

審議結果報告書

平成 22 年 8 月 6 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL
[一 般 名] アダリムマブ (遺伝子組換え)
[申 請 者] アボットジャパン株式会社
[申請年月日] 平成 21 年 9 月 29 日

[審 議 結 果]

平成 22 年 7 月 30 日に開催された医薬品第一部会において、本一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、再審査期間は平成 28 年 4 月 15 日までとされた。

[承認条件]

クローン病

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

審査報告書

平成 22 年 7 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]	アボット ジャパン株式会社
[申請年月日]	平成 21 年 9 月 29 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）及び（6）新効能・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 22 年 7 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] アボット ジャパン株式会社
[申請年月日] 平成 21 年 9 月 29 日
[審査結果]

提出された資料から、本剤の、既存治療で効果不十分な中等症から重症のクローン病に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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

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

(本申請の後、点線部の内容が追加承認された)

[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。

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)

(本申請の後、点線部の内容が追加承認された)

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

ること。

- 2) 大規模な製造販売後調査を実施し、本剤の安全性について十分に検討するとともに、長期投与時の安全性、感染症等の発現について検討すること。
- 3) 本剤の有効性（関節破壊の進展防止に関する評価を含む）及び安全性等を確認するため、適切な対照群をおいた長期（1年以上）にわたる二重盲検比較臨床試験を製造販売後に実施すること。

尋常性乾癬及び関節症性乾癬

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

クローン病

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

（下線部追加）

（本申請の後、点線部の承認条件が追加で付された）

審査報告 (1)

平成 22 年 6 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 21 年 9 月 29 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 (既存治療で効果不十分な場合に限る) <u>中等症又は重症の活動期にあるクローン病 (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。 <u>クローン病</u> 通常、成人にはアダリムマブ (遺伝子組換え) として 160mg を初回投与量とし、1 日 160mg 又は連続した 2 日間に各 80mg (1 回 80mg を 2 日間) を皮下注射する。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、維持療法として、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。
------------	--

(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

クローン病 (Crohn's disease : 以下、「CD」) は、下痢、腹痛、血便・下血、肛門病変、外瘻等の消化器症状とともに、発熱、倦怠感、貧血などの全身症状を呈し、再燃・再発を繰り返す難治性の慢性疾患である。発症初期は粘膜に多発するアフタやアフタ様潰瘍から始まり、縦走潰瘍、敷石像、線維化を伴う病変に進展し、口腔から肛門までの全消化管が非連続的に、全層に亘って侵される肉芽腫性炎症性腸疾患である。本邦における患者数は 29,301 人で (2008 年度医療受給者証交付件数より)、男女比は約 2:1 で男性に多く、10 歳代後半から 20 歳代に好発し、特定疾患治療研究事業の特定疾患に指定されている。

本邦では、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服対策研究事業「難治性炎症性腸管障

害に関する調査研究」班によるクローン病治療指針改訂案（平成 20 年度）（平成 20 年度分担研究報告書別冊: 9-10, 2009）（以下、「平成 20 年度治療指針案」）等に従って、重症度等に応じた治療法（栄養療法、薬物療法、外科的治療）が選択されている。活動期 CD 患者に対する薬物療法としては、軽症ではメサラジン（以下、「5-ASA」）等のアミノサリチル酸製剤が最も一般的に使用され、中等症から重症では軽症に対する治療法のほか、ステロイドが併用され、ステロイドの減量・離脱が困難な患者に対してはアザチオプリン（以下、「AZA」）が使用される。これらの治療法で効果不十分な場合はインフリキシマブ（遺伝子組換え）（以下、「IFX」）が使用される。中等症から重症の患者に対しては栄養療法も行われるが、食事摂取の制限により患者の QOL は低下する。また、病勢が重篤で高度な合併症を有する重症例に対しては外科的治療の適応も考慮される。寛解期 CD 患者に対しては、維持療法として栄養療法又は薬物療法（5-ASA、AZA、IFX 等）が用いられている。

アダリムマブ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）は、Knoll 社（現 Abbott Laboratories 社）により開発された抗ヒト TNF α モノクローナル抗体であるが、類薬である IFX がマウス/ヒトキメラ型抗体であるのに対し、ヒト型モノクローナル抗体である。本薬は皮下投与製剤であるため、点滴静注製剤である IFX に比べて投与に要する時間が少ないこと、また IFX で継続投与中に IFX の効果が消失又は投与時反応等の重篤な副作用のために IFX の投与が継続できない等、十分な治療効果が得られていない患者も認められていることから、本薬の CD 患者に対する有用性が期待され、開発に至った。

本邦における本薬の開発は、クノールジャパン株式会社（現アボット ジャパン株式会社）とエーザイ株式会社により共同で行われ、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）」に係る効能・効果で承認された後、2010 年 1 月には「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」に係る効能・効果が承認された。海外において、本薬は関節リウマチに対し、2002 年 12 月に米国で承認されたのをはじめ、2010 年 5 月現在、海外 84 カ国で承認されており、CD に対しては、2007 年 2 月に米国で承認されたのをはじめ、海外 72 カ国で承認されている。

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

炎症性腸疾患の病態モデル動物として、トリニトロベンゼンスルホン酸誘発炎症性腸疾患モデルマウス及び CD45RBhigh 移入モデルマウスが存在し、抗マウス TNF α 抗体が病態の発症を抑制することが報告されている（Eur J Immunol 27: 1743-1750, 1997; Immunity 1: 553-562, 1994）。しかし、本薬はヒト及びサル由来 TNF α に特異的であり、本薬による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>

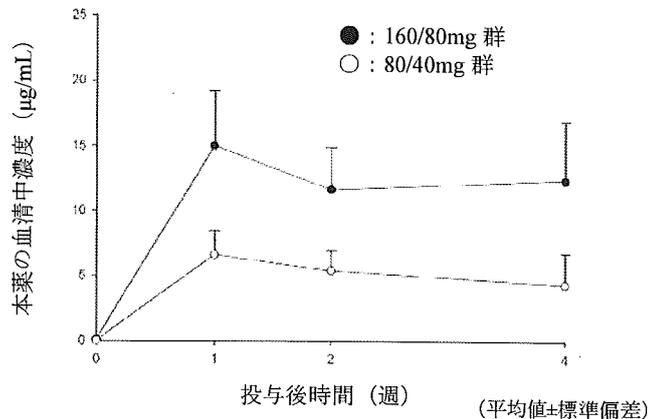
(1) ヒト生体試料を用いた試験

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) 国内寛解導入試験 (5.3.5.1-1 : 試験番号 M04-729 <2007年1月~2007年12月>)

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) 寛解導入試験 2) 国内寛解導入試験 (M04-729)」の項参照。

薬物動態について、0及び2週時に本薬が投与された患者における投与開始4週目までの本薬の血清中濃度推移を図1に示した。



投与後時間 (週)	0	1	2	4
160/80mg 群	33 例	33 例	33 例	33 例
80/40mg 群	34 例	34 例	34 例	33 例

<図1 国内寛解導入試験 (M04-729) における本薬の血清中濃度推移>

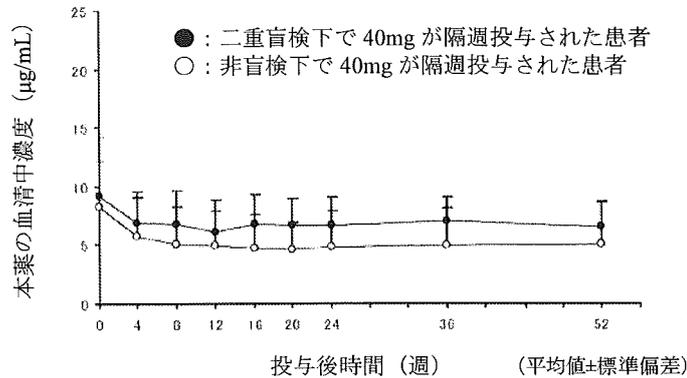
AAA について、本薬が投与された患者に陽性例は認められなかった。

(3) 国内寛解維持試験 (5.3.5.4-1 : 試験番号 M06-837 <2007年3月~2008年12月>)

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) 寛解維持試験 2) 国内寛解維持試験 (M06-837)」の項参照。

薬物動態について、試験期間を通じて 40mg が隔週投与された患者における本薬の血清中濃度推移¹を図2に示した。

¹ 効果不十分又は再燃により二重盲検期 40mg 隔週投与から非盲検期 40mg 隔週投与に移行した患者は除く



投与後時間 (週) ^{a)}	0	4	8	12	16	20	24	36	52
二重盲検下で40mg 隔週投与された患者	11例	10例	10例						
非盲検下で40mg 隔週投与された患者	19例	18例	18例	18例	18例	17例	17例	15例	14例

^{a)} 本試験における治験薬投与後の週数

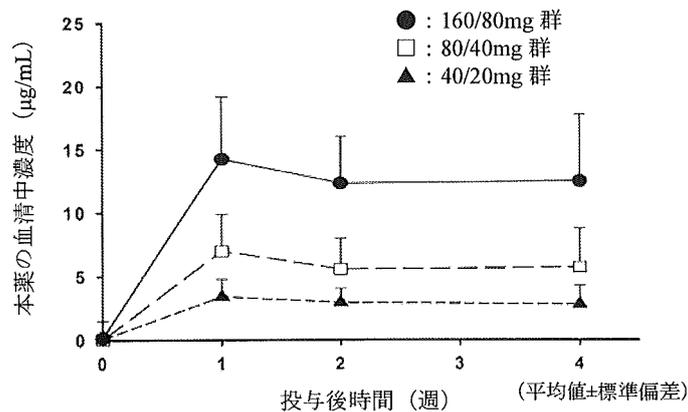
<図2 国内寛解維持試験 (M06-837) における本薬の血清中濃度推移>

AAA について、本薬が投与された患者の 6.1% (5/82 例) に陽性例が認められた。

(4) 海外寛解導入試験 (5.3.3.2-1 及び 5.3.5.1-2 : 試験番号 M02-403 <2002 年 7 月~2003 年 12 月>)

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) 寛解導入試験 1) 海外寛解導入試験 (M02-403)」の項参照。

薬物動態について、0 及び 2 週時に本薬が投与された患者における投与開始 4 週目までの本薬の血清中濃度推移を図 3 に示した。



投与後時間 (週)	0	1	2	4
160/80mg 群	66例	66例	68例	67例
80/40mg 群	66例	68例	68例	65例
40/20mg 群	62例	64例	69例	66例

<図3 海外寛解導入試験 (M02-403) における本薬の血清中濃度推移>

AAA について、本薬が投与された患者の 0.5% (1/211 例) に陽性例が認められた。

(5) IFX の効果が減弱した又は IFX に忍容性のない患者を対象とした海外寛解導入試験
(5.3.3.2-2 及び 5.3.5.1-4 : 試験番号 M04-691 <2004 年 11 月～2006 年 1 月>)

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) 寛解導入試験 3) IFX の効果が減弱した又は IFX に忍容性のない患者を対象とした海外寛解導入試験 (M04-691)」の項参照。

薬物動態について、投与開始前及び投与 4 週時の本薬の血清中濃度を表 1 に示した。

<表 1 投与開始前及び 4 週時における本薬の血清中濃度 (M04-691) >

	プラセボ群	160/80mg 群
投与開始前	0.050±0.277 (150 例) ^{a)}	0.043±0.154 (142 例) ^{a)}
4 週	0.010±0.045 (148 例) ^{a)}	12.640±6.055 (148 例)

(µg/mL、平均値±標準偏差)

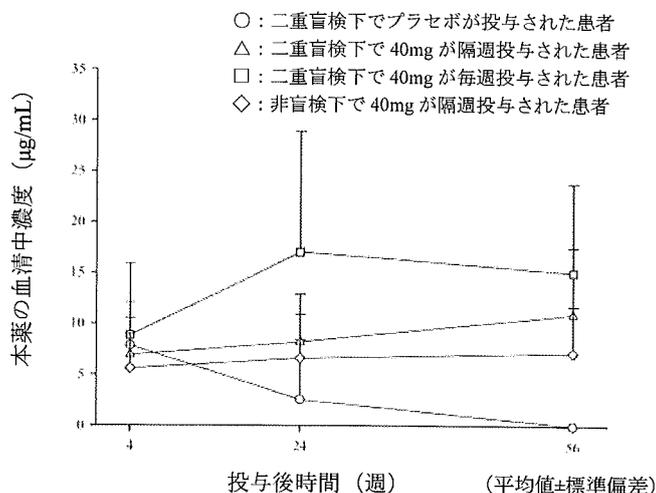
^{a)} 投与開始前及びプラセボ群で本薬が検出されているが、本薬の検出に用いた ELISA 法が IFX と交差反応性を示すためと考えられる

AAA について、本薬が投与された患者に陽性例は認められなかった。

(6) 海外寛解維持試験 (5.3.3.2-3 及び 5.3.5.4-2 : 試験番号 M02-433 <2002 年 8 月～2005 年 1 月>)

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) 寛解維持試験 3) 海外寛解維持試験 (M02-433)」の項参照。

薬物動態について、試験期間を通じて投与量が一定であった患者における本薬の血清中濃度推移を図 4 に示した。



投与後時間 (週)	4	24	56
二重盲検下でプラセボが投与された患者	8 例	6 例	6 例
二重盲検下で 40mg が隔週投与された患者	12 例	10 例	10 例
二重盲検下で 40mg が毎週投与された患者	17 例	16 例	14 例
非盲検下で 40mg が隔週投与された患者	112 例	82 例	71 例

<図 4 海外寛解維持試験 (M02-433) における本薬の血清中濃度推移>

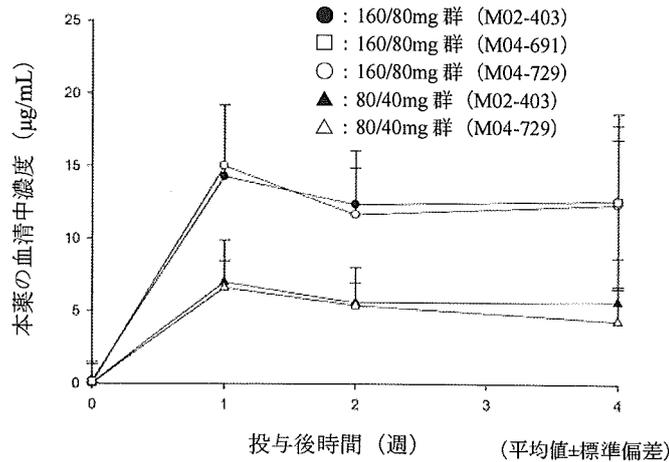
AAA について、本薬が投与された患者の 2.6% (7/269 例) に陽性例が認められた。

<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CD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。

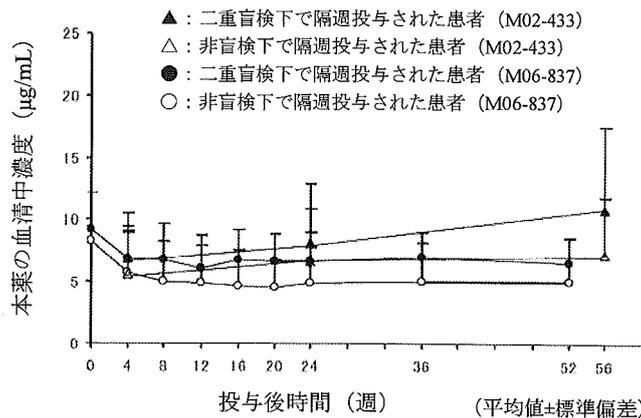
国内外の寛解導入試験（M04-729、M02-403 及び M04-691）における投与4週時までの本薬の血清中濃度推移を図5に、国内外の寛解維持試験（M06-837 及び M02-433）で試験期間を通じて40mgが隔週投与された患者における本薬の血清中濃度推移を図6に示した。いずれにおいても、国内外で薬物動態は類似していると考える。



投与後時間 (週)	0	1	2	4
160/80mg 群 (M02-403)	66 例	66 例	68 例	67 例
160/80mg 群 (M04-691)	142 例	—	—	148 例
160/80mg 群 (M04-729)	33 例	33 例	33 例	33 例
80/40mg 群 (M02-403)	66 例	68 例	68 例	65 例
80/40mg 群 (M04-729)	34 例	34 例	34 例	33 例

—: データなし

<図5 国内外の寛解導入試験（M04-729、M02-403 及び M04-691）における本薬の血清中濃度推移>



投与後時間 (週)	0	4	8	12	16	20	24	36	52	56
二重盲検下で隔週投与された患者 (M02-433)	—	12 例	—	—	—	—	10 例	—	—	10 例
非盲検下で隔週投与された患者 (M02-433)	—	112 例	—	—	—	—	82 例	—	—	71 例
二重盲検下で隔週投与された患者 (M06-837)	11 例	11 例	11 例	11 例	11 例	11 例	11 例	10 例	10 例	—
非盲検下で隔週投与された患者 (M06-837)	19 例	18 例	18 例	18 例	18 例	17 例	17 例	15 例	14 例	—

—: 該当せず

<図6 国内外の寛解維持試験（M06-837 及び M02-433）における本薬の血清中濃度推移>

機構は、国内外の臨床試験において、組み入れられた患者の体重に国内外差があるにもかかわらず（「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要 <審査の概略> (2) 審査方針について」の項 表 24 参照）、本薬の血清中濃度が国内外でほぼ類似している理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本薬の血清中濃度推移について、海外寛解導入試験（M02-403 及びM04-691）の体重を70kg以下の患者と70kgを超える患者のサブグループで比較した結果²、体重70kgを超える患者と比較して、体重70kg以下の患者で血清中濃度が高く推移する傾向が認められたものの、各時点における血清中濃度範囲は重なっていたため、体重別での薬物動態に大きな差異はないと考える（表2）。

<表2 海外寛解導入試験（M02-403 及び M04-691）における体重別の本薬の血清中濃度推移>

試験番号	用量	体重	0週	1週	2週	4週
M02-403	40/20mg	70kg 以下	0.00±0.00 (27例)	3.83±1.36 (29例)	3.35±1.05 (31例)	2.87±1.39 (30例)
		70kg 超	0.10±0.58 (35例)	3.08±1.30 (35例)	2.63±1.01 (38例)	2.73±1.56 (36例)
	80/40mg	70kg 以下	0.06±0.35 (34例)	8.16±2.57 (34例)	6.52±2.32 (34例)	6.59±3.02 (34例)
		70kg 超	0.00±0.00 (33例)	5.84±2.75 (34例)	4.62±2.16 (34例)	4.63±2.81 (31例)
	160/80mg	70kg 以下	0.00±0.01 (26例)	15.40±4.70 (27例)	13.56±3.47 (27例)	13.01±5.46 (28例)
		70kg 超	0.27±1.72 (40例)	13.46±4.97 (39例)	11.55±3.63 (41例)	12.33±5.14 (39例)
M04-691	160/80mg	70kg 以下	0.22±1.59 (83例)	—	—	14.38±5.96 (86例)
		70kg 超	0.03±0.09 (60例)	—	—	10.24±5.31 (63例)

(µg/mL、平均値±標準偏差)

また、CD 患者を対象とした国内外の臨床試験（M04-729、M06-837、M02-403 及び M02-433）の母集団薬物動態解析（以下、「PPK 解析」）結果から、体重は見かけの分布容積に対する共変量であったが、見かけのクリアランス（以下、「CL/F」）に対する共変量ではなかった。

以上より、CD 患者の体重差が本薬の薬物動態に大きな影響を与えることはないと考えられる。

機構は、以下のように考える。

CD 患者を対象とした海外寛解導入試験（M02-403）における本薬の血清中濃度推移は、70kg 以下の患者では70kg を超える患者と比べて若干高く推移する傾向が認められたが、各時点における血中濃度範囲は重なっていること、また、PPK 解析の結果、体重が CL/F に対する有意な共変量ではないと推定されたことから、体重の違いが本薬の消失過程に大きな影響を及ぼさないことが示唆されていると考える。

したがって、図5及び図6も踏まえ、本薬のCD患者における薬物動態について国内外で大きな差異は認められず、また、体重が本薬の血清中濃度に大きな影響を及ぼす可能性は高くないと考える。

² 海外臨床試験（M02-403、M02-404 及び M04-691）に組み入れられた患者の体重の中央値が67kgから73kgであったため、70kgを境にサブグループ解析が実施された

(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>

寛解導入効果を検討した国内臨床試験 1 試験及び海外臨床試験 2 試験、並びに寛解維持効果を検討した国内臨床試験 1 試験及び海外臨床試験 2 試験が、有効性及び安全性の評価資料として提出されている(表 3)。また、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を表 4 及び表 5 に示した。なお、国内寛解導入試験 (M04-729) 及び寛解維持試験 (M06-837) は連続的に実施されているが、両試験デザインの概略を図 7 に示した。

<表3 提出された臨床試験の概略>

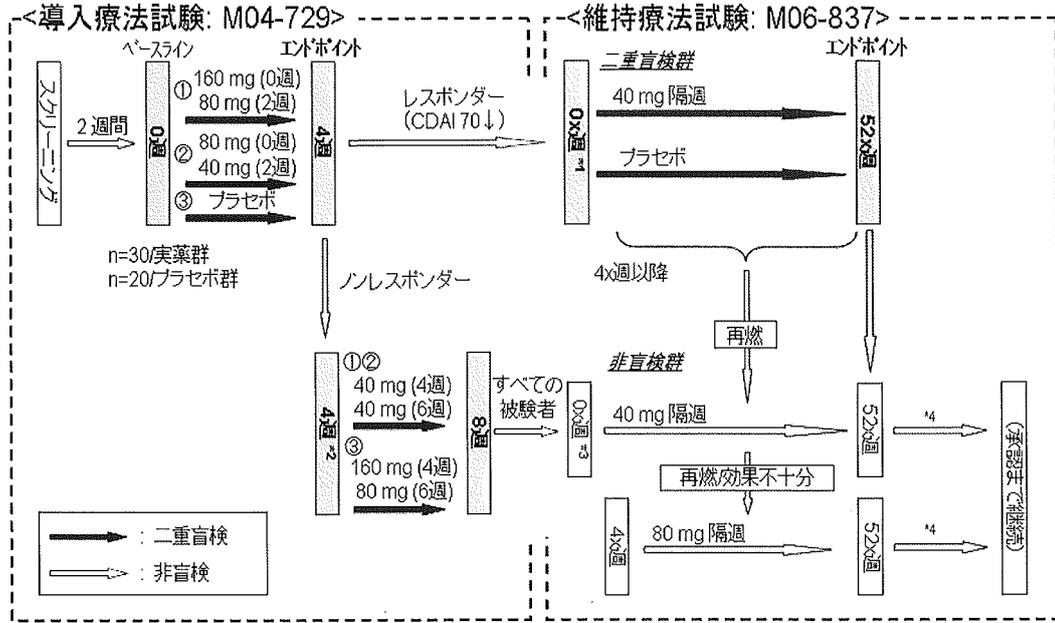
試験区分 (試験番号)	試験デザイン (期間)	用法・用量	主要評価項目又は 主な評価項目の試験成績
海外寛解導入試験 (M02-403)	プラセボ対照無作為化 二重盲検比較試験 (4週間)	0週/2週に投与 プラセボ/プラセボ 本薬 40mg/20mg 本薬 80mg/40mg 本薬 160mg/80mg	投与 4 週時寛解率 (FAS) プラセボ群: 12.2% (9/74 例) 40/20mg 群: 17.6% (13/74 例) 80/40mg 群: 24.0% (18/75 例) 160/80mg 群: 35.5% (27/76 例)
国内寛解導入試験 (M04-729)	プラセボ対照無作為化 二重盲検比較試験 (4週間 (4週時ノンレス ポンドーは 8 週間))	0週/2週に投与 プラセボ/プラセボ 本薬 80mg/40mg 本薬 160mg/80mg	投与 4 週時寛解率 (FAS) プラセボ群: 13.0% (3/23 例) 80/40mg 群: 17.6% (6/34 例) 160/80mg 群: 33.3% (11/33 例)
海外寛解導入試験 (M04-691) (IFX 効果不十分例対象)	プラセボ対照無作為化 二重盲検比較試験 (4週間)	0週/2週に投与 プラセボ/プラセボ 本薬 160mg/80mg	投与 4 週時寛解率 (FAS) プラセボ群: 7.4% (12/163 例) 160/80mg 群: 21.8% (34/156 例)
海外寛解維持試験 (M02-404)	プラセボ対照無作為化 二重盲検比較試験 (56週間)	導入期 (0週/2週): 本薬 80mg/40mg 維持期 (4週以降): 二重盲検下、プラセボ又は本薬 40mg を隔週、或いは本薬 40mg を毎週 (投与 12 週以降で悪化が認められた場合、非盲検下の本薬 40mg を隔週へ移行可能 (さらに本薬 40mg を毎週へ増量可能))	投与 4 週時にレスポンドーであった患者の 投与 56 週時寛解率 (mITT) プラセボ群: 11.8% (20/170 例) 隔週群: 36.0% (62/172 例) 毎週群: 41.4% (65/157 例)
国内寛解維持試験 (M06-837) (M04-729 の継続試験)	プラセボ対照無作為化 二重盲検比較試験 (52週間)	M04-729 試験における 4 週時レスポンドー 二重盲検下、プラセボ又は本薬 40mg を隔週投与 M04-729 試験における 4 週時ノンレスポンドー 非盲検下、本薬 40mg を隔週投与 (本薬 80mg を隔週投与へ増量可能)	M04-729 試験で投与 4 週時にレスポンドー であった患者の投与 52 週時寛解率 (m FAS) プラセボ群: 9.1% (2/22 例) 本薬群: 38.1% (8/21 例)
海外寛解維持試験 (M02-433) (M02-403 の継続試験)	プラセボ対照無作為化 二重盲検比較試験 (56週間)	0週/2週: 本薬 40mg/40mg 4週以降: 0週及び 4 週時にいずれも寛解であった患者 二重盲検下、プラセボ又は本薬 40mg を隔週、或いは本薬 40mg を毎週 0週又は 4 週時のいずれかで寛解ではない患者 非盲検下、本薬 40mg を隔週 (本薬 40mg を毎週へ増量可能)	0 週及び 4 週時に寛解であった患者の投与 56 週時寛解率 プラセボ群: 33.3% (6/18 例) 隔週群: 47.4% (9/19 例) 毎週群: 66.7% (12/18 例)

<表4 有効性評価項目の判定基準>

CDAI スコア (以下の項目について 1 週間の評価を行い、各係数を乗じた合計とする)		係数
排便	過去 1 週間の水様または泥状便の回数	×2
腹痛	過去 1 週間の腹痛 (腹痛の状態を毎日評価し、7 日分を合計する) 0: なし、1: 軽度、2: 中等度、3: 高度	×5
一般状態	過去 1 週間の主観的な一般状態 (一般状態を毎日評価し、7 日分を合計する) 0: 良好、1: 軽度不良、2: 不良、3: 重症、4: 激症	×7
合併症状	現在認められている下記の項目数 1) 関節炎/関節痛、2) 虹彩炎/ブドウ膜炎、3) 結節性紅斑/壞疽性膿瘍/アフタ性口内炎、 4) 裂肛、痔瘻又は肛門周囲膿瘍、5) その他の瘻孔、6) 過去 1 週間の 37.8℃以上の発熱	×20
下痢への対応	下痢に対して塩酸ロペラミド又はオピオイド受容体作動薬の服薬 0: なし、1: あり	×30
腹部腫瘍	0: なし、2: 疑い、5: 確実	×10
ヘマトクリット (Ht)	男性: 47-Ht、女性: 42-Ht	×6
体重	100× (1-体重/標準体重)	×1
CDAI スコアによる重症度		
寛解: 150 未満、軽症: 150 以上 220 未満、中等症: 220 以上 300 未満、重症: 300 以上 450 以下、激症: 450 超		

<表 5 効果判定基準>

レスポナー	各試験共通	CDAI スコアの治験薬投与開始時からの減少が 70 以上
ノンレスポナー	各試験共通	CDAI スコアの治験薬投与開始時からの減少が 70 未満
再燃	M06-837	投与開始時と比較し CDAI スコアが 70 以上増加し、かつ 220 以上になった場合
	M02-433	M02-403 試験の投与 4 週時と比較し CDAI スコアが 70 以上増加し、かつ 220 以上になった場合
効果不十分	M06-837	2 週間以上の間隔を空けた 2 回の評価で続けてノンレスポナーであった場合
	M02-433	M02-403 試験の投与開始時と比較して CDAI スコアの 70 以上の減少に達しない場合
悪化	M02-404	投与 4 週時と比較し CDAI スコアが 70 以上増加し、かつ 220 以上になった場合



*1: レスポナーでは、M06-837試験の0x週は、M04-729試験の4週時に相当した。CDAIは、4週時に登録センターにFAXして固定された。
 *2: ノンレスポナーは4週時に再割付は行わなかった。0週時及び2週時にアダリムマブを投与されていた被験者には4週時及び6週時にそれぞれ40 mg、プラセボを投与されていた被験者には4週時に160 mg、6週時に80 mgを投与した。盲検性の確保のため、4週時及び6週時の治験薬は0週時及び2週時の治験薬と一緒にあらかじめ包装しておいた。
 *3: ノンレスポナーでは、M06-837試験の0x週は、M04-729試験の6週時に相当した。
 *4: 52x週時以降、希望する被験者では在宅自己注射が可能とした。
 注: M06-837試験に移行しない被験者又は中止した被験者では、終了又は中止時の28日後及び最終投与70日後の追跡調査を実施した。

<図 7 国内寛解導入試験 (M04-729) 及び国内寛解維持試験 (M06-837) の試験デザイン>

(1) 寛解導入試験

1) 海外寛解導入試験 (5.3.3.2-1 及び 5.3.5.1-2 : 試験番号 M02-403 <2002年7月~2003年9月>; Gastroenterology 130: 323-333, 2006)

18歳以上75歳以下で中等症から重症 (CDAI スコアが 220 以上 450 以下) の活動期 CD 患者 (目標症例数 272 例) を対象に、本薬の有効性、安全性及び薬物動態を検討する目的で、多施設共同プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が海外 55 施設で実施された。また、前治療薬に関する主な組入れ基準は表 6 のとおりとされた。

<表 6 CD の前治療薬に関する主な組入れ基準>

<ul style="list-style-type: none"> 過去に IFX 又はその他の抗 TNFα 抗体製剤の使用経験がないこと。 AZA、6-メルカプトプリン (以下、「6-MP」) 又はメトトレキサート (以下、「MTX」) を投与中の場合、観察期間^{a)}の 12 週間以上前から一定用量で使用していること 5-ASA、サラゾスルファピリジン等のアミノサリチル酸製剤、又は CD 治療のための抗生物質を投与中の場合、観察期間^{a)}の 4 週間以上前から一定用量で使用していること プレドニゾン換算で 20mg/日以下のステロイド又は 9mg/日以下のブデソニドを投与中の場合、観察期間^{a)}の 2 週間以上前から一定用量で使用していること

^{a)} 治験薬投与開始前 2 週間

用法・用量は、0 及び 2 週時にプラセボ及びプラセボ (プラセボ群)、本薬 40mg 及び 20mg (40/20mg 群)、本薬 80mg 及び 40mg (80/40mg 群)、或いは本薬 160mg 及び 80mg

(160/80mg 群) をそれぞれ皮下投与することとされた。4 週間の投与期間を完了した患者は海外寛解維持試験 (M02-433) に移行可能とされた。

総投与症例 299 例 (プラセボ群 74 例、40/20mg 群 74 例、80/40mg 群 75 例及び 160/80mg 群 76 例) 全例が Full Analysis Set (以下、「FAS」) とされ、有効性及び安全性解析対象集団とされた。また、プラセボ群の患者 74 例及び本薬群で本薬の血清中濃度が測定されなかった患者 14 例を除く 211 例 (40/20mg 群 69 例、80/40mg 群 71 例及び 160/80mg 群 71 例) が薬物動態解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目は投与 4 週時の寛解率とされ、プラセボ群、80/40mg 群及び 160/80mg 群の 3 群を比較し、有意差が認められた場合、160/80mg 群とプラセボ群の比較、80/40mg 群とプラセボ群の比較を行うこととされた。

投与 4 週時の寛解率は表 7 のとおりであり、プラセボ群、80/40mg 群及び 160/80mg 群の間に有意差が認められた ($p=0.004$ 、Pearson の χ^2 検定、有意水準両側 5%)。また、プラセボ群に対する 160/80mg 群の優越性が検証された ($p=0.001$ 、Pearson の χ^2 検定、有意水準両側 5%)。

<表 7 投与 4 週時の寛解率^{a)}>

	40/20mg 群 (74 例)	80/40mg 群 (75 例)	160/80mg 群 (76 例)	プラセボ群 (74 例)
寛解率 (例数)	17.6% (13 例)	24.0% (18 例)	35.5% (27 例)	12.2% (9 例)
プラセボ群との差 [95%信頼区間]	5.4% [-6.0%, 16.8%]	11.8% [-0.4%, 24.0%]	23.4% [10.3%, 36.4%]	
p 値		0.061 ^{b)}	0.001 ^{b)}	0.004 ^{c)}

^{a)} 欠測例は非寛解例として扱った

^{b)} Pearson の χ^2 検定 (プラセボ群との比較)、有意水準両側 5%

^{c)} Pearson の χ^2 検定 (160/80mg と 80/40mg 群及びプラセボ群の 3 群比較)、有意水準両側 5%

安全性について、有害事象はプラセボ群 74.3% (55/74 例)、40/20mg 群 67.6% (50/74 例)、80/40mg 群 68.0% (51/75 例) 及び 160/80mg 群 75.0% (57/76 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³⁾ (以下、「副作用」) はプラセボ群 36.5% (27/74 例)、40/20mg 群 36.5% (27/74 例)、80/40mg 群 41.3% (31/75 例) 及び 160/80mg 群 48.7% (37/76 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及び副作用を表 8 及び表 9 に示した。

<表 8 いずれかの群で 5.0% 以上に認められた有害事象>

有害事象名	プラセボ群 (74 例)		40/20mg 群 (74 例)		80/40mg 群 (75 例)		160/80mg 群 (76 例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全体	74.3%	55	67.6%	50	68.0%	51	75.0%	57
注射部位灼熱感	9.5%	7	14.9%	11	10.7%	8	14.5%	11
嘔気	1.4%	1	6.8%	5	6.7%	5	9.2%	7
頭痛 NOS	5.4%	4	4.1%	3	5.3%	4	9.2%	7
注射部位反応 NOS	0.0%	0	4.1%	3	6.7%	5	7.9%	6
注射部位疼痛	6.8%	5	5.4%	4	5.3%	4	6.6%	5
鼻咽頭炎	1.4%	1	2.7%	2	5.3%	4	5.3%	4
鼓腸	4.1%	3	2.7%	2	2.7%	2	5.3%	4
腹部圧痛	1.4%	1	1.4%	1	0.0%	0	5.3%	4
CD	2.7%	2	5.4%	4	2.7%	2	3.9%	3
CD 増悪	5.4%	4	2.7%	2	4.0%	3	2.6%	2

³⁾ 「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

＜表9 いずれかの群で5.0%以上に認められた副作用＞

副作用名	プラセボ群 (74例)		40/20mg群 (74例)		80/40mg群 (75例)		160/80mg群 (76例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全体	36.5%	27	36.5%	27	41.3%	31	48.7%	37
注射部位灼熱感	9.5%	7	14.9%	11	10.7%	8	14.5%	11
注射部位反応 NOS	0.0%	0	4.1%	3	6.7%	5	7.9%	6
注射部位疼痛	6.8%	5	5.4%	4	5.3%	4	6.6%	5
頭痛 NOS	1.4%	1	2.7%	2	5.3%	4	3.1%	7

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 4.1% (3/74 例)、80/40mg 群 1.3% (1/75 例) 及び 160/80mg 群 3.9% (3/76 例) に認められ、80/40mg 群で認められた「クローン病増悪」の1例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

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> (4) 海外寛解導入試験 (M02-403)」の項参照。

2) 国内寛解導入試験 (5.3.5.1-1 : 試験番号 M04-729 <2007年1月~2007年12月>)

15歳以上75歳以下で中等症から重症 (CDAIスコアが220以上450以下) の活動期 CD 患者 (目標症例数80例) を対象に、本薬の有効性、安全性及び薬物動態を検討する目的で、多施設共同プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内31施設で実施された。また、前治療に関する主な組入れ基準は表10のとおりとされた。

＜表10 CDの前治療薬に関する主な組入れ基準＞

<ul style="list-style-type: none"> ・ 過去 (治験薬投与開始より8週以上前) に IFX が投与された場合、IFX の効果が認められた後、効果が減弱又は消失した、又は IFX による有害事象のため投与継続が困難であった (IFX の効果が認められなかった場合は除外) ・ AZA、6-MP 又は MTX を投与中の場合、治験薬投与開始の12週間以上前から使用され、4週間以上前から一定用量で使用していること ・ 5-ASA、サラゾスルファピリジン等のアミノサリチル酸製剤、又は CD 治療のための抗生物質を投与中の場合、治験薬投与開始の4週間以上前から一定用量で使用していること ・ プレドニゾロン換算で40mg/日以下のステロイドを投与中の場合、治験薬投与開始の2週間以上前から一定用量で使用していること ・ 1,200kcal/日以下の経腸栄養療法を受けている場合、4週間以上前から一定用量で使用していること

用法・用量は、0及び2週時にプラセボ及びプラセボ (プラセボ群)、本薬80mg及び40mg (80/40mg群)、或いは本薬160mg及び80mg (160/80mg群) をそれぞれ皮下投与することとされた。投与4週時にレスポnderであった患者は試験を終了し、国内寛解維持試験 (M06-837) に移行可能とされた。また、投与4週時にノンレスポnderであった患者は試験を継続し、プラセボ群に対しては本薬160mg及び80mgを、160/80mg群及び80/40mg群に対しては本薬40mgを、それぞれ4及び6週時に二重盲検下で皮下投与することとされ、8週時に国内寛解維持試験 (M06-837) に移行可能とされた。

総投与症例90例 (プラセボ群23例、80/40mg群34例及び160/80mg群33例) 全例がFASとされ、有効性、安全性及び薬物動態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4週時の寛解率は表11のとおりであった⁴。

⁴ 本邦におけるCD患者数は欧米に比べて非常に少ないことから、本試験は本薬の寛解導入効果を検証する試験として設計されていない (「<審査の概略> (2) 審査方針について」の項参照)

<表 11 投与 4 週時の寛解率^{a)}>

プラセボ群 (23 例)	80/40mg 群 (34 例)	160/80mg 群 (33 例)
13.0% (3 例)	17.6% (6 例)	33.3% (11 例)

^{a)} 欠測例は非寛解例として扱った

安全性について、4 週時までの有害事象はプラセボ群 52.2% (12/23 例)、80/40mg 群 58.8% (20/34 例) 及び 160/80mg 群 51.5% (17/33 例) に認められ、副作用はプラセボ群 26.1% (6/23 例)、80/40mg 群 35.3% (12/34 例) 及び 160/80mg 群 24.2% (8/33 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及び副作用を表 12 及び表 13 に示した。

<表 12 4 週時まででいずれかの群で 5.0%以上に認められた有害事象>

有害事象名	プラセボ群 (23 例)		80/40mg 群 (34 例)		160/80mg 群 (33 例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全体	52.2%	12	58.8%	20	51.5%	17
上気道感染	4.3%	1	2.9%	1	9.1%	3
頭痛	4.3%	1	0.0%	0	9.1%	3
便秘	4.3%	1	0.0%	0	6.1%	2
嘔吐	4.3%	1	0.0%	0	6.1%	2
発疹	4.3%	1	0.0%	0	6.1%	2
腹部膨満	0.0%	0	0.0%	0	6.1%	2
注射部位紅斑	0.0%	0	0.0%	0	6.1%	2
血中ブドウ糖増加	0.0%	0	0.0%	0	6.1%	2
注射部位反応	8.7%	2	8.8%	3	3.0%	1
注射部位疼痛	0.0%	0	5.9%	2	3.0%	1
発熱	0.0%	0	5.9%	2	3.0%	1
肝機能異常	0.0%	0	5.9%	2	3.0%	1
悪心	13.0%	3	2.9%	1	3.0%	1
倦怠感	0.0%	0	8.8%	3	0.0%	0
鼻漏	0.0%	0	8.8%	3	0.0%	0
クローン病	13.0%	3	5.9%	2	0.0%	0

<表 13 4 週時まででいずれかの群で 5.0%以上に認められた副作用>

副作用名	プラセボ群 (23 例)		80/40mg 群 (34 例)		160/80mg 群 (33 例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全体	26.1%	6	35.3%	12	24.2%	8
腹部膨満	0.0%	0	0.0%	0	6.1%	2
注射部位紅斑	0.0%	0	0.0%	0	6.1%	2
注射部位反応	8.7%	2	8.8%	3	3.0%	1
注射部位疼痛	0.0%	0	5.9%	2	3.0%	1
倦怠感	0.0%	0	8.8%	3	0.0%	0
発熱	0.0%	0	5.9%	2	0.0%	0

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 8.7% (2/23 例)、80/40mg 群 8.8% (3/34 例) 及び 160/80mg 群 3.0% (1/33 例) に認められ、80/40mg 群で認められた「CRP 増加」の 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

投与 4 週時にノンレスポonderであり試験を継続した患者において、4 週以降 8 週までに認められた有害事象はプラセボ群 (4 及び 6 週時に 160/80mg 投与) 50.0% (8/16 例)、80/40mg 群 (同 40/40mg 投与) 75.0% (9/12 例) 及び 160/80mg 群 (同 40/40mg 投与) 55.6% (5/9 例) に認められ、副作用はそれぞれ 18.8% (3/16 例)、33.3% (4/12 例) 及び 11.1% (1/9 例) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は「頭痛」がプラセボ群 (160/80mg 投与) に 1 例及び 80/40mg 群 (40/40mg 投与) に 2 例、「鼻咽頭炎」がプラセボ群 (160/80mg 投与) に 3 例、80/40mg 群 (40/40mg 投与) に 1 例及び 160/80mg 群

(40/40mg 投与) に 1 例認められ、80/40mg 群 (40/40mg 投与) で認められた「鼻咽頭炎」の 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

4 週以降 8 週までに死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は「クローン病」が 80/40mg 群 (40/40mg 投与) で 1 例及び 160/80mg 群 (40/40mg 投与) で 1 例に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

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) 国内寛解導入試験 (M04-729)」の項参照。

3) IFX の効果が減弱した又は IFX に忍容性のない患者を対象とした海外寛解導入試験 (5.3.3.2-2 及び 5.3.5.1-4 : 試験番号 M04-691 <2004 年 11 月～2006 年 1 月>; Ann Intern Med 146: 829-838, 2007)

18 歳以上 75 歳以下で中等症から重症 (CDAI スコアが 220 以上 450 以下) の活動期 CD 患者 (目標症例数 300 例) を対象に、本薬の有効性、安全性及び薬物動態を検討する目的で、多施設共同プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が海外 52 施設で実施された。また、前治療薬に関する主な組入れ基準は表 14 のとおりとされた。

<表 14 CD の前治療薬に関する主な組入れ基準>

<ul style="list-style-type: none"> 過去に IFX が投与され、IFX の効果が減弱した又は IFX に忍容性のない患者であること (IFX の効果が認められなかった患者は除外) AZA、6-MP 又は MTX を投与中の場合、観察期間^{a)} の 12 週間以上前から投与され、観察期間^{a)} の 4 週間以上前から一定用量で使用していること 5-ASA、サラゾスルファピリジン等のアミノサリチル酸製剤、又は CD 治療のための抗生物質を投与中の場合、観察期間^{a)} の 4 週間以上前から一定用量で使用していること プレドニゾロン換算で 40mg/日以下のステロイド、又は 9mg/日以下のブデソニドを投与中の場合、観察期間^{a)} の 2 週間以上前から一定用量で使用していること
--

^{a)} 治験薬投与開始前 2 週間

用法・用量は、0 及び 2 週時にプラセボ及びプラセボ (プラセボ群)、或いは本薬 160mg 及び 80mg (160/80mg 群) をそれぞれ皮下投与することとされた。

総投与症例 325 例 (プラセボ群 166 例及び 160/80mg 群 159 例) が FAS とされ、治験薬使用記録の不備、治験実施計画書不遵守等の理由により、GCP 不適合であった施設の 6 例を除く 319 例 (プラセボ群 163 例及び 160/80mg 群 156 例) が有効性、安全性及び薬物動態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 4 週時の寛解率は表 15 のとおりであり、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証された ($p < 0.001$ 、Pearson の χ^2 検定、有意水準両側 5%)。

<表 15 投与 4 週時の寛解率^{a)}>

	プラセボ群 (163 例)	160/80mg 群 (156 例)	プラセボ群との差 [95%信頼区間]	p 値 ^{b)}
寛解率 (例数)	7.4% (12 例)	21.8% (34 例)	14.4% [6.8%, 22.1%]	<0.001

^{a)} 欠測例は非寛解例として扱った

^{b)} Pearson の χ^2 検定、有意水準両側 5%

安全性について、有害事象はプラセボ群 74.2% (121/163 例) 及び 160/80mg 群 58.3% (91/156 例) に認められ、副作用はプラセボ群 32.5% (53/163 例) 及び 160/80mg 群 27.6%

(43/156 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を表 16 に示した。いずれかの群で 5.0%以上に認められた副作用は「注射部位刺激感」(プラセボ群 4.3% <7/163 例> 及び 160/80mg 群 5.1% <8/156 例>) であった。

<表 16 いずれかの群で 5.0%以上に認められた有害事象>

有害事象名	プラセボ群 (163 例)		160/80mg 群 (156 例)	
	発現率	例数	発現率	例数
全体	74.2%	121	58.3%	91
腹痛	6.1%	10	5.1%	8
関節痛	1.8%	3	5.8%	9
頭痛	7.4%	12	5.1%	8
注射部位刺激感	4.3%	7	4.5%	7
疲労	5.5%	9	4.5%	7
クローン病	9.2%	15	1.3%	2

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 4.9% (8/163 例) 及び 160/80mg 群 1.3% (2/156 例) に認められ、プラセボ群で認められた「腹部膿瘍」、「ブドウ球菌性敗血症」及び「骨盤膿瘍」のそれぞれ 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

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> (5) IFX の効果が減弱した又は IFX に忍容性のない患者を対象とした海外寛解導入試験 (M04-691)」の項参照。

なお、GCP 不適合により解析対象から除外された患者 (プラセボ群 3 例及び 160/80mg 群 3 例) について、有害事象はプラセボ群 2 例及び 160/80mg 群 2 例に認められ、副作用はプラセボ群 1 例及び 160/80mg 群 2 例に認められたが、死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

(2) 寛解維持試験

1) 海外寛解維持試験 (5.3.5.1-3 : 試験番号 M02-404 <2009 年 10 月~2010 年 10 月>; Gastroenterology 132: 52-65, 2007)

18 歳以上 75 歳以下で中等症から重症 (CDAI スコアが 220 以上 450 以下) の活動期 CD 患者 (目標症例数 : 投与 4 週時のレスポンスとして 480 例を確保することを目標とし、投与開始時の目標症例数は 830 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が海外 92 施設で実施された。また、前治療薬に関する主な組入れ基準は表 17 のとおりとされた。

<表 17 CD の前治療薬に関する主な組入れ基準>

<ul style="list-style-type: none"> ・ IFX 又はその他の抗 TNFα 抗体製剤の投与歴がある患者については、抗 TNFα 抗体製剤の効果が認められた後中止した場合、抗 TNFα 抗体製剤の効果が認められた後効果が消失した場合、抗 TNFα 抗体製剤の効果が認められた後忍容性がなくなった場合又は抗 TNFα 抗体製剤の忍容性がなかった場合に本試験に組入れ可とされた ・ AZA、6-MP 又は MTX を投与中の場合、観察期間^{a)}の 12 週間以上前から投与され、観察期間^{a)}の 4 週間以上前から一定用量で使用していること ・ 5-ASA、サラゾスルファピリジン等のアミノサリチル酸製剤、又は CD 治療のための抗生物質を投与中の場合、観察期間^{a)}の 4 週間以上前から一定用量で使用していること ・ プレドニゾン換算で 30mg/日以下のステロイド、又は 9mg/日以下のブデソニドを投与中の場合、観察期間^{a)}の 2 週間以上前から一定用量で使用していること
--

^{a)} 治験薬投与開始前 2 週間

本試験では、4週間の非盲検寛解導入期が設定され、本薬 80mg及び 40mgが非盲検下で 0及び 2 週時に皮下投与された。投与 4 週時の CDAIスコアによるレスポナー/ノンレスポナー及び抗TNF α 抗体製剤の使用経験の有無で層別し、プラセボ群、本薬 40mg隔週投与群又は本薬 40mg毎週投与群のいずれかに無作為に割り付けられ、二重盲検期として治験薬が 52 週間（試験期間は合計 56 週間）皮下投与された。投与 12 週時以降に悪化が認められた場合、非盲検下で本薬 40mg隔週投与に変更できることとされ、さらに悪化が認められた場合、本薬 40mg毎週投与に変更できることとされた。また、本薬 40mg毎週投与でも改善が認められない場合、投与中止することとされた⁵。ただし、悪化が認められない場合でも、投与 12 週時以降にノンレスポナーであった場合、治験責任医師等と治験依頼者（申請者）が協議した上で、非盲検下での投与に変更できることとされた。

4 週間の非盲検寛解導入期に本薬 80/40mg が投与された 854 例が安全性解析対象集団とされ、このうち、有害事象、効果不十分、実施計画書からの逸脱等により二重盲検期へ移行しなかった 76 例を除く 778 例（プラセボ群 261 例、40mg 隔週群 260 例及び 40mg 毎週群 257 例）が Intention to treat（以下、「ITT」）とされた。そのうち、投与 4 週時レスポナーであった 499 例（プラセボ群 170 例、40mg 隔週群 172 例及び 40mg 毎週群 157 例）が、modified ITT（以下、「mITT」）とされ、有効性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目は投与 26 及び 56 週時の寛解率とされ、26 週時と 56 週時のいずれについてもプラセボ群との間に有意差が認められた場合に有効性が認められるとされた。検定は段階的に行われ、26 週時にプラセボ群との間に有意差が認められた場合のみ 56 週時の解析を実施するとされ、各時点において検定の多重性を調整するために Hochberg の方法が用いられた。ただし、26 週時に 40mg 隔週群又は 40mg 毎週群の一方の群でのみプラセボ群との間に有意差が認められた場合、56 週時の比較では有意水準を両側 2.5%とすることとされた。

投与 26 及び 56 週時の寛解率は表 18 のとおりであり、プラセボ群に対する 40mg 隔週群及び 40mg 毎週群の優越性がいずれも認められた。

<表 18 投与 26 及び 56 週時の寛解率^{a)}>

	26 週時			56 週時		
	プラセボ群 (170 例)	40mg 隔週群 (172 例)	40mg 毎週群 (157 例)	プラセボ群 (170 例)	40mg 隔週群 (172 例)	40mg 毎週群 (157 例)
寛解率 (例数)	17.1% (29 例)	39.5% (68 例)	46.5% (73 例)	11.8% (20 例)	36.0% (62 例)	41.4% (65 例)
プラセボ群との差 [95%信頼区間]		22.5% [13.2%, 31.7%]	29.4% [19.8%, 39.1%]		24.3% [15.6%, 32.9%]	29.6% [20.5%, 38.7%]
p 値 ^{b)}		<0.001	<0.001		<0.001	<0.001

^{a)} 欠測例は非寛解例として扱った

^{b)} 抗 TNF α 抗体製剤の使用経験の有無を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenzel 検定、有意水準両側 5%、各時点において Hochberg の方法により検定の多重性を調整

安全性について、非盲検寛解導入期（0～4 週）では有害事象は 59.5%（508/854 例）に認められ、副作用は 30.3%（259/854 例）に認められた。5.0%以上に認められた有害事象は「頭痛」（6.0%〈51/854 例〉）及び「悪心」（5.3%〈45/854 例〉）であり、5.0%以上に認

⁵ 投与中止時の CDAI スコア（平均値 \pm 標準偏差）は 239.3 \pm 104.3、ベースラインからの CDAI スコア変化量（平均値 \pm 標準偏差）は -74.5 \pm 113.8 であった

められた副作用はなかった。死亡例は「肺塞栓症」の1例が認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は5.3% (45/854例) に認められ、「クローン病」の6例、「注射部位疼痛」、「腹膜膿瘍」、「血清病」、「肛門膿瘍」及び「クローン病・吻合部合併症」のそれぞれ1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

二重盲検期 (4週～56週) では有害事象はプラセボ群 84.7% (221/261例)、40mg 隔週群 88.8% (231/260例) 及び 40mg 毎週群 85.6% (220/257例) に認められ、副作用はプラセボ群 33.0% (86/261例)、40mg 隔週群 38.1% (99/260例) 及び 40mg 毎週群 37.7% (97/275例) に認められた。いずれかの群で 5.0%以上で認められた有害事象を表 19 に示した。いずれかの群で 5.0%以上で認められた副作用は「注射部位反応」(プラセボ群 0.4% <1/261例>、40mg 隔週群 4.2% <11/260例> 及び 40mg 毎週群 5.8% <15/257例>) であった。

<表 19 いずれかの群で 5.0%以上で認められた有害事象 (二重盲検期^{*)}>

有害事象名	プラセボ群 (261例)		40mg 隔週群 (260例)		40mg 毎週群 (257例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全体	84.7%	221	88.8%	231	85.6%	220
クローン病	32.2%	84	19.6%	51	18.7%	48
鼻咽頭炎	6.9%	18	11.2%	29	12.1%	31
関節痛	8.8%	23	10.4%	27	13.2%	34
頭痛	5.7%	15	9.6%	25	11.7%	30
腹痛	6.5%	17	7.7%	20	7.4%	19
悪心	6.1%	16	7.3%	19	8.6%	22
発熱	5.4%	14	5.4%	14	6.6%	17
インフルエンザ	5.0%	13	5.4%	14	5.1%	13
上気道感染	6.1%	16	4.6%	12	6.2%	16
疲労	2.3%	6	4.2%	11	7.8%	20
注射部位反応	0.4%	1	4.2%	11	5.8%	15
尿路感染	1.5%	4	4.2%	11	5.8%	15
咽喉頭疼痛	5.4%	14	4.2%	11	2.7%	7
下痢	5.7%	15	3.8%	10	4.7%	12

^{*)} 悪化により非盲検下の投与に移行した患者について、非盲検下の投与移行後に発現した有害事象は含まれていない

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 15.3% (40/261例)、40mg 隔週群 9.2% (24/260例) 及び 40mg 毎週群 8.2% (21/257例) に認められ、プラセボ群で認められた「クローン病」の2例、「骨盤腔内腫瘍」、「水痘」及び「肛門膿瘍」のそれぞれ1例、40mg 隔週群で認められた「胸痛・肺浸潤・発熱」、「肛門周囲膿瘍」、「小腸閉塞」、「医療機器関連感染」、「クローン病」及び「胃腸炎」のそれぞれ1例、40mg 毎週群で認められた「腹痛・排便回数増加」、「クローン病」、「肛門周囲膿瘍・痔瘻」及び「肺炎」のそれぞれ1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

また、非盲検下での投与例も含む、投与4週時の割付け以降の期間⁶⁾における有害事象はプラセボ投与時 84.7% (221/261例)、40mg 隔週投与時 81.7% (437/535例) 及び 40mg 毎週投与時 87.1% (357/410例) に認められ、副作用はプラセボ投与時 33.0% (86/261例)、40mg 隔週投与時 34.0% (182/535例) 及び 40mg 毎週投与時 35.9% (147/410例) に認められた。いずれかの治験薬・投与方法別で 5.0%以上で認められた有害事象を表 20 に示した。

⁶⁾ 投与4週時に二重盲検下で各群に割付け後、二重盲検期に認められた有害事象、及び投与12週以降に悪化により非盲検期に移行された患者に認められた有害事象の総てについて、有害事象が認められた時点での治験薬・投与方法別で集計された

いずれかの治験薬・投与方法別で5.0%以上に認められた副作用はなかった。

＜表 20 いずれかの治験薬・投与方法別で5.0%以上に認められた有害事象（投与4週時の割付け以降の期間）＞

有害事象名	プラセボ投与時 (261例)		40mg 隔週投与時 (535例)		40mg 毎週投与時 (410例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
投与期間 ^{a)}	75.0日 (14日, 372日)		155.0日 (6日, 372日)		241.5日 (14日, 373日)	
全体	84.7%	221	81.7%	437	87.1%	357
クローン病	32.2%	84	27.9%	149	25.9%	106
鼻咽頭炎	6.9%	18	9.0%	48	12.4%	51
関節痛	8.8%	23	8.2%	44	13.9%	57
腹痛	6.5%	17	7.3%	39	8.8%	36
頭痛	5.7%	15	6.7%	36	9.3%	38
悪心	6.1%	16	6.7%	36	8.0%	33
発熱	5.4%	14	5.2%	28	8.0%	33
インフルエンザ	5.0%	13	4.9%	26	5.4%	22
下痢	5.7%	15	4.5%	24	4.9%	20
疲労	2.3%	6	3.4%	18	5.9%	24
尿路感染	1.5%	4	3.4%	18	5.4%	22
咽喉頭疼痛	5.4%	14	3.4%	18	3.4%	14
上気道感染	6.1%	16	3.0%	16	5.4%	22

^{a)} 中央値 (最小値, 最大値)

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ投与時 15.3% (40/261 例)、40mg隔週投与時 13.3% (71/535 例) 及び 40mg毎週投与時 12.4% (51/410 例) に認められ、非盲検下の投与に移行した患者⁷⁾において、40mg隔週投与時に認められた「胃腸炎・クロストリジウム性大腸炎・大腸狭窄」、「腹痛・血性下痢」、「带状疱疹」、「咳嗽・呼吸困難増悪・発熱」、「クローン病」、「結核」、「腸膀胱瘻」、「腹部膿瘍」、「下気道感染」、「結腸閉塞」、「片頭痛」、「中耳炎」、「結核」及び「貧血」のそれぞれ 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

2) 国内寛解維持試験 (5.3.5.4-1 : 試験番号 M06-837 <2007年3月～2008年12月 (中間報告)>)

国内寛解導入試験 (M04-729) を完了した CD 患者 (目標症例数 80 例) を対象に、本薬長期投与時の有効性、安全性及び薬物動態を検討する目的で、多施設共同プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 31 施設で実施された。

用法・用量については、国内寛解導入試験 (M04-729) において投与 4 週時にレスポナーであった患者 (以下、「4 週時レスポナー」) はプラセボ群又は本薬 40mg 隔週群に無作為に割り付けられ、二重盲検下で 52 週間皮下投与することとされた。また、国内寛解導入試験 (M04-729) において投与 4 週時にノンレスポナーであった患者 (以下、「4 週時ノンレスポナー」) で引き続き 8 週までの試験を完了した患者は非盲検群に組み入れられ、非盲検下で本薬 40mg を承認時まで隔週投与することとされた。非盲検群では、投与 4 週時以降に再燃又は効果不十分な場合には本薬 80mg 隔週投与に増量可能とされ、その後も再燃又は効果不十分な場合には投与を中止することとされた。なお、4 週時レスポ

⁷⁾ 投与 4 週時の割付け以降の期間において、二重盲検期に認められた重篤な有害事象の因果関係の有無については二重盲検期 (4～56 週) の項で記載済みのため、非盲検下投与時に認められた重篤な有害事象を対象に因果関係の有無について記載した

ンダーが 52 週間の投与を完了した場合、及び 52 週間以内に再燃が認められた場合には、4 週時ノンレスポナーと同じ用法・用量で、非盲検下において本薬を承認時まで投与することとされた。

総投与症例 82 例（4 週時レスポナー：プラセボ群 25 例及び 40mg 隔週群 25 例、4 週時ノンレスポナー 32 例）の全例が安全性解析対象集団とされ、そのうち、4 週時レスポナーで、国内寛解導入試験（M04-729）で本薬を投与された 43 例（プラセボ群 22 例及び 40mg 隔週群 21 例）が modified FAS（以下、「mFAS」）とされ、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 mFAS における投与 52 週時の寛解率は、プラセボ群 9.1%（2/22 例）及び 40mg 隔週群 38.1%（8/21 例）⁸であった⁹。

安全性について、4 週時レスポナー¹⁰における有害事象はプラセボ群 84.0%（21/25 例）及び 40mg 隔週群 80.0%（20/25 例）に、副作用はプラセボ群 28.0%（7/25 例）及び 40mg 隔週群 24.0%（6/25 例）に認められた。4 週時ノンレスポナーでは、有害事象は 96.9%（31/32 例）に認められ、副作用は 37.5%（12/32 例）に認められた。いずれかの群又は 4 週時ノンレスポナーで 5.0%以上に認められた有害事象及び副作用を表 21 及び表 22 に示した。

＜表 21 いずれかの群又は 4 週時ノンレスポナーで 5.0%以上に認められた有害事象＞

有害事象名	4 週時レスポナー				4 週時ノンレスポナー ^{a)}	
	プラセボ群 (25 例)		40mg 隔週群 (25 例)		(32 例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全体	84.0%	21	80.0%	20	96.9%	31
鼻咽頭炎	12.0%	3	56.0%	14	71.9%	23
鼻漏	0.0%	0	16.0%	4	3.1%	1
クローン病	28.0%	7	12.0%	3	40.6%	13
医薬品副作用 ^{b)}	4.0%	1	12.0%	3	18.8%	6
歯齦	4.0%	1	12.0%	3	9.4%	3
発熱	4.0%	1	8.0%	2	9.4%	3
注射部位反応	0.0%	0	8.0%	2	6.3%	2
抗核抗体増加	0.0%	0	8.0%	2	3.1%	1
足部白癬	0.0%	0	8.0%	2	0.0%	0
鉄欠乏性貧血	0.0%	0	4.0%	1	18.8%	6
頭痛	8.0%	2	4.0%	1	12.5%	4
血中 CPK 増加	12.0%	3	4.0%	1	9.4%	3
発疹	4.0%	1	4.0%	1	9.4%	3
単純ヘルペス	0.0%	0	4.0%	1	6.3%	2
咽喉頭疼痛	0.0%	0	0.0%	0	12.5%	4
肛門周囲炎	0.0%	0	0.0%	0	9.4%	3
咽頭炎	0.0%	0	0.0%	0	9.4%	3
栄養障害	0.0%	0	0.0%	0	9.4%	3
眼充血	0.0%	0	0.0%	0	6.3%	2
消化不良	0.0%	0	0.0%	0	6.3%	2
末梢性浮腫	0.0%	0	0.0%	0	6.3%	2
上気道感染	0.0%	0	0.0%	0	6.3%	2
さ瘡	0.0%	0	0.0%	0	6.3%	2
疼痛	8.0%	2	0.0%	0	3.1%	1
肛門周囲膿瘍	8.0%	2	0.0%	0	0.0%	0

^{a)} 投与期間（中央値〈最小値, 最大値〉）：378.0 日（30 日, 387 日）

^{b)} 他の併用薬による副作用と判断された有害事象

⁸ 欠測例は非寛解例として扱った

⁹ 本邦における CD 患者数は欧米に比べて非常に少ないことから、本試験は本薬の寛解維持効果を検証する試験として設計されていない（「＜審査の概略＞（2）審査方針について」の項参照）

¹⁰ 再燃により非盲検下の投与に移行した患者について、非盲検下の投与移行後に発現した有害事象は含まれていない

<表 22 いずれかの群又は 4 週時ノンレスポンドで 5.0%以上に認められた副作用>

副作用名	4 週時レスポンド				4 週時ノンレスポンド ^{a)}	
	プラセボ群 (25 例)		40mg 隔週群 (25 例)		(32 例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全体	28.0%	7	24.0%	6	37.5%	12
鼻咽頭炎	0.0%	0	8.0%	2	9.4%	3
注射部位反応	0.0%	0	8.0%	2	6.3%	2
抗核抗体増加	0.0%	0	8.0%	2	3.1%	1

^{a)} 投与期間 (中央値 (最小値, 最大値)) : 378.0 日 (30 日, 387 日)

死亡例は認められなかった。4 週時レスポンドにおいて、重篤な有害事象はプラセボ群 24.0% (6/25 例) 及び 40mg 隔週群 8.0% (2/25 例) に認められ、プラセボ群で認められた「肝膿瘍」、「腸管穿孔」及び「肛門周囲膿瘍」のそれぞれ 1 例、並びに 40mg 隔週群で認められた「腸管閉塞」の 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。4 週時ノンレスポンドにおいて、重篤な有害事象は 40.6% (13/32 例) に認められ、「腸管閉塞」の 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

また、4 週時レスポンドが、二重盲検下投与時に効果不十分・再燃のため非盲検下の投与へ移行した後の安全性について、有害事象は 100.0% (34/34 例) に、副作用は 55.9% (19/34 例) に認められた。5.0%以上に認められた有害事象を表 23 に示した。5.0%以上に認められた副作用は「鼻咽頭炎」の 4 例、「注射部位反応」、「腹部膿瘍」及び「頭痛」のそれぞれ 2 例であった。

<表 23 5.0%以上に認められた有害事象^{a)}>

有害事象名	発現率	例数	有害事象名	発現率	例数	有害事象名	発現率	例数
全体	100.0%	34	γ-GTP 増加	8.8%	3	肺炎	5.9%	2
鼻咽頭炎	41.2%	14	そう痒症	8.8%	3	白癬感染	5.9%	2
クローン病	20.6%	7	蕁麻疹	8.8%	3	上気道感染	5.9%	2
発熱	20.6%	7	貧血	5.9%	2	ALT 増加	5.9%	2
医薬品副作用	14.7%	5	腹部膨満	5.9%	2	AST 増加	5.9%	2
鉄欠乏性貧血	11.8%	4	腹痛	5.9%	2	血中ビリルビン増加	5.9%	2
悪心	11.8%	4	下痢	5.9%	2	CRP 増加	5.9%	2
リンパ球形態異常	11.8%	4	歯肉炎	5.9%	2	体重減少	5.9%	2
頭痛	11.8%	4	腹膜炎	5.9%	2	低アルブミン血症	5.9%	2
不眠症	11.8%	4	硬結	5.9%	2	筋痛	5.9%	2
咽喉頭疼痛	11.8%	4	注射部位反応	5.9%	2	咳嗽	5.9%	2
痔瘻	8.8%	3	ウイルス性胃腸炎	5.9%	2	鼻漏	5.9%	2
腹部膿瘍	8.8%	3	単純ヘルペス	5.9%	2	発疹	5.9%	2

n=34

^{a)} 投与期間 (中央値 (最小値, 最大値)) : 259.0 日 (14 日, 357 日)

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 41.2% (14/34 例) に認められ、「腹部膿瘍」の 2 例、「大腸狭窄」、「全身性炎症反応症候群」及び「腹膜炎・腸管穿孔」のそれぞれ 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

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) 国内寛解維持試験 (M06-837)」の項参照。

3) 海外寛解維持試験 (5.3.3.2-3 及び 5.3.5.4-2 : 試験番号 M02-433 <2002 年 8 月~2005 年 1 月 (中間報告)>; Gut 56: 1232-1239, 2007)

海外寛解導入試験 (M02-403) を完了した CD 患者 (目標症例数 270 例) を対象に、本薬

の有効性、安全性及び薬物動態を検討する目的で、多施設共同プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が海外 53 施設で実施された。

用法・用量は、0 及び 2 週時に本薬 40mg が非盲検下で投与され、0 及び 4 週時のいずれの時点でも寛解であった患者はプラセボ、本薬 40mg 隔週又は本薬 40mg 毎週のいずれかに無作為に割り付けられ、二重盲検下で 52 週間（合計 56 週間）皮下投与することとされた。また、0 及び 4 週時のいずれかで寛解ではなかった患者は、非盲検下で本薬 40mg を隔週皮下投与、本薬 40mg 隔週皮下投与でも再燃又は効果不十分の場合には、本薬 40mg の毎週皮下投与に変更できることとされ、本薬 40mg 毎週皮下投与でも再燃又は効果不十分となった場合は、投与を中止することとされた。さらに、0 及び 4 週時のいずれの時点でも寛解であった患者で再燃又は効果不十分となった場合は、非盲検下での本薬 40mg 隔週皮下投与に移行できるとされ、その後の用法・用量は、0 及び 4 週時のいずれかで寛解ではなかった患者における用法・用量と同一とされた。

総投与症例 276 例全例が安全性解析対象集団とされ、0 及び 4 週時にいずれも寛解であった 55 例（プラセボ群 18 例、40mg 隔週群 19 例及び 40mg 毎週群 18 例）が有効性解析対象集団とされた。また、安全性解析対象から本薬の血清中濃度が測定されなかった 6 例を除く 270 例（プラセボ群 18 例、隔週群 18 例、毎週群 18 例及び非盲検群 216 例）が薬物動態解析集団とされた。

有効性について、主要評価項目は投与 56 週時の寛解率とされ、プラセボ群 33.3% (6/18 例)、40mg隔週群 47.4% (9/19 例) 及び 40mg毎週群 66.7% (12/18 例)¹¹であった。

安全性について¹²、有害事象はプラセボ投与例 100% (8/8 例)、40mg隔週投与例 90.9% (140/154 例) 及び 40mg毎週投与例 93.0% (106/114 例) に、副作用はプラセボ投与例 37.5% (3/8 例)、40mg隔週投与例 46.1% (71/154 例) 及び 40mg毎週投与例 43.0% (49/114 例) に認められた。40mg隔週投与例又は 40mg毎週投与例のいずれかで 5.0%以上に認められた有害事象を表 24 に示した。40mg隔週投与例又は 40mg毎週投与例のいずれかで 5.0%以上に認められた副作用は「頭痛NOS」（プラセボ投与例 0.0% (0/8 例)、40mg隔週投与例 6.5% (10/154 例) 及び 40mg毎週投与例 2.6% (3/114 例)）及び「注射部位反応NOS」（プラセボ投与例 0.0% (0/8 例)、40mg隔週投与例 4.5% (7/154 例) 及び 40mg毎週投与例 5.3% (6/114 例)）のみであった。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象はプラセボ投与例 12.5% (1/8 例)、40mg 隔週投与例 18.2% (28/154 例) 及び 40mg 毎週投与例 9.6% (11/114 例) に認められ、本薬 40mg 隔週投与例に認められた「伝染性紅斑・ノカルジア症」、「ウイルス性髄膜炎 NOS」、「直腸膿瘍」及び「大葉性肺炎 NOS・敗血症 NOS・急性腎不全・脳血管発作 NOS」のそれぞれ 1 例、本薬 40mg 毎週投与例に認められた「貧血 NOS の悪化」の 1 例、及び投与 2 週時（本薬 40mg 投与）に認められた「食道潰瘍」の 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

¹¹ 欠測例は非寛解例として扱った

¹² 0 週及び 4 週のいずれも寛解であった患者の割合が低く (55/276 例)、多くの患者が非盲検下で投与されたため、全体の安全性解析対象集団における各患者で最終的に投与されていた治験薬の投与方法別で集計された

<表 24 40mg 隔週投与例又は 40mg 毎週投与例のいずれかで 5.0%以上に認められた有害事象>

有害事象名	プラセボ投与例 (8例)		40mg 隔週投与例 (154例)		40mg 毎週投与例 (114例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全体	100.0%	8	90.9%	140	93.0%	106
クローン病	0.0%	0	18.2%	28	27.2%	31
鼻咽頭炎	62.5%	5	16.9%	26	17.5%	20
頭痛 NOS	0.0%	0	13.0%	20	12.3%	14
関節痛	0.0%	0	12.3%	19	10.5%	12
悪心	0.0%	0	11.0%	17	8.8%	10
副鼻腔炎 NOS	12.5%	1	10.4%	16	7.9%	9
上気道感染 NOS	0.0%	0	9.1%	14	7.9%	9
腹痛 NOS	12.5%	1	8.4%	13	8.8%	10
インフルエンザ	0.0%	0	7.8%	12	6.1%	7
腹部圧痛	12.5%	1	7.8%	12	5.3%	6
発疹 NOS	0.0%	0	7.8%	12	5.3%	6
発熱	0.0%	0	6.5%	10	11.4%	13
背部痛	12.5%	1	6.5%	10	5.3%	6
疲労	0.0%	0	5.8%	9	10.5%	12
尿路感染 NOS	0.0%	0	5.8%	9	6.1%	7
嘔吐 NOS	0.0%	0	5.2%	8	9.6%	11
便秘	12.5%	1	5.2%	8	7.0%	8
浮動性めまい	0.0%	0	5.2%	8	3.5%	4
注射部位反応 NOS	0.0%	0	4.5%	7	5.3%	6
直腸出血	0.0%	0	3.9%	6	7.9%	9
咽喉頭疼痛	12.5%	1	3.9%	6	7.0%	8
消化不良	12.5%	1	3.9%	6	6.1%	7
不眠症	0.0%	0	3.2%	5	7.0%	8
ざ瘡 NOS	0.0%	0	3.2%	5	6.1%	7
筋痛	0.0%	0	1.9%	3	5.3%	6
リンパ節症	0.0%	0	1.3%	2	7.0%	8
胸痛	0.0%	0	1.3%	2	6.1%	7
真菌感染 NOS	0.0%	0	1.3%	2	5.3%	6
血尿	0.0%	0	1.3%	2	5.3%	6

^{*)} 中央値 (最小値, 最大値)

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> (6) 海外寛解維持試験 (M02-433)」の項参照。

<審査の概略>

機構は、以下の点を中心に審査を行った。

(1) 臨床的位置付けについて

機構は、既存の抗 TNF α 抗体製剤である IFX との関係も考慮した上で、CD 治療における本薬の位置付けについて説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

抗 TNF α 抗体製剤としては、本邦では既に IFX が既存治療で効果不十分な CD (中等度から重度の活動期にある患者又は外瘻を有する患者) の治療及び維持療法に対する効能・効果を取得している。また、平成 20 年度治療指針案において、中等症から重症の CD 患者に対し、ステロイドや栄養療法等の寛解導入療法が無効な場合に IFX の投与を考慮し、IFX により寛解導入された場合、IFX の定期的投与が寛解維持に有効であるとされている。

本薬はステロイド、AZA 等の免疫抑制剤、経腸栄養療法等の既存治療で寛解導入が困難であった活動期 CD 患者を対象に国内外で臨床試験が実施され、寛解導入及び寛解維持のいずれにおいても有効性が確認された。したがって、本薬は IFX と同様に、既存治療で効果不

十分な CD 患者に対する治療（寛解導入及び寛解維持療法）という位置付けになると想定される。さらに、IFX の効果が減弱した又は IFX に忍容性のない活動期 CD 患者に対しても本薬の有効性が確認されたことから、IFX による治療で効果不十分な場合に使用されることも想定される。

機構は、以下のように考える。

今回提出された試験成績より、有効性については、ステロイド、AZA 等の免疫抑制剤等の既存治療で効果不十分な中等症から重症の活動期 CD 患者に対し、本薬の寛解導入及び寛解維持効果が海外臨床試験において確認され、国内臨床試験においても同様の成績が得られたため、本邦の既存治療で効果不十分な中等症から重症の活動期 CD 患者に対する有効性は期待できると考える（「(3) 有効性について」の項参照）。安全性については、CD 患者を対象とした国内臨床試験において、CD 患者対象海外臨床試験及び既承認効能・効果に対する本薬の国内臨床試験で認められた有害事象と比べて特異な有害事象が認められる傾向はなかったことを確認した（「(4) 安全性について」の項参照）。したがって、本薬は、ステロイド、AZA 等の免疫抑制剤、経腸栄養療法等の既存治療で効果不十分な活動期 CD 患者に対する治療選択肢の一つになると考える。また、IFX の効果が減弱した又は IFX に忍容性のない活動期 CD 患者に対しても、海外臨床試験において本薬の寛解導入効果が確認されており、国内臨床試験成績も踏まえると、本邦において同様の効果は期待できると考える（「(3) 有効性について 2) 寛解導入期について ② IFX の効果が減弱した又は IFX に忍容性のない患者における寛解導入効果について」の項参照）。ただし、本薬を含む抗 TNF α 抗体製剤では、結核を含む重篤な感染症、悪性腫瘍の発現等の安全性上の問題が指摘されていること、国内 CD 患者における安全性情報は限られていることから、本薬の使用にあたっては、リスク・ベネフィットを十分考慮した上で投与する必要があると考える。

(2) 審査方針について

申請者は、本申請に際して海外臨床試験を主な試験成績とし、検証を目的としていない小規模な国内臨床試験成績を加えて臨床データパッケージを構成したことについて、以下のよう

に説明している。

国内 CD 患者数は増加傾向にあるものの、欧米に比べて非常に少なく、本薬の治療対象となる中等症以上の患者はさらに少ないことから、欧米と同規模の試験を実施することは困難であると考え、海外臨床試験成績を利用した開発計画とした。

CD の診断、治療法等に関する本邦と欧米の差異について検討したところ、CD の診断基準について、本邦で作成されたクローン病診断基準暫定改訂案第 2 版（厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服対策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班 平成 20 年度第 2 回総会資料）は、欧米の診断基準（Am J Gastroenterol 96: 635-643, 2001）と同様である。また、治療法に関しては、欧米では経腸栄養療法は積極的に実施されておらず薬物療法が主であるが、国内外の CD 治療における経腸栄養療法の位置付けの違いは医療環境の違いによるものであり、CD の病態として重要な差はないと考える。

CD 患者を対象とした国内外の臨床試験は、寛解導入試験において IFX の治療歴の有無及び経腸栄養療法の併用に関する組入れ基準に差異があるものの、概ね類似した試験デザインで実施した。IFX 治療歴のない患者とある患者の両方を組み入れた国内寛解導入試験 (M04-729) において、IFX 治療歴の有無により本薬の有効性、安全性及び薬物動態に差は認められず、海外寛解導入試験 (M02-403 及び M04-691) の成績とほぼ同じであった。

また、国内外の試験に組み入れられた患者の背景を比較したところ、寛解導入及び寛解維持試験ともに男女比、体重、併用薬 (経腸栄養療法) の点で差異が認められた (表 25)。このうち、性別及び体重については、層別して各層における有効性及び安全性を国内外の臨床試験で比較したところ、国内外で顕著に異なる傾向は認められなかった。また、経腸栄養療法については、海外では補助的な治療と位置付けられており前治療薬又は併用薬として記録されていなかったため、経腸栄養療法併用の有無による国内外の比較はできなかった。しかし、経腸栄養療法併用の影響を検討するために、国内寛解導入試験 (M04-729) について経腸栄養療法の併用の有無による本薬の有効性を検討したところ、併用ありの患者に比べて併用なしの患者で有効性が高い傾向が認められたが、併用の有無によらず、160/80mg 群ではプラセボ群に比べて寛解率が高かった (「(3) 有効性について 2) 寛解導入期について ④ 患者背景と有効性について」の項、表 32 参照)。したがって、国内外の臨床試験に組み入れられた患者背景に一部差が認められたものの、海外臨床試験成績を利用して本薬の評価を行う際に特に大きな問題とはならないと考える。

<表 25 国内外の臨床試験で差異が認められた主な患者背景 (試験薬投与開始時)>

	国内寛解導入試験 (M04-729) (90 例)	海外寛解導入試験 (M02-403) (299 例)	海外寛解導入試験 (M04-691) (319 例)	海外寛解維持試験 (M02-404) (854 例)
男性の割合	57.8% (52 例)	45.8% (137 例)	35.4% (113 例)	38.2% (326 例)
体重 ^{a)}	55.2±9.9kg	75.2±18.3kg	72.0±19.1kg	70.5±17.8kg
経腸栄養療法併用	67.8% (61 例)	— ^{b)}	— ^{b)}	— ^{b)}

割合 (該当例数)

^{a)} 平均値±標準偏差

^{b)} 海外臨床試験では経腸栄養療法は前治療又は併用薬として記録されていない

以上の点及び国内外の臨床試験成績に大きな差異は認められていないことを踏まえ、海外臨床試験成績を本邦の CD 患者に対する効果を主に評価する資料として使用することは妥当であると考ええる。

機構は、以下のように考える。

国内寛解導入試験 (M04-729) では IFX 治療歴によらず組入れ可能としていたが、海外寛解導入試験 (M02-403 及び M04-691) 成績より、IFX の治療歴の有無で本薬の有効性に若干の差異も認められるため、国内外の寛解導入試験の有効性を比較する際には IFX の治療歴も考慮して比較する必要があると考える (「(3) 有効性について 2) 寛解導入期について」の項参照)。

一方、患者背景については、体重、性別以外にも、前治療薬や併用薬の使用割合も異なる傾向が認められたが (表 26)、海外臨床試験 (M02-403、M02-404 及び M04-691) において、性別、体重及び前治療薬や併用薬の種類が有効性に大きく影響する傾向は認められず (前治

療薬や併用薬の種類の影響については、「(3) 有効性について 2) 寛解導入期について ④ 患者背景と有効性について」の項、表 31 参照)、国内外の試験成績を比較、評価する上で国内外の臨床試験における男女比、体重及び前治療薬や併用薬の使用割合の差異が大きな支障を来すことはないと考えた。また、経腸栄養療法の併用の有無に関しては、国内寛解導入試験 (M04-729) において経腸栄養療法併用の有無に関わらずプラセボ群に比べて 160/80mg 群で高い寛解率であることを確認した (表 32)。

<表 26 国内外の寛解導入試験における前治療薬や併用薬の使用割合^{a)}>

前治療薬又は 投与開始時の併用薬	国内寛解導入試験 (M04-729) (90 例)	海外寛解導入試験 (M02-403) (299 例)	海外寛解導入試験 (M04-691) (319 例)
5-ASA 又はサラゾスルファピリジン	91.1% (82 例)	56.9% (170 例)	32.0% (102 例)
ステロイド	23.3% (21 例)	50.2% (150 例)	41.7% (133 例)
AZA 又は 6-MP	32.2% (29 例)	36.5% (109 例)	48.3% (154 例)

^{a)} 各薬剤を併用している患者のうち、重複している患者も認められる

さらに、CD 患者における本薬の薬物動態 (「(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) 及び疾患の診断基準や主な薬物療法は国内外で大きな差異は認められていないと考える。

以上の点と、本邦における CD の患者数は少なく (2008 年度医療受給者証交付件数は 29,301 人)、本薬の投与対象は既存治療に効果不十分な中等症から重症の患者であるため、国内において本薬の有効性を検証するための大規模な検証試験の実施は困難であることも考慮すると、海外臨床試験成績を利用することは受容可能であると考えられる。

したがって、海外寛解導入試験 (M02-403 及び M04-691) 及び寛解維持試験 (M02-404) を主要な臨床試験と位置付け、比較的小規模の国内臨床試験 (M04-729 及び M06-837) 成績と比較することで、本薬の有効性及び安全性を評価することとしたが、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

(3) 有効性について

機構は、以下の 1) ~3) より、ステロイド、AZA 等の免疫抑制剤等の既存治療で効果不十分な中等症から重症の活動期 CD 患者の寛解導入及び寛解維持に対する本薬の有効性は海外試験成績より認められ、本邦の患者においても有効性は期待できると考える。

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) 主要評価項目について

本薬の CD 患者を対象とした総ての臨床試験で、主要評価項目の評価指標として CDAI スコアが用いられており、150 未満が寛解とされている (表 4 参照)。

機構は、CDAI スコアは CD 患者の臨床研究において広く使用されている疾患活動性の評価指標であり、150 未満を寛解とし、寛解導入及び寛解維持について評価を行ったことに特段問題はないと考える。

2) 寛解導入期について

① IFX 治療歴のない患者における寛解導入効果について

投与 4 週時の寛解率について、IFX の治療歴のない患者を対象とした海外寛解導入試験

(M02-403) 及び国内寛解導入試験 (M04-729) のうち IFX の治療歴のない患者における成績を表 27 に示した。

<表 27 国内外の寛解導入試験における投与 4 週時の寛解率^{a)}>

試験	プラセボ群	80/40mg群	160/80mg群	p値 ^{b)}
海外寛解導入試験 (M02-403)	12.2% (9/74例)	24.0% (18/75例)	35.5% (27/76例)	p=0.061 ^{c)} p=0.001 ^{d)}
国内寛解導入試験のIFXの治療歴がない患者 (M04-729)	20.0% (2/10例)	28.6% (4/14例)	42.9% (6/14例)	

^{a)} 欠測例は非寛解例として扱った

^{b)} Pearson の χ^2 検定 (プラセボ群との比較)、有意水準両側 5%

^{c)} プラセボ群 vs. 80/40mg 群

^{d)} プラセボ群 vs. 160/80mg 群

投与 4 週時の寛解率について、海外寛解導入試験 (M02-403) ではプラセボ群に対する 160/80mg 群の優越性が認められた。国内寛解導入試験 (M04-729) の IFX の治療歴のない患者では、海外寛解導入試験 (M02-403) と比べて総ての群で寛解率が高い傾向が認められ、80/40mg 群とプラセボ群の群間差はやや小さいものの、160/80mg 群とプラセボ群の群間差については海外寛解導入試験 (M02-403) と大きく異ならなかった。

以上より機構は、IFX の治療歴のない CD 患者について、国内外の試験成績に大きな差は認められていないことから、本邦においても、海外寛解導入試験 (M02-403) と同様に、既存治療で効果不十分な中等症から重症の活動期 CD 患者に対する本薬 160/80mg 群の寛解導入効果は期待できると考える。

② IFX の効果が減弱した又は IFX に忍容性のない患者における寛解導入効果について

投与 4 週時の寛解率について、IFX の効果が減弱した又は IFX に忍容性のない患者を対象とした海外寛解導入試験 (M04-691) 成績及び国内寛解導入試験 (M04-729) の IFX の治療歴がある患者における成績を表 28 に示した。

<表 28 国内外の寛解導入試験における IFX の効果が減弱した又は IFX に忍容性のない患者における投与 4 週時の寛解率^{a)}>

試験	プラセボ群	80/40mg群	160/80mg群	p値 ^{b)}
海外寛解導入試験 (M04-691)	7.4% (12/163例)		21.8% (34/156例)	p<0.001
IFX の効果が減弱した患者 ^{c)}	8.0% (7/87例)		19.5% (15/77例)	
IFX に忍容性のない患者 ^{c)}	5.3% (5/95例)		22.1% (21/95例)	
国内寛解導入試験のIFXの治療歴がある患者 (M04-729)	7.7% (1/13例)	10.0% (2/20例)	26.3% (5/19例)	

^{a)} 欠測例は非寛解例として扱った

^{b)} Pearson の χ^2 検定、有意水準両側 5%

^{c)} IFX の効果が減弱した患者及び IFX に忍容性のない患者のいずれにも該当している患者が含まれている

海外寛解導入試験 (M04-691) における投与 4 週時の寛解率について、プラセボ群に対する 160/80mg 群の優越性が認められ、IFX の効果が減弱した患者及び IFX に忍容性のない患者のいずれにおいても、プラセボ群よりも高かった。なお、本試験では IFX の過去の使用歴に関する組入れ基準に抵触する症例が認められたが、IFX に対する忍容性、効果の基準を満たさなかった 10 例 (プラセボ群 4 例及び 160/80mg 群 6 例) を有効性解析対象集団から除外した 309 例における投与 4 週時の寛解率はプラセボ群で 7.5% (12/159 例)、160/80mg 群で 21.3% (32/150 例)¹³であり、有効性解析対象集団全体と同様の結果であっ

¹³ 欠測値は非寛解例として扱った

た。また、国内寛解導入試験（M04-729）のIFXの治療歴がある患者におけるプラセボ群及び160/80mg群の投与4週時の寛解率は、海外寛解導入試験（M04-691）と大きく異ならなかった。

以上より機構は、IFXの効果が減弱した又はIFXに忍容性のない患者について、国内外の試験成績に大きな差異は認められていないことから、本邦においても、海外寛解導入試験（M04-691）と同様に、IFXの効果が減弱した又はIFXに忍容性のない患者に対する本薬の寛解導入効果は期待できると考える。ただし、別試験での比較であり厳密な議論はできないが、IFXの効果が減弱した又はIFXに忍容性のない患者における投与4週時の寛解率は、国内外の試験共に、IFXの治療歴のない患者の成績と比べて低い傾向にあり、IFXの効果が減弱した又はIFXに忍容性のない患者ではやや効果が得られにくい可能性も考えられた。

なお、過去にIFXによる治療を受けたが効果が認められなかった（IFXに反応しなかった）患者は試験の対象から除外されているため、当該患者に対する本薬の有効性は不明であることは情報提供する必要があると考える。

③ CDAIスコア変化量について

治験薬投与2週時及び4週時における投与開始時からのCDAIスコア変化量について、海外寛解導入試験（M02-403及びM04-691）及び国内寛解導入試験（M04-729）の成績を表29に示した。

<表29 国内外の寛解導入試験における治験薬投与開始時からのCDAIスコア変化量^{a)}>

試験	評価時点		プラセボ群	80/40mg群	160/80mg群
海外寛解導入試験 (M02-403)	投与2週時	症例数	72	73	76
		平均値±標準偏差	-44.5±71.4	-85.1±83.9	-78.8±89.7
	投与4週時	症例数	72	73	76
		平均値±標準偏差	-47.9±72.9	-91.0±90.1	-98.3±97.6
海外寛解導入試験 (M04-691)	投与2週時	症例数	162		156
		平均値±標準偏差	-34.2±66.1		-80.6±78.0
	投与4週時	症例数	163		156
		平均値±標準偏差	-49.5±79.3		-85.6±85.4
国内寛解導入試験 (M04-729)	投与2週時	症例数	23	34	33
		平均値±標準偏差	-27.2±51.2	-74.4±76.0	-75.9±63.1
	投与4週時	症例数	23	34	33
		平均値±標準偏差	-37.5±81.9	-81.3±97.6	-101.3±85.8

^{a)} LOCFによる集計

機構は、治験薬投与開始時からのCDAIスコア変化量について、国内外試験の各群ともに投与2週時よりも4週時の方が変化量の絶対値が大きくなり、また、各時点においてプラセボ群に比べて本薬群で変化量の絶対値が大きいことを確認した。

④ 患者背景と有効性について

i) 重症度別の有効性について

国内外の寛解導入試験の重症度に関する組入れ基準として、治験薬投与開始時のCDAIスコアは220～450とされていた。治験薬投与開始時のCDAIスコアによる重症度別の投与4週時の寛解率について、海外寛解導入試験（M02-403及びM04-691）及び国内寛解導

入試験 (M04-729) の成績を表 30 に示した。

<表 30 国内外の寛解導入試験における重症度別の投与 4 週時の寛解率>

	治験薬投与開始時の重症度	プラセボ群	80/40mg 群	160/80mg 群
海外寛解導入試験 (M02-403)	CDAI スコア \geq 300	4.3% (1/23 例)	17.2% (5/29 例)	24.2% (8/33 例)
	CDAI スコア $<$ 300	17.8% (8/45 例)	31.7% (13/41 例)	46.3% (19/41 例)
海外寛解導入試験 (M04-691)	CDAI スコア \geq 300	4.7% (4/86 例)		11.9% (10/84 例)
	CDAI スコア $<$ 300	10.4% (8/77 例)		33.3% (24/72 例)
国内寛解導入試験 (M04-729)	CDAI スコア \geq 300	10.0% (1/10 例)	13.3% (2/15 例)	20.0% (3/15 例)
	CDAI スコア $<$ 300	15.4% (2/13 例)	21.1% (4/19 例)	44.4% (8/18 例)

機構は、国内外試験共に、治験薬投与開始時の CDAI スコアが 300 未満 (中等症) の患者に比べて、300 以上 (重症) の患者でやや寛解率が低いものの、いずれの重症度においても、プラセボ群に比べて本薬群で投与 4 週時の寛解率が高い傾向にあることを確認した。ただし、CDAI スコアが 450 を超える患者は臨床試験の対象から除外されていたため、これらの患者 (激症の患者) に対する本薬の有効性は検討されていない点は、情報提供する必要があると考える。

ii) 前治療薬又は投与開始時の併用薬別の有効性について

主な前治療薬又は投与開始時の併用薬 (5-ASA 又はサラゾスルファピリジン、ステロイド、AZA 又は 6-MP) 別の投与 4 週時の寛解率について、海外寛解導入試験 (M02-403 及び M04-691) 及び国内寛解導入試験 (M04-729) の成績を表 31 に示した。

<表 31 国内外の寛解導入試験における前治療薬又は投与開始時の併用薬別の投与 4 週時の寛解率>

試験	前治療薬又は投与開始時の併用薬	プラセボ群	80/40mg 群	160/80mg 群
海外寛解導入試験 (M02-403)	5-ASA 又はサラゾスルファピリジン	12.7% (7/55 例)	27.1% (16/59 例)	37.5% (21/56 例)
	ステロイド	11.1% (5/45 例)	25.0% (13/52 例)	37.7% (20/53 例)
	AZA 又は 6-MP	10.3% (4/39 例)	21.2% (7/33 例)	35.1% (13/37 例)
海外寛解導入試験 (M04-691)	5-ASA 又はサラゾスルファピリジン	10.2% (6/59 例)		14.0% (6/43 例)
	ステロイド	6.8% (5/74 例)		32.2% (19/59 例)
	AZA 又は 6-MP	7.4% (6/81 例)		24.7% (18/73 例)
国内寛解導入試験 (M04-729)	5-ASA 又はサラゾスルファピリジン	13.0% (3/23 例)	11.1% (3/27 例)	31.3% (10/32 例)
	ステロイド	42.9% (3/7 例)	0.0% (0/6 例)	25.0% (2/8 例)
	AZA 又は 6-MP	12.5% (1/8 例)	9.1% (1/11 例)	50.0% (5/10 例)

^{a)} 各薬剤を併用している患者のうち、重複している患者も認められる

機構は、海外寛解導入試験 (M02-403 及び M04-691) では、いずれの前治療薬又は投与開始時の併用薬においても、プラセボ群に比べて本薬群で投与 4 週時の寛解率が高い傾向にあることを確認した。一方、国内寛解導入試験 (M04-729) では、症例数が少ないために、特にステロイド、AZA 又は 6-MP が併用されている患者について本薬の有効性を判断することは困難であった。

現時点では、海外試験成績から、前治療薬又は投与開始時の併用薬 (5-ASA 又はサラゾスルファピリジン、ステロイド、AZA 又は 6-MP) の種類により本薬の有効性が大きく異なる傾向は認められないと考えるが、国内寛解導入試験 (M04-729) では前治療薬及び併用薬の種類と有効性の関係の評価できるだけの十分な情報が得られていないため、製造販売後調査において情報収集する必要があると考える。

iii) 経腸栄養療法の併用の有無別の有効性について

経腸栄養療法は、本邦の平成 20 年度治療指針案等において、CD 治療の 1 つとして位置付けられているが、海外では補助的な位置付けとされており、海外臨床試験では前治療薬又は併用薬として記録されていなかった（「(2) 審査方針について」の項参照）。そこで、国内寛解導入試験（M04-729）における経腸栄養療法の併用の有無による本薬の有効性を検討した（表 32）。

<表 32 国内寛解導入試験（M04-729）における経腸栄養療法の併用の有無別の投与 4 週時寛解率>

経腸栄養療法	プラセボ群 (23例)	80/40mg群 (34例)	160/80mg群 (33例)
併用あり	6.3% (1/16例)	13.6% (3/22例)	21.7% (5/23例)
併用なし	28.6% (2/7例)	25.0% (3/12例)	60.0% (6/10例)

機構は、経腸栄養療法の併用の有無に関わらず 160/80mg 群ではプラセボ群に比べて投与 4 週時の寛解率が高いことを確認した。なお、経腸栄養療法の併用なしの患者で投与 4 週時の寛解率がいずれの群も高い傾向を示した理由について、併用なしの患者では、併用ありの患者に比べてベースラインの CDAI スコアが低い傾向にあったこと、IFX 治療歴なしの患者割合が高い傾向にあったこと、等が影響している可能性が考えられるが、明確な理由は明らかになっていない。

3) 寛解維持期について

① 寛解維持効果について

海外寛解維持試験（M02-404）における投与 4 週時レスポンスの投与 26 及び 56 週時の寛解率、並びに国内寛解導入試験（M04-729）の投与 4 週時レスポンスにおける国内寛解維持試験（M06-837）での投与 20、24、52 週時（M04-729 試験から通算した投与期間としてそれぞれ 24、28、56 週時）の寛解率を表 33 に示した¹⁴。

<表 33 国内外の寛解維持試験における各評価時点での寛解率>

試験	評価時点	プラセボ群	40mg隔週群	40mg毎週群	p値 ^{a)}
海外寛解維持試験 (M02-404)	26週時 ^{b)}	17.1% (29/170例)	39.5% (68/172例)	46.5% (73/157例)	p<0.001 ^{c)} p<0.001 ^{d)}
	56週時 ^{b)}	11.8% (20/170例)	36.0% (62/172例)	41.4% (65/157例)	p<0.001 ^{c)} p<0.001 ^{d)}
国内寛解維持試験 (M06-837)	20週時 ^{e)}	18.2% (4/22例)	42.9% (9/21例)		
	24週時 ^{e)}	18.2% (4/22例)	33.3% (7/21例)		
	52週時 ^{e)}	9.1% (2/22例)	38.1% (8/21例)		

^{a)} 抗TNFα抗体製剤の使用経験の有無を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定

^{b)} 非盲検下での寛解導入期（4週間）、その後の二重盲検期での維持投与期（22週間及び52週間）を併せた期間

^{c)} プラセボ群 vs. 40mg 隔週群

^{d)} プラセボ群 vs. 40mg 毎週群

^{e)} 国内寛解導入試験（M04-729）で本薬の投与が開始されてから 24 週時、28 週時及び 56 週時に相当

海外寛解維持試験（M02-404）における投与 26 及び 56 週時の寛解率について、40mg 隔週群及び 40mg 毎週群のいずれもプラセボ群に対する優越性が示された。

¹⁴ 海外寛解維持試験（M02-433）は国内外の寛解維持試験（M02-404 及び M06-837）と組入れ基準が異なるため、「3) 寛解維持期について」の項では比較の対象としなかった。

国内寛解維持試験（M06-837）における投与 52 週時（本薬投与開始から 56 週時）の寛解率は、海外寛解維持試験（M02-404）の 56 週時と大きく異ならなかった。また、評価時点が同一ではないが、国内寛解維持試験（M06-837）における投与 20 週時及び 24 週時（本薬投与開始から 24 週時及び 28 週時）と海外寛解維持試験（M02-404）の 26 週時の寛解率についても、試験間で大きくは異ならなかった。

以上より機構は、本邦においても海外寛解維持試験（M02-404）と同様に、本薬投与 4 週時レスポナーに対する本薬 40mg 隔週投与による寛解維持効果は期待できると考える。

② CDAI スコア変化量について

本薬投与 4 週時レスポナーにおける治験薬投与開始時からの CDAI スコア変化量について、海外寛解維持試験（M02-404）及び国内寛解維持試験（M06-837）の成績を表 34 に示した。

＜表 34 国内外の寛解維持試験における治験薬投与開始時からの CDAI スコア変化量＞

試験	評価時点 ^{a)}		プラセボ群	40mg 隔週群	40mg 毎週群
海外寛解維持試験 (M02-404)	投与 4 週時	症例数	170	169	157
		平均値±標準偏差	-152.5±63.3	-161.1±66.0	-148.9±66.0
	投与 12 週時	症例数	150	162	153
		平均値±標準偏差	-105.1±106.9	-160.3±98.2	-147.9±100.4
	投与 20 週時	症例数	71	115	104
		平均値±標準偏差	-158.0±89.1	-183.2±96.7	-186.9±88.5
	投与 26 週時	症例数	54	98	94
		平均値±標準偏差	-167.4±88.8	-194.9±74.7	-202.8±95.4
	投与 32 週時	症例数	48	92	93
		平均値±標準偏差	-185.5±78.4	-196.3±86.8	-209.4±96.1
	投与 40 週時	症例数	39	82	89
		平均値±標準偏差	-183.9±85.7	-207.2±90.3	-220.5±87.4
	投与 48 週時	症例数	36	80	86
		平均値±標準偏差	-183.5±80.9	-217.1±86.8	-214.4±95.6
	投与 56 週時	症例数	32	77	82
		平均値±標準偏差	-185.6±90.8	-215.8±82.9	-223.0±88.0
国内寛解維持試験 (M06-837)	投与 0 週時	症例数	22	21	
		平均値±標準偏差	-139.0±57.4	-147.7±73.7	
	投与 8 週時	症例数	14	16	
		平均値±標準偏差	-89.6±97.4	-180.0±89.3	
	投与 16 週時	症例数	7	15	
		平均値±標準偏差	-142.3±105.5	-182.4±77.0	
	投与 20 週時	症例数	5	13	
		平均値±標準偏差	-144.6±145.8	-173.4±79.0	
	投与 24 週時	症例数	4	12	
		平均値±標準偏差	-194.8±81.5	-188.1±73.6	
	投与 28 週時	症例数	4	12	
		平均値±標準偏差	-187.3±68.5	-198.3±70.8	
	投与 36 週時	症例数	3	10	
		平均値±標準偏差	5.7±196.4	-157.2±68.7	
	投与 44 週時	症例数	2	9	
		平均値±標準偏差	-174, -136 ^{b)}	-178.8±80.6	
投与 52 週時	症例数	2	9		
	平均値±標準偏差	-193, -168 ^{b)}	-181.4±58.5		

^{a)} 海外寛解維持試験（M02-404）は非盲検下での寛解導入期（4 週間）を含む期間

^{b)} 最小値、最大値

機構は、治験薬投与開始時からの CDAI スコア変化量の推移について、海外寛解維持試験（M02-404）では投与 4 週時以降はいずれの時点もプラセボ群に比べて本薬群で変化量

の絶対値が大きく、投与半年以降も維持される傾向にあることを確認した。一方、国内寛解維持試験（M06-837）では症例数が少なく十分な検討は困難であるものの、40mg 隔週群の変化量は投与期間を通じて維持される傾向にあることを確認した。

③ ステロイド離脱について

試験開始時にステロイドが併用されている患者に対し、国内寛解維持試験では開始から4週¹⁵まで、海外寛解維持試験では開始から8週まで一定の用法・用量で併用することと規定され、それ以降は治験薬投与開始時と比較してCDAIスコアが70以上減少していた場合にステロイドの減量が可能とされていた。

海外寛解維持試験（M02-404）における、治験薬投与開始時にステロイドが併用されていた患者（mITT 集団）は、プラセボ群 38.8%（66/170 例）、40mg 隔週群 33.7%（58/172 例）及び 40mg 毎週群 47.1%（74/157 例）であり、そのうち、寛解に至りかつステロイド離脱（ステロイドの投与が中止された）が達成された患者の割合を表 35 に示した。

<表 35 海外寛解維持試験（M02-404）の治験薬投与開始時にステロイドが併用されていた患者のうち寛解かつステロイド離脱をした割合（mITT）>

評価時点	プラセボ群	40mg隔週群	40mg毎週群
26週時	3.0% (2/66例)	34.5% (20/58例)	29.7% (22/74例)
56週時	6.1% (4/66例)	29.3% (17/58例)	23.0% (17/74例)

一方、国内寛解維持試験（M06-837）では、国内寛解導入試験（M04-729）の治験薬投与開始時にステロイドが併用されていた患者のうち、寛解維持試験（M06-837）において二重盲検下で 40mg 隔週群に組み入れられた患者は 12.0%（3/25 例）であった。このうち 2 例でステロイドの減量が行われ、ステロイド離脱例は 1 例であった。

機構は、海外寛解維持試験（M02-404）において、治験薬投与開始時にステロイドが併用されていた患者のうち寛解かつステロイド離脱を達成した患者の割合は、プラセボ群と比べて 40mg 隔週群及び 40mg 毎週群ともに投与 26 及び 56 週時のいずれも高い傾向にあることを確認した。一方、国内寛解維持試験（M06-837）では、ステロイドを併用していた患者で、二重盲検下の 40mg 隔週群に組み入れられた患者は非常に限られており、ステロイドの減量効果を判断することは困難であった。今後、製造販売後調査等において、ステロイド併用例におけるステロイド使用量の推移について情報収集する必要があると考える。

(4) 安全性について

機構は、以下の 1)～5) より、国内 CD 患者での本薬の安全性について、CD 患者を対象とした海外臨床試験及び既承認の効能・効果に対す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傾向は認められていないことを確認した。ただし、本薬の国内 CD 患者に対する投与経験は限られていることから、製造販売後調査において更なる情報収集が必要と考える。

¹⁵ 国内寛解導入試験（M04-729）の投与 4 週時レスポナーの場合、M04-729 試験の投与開始時から 8 週に、投与 4 週時ノンレスポナーの場合、M04-729 試験の投与開始時から 12 週に相当する

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) 臨床試験における本薬の有害事象について

① 寛解導入期（投与4週時まで）について

海外寛解導入試験（M02-403 及び M04-691）成績及び海外寛解維持試験（M02-404）の非盲検寛解導入期の成績を併合し、投与開始4週時までにプラセボ群、80/40mg 投与例及び160/80mg 群のいずれかで5.0%以上に認められた有害事象を表36に示した。国内寛解導入試験（M04-729）の成績については、「<提出された資料の概略>（1）寛解導入試験 2）国内寛解導入試験（M04-729）」の項の表12に示した。

<表36 海外臨床試験における寛解導入期（投与開始4週時まで）にいずれかの群（又は投与例）で5.0%以上に認められた有害事象^{a)}>

有害事象名	プラセボ群 (237 例)		80/40mg 投与例 (929 例)		160/80mg 群 (232 例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全体	73.4%	174	60.2%	559	62.9%	146
注射部位刺激感	5.9%	14	5.1%	47	7.8%	18
頭痛	7.6%	18	6.0%	56	6.5%	15
悪心	3.4%	8	5.4%	50	6.0%	14
関節痛	2.5%	6	2.8%	26	5.6%	13
腹痛	5.9%	14	3.7%	34	4.7%	11
疲労	6.3%	15	2.3%	21	3.4%	8
クローン病	8.9%	21	4.5%	42	3.0%	7

^{a)} 海外寛解導入試験（M02-403 及び M04-691）及び海外寛解維持試験（M02-404）の非盲検寛解導入期の併合解析（海外寛解導入試験（M02-403）の40/20mg 群は、除外）

また、国内外の臨床試験の寛解導入期（投与開始4週時まで）において、各群（又は投与例）で2例以上に認められた重篤な有害事象を表37に示した。

<表37 国内外の臨床試験における寛解導入期（投与開始4週時まで）に各群（又は投与例）で2例以上に認められた重篤な有害事象>

	試験番号	投与群 (例数) ^{a)}	事象名
国内臨床試験	M04-729	プラセボ群 (23 例)	クローン病 (2 例)
		80/40mg 群 (34 例)	クローン病 (2 例)
海外臨床試験	M02-403	プラセボ群 (74 例)	クローン病増悪 (2 例)
	M02-404 ^{b)}	80/40mg 投与例 (854 例)	クローン病 (23 例)、腹痛 (3 例)、腹部膿瘍 (3 例)、創傷感染 (2 例)
		M04-691	プラセボ群 (163 例)
		160/80mg 群 (156 例)	脱水 (2 例)

^{a)} M04-729 試験の160/80mg 群、M02-403 試験の40/20mg 群、80/40mg 群及び160/80mg 群では2例以上の重篤な有害事象は認められなかった

^{b)} 非盲検寛解導入期

機構は、表36及び表12から、投与開始4週時までにプラセボ群に比べて本薬群（本薬投与例）で発現率が顕著に高い傾向を示す有害事象は認められないこと、80/40mg 群（80/40mg 投与例）と比べて160/80mg 群において発現率が高い傾向にある有害事象は認められないこと、また、認められた有害事象及び表37に示した重篤な有害事象について、国内外に特段の差異は認められなかったことを確認した。

② 寛解維持期について

寛解維持期における安全性について、各寛解維持試験における非盲検下投与例では、それぞれ投与量、投与間隔、投与期間等が異なるため、二重盲検下投与例を対象に検討を行った。

海外寛解維持試験（M02-404 及び M02-433）の二重盲検下投与例を併合し、いずれかの群で 5.0%以上に認められた有害事象を表 38 に示した。国内寛解維持試験（M06-837）の二重盲検下投与例においていずれかの群で 5.0%以上に認められた有害事象については、「<提出された資料の概略>（2）寛解維持試験 2）国内寛解維持試験（M06-837）」の項の表 21 に示した。

<表 38 海外寛解維持試験においていずれかの群で 5.0%以上に認められた有害事象^{a)}>

有害事象名	プラセボ群 (279 例)		40mg 隔週群 (279 例)		40mg 毎週群 (275 例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全体	85.3%	238	87.8%	245	85.1%	234
クローン病	31.2%	87	19.7%	55	18.2%	50
鼻咽頭炎	8.2%	23	11.1%	31	12.0%	33
関節痛	8.2%	23	10.4%	29	12.7%	35
頭痛	5.7%	16	9.0%	25	10.9%	30
腹痛	6.5%	18	7.5%	21	6.9%	19
悪心	5.7%	16	6.8%	19	8.4%	23
インフルエンザ	4.7%	13	5.4%	15	5.1%	14
発熱	5.4%	15	5.0%	14	6.2%	17
疲労	2.2%	6	4.7%	13	7.3%	20
上気道感染	5.7%	16	4.7%	13	6.5%	18
咽喉頭疼痛	5.4%	15	4.7%	13	2.5%	7
尿路感染	1.4%	4	3.9%	11	5.8%	16
注射部位反応	0.4%	1	3.9%	11	5.5%	15
下痢	5.4%	15	3.9%	11	4.7%	13

^{a)} 海外寛解導入試験（M02-404 及び M02-433）の二重盲検下投与例の併合解析

また、国内外の寛解維持試験の二重盲検下投与例において、各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象を表 39 に示した。

<表 39 国内外の寛解維持試験の二重盲検下投与例の各群において 2 例以上に認められた重篤な有害事象>

	投与群 (例数) ^{a)}	事象名
国内寛解維持試験 (M06-837)	プラセボ群 (25 例)	クローン病 (3 例)
海外寛解維持試験 (M02-404)	プラセボ群 (261 例)	クローン病 (17 例)、腹痛 (2 例)、腸管閉塞 (2 例)、腹部膿瘍 (2 例)
	40mg 隔週群 (260 例)	小腸閉塞 (5 例)、クローン病 (4 例)、ウイルス性胃腸炎 (2 例)
	40mg 毎週群 (257 例)	クローン病 (3 例)、腹痛 (2 例)、腹部膿瘍 (2 例)、肛門周囲膿瘍 (2 例)

^{a)} M06-837 試験の 40mg 隔週群及び M02-433 試験では 2 例以上の重篤な有害事象は認められなかった

機構は、維持期に認められた有害事象について、表 38 から、海外寛解維持試験ではプラセボ群に比べて 40mg 隔週群及び 40mg 毎週群で発現率が顕著に高い傾向を示した有害事象は認められず、各有害事象の発現率に大きな差異は認められないことを確認した。国内寛解維持試験（M06-837）（表 21）では、40mg 隔週群の「鼻咽頭炎」の発現率がプラセボ群と比べて高い傾向にあるものの、高度の事象は認められなかった。また、国内寛解維持試験（M06-837）の症例数は限られているものの、40mg 隔週群で認められた有害事象に国内外で大きな差は認められないこと、表 39 に示した重篤な有害事象について、国内外の試験ともに多くは原疾患に関連する事象であったことを確認した。

2) 発現時期別の有害事象について

海外寛解維持試験（M02-404 及び M02-433）の二重盲検下投与例を併合し、いずれかの群で投与開始 4 週から 48 週までに 5.0%以上に認められた有害事象について、発現時期別

に表 40 に示した。また、非盲検下投与例においても同様の検討を行った結果、その傾向に大きな差異は認められなかった。

<表 40 海外寛解維持試験においていずれかの群で 5.0%以上に認められた有害事象の発現時期別有害事象（二重盲検下投与例^{a)}>

投与期間 ^{b)}	4~16週				16~32週				32~48週			
	プラセボ群 ^{c)} (279例)		本薬群 ^{c)} (554例)		プラセボ群 (148例)		本薬群 ^{c)} (372例)		プラセボ群 (70例)		本薬群 ^{c)} (278例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全体	79.6%	222	75.6%	419	50.0%	74	62.4%	232	51.4%	36	56.1%	156
クローン病	24.0%	67	11.7%	65	10.8%	16	7.8%	29	5.7%	4	5.8%	16
鼻咽頭炎	5.7%	16	7.2%	40	5.4%	8	5.1%	19	5.7%	4	4.7%	13
関節痛	6.1%	17	5.6%	31	4.1%	6	4.8%	18	1.4%	1	4.7%	13
頭痛	5.4%	15	6.7%	37	2.0%	3	3.2%	12	0.0%	0	3.6%	10
腹痛	4.3%	12	3.6%	20	2.7%	4	3.8%	14	2.9%	2	2.5%	7
悪心	5.0%	14	4.9%	27	1.4%	2	3.8%	14	1.4%	1	1.4%	4
インフルエンザ	4.3%	12	2.0%	11	1.4%	2	2.2%	8	0.0%	0	3.6%	10
発熱	3.6%	10	2.7%	15	4.1%	6	2.2%	8	1.4%	4	1.8%	5
疲労	1.1%	3	3.2%	18	1.4%	2	3.0%	11	0.0%	0	2.2%	6
上気道感染	3.9%	11	2.3%	13	2.7%	4	2.7%	10	1.4%	1	3.2%	9
下痢	4.3%	12	1.8%	10	1.4%	2	2.4%	9	1.4%	1	1.4%	4
咽喉頭疼痛	4.3%	12	2.3%	13	1.4%	2	1.6%	6	1.4%	1	0.4%	1

^{a)} 海外寛解維持試験 (M02-404 及び M02-433) の併合解析

^{b)} 0~4 週は非盲検寛解導入期で全例に 80/40mg が投与されているため、48~56 週は期間が 8 週間のためデータは掲載していない

^{c)} 40mg 隔週群と 40mg 毎週群の併合

一方、国内寛解維持試験 (M06-837) では二重盲検下での投与継続例は限られていたことから、非盲検下で投与された患者を対象に 5.0%以上に認められた有害事象の発現率を発現時期別に表 41 に示した。

<表 41 国内寛解維持試験 (M06-837) において、5.0%以上に認められた有害事象の発現時期別有害事象（非盲検下投与例^{a)}>

投与期間 ^{b)}	0~16週 (78例)		16~32週 (76例)		32~48週 (64例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全体	61.5%	48	65.8%	50	64.1%	41
鼻咽頭炎	24.4%	19	28.9%	22	18.8%	12
鉄欠乏性貧血	6.4%	5	3.9%	3	4.7%	3
クローン病	5.1%	4	14.5%	11	7.8%	5
咽喉頭疼痛	5.1%	4	3.9%	3	3.1%	2
頭痛	5.1%	4	2.6%	2	4.7%	3
発熱	3.8%	3	5.3%	4	7.8%	5
医薬品副作用 ^{c)}	2.6%	2	5.3%	4	7.8%	5
不眠症	2.6%	2	3.9%	3	0.0%	0
上気道感染	2.6%	2	2.6%	2	1.6%	1
発疹	2.6%	2	1.3%	1	3.1%	2
単純ヘルペス	1.3%	1	2.6%	2	4.7%	3
リンパ球形態異常	1.3%	1	2.6%	2	3.1%	2
注射部位反応	1.3%	1	2.6%	2	1.6%	1
そう痒症	1.3%	1	2.6%	2	1.6%	1
黴菌	1.3%	1	1.3%	1	3.1%	2
悪心	0.0%	0	3.9%	3	1.6%	1

^{a)} M06-837 試験の投与開始日を起点 (0 週) として集計。二重盲検下の本薬群から非盲検下投与に移行した患者は、二重盲検下投与時の投与 0 週時を起点とし、二重盲検下のプラセボ群から非盲検下投与に移行した症例は、非盲検下で本薬の投与が開始された日を起点として集計。

^{b)} 解析期間が異なるため、48~52 週の 4 週間のデータは掲載しなかった

^{c)} 他の併用薬による副作用と判断された有害事象

機構は、海外寛解維持試験 (M02-404 及び M02-433) の発現時期別有害事象発現率 (表 40) について、投与 0 週から 4 週時までは含まれない点が国内寛解維持試験 (M06-837) (表 41) とは異なることに注意が必要ではあるものの、国内外の寛解維持試験における検討結果から、投与期間が長期になるにつれてプラセボ群との発現率の差が大きくなる事象又は発現率が高くなる事象は共に認められないことを確認した。

3) 1年以上の長期投与時における有害事象について

CD患者に本薬を1年以上の長期にわたって投与した時の安全性については、国内寛解維持試験（M06-837）の52週間投与完了例に対する継続投与の先行試験開始後約2.7年*までの試験成績、海外寛解維持試験（M02-433）の56週間投与完了例に対する継続投与成績を含む最終試験成績、並びに寛解維持試験（M02-404）の56週間投与完了例及び寛解導入試験（M04-691）の4週間投与完了例を対象とした継続投与試験（M04-690）の成績が提出されている。

① 国内CD患者を対象とした統合解析（5.3.5.3-4: 報告書番号 R&D/10/352〈先行試験開始後約2.7年*カットオフデータ〉）

国内寛解維持試験（M06-837）の継続投与に関する先行試験開始後約2.7年*でのカットオフデータを含め、CD患者を対象とした国内臨床試験（M04-729及びM06-837）の統合解析が実施され、当該2試験で本薬が一度でも投与された90例が対象とされた。なお、本薬の投与期間の中央値〔最小値, 最大値〕は630.0日〔27日, 1,021日〕であった。

安全性について、全体で15.0%以上に認められた有害事象の発現時期別の発現率を表42に示した。死亡例は認められず、重篤な有害事象は55.6%（50/90例）に認められた。本薬投与開始後1年以降において2例以上に認められた重篤な有害事象は「クローン病」（10例）及び「イレウス」（2例）であった。また、重篤な感染症や悪性腫瘍等について、投与期間が長期になるにつれて発現率が上昇するような傾向は認められなかった。

<表42 国内CD患者を対象とした統合解析において、15.0%以上に認められた有害事象の発現時期別有害事象>

投与期間	～1年 (90例)		1～2年 (56例)		2～3年 (43例)		全期間 (90例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全体	82.2%	74	82.1%	46	46.5%	20	96.7%	87
鼻咽頭炎	52.2%	47	67.9%	38	30.2%	13	63.3%	57
クローン病	26.7%	24	19.6%	11	9.3%	4	43.3%	39
医薬品副作用 ^{a)}	15.6%	14	12.5%	7	7.0%	3	26.7%	24
鉄欠乏性貧血	16.7%	15	3.6%	2	2.3%	1	18.9%	17
発熱	14.4%	13	7.1%	4	4.7%	2	18.9%	17
齲歯	5.6%	5	16.1%	9	4.7%	2	17.8%	16
頭痛	13.3%	12	12.5%	7	4.7%	2	16.7%	15

^{a)} 他の併用薬による副作用と判断された有害事象

② 海外の長期継続投与試験について

M02-433試験の最終試験成績及びM04-690試験成績を併合し、いずれかの試験の本薬群で15.0%以上に認められた有害事象の発現時期別の発現率を表43に示した。

死亡例はM02-433試験では認められず、M04-690試験で本薬投与開始後1年以降に「急性骨髄性白血病」及び「汎血球減少症」が各1例に認められた。重篤な有害事象はM02-433試験27.2%（75/276例）及びM04-690試験38.1%（294/771例）に認められ、本薬投与開始後1年以降において1.0%以上に認められた重篤な有害事象は、M02-433試験では「クローン病」3.3%（9例）、「小腸閉塞」1.8%（5例）、「回腸狭窄」1.1%（3例）、「小腸狭窄」3例、M04-690試験では「クローン病」7.5%（58例）、「小腸閉塞」2.6%（20例）、「肛門膿瘍」1.7%（13例）であった。なお、M04-690試験全期間に

*新薬承認情報提供時に置き換え

において1.0%以上に認められた重篤な有害事象は「クローン病」11.8% (91例)、「小腸閉塞」3.9% (30例)、「肛門膿瘍」1.9% (15例)、「腹痛」1.4% (11例)、「腸管閉塞」1.2% (9例)、「痔瘻」及び「肺炎」各1.0% (8例)であった。

重篤な感染症や悪性腫瘍等について、投与期間が長期になるにつれて発現率が上昇するような傾向は認められなかった。

なお、M02-433試験及びM04-690試験における本薬の投与期間の中央値〔最小値, 最大値〕はそれぞれ734.5日〔14日, 2,025日〕及び1,016.0日〔14日, 1,834日〕であった。

＜表 43 海外継続投与試験において、いずれかの試験で15.0%以上に認められた有害事象の発現時期別有害事象 (M02-433 及び M04-690 の併合解析) ＞

投与期間	～1年 (1,047例)		1～2年 (860例)		2～3年 (693例)		3～4年 (497例)		4～5年 (334例)		全期間 (1,047例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全体	95.7%	1,002	84.4%	726	75.6%	524	67.6%	336	47.6%	159	98.4%	1,030
CD	29.6%	310	19.7%	169	14.6%	101	10.3%	51	7.8%	26	48.6%	509
鼻咽頭炎	17.9%	187	9.9%	85	6.5%	45	7.2%	36	3.3%	11	25.3%	265
関節痛	15.3%	160	8.6%	74	4.0%	28	4.0%	20	3.3%	11	23.4%	245
腹痛	13.0%	136	8.4%	72	7.1%	49	6.0%	30	3.6%	12	23.2%	243
上気道感染	9.2%	96	6.3%	54	5.8%	40	6.6%	33	3.9%	13	18.0%	188
悪心	13.0%	136	5.1%	44	3.5%	24	2.8%	14	2.1%	7	19.7%	206
頭痛	14.0%	147	4.9%	42	2.7%	19	2.4%	12	0.9%	3	19.0%	199
インフルエンザ	8.1%	85	6.4%	55	4.9%	34	4.6%	23	4.5%	15	16.5%	173
下痢	8.0%	84	6.2%	53	4.6%	32	3.6%	18	2.4%	8	15.4%	161
副鼻腔炎	7.7%	81	7.2%	62	4.8%	33	4.6%	23	1.8%	6	15.3%	160

機構は、CD患者に対する国内外の継続投与試験成績から、現時点において、1年を超えて本薬を投与した場合でも、有害事象の発現率が高くなる傾向、又は新たな有害事象が発現する傾向は特に認められていないことを確認した。

4) 特に注意が必要な有害事象について

① 既承認の対象疾患との比較

本薬の既承認の効能・効果に対するこれまでの使用経験から、特に注意が必要な有害事象が明らかにされてきている。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、脱髄疾患、ループス様症候群、血液障害)について、CDと既承認の効能・効果である関節リウマチ(以下、「RA」)及び乾癬、並びに現在承認申請中の効能・効果である強直性脊椎炎を対象とした国内臨床試験における各有害事象発現率を表44に示した。

<表 44 国内臨床試験における疾患別の有害事象発現率>

	CD ^{a)}						RA ^{b)}				乾癬 ^{c)}				強直性脊椎炎 ^{d)}	
	維持期			併合解析			プラセボ群		本薬群		プラセボ群		本薬群		本薬群	
	プラセボ群 (25例)	本薬群 (25例)	本薬1回以上 投与例(90例)	プラセボ群 (87例)	本薬群 (382例)	併合解析	プラセボ群 (87例)	本薬群 (382例)	プラセボ群 (46例)	本薬群 (163例)	併合解析	プラセボ群 (46例)	本薬群 (163例)	併合解析	本薬群 (41例)	
投与日数 ^{e)}	58.0日 [26日, 363日]	238.0日 [26日, 371日]	630.0日 [27日, 1,021日]	85.0日 [7日, 173日]	790.0日 [14日, 1,748日]	併合解析	85.0日 [7日, 173日]	790.0日 [14日, 1,748日]	168.0日 [21日, 175日]	1050.0日 [14日, 1,302日]	併合解析	168.0日 [21日, 175日]	1050.0日 [14日, 1,302日]	併合解析	420.0日 [14日, 431日]	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	併合解析	発現率	例数	併合解析	発現率	例数
全体	84.0%	21	80.0%	20	96.7%	87	81.6%	71	98.4%	376	併合解析	89.1%	41	併合解析	98.8%	161
重篤な有害事象	24.0%	6	8.0%	2	55.6%	50	9.2%	8	42.4%	162	併合解析	4.3%	2	併合解析	14.7%	24
感染症	36.0%	9	60.0%	15	78.9%	71	36.8%	32	75.9%	290	併合解析	50.0%	23	併合解析	82.8%	135
重篤な感染症	8.0%	2	4.0%	1	11.1%	10	1.1%	1	11.8%	45	併合解析	0.0%	0	併合解析	2.5%	4
結核	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.5%	2	併合解析	0.0%	0	併合解析	0.6%	1
悪性腫瘍	0.0%	0	0.0%	0	1.1%	1	2.3%	2	2.9%	11	併合解析	0.0%	0	併合解析	1.2%	2
注射部位反応	4.0%	1	8.0%	2	17.8%	16	2.3%	2	35.6%	136	併合解析	6.5%	3	併合解析	20.9%	34
アレルギー反応	0.0%	0	0.0%	0	2.2%	2	0.0%	0	1.3%	5	併合解析	0.0%	0	併合解析	0.0%	0
脱髄疾患	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	併合解析	0.0%	0	併合解析	0.0%	0
ループス様症候群	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.3%	1	併合解析	0.0%	0	併合解析	0.6%	1
血液障害	4.0%	1	0.0%	0	2.2%	2	1.1%	1	0.3%	1	併合解析	0.0%	0	併合解析	0.0%	0

複数の試験に重複して参加した症例は1例とされた

^{a)} 維持期：M06-837 試験（二重盲検下投与時に認められた有害事象）、併合解析：国内で本薬が1度でも投与されたCD患者を対象とした併合解析（先行試験開始後約2.7年*データカットオフ）

^{b)} DE035 試験、DE035X 試験、M02-575 試験、M03-651 試験及びM05-775 試験を併合

^{c)} M04-688 試験及びM04-702 試験を併合

^{d)} M10-239 試験（国内ではプラセボ対照試験は実施していない）

^{e)} 中央値〔最小値, 最大値〕

i) 感染症及び重篤な感染症（結核も含む）について

CD患者を対象とした試験と、RA、乾癬及び強直性脊椎炎患者を対象とした試験を比較して、感染症の発現率に大きな差異は認められなかった。結核については、RA患者を対象とした試験で2例、乾癬患者を対象とした試験で1例認められたが、CD患者を対象とした試験では認められなかった。

ii) 悪性腫瘍について

CD患者を対象とした試験で本薬群に1例（「卵巣新生物（卵巣嚢腫）」）、RA患者を対象とした試験でプラセボ群に2例（「膵癌・転移性新生物」及び「直腸癌」各1例）、本薬群に11例（「卵巣新生物（卵巣嚢腫）」5例、「非ホジキンリンパ腫」、「直腸癌・リンパ節転移」、「ホジキン病」、「胃癌・大腸癌」、「悪性腹水・卵巣癌」及び「皮膚の新生物（良性）」各1例）、乾癬患者を対象とした試験で本薬群に2例（「甲状腺新生物（良性）」及び「腺癌（大腸）」各1例）、強直性脊椎炎患者を対象とした試験で本薬群に1例（「乳癌」）認められた。なお、国内CD患者で認められた「卵巣新生物（卵巣嚢腫）」については、本薬投与中止後17日目に実施されたCDの手術の際に確認され、良性腫瘍であったが、治験依頼者（申請者）の基準に従い、悪性腫瘍に分類されている。

iii) 注射部位反応について

CD患者を対象とした試験で本薬投与時に認められた16例はいずれも軽度であり、また、RA、乾癬及び強直性脊椎炎患者を対象とした試験と比較して発現率は低い傾向を示した。

iv) アレルギー反応について

CD患者を対象とした試験で本薬投与時に認められた2例はいずれも軽度であり、また、

*新薬承認情報提供時に置き換え

RA、乾癬及び強直性脊椎炎患者を対象とした試験と比較して発現率に大きな差異はなかった。

v) 脱髄疾患について

CD、RA、乾癬及び強直性脊椎炎患者を対象とした試験で、脱髄疾患は認められなかった。

vi) ループス様症候群について

RA 患者を対象とした試験で本薬群に 1 例（「全身性エリテマトーデス」）及び乾癬患者を対象とした試験で本薬群に 1 例（「皮膚エリテマトーデス」）認められたが、CD 患者を対象とした試験では認められなかった。

vii) 血液障害について

CD 患者を対象とした試験でプラセボ群に 1 例、本薬投与例に 2 例（いずれも「白血球減少症」）認められ、プラセボ群の 1 例は高度、本薬投与例の 1 例は中等度の事象であったが、いずれも発現後 60 日目及び 36 日目に消失した。なお、RA 患者を対象とした試験でプラセボ群に 1 例、本薬群に 1 例（いずれも「白血球減少症」）、並びに強直性脊椎炎患者を対象とした試験で本薬群に 2 例（「血小板減少症」及び「白血球減少症」各 1 例）認められた。

なお、CD 患者を対象とした国内試験の併合解析結果と RA を対象とした国内試験の本薬群の結果を比較したところ、重篤な有害事象の発現率について CD 患者で若干高い傾向が認められたが、その多くは「クローン病」等、原疾患に関連する事象であった。

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、CD 患者を対象とした臨床試験成績と他疾患を対象とした臨床試験成績の比較では、CD 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と考える。したがって、本薬の使用に際しては、他疾患への適用時と同様に、感染症等の発現に十分注意を払う必要があると考えるが、既承認効能に対して行われている安全対策と同様な対応を講ずることにより、CD 患者に対する本薬の安全性は忍容可能であると考ええる。

ただし、本邦の CD 患者への投与経験は限られていることから、製造販売後調査においては、結核を含めた重篤な感染症、悪性腫瘍等、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ていく必要があると考える。

② 小児及び若年成人における悪性腫瘍の発現リスクについて

本薬を含む抗 TNF 抗体製剤については、抗 TNF 抗体製剤の使用により小児及び若年成人でリンパ腫及びその他の悪性腫瘍のリスクが上昇するとの解析結果が得られたとして、米国食品医薬品局（以下、「FDA」）が 2009 年 8 月 4 日に米国内の抗 TNF 抗体製剤販売会社に対して当該事項を注意喚起するよう要求し、2009 年 11 月 18 日に米国における本薬の添付文書が改訂された。これを受け、本邦においても「使用上の注意」の改訂につ

いて」（平成 22 年 4 月 27 日 薬食安発 0427 第 1 号）において、小児や若年成人における悪性腫瘍の発現リスクに関して、海外の報告を踏まえ、本薬の添付文書の【使用上の注意】2 重要な基本的注意の項に「本剤を含む抗 TNF 製剤を使用した小児及び若年成人においても、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍が報告されている。」と追記する措置を講ずることとされた。

申請者は、本薬の小児に対する安全性についての現在の検討状況を、以下のように説明している。

海外において、本薬の小児における安全性は、若年性特発性関節炎を有する小児のレジストリー試験（4～17 歳）において観察が行われている。また、多関節型若年性特発性関節炎（M10-444 試験：2～4 歳 3 年間投与、DE038 試験：4～17 歳 5 年間投与）及び小児クローン病の臨床試験（M06-806 及び M06-807 試験：6～17 歳対象、投与期間 1 年及び 2 年間）が実施中である。これらの進行中の試験及びレジストリー試験データから、本薬の小児等における悪性腫瘍発現の可能性に関する情報等追加の安全性情報が示されると考えられ、必要に応じて更なる安全対策について検討する予定である

機構は、以下のように考える。

本薬については、本邦の添付文書において小児及び若年成人における悪性腫瘍の発現の可能性に関する注意喚起がなされている。しかし、CD の好発年齢は 10 歳代後半から 20 歳代と既承認の対象疾患と比べてより若年であり、小児における発症も認められること、また、CD 患者に本薬が使用される場合には、寛解導入から維持に及ぶ長期間の使用も想定されることから、製造販売後調査等において今後も情報収集に努め、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える。

5) 抗アダリムマブ抗体 (AAA) について

CD 患者を対象とした臨床試験における AAA 陽性率について、寛解導入試験では海外試験 (M02-403) の本薬群に 1 例が認められたのみであったが、寛解維持試験では、海外試験 (M02-433 : 56 週時までの成績) で 2.6% (7/269 例) 及び国内試験 (M06-837 : 52 週時までの成績) で 6.1% (5/82 例) に認められた。

機構は、AAA 陽性率が海外に比べて国内で高かったことから、その理由について他疾患の AAA 発現状況も踏まえて考察するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

AAA の産生は本薬の投与量が多い場合及び MTX と併用した場合に減少することが知られているため、他疾患を対象とした本薬の臨床試験における本薬 40mg 隔週投与時の AAA 陽性率について MTX の併用の有無別に表 45 に示した。AAA 陽性率は国内外のいずれにおいても RA で最も高く、CD、乾癬及び強直性脊椎炎ではほぼ同程度であった。

以上のように、疾患又は国内外で AAA 陽性率に差異があり、その原因について、疾患別又は人種別の遺伝的素因が関連している可能性が推察されるが、詳細は不明である。

<表 45 国内外臨床試験における各疾患別の AAA 陽性率>

試験番号	CD		RA			乾癬			強直性脊椎炎	
	国内	海外	国内	海外		国内	海外		国内	海外
	M04-729 M06-837	M02-403 M02-433	M02-575	DE011	DE009 DE019	M04-688	M02-528	M03-656	M10-239	M03-607
投与期間 (最大)	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	24 週間	24 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)	—	—	16.0% (4/25 例)	8.6% (16/185 例)
	MTX 併用有	—	—	—	0.8% (2/246 例)	—	—	—	0.0% (0/16 例)	5.3% (1/19 例)
40mg 隔週投与 以外 (MTX 併用無)	4.5% ^{a)} (2/44 例) 7.7% ^{b)} (3/38 例)	1.9% ^{a)} (1/52 例) 3.3% ^{b)} (6/181 例)	—	—	—	7.0% ^{c)} (3/43 例)	6.7% ^{d)} (3/45 例)	8.8% ^{d)} (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、CD 患者を対象とした国内外の臨床試験において、AAA が認められた患者の血清中本薬濃度はほとんどの患者で AAA 検出後に減少又は検出限度以下であったが、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 46 及び表 47 に示した。

<表 46 各疾患における AAA 陽性・陰性別の安全性の比較 (国内臨床試験) ^{a)}>

AAA	CD (M04-729/M06-837) (82例)				RA (M02-575) (265例)				乾癬 (M04-688) (123例)				強直性脊椎炎 (M10-239) (41例)			
	56週間				24週間				24週間				24週間			
	陽性 (5例)		陰性 (77例)		陽性 (98例)		陰性 (167例)		陽性 (13例)		陰性 (110例)		陽性 (4例)		陰性 (37例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
有害事象	100.0%	5	94.8%	73	96.9%	95	93.4%	156	100.0%	13	91.8%	101	100.0%	4	89.2%	33
重篤な有害事象	60.0%	3	35.1%	27	14.3%	14	12.6%	21	0.0%	0	3.6%	4	0.0%	0	8.1%	3
感染症	60.0%	3	76.6%	59	49.0%	48	35.9%	60	53.8%	7	48.2%	53	50.0%	2	45.9%	17
重篤な感染症	20.0%	1	5.2%	4	7.1%	7	2.6%	6	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	5.4%	2
結核	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0
悪性腫瘍	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	2.7%	1
注射部位反応	20.0%	1	18.2%	14	41.8%	41	25.7%	43	23.1%	3	15.5%	17	25.0%	1	13.5%	5
アレルギー反応	0.0%	0	2.6%	2	4.1%	4	1.2%	2	0.0%	0	0.0%	0	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、CD 患者対象試験 (M04-729 及び M06-837 (合計で投与 56 週まで)) の本薬群に認められた事象について検討した

<表 47 各疾患における AAA 陽性・陰性別の有効性の比較 (国内臨床試験) ^{a)}>

AAA	CD (M06-837) 40mg隔週投与 ^{b)} (21例)		RA (M02-575) 40mg隔週投与 (91例)		乾癬 (M04-688) 40mg隔週投与 ^{c)} (43例)		強直性脊椎炎 (M10-239) 40mg隔週投与 ^{d)} (25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)	陽性 (4例)	陰性 (21例)
主要評価項目 達成率	52週時寛解率		24週時ACR20 ^{e)} 反応率		16週時PASI75 ^{e)} 反応率		24週ASAS20 ^{e)} 反応率	
	0.0% (0例)	40.0% (8例)	27.5% (11例)	56.9% (29例)	33.3% (1例)	65.0% (26例)	25.0% (1例)	71.4% (15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を対象としている

^{b)} 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 における初回投与時) 以降 40mg 隔週投与

^{c)} 初回投与時 80mg、投与 2 週以降 40mg 隔週投与

^{d)} MTX 非併用例のみ

^{e)} ACR 反応基準 (米国リウマチ学会) に基づく 20%改善

^{f)} Psoriasis Area and Severity Index スコアが 75%以上減少

^{g)} Assessments in Ankylosing Spondylitis International Working Group 基準で 20%の改善

CD や強直性脊椎炎では AAA 陽性例が少なく明らかな結論は得られないが、全体的に、安全性については、いずれの疾患においても AAA 陽性/陰性別で明らかな差は認められず、有効性については、AAA 陽性例で陰性例より低い傾向を示していた。しかし、CD 患者に対する申請用法・用量投与例（初回投与時 160mg、投与 2 週時 80mg、投与 4 週時以降 40mg 隔週投与）における日本人の AAA 陽性率は 4.5%であり、欧米人との差も 2.6%と小さいことから（表 45）、CD 患者においては AAA 陽性率の国内外差が有効性に及ぼす影響はほとんどないと考える。

機構は、以下のように考える。

AAA陽性例について、RAでは、感染症及び注射部位反応は若干高い傾向にあること、有効性が低い傾向にあることを確認した。しかし、CDも含めたその他の疾患では陽性例が少なく、現時点で得られている情報からAAAと有効性及び安全性との関係について明確に判断することは困難と考える。

また、表45から、CD患者ではRA患者に比べてAAAの発現率が低い傾向にあるものの、海外に比べて国内で高くなる可能性もあるため、製造販売後調査等において、AAAの発現が確認された場合には、AAAと有効性、安全性、本薬の投与量及び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、確認していく必要があると考える。

(5) 効能・効果について

申請者は、本薬の CD に対する申請時効能・効果を「中等症又は重症の活動期にあるクローン病（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を「過去の治療において、栄養療法、ステロイド又は免疫調節剤等（生物学的製剤を除く）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな症状が残る場合に本剤の投与を行うこと。」としている。

機構は、「(3) 有効性について」の項に記載したように、国内外の寛解導入及び寛解維持試験成績から、本邦においても、中等症から重症の活動期 CD 患者に対する本薬の寛解導入及び寛解維持効果は期待できると考える。また、本薬の投与対象としては、国内外の寛解導入試験で対象とされた患者背景に基づき、栄養療法、ステロイド、AZA 等の免疫抑制剤等の既存治療で効果不十分な CD 患者を対象とすべきであると考えられる。

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

1) 投与初期（投与 2 週時まで）について

申請者は、寛解導入時の用法・用量について、以下のように説明している。

寛解導入について検討した海外臨床試験（M02-403）の用量は、本薬のRAに対する臨床試験成績を基に、本薬40mgを中心用量とし、高用量の80mg及び低用量の20mgを設定した。また、初期段階では本薬の血中濃度を早期に上昇させて安定させるために、初回投与量は投与2週時の2倍量とし、それぞれ40mg、80mg及び160mgとした。その結果、主要評価項目

である投与4週時の寛解率について、初回に160mg、2週後に80mgを投与した160/80mg群のみ、プラセボ群に対する優越性が認められた。また、IFXの効果が減弱した又はIFXに忍容性のない患者を対象とした海外寛解導入試験（M04-691）でも、投与4週時の寛解率について160/80mg群のプラセボ群に対する優越性が示されている。国内寛解導入試験（M04-729）においても、投与4週時の寛解率についてプラセボ群及び160/80mg群では海外寛解導入試験（M02-403）とほぼ同様の成績が得られ、国内外で薬物動態も類似していた。安全性についても各群間で同程度であったことから、初回投与量を160mg、投与開始2週後の用量を80mgと設定した。

一方、本薬は1シリンジ当たり40mgを含有するプレフィルドシリンジ製剤であることから、初回投与時（160mg）には4回の皮下注射が必要となるが、1日に4回の皮下注射は患者にとって負担となる可能性がある。そのため、国内外の寛解導入試験（M02-403及びM04-729）で得られたデータに基づくPPKモデルを使用してシミュレーションを行ったところ、160mgを80mgずつ2日に分割投与した場合に160mgを1日で投与する場合とほぼ同様の薬物動態を示すと推測されたことから、初回投与量である160mgを80mgずつ2日に分割投与することも可能と考えた。

なお、欧米では、同様のシミュレーション結果に基づき80mgを2日に分割投与する投与方法が用法・用量に含まれているが、製造販売後に初回投与方法（160mgを1日で投与、又は連日2日に分割投与）に関する情報を収集していないため、投与方法別の安全性及び有効性に関する情報を入手することはできなかった。

なお、患者の負担軽減の観点から、1シリンジ当たり本薬80mgを含有するプレフィルドシリンジ製剤の開発について検討中である。

機構は、以下のように考える。

海外寛解導入試験（M02-403及びM04-691）における投与4週時の寛解率について、プラセボ群に対する160/80mg群の優越性が認められ、国内寛解導入試験（M04-729）でも同様の傾向であったこと（「（3）有効性について2）寛解導入期について」の項参照）、両試験において、各群の有害事象の発現状況に特段の差異は認められず、160/80mg群の安全性は許容可能と考えられることから（「（4）安全性について1）臨床試験における本薬の有害事象について①寛解導入期について」の項参照）、本邦における本薬の寛解導入時の用法・用量を、初回投与量160mg、初回投与2週後に80mgをそれぞれ皮下投与とすることに問題はないと考える。

また、用法・用量の選択肢として、初回投与量である160mgを80mgに分けて2日間で分割投与する方法も提示されているが、当該用法・用量の根拠はシミュレーションのみであり国内外における臨床試験成績は得られていないことから、用法・用量として明記するだけの根拠は不十分であると考ええる。

本薬の投与初期の用法・用量については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

2) 投与4週以降について

① 通常の用法・用量について

申請者は、投与4週以降の用法・用量について、以下のように説明している。

寛解維持について検討した海外寛解維持試験（M02-404）では、RAに対する用法・用量を参考に、プラセボ群、40mg隔週群及び40mg毎週群の3群を設定した。その結果、投与4週時レスポナーの投与26及び56週時の寛解率について、40mg隔週群及び40mg毎週群のいずれもプラセボ群に対する優越性が示されたが、40mg隔週群及び40mg毎週群の群間差（40mg毎週群－40mg隔週群）〔95%信頼区間〕は、投与26週時で7.0〔-3.7, 17.7〕、投与56週時で5.4〔-5.2, 15.9〕であり、いずれの時点においても大きな差は認められなかった（投与26週時： $p=0.220$ 及び投与56週時： $p=0.344$ 、いずれも抗TNF α 抗体製剤の使用経験の有無を層別因子としたCochran-Mantel-Haenzel検定）。また、安全性にも群間で大きな差異は認められなかった。一方、国内寛解維持試験（M06-837）では、海外寛解維持試験（M02-404）の成績を踏まえ、プラセボ群及び本薬40mg隔週群のみを設定した。その結果、国内寛解導入試験（M04-729）における投与4週時レスポナーの投与52週時¹⁶の寛解率は海外寛解維持試験（M02-404）と同様の傾向にあり、安全性にも大きな差異は認められなかったことから、本薬の投与4週以降における通常の用法・用量について、40mgを2週に1回皮下投与と設定した。

機構は、以下のように考える。

海外寛解維持試験（M02-404）における投与26及び56週時の寛解率について、40mg隔週群及び40mg毎週群のいずれもプラセボ群に対する優越性が示され、一方、40mg隔週群及び40mg毎週群の群間差についてはいずれの時点においても大きな差は認められなかったこと、また、国内寛解維持試験（M06-837）における40mg隔週群の投与52週時の寛解率は海外試験と同様であり、安全性にも大きな差異は認められなかったことから（「(3) 有効性について 3) 寛解維持期について」及び「(4) 安全性について 1) 臨床試験における本薬の有害事象について ② 寛解維持期について」の項参照）、投与4週以降の通常の用法・用量を、本薬40mgを2週に1回皮下投与とすることに特段問題はないと考える。

本薬の投与4週以降の通常の用法・用量については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

② 増量について

申請者は、投与開始4週目までに一度は効果が認められたものの、その後効果が不十分となった場合の本薬の増量の必要性について、以下のように説明している。

海外寛解維持試験（M02-404及びM02-433）では、非盲検下での投与において、40mg隔週投与時に悪化、再燃又は効果不十分と判断された場合、40mg毎週投与に増量可能と

¹⁶ 国内寛解導入試験（M04-729）で本薬の投与が開始されてから56週時に相当

していた。一方、国内寛解維持試験（M06-837）の非盲検下での投与において 40mg 隔週投与時に再燃又は効果不十分と判断された場合には、80mg 隔週投与に増量可能としていた。

各試験における本薬増量例において、増量後に一度でも寛解に達した患者の割合は、海外寛解維持試験（M02-404）43.3%（93/215 例）、海外寛解維持試験（M02-433）50.0%（33/66 例）及び国内寛解維持試験（M06-837）20.0%（6/30 例）であった。安全性については、各海外寛解維持試験（M02-404 及び M02-433）において、有害事象の発現頻度や重篤度に増量前後で大きな差異は認められなかったが、国内寛解維持試験（M06-837）では、重篤な有害事象の発現率が増量前 13.3%（4/30 例）に対し増量後 30.0%（9/30 例）と、増加傾向が認められた。増量後に認められた重篤な有害事象の内訳は、「クローン病」6 例、「腹部膿瘍」、「イレウス」及び「腹膜炎」が各 1 例であり、増量時には本薬の効果が減弱し病態が悪化傾向にあるため、原疾患に関連した重篤な有害事象が増加したものと考えられた。

以上より、効果不十分例に対する本薬増量時の有効性について、一度でも寛解に達した患者の割合は、国内臨床試験では海外臨床試験に比べてやや低かったものの、海外臨床試験で用いられた 40mg 毎週投与と国内臨床試験で用いられた 80mg 隔週投与のいずれでも増量効果は認められたと考える。また、増量後の安全性に大きな問題はないと考えられる。なお、既に国内で承認を取得している RA と乾癬においては、効果不十分時の用法・用量として 80mg 隔週投与が承認されている。

以上より、CD においても 40mg 隔週投与から 80mg 隔週投与への増量は有用と考える。

機構は、以下のように考える。

申請者は、本薬による効果が一度は得られたにも拘わらず、その後効果が不十分となった際の増量について、国内外の臨床試験成績に基づき、40mg 毎週投与時と 80mg 隔週投与時のいずれでも増量効果は認められ、安全性にも大きな差異は認められないと説明している。しかし、海外寛解維持試験（M02-404 及び M02-433）成績に比べて国内寛解維持試験（M06-837）の増量後の有効性は低い傾向にあり、80mg 隔週投与で 40mg 毎週投与と同程度の有効性が得られるかは現時点で不明であると考ええる。さらに、CD 患者に対する本薬 80mg 隔週投与時の有効性を明確に示した試験成績は国内外に認められず、一方で 40mg 毎週投与については国内 CD 患者に対する投与経験がないため、いずれの用法・用量が国内 CD 患者に対する増量方法として適切であるのか、提示されたデータから判断することは困難と考える。

したがって、投与開始 4 週目までに一度は効果が認められ、その後効果不十分となった患者に対しては、本薬の増量による効果が不明である現段階では、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えるが、本薬の増量の要否については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

③ 効果不十分な場合の投与継続の判断時期について

国内外の臨床試験における投与 4 週時のノンレスポonderーに対し、投与 12 週時まで本薬を継続投与した場合の有効性の傾向を確認するため、以下の検討を行った。

海外寛解維持試験 (M02-404) で投与 4 週時ノンレスポonderーであった患者における、投与 6 週以降 12 週時までの有効性の結果を表 48 に示した。

<表 48 海外寛解維持試験 (M02-404) の投与 4 週時ノンレスポonderーにおける投与初期の有効性>

有効性評価項目	評価時点	プラセボ群	40mg隔週群	40mg毎週群
寛解率	6 週時	11.0% (10/91例)	6.8% (6/88例)	10.0% (10/100例)
	8 週時	11.0% (10/91例)	25.0% (22/88例)	14.0% (14/100例)
	12 週時	11.0% (10/91例)	13.6% (12/88例)	16.0% (16/100例)
CR-100 ^{a)}	6 週時	19.8% (18/91 例)	13.6% (12/88 例)	24.0% (24/100 例)
	8 週時	20.9% (19/91 例)	26.1% (23/88 例)	32.0% (32/100 例)
	12 週時	15.4% (14/91 例)	27.3% (24/88 例)	30.0% (30/100 例)
CR-70 ^{b)}	6 週時	31.9% (29/91 例)	30.7% (27/88 例)	34.0% (34/100 例)
	8 週時	27.5% (25/91 例)	44.3% (39/88 例)	41.0% (41/100 例)
	12 週時	29.7% (27/91 例)	40.9% (36/88 例)	44.0% (44/100 例)

^{a)} CDAI スコアのベースラインからの減少が 100 以上であった患者の割合

^{b)} CDAI スコアのベースラインからの減少が 70 以上であった患者の割合

また、国内臨床試験 (M04-729 及び M06-837) における投与 4 週時ノンレスポonderーに対する投与 6 週以降 12 週時までの有効性の結果を表 49 に示した。

<表 49 国内臨床試験 (M04-729 及び M06-837) の 4 週時ノンレスポonderーにおける投与初期の有効性>

有効性評価項目	評価時点	80/40mg+40mg隔週群 ^{a)}	160/80mg+40mg隔週群 ^{a)}
寛解率	6 週時 ^{b)}	8.3% (1/12例)	0.0% (0/9例)
	8 週時 ^{b)}	8.3% (1/12例)	0.0% (0/9例)
	8 週時 ^{c),d)}	9.1% (1/11例)	0.0% (0/7例)
	12 週時 ^{c),d)}	18.2% (2/11例)	0.0% (0/7例)
CR-100	6 週時 ^{b)}	8.3% (1/12 例)	0.0% (0/9 例)
	8 週時 ^{b)}	16.7% (2/12 例)	0.0% (0/9 例)
	8 週時 ^{c),d)}	18.2% (2/11 例)	0.0% (0/7 例)
	12 週時 ^{c),d)}	18.2% (2/11 例)	0.0% (0/7 例)
CR-70	6 週時 ^{b)}	33.3% (4/12 例)	11.1% (1/9 例)
	8 週時 ^{b)}	41.7% (5/12 例)	33.3% (3/9 例)
	8 週時 ^{c),d)}	45.5% (5/11 例)	42.9% (3/7 例)
	12 週時 ^{c),d)}	36.4% (4/11 例)	42.9% (3/7 例)

^{a)} 投与開始時及び 2 週時に 80/40mg 又は 160/80mg が、投与 4 及び 6 週時に 40mg が投与され、投与 8 週時以降、国内寛解維持試験 (M06-837) に移行した

^{b)} 欠測例は非寛解例として扱った

^{c)} 国内寛解維持試験 (M06-837) の非盲検投与例における投与 0 又は 4 週時に相当

^{d)} 国内寛解導入試験 (M04-729) の 4 週時ノンレスポonderーのうち、160/80mg+40mg 隔週群で投与 8 週時までに治験中止した 1 例、国内寛解維持試験 (M06-837) 試験に移行しなかった 160/80mg+40mg 隔週群の 1 例及び 80/40mg+40mg 隔週群の 1 例は分母から除外されている

機構は、投与開始初期の本薬に対する反応性から、その後の継続投与の要否の判断が可能となる時期について、以下のように考える。

国内外の臨床試験ともに、投与継続することにより CR-100 及び CR-70 が改善傾向にあることは示唆されるものの、寛解率については、海外臨床試験ではプラセボ群と大きな差異はなく、国内臨床試験では 80/40mg+40mg 隔週群で寛解例が 2 例認められたものの、160/80mg+40mg 隔週群では寛解例は認められなかった (表 49)。以上より、投与 4 週時にノンレスポonderーであった患者に本薬を継続投与した際の本薬の有効性については明確に示されていないと考える。なお、投与 4 週時点で改善が認められない場合に、その時点

で本薬の投与量を増量した試験成績は得られていないため、その効果も不明である。

以上より、本薬を初回 160mg、2 週後に 80mg 投与した後、投与 4 週時点で改善が認められない場合には、本薬の投与を継続しても十分な効果が得られない可能性があり、また、本薬の寛解維持効果は投与 4 週時レスポナーに対して確認されていることから、維持療法へ移行する際には、投与 4 週時に臨床症状から効果の有無を評価して本薬の投与継続の可否について検討し、本薬の効果が認められない患者に漫然と継続投与することのないよう注意喚起する必要があると考える。

本薬の効果が不十分な場合の投与継続の可否の判断時期については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

3) 自己投与について

機構は、本邦においても RA 及び乾癬に対しては本薬の自己投与が可能とされていることから、CD 治療における本薬の自己投与時の安全性について説明するよう申請者に求めた。申請者は、以下のように説明した。

国内寛解維持試験 (M06-837) では、投与 52 週以降の継続投与において自己投与を選択可能としており、52 週以降継続例のうち 33.3% (18/54 例) (平均年齢 32.6 歳：19～53 歳) が自己投与を実施した。自己投与集団における自己投与前後の安全性の結果を表 50 に示した。

<表 50 国内寛解維持試験 (M06-837) 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：先行試験開始後約 2.7 年*カットオフデータ) >

	自己投与前 (18 例)		自己投与後 (18 例)	
	発現率	例数	発現率	例数
全有害事象	100.0%	18	94.4%	17
重篤な有害事象	11.1%	2	16.7%	3
中止に至った有害事象	0.0%	0	16.7%	3
感染症	88.9%	16	77.8%	14
注射部位反応	27.8%	5	0.0%	0
肝機能障害	11.1%	2	0.0%	0
アレルギー反応	5.6%	1	0.0%	0

自己投与開始後に、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象として「クローン病 (悪化)」2 例及び「腸管閉塞」1 例が認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

また、現在実施中の RA を対象とした使用成績調査 (全例調査) において、2009 年 12 月末時点で調査票を回収した 3,000 例における自己投与施行状況は、医師投与から自己投与へ移行した患者の割合は 4.3% (130/3,000 例)、本調査組入れ時より自己投与を行っている患者の割合 (RA の臨床試験からの継続投与例) は 1.2% (37/3,000 例) であった。自己投与の手技上の問題及び安全性上の問題等により自己投与から医師投与に戻った症例、医師投与と自己投与を繰り返し変更している患者は認められなかった。投与方法別の有害事象の発現率を表 51 に示す。医師投与から自己投与に移行又は自己投与のみの患者数は限られているが、医師投与のみで使用された場合と比べて有害事象の発現率に大きな差は認められないと考える。また、自己投与を行った患者において、発現率が高い有害事象は認めら

*新薬承認情報提供時に置き換え

れなかった。

<表 51 RA 患者を対象とした全例調査において収集された副作用の投与方法別発現率 (2009 年 12 月末時点) >

	医師投与のみ (2,833 例)		医師投与から自己投与に移行 (130 例)		自己投与のみ (37 例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
副作用	27.4%	777	25.4%	33	21.6%	8
重篤な副作用	4.2%	118	3.1%	4	5.4%	2

なお、自己投与の実施に際しては、既に本邦において承認されているRA及び乾癬と同様に医療機関及び患者に対する資材等を作成し、十分な注意喚起を行う予定である。

機構は、国内寛解維持試験 (M06-837) における自己投与例から得られた情報及び RA 等の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、CD 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、CD 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) 小児に対する開発について

海外では小児 CD に対する開発も行われていることから、機構は、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。

申請者は、以下のように回答した。

海外では、中等症又は重症の小児 CD 患者 (6 歳以上 18 歳未満) を対象とした臨床試験が 2 試験 (M06-806 及び M06-807) 実施されている。これらの試験は、米国で CD が承認された際に承認条件が付与されたことに伴う市販後臨床試験 (Post-Marketing Commitment) として、また EU の小児開発計画 (Pediatric Investigational Plan) の一環として実施されている。M06-806 試験は、非盲検下で寛解導入を行い、4 週後以降の維持期において、二重盲検下で 2 用量の比較を行う 52 週間の試験であり、2011 年 10 月 1 日現在 192 例が登録され、2012 年 12 月中に終了予定である。M06-807 試験は、M06-806 試験の継続投与試験であり、試験期間は 104 週間で、2012 年 12 月に終了予定である。

一方、本邦においては、小児 CD 患者数は極めて少ないことから、医療現場におけるニーズ、海外で実施中の臨床試験の結果等を踏まえて、国内開発の可能性を検討する予定である。

機構は、CD の好発年齢は若年であり、小児における発症も認められることから、製造販売後調査等において小児 CD 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い、本邦においても本薬の小児 CD 患者に対する開発について検討することが望ましいと考える。また、本薬投与時の小児及び若年者に対する悪性腫瘍のリスクに関して特に注意喚起がなされていることから (「(4) 安全性について 4) 特に注意が必要な有害事象について ② 小児及び若年成人における悪性腫瘍の発現リスクについて」の項参照)、海外で実施されている小児 CD 患者を対象とした臨床試験成績等の十分な検討も重要と考える。

(8) 製造販売後調査について

機構は、製造販売後調査の計画について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

CD は特定疾患に指定されており、臨床実態として、複雑な病態に対応できる経験豊富な専門医が診療にあたっている状況である。また、本薬と同様の抗 TNF α 抗体である IFX は、感染症対策が適切に行える施設で消化器専門医により使用されていることから、本薬も同様に使用されることを想定している。したがって、製造販売後には、これらの医療機関、医師に対して本薬の安全性情報を提供することにより本薬の適正使用を推進することを予定している。一方で、臨床試験成績等から、CD 患者における本薬の安全性プロファイルと海外 CD 患者並びに国内 RA 及び乾癬患者の安全性プロファイルとの間に明らかな差異はないことを確認していることから、既承認疾患と同様な安全管理によりリスク管理が可能と考えている。そのため、本薬の CD への適用に際しては、本薬が使用される総ての患者を対象とした製造販売後調査が必要とは考えておらず、CD 治療における生物学的製剤の使用経験がある、或いは CD の診療経験が豊富な医師に限定し、これらの要件を満たす施設にて実施することを計画している。

以上を踏まえ、表 52 に示すように、承認直後には市販直後調査と並行して、上記要件を満たす医師及び施設のもとで、調査開始後 1 年間に本薬が投与された症例を可能な限り登録する使用成績調査の実施を予定している。

なお、重点調査項目は、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、間質性肺炎とする。

<表 52 使用成績調査実施計画書骨子(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
調査実施期間	約 2 年間（患者登録期間 1 年間）
予定症例数	調査開始後 1 年間に本薬を投与された症例
予定施設数	約 250 施設
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 CD 患者
観察期間	1 症例あたりの評価期間は 24 週間
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・患者情報（合併症、既往歴等） ・CD 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 ・全般改善度（著効、有効、無効、悪化、判定不能の 5 段階） ・有害事象の有無 ・結核及び重篤な呼吸器疾患の発現（画像診断法） ・投与中止の場合は中止理由 ・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

機構は、以下のように考える。

CD 患者を対象とした海外臨床試験、及び既承認の効能・効果に対する本薬使用時に認められている有害事象と比べて、国内 CD 患者に特異な有害事象が認められる傾向は現時点では認められなかったものの（「(4) 安全性について」の項参照）、国内 CD 患者に本薬投与時の安全性情報は限られていること、本薬は維持療法を目的とした長期間の使用が想定されることから、可能な限り多くの症例についての情報を集積するとともに、長期間の調査を

行うことが望ましいと考える。

また、申請者が提示している調査項目の他、以下の点についても、調査が必要と考えるが、製造販売後調査の調査期間、調査項目及び目標症例数等については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

- ・ ステロイド併用例における、投与量の推移（ステロイド離脱率）の検討
- ・ 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
- ・ 内視鏡検査が施行された場合は、内視鏡所見
- ・ 寛解後の休薬及び休薬後の再燃等についての情報

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

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

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：試験番号 M04-729、5.3.5.4-1：試験番号 M06-837）に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないと機構は判断した。

IV. 総合評価

提出された資料から、機構は、既存治療に効果不十分の中等症から重症の活動期 CD 患者に対する本薬の有効性は期待できると考えられ、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また、機構は、以下の点については、さらに検討が必要と考える。

- ・ 審査方針について
- ・ 有効性について
- ・ 安全性について
- ・ 効能・効果について
- ・ 用法・用量について
- ・ 製造販売後調査について

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

審査報告 (2)

平成 22 年 7 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 21 年 9 月 29 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 20 達第 8 号) の規定により、指名した。

(1) 審査方針について

機構は、国内外の臨床試験に組み入れられた患者の背景について、経腸栄養療法の併用の有無等、一部に差異は認められるものの、「審査報告 (1) 4. 臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要 <審査の概略> (2) 審査方針について」の項に示した理由から、国内外の試験成績を比較、評価する上で大きな支障を来すことはないと考え、CD 患者における疾患の診断基準や主な薬物療法について国内外で大きな差異はないと考え、国内外の臨床試験で本薬の薬物動態に大きな差異は認められていないことから、本邦における CD の患者数は限られており大規模な検証試験の実施は困難であることも考慮すると、本申請に際し海外臨床試験成績を利用してデータパッケージを構成したことは受入れ可能と考えた。

ただし、海外寛解導入試験 (M02-403 及び M04-691) と国内寛解導入試験 (M04-729) とでは IFX 治療歴による組入れ基準が異なっていたことから、国内外の寛解導入試験を比較検討する上では IFX の治療歴の有無を考慮して評価を行うこととした。

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

(2) 有効性について

寛解導入効果については、IFX の治療歴のない患者を対象とした海外寛解導入試験 (M02-403) 及び IFX の効果が減弱した又は IFX に忍容性のない患者を対象とした海外寛解導入試験 (M04-691) において、主要評価項目である投与 4 週時の寛解率について、各試験ともプラセボ群に対する 160/80mg 群の優越性が認められた。また、国内寛解導入試験 (M04-729) の IFX の治療歴の有無別で層別したサブグループにおける投与 4 週時の寛解率において、それぞれ各海外寛解導入試験成績とほぼ同様の傾向が認められた。以上より、機構は、本邦においても、海外寛解導入試験 (M02-403 及び M04-691) と同様に、既存治療で効果不十分な中等症から重症の活動期 CD 患者に対する本薬 160/80mg 群の寛解導入効果は期待できると考えた。

寛解維持効果については、海外寛解維持試験 (M02-404) の主要評価項目である投与 26 及

び 56 週時の寛解率について、40mg 隔週群及び 40mg 毎週群のいずれもプラセボ群に対する優越性が示された。また、評価時点は若干異なるものの、国内寛解維持試験（M06-837）における投与 20 又は 24 週時（本薬投与開始から 24 又は 28 週時）及び投与 52 週時（本薬投与開始から 56 週時）の寛解率について、海外寛解維持試験（M02-404）の 26 及び 56 週時の寛解率と大きな差異は認められなかった。以上より、機構は、本邦においても、海外寛解維持試験（M02-404）と同様に、本薬投与 4 週時レスポnderに対する本薬 40mg 隔週投与時の寛解維持効果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、その他に以下の意見が出された。

- ・ IFX 治療歴のある患者において、Human Anti-Chimeric Antibody（以下、「HACA」）の発現の有無と本薬の有効性との関連について確認しておくことが望ましいと考える。
- ・ 国内外の寛解維持試験（M02-404 及び M06-837）における有効性の解析対象は投与 4 週時レスポnderであるが、4 週時点で寛解に至っていた患者と寛解に至っていなかった患者に層別した際の有効性について確認し、寛解導入に至った患者が対象とされた海外寛解維持試験（M02-433）の結果と比較しておくべきと考える。
- ・ 寛解維持効果について、海外寛解維持試験（M02-404）においてプラセボ群に対する本薬 40mg 隔週群の優越性は検証されており、国内寛解維持試験（M06-837）においても同様な結果は得られているものの、実際に 52 週間の寛解維持効果が得られているのは、4 週時レスポnderのうち 4 割程度（投与 52 週時の寛解率として 38.1%（8/21 例））に留まるところを情報提供すべきと考える。

以上の専門委員の意見を踏まえ、機構は、追加で以下の 1) 及び 2) について検討を行った。

1) IFX 治療歴のある患者における HACA の発現と本薬の有効性との関連について

IFX の効果が減弱した又は IFX に忍容性のない患者を対象とした海外寛解導入試験（M04-691）について、HACA の発現の有無で層別したときの投与 4 週時の寛解率を表 53 に示した。

<表 53 海外寛解導入試験（M04-691）における HACA の発現別の投与 4 週時寛解率>

	プラセボ群 (163 例)	160/80mg 群 (156 例)
HACA 陽性	3.4% (2/58 例)	20.8% (10/48 例)
HACA 陰性	10.1% (10/99 例)	20.6% (21/102 例)
不明	0.0% (0/6 例)	50.0% (3/6 例)

機構は、表 53 より HACA の発現の有無が本薬の有効性に大きな影響を与える傾向はないことを確認した。一方、国内寛解導入試験（M04-729）にも IFX の治療歴のある患者が組み入れられていたが、HACA の発現に関する情報を把握していなかったため国内患者における検討はできなかったことから、製造販売後調査において、IFX の治療歴のある患者における HACA の発現状況を可能な限り把握し、HACA の発現の有無と本薬の有効性との関連について検討できるようにすることが望ましいと考えた（「(6) 製造販売後調査等について」の項参照）。

2) 投与4週時寛解例における寛解維持効果について

国内外の寛解維持試験（M02-404 及び M06-837）において、投与4週時レスポナーのうち、寛解例と非寛解例に層別した際の寛解維持効果について、表54に示した。

<表54 国内外の寛解維持試験の投与4週時レスポナーのうち寛解例と非寛解例における寛解維持効果>

試験	評価時点	投与4週時 寛解導入の有無	プラセボ群	40mg隔週群	40mg毎週群
海外寛解維持試験 (M02-404)	26週時 ^{a)}	寛解	30.6% (22/72例)	49.4% (40/81例)	59.0% (36/61例)
		非寛解	7.1% (7/98例)	30.8% (28/91例)	38.5% (37/96例)
	56週時 ^{a)}	寛解	15.3% (11/72例)	42.0% (34/81例)	52.5% (32/61例)
		非寛解	9.2% (9/98例)	30.8% (28/91例)	34.4% (33/96例)
国内寛解維持試験 (M06-837)	24週時 ^{b)}	寛解	33.3% (3/9例)	62.5% (5/8例)	
		非寛解	7.7% (1/13例)	15.4% (2/13例)	
	52週時 ^{b)}	寛解	11.1% (1/9例)	62.5% (5/8例)	
		非寛解	7.7% (1/13例)	23.1% (3/13例)	

^{a)} 非盲検下での寛解導入期（4週間）、その後の二重盲検期での維持投与期（22週間及び52週間）を併せた期間

^{b)} 国内寛解導入試験（M04-729）で本薬の投与が開始されてから28週時及び56週時に相当

機構は、国内外の寛解維持試験（M02-404 及び M06-837）のいずれの時点においても、投与4週時点非寛解例と比べて寛解例で寛解維持効果が高い傾向にあるものの、いずれの患者もプラセボ群に比べて本薬群で寛解維持効果が高い傾向にあること、また、検討された例数は少ないものの、海外寛解維持試験（M02-433）（「審査報告（1）4. 臨床に関する資料（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）海外寛解維持試験（M02-433）」の項参照）と比べて遜色ない成績が得られていることを確認した。

以上の追加の検討結果も踏まえ、機構は、既存治療で効果不十分な中等症から重症の活動期CD患者に対する本薬の寛解導入効果及び寛解維持効果は認められると判断した。

また、国内外の寛解維持試験（M02-404 及び M06-837）における投与1年後の寛解維持率を添付文書に記載し、資材等も用いて本薬の有効性について適切な情報提供を行う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。

(3) 安全性について

機構は、国内寛解導入試験（M04-729）及び国内寛解維持試験（M06-837）で認められた有害事象について、CD患者を対象とした海外臨床試験及び本薬の既承認の効能・効果に対する国内臨床試験で発現した有害事象と比較検討した。その結果、国内外において認められた有害事象及びその頻度に特段の差は認められず、また他効能に対する臨床試験成績と比較しても、CDの悪化等の原疾患に係る有害事象を除いて特異な事象及び傾向は認められなかった。また、1年を超えて投与しても有害事象の発現率が高くなる傾向、又は新たな有害事象が発現する傾向は特に認められなかったことを確認した。したがって、本薬の使用に際しては、他疾患への適用時と同様に十分注意を払い、同様な安全対策を講じることにより、CDに対しても忍容可能であると考えた。しかし、国内CD患者に対する本薬投与時の安全性情報は限られていること、本薬は維持療法を目的とした長期間の使用が想定されることから、長期間の製造販売後調査を行い安全性等を確認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、その他に以下の意見が出された。

- ・ プラセボ群に比べて本薬群で全体的に鼻咽頭炎、尿路感染等の感染症の発現が若干高い傾向にあること、最近、抗 TNF α 抗体製剤の使用による小児及び若年成人での悪性リンパ腫等発現リスクの上昇に関する懸念が指摘されていること（平成 22 年 4 月 27 日 薬食安発 0427 第 1 号）、少数例ではあるが国内寛解維持試験（M06-837）における投与 4 週時レスポナーで維持投与中に効果不十分又は再燃のため非盲検下投与へ移行した患者について、全例で有害事象が出現し、重篤な有害事象の発現率も 41.2%に及ぶこと（表 23）も踏まえ、製造販売後調査では長期に亘る情報収集が必要と考える。

機構は、他疾患への適用時と同様の安全対策を講じることにより CD における使用は忍容可能であると判断するが、上記の専門委員の意見も踏まえ、長期間の製造販売後調査を実施し安全性を確認することが必要であると判断した（製造販売後調査については「(6) 製造販売後調査等について」の項参照）。

(4) 効能・効果について

機構は、国内外の寛解導入及び寛解維持試験成績より、中等症から重症の活動期 CD 患者に対する本薬の寛解導入及び寛解維持効果は認められ、本邦においても有効性は期待できると考えた。また、本薬の投与対象としては、国内外の寛解導入試験で対象とされた患者背景に基づき、経腸栄養療法、ステロイド、AZA 等の免疫抑制剤等の既存治療で効果不十分な CD 患者とすべきと考え、また、投与 1 年後の寛解維持率が 4 週時レスポナーの約 40%程度に留まること、本薬を含む抗 TNF α 抗体製剤では重篤な副作用の発現が知られていることから、寛解維持投与は漫然と行わない旨の注意喚起をすることが適切であると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員から支持されたため、本薬の【効能・効果】及び<効能・効果に関連する使用上の注意>を以下のようにすることが適切であると判断し、申請者に変更を求めたところ、適切に対応がなされたため、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）

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- ・ 過去の治療において、栄養療法、他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤、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。なお、寛解維持投与は漫然と行わず経過を観察しながら行うこと。

(5) 用法・用量について

1) 投与初期（投与 2 週時まで）について

機構は、海外寛解導入試験（M02-403 及び M04-691）において、プラセボ群に対する

160/80mg 群の優越性が認められ、国内寛解導入試験（M04-729）でも同様の傾向であったこと、国内外の寛解導入試験において、各群の有害事象の発現状況に特段の差異は認められず、160/80mg 群の安全性は許容可能と考えられることから、本邦における本薬の寛解導入時の用法・用量を、初回投与量 160mg、初回投与 2 週後に 80mg をそれぞれ皮下投与とすることに問題はないと考えた。

なお、用法・用量の選択肢として、初回投与量である 160mg を 80mg ずつに分けて 2 日間で分割投与する方法も提示されているが、当該用法・用量の根拠はシミュレーションのみであり臨床試験成績は得られていないことから、用法・用量として明記するための根拠としては不十分であると考えた。

2) 投与 4 週以降について

機構は、海外寛解維持試験（M02-404）において、40mg 隔週群及び 40mg 毎週群のいずれもプラセボ群に対する優越性が示され、一方、40mg 隔週群及び 40mg 毎週群の群間差はいずれの評価時点においても大きくなかったこと、また、国内寛解維持試験（M06-837）における 40mg 隔週群の投与 52 週時の寛解率は海外寛解維持試験（M02-404）と同様であり、安全性にも大きな差異は認められなかったことから、投与 4 週以降の用法・用量を、本薬 40mg を 2 週に 1 回皮下投与とすることに特段問題はないと考えた。ただし、寛解維持効果については国内外の臨床試験ともに投与 4 週時レスポンドーに対して検討されており、投与 4 週時にノンレスポンドーであった患者に本薬を継続投与した際の本薬の有効性は示されていないため、投与 4 週時に臨床症状等から効果の有無を評価し、本薬の効果が認められない患者に漫然と継続投与することのないよう注意喚起する必要があると考えた。

3) 40mg 隔週投与で効果不十分な患者に対する増量について

申請時用法・用量には、「効果不十分な場合、1 回 80mg まで増量できる。」との規定がなされている。機構は、本薬による効果が一度は得られたにもかかわらず、その後効果が不十分となった患者への増量について、海外寛解維持試験（M02-404 及び M02-433）の 40mg 毎週投与時の成績に比べて国内寛解維持試験（M06-837）の 80mg 隔週投与時の有効性は低い傾向にあったことから、80mg 隔週投与で 40mg 毎週投与と同程度の有効性が得られるかは現時点で不明であると考えた。また、CD 患者に対する本薬 80mg 隔週投与時の有効性を明確に示した試験成績は国内外に認められず、一方で 40mg 毎週投与については国内 CD 患者に対する投与経験がないため、提示された試験成績から増量方法の適切性を判断することは困難と考えた。したがって、本薬の増量による効果が不明である現段階では、投与開始 4 週目までに一度は効果が認められたものの、その後、効果不十分となった患者に対しては、他の治療方法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) の機構の判断に対し、初回投与量である 160mg を 80mg ずつに分けて 2 日間で分割投与する方法に関して専門委員から以下の意見が出されたが、その他の機構の判断は専門委員から支持された。

- ・当該用法・用量の設定根拠となる臨床試験成績は得られていないものの、1日に4回の皮下投与は患者の負担となるため、製造販売後調査で80mg 2日間分割投与による有効性及び安全性を確認することで許容できる可能性があるのではないか。
- ・当該用法・用量の設定根拠はシミュレーションのみであり、患者の負担も投与初日のみであるため、機構の判断は妥当と考える。なお、患者の負担の軽減のためには本薬の80mg製剤の開発を急ぐべきと考える。

機構は、以上の専門委員の意見を踏まえ、初回投与量について、2日間分割投与による臨床試験成績は国内外を通じて得られていないことから、用法・用量として明記するだけの根拠は不十分と判断した。また、機構は、80mg製剤の開発を可能な限り早期に行うよう申請者に伝えたところ、本薬の80mg製剤の開発を現在検討中であるとの回答が提出された。

以上から、本薬の【用法・用量】及び<用法・用量に関連する使用上の注意>を以下のようにするのが適切であると考え、申請者に変更を求めたところ、適切に対応がなされたため、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>

- ・クローン病において、本剤による治療反応は、通常投与開始から4週以内に得られる。4週時点で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、また、寛解維持投与中に効果不十分となった場合は、本剤の継続投与の必要性を検討し、他の治療法への切替を考慮すること。

(6) 製造販売後調査等について

機構は、国内CD患者に対する本薬投与時の安全性情報は限られていること、本薬は維持療法の目的で長期間の使用が想定されることから、長期間の調査を行うことが望ましいと考えた。また、申請者が提示している調査項目の他、以下の点についても、調査が必要と考えた。

- 1) ステロイド併用例における、ステロイド投与量の推移（ステロイド離脱率）の検討
- 2) AAAが測定された場合には、安全性及び有効性との関連性
- 3) 内視鏡検査が施行された場合は、内視鏡所見
- 4) 自己投与例の安全性
- 5) 寛解後の休薬及び休薬後の再燃等についての情報

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CD患者数は少なく、国内CD患者に対する現時点の安全性及び有効性に関する情報は限られていることから、全例調査を実施することが適切と考える。

- ・ 本薬長期投与時の悪性腫瘍や重篤な感染症等の発現状況も検討できるよう、長期間の製造販売後調査が必要と考える。
- ・ RA 等の本邦既承認の他疾患と CD とでは病態や患者の年齢等が異なるため、CD 患者における情報収集は重要と考える。
- ・ 本薬長期投与時の AAA の発現状況と本薬の有効性及び安全性との関連性を検討することは重要と考える。

機構は、上記の点を踏まえた製造販売後調査の実施計画書骨子（案）を提出するよう申請者に求めたところ、表 55 に示した特定使用成績調査（全例調査）の実施計画骨子（案）が提出され、また、主に本薬長期投与時の安全性を検討する特定使用成績調査を 300 例程度で別途計画するとの回答が提出されたため、機構は、これを了承した。

<表 55 特定使用成績調査実施計画書骨子（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
調査実施期間	約 2 年間（患者登録期間 1 年間）
予定症例数	全例（患者登録期間 1 年間で組み入れられる予定の症例数として約 800 例）
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 CD 患者
観察期間	1 症例あたりの評価期間は 24 週間
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 患者情報（合併症、既往歴等） ・ CD 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 ・ CDAI スコアによる改善度（投与開始時、4、8 及び 24 週時、又は投与中止時） ・ 全般改善度（著効、有効、無効、悪化、判定不能の 5 段階） ・ 内視鏡所見 ・ 有害事象の有無 ・ 結核及び重篤な呼吸器疾患の発現（画像診断法） ・ 投与中止の場合は中止理由 ・ AAA（測定された場合に情報を収集する） ・ 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

III. 審査報告 (1) の訂正事項

審査報告 (1) 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
28	表 28	IFX の効果が減弱した患者 ^{o)} ： プラセボ群 <u>8.0%</u> (7/87 例) 160/80mg 群 <u>19.5%</u> (15/77 例)	IFX の効果が減弱した患者 ^{o)} ： プラセボ群 <u>8.2%</u> (7/85 例) 160/80mg 群 <u>20.0%</u> (15/75 例) (下線部変更)
28	19	IFX に対する忍容性、効果の基準を満たさなかった <u>10</u> 例（プラセボ群 4 例及び 160/80mg 群 <u>6</u> 例）を有効性解析対象集団から除外した 309 例における投与 4 週時の寛解率はプラセボ群で 7.5% (12/159 例)、160/80mg 群で <u>21.3%</u> (32/150 例) ¹³ であり、	IFX に対する忍容性、効果の基準を満たさなかった <u>9</u> 例（プラセボ群 4 例及び 160/80mg 群 <u>5</u> 例）を有効性解析対象集団から除外した <u>310</u> 例における投与 4 週時の寛解率はプラセボ群で 7.5% (12/159 例)、160/80mg 群で <u>21.9%</u> (33/151 例) ¹³ であり、 (下線部変更、追記)

IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、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。現在、本薬は RA 及び乾癬の効能に対する再審査期間中であることから、追加する効能・効果、用法・用量に対する再審査期間は、RA に対する再審査期間の残余期間（平成 28 年 4 月 15 日まで）とすることが適当と判断する。

- [効能・効果] 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
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）
（本申請の後、点線部の内容が追加承認された）
- [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。
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）
（本申請の後、点線部の内容が追加承認された）
- [承認条件] 関節リウマチ
1) 製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
2) 大規模な製造販売後調査を実施し、本剤の安全性について十分に検討するとともに、長期投与時の安全性、感染症等の発現について検討すること。
3) 本剤の有効性（関節破壊の進展防止に関する評価を含む）及び安全性等を確認するため、適切な対照群をおいた長期（1 年以上）にわたる二重

盲検比較臨床試験を製造販売後に実施すること。

尋常性乾癬及び関節症性乾癬

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

クローン病

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

(下線部追加)

(本申請の後、点線部の承認条件が追加で付された)