

審議結果報告書

平成 22 年 9 月 2 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 10 月 28 日

[審 議 結 果]

平成 22 年 8 月 26 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]

強直性脊椎炎

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告書

平成 22 年 8 月 9 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

| | |
|-----------|--|
| [販 売 名] | ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.8 mL |
| [一 般 名] | アダリムマブ（遺伝子組換え） |
| [申 請 者 名] | アボット ジャパン株式会社 |
| [申請年月日] | 平成 21 年 10 月 28 日 |
| [剤型・含量] | 1 シリンジ 0.8 mL 中にアダリムマブ（遺伝子組換え）40 mg を含有する注射剤 |
| [申請区分] | 医療用医薬品（4）新効能医薬品 |
| [特記事項] | 優先審査（薬食審査発 0115 第 3 号、平成 22 年 1 月 15 日付厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知） |
| [審査担当部] | 新薬審査第四部 |

審査結果

平成 22 年 8 月 9 日

[販 売 名] ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.8 mL
[一 般 名] アダリムマブ (遺伝子組換え)
[申 請 者 名] アボット ジャパン株式会社
[申請年月日] 平成 21 年 10 月 28 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強直性脊椎炎に対する本剤の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、本剤では感染症等の重篤な副作用が発現することが考えられるため、本剤投与前に患者の症状等を十分に観察し、リスク・ベネフィットを判断した上で投与する必要があると考える。また、国内での臨床試験成績は極めて限られたものであることから、製造販売後には全症例を対象に使用成績調査を実施し、強直性脊椎炎患者における安全性についてさらに検討する必要があると考える。

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

[効能・効果] 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

(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。

(下線部追加)

* 点線部については、製造販売承認事項一部変更承認 (平成 22 年 1 月 20 日) に伴い、追記された。

[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。

強直性脊椎炎

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

(下線部追加)

審査報告 (1)

平成 22 年 7 月 7 日

I. 申請品目

| | |
|------------|---|
| [販 売 名] | ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.8 mL |
| [一 般 名] | アダリムマブ (遺伝子組換え) |
| [申 請 者 名] | アボット ジャパン株式会社 |
| [申請年月日] | 平成 21 年 10 月 28 日 |
| [剤型・含量] | 1 シリンジ 0.8 mL 中にアダリムマブ (遺伝子組換え) 40 mg を含有する注射剤 |
| [申請時効能・効果] | 関節リウマチ (既存治療で効果不十分な場合に限る) <u>強直性脊椎炎 (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] | <u>関節リウマチ</u> 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。 |
|------------|--|

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。

(下線部追加)

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本剤の有効成分であるアダリムマブ (遺伝子組換え) (本薬) は、Knoll 社によりファージディスプレイ法を用いて作製された、ヒトの腫瘍壊死因子 (Tumor Necrosis Factor、TNF) α に対し高い親和性と選択性を有する IgG1 サブクラスのヒト型抗ヒト TNF α モノクローナル抗体である。

本邦において、本剤は 2008 年 4 月に関節リウマチ (RA)、2010 年 1 月に尋常性乾癬及び関節症性乾癬に係る効能・効果で承認されている。

強直性脊椎炎 (Ankylosing Spondylitis、以下「AS」) は、脊椎と仙腸関節を主な病変部位とする慢性炎症性疾患であり、病変部位では靭帯と骨の付着部位に炎症が起こり、疼痛、腫脹、運動制限等がみられ、重症例では組織の石灰化や骨化を来し、脊椎強直に至る。本邦における患者数は数千人程度と推定されている。薬物療法としては、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) を主体とする治療が行われているが、NSAIDs 不応例や脊椎の可動性等に対する有効な薬物療法は確立されていない。AS の病因は解明されていないが、病態生理には免疫介在性炎症が関与すると考えられており、TNF α が主要な役割を果たすことが示唆されていることから、AS に対する本剤の開発が進められた。

海外においては、本剤の AS に対する臨床開発は 2004 年より開始され、2006 年 6 月に EU で承認され

て以降、2010年5月現在、74カ国で承認されている。

本邦においては、本剤のASに対する臨床開発は2008年11月より開始され、今般、国内臨床試験成績等から有効性及び安全性が確認されたとして、適応拡大に係る承認事項一部変更承認申請が行われた。

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

なお、本申請については、疾患の重篤性及び医療上の必要性を鑑み、優先審査の対象とする旨厚生労働省から通知が発出されている（薬食審査発0115第3号、平成22年1月15日付厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）。また本剤の類薬として、レミケード点滴静注用100（一般名インフリキシマブ（遺伝子組換え））が2010年4月にASに対する適応で承認されている。

2. 非臨床に関する資料

本申請は新効能を追加するものではあるが、ASに対する適当な動物病態モデルが存在しないことから、新たな薬理試験成績は提出されていない。

3. 臨床に関する資料

(i) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の薬物動態に関する資料として、日本人AS患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（M10-239 <5.3.5.2-1、5.3.5.2-3>）、及び外国人AS患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（M03-607 <5.3.3.2-1>）における薬物動態の検討結果が提出された。血清中本薬濃度及び抗アダリムマブ抗体（以下、AAA）は、いずれもELISA法により定量された（血清中本薬濃度の定量下限：M10-239試験 <●●●●ng/mL>、M03-607試験 <●●●●ng/mL>）。なお、特に記載のない限り血清中本薬濃度は平均値±標準偏差で示されている。

(1) 国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2-1、5.3.5.2-3: M10-239<2008年3月～継続中>）

日本人AS患者（41例、15～59歳、63.8±13.0kg）を対象とした非盲検非対照試験において、本薬の薬物動態が検討された。用法・用量は、本剤40mgを隔週で皮下投与することとされ、投与16週時以降、ASAS（Assessment in Ankylosing Spondylitis）¹に達しない場合には80mg隔週投与に増量が可能とされ、増量した場合は試験期間中その用量を継続することとされた（増量例については、「(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要」の項を参照）。

本剤40mg隔週皮下投与を60週間継続したときの血清中本薬濃度の推移は表1のとおりであり、メトトレキサート（MTX）併用例における血清中トラフ濃度の平均値はMTX非併用例より高い値を示した。

¹ 症状軽減効果の評価指標であり、4つの構成項目（患者による疾患活動性評価、疼痛、機能、炎症）のうち3項目が20%以上かつVASで10mm以上改善し、残りの1項目も悪化をしていない症例の割合。

表1 日本人 AS 患者に本剤 40mg を隔週皮下投与したときの血清中本薬濃度

| | 0週 | 2週 | 4週 | 8週 | 12週 | 16週 | 20週 | 24週 | 36週 | 48週 | 60週 |
|---------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| MTX 非併用 | 0.00 ±0.00 (23) | 3.82 ±0.93 (22) | 4.71 ±2.39 (22) | 6.86 ±3.71 (22) | 8.03 ±4.87 (21) | 8.24 ±5.51 (21) | 8.58 ±5.80 (21) | 8.39 ±5.93 (21) | 11.31 ±5.50 (16) | 11.36 ±5.00 (16) | 10.84 ±5.86 (16) |
| MTX 併用 | 0.00 ±0.00 (15) | 3.99 ±1.26 (15) | 6.12 ±2.08 (15) | 7.93 ±3.40 (15) | 9.45 ±3.61 (15) | 10.63 ±4.32 (15) | 11.44 ±4.93 (15) | 11.93 ±5.32 (15) | 13.52 ±5.52 (15) | 13.96 ±5.31 (15) | 13.05 ±6.44 (15) |

平均値±標準偏差(μg/mL) (例数)

投与 60 週時までに AAA 陽性被験者は 41 例中 4 例 (9.8%) に認められ、いずれも MTX 非併用例 (4/25 例 : 16.0%) であった。AAA 陽性被験者の血清中本薬濃度は陰性被験者に比べて低く、そのトラフ値は投与期間中に少なくとも 1 度は定量下限値未満となった。

(2) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.3.2-1: M03-607<2004 年 1 月~2004 年 12 月>)

外国人 AS 患者 (315 例) を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検試験において、本剤 40mg を隔週で皮下投与したときの本薬の薬物動態が検討された。本剤群 (208 例、19~71 歳、82±18kg) における投与 12 及び 24 週目の本薬の血清中トラフ濃度は、MTX 併用例では、6.91±3.52μg/mL (18 例) 及び 8.61±3.72μg/mL (17 例)、MTX 非併用例では、6.42±4.24μg/mL (178 例) 及び 7.36±5.11μg/mL (170 例) であった。

投与 12 及び 24 週目において AAA が測定され、全体で AAA 陽性被験者は 8.3% (17/204 例) であり、MTX 非併用例では 8.6% (16/185 例)、MTX 併用例では 5.3% (1/19 例) であった。AAA 陽性被験者の血清中本薬濃度は陰性被験者に比べて低く、ほとんどの被験者において定量下限値 (●●●●ng/mL) 未満であった。

<審査の概略>

(1) 血清中本薬濃度と臨床効果との関係について

機構は、MTX 非併用下で AS 患者に本剤 40mg を隔週投与したときの平均血清中トラフ濃度は、RA 患者及び乾癬患者と比較して高い傾向 (AS : 約 8μg/mL、RA : 約 3μg/mL、乾癬 : 約 4μg/mL) が認められているため、この原因について考察を求めた。

申請者は、PPK 解析における本薬の CL/F に対する共変量の検討に基づけば、血清中本薬濃度には AAA 及び体重が影響を及ぼすことが示唆されていることを説明した上で、RA 患者においては、血清中トラフ濃度が低値を示した主たる要因として AAA 陽性率 (44.0%) が他疾患と比較して高いことが考えられるものの、AS 患者と乾癬患者の血清中トラフ濃度の差の要因については、体重 (乾癬 : 69.7kg、AS : 64.7kg) 及び AAA 陽性率 (乾癬 : 21.1%、AS : 16.0%) の差はいずれもわずかであり、ある程度の寄与は考えられるものの、主たる理由は明らかではないことを説明した。

機構は、AS 患者における血清中本薬濃度と臨床効果の関係について説明するよう求めた。

申請者は、血清中本薬濃度データを 6 つに分画し (最も低濃度の分画は濃度が定量限界未満のもの全てとし、残りの濃度データを均等に 5 分画)、各分画の ASAS 20 達成率を比較したところ、① 国内 M10-239 試験においては、被験者数が少なく明瞭な結論を示すことは困難であるが、投与 8 週時以降、血清中トラフ濃度が 5μg/mL を超えると 50%以上の被験者で ASAS 20 に達したこと、② 海外 M03-607 試験においては、投与 12 週時及び 24 週時のみ血清中本薬濃度が測定されているが、投与 12 週時において血清中トラフ濃度が約 2.5μg/mL を超えると有効性がほぼプラトーに達する傾向が認められたことを説明した。その上で申請者は、PPK/PD 解析において、投与 8 週時に血清中本薬濃度が約 5μg/mL に達し、ASAS 20 反

応率はほぼプラトーに達すると推定されたことなども勘案すると、AS 患者においては約 5 μ g/mL 以上の血清中濃度で有効性を十分に期待できると考える旨を説明した。

機構は、AS 患者において既承認の RA 及び乾癬と比べ血清中本薬濃度が高値を示した原因は明らかではなく、また、AS の臨床試験では検討された症例数が限られているため、現時点のデータから AS における血清中本薬濃度と有効性の関係について結論付けることはできないが、AS における血清中本薬濃度と臨床効果との関係は既承認の RA 及び乾癬と類似していると考えられる。本剤の AS への適用に際し、用量設定試験は実施されておらず、RA での用法・用量が準用されているものの（「(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要」の項参照）、上記の回答を踏まえれば、薬物動態の観点からは、当該用法・用量により AS 患者においても有効性が期待できると考える。

さらに機構は、AAA 陽性例では血清中本薬濃度の低下が認められることから、AS における AAA 陽性例の有効性について説明するよう求めた。

申請者は、国内 M10-239 試験においては AAA 陽性例 4 例が認められ、うち 3 例が 80mg 隔週投与に増量されたが、60 週までの ASAS 20 の達成状況に一定の傾向は認められなかったこと、海外 M03-607 試験においては AAA 陽性例 17 例が認められ、投与 12 週時の ASAS 20 反応率(41.2%)は AAA 陰性例(61.1%)より低い値を示したが、投与 24 週時には AAA 陽性例(68.8%)と AAA 陰性例(76.0%)における ASAS20 反応率の差は小さくなったことなどを説明し、国内外試験ともに AAA 陽性例が少なく、AAA が有効性に与える影響については明確な結論を得ることができなかったことを説明した。

機構は、AS の臨床試験では検討された症例数が限られているため、AAA 陽性例における有効性について結論付けることはできないが、RA 及び乾癬において AAA の発現による有効性の減弱が認められていることを踏まえると、AS においても AAA の発現に伴う有効性の低下に留意すべきと考えられる。

(2) AS 患者における薬物動態の人種差について

機構は、外国人 AS 患者に比べ日本人 AS 患者において平均血清中トラフ濃度が高い傾向が認められることから、AS 患者における薬物動態の民族差について考察するよう求めた。

申請者は、国内 10-239 試験及び海外 M03-607 試験データを統合して PPK 解析を実施したところ、最終モデルには、クリアランスの共変量として体重及び AAA が組み込まれたこと、AAA の発現率は日本人(9.8%)と欧米人(8.3%)でほぼ同程度であったが、体重は欧米人(82.0 \pm 18.0kg)と比較して日本人(63.8 \pm 13.0kg)で軽い傾向が認められたことから、国内外での血清中本薬濃度の差の要因として体重の影響が考えられたことを説明した。その上で、両試験における有効性及び安全性を、体重で層別(67kg 以下、67kg 超 77kg 以下、77kg 超 89kg 以下、89kg 超)して比較したところ、89kg 超の外国人患者において有効性が低い可能性が示唆されたものの(国内試験には 89kg 超の患者は 1 例のみが組み入れられている)、89kg 以下では体重による有効性の差は認められなかったこと、安全性についても体重による影響はないと考えられたことを説明した。

機構は、臨床試験に組み入れられた日本人症例数は限られており、AS 患者における薬物動態の民族差について十分に検討されたとは言えないと考えるものの、前述の申請者の回答に基づけば、AS における

血清中本薬濃度と臨床効果の関係に日本人と外国人で大きな違いはなく、一定のトラフ濃度以上で臨床効果はほぼプラトーに達すると推測されること、国内 10-239 試験及び海外 M03-607 試験における血清中本薬濃度推移の範囲は重なり合っていること、両試験における安全性に大きな相違は認められていないことなどを勘案すると、国内外の AS 患者における薬物動態の差が有効性及び安全性評価に大きな影響を及ぼす可能性は低いと考える。

(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性の評価資料として、日本人 AS 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (M10-239 <5.3.5.2-1、5.3.5.2-3>) 及び外国人 AS 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 2 試験 (M03-607<5.3.5.1-6> 及び M03-606<5.3.5.1-5>) の成績が提出された。

(1) 日本人患者を対象とした試験

1) 国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.2-1、5.3.5.2-3: M10-239<2008年3月～継続中>)

過去 1 剤以上の NSAIDs で効果不十分又は忍容性のない AS 患者² (目標症例数 30 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施され、60 週時までの成績が提出された。

用法・用量は、AS 患者を対象とした海外臨床試験成績及び国内外における RA 患者に対する用法・用量に基づき、本剤 40mg を隔週で皮下投与することとされた。また、投与 16 週時以降は、ASAS 20 に達しない場合には 80mg 隔週投与に増量が可能とされ、増量した場合は試験期間中その用量を継続することとされた。投与期間は本申請の承認取得時までとされた。

総投与症例数 41 例全例が FAS (Full Analysis Set) とされ、安全性及び有効性の解析対象とされた。なお、60 週までの中止例は 4 例 (有害事象 2 例等) であった。投与 60 週時までに、6 例 (投与 16 週時に 1 例、投与 20 週時に 2 例、投与 24 週時に 1 例、投与 36 週時に 2 例) に 80mg 隔週投与への増量が行われた。

有効性の主要評価項目である投与 12 週時の ASAS 20 反応率 (Non Responder Imputation <NRI>) は 73.2% (30/41 例) であった。また、副次評価項目である ASAS 20 反応率及び BASDAI 50³ 反応率 (Observed Cases) の推移は、表 2 のとおりであった。

表 2 ASAS 20 反応率及び BASDAI 50 反応率の推移 (FAS、OC)

| | ASAS 20 反応率 | BASDAI 50 反応率 |
|------|--------------|---------------|
| 2 週 | 51.2 (21/41) | 31.7 (13/41) |
| 4 週 | 60.0 (24/40) | 47.5 (19/40) |
| 8 週 | 65.0 (26/40) | 62.5 (25/40) |
| 12 週 | 75.0 (30/40) | 67.5 (27/40) |
| 24 週 | 76.9 (30/39) | 66.7 (26/39) |
| 36 週 | 76.3 (29/38) | 60.5 (23/38) |
| 48 週 | 86.5 (32/37) | 67.6 (25/37) |
| 60 週 | 83.8 (31/37) | 70.3 (26/37) |

% (例数)、投与 16 週時以降の増量後のデータも増量開始前と同様に集計。

² AS の診断基準 (Modified NewYork Criteria, 1984 年) に基づき診断され、下記の 3 項目中 2 項目以上を満たす患者。①BASDAI スコアが 40mm 以上、②全般背部痛に対する VAS スコアが 40mm 以上、③朝のこわばり持続時間が 1 時間以上。

³ 症状軽減効果の評価指標であり、5 つの構成項目 (疲労感、頸部・背部から腰部又は臀部の疼痛、それ以外の関節の疼痛腫脹、接触時の不快感、朝のこわばり) の VAS 評価 (0-10) の平均として算出される。BASDAI 50 反応率は、50%以上の改善を示す。

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、60 週時までには 100%（41/41 例）に認められた。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、9.8%（4/41 例）（椎間板炎/骨髄炎、血小板減少症/腺筋症、乳癌/肺炎、歯周炎）に認められ、1 例（椎間板炎/骨髄炎）については本剤との因果関係が否定されなかった。中止に至った有害事象は 4.9%（2/41 例）（椎間板炎/骨髄炎、乳癌）に認められた。本剤との因果関係が否定できない有害事象⁴（以下、副作用）は、58.5%（24/41 例）に認められ、主な有害事象及び副作用は表 3 のとおりであった。

表 3 国内第Ⅲ相試験における主な有害事象及び副作用（60 週）

| 事象名 | 有害事象 | 副作用 |
|-----------|-----------|----------|
| 鼻咽頭炎 | 13 (31.7) | 5 (12.2) |
| 下痢 | 8 (19.5) | 0 |
| 肝機能異常 | 8 (19.5) | 2 (4.9) |
| 注射部位紅斑 | 6 (14.6) | 6 (14.6) |
| 上気道感染 | 6 (14.6) | 2 (4.9) |
| 上気道の炎症 | 6 (14.6) | 4 (9.8) |
| 白内障 | 4 (9.8) | 0 |
| 咽頭炎 | 4 (9.8) | 2 (4.9) |
| 体重増加 | 4 (9.8) | 1 (2.4) |
| 強直性脊椎炎 | 4 (9.8) | 0 |
| 頭痛 | 4 (9.8) | 2 (4.9) |
| 発疹 | 4 (9.8) | 3 (7.3) |
| 口内炎 | 3 (7.3) | 0 |
| アレルギー性結膜炎 | 3 (7.3) | 0 |
| 脂肪肝 | 3 (7.3) | 0 |
| 胃腸炎 | 3 (7.3) | 2 (4.9) |
| 高脂血症 | 3 (7.3) | 0 |
| 背部痛 | 3 (7.3) | 0 |
| 咽喉頭疼痛 | 3 (7.3) | 2 (4.9) |
| 高血圧 | 3 (7.3) | 1 (2.4) |

例数 (%)

(2) 外国人患者を対象とした試験

1) 第Ⅲ相試験（M03-607 試験）（5.3.5.1-6: M03-607<2004 年 1 月～2009 年 7 月>）

過去 1 剤以上の NSAIDs で効果不十分又は忍容性がない及び NSAIDs に加えて 1 剤以上の DMARDs（MTX、サラゾスルファピリジン等）で無効な AS 患者⁵（目標症例数 282 例<本剤群 188 例、プラセボ群 94 例>）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が実施された。

用法・用量は、AS がリウマチ性疾患の一つであることから本剤の RA 患者を対象とした臨床試験成績に基づき設定され、24 週間の二重盲検期には、本剤 40mg 又はプラセボを隔週で皮下投与、24 週以降長期非盲検期に移行し、最長 236 週間まで本剤 40mg を隔週で皮下投与することとされた。なお、投与 12 週時、16 週時又は 20 週時に ASAS 20 に達しなかった被験者は、投与 24 週以前に非盲検下の本剤 40mg 隔週投与に移行することが可とされた（早期非盲検群）。また、非盲検下で 12 週間以上本剤 40mg の隔週投与を受けた後 ASAS 20 に達しなかった被験者は、本剤 40mg 週 1 回投与への増量が可とされた。

割付症例 315 例（本剤群 208 例、プラセボ群 107 例）全例が FAS とされ、二重盲検期の有効性及び安

⁴ 有害事象のうち治験薬との因果関係が「関連あり」又は「多分関連あり」と判定されたもの

⁵ AS の診断基準（Modified New York Criteria, 1984 年）に基づき診断され、下記の 3 項目中 2 項目以上を満たす患者。① BASDAI スコアが 40mm 以上、② 全般背部痛に対する VAS スコアが 40mm 以上、③ 朝のこわばり持続時間が 1 時間以上

全性の解析対象とされた。また、本剤投与開始前に治験を中止した 4 例を除く 311 例（本剤群 208 例、プラセボ群 103 例）が長期非盲検期の安全性の解析対象とされた。260 週までの中止例は 109 例であり、主な中止理由は、有害事象 38 例、中止の申し出 37 例等であった。

有効性の主要評価項目である投与 12 週時の ASAS 20 反応率は表 4 のとおりであり、本剤群はプラセボ群に比べて有意に高かった ($p < 0.001$ 、Pearson の χ^2 検定)。また、もう一つの主要評価項目である投与 104 週時の mSASSS (modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score)⁶ のベースラインからの変化量 (平均値 \pm 標準誤差) は 0.8 ± 0.16 (307 例、M03-607 試験及び M03-606 試験で本剤を投与された AS 患者の合計) であり、ヒストリカルコントロールである Outcome in Ankylosing Spondylitis International Study (OASIS) コホート研究結果 (0.9 ± 0.22 , 169 例) との間に統計学的有意差は認められなかった ($p = 0.771$ 、治療群を因子、ベースラインを共変量とした共分散分析)。また、副次評価項目の一つである 12 週の BASDAI 50 反応率は表 4 のとおりであった。

表 4 投与 12 週時の ASAS 20 反応率及び BASDAI 50 反応率 (FAS, NRI)

| | 本剤群 | プラセボ群 | p 値* |
|---------------|----------------|---------------|--------|
| ASAS 20 反応率 | 58.2 (121/208) | 20.6 (22/107) | <0.001 |
| BASDAI 50 反応率 | 45.2 (94/208) | 15.9 (17/107) | <0.001 |

% (例数)、*: Pearson の χ^2 検定。投与 12 週時の欠測値は非反応例とした。

二重盲検期 (24 週) における有害事象⁷は、本剤群 75.0% (156/208 例)、プラセボ群 59.8% (64/107 例) に認められた。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤群 2.9% (6/208 例)、プラセボ群 2.8% (3/107 例) に認められ、本剤群の 3 例 (過敏症、非心臓性胸痛、肝酵素増加/肝生検/入院) は治験薬との因果関係が否定されなかった。中止に至った有害事象は、本剤群 3 例 (高 γ グロブリン血症、過敏症、蕁麻疹)、プラセボ群 2 例 (発疹、薬物過敏症) に認められた。副作用は、本剤群 34.6% (72/208 例)、プラセボ群 15.0% (16/107 例) に認められ、主な事象は表 5 のとおりであった。

表 5 二重盲検期にいずれかの群で 3 例以上に認められた有害事象

| | 本剤群 | プラセボ群 |
|---------|---------|---------|
| 疲労 | 5 (2.4) | 2 (1.9) |
| 注射部位灼熱感 | 4 (1.9) | 1 (0.9) |
| 注射部位紅斑 | 3 (1.4) | 1 (0.9) |
| 注射部位疼痛 | 5 (2.4) | 1 (0.9) |
| 注射部位反応 | 7 (3.4) | 0 |
| 鼻咽頭炎 | 7 (3.4) | 0 |
| 上気道感染 | 4 (1.9) | 0 |
| 頭痛 | 6 (2.9) | 2 (1.9) |
| 湿疹 | 3 (1.4) | 1 (0.9) |
| そう痒症 | 4 (1.9) | 1 (0.9) |
| 全身性そう痒症 | 3 (1.4) | 0 |
| 丘疹 | 3 (1.4) | 0 |
| 蕁麻疹 | 3 (1.4) | 0 |

例数 (%)

長期非盲検期 (5 年間) における有害事象は、97.7% (304/311 例) に認められた。治験薬投与期間中の

⁶ 腰椎 (第十二胸椎下位から第一仙骨上位まで) と頸椎 (第二頸椎下位から第一胸椎上位まで) の椎骨間関節について、びらん、硬化、方形化、靭帯骨棘等の状態により 0-4 段階でスコア化。スコアが高いほど構造的損傷が進行している状態を示す。

⁷ 二重盲検下での治験薬の初回投与日から早期非盲検群移行までに発現した有害事象を集計した。ただし、非盲検期移行前の中止例の場合は、二重盲検下での治験薬最終投与後 70 日までに発現した有害事象とした。

死亡例は認められなかったが、追跡調査期間後（本剤最終投与 450 日後）に、肝転移を伴う胃食道接合部腺癌のため 1 例が死亡した。重篤な有害事象は 30.9% (96/311 例) (心筋梗塞、強直性脊椎炎の悪化各 4 例、心房細動、冠動脈疾患、蜂巣炎各 3 例、虫垂炎、関節炎、脳血管障害、鼠径ヘルニア、腎結石症、変形性関節症、咽頭炎、肺塞栓症、橈骨骨折各 2 例等) に認められ、25 例については本剤との因果関係が否定されなかった。中止に至った有害事象は 12.2% (38/311 例) (強直性脊椎炎の悪化、乾癬各 4 例、蕁麻疹 2 例等) に認められ、24 例については本剤との因果関係が否定されなかった。副作用は 67.8% (211/311 例) に認められ、主な副作用は鼻咽頭炎 (13.8% <43/311 例>)、上気道感染 (10.6% <33/311 例>)、副鼻腔炎 (6.4% <20/311 例>)、気管支炎 (6.1% <19/311 例>)、頭痛 (5.8% <18/311 例>)、注射部位反応 (5.5% <17/311 例>) 等であった。

2) 第Ⅲ相試験 (M03-606 試験) (5.3.5.1-5: M03-606 <2003 年 12 月～2009 年 4 月>)

過去 1 剤以上の NSAIDs で効果不十分又は忍容性がない及び NSAIDs に加えて 1 剤以上の DMARDs (MTX、サラゾスルファピリジン等) で無効な AS 患者⁸ (目標症例数 78 例 <各群 39 例>) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が実施された。

用法・用量は、24 週間の二重盲検期には、本剤 40mg 又はプラセボを隔週で皮下投与、24 週以降長期非盲検期に移行し、最長 236 週間まで本剤 40mg を隔週で皮下投与することとされた。なお、投与 12 週時、16 週時又は 20 週時に ASAS 20 に達しなかった被験者は、投与 24 週以前に非盲検下の本剤 40mg 隔週投与に移行することが可とされた (早期非盲検群)。また、非盲検下で 12 週間以上本剤 40mg の隔週投与を受けた後 ASAS 20 に達しなかった被験者は、本剤 40mg 週 1 回投与への増量が可とされた。

総投与症例数 82 例 (本剤群 44 例、プラセボ群 38 例) 全例が FAS とされ、二重盲検期の有効性及び安全性の解析対象及び長期非盲検期の安全性の解析対象とされた。260 週間までの中止例は 20 例であり、主な中止理由は、有害事象 9 例、中止の申し出 5 例等であった。

有効性の主要評価項目である投与 12 週時の ASAS 20 反応率は、表 6 のとおりであり、群間に有意な差は認められなかった ($p=0.060$, Pearson の χ^2 検定)。もう一つの主要評価項目である投与 104 週時の mSASSS のベースラインからの変化量については「1) 第Ⅲ相試験 (M03-607 試験)」の項に記載した。また、副次評価項目の一つである 12 週の BASDAI 50 反応率は表 6 のとおりであった。

表 6 投与 12 週時の ASAS 20 反応率及び BASDAI 50 反応率 (FAS, NRI)

| | 本剤群 | プラセボ群 | p 値* |
|---------------|--------------|--------------|-------|
| ASAS 20 反応率 | 47.4 (18/38) | 27.3 (12/44) | 0.060 |
| BASDAI 50 反応率 | 36.8 (14/38) | 13.6 (6/44) | 0.015 |

% (例数)、*: Pearson の χ^2 検定。投与 12 週時の欠測値は非反応例とした。

二重盲検期 (24 週まで) における有害事象⁹は、本剤群 86.8% (33/38 例)、プラセボ群 68.2% (30/44 例) に認められた。死亡例は認められず、重篤な有害事象は、本剤群 1 例 1 件 (胃腸炎) に認められたが、因果関係は否定された。副作用は、本剤群 31.6% (12/38 例)、プラセボ群 29.5% (13/44 例) に認められ、主な事象は悪心 (本剤群 0%、プラセボ群 4.5% <2/44 例>)、注射部位疼痛 (本剤群 0%、プラセボ群 4.5%

⁸ AS の診断基準 (Modified NewYork Criteria, 1984 年) に基づき診断され、下記の 3 項目中 2 項目以上を満たす患者。①BASDAI スコアが 40 mm 以上、②全般背部痛に対する VAS スコアが 40 mm 以上、③朝のこわばり持続時間が 1 時間以上

⁹ 二重盲検下での治験薬の初回投与日から早期非盲検群移行までに発現した有害事象を集計した。ただし、非盲検期移行前の中止例の場合は、二重盲検下での治験薬最終投与後 70 日までに発現した有害事象とした。

<2/44 例>、頭痛（本剤群 10.5% <4/38 例>、プラセボ群 4.5% <2/44 例>）であった。

長期非盲検期（5年間）における有害事象は、97.6%（80/82 例）に認められた。死亡例は 1 例（胃癌）に認められたが、本剤との因果関係は否定された。重篤な有害事象は 24.4%（20/82 例）に認められ、6 例（ループス様症候群/肺炎、良性中皮腫、腎盂腎炎、憩室穿孔、基底細胞癌、複視）については本剤との因果関係が否定されなかった。中止に至った有害事象は 11.0%（9/82 例）に認められ、5 例（ループス様症候群、良性中皮腫、憩室穿孔、蕁麻疹、複視）については本剤との因果関係が否定されなかった。副作用は 63.4%（52/82 例）に認められ、主な副作用は上気道感染（19.5% <16/82 例>）、頭痛（13.4% <11/82 例>）注射部位反応（7.3% <6/82 例>）であった。

<審査の概略>

(1) 有効性について

1) 椎体症状の抑制効果について

機構は、国内臨床試験において検討された症例数は非常に限られているため、海外臨床試験成績を参照しながら評価する上で、AS の病態、診断方法、治療方針等について国内外で差異がないか説明するよう求めた。

申請者は、① AS は軸骨格、末梢大関節、腱付着部の慢性炎症性疾患であり、脊椎部の可動制限を来す病態に国内外で差はないと考えられること、② AS の診断は国内外ともに臨床症状（腰痛、腰椎可動域制限、胸郭拡張制限）及び X 線所見（仙腸関節炎）に基づいて行われ、海外で最もよく知られている「改訂ニューヨーク基準（1984 年）」を基に東京都の難病医療費助成制度の認定基準が作成されていることを踏まえると、国内において疑い例について HLA-B27 陽性を必須とする点を除き、国内外の診断基準に差はないと考えられること、③ AS の治療は、国内外ともに理学療法や NSAIDs が主体であり、国内外の TNF 阻害薬の承認状況の違いにより NSAIDs 効果不十分例に対する薬物治療の治療方針に差異があるものの、本剤の海外データの外挿性の観点においては、影響は小さいと考えることを説明した。

機構は、国内 M10-239 試験と海外臨床試験における患者背景の差異が有効性評価に影響を与えないか説明するよう求めた。

申請者は、① 国内外各臨床試験におけるベースラインの疾患特性（BASDAI、BASFI¹⁰、患者による疾患活動性評価、全般背部痛、CRP）を比較したところ、国内試験において BASFI が低かった以外には概ね類似性が示されたこと、② M03-239 試験におけるベースラインの DMARDs の使用率（58.5%）及び副腎皮質ステロイドの使用率（46.3%）は、いずれも、海外 M03-607 試験の本剤群（それぞれ 19.2%及び 14.4%）及び M03-606 試験の本剤群（それぞれ 15.8%及び 13.2%）と比較して高かったが、海外試験統合データの DMARDs 及び副腎皮質ステロイドの併用の有無別の部分集団解析において ASAS 20 反応率に差がなかった（表 7）ことから、国内外の併用率の差は有効性の評価に影響を与えないと考えることを説明した。

¹⁰ Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index : AS の身体機能制限の程度を表す指標であり、10 の構成項目（8 項目は解剖学的な機能に、2 項目は日常生活に対応する能力に関連）の VAS 評価（0-10）の平均で表される。

表 7 国内外臨床試験における投与 12 週時の ASAS20 反応率の部分集団解析

| 項目 | 部分集団 | M10-239 | M03-607/M03-606 統合データ | |
|--------------------------|------|--------------|-----------------------|----------------|
| | | 本剤群 | プラセボ群 | 本剤群 |
| | | (N=41) | (N=151) | (N=246) |
| ASAS 20 反応例, n/N (%) | | | | |
| ベースラインの DMARDs 使用 | あり | 19/25 (76.0) | 5/33 (15.2) | 25/46 (54.3) |
| | なし | 11/16 (68.8) | 29/118 (24.6) | 114/200 (57.0) |
| ベースラインのステロイド使用 | あり | 13/19 (68.4) | 2/14 (14.3) | 22/35 (62.9) |
| | なし | 17/22 (77.3) | 32/137 (23.4) | 117/211 (55.5) |
| ベースラインの DMARDs 及びステロイド使用 | あり | 12/16 (75.0) | 1/5 (20.0) | 6/11 (54.5) |
| | なし | 18/25 (72.0) | 33/146 (22.6) | 133/235 (56.6) |

機構は、海外 M03-606 試験において、主要評価項目である ASAS 20 反応率における本剤のプラセボに対する有意差が認められず、M03-607 試験と異なる結果となった原因について考察するよう求めた。

申請者は、M03-606 試験及び M03-607 試験の実施に際しては、既にインフリキシマブ及びエタネルセプトの AS に対する有効性が明らかになっていたため、倫理的配慮から投与 24 週以前（投与 12 週時、16 週時又は 20 週時）に ASAS 20 に達しなかった被験者に対し、非盲検下で本剤を投与する早期非盲検群への移行オプションを設定したが、当該オプションの結果、本剤の投与を確実に受けられるよう早期非盲検群に移行したいという一部の被験者の意向が主観的評価である ASAS の投与 12 週時の評価に影響を及ぼしたことにより、M03-606 試験では本剤群の投与 8 週時の ASAS 20 反応率 57.9%から投与 12 週時の 47.4%に減少し、本剤群とプラセボ群の統計学的有意差の検出力が低下した可能性が考えられること、M03-607 試験は M03-606 試験と同様のデザイン、患者背景で実施されたが、被験者数が多いため検出力が高く、早期非盲検群への移行オプションによる影響が小さかったと考えることを説明した。また、申請者は、早期非盲検群への移行オプションの影響を除外した感度分析として、投与 8 週時に ASAS 20 を達成したにもかかわらず投与 12 週時に早期非盲検群へ移行した症例を除外して、投与 12 週時の ASAS 20 反応率を検討したところ、M03-606 試験及び M03-607 試験のいずれにおいても、本剤群の方がプラセボ群よりも有意に高かったこと（M03-606 試験： $p=0.025$ 、M03-607 試験： $p<0.001$ 、いずれも χ^2 検定）を併せて説明した。

機構は、M03-606 及び M03-607 試験において、早期非盲検群への移行オプションは、本剤群及びプラセボ群のいずれにおいても投与 12 週時の ASAS 評価に偏りを生じさせたと考えられ、各群における偏りの程度は明らかではないことを踏まえると、群間差の過小評価のみならず過大評価の方向に影響を与えた可能性も否定はできないと考える。また、倫理的な理由から早期非盲検群への移行オプションを設定したことは理解できるものの、少なくとも主要評価時点と早期非盲検群への移行開始が可能となる時点とを異なる時点に設定すべきであったと考える。一方、機構は、申請者の行った感度分析の方法は、本剤の有効性の結論の頑健性を評価する上で、一定の妥当性を有すると考えられ、M03-607 試験について主要解析結果と一貫した結論が得られていること、また、M03-606 及び M03-607 試験のいずれにおいても早期非盲検群への移行オプションが有効性評価に影響を与えないと考えられる投与 8 週時まで、一貫して ASAS 反応率のプラセボ群に対する有意な改善が示されていることなどを勘案し、海外試験成績において本剤の有効性は示されていると判断した。

また、国内臨床試験は非盲検非対照で実施されているものの、主観的な評価項目である ASAS に加え、客観的な指標である CRP においても高い改善率が示されていること、AS の病態、診断基準、治療方針等に国内外で大きな相違はないと考えられること、厳密な比較は困難であるものの、国内外試験の対象集

団における AS の進行度や疾患活動性、その他の背景因子にも試験結果に大きな影響を及ぼすような相違は認められず、国内外 AS 患者で治療反応性に本質的な違いはないと考えられることから、海外試験成績も勘案した上で、日本人 AS 患者における本剤の有効性は認め得ると判断した。

2) 椎体の構造的損傷の進行抑制効果について

機構は、AS における椎体の構造的損傷の進行抑制に対する本剤の有効性について、申請者に説明するよう求めた。

申請者は、海外試験における本剤投与 2 年時までの mSASSS の変化量の検討においては、ヒストリカルコントロールと有意差が認められていないこと、インフリキシマブ及びエタネルセプトにおいても本剤と同様に外部対照との間に有意差は認められていないことを説明し (Van der Heijde D et al., *Arthritis Rheum* 58: 1324-31, 2008、Van der Heijde D et al., *Arthritis Rheum* 58: 3063-70, 2008)、TNF 阻害薬による治療が AS における構造的損傷の進行を抑制する成績は得られていないことを説明した。その上で申請者は、① AS での骨新生及び脊椎強直の過程には潜行性特性があることから、臨床試験における X 線データの評価期間である 2 年間は、構造的損傷の進行を完全に評価するためには不十分であり、より長期の投与を要する可能性が考えられること、② 臨床症状及び徴候、MRI 画像等から TNF 阻害薬が AS における脊椎の炎症を改善することが証明されている (Lambert RGW et al., *Arthritis Rheum* 56: 4005-14, 2007) 一方で、骨新生と炎症との関連性は明らかではなく、また AS においては初期の骨吸収が過剰な骨形成の引き金となるものの、TNF は骨形成には関与しないと仮定されていること (Schett G et al., *Ann Rheum Dis* 66: 709-11, 2007) から、AS における構造的損傷の進行抑制は、病態早期に TNF 阻害薬による治療が効果的な場合のみ認められる可能性が考えられることを説明した。

機構は、椎体の構造的損傷の防止は疼痛・炎症等の症状軽減とともに AS 治療の最終目標の一つであると考えられることから、本剤による骨化抑制効果についても、長期間にわたる観察研究等により、今後さらに検討がなされることが望ましいと考える。製造販売後調査においても、可能な限り長期的な観察を行い、画像所見等の情報を収集すべきと考える。また、AS では、関節外症状としてぶどう膜炎、炎症性腸疾患等を高頻度に合併し、まれではあるもののアミロイドーシス、大動脈弁閉鎖不全症等の生命に関わる症状を生ずることもあることから、製造販売後調査の中で、これらの関節外症状の推移についても慎重に観察し、本剤投与による影響を有効性、安全性の両面から検討する必要があると考える。

(2) 用法・用量について

機構は、RA、乾癬の場合と同様に AS の用法・用量においても、本剤 40mg で効果不十分な場合には 80mg 隔週投与への増量を可とすることが予定されていることから、国内 M10-239 試験及び海外試験成績に基づき、AS における増量効果及び安全性について説明するよう求めた。

申請者は、国内 M10-239 試験において投与 60 週までに増量が必要であった症例は 41 例中 6 例であり、増量後に 6 例中 2 例 (いずれも AAA 陽性) で ASAS20 を達成したこと、80mg 隔週投与への増量後に発現した有害事象は、重篤 1 件 (歯周炎、因果関係なし)、軽度 10 件、中等度 3 件であり、RA 及び尋常性乾癬における増量時の臨床試験データも加味すれば、安全性上の問題はないと考えることを説明し、本剤を 40mg から 80mg 隔週投与へ増量した症例数は少ないものの、AS に対する治療法が限られていることを踏まえれば、80mg 隔週投与への増量は次の治療の選択肢の一つとして有用であるとする旨を説明

した。また申請者は、海外試験においては本剤 40mg 隔週投与で効果が認められなかった場合、救済治療として 40mg 週 1 回投与への増量を可とし、40mg 週 1 回投与開始後 12 週時の ASAS20 反応率は M03-607 試験及び M03-606 試験を併せて 40.2% (39/97 例) を示し、以降も長期にわたり効果が維持されていること (表 8)、安全性においても増量前後で有害事象の発現頻度の上昇は認められなかったこと、患者背景等の検討においては、非増量例に比べて増量例は、年齢、体重が高く、ベースラインの BASDAI スコア、炎症、BASFI スコア等の疾患活動性が高い傾向が認められたものの、増量後の薬物動態、AAA の発現等については検討されておらず、増量が必要な患者背景の特定には至っていないことを併せて説明した。

表 8 海外試験の本剤 40mg 週 1 回投与時の ASAS 20 反応率の推移 (FAS、OC)

| 評価時期* | M03-607 試験 | M03-606 試験 |
|-------|--------------|-------------|
| 12 週 | 41.6 (32/77) | 35.0 (7/20) |
| 24 週 | 39.7 (29/73) | 47.1 (8/17) |
| 52 週 | 37.7 (26/69) | 50.0 (8/16) |
| 76 週 | 42.9 (27/63) | 43.8 (7/16) |
| 104 週 | 45.6 (26/57) | 35.7 (5/14) |
| 128 週 | 42.9 (21/49) | 35.7 (5/14) |
| 156 週 | 51.1 (23/45) | 38.5 (5/13) |
| 180 週 | 56.1 (23/41) | 58.3 (7/12) |
| 208 週 | 50.0 (19/38) | 54.5 (6/11) |
| 220 週 | 51.9 (14/27) | 85.7 (6/7) |
| 232 週 | 43.8 (7/16) | 75.0 (3/4) |

% (例数)、*: 増量時を起点

機構は、国内臨床試験において検討された 80mg 隔週投与への増量例は 6 例のみであること、海外試験における 40mg 隔週投与による増量も非盲検非対照での検討であり客観的な根拠は乏しいこと、RA 及び乾癬患者においては AAA の発現、本薬濃度の低下が効果の減弱を惹起することが示唆されており、AS への適用においても効果減弱時には本剤の増量により効果の増強を図ることが可能であると理論的には推察されるものの、AS 患者における増量効果と血清中本薬濃度、AAA 発現との関連は国内外試験ともに明らかではないことを踏まえると、現時点においては 80mg 隔週投与への増量を支持する根拠は十分に示されているとは言えないと考えるが、「用法・用量」における増量に係る記載については、AS が若年者に発症し運動機能の不可逆的な障害にまで進行し得る稀少かつ重篤な疾患であることも考慮した上で慎重に検討する必要がある、専門協議での議論を踏まえて判断したいと考える。

(3) 安全性について

1) AS と既承認疾患における安全性プロファイルの相違について

機構は、AS 患者における本剤の安全性プロファイルについて、既承認疾患である RA、乾癬等と比較して異なる傾向がないか説明するよう求めた。

申請者は、国内外臨床試験における AS、RA、乾癬患者の安全性データの要約は表 9 及び表 10 のとおりであり、M10-239 試験で比較的高頻度で認められた感染症、注射部位反応は、国内外の AS 及び他の疾患の臨床試験においても同様に認められていること、また、肝機能障害は海外試験に比較すると高頻度で認められたが、国内乾癬試験とは同程度であり、重篤あるいは中止に至った事象は認められなかったことから、日本人 AS 患者において安全性上問題となる可能性は低いと考えることを説明し、AS 患者における安全性プロファイルは RA 及び乾癬患者と同様であり、AS で特有の事象、発現率が上昇する事象は認められていないと考える旨を説明した。

表9 国内外臨床試験における有害事象の概要

| | 国内 AS M10-239 試験 (41 例) | 海外 AS 全試験* (1643 例) | 国内 RA 全試験** (382 例) | 海外 RA 全試験* (12505 例) | 国内乾癬 全試験*** (163 例) | 海外乾癬 全試験* (2781 例) |
|--------------------------|-------------------------------|---------------------------|---------------------------|----------------------------|---------------------------|--------------------------|
| 有害事象 | 41 (100) | 1068 (65.0) | 376 (98.4) | 9791 (78.3) | 161 (98.8) | 2212 (79.5) |
| 重篤な有害事象 | 4 (9.8) | 154 (9.4) | 162 (42.4) | 3267 (26.1) | 24 (14.7) | 243 (8.7) |
| 高度の有害事象 | 3 (7.3) | 144 (8.8) | 63 (16.5) | 2921 (23.4) | 9 (5.5) | 298 (10.7) |
| 死亡に至った有害事象 | 0 | 0 | 4 (1.0) | 160 (1.3) | 0 | 5 (0.2) |
| 中止に至った有害事象 | 2 (4.9) | 111 (6.8) | 78 (20.4) | 1909 (15.3) | 26 (16.0) | 144 (5.2) |
| 治験薬との因果関係「多分関連あり」以上の有害事象 | 24 (58.5) | 628 (38.2) | 332 (86.9) | 7378 (59.0) | 123 (75.5) | 1016 (36.5) |
| 治験薬との因果関係「多分関連なし」以上の有害事象 | 40 (97.6) | 869 (52.9) | 366 (95.8) | 8754 (70.0) | 157 (96.3) | 1640 (59.0) |

例数 (%), *: 2017年10月1日カットオフ, **: 本剤投与後約249週* カットオフ, ***: 試験開始後約186週* カットオフ、海外臨床試験には、M05-760 試験 (TNF 阻害剤を含む標準的治療を受けている AS 患者に対する本剤の有効性及び安全性を検討した第Ⅲ相非盲検試験) を含む。

表10 TNF 阻害薬における重要な有害事象

| | 国内 AS M10-239 試験 (41 例) | 海外 AS 全試験* (1643 例) | 国内 RA 全試験** (382 例) | 海外 RA 全試験* (12505 例) | 国内乾癬 全試験*** (163 例) | 海外乾癬 全試験* (2781 例) |
|---------------|-------------------------------|---------------------------|---------------------------|----------------------------|---------------------------|--------------------------|
| 感染症 | 25 (61.0) | 565 (34.4) | 290 (75.9) | 5943 (47.5) | 135 (82.8) | 1447 (52.0) |
| 重篤な感染症 | 2 (4.9) | 27 (1.6) | 45 (11.8) | 901 (7.2) | 4 (2.5) | 59 (2.1) |
| 注射部位反応 | 9 (22.0) | 125 (7.6) | 136 (35.6) | 1367 (10.9) | 34 (20.9) | 236 (8.5) |
| アレルギー反応 | 0 | 27 (1.6) | 5 (1.3) | 312 (2.5) | 0 | 27 (1.0) |
| 結核を含まない日和見感染症 | 1 (2.4) | 12 (0.7) | 7 (1.8) | 241 (1.9) | 1 (0.6) | 21 (0.8) |
| 結核 | 0 | 0 | 2 (0.5) | 45 (0.4) | 1 (0.6) | 5 (0.2) |
| 悪性腫瘍 | 1 (2.4) | 9 (0.5) | 11 (2.9) | 437 (3.5) | 2 (1.2) | 58 (2.1) |
| うっ血性心不全 | 0 | 3 (0.2) | 3 (0.8) | 116 (0.9) | 1 (0.6) | 5 (0.2) |
| 脱髄疾患 | 0 | 1 (<0.1) | 0 | 15 (0.1) | 0 | 1 (<0.1) |
| 肝機能障害 | 13 (31.7) | 107 (6.5) | 76 (19.9) | 1365 (10.9) | 66 (40.5) | 130 (4.7) |
| ループス様反応 | 0 | 2 (0.1) | 1 (0.3) | 56 (0.4) | 1 (0.6) | 1 (<0.1) |
| 血液障害 | 2 (4.9) | 5 (0.3) | 1 (0.3) | 178 (1.4) | 0 | 8 (0.3) |

例数 (%), *: 2017年10月1日カットオフ, **: 本剤投与後約249週* カットオフ, ***: 試験開始後約186週* カットオフ、海外臨床試験には、M05-760 試験 (TNF 阻害剤を含む標準的治療を受けている AS 患者に対する本剤の有効性及び安全性を検討した第Ⅲ相非盲検試験) を含む。

また申請者は、本剤の海外市販開始から 7年* の間の市販後の自発報告 (医療従事者及び患者)、レジストリー試験、臨床試験、市販後調査、文献、当局の依頼に基づく非自発的報告における有害事象の発現状況を比較したところ、TNF 阻害薬で知られている重要な有害事象の適応症別の割合は表 11 のとおりであり、AS における結核に関連した報告の割合は、1.4%と他の適応症よりも高いものの、RA 以外の適応症における報告数が相対的に少ないことを踏まえると、AS で結核の発現リスクが高まることを示唆するものではないと考えること、その他の有害事象については他の適応症とほぼ同様の傾向を示していることから、AS 患者における本剤の安全性プロファイルは、他の適応症で周知の安全性プロファイルと一致していると考えられる旨を説明した。

表11 TNF 阻害薬における重要な有害事象の適応症別発現状況

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

報告数 (%)

*新薬承認情報提供時に置き換え

機構は、上記の回答及び提出された資料から、現時点では、AS 患者における本剤の安全性プロファイルは他の既承認疾患と大きく異なるものではないと考えるが、国内臨床試験で検討された症例数は非常に少なく、海外においても市販後も含め AS 患者に対する本剤の使用経験は限られていること、また、前述のとおり、AS 患者では重篤な関節外症状を合併することがあり、これらに対する本剤の作用は明らかではないこと、合併症の一つである乾癬については、AS を含むリウマチ性疾患患者への本剤投与により増悪及び新規発症が報告されていることなどから、既知の副作用の発現に留意することは当然ながら、AS 患者特有の有害事象の発現にも十分に留意し、注意深く患者の状態を観察することが重要であり、製造販売後には投与患者全例を対象とする使用成績調査を実施し、AS 患者における安全性プロファイルをさらに把握できるよう、可能な限り情報を集積する必要があると考える。

(4) 本剤の適用基準等について

機構は、本邦では AS に対する確立した治療ガイドラインが策定されていないこと、AS は稀少疾患であり、その診断や治療に精通した医師は少ないと考えられることなどを勘案すると、安易な使用を避ける上でも、医療現場に対し本剤の使用方針（既存治療の定義、既存治療で効果不十分の定義等）を明示する必要があると考えることから、本剤の使用方針の作成予定について説明するよう求めた。

申請者は、本邦における本剤の適正使用を目的として、欧米における使用指針である「ASAS (Assessment of SpondyloArthritis international Society) による AS に対する治療ガイドライン」(Sieper J et al., *Ann Rheum Dis* 68: ii1-ii44, 2009) 等を参考に、「AS に対するアダリムマブ使用ガイドライン」案を作成し、日本リウマチ学会に検討を依頼しているところであり、今後公表予定とされている「AS に対するインフリキシマブ使用ガイドライン」の内容も勘案した上で、学会主導のもと本剤のガイドラインが作成・公表される予定であることを説明した。また申請者は、AS の治療は、リウマチ性疾患に造詣が深く、診療経験が豊富な内科医又は整形外科医であるリウマチ専門医が中心となることが予想され、AS に対して本剤を使用する医師の多くは、既に RA の治療において本剤の使用経験があると考えられるものの、AS 症例の診療経験が豊富な医師は少ないと推察されるため、適正使用の観点から、本剤の使用医師を、AS の治療に精通し、本剤についての十分な知識を有する医師に限定する予定であることを説明した。

機構は、本剤の適正使用が遵守されるよう、学会等によるコンセンサスの得られた治療方針に基づき、本邦においても TNF 阻害薬の使用に係る AS の治療ガイドラインが早急に作成され、周知されることが重要であると考え。また、本剤の添付文書案においては、NSAIDs による適切な治療を行っても、明らかな臨床症状が残る場合に本剤の使用を考慮すべき旨、AS の治療に精通し、本剤についての十分な知識を有する医師に本剤の使用を限定する旨が記載されており、これらは本剤の AS に対する適用に際して、現時点において概ね妥当な注意喚起であると考え。

(5) 製造販売後の安全対策について

機構は、AS に対する製造販売後の安全対策について説明するよう求めた。

申請者は、AS に対して本剤を使用可能な医師要件（(4)「本剤の適用基準等について」の項参照）に加え、適正使用の観点から、本剤を使用する施設についても限定する必要があると考えており、① AS の専門治療が可能な施設、② 結核の診断・治療について、自院又は他院の呼吸器専門家、放射線専門家

等と連携して実施可能な施設、③ 重症感染症の診断・治療について、自院又は他院の感染症専門家等と連携して実施可能な施設、の全てを満たすことを施設要件とした上で、投与症例全例を対象とした製造販売後調査を実施する予定であることを説明した。また、申請者は、本剤は AS においても、RA、尋常性乾癬、関節症性乾癬と同様に自己投与が想定されることから、自己投与に関する注意喚起を引き続き継続し、医師及び患者による自己投与移行記録の作成及び自己投与時の安全性について製造販売後調査において確認する予定であることを説明した。

機構は、上記の回答を概ね了承するが、AS に対する使用医師要件の確認を徹底するとともに、RA 等と同様、副作用の予防・発現に対し、診療科と他科・他施設との連携を確実に実施していることを製造販売後調査において確認することが重要であると考え。また、国内 M10-239 試験においては 22 例で自己投与が実施され、AS 患者における自己投与に特段の問題は示されていないが、国内症例は限られており、製造販売後調査において引き続き慎重に検討する必要があると考える。

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ないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (5.3.5.2-1) に対して GCP 実地調査が実施された。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ないものと機構は判断した。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、既存治療で効果不十分な強直性脊椎炎に対する本剤の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。NSAIDs 等の既存治療で効果不十分な強直性脊椎炎患者に対する治療薬は限定されている現状を踏まえれば、本剤は新たな TNF 阻害薬による治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考え。「用法・用量」の記載についてはさらに検討が必要と考える。安全性については、感染症等の重篤な副作用が発現することが考えられるため、本剤投与前に患者の症状等を十分に観察し、リスク・ベネフィットを判断した上で投与する必要があると考える。また、製造販売後には、全症例を対象に使用成績調査を実施し、強直性脊椎炎患者における安全性についてさらに検討する必要があると考える。

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

審査報告 (2)

平成 22 年 8 月 9 日

I. 申請品目

| | |
|---------|---------------------------|
| 〔販売名〕 | ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.8 mL |
| 〔一般名〕 | アダリムマブ (遺伝子組換え) |
| 〔申請者名〕 | アボット ジャパン株式会社 |
| 〔申請年月日〕 | 平成 21 年 10 月 28 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) 増量について

AS の効果不十分例に対する 80mg 隔週投与への増量について、国内外臨床試験成績から有効性及び安全性を担保する十分な根拠は示されていないものの、一方において、AS では MTX 非併用で本剤を使用する患者が少なからず想定され、AAA 陽性例の出現が予見されること、本剤の適用対象となる AS 患者では他に治療法がない場合が十分に想定されることから、本剤の増量が治療の選択肢として必要であるとの見解が専門委員から出された。これらの見解を踏まえ検討した結果、機構は、RA 及び乾癬での使用経験から AAA 発現等の血清中本薬濃度の低下に伴う効果の減弱に対しては増量による効果の増強が期待でき、増量時の安全性にも特段の問題が認められていないことも勘案し、AS が運動機能の不可逆的な障害に至る可能性のある重篤な疾患であり、かつ本剤で効果不十分な患者における治療の選択肢は非常に限定されることに鑑みて、80mg 隔週投与への増量は治療上必要な措置であると判断した。しかしながら、臨床試験において 80mg 隔週投与への増量が試みられた症例は非常に限られていることから、増量時の有効性及び安全性については、製造販売後調査において十分に検討する必要があると考える。また、RA 及び乾癬への適用と同様に、臨床現場においては、本剤の効果不応例等にも増量が試みられる可能性が考えられることから、増量後の症状の推移を慎重に観察し、増量効果が認められないにもかかわらず、高用量による投与が漫然と継続されることがないように十分な注意喚起を行うことが重要と考える。

(2) 製造販売後調査等について

機構は、AS 患者における本剤の安全性情報を早期に収集・把握するために、製造販売後に一定の症例数に達するまでは投与症例全例を対象とした使用成績調査を実施すべきと判断し、具体的な調査計画を立案するよう申請者に求めた。

申請者は、① 感染症、結核、悪性腫瘍、投与部位反応、自己免疫疾患、汎血球減少、脱髄疾患、うっ血性心不全、間質性肺炎の発現状況を重点調査項目として、使用実態下での副作用の発現状況を確認すること、② 増量時、自己投与時の安全性及び有効性についても情報を収集すること、③ ぶどう膜炎、炎症性腸疾患、乾癬等の関節外症状に対する本剤投与の影響等について、また画像所見を収集可能な施設においては、仙腸関節及び椎体の構造変化に対する本剤投与の影響についても情報を収集すること、

④ 観察期間は 24 週間とし、悪性腫瘍の発現について情報を収集するため追跡調査を行うこと等を説明した。また、既に RA 及び乾癬に対して本剤が納入されている医療機関における AS に対する本剤使用の可能性の把握に努め、施設要件、医師要件が遵守されるよう対策を講じるとともに、適正使用ガイド（日本リウマチ学会が作成するガイドラインを含む）による情報提供を行い、本剤の適正使用の徹底を図る予定であること等を併せて説明した。

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

Ⅲ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のよう
に整備し、本申請を承認して差し支えないと判断する。本効能に係る再審査期間は、RA の再審査期間
が平成 28 年 4 月までであることから、残余期間とすることが適当と判断する。

| | |
|---------|--|
| [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 <u>尋常性乾癬、関節症性乾癬</u> <u>強直性脊椎炎</u> <p style="text-align: right;">（下線部追加*）</p> |
| [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>尋常性乾癬及び関節症性乾癬</u> <u>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、</u> <u>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</u> <u>まで増量できる。</u> <u>強直性脊椎炎</u> <u>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</u> <u>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> <p style="text-align: right;">（下線部追加）</p> |
| [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。 |

* 点線部については、製造販売承認事項一部変更承認（平成 22 年 1 月 20 日）に伴い、追記された。

- (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。

強直性脊椎炎

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

(下線部追加)