% (0)	0
血液障害	5.0% (12)	6.3	7.8% (7)	4.3	8.6% (33)	4.0	1.2% (2)	0.4

MedDRA ver14.1

a) M10-447 試験（試験期間中に一度でも本薬が投与された患者集団における 52 週時までの成績）、

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

## 3) 特に注意が必要な有害事象について

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有害事象（結核を含む感染症、悪性腫瘍、注射部位反応、アレルギー反応、脱髄疾患、ループス様

症候群及び血液障害) について個々に検討を行った。

### ① 結核を含む感染症について

国内試験の二重盲検期に発現した感染症の概要は表 33 のとおりであり、本薬投与例で発現割合がやや高い傾向が認められた。重篤な感染症はプラセボ群 2 例(「感染性腸炎」及び「細菌感染」各 1 例)、80/40mg 群 3 例(「気管支炎」、「細菌性肺炎」及び「急性腎盂腎炎」各 1 例)及び 160/80mg 群 4 例(「上気道感染」、「細菌性肺炎・気管支炎」、「肺炎」及び「結核」各 1 例)であった。日和見感染症は、80/40mg 群 1 例(「サイトメガロウイルス感染」)及び 160/80mg 群 1 例(「マイコプラズマ・アビウムコンプレックス感染」)であった。

<表 33 二重盲検期<sup>a)</sup>にいずれかの群で 2 例以上に認められた感染症 (52 週時まで) (国内試験)>

有害事象名	プラセボ群 (96 例)		80/40mg 群 (87 例)		160/80mg 群 (90 例)		本薬投与例合計 (177 例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数
感染症全体	37.5%	36	39.1%	34	46.7%	42	42.9%	76
重篤な感染症	2.1%	2	3.4%	3	4.4%	4	4.0%	7
鼻咽頭炎	21.9%	21	21.8%	19	33.3%	30	27.7%	49
インフルエンザ	6.3%	6	3.4%	3	4.4%	4	4.0%	7
上気道感染	1.0%	1	2.3%	2	3.3%	3	2.8%	5
带状疱疹	0%	0	2.3%	2	3.3%	3	2.8%	5
膀胱炎	2.1%	2	4.6%	4	0%	0	2.3%	4
麦粒腫	1.0%	1	3.4%	3	1.1%	1	2.3%	4
肺炎	0%	0	1.1%	1	2.2%	2	1.7%	3
咽頭炎	2.1%	2	1.1%	1	1.1%	1	1.1%	2
胃腸炎	1.0%	1	0%	0	2.2%	2	1.1%	2
感染性腸炎	4.2%	4	1.1%	1	0%	0	0.6%	1
ウイルス性腸炎	2.1%	2	0%	0	0%	0	0%	0

MedDRA ver.14.0

a) 救済治療期に移行した患者では、救済治療期の治験薬投与以降に発現した有害事象は集計から除外

国内試験の救済治療期に感染症は 53.5% (85/159 例) に発現し、重篤な感染症は 5 例(「感染性腸炎」2 例、「サイトメガロウイルス感染」、「消化管感染」及び「細菌性肺炎」各 1 例)であった。

海外試験 (M06-826、M06-827 及び M10-223) では、感染症は本薬投与集団 (1 回以上の本薬投与を受けた集団) の 45.2% (450/995 例) に発現し、このうち重篤な感染症は 4.0% (40/995 例) であった。日和見感染症は 2.1% (21/995 例) に認められ、「口腔カンジダ症」1.2% (12/995 例)、「カンジダ症」0.6% (6/995 例)、「サイトメガロウイルス性大腸炎」と「食道カンジダ症」各 0.2% (2/995 例) 及び「消化管カンジダ症」0.1% (1/995 例) であった。また、海外 826 試験及び海外 827 試験の二重盲検期 (8 週時まで) における抗 TNF $\alpha$  製剤の使用経験別の感染症の発現状況は、抗 TNF $\alpha$  製剤の使用経験あり及びなしで (以下、同順)、感染症 26.5% (26/98 例) 及び 14.7% (56/382 例)、重篤な感染症 3.1% (3/98 例) 及び 0% (0/382 例)、結核を含まない日和見感染症 3.1% (3/98 例) 及び 0.5% (2/382 例) であり、抗 TNF $\alpha$  製剤の使用経験ありの患者ではなしの患者に比べ発現割合が高かった。

機構は、国内試験では重篤な感染症の発現割合は本薬投与集団で高い傾向があり、日和見感染や带状疱疹は本薬投与集団のみに認められたこと、海外試験では抗 TNF $\alpha$  製剤の使用経

験がある患者で感染症の発現割合が高かったこと等から、本薬投与中の感染症については十分な注意が必要であり、特に抗 TNF $\alpha$  製剤の使用経験がある患者では注意すべきと考える。また、製造販売後調査等において感染症に関する安全性について引き続き情報収集し確認する必要があると考える。

また、国内試験では、「結核」による死亡例が認められたが、症例の経過は以下のとおりであった。

60代の男性で、結核の既往や結核患者との接触歴はなく、治験薬投与1ヵ月前よりUC治療を目的にプレドニゾロン20mg/日が経口投与されていた。スクリーニング時の胸部X線検査では陳旧性結核を疑う所見はなく、ツベルクリン反応検査では10mm以上の紅斑を認めるも硬結は認められなかったため、イソニアジドの予防投与<sup>31</sup>とはされなかった。160/80mg群に割り付けられ本薬の投与を開始するも、投与40日目に発熱があり、4回目の投薬を休薬した。胸部X線検査で異常所見は認められず、血便・排便回数増加のため投与48日目に治験が中止された。この時点でプレドニゾロンの経口投与は中止され、ベタメタゾンリン酸エステルナトリウムの直腸内投与が開始された。しかし、症状は改善せず、投与52日目よりプレドニゾロン酢酸エステル50mg/日の静脈内投与が開始された。その後、症状等に応じてステロイドの経口又は静脈内投与が行われたが、投与76日目に咳嗽が出現し、投与79日目に胸部X線検査及び胸部CT検査で粟粒結核を疑う所見が認められ、投与80日目に喀痰・尿・気管支洗浄液の抗酸菌塗沫検査が陽性となり粟粒結核と診断された。投与81日目には多臓器不全となり、投与90日目に死亡に至った。

本例発現後、申請者から被験者及び治験実施医療機関に対し、結核による死亡例が認められたことが情報提供され、治験実施医療機関には高齢者やステロイド使用中等の感染リスクの高い症例では必要に応じ胸部CT検査を実施すること、及び問診時には結核に関連する症状に十分注意するよう伝達された。また、被験者を組入れ中であった本薬の他疾患の国内臨床試験の治験実施計画書では、「免疫抑制作用のある薬剤を使用中の患者ではツベルクリン反応検査で偽陰性となる場合があることを考慮し、プレドニゾロン換算で10mg超/日及び免疫抑制薬を使用している患者においては、ツベルクリン反応で硬結がみられない場合でも10mm以上の紅斑が認められた場合には、イソニアジドの予防投与を実施する。」旨の改訂がなされた。

機構は、「結核」は本邦では欧米に比べ感染率が高く、国内試験において死亡例が認められたことから、一層の注意喚起が必要であり、現行の添付文書において注意喚起している、本薬投与開始前には結核の評価を徹底することや投与開始後も結核を考慮した慎重な経過観察が必要なことについて、医療従事者並びに患者に対し周知徹底を図る必要があると考える。

<sup>31</sup> スクリーニング時の皮膚ツベルクリン反応検査で硬結径5mm以上であっても胸部X線検査で結核の既往を示す所見が認められず、強陽性（硬結に水疱、壊死又は二重発赤のいずれかを伴う10mm以上の紅斑径が認められる）でない患者には、ベースラインの21日以上前からイソニアジドによる潜在性結核感染の治療（予防投与）を開始することにより、組入れ可能とされた

## ② 悪性腫瘍について

国内試験では、二重盲検期に 80/40mg 群で「副甲状腺腫瘍」が認められたが、治験薬との因果関係は「関連なし」とされ、良性であることが確認されている。160/80mg 群の「膀胱癌」については、「③ 死亡例、重篤な有害事象及び有害事象による中止例について i) 死亡例」の項に記載した症例と同一症例であり、治験薬との因果関係は「関連なし」とされている。救済治療期では、80/40mg 群に「甲状腺癌」が、160/80mg 群に「子宮頸部癌」が認められており、治験薬との因果関係はそれぞれ「関連なし」及び「関連あり」とされている。

海外試験 (M06-826、M06-827 及び M10-223) では、本薬投与集団で 1.0% (10/995 例: 「B 細胞性リンパ腫」3 例、「基底細胞癌<sup>32)</sup>」、「乳癌<sup>32)</sup>」、「扁平上皮癌」、「乳房の上皮内癌」、「胃癌」、「紡錘細胞肉腫」及び「悪性黒色腫」各 1 例) に認められ、「B 細胞性リンパ腫」の 3 例は治験薬との因果関係が「多分関連あり」とされた。

機構は、以下のように考える。

今般提出された試験において、国内試験では認められなかったものの、海外試験で「B 細胞性リンパ腫」が 3 例認められている。本薬を含む抗 TNF $\alpha$  製剤では小児及び若年者に対する悪性腫瘍のリスクが指摘されていること、UC の好発年齢は既承認の RA 等と比較して若年成人であることも踏まえると、現行の添付文書の注意喚起を周知徹底し、リンパ腫等の悪性腫瘍の発現については引き続き注意深く情報収集し、新たな知見が得られた際には速やかに情報提供する必要があると考える。

## ③ 注射部位反応について

国内試験の二重盲検期に認められた注射部位反応は表 34 のとおりであり、本薬投与集団では 10% 程度で認められた。160/80mg 群では「注射部位反応」1 例が治験薬の投与を中止したものの、軽度であった。救済治療期では注射部位反応全体で 5.0% (8/159 例) に認められ、このうち「注射部位反応」が 4.4% (7/159 例)、「注入部位炎症」が 0.6% (1/159 例) であり、いずれも軽度であり治験薬の投与を中止した症例は認められなかった。

---

<sup>32)</sup> 二重盲検期のプラセボ投与中に発現した事象

＜表 34 二重盲検期<sup>a)</sup>に認められた注射部位反応 (52 週時まで) (国内試験)＞

有害事象名	プラセボ群 (96 例)		80/40mg 群 (87 例)		160/80mg 群 (90 例)		本薬投与例合計 (177 例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数
注射部位反応全体	3.1%	3	9.2%	8	11.1%	10	10.2%	18
注射部位反応	2.1%	2	8.0%	7	6.7%	6	7.3%	13
注射部位疼痛	0%	0	0%	0	2.2%	2	1.1%	2
注射部位そう痒感	0%	0	0%	0	2.2%	2	1.1%	2
注射部位紅斑	0%	0	1.1%	1	1.1%	1	1.1%	2
注入部位紅斑	1.0%	1	0%	0	0%	0	0%	0
注入部位疼痛	1.0%	1	0%	0	0%	0	0%	0

MedDRA ver.14.0

a) 救済治療期に移行した患者では、救済治療期の治験薬投与以降に発現した有害事象は集計から除外

海外試験 (M06-826、M06-827 及び M10-223) では、注射部位反応は本薬投与集団の 10.3% (102/995 例) に発現し、高度の「注射部位反応」が 2 例及び高度の「注射部位そう痒感」が 1 例に認められた。4 例が治験薬の投与を中止した。また、海外 827 試験の二重盲検期 (8 週時まで) の抗 TNF $\alpha$  製剤の使用経験がある患者における注射部位反応の発現割合はプラセボ群 2.9% (3/104 例) 及び 160/80mg 群 10.2% (10/98 例) であり、プラセボ群と比較して 160/80mg 群で有意に多かった。

機構は、国内試験における注射部位反応はほとんどが軽度であり本薬の忍容性に大きな問題はないと考えるが、本邦において抗 TNF $\alpha$  製剤の使用経験がある患者の投与経験はないことから、製造販売後調査等において、抗 TNF $\alpha$  製剤の使用経験の有無別の投与部位反応について情報を収集し確認する必要があると考える。

#### ④ アレルギー反応について

国内試験の二重盲検期に認められたアレルギー反応は、プラセボ群 2.1% (2/96 例: 「蕁麻疹」2 例)、80/40mg 群で 3.4% (3/87 例: 「蕁麻疹」、「顔面腫脹」及び「慢性蕁麻疹」各 1 例) 及び 160/80mg 群で 3.3% (3/90 例: 「蕁麻疹」、「過敏症」及び「喘息」各 1 例) であった。80/40mg 群の「顔面腫脹」が中等度で治験薬投与が中止されたが、それ以外はいずれも軽度であった。救済治療期では、0.6% (1/159 例) にアレルギー反応が認められた。

海外試験 (M06-826、M06-827 及び M10-223) では、アレルギー反応は本薬投与例の 1.3% (13/995 例) に発現し、重篤な事象はなかったが、160/80mg 群で認められた「薬剤過敏症」2 例で治験薬の投与が中止された。

#### ⑤ ループス様症候群について

国内試験では、52 週時までの試験期間中にループス様症候群は認められなかった。

海外試験では、海外 827 試験の二重盲検期に 160/80mg 群で「全身性エリテマトーデス皮疹」(中等度) 1 例及び、海外非盲検継続試験 (M10-223) で重篤な「ループス様症候群」(高度) 1 例が発現し、いずれも治験薬の投与が中止された。

⑥ 脱髄疾患について

国内試験では、52 週時までの試験期間中に脱髄疾患は認められなかった。

海外試験では、海外 826 試験の非盲検期に 80/40mg 群で「白質脳症」（軽度）1 例が認められ、治験薬の投与が中止された。

⑦ 血液障害について

国内試験の二重盲検期に認められた血液障害は、プラセボ群で 4.2%（4/96 例：「貧血」4 例）、80/40mg 群で 4.6%（4/87 例：「貧血」及び「白血球減少」各 2 例）、160/80mg 群で 2.2%（2/90 例：「貧血」2 例）で、治験薬の投与休止又は中止となった例はなかった。救済治療期では、3.8%（6/159 例）に血液障害が発現したが、治験薬を中止した例は認められなかった。

海外試験（M06-826、M06-827 及び M10-223）では、血液障害は本薬投与集団の 2.0%（20/995 例：「白血球減少症」16 例、「好中球減少症」3 例及び「血小板減少症」1 例）に認められ、19 例がベースライン時に免疫調節剤を併用していた。

(4) 抗アダリムマブ抗体（AAA）について

国内試験及び海外 827 試験において、AAA 陽性例では血清中本薬濃度の低下が認められているが（「（ii）臨床薬理試験成績の概要 <提出された資料の概略>」の項参照）、申請者は、AAA の発現が安全性及び有効性に及ぼす影響について、以下のように説明している。

国内外の臨床試験における AAA 陽性率は、表 35 のとおりであり、UC 患者は CD 患者とほぼ同程度であった。また、他疾患と同様に日本人では欧米人に比べ陽性率がやや高かった。

<表 35 国内外の臨床試験における主な疾患別の AAA 陽性率>

	UC		CD		RA			Ps		
	国内	海外	国内	海外	国内	海外		国内	海外	
試験番号	M10-447	M06-827	M04-729 M06-837	M02-403 M02-433	M02-575	DE011	DE009 DE019	M04-688	M02-528	M03-656
投与期間 (最大)	52 週間	52 週間	8 週間 52 週間	4 週間 56 週間	24 週間	26 週間	24 週間 52 週間	24 週間	12 週間	52 週間
40mg 隔週 投与	MTX 併用無	—	—	—	44.0% (40/91 例)	17.7% (20/113 例)	—	21.1% (8/38 例)	—	—
	MTX 併用有	—	—	—	—	—	0.8% (2/246 例)	—	—	—
40mg 隔週 投与以外 (MTX 併用無)	7.8% <sup>a)</sup> (7/90 例)	5.3% <sup>a)</sup> (13/245 例)	4.5% <sup>a)</sup> (2/44 例) 7.7% <sup>b)</sup> (3/38 例)	1.9% <sup>a)</sup> (1/52 例) 3.3% <sup>b)</sup> (6/181 例)	—	—	—	7.0% <sup>c)</sup> (3/43 例)	6.7% <sup>d)</sup> (3/45 例)	8.8% <sup>d)</sup> (73/825 例)

AAA 陽性率（症例数）

a) 初回投与時 160mg、投与 2 週時 80mg、投与 4 週以降 40mg 隔週投与

b) a) 以外の 40mg 隔週投与群の合計

c) 初回投与時 80mg、投与 2 週以降 40mg 隔週投与

d) 初回投与時 80mg、投与 1 週以降 40mg 隔週投与

また、AAA が本薬の安全性及び有効性に及ぼす影響について検討した結果を表 36 及び表 37 に示した。安全性について、他疾患と同様に UC 患者においても AAA 陽性例で報告されている有害事象は陰性例でも報告されており、問題となるような発現割合の差は認められず、本薬の免疫原性が安全性に関して臨床上大きな影響を与えることはないと考えられる。一方、有効性に

については、他疾患と同様に UC 患者においても AAA 陽性例では陰性例と比較して低い傾向が認められた。

<表36 主な疾患におけるAAA陽性・陰性別の安全性の比較（国内臨床試験）<sup>a)</sup>>

最大投与期間	UC (M10-447) (177例)				CD (M04-729/M06-837) (82例)				RA (M02-575) (265例)				PS (M04-688) (123例)			
	52週間				56週間				24週間				24週間			
AAA	陽性 (12例)		陰性 (165例)		陽性 (5例)		陰性 (77例)		陽性 (98例)		陰性 (167例)		陽性 (13例)		陰性 (110例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数
有害事象	91.7%	11	96.4%	159	100.0%	5	94.8%	73	96.9%	95	93.4%	156	100.0%	13	91.8%	101
重篤な有害事象	16.7%	2	23.6%	39	60.0%	3	35.1%	27	14.3%	14	12.6%	21	0.0%	0	3.6%	4
感染症	75.0%	9	61.8%	102	60.0%	3	76.6%	59	49.0%	48	35.9%	60	53.8%	7	48.2%	53
重篤な感染症	8.3%	1	5.5%	9	20.0%	1	5.2%	4	7.1%	7	2.6%	6	0.0%	0	0.0%	0
結核	0.0%	0	0.6%	1	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0
注射部位反応	8.3%	1	13.9%	23	20.0%	1	18.2%	14	41.8%	41	25.7%	43	23.1%	3	15.5%	17
アレルギー反応	0.0%	0	4.2%	7	0.0%	0	2.6%	2	4.1%	4	1.2%	2	0.0%	0	0.0%	0

a) 本薬を一度でも投与した患者を対象に、特に注意が必要とされている有害事象のうち、UC の国内試験で本薬群に認められた事象について検討した

<表37 主な疾患におけるAAA陽性・陰性別の有効性の比較（国内臨床試験）<sup>a)</sup>>

AAA	UC (M10-447) 40mg隔週投与 <sup>b)</sup> (177例)		CD (M06-837) 40mg隔週投与 <sup>c)</sup> (21例)		RA (M02-575) 40mg隔週投与 (91例)		Ps (M04-688) 40mg隔週投与 <sup>d)</sup> (43例)	
	陽性 (12例)	陰性 (165例)	陽性 (1例)	陰性 (20例)	陽性 (40例)	陰性 (51例)	陽性 (3例)	陰性 (40例)
主要評価項目 達成率	52週時寛解率		52週時寛解 <sup>e)</sup> 率		24週時ACR20 <sup>f)</sup> 反応率		16週時PASI75 <sup>g)</sup> 反応率	
	0.0% (0例)	24.8% (41例)	0.0% (0例)	40.0% (8例)	27.5% (11例)	56.9% (29例)	33.3% (1例)	65.0% (26例)

- a) 各疾患の承認（又は申請時）用法・用量で投与された患者が対象  
b) 初回投与時 160mg、投与 2 週時 80mg、又は初回投与 80mg、投与 2 週時 40mg、投与 4 週時以降 40mg 隔週投与  
c) M04-729 試験における初回投与時 160mg、投与 2 週時 80mg、又は初回投与時 80mg、投与 2 週時 40mg、投与 4 週時（M06-837 試験における初回投与時）以降 40mg 隔週投与  
d) 初回投与時 80mg、投与 2 週以降 40mg 隔週投与  
e) CDAI スコアで 150 未満  
f) ACR 反応基準（米国リウマチ学会）に基づく 20%改善  
g) Psoriasis Area and Severity Index スコアが 75%以上減少

機構は、以下のように考える。

日本人 UC 患者における AAA 発現率は欧米人 UC 患者と比較して若干高い傾向が認められるものの、日本人 CD 患者と比較して著しく高くないことを確認した。また、UC 患者における AAA 発現時の安全性は陰性例と大きな違いはないと推測されるものの、有効性については AAA 陽性例では 52 週時の寛解例は認められず、AAA 発現が影響する可能性は否定できない。ただし、AAA 陽性例が少なく、現時点で得られている情報から明確に判断することは困難であることから、製造販売後調査等において、AAA と有効性、安全性、投与期間並びに免疫調節剤を含む併用薬との関係等について情報を収集し、確認する必要があると考える。

## (5) 臨床的位置付け及び効能・効果について

申請者は、本薬の UC 治療における臨床的位置付け及び効能・効果について、以下のように説明している。

本薬の投与対象は、類薬の IFX と同様に既存治療（ASA、ステロイド及び免疫調節剤）で効果不十分な中等症又は重症の活動期 UC 患者と想定され、これらの患者を対象とした国内外の臨床試験成績から、日本人活動期 UC 患者に対する本薬の有効性は確認できたと考える。また、海外 827 試験成績から、本薬は抗 TNFα 製剤の使用経験のない患者だけでなく、IFX の効果が

消失した又は忍容性のない患者に対する有効性も示されているため、これら患者に対する有効な手段の1つとなると考える。一方、安全性について、国内外の臨床試験において、他の抗TNF $\alpha$ 製剤と同様、結核を含む重篤な感染症、脱髄疾患、悪性腫瘍、自己抗体の産生、血液障害、心不全の悪化及び過敏反応が報告された。これらの事象は、本剤の使用に関する医師への情報提供を徹底し、また本薬投与前の検査や調査を実施し、投与中は十分な観察を行い、適切な処置ができるような準備をしておくことにより管理可能と考える。

以上の国内外の臨床試験成績から類薬のIFXの効能・効果を参考に、本薬のUCに対する効能・効果を「中等症又は重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）」とした。

機構は、以下のように考える。

「(2) 有効性について」の項で検討したように、今般提出された試験成績から、日本人の活動期及び維持期UC患者における有効性を説明するための根拠は限定的であると考ええる。

一方、現時点でUCの効能・効果を取得している抗TNF $\alpha$ 製剤はIFXのみであり、投与時反応等の安全性上の問題からIFXの使用が困難な患者や抗IFX抗体の発現等による二次無効例に対する治療選択肢は限られている。また、本薬は皮下投与製剤であり、類薬であるIFXのような静脈内投与製剤に比べ投与時間が短縮され、自己投与も可能なことから、比較的若年者の多いUC患者では通勤や通学等にかかる通院の負担軽減につながる事が期待されるとして、日本消化器免疫学会等から本薬のUCに対する早期承認を強く求める要望書が提出されている。

機構は、日本人活動期UC患者に対し、症状や炎症に関し臨床的に意義のある改善効果を示す可能性は示唆されていること（「(2) 有効性について 2) 日本人における活動期の有効性について」の項参照）、抗TNF $\alpha$ 製剤二次無効例及び非忍容例に対しても本薬が有効性を示す可能性は示唆されていること（「(2) 有効性について 3) 患者背景と有効性について ② 抗TNF $\alpha$ 製剤の使用経験の有無」の項参照）、また、臨床現場からの要望理由も考慮すると、本薬投与による臨床的なベネフィットは一定程度期待できると考える。また、安全性については既承認の効能・効果に対して行われている安全対策を徹底することで許容可能と考える（「(3) 安全性について」の項参照）。

以上より機構は、本薬を既存治療（ステロイド、AZA等）で効果不十分である中等症又は重症の活動期UC患者に対する新たな治療選択肢の1つとすることは可能と考える。ただし、本薬の日本人活動期UC患者に対する有効性を説明する根拠は限定的であることから、本薬の投与に先立ち、一定のエビデンスが得られている他の抗TNF $\alpha$ 製剤等による治療を考慮することが望ましいと考える。

また、本薬による治療効果が認められ病状が安定した後は、継続投与の必要性について検討し、漫然と投与を継続しないことを注意喚起する必要があると考える。

本薬の臨床的位置付け及び効能・効果については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

## (6) 用法・用量について

機構は、用法・用量について、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) 推奨用法・用量について

申請者は、国内外の臨床試験の本薬群の用量設定根拠について、以下のように説明している。

海外試験 (M06-826 及び M06-827) の本薬群の用法・用量は、CD の臨床試験や欧州で承認された CD の寛解導入の用量、PK モデル等から設定した。UC の開発戦略として国内試験は海外試験成績との類似性を示すことを目的としていたため、国内試験では海外試験 (M06-826 及び M06-827) と同様の群を設定した (「(1) 開発の経緯及び臨床データパッケージについて」の項参照)。

機構は、推奨用法・用量について、以下のように考える。

国内外の臨床試験における本薬群の用量の設定根拠については理解できる。有効性について、海外 826 試験では主要評価項目である「投与 8 週時の寛解率」において、プラセボ群と 160/80mg 群の間には統計的な有意差が認められたが、80/40mg 群では統計的な有意差は認められなかった (表 17)。また、国内試験では主要評価項目の 1 つである「投与 8 週時の寛解率」では本薬の有効性は確認されなかったが、副次評価項目である「投与 8 週時の改善率」及び「投与 8 週時の粘膜治癒率」において、80/40mg 群と比較して 160/80mg 群で高い傾向が認められた (表 18)。したがって、有効性の情報は限定的であるものの、より高用量の用法等が検討されていない現状では臨床試験で検討された初期の用量として初回に 160mg、初回投与 2 週間後に 80mg を投与と設定することは受入れ可能と考える。また、初回投与 4 週間後以降の用量については、国内外の試験で寛解又は改善が得られた後の維持療法における有効性の情報は限定的であるものの、再燃・再発の抑制を目的に本薬投与を継続することに理解はできること (「(2) 有効性について 5) 維持期における有効性について」の項参照) から、国内試験及び海外 827 試験で設定された 40mg を隔週投与とすることについても受入れ可能である。一方、安全性について、初回投与 8 週間後までの有害事象は、海外試験では各群の発現状況に特段の差異は認められず、国内試験では 160/80mg 群において重篤な感染症や注射部位反応の発現率がやや高い傾向があり十分な注意が必要ではあるが (「(3) 安全性について 3) 特に注意が必要な有害事象について①及び③」の項参照)、160/80mg 群の安全性は許容可能と考える。また、初回投与 8 週間後以降を含む本薬の安全性について、UC 患者において認められた未知の事象及び既知のリスクの増大傾向は認められておらず、また 40mg の投与を継続することで発現割合が増加する事象もないことを確認した (「(3) 安全性について」の項参照)。

以上より、本邦における用法・用量を初回に 160mg、初回投与 2 週間後に 80mg、初回投与 4 週間後以降は、40mg を 2 週に 1 回皮下投与とすることは受入れ可能と考える。ただし、本薬の維持期に関する有効性の情報は限定的であること、本薬の投与により重篤な感染症の発現が認められ、抗 TNF $\alpha$  製剤の使用経験がある患者で感染症の発現割合が非常に高かったこ

と（「(3) 安全性について 3) 特に注意が必要な有害事象について ① 結核を含む感染症について」の項参照）、悪性腫瘍の発現の可能性が指摘されていること等を考慮すると、効果不十分の場合のみならず、既存治療等への切替えあるいは本薬の投与の中止が可能な状態となった場合等には漫然と継続投与をしないよう、注意喚起をすることが適切であると考え。

なお、米国食品医薬品局（FDA）は、160/80mg よりも高い用量での寛解導入療法の有効性及び安全性を検討するための製造販売後臨床試験の実施を指示している<sup>33</sup>。国内試験では「投与 8 週時の寛解率」ではプラセボ群との差は認められなかったことも踏まえると、今後海外で臨床試験が実施される際には本邦からも参加する等、用法・用量の妥当性を含め、本適応に関する情報を充実させるべきと考える。

## 2) 投与継続を判断する時期について

申請者は、本薬の投与継続を判断する時期について、以下のように説明している。

国内試験における部分的 Mayo スコア改善<sup>34</sup>（FAS、Last Observation Carried Forward<sup>35</sup>、以下、「LOCF」）が認められた患者の割合は 160/80mg 群では投与 6 週時、プラセボ群と 80/40mg 群では投与 8 週時まで増加し、8 週時ではプラセボ群 40.6%（39/96 例）に対し 160/80mg 群 47.8%（43/90 例）であった。その後はいずれの群も部分的 Mayo スコア改善の割合は若干減少して推移したことから、有効性を評価する時期の目安については 8 週間とした。

機構は、本薬が効能を有している疾患のうち、CD では投与開始後 4 週時に継続投与の判断をするとされていることも考慮し、本薬の投与継続の判断を投与開始後 8 週時よりも早期にすることが可能であるか検討するため、国内外の試験における投与 4 週時に非改善であった患者の投与 8 週時の寛解率と改善率を確認した（表 38）。

<表 38 投与 4 週時の部分的 Mayo スコア非改善例における 8 週時の寛解率<sup>a)</sup>と改善率<sup>b)</sup>（NRI）>

	評価項目	プラセボ群	80/40mg群	160/80mg群
国内試験 (FAS)	寛解率	6.2% (4/65例)	10.3% (6/58例)	4.1% (2/49例)
	改善率	18.5% (12/65例)	20.7% (12/58例)	20.4% (10/49例)
海外826試験 (ITT-A3)	寛解率	5.5% (5/91例)	10.5% (8/76例)	16.4% (10/61例)
	改善率	28.6% (26/91例)	34.2% (26/76例)	26.2% (16/61例)
海外827試験 (ITT)	寛解率	6.0% (10/168例)		8.9% (12/135例)
	改善率	18.5% (31/168例)		25.2% (34/135例)

a) 部分的 Mayo スコアに基づく寛解（部分的 Mayo スコアが 2 以下、かついずれのサブスコアも 1 以下）

b) 部分的 Mayo スコアに基づく改善（ベースラインからの部分的 Mayo スコアの 2 かつ 30%以上の減少が認められ、更に、直腸出血サブスコアの 1 以上の減少、又は直腸出血サブスコアが 0 又は 1）

表 38 より、投与 4 週時には改善に至らない場合でも、投与 8 週時には改善に至る例が認められることから、投与 8 週時までは本薬の投与を継続する意義はあると考える。ただし、国内試験で投与 4 週時に非改善であった場合には、投与 8 週時に改善に至った例は 20%程度であり、本薬の継続投与が有効な患者は限られると考える。また、国内試験で 160/80mg 群の投

<sup>33</sup> [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/applletter/2012/125057Orig1s232ltr.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2012/125057Orig1s232ltr.pdf)

<sup>34</sup> ベースラインからの部分的 Mayo スコアの 2 かつ 30%以上の減少が認められ、更に、直腸出血サブスコアの 1 以上の減少、又は直腸出血サブスコアが 0 又は 1

<sup>35</sup> 欠測値を直前の評価で補充

与 8 週時の Mayo スコア非改善例における投与 52 週時の Mayo スコア改善率 (FAS、NRI) は 4.4% (2/45 例)、同寛解率 (FAS、NRI) は 2.2% (1/45 例) であったため、投与 8 週時に本薬により明らかな改善効果が認められない患者には、投与中止を検討するよう注意喚起する必要があると考える。

### 3) 増量について

申請者は、本薬の増量について以下のように説明している。

国内試験では、40mg を 2 週に 1 回投与での治療中に効果不十分又は再燃が認められた場合には、80mg を 2 週に 1 回投与への増量を行った。増量投与を行った集団における増量投与後の部分的 Mayo スコアの改善 (Observed Cases<sup>36</sup>、以下、「OC」) を示した患者の割合は、増量投与時に 1.3% (1/76 例) であったが、増量投与後 4 週時には 14.9% (11/74 例) に増加し、増量後に一度でも部分的 Mayo スコアの改善 (OC) を示した患者は 40.5% (30/74 例) であった。安全性について、増量前後の有害事象の発現率は増量前 68.9% (51/74 例) 及び増量後 78.4% (58/74 例) であり、100 人年あたりの発現件数は増量前 528.8 件及び増量後 644.3 件であり、増量後に有害事象の発現が増加した。増量後に発現割合及び 100 人年あたりの発現件数がいずれも増加したのは、高度の有害事象 (増量前 1.4% 及び 3.6 件、増量後 2.7% 及び 6.7 件)、重篤な有害事象 (増量前 8.1% 及び 25.2 件、増量後 20.3% 及び 53.7 件)、中止に至った有害事象 (増量前 6.8% 及び 18.0 件、増量後 9.5% 及び 23.5 件)、感染症 (増量前 32.4% 及び 125.9 件、増量後 44.6% 及び 154.4 件)、結核を含まない日和見感染症 (増量前 1.4% 及び 3.6 件、増量後 5.4% 及び 13.4 件) であった。ただし、重篤な感染症の発現頻度は増量後に増加しておらず、結核を含まない日和見感染症はいずれも非重篤であった。以上から、増量により発現頻度が大幅に増加する、又は重篤化する有害事象は認められず、増量時の忍容性は良好であった。

機構は、本薬の増量について以下のように考える。

増量は海外試験 (M06-826 及び M06-827) でも可能とされていたものの、40mg を週 1 回投与する方法であり、国内試験における 80mg を 2 週に 1 回投与する方法とは異なっていた。また、海外試験 (M06-826、M06-827 及び M10-223) における増量例 (LOCF) の有効性は、増量後 8 週時の寛解率 3.7% (4/107 例)、同改善率 13.3% (14/105 例) 及び同部分的 Mayo スコア改善率 32.7% (112/343 例) であるのに対し、国内試験の増量例 (LOCF) では増量後 8 週時の寛解率 0% (0/76 例)、同改善率 3.9% (3/76 例) 及び同部分的 Mayo スコア改善率 17.1% (13/76 例) に留まっていた。また、安全性について、国内試験では、増量後は増量前に比べて有害事象全体の発現率、高度の有害事象、重篤な有害事象、中止に至った有害事象、感染症及び日和見感染症の発現頻度が増加していた。

以上より、国内試験成績からは本薬 40mg を 2 週に 1 回投与から 80mg を 2 週に 1 回投与に増量した場合の有効性は十分とは言えず、安全性についても増量後に有害事象が増加してい

---

<sup>36</sup> 欠測値の補完を行わない

ることから、現時点では本薬の効果不十分又は投与中に再燃が認められた場合には、本薬を増量するのではなく他の治療方法を検討することが適切と考える。

#### 4) 自己投与について

機構は、本薬は既承認の効能・効果において自己投与が可能とされていることから、UC治療における本薬の自己投与時の安全性について説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

国内試験では投与 52 週以降の継続投与例において、治験担当医等が可能と判断した場合には自己投与とすることが可能とされ、20●●年●●月●●日カットオフ時点で投与 52 週時の評価を完了した患者のうち 36.6% (70/191 例) で自己投与が実施された。自己投与集団における自己投与前後の安全性の結果は表 39 のとおりであり、自己投与前後でアレルギー反応及び肝機能障害の発現がわずかに増加した以外は、自己投与後に発現割合等が増加する事象は認められなかった。したがって、本薬の自己投与後の安全性で問題となるものはないと考える。また、既承認の RA、Ps 及び CD で実施した全例調査における自己投与例の割合は、それぞれ 17.5% (1352/7737 例)、18.1% (115/634 例) 及び 64.2% (452/704 例) であったが、いずれの疾患の患者でも非自己投与例と比べ自己投与例で副作用の発現率が高い傾向は認められなかった。

<表 39 国内試験の 52 週以降における自己投与前後の有害事象の概要 (自己投与集団：20●●年●●月●●日カットオフデータ) >

	自己投与前 (70 例)		自己投与後 (70 例)	
	発現割合 (例数)	件数/100 人年	発現割合 (例数)	件数/100 人年
全有害事象	87.1% (61)	427.6	81.4% (57)	299.5
重篤な有害事象	15.7% (11)	18.3	15.7% (11)	14.6
副作用	28.6% (20)	39.1	18.6% (13)	18.5
感染症	65.7% (46)	136.9	60.0% (42)	100.5
注射部位反応	12.9% (9)	14.3	4.3% (3)	3.9
アレルギー反応	2.9% (2)	2.6	5.7% (4)	3.9
肝機能障害	1.4% (1)	1.3	2.9% (2)	2.9

機構は、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、UC 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、UC 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、製造販売後調査等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。

#### (7) 小児について

機構は、小児 UC 患者に対する海外の開発状況と本邦での開発予定について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。

小児に対する開発計画について、現在欧州医薬品庁 (EMA) の小児委員会 (PDCO) 及び FDA と協議を進めている状況であり、本邦では、今後、医療現場における医療ニーズ、患者団体等からの要望等を踏まえて、その可能性を検討する予定である。

機構は、UC は小児における発症も認められるが、国内単独で十分な症例数を集めることは困難であることから、海外で実施を予定している小児患者を対象とした臨床試験に本邦からも積極的に参加すべきと考える。また、製造販売後調査等において小児 UC 患者に対する投与例を確認した場合には、可能な限り情報収集を行うことが望ましいと考える。

### (8) 製造販売後調査等について

申請者は、表 40 に示す製造販売後調査を実施する予定であり、米国において計画中の寛解導入の用量を検討するための臨床試験への参加も検討中であると説明した。

＜表 40 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中等症又は重症の活動期にある UC 患者
予定症例数	600 例
実施期間	登録期間 2 年、調査期間 4 年、1 症例あたりの観察期間 52 週
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 患者背景（病歴、病態、既往歴、合併症等）</li> <li>・ UC に対する生物製剤による前治療歴（投与歴、中止理由）</li> <li>・ UC に対する前治療歴（生物製剤以外）、併用薬、併用療法</li> <li>・ 投与方法（医療機関、自己注射）、投与量、投与回数、投与期間</li> <li>・ Mayo スコア、CRP 値、全般改善度（主治医判定）</li> <li>・ 有害事象の有無等</li> <li>・ 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、汎血球減少、脱髄疾患、うっ血性心不全、間質性肺炎の発現状況</li> </ul>

機構は、以下のように考える。

国内臨床試験成績が限られていることから、製造販売後調査等では、以下の点を中心に情報収集することが必要である。

- ・ 抗 TNF $\alpha$  製剤の使用経験の有無と有効性及び安全性との関連性
- ・ 本薬の添付文書の警告、慎重投与、重要な基本的注意の項で注意喚起されている主要な有害事象（結核を含む感染症、悪性腫瘍、注射部位反応、アレルギー反応、脱髄疾患、ループス様症候群、血液障害）
- ・ AAA が測定された場合には、有効性及び安全性との関連性
- ・ 自己投与例の安全性
- ・ 小児 UC 患者における安全性及び有効性

さらに、申請者が参加を検討中の FDA が指示している寛解導入療法における用法・用量を検討する製造販売後臨床試験について、本邦からも積極的に参加する等、更なる情報収集が必要と考える（「(6) 用法・用量について 1) 推奨用法・用量について」の項参照）。

製造販売後の検討事項については、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

後日報告。

## 2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

後日報告。

## IV. 総合評価

提出された資料から、本薬の既存治療で効果不十分な中等症又は重症の UC 患者に対する有効性は示唆され、安全性は許容可能と考える。機構は、有効性、安全性、臨床的位置付け及び効能・効果、用法・用量並びに製造販売後の検討事項等については、専門協議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 5 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 3 月 30 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、以下の 1) 及び 2) 等の検討から、その根拠は限定的であるものの、本薬の活動期及び維持期の日本人 UC 患者に対する有効性は示唆されていると考えた。

##### 1) 活動期について

機構は、国内試験と海外試験では主要評価項目である「投与 8 週時の寛解率」において異なる傾向が認められたこと、一部の副次評価項目の結果をもって国内外の類似性を評価することには限界があること等から、今般提出された試験成績から、海外試験の 160/80mg 群で検証されている投与 8 週時の寛解導入効果は日本人活動期潰瘍性大腸炎 (以下、「UC」) 患者において同様には示されていないと考えた。

しかし一方で、UC に対する医療環境及び UC 患者における本薬の薬物動態は国内外で大きな違いはない中で、2 つの海外臨床試験では有効性が検証された。また、探索的な検討ではあるものの、国内試験において副次評価項目として設定された投与 8 週時の「改善率」及び「粘膜治癒率」は 160/80mg 群ではプラセボ群を上回る傾向が認められた (表 18)。

以上を総合的に判断した結果、今般提出された国内外の試験成績から、日本人の活動期 UC 患者における本薬の有効性を説明するための根拠は限定的ではあるものの、投与 8 週時に症状や炎症に関し臨床的に意義のある改善効果を示す可能性は示唆されていると考えた。

##### 2) 維持期について

今般提出された国内外の試験は、維持期の有効性を検証する試験デザインとされなかったため、維持療法における本薬の有効性の情報は限定的である。しかし、以下の点を考慮すると、寛解又は改善が得られた患者に対して、再燃・再発の抑制を目的に本薬投与を継続することに理解はできると考えた。

- ・ 海外 827 試験では「投与 8 週時かつ 52 週時の寛解率」について、検定の多重性を調整した下で、プラセボ群と 160/80mg 群の間に統計的な有意差が認められていること (表 22)

- ・ 海外 827 試験と国内試験の「投与 8 週時に改善又は寛解が認められた集団」における投与 52 週時の改善率及び寛解率の結果から、本薬の有効性が投与 52 週時まで維持された例が一定程度認められたこと（表 23）

以上の機構の判断は、専門委員から支持され、以下のような意見が出された。

- ・ 国内試験の寛解率について、投与 8 週時とは異なり、投与 52 週時では本薬 160/80mg 群でプラセボ群を上回る傾向が認められたが、この原因として 8 週時以降に可能とされていた救済治療期への移行割合が高くかつ群間で偏りがあったことが影響した可能性があると考え<sup>37</sup>。したがって、投与 52 週時の結果から、本薬を長期投与することで寛解導入効果が得られると解釈することは必ずしも適切ではないため、一定期間内に効果が認められない場合には、漫然と投与を継続しないこと等を注意喚起することが重要と考える（「(4) 用法・用量について 2) 投与継続を判断する時期について」の項参照）。

## (2) 安全性について

機構は、UC 患者を対象とした国内試験（投与 52 週時まで）と海外試験、及び既承認の効能・効果の国内臨床試験との比較をした結果、現時点において未知の事象及び既知のリスクの増大傾向は認められていないことから、既承認の効能・効果に対して行われている安全対策を徹底することで本薬の安全性は許容可能と考えた。ただし、国内試験において「結核」による死亡例が認められたこと等を踏まえると、UC 治療に関わる医療従事者並びに患者に対し、特に現在添付文書の警告等で注意喚起している事項に加え、当該症例についても十分に周知する必要があると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員から支持されたため、結核に関して情報提供を行うよう申請者に求めたところ、適切な資料を作成した上で情報提供を徹底する旨の回答が得られたため、機構はこれを了承した。

## (3) 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、今般提出された国内外の試験成績は日本人 UC 患者での有効性を説明するための根拠としては限定的であるものの、医療ニーズ及び以下の理由を踏まえ、本薬投与による臨床的なベネフィットは一定程度期待でき、安全性も許容可能と考えた。

- ・ 国内試験成績から、日本人活動期 UC 患者においても、症状や炎症に関し臨床的に意義のある改善効果を示す可能性は示唆されていること
- ・ 抗 TNF $\alpha$  製剤二次無効例及び非忍容例に対しても有効性を示す可能性を示唆する成績も得られていること

以上より機構は、本薬を既存治療（ステロイド、アザチオプリン等）で効果不十分な中等症

<sup>37</sup> 国内試験の有効性の評価にあたっては、中止例及び救済治療期への移行例を含め、投与 8 週又は 52 週時の Mayo スコアの欠測例は非寛解例として取り扱った。救済治療期への移行割合は、プラセボ群 65.6%（63/96 例）、本薬 160/80mg 群 51.1%（46/90 例）であった。

又は重症の活動期 UC 患者に対する新たな治療選択肢の 1 つとすることは可能と考えた。ただし、本薬の日本人活動期 UC 患者に対する有効性を説明する根拠は限定的であることから、本薬の投与に先立ち、エビデンスが蓄積されている他の抗 TNF $\alpha$  製剤の投与を考慮することが望ましいと考えた。

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。

- ・ 国内試験では抗 TNF $\alpha$  製剤の使用経験のない患者のみが対象とされたこと、海外試験においても過去に抗 TNF $\alpha$  製剤に反応しなかった（一次無効）患者は対象から除外されていたことは情報提供すべきである。

以上を踏まえ、本薬の■効能・効果及び<効能・効果に関連する使用上の注意>については、以下のように設定し、国内外臨床試験の対象患者については臨床成績の項にて情報提供するよう、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

中等症又は重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限り）

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- (1) 過去の治療において、他の薬物療法（ステロイド、アザチオプリン等）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、本剤よりも先に他の抗 TNF 製剤による治療を考慮すること [国内臨床試験において主要評価項目の 1 つである投与 8 週時の寛解率ではプラセボ群との差は認められていない（「臨床成績」の項参照）]。
- (2) 寛解維持効果は確認されていないため、漫然と投与しないこと。

#### (4) 用法・用量について

##### 1) 推奨用法・用量について

海外 826 試験で「投与 8 週時の寛解率」において、プラセボ群と 160/80mg 群の間には統計的な有意差が認められたが、80/40mg 群では統計的な有意差は認められなかった。また、国内試験では主要評価項目である「投与 8 週時の寛解率」で有効性は確認されなかったものの、副次評価項目である「投与 8 週時の改善率」及び「投与 8 週時の粘膜治癒率」は 80/40mg 群と比較して 160/80mg 群で高い傾向が認められた。したがって、機構は、日本人の有効性に関する情報は限られているものの、160/80mg 群より高用量が検討されていない現状では、臨床試験で検討された「初回に 160mg、初回投与 2 週間後に 80mg を投与」と設定することは受入れ可能と考えた。

また、国内外の試験で寛解又は改善が得られた後の維持療法における有効性の情報は限定的であるものの、再燃・再発の抑制を目的に本薬投与を継続することに理解はできることから、初回投与 4 週間後以降の用量として、国内試験及び海外 827 試験で設定された「40mg を隔週

投与」とすることについても受入れ可能と考えた。

一方、安全性については、重篤な感染症や注射部位反応等に十分な注意が必要であるが、臨床試験で用いられた用法・用量は受入れ可能と考えた。

以上より、本邦における用法・用量を「初回に 160mg、初回投与 2 週間後に 80mg、初回投与 4 週間後以降は、40mg を 2 週に 1 回皮下投与」とすることは受入れ可能と考えた。

なお、米国食品医薬品局（FDA）は、160/80mg よりも高い用量での寛解導入療法の有効性及び安全性を検討するための製造販売後臨床試験の実施を指示しており、本邦においても国内試験では「投与 8 週時の寛解率」でプラセボ群との差は認められなかったことから、海外で臨床試験が実施される際には本邦からも参加する等、用法・用量の妥当性を含め、今後も本適応に関する情報を充実させるべきと考えた。

## 2) 投与継続を判断する時期について

機構は、本薬投与により投与 4 及び 6 週時に改善にまで至らない場合でも、8 週時には改善に至る例が認められることから、8 週時までは本薬の投与を継続する意義はあると考えた。また、国内試験で投与 8 週時に改善にまで至らなかった場合、さらに投与を継続しても治療効果が得られる症例は限られていたため、投与 8 週時に明らかな改善効果が認められない患者には、投与を中止するよう注意喚起する必要があると考えた。

## 3) 増量について

国内試験と海外試験の増量方法は異なるため、申請用法である 80mg 隔週投与を行った国内試験を中心に検討したところ、増量後 8 週時に寛解に至った患者はなく、改善に至った患者も 3.9% (3/76 例) のみであった。また、安全性については、増量後は増量前に比べて有害事象全体、高度の有害事象、重篤な有害事象、中止に至った有害事象、感染症及び日和見感染症の発現割合が増加していた。

したがって、機構は本薬の増量による効果は不明であり、増量後には有害事象が増加していたことから、本薬の効果不十分又は投与中に再燃が認められた場合には、本薬の増量よりも他の治療方法等への切替えを検討することが適切であると考えた。

以上の 1) ～3) 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>

潰瘍性大腸炎において、本剤による治療反応は、通常投与開始から 8 週以内に得られる。8

週時点で臨床症状や内視鏡所見等による明らかな改善効果が得られない場合は、本剤の投与を中止すること。

#### (5) 製造販売後調査等について

申請者は、審査報告(1)表40のような製造販売後調査計画の骨子(案)を提示している。また、米国において計画中の寛解導入の用量を検討するための臨床試験への参加も検討中であると説明している。

機構は、国内臨床試験成績が限られていることから、製造販売後調査等では、以下の点を中心に情報収集することが必要と考えた。

- ・ 抗TNF $\alpha$ 製剤の使用経験の有無と有効性及び安全性との関連性
- ・ 本薬の添付文書の警告、慎重投与、重要な基本的注意の項で注意喚起されている主要な有害事象(結核を含む感染症、悪性腫瘍、注射部位反応、アレルギー反応、脱髄疾患、ループス様症候群、血液障害)
- ・ 抗アダリムマブ抗体が測定された場合には、有効性及び安全性との関連性
- ・ 自己投与例の安全性
- ・ 小児UC患者における安全性及び有効性

さらに機構は、申請者が参加を検討中の米国食品医薬品局(以下、「FDA」)から指示された寛解導入療法における用量・用量を検討する製造販売後臨床試験について、本邦からも積極的に参加する等、更なる情報収集が必要と考えた。

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。

- ・ 寛解維持療法としての長期の治療効果(二次無効の発現割合を含む)と長期使用時の副作用について、情報収集すべきである。
- ・ サイトメガロウイルス性大腸炎等の腸管感染症の発生状況についても検討すべきである。
- ・ 有効性に関する情報が限定的なことから、FDAが指示した試験への参加も含め、用法・用量の妥当性に関する情報を収集する臨床試験の実施が必要である。また、小児の用法・用量を設定するための国際共同治験が実施される場合は参加することが望ましい。

機構は、上記の点を踏まえた製造販売後調査等について検討するよう申請者に求めたところ、表41に示す製造販売後調査計画骨子(案)が提出され、また、用法・用量の妥当性の検討を目的とした臨床試験を実施する旨、小児開発については国際共同治験へ本邦から参加可能な場合は参加する旨が回答されたため、機構はこれを了承した。

<表 41 使用成績調査計画の骨子 (案) >

目的	有効性、未知の副作用、使用実態下における副作用の発現状況及び安全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中等症又は重症の活動期にある UC 患者
予定症例数	1,500 例
実施期間	登録期間 2 年、調査期間 4 年、1 症例あたりの観察期間 52 週
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 患者背景 (病歴、病態、既往歴、合併症等)</li> <li>・ UC に対する生物製剤による前治療歴 (投与歴、中止理由)</li> <li>・ UC に対する前治療歴 (生物製剤以外)、併用薬、併用療法</li> <li>・ 投与方法 (医療機関、自己注射)、投与量、投与回数、投与期間</li> <li>・ Mayo スコア、CRP 値、全般改善度 (主治医判定)</li> <li>・ AAA (測定された場合に情報収集する)</li> <li>・ 有害事象の有無等</li> <li>・ 重点調査項目: 感染症 (腸管感染症は原因菌又はウイルス (特にサイトメガロウイルス等) の情報を含む)、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</li> </ul>

### 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、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 (生検の未実施) 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、該当する症例に対して適切な取り扱いがなされたことから、機構は、全体としては治験が GCP に従って行われ、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判断した。

### IV. 審査報告 (1) の訂正事項

審査報告 (1) の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	改訂前	改訂後
7	15	定量下限 (●●●ng/mL) 未満	定量下限 (●●●ng/mL) 未満
8	11	定量下限 (●●●ng/mL) 未満	定量下限 (●●●ng/mL) 未満
29	表 29	壊疽性膿皮症 (4 例)	壊疽性膿皮症 (3 例)

(下線部修正)

### V. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、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。また、本薬については「腸管型ベーチェット病」の効能を追加する製造販売承認事項一部変更承認申請について、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承認して差し支えないとされ、当該申請については 4 年間の再審査期間が付される予定である。本申請は当該申請と適応疾患の病態や用法・用量が類似していること、安全性上、本

申請の適応対象に特異的な事象も認められていないことから、本申請に係る再審査期間は、「腸管型ベーチェット病」の効能・効果の追加に係る再審査期間の残余期間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

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）

中等症又は重症の潰瘍性大腸炎の治療（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。

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。

潰瘍性大腸炎

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）