

## 審査報告書

平成 28 年 5 月 16 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] アッヴィ合同会社  
[申請年月日] 平成 27 年 7 月 28 日  
[剤形・含量] 1 シリンジ中にアダリムマブ（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（6）新用量医薬品  
[特記事項] なし  
[審査担当部] 新薬審査第一部

### [審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、クローン病について本品目の 40 mg 隔週投与の維持療法中に効果が減弱した場合における 80 mg 隔週投与への増量時の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

### [効能又は効果]

関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬、関節症性乾癬

強直性脊椎炎

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

腸管型ベーチェット病

中等症又は重症の活動期にあるクローン病の寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

中等症又は重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）

（変更なし）

## [用法及び用量]

### 関節リウマチ

通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として 40 mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。なお、効果不十分な場合、1 回 80 mg まで増量できる。

### 尋常性乾癬及び関節症性乾癬

通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 80 mg を皮下注射し、以後 2 週に 1 回、40 mg を皮下注射する。なお、効果不十分な場合には 1 回 80 mg まで増量できる。

### 強直性脊椎炎

通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として 40 mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。なお、効果不十分な場合、1 回 80 mg まで増量できる。

### 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

通常、アダリムマブ（遺伝子組換え）として、体重 15 kg 以上 30 kg 未満の場合は 20 mg を、体重 30 kg 以上の場合は 40 mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。

### 腸管型ベーチェット病

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

### クローン病

通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 160 mg を、初回投与 2 週間後に 80 mg を皮下注射する。初回投与 4 週間後以降は、40 mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。なお、効果が減弱した場合には 1 回 80 mg に増量できる。

### 潰瘍性大腸炎

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

(下線部追加)

## 審査報告(1)

平成28年4月1日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

## 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] アッヴィ合同会社

[申請年月日] 平成27年7月28日

[剤形・含量] 1シリンジ中にアダリムマブ（遺伝子組換え）40 mg を含有する注射剤

[申請時の効能又は効果]

関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬、関節症性乾癬

強直性脊椎炎

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

腸管型ベーチェット病

中等症又は重症の活動期にあるクローン病の寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

中等症又は重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）

（変更なし）

[申請時の用法及び用量]

関節リウマチ

通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として40 mg を2週に1回、皮下注射する。なお、効果不十分な場合、1回80 mg まで増量できる。

尋常性乾癬及び関節症性乾癬

通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に80 mg を皮下注射し、以後2週に1回、40 mg を皮下注射する。なお、効果不十分な場合には1回80 mg まで増量できる。

強直性脊椎炎

通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として40 mg を2週に1回、皮下注射する。なお、効果不十分な場合、1回80 mg まで増量できる。

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

通常、アダリムマブ（遺伝子組換え）として、体重15 kg 以上30 kg 未満

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

#### 腸管型ベーチェット病

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

#### クローン病

通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 160 mg を、初回投与 2 週間後に 80 mg を皮下注射する。初回投与 4 週間後以降は、40 mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。なお、効果が減弱した場合には 1 回 80 mg まで増量できる。

#### 潰瘍性大腸炎

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

（下線部追加）

### [目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 .....	6
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....	6
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	6
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	6
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	6
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	6
7. 臨床の有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	7
8. 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 .....	15
9. 審査報告（1）作成時における総合評価 .....	15

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AAA	Anti adalimumab antibody	抗アダリムマブ抗体
CD	Crohn's disease	クローン病
CDAI	Crohn's disease activity index	クローン病活動性指数
CR-50	—	ベースライン（0 週時）からの CDAI 減少が 50 以上
CR-70	—	ベースライン（0 週時）からの CDAI 減少が 70 以上
CR-100	—	ベースライン（0 週時）からの CDAI 減少が 100 以上
CRP	C-reactive protein	C 反応性たん白
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
HACA	Human anti-chimeric antibody	ヒト抗キメラ抗体
ICH	International conference on harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
IFX	Infliximab (genetical recombination)	インフリキシマブ（遺伝子組換え）
LOCF	Last observation carried forward	最終観察データで欠測値を補完する方法
NRI	Non-responder imputation	—
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
OC	Observed cases	欠測値の補完を行わない集計
TNF	Tumor Necrosis Factor	腫瘍壊死因子
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
副作用	—	治験薬との因果関係が否定できない有害事象
本薬	Adalimumab (genetical recombination)	アダリムマブ（遺伝子組換え）

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

クローン病（以下、「CD」）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、全層にわたって侵される肉芽腫性炎症性腸疾患である。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。本邦における患者数は39,799人で（平成25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版（平成26年度）（平成26年度分担研究報告書別冊:19-22, 2015）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。

アダリムマブ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）は、ヒト型抗ヒトTNF $\alpha$ モノクローナル抗体であり、2008年4月に関節リウマチに係る効能・効果について承認された後、2010年10月にCDに係る効能・効果について承認され、CDに対しては、主に活動期の中等度から重度の患者で、栄養療法や他の薬物療法等で効果不十分な場合の治療及び維持療法に使用されている。しかし、本薬のCDに対する維持療法の用法・用量である40mgの隔週投与では寛解維持が困難となる症例が存在する。本邦におけるCDの効能追加にかかる製造販売承認事項一部変更承認申請時に、効果減弱例の増量に関する用法・用量も申請内容に含まれていたが、機構は、本邦における効果不十分時の用法・用量の妥当性は明確になっていないと判断し、効果不十分時の用法・用量について再検討するよう申請者に指示した（「ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.8mL審査報告書（平成22年7月15日付け）」参照）。

今般、申請者は、日本人CD患者における本薬40mg隔週投与中の効果減弱例を対象に、80mg隔週投与へ増量する臨床試験等を実施した結果、増量時の有効性及び安全性が確認されたとして、本薬の用法・用量を変更する製造販売承認事項一部変更承認申請に至った。

本薬は2016年3月現在、米国、欧州等96の国又は地域で承認されており、CDの効能・効果では、米国、欧州等88の国又は地域で承認されている。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「非臨床薬理試験に関する資料」は提出されていない。

## 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は提出されていない。

## 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

## 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

生物薬剤学試験に関する資料は提出されていない。

国内第 III 相試験 (M13-687) における血清中本薬濃度の測定には電気化学発光イムノアッセイ法が用いられ、定量下限値は 30 ng/mL であった。国内第 III 相試験 (M13-687) 及び国内寛解維持試験 (M06-837) における血清中抗アダリムマブ抗体 (以下、「AAA」) の測定には酵素免疫測定法が用いられた。

## 6.2 臨床薬理試験

国内第 III 相試験 (M13-687) において本薬の薬物動態が検討された。国内第 III 相試験の概略及び薬物動態については、「7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略」の項参照。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性の評価資料として、国内試験 1 試験 (M13-687) が提出された。

### 7.1 国内第 III 相試験 (CTD5.3.3.2-1 及び 5.3.5.2-1 : M13-687 試験<2013 年 9 月~2015 年 10 月>)

本薬で維持療法中の 15 歳以上の CD 患者のうち効果が減弱した患者 (表 1) (目標症例数 28 例) を対象に、本薬増量後の有効性及び安全性並びに薬物動態を検討する目的で、非盲検非対照試験が国内 12 施設で実施された。なお、有効性の評価指標であるクローン病活動指数 (以下、「CDAI」) スコアは表 2、CDAI スコアに基づく効果判断基準は表 3 のとおりとされた。

表 1 対象患者

以下のいずれにも該当する CD 患者
・本薬による導入療法 (初回 160 mg、2 週間後に 80 mg) を受け、初回投与 4 週間後に CR-70 (表 3) に達した患者
・本薬 40 mg 隔週投与による維持療法中に効果が減弱 (表 3) した患者
・スクリーニング時及び投与 0 週時のいずれも効果減弱の基準 (表 3) を満たす患者
・スクリーニング時の CRP が 1 mg/dL 以上の患者

表 2 CDAI スコア

CDAI (以下の項目について、各係数を乗じた合計とする)		係数
排便	過去 1 週間の水様又は泥状便の回数	×2
腹痛	過去 1 週間の腹痛 (下記スコアで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 (下記スコアで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項目の数 1) 関節炎/関節痛、2) 虹彩炎/ブドウ膜炎、 3) 結節性紅斑/壊疽性膿瘍/アフタ性口内炎、4) 裂肛、痔瘻または肛門周囲膿瘍、 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	下痢に対してロペラミド塩酸塩又はオピオイド受容体作動薬の服薬 0 : なし、1 : あり	×30
腹部腫瘤	0 : なし、2 : 疑い、5 : 確実にあり	×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

表 3 CDAI に基づく効果判定基準

寛解	CDAI スコアが 150 未満
CR-100	ベースライン (0 週時) からの CDAI 減少が 100 以上
CR-70	ベースライン (0 週時) からの CDAI 減少が 70 以上
CR-50	ベースライン (0 週時) からの CDAI 減少が 50 以上
効果減弱	本薬による治療開始後 CDAI が最も低かった時点と比較し 50 以上増加しかつ 200 以上

用法・用量は、本薬 80 mg を隔週で 50 週時まで皮下投与することとされた。投与 8 週時に CR-50 を達成しなかった場合又は投与 8 週時以降の CDAI 評価時に 2 度続けて CR-50 を達成しなかった場合は試験を中止することとされた。

本試験に組み入れられた 28 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。中止例は 10 例（効果不十分 6 例、有害事象 3 例、併用禁止薬の使用が必要となった 1 例）であった。

有効性について、主要評価項目である「投与 8 週時の CR-50 達成率 (CR-50 を達成した被験者の割合) (NRI<sup>1)</sup>)」 [95%信頼区間] は 75.0% (21/28 例) [55.1, 89.3] であり、95%信頼区間の下限値は事前に設定された達成基準である 30% を上回った。

安全性について、有害事象は 85.7% (24/28 例)、副作用は 17.9% (5/28 例) に認められた。2 例以上に認められた有害事象を表 4 に示した。2 例以上に認められた副作用は鼻咽頭炎 7.1% (2/28 例) のみであった。

表 4 2 例以上に認められた有害事象

	発現割合% (例数)		発現割合% (例数)
全有害事象	85.7 (24)	気管支炎	7.1 (2)
鼻咽頭炎	46.4 (13)	インフルエンザ	7.1 (2)
クローン病	14.3 (4)	悪心	7.1 (2)
発疹	14.3 (4)	外耳炎	7.1 (2)
頭痛	10.7 (3)	歯周炎	7.1 (2)
腹部膨満	7.1 (2)	発熱	7.1 (2)
貧血	7.1 (2)	上気道感染	7.1 (2)
肛門膿瘍	7.1 (2)	蕁麻疹	7.1 (2)

MedDRA/J ver.17.1

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 28.6% (8/28 例: 「クローン病」 3 例、「クローン病・肛門膿瘍」、「細菌性肺炎・イレウス」、「出血性小腸潰瘍・亜イレウス」、「腸閉塞」、「アレルギー性輸血反応」各 1 例) に認められ、このうち副作用とされたのは「細菌性肺炎」のみで、転帰は回復であった。

中止に至った有害事象は 14.3% (4/28 例: 「クローン病」 2 例、「イレウス」及び「亜イレウス」各 1 例) であったが、いずれも治験薬との因果関係は否定され、中止後に回復した。

薬物動態について、本薬 80mg 隔週投与へ増量後 0、2、4、8、12、24、36 週時の血清中本薬濃度 (トラフ値) 及び 52 週時の血清中本薬濃度が測定された。血清中本薬濃度は表 5 のとおりであった。

表 5 血清中本薬濃度の推移

評価時点 (週)	0 <sup>a)</sup>	2	4	8	12	24	36	52
血清中本薬濃度 (µg/mL)	3.1±2.2	4.4±2.7	5.2±3.7	6.1±4.3	7.0±5.1	7.7±4.7	8.9±5.6	9.5±5.3
例数	28	28	27	21	21	20	20	18

平均値±標準偏差

a) 本薬 80 mg の隔週投与開始前

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 有効性について

機構は、以下の検討より、本薬 40 mg の隔週投与で効果が減弱した患者に対し、本薬 80 mg の隔週投与へ増量した場合の有効性は示唆されたと考える。

本薬の増量時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。

<sup>1)</sup> 欠測値をノンレスポンドーとして扱う

### 7.R.1.1 試験デザインについて

#### 7.R.1.1.1 非盲検非対照試験とした理由について

申請者は国内第 III 相試験 (M13-687) で対照群を設定せず、非盲検非対照試験とした理由について、以下のように説明している。

本薬の増量効果を検証するためには、本来は、効果減弱例における 40 mg 隔週投与を継続した群と 80 mg 隔週投与へ増量した群との並行群間比較が必要と考える。しかし、CD は希少疾病であり、さらに本薬投与後に効果が減弱した患者を対象とすることから、症例数が非常に限られる。そのため比較試験が可能な症例数を集積することは困難であり、実施可能性の観点から本試験を非盲検非対照試験として実施することとした。

機構は、国内第 III 相試験 (M13-687) の対象は本薬の効果が減弱した CD 患者であり、患者数が限られること等を考慮すると、対照群を設定しない非盲検非対照試験としたことはやむを得なかったと考える。

#### 7.R.1.1.2 対象患者及び主要評価項目について

申請者は、対象患者の選択と主要評価項目の設定について、以下のように説明している。

対象患者については、本薬 80 mg 隔週投与への増量が可能とされていた国内寛解維持試験 (M06-837) (「ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.8 mL 審査報告書 (平成 22 年 7 月 15 日付け) 参照」) の成績から検討した。国内寛解維持試験 (M06-837) で増量が行われた患者 28 例 (寛解導入療法 4 週後の CR-70 達成例 16 例、未達成例 12 例) における増量 8 週後の CR-70 達成割合は、CR-70 達成例で 56.3 % (9/16 例) であったのに対し、CR-70 未達成例では 8.3 % (1/12 例) であった。したがって、本薬投与開始時点から 4 週後に CR-70 に達しなかった患者 (一次無効例) に対する本薬の増量効果は期待できないと考えられた。欧州<sup>2)</sup> でも、増量については、効果が減弱した患者 (二次無効例) に対して可能とされている。以上より、国内第 III 相試験 (M13-687) では本薬投与中に効果が減弱した二次無効の患者を対象とすることとした。効果減弱の基準は、医学専門家の助言を踏まえ、臨床的に悪化と判断し、かつ、増量効果が評価可能となる一定程度の悪化として「CDAI が 50 以上の増加かつ 200 以上」とした。さらに、一定の炎症がある患者を選択すべきとの医学専門家の助言を踏まえ、「CRP が 1 mg/dL 以上」であることも選択基準に追加した。

主要評価項目は CR-50 達成率とし、評価時期は、国内寛解維持試験 (M06-837) の増量投与集団のうち二次無効例に該当する 16 例での検討から CR-50 達成率は増量 4 週後の 50.0 % (8/16 例) より 8 週後の 56.3 % (9/16 例) の方が高いこと、また、本薬の半減期は約 2 週間であり、血清中本薬濃度は増量 4 週後に比べ増量 8 週後は約 1.5 倍であったことから、増量 8 週後とした。

閾値有効率は、医学専門家と協議し、増量の対象となる患者の治療選択肢が限られている状況で、臨床的意義がある最低限の改善率として 30 % とした。

<sup>2)</sup> 欧州の増量時の用法・用量は国内試験と異なる 40 mg 週 1 回投与。

機構は、対象患者を二次無効例とし、一定程度の悪化及び炎症がある患者としたことは妥当と考える。また、主要評価項目について、対象患者も考慮すると CR-50 には一定の意義があると考え、及び評価期間、閾値有効率に対する申請者の説明を踏まえると、特段問題ないと判断した。

### 7.R.1.2 主要評価項目及びその他の主な結果について

国内第 III 相試験 (M13-687) の主要評価項目及びその他の主な有効性の結果は表 6 のとおりであった。

表 6 増量 8 週時の有効性 (FAS)

評価項目	例数	% [95%信頼区間]
CR-50 達成率 (NRI)	21/28	75.0 [55.1, 89.3]
CR-50 達成率 (OC)	21/25	84.0 [63.9, 95.5]
CR-70 達成率 (NRI)	16/28	57.1 [37.2, 75.5]
CR-100 達成率 (NRI)	10/28	35.7 [18.6, 55.9]
寛解率 (NRI)	7/28	25.0 [10.7, 44.9]
CDAI 変化量 (LOCF)	28	平均値±標準偏差: -95.9±90.33

国内第 III 相試験 (M13-687) において、主要評価項目である「投与 8 週時の CR-50 達成率 (NRI) [95% 信頼区間]」は 75.0% (21/28 例) [55.1, 89.3] であり、95% 信頼区間の下限値は事前に設定された達成基準である 30% を上回った。また、国内試験における OC での解析結果も同様であった。その他、投与 8 週時の CR-70 達成率 (NRI)、CR-100 達成率 (NRI)、寛解率 (NRI) 及び CDAI 変化量 (LOCF) についても、矛盾しない傾向であることを確認した。

以上より機構は、本薬 80 mg 隔週投与への増量の有効性は示唆されたと考える。

本薬の増量時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。

### 7.R.1.3 患者背景別の有効性について

国内第 III 相試験 (M13-687) の増量投与開始日の CDAI スコアによる重症度別及び類薬のインフリキシマブ (以下、「IFX」) 投与歴の有無別の 8 週時の CR-50 達成率 (NRI) [95% 信頼区間] は、表 7 のとおりであった。各集団の症例数が限られていることに注意する必要があるが、機構は、集団間で大きな差は認められなかったことを確認した。

表 7 重症度別及び IFX 投与歴別の増量投与 8 週時の CR-50 達成率 (FAS)

		例数	% [95%信頼区間]
ベースラインの CDAI (NRI)	300 以下 (軽症～中等症)	12/15	80.0 [51.9, 95.7]
	300 超 (重症)	9/13	69.2 [38.6, 90.9]
IFX 投与歴 (NRI)	あり	15/19	78.9 [54.4, 93.9]
	なし	6/9	66.7 [29.9, 92.5]

なお、IFX 投与歴ありの 19 例について、ヒト抗キメラ抗体 (以下、「HACA」) の陽性/陰性別の 8 週時の CR-50 達成率は、HACA 陽性例 75% (6/8 例)、HACA 陰性例 81.8% (9/11 例) であり、両集団で大きな差はなかった。

### 7.R.1.4 長期投与時の有効性について

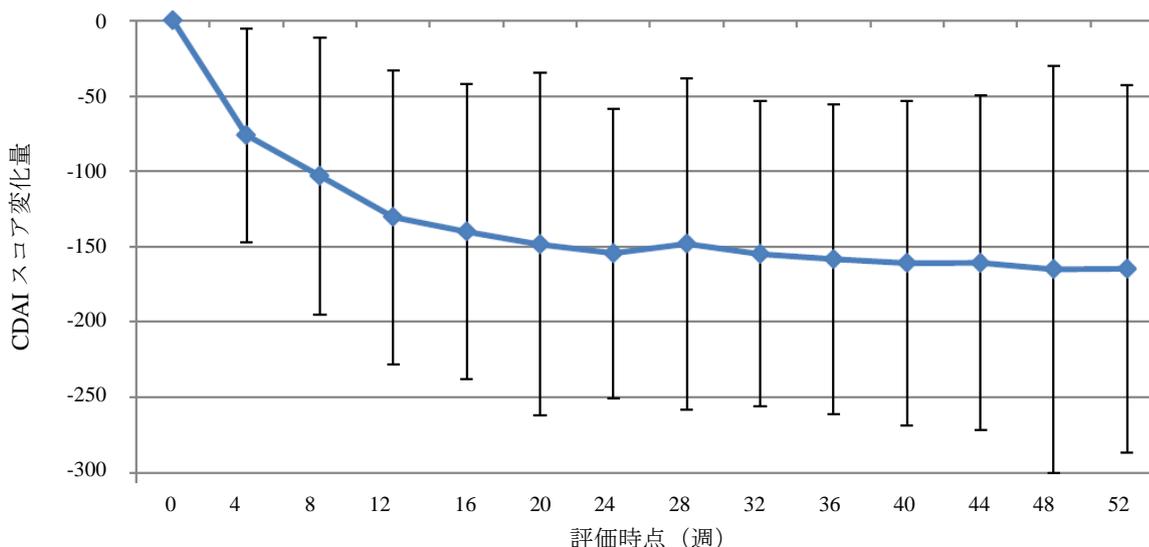
国内第 III 相試験 (M13-687) における各評価時点の CR-50 達成率 (NRI) 及び寛解率 (NRI) は表 8 のとおりであった。

表 8 各評価時点の CR-50 達成率及び寛解率 (FAS, NRI)

評価時点 (週) <sup>a)</sup>		4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52
CR-50 (28 例)	割合 (%)	67.9	75.0	67.9	67.9	67.9	71.4	64.3	71.4	67.9	64.3	60.7	64.3	57.1
	達成例数	19	21	19	19	19	20	18	20	19	18	17	18	16
寛解 (28 例)	割合 (%)	14.3	25.0	28.6	32.1	35.7	42.9	35.7	42.9	39.3	39.3	42.9	39.3	35.7
	達成例数	4	7	8	9	10	12	10	12	11	11	12	11	10

a) 本薬 80 mg の隔週投与開始後の週数

また、国内第 III 相試験 (M13-687) における CDAI のベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差、OC) の推移は図 1 のとおりであった。



評価時点 (週)	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52
例数	28	28	25	21	21	20	20	20	20	20	20	19	19	18

図 1 CDAI スコア変化量 (平均値±標準偏差、OC) の推移

機構は、本薬 80 mg 隔週投与への増量後、1 年間にわたり有効性は維持される傾向にあることを確認した。

## 7.R.2 安全性について

機構は、以下の検討から、CD 患者に対する本薬 80 mg 隔週投与時の安全性は本薬 40 mg 隔週投与時と比べ大きくリスクが高まる傾向はなく、現時点で新たな対応は不要と考えるが、既に添付文書の警告欄等に記載しているように感染症等については引き続き十分注意することが重要であると考えます。

本薬の増量時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。

### 7.R.2.1 国内試験の有害事象の発現状況

国内第 III 相試験 (M13-687) において 2 例以上に認められた有害事象は表 4 のとおりであり、重篤な有害事象は原疾患である CD に関する事象以外に、特定の事象が多く発現する傾向は認められなかった。また、国内第 III 相試験 (M13-687) の時期別の有害事象発現状況から、投与期間と有害事象の発現に問題となる傾向は認められなかった (表 9)。

表 9 時期別の有害事象発現状況

	0~13 週時 (28 例)	13~26 週時 (27 例)	26~39 週時 (21 例)	39 週超 (20 例)	全期間 (28 例)
全有害事象	57.1 (16)	59.3 (16)	57.1 (12)	55.0 (11)	85.7 (24)
全副作用	7.1 (2)	14.8 (4)	4.8 (1)	0	17.9 (5)
重篤な有害事象	17.9 (5)	7.4 (2)	9.5 (2)	0	28.6 (8)
重篤な副作用	0	3.7 (1)	0	0	3.6 (1)
中止に至った有害事象	10.7 (3)	0	4.8 (1)	0	14.3 (4)
感染症	28.6 (8)	44.4 (12)	28.6 (6)	15.0 (3)	67.9 (19)
重篤な感染症	3.6 (1)	3.7 (1)	0	0	7.1 (2)
鼻咽頭炎	14.3 (4)	25.9 (7)	19.0 (4)	5.0 (1)	46.4 (13)
クローン病	14.3 (4)	0	0	0	14.3 (4)
発疹	0	14.8 (4)	0	0	14.3 (4)
頭痛	3.6 (1)	3.7 (1)	0	5.0 (1)	10.7 (3)

発現割合% (例数)

MedDRA/J ver17.1、個別事象は全期間の発現頻度が 10%以上の事象

### 7.R.2.2 その他の試験における増量時の有害事象の発現状況

国内寛解維持試験 (M06-837) (「ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.8 mL 審査報告書 (平成 22 年 7 月 15 日付け) 参照」) では本薬 80 mg 隔週投与への増量が可能とされていたことから、40 mg 隔週投与が継続された集団と 80 mg 隔週投与に増量された集団の有害事象について検討した。国内寛解維持試験 (M06-837) の 40 mg 隔週投与継続集団と 80 mg 隔週投与増量集団の有害事象の時期別の発現状況に臨床的に問題となるような大きな違いは認められなかった (表 10)。

表 10 維持用量別の有害事象発現状況概要 (国内寛解維持試験 : M06-837)

		0~13 週時	13~26 週時	26~39 週時	39~52 週時	0~52 週時
全有害事象	40 mg	79.5 (31/39)	79.4 (27/34)	72.7 (24/33)	74.2 (23/31)	100.0 (39/39)
	80 mg	80.0 (32/40)	70.6 (24/34)	60.0 (15/25)	81.0 (17/21)	95.0 (38/40)
全副作用	40 mg	64.1 (25/39)	52.9 (18/34)	48.5 (16/33)	35.5 (11/31)	84.6 (33/39)
	80 mg	45.0 (18/40)	29.4 (10/34)	32.0 (8/25)	33.3 (7/21)	65.0 (26/40)
重篤な有害事象	40 mg	17.9 (7/39)	11.8 (4/34)	15.2 (5/33)	6.5 (2/31)	41.0 (16/39)
	80 mg	17.5 (7/40)	8.8 (3/34)	12.0 (3/25)	14.3 (3/21)	37.5 (15/40)
重篤な副作用	40 mg	15.4 (6/39)	5.9 (2/34)	9.1 (3/33)	3.2 (1/31)	25.6 (10/39)
	80 mg	15.0 (6/40)	0 (0/34)	4.0 (1/25)	4.8 (1/21)	20.0 (8/40)
中止に至った有害事象	40 mg	10.3 (4/39)	2.9 (1/34)	9.1 (3/33)	3.2 (1/31)	23.1 (9/39)
	80 mg	10.0 (4/40)	5.9 (2/34)	4.0 (1/25)	0 (0/21)	17.5 (7/40)
重篤な感染症	40 mg	7.7 (3/39)	0 (0/34)	6.1 (2/33)	0 (0/31)	12.8 (5/39)
	80 mg	2.5 (1/40)	2.9 (1/34)	0 (0/25)	0 (0/21)	5.0 (2/40)
		52~78 週時	78~104 週時	104~130 週時	130~156 週時	全期間
全有害事象	40 mg	96.3 (26/27)	80.0 (20/25)	73.9 (17/23)	85.0 (17/20)	100.0 (39/39)
	80 mg	76.2 (16/21)	70.6 (12/17)	78.6 (11/14)	41.7 (5/12)	95.0 (38/40)
全副作用	40 mg	55.6 (15/27)	60.0 (15/25)	43.5 (10/23)	35.0 (7/20)	89.7 (35/39)
	80 mg	47.6 (10/21)	41.2 (7/17)	50.0 (7/14)	16.7 (2/12)	67.5 (27/40)
重篤な有害事象	40 mg	14.8 (4/27)	20.0 (5/25)	8.7 (2/23)	15.0 (3/20)	64.1 (25/39)
	80 mg	28.6 (6/21)	0 (0/17)	14.3 (2/14)	8.3 (1/12)	50.0 (20/40)
重篤な副作用	40 mg	7.4 (2/27)	20.0 (5/25)	4.3 (1/23)	10.0 (2/20)	43.6 (17/39)
	80 mg	19.0 (4/21)	0 (0/17)	0 (0/14)	8.3 (1/12)	27.5 (11/40)
中止に至った有害事象	40 mg	7.4 (2/27)	4.0 (1/25)	4.3 (1/23)	10.0 (2/20)	38.5 (15/39)
	80 mg	9.5 (2/21)	0 (0/17)	0 (0/14)	0 (0/12)	22.5 (9/40)
重篤な感染症	40 mg	7.4 (2/27)	8.0 (2/25)	0 (0/23)	0 (0/20)	23.1 (9/39)
	80 mg	0 (0/21)	0 (0/17)	7.1 (1/14)	0 (0/12)	7.5 (3/40)

発現割合% (発現例数/全例数)

点線上段 : 40 mg 隔週投与継続集団、点線下段 : 80 mg 隔週投与増量集団 (増量後に発現した有害事象のみ)

MedDRA/J ver17.1

また、国内寛解維持試験（M06-837）の 80 mg 隔週投与に増量された 40 例における増量前後の有害事象の単位時間あたりの発現件数（件/100 人年）は、増量前 901.1 件/100 人年に対し増量後 764.8 件/100 人年であり、増量後に増加する傾向はなかった。

### 7.R.2.3 既承認の疾患との比較について

本薬 80 mg 隔週投与への増量が可能である既承認の疾患（関節リウマチ、尋常性乾癬/関節症性乾癬及び強直性脊椎炎）における、増量後の有害事象（特に、添付文書の警告、慎重投与及び重要な基本的注意の項で注意喚起されている、結核を含む感染症、ループス様症候群、脱髄疾患、アレルギー反応、血液障害、間質性肺炎、肝障害、悪性腫瘍及び注射部位反応）の発現状況について、申請者は以下のように説明している。

表 11 国内臨床試験（関節リウマチ及び乾癬）における重要な有害事象の発現状況

	関節リウマチ（M03-651 試験）				尋常性乾癬/関節症性乾癬（M04-702 試験）			
	40 mg 隔週投与（増量前）		80 mg 隔週投与（増量後）		40 mg 隔週投与（増量前）		80 mg 隔週投与（増量後）	
	39 例	11.3 人年	39 例	14.8 人年	30 例	36.5 人年	30 例	41.1 人年
	発現割合% （例数）	件数（件/100 人年）	発現割合% （例数）	件数（件/100 人年）	発現割合% （例数）	件数（件/100 人年）	発現割合% （例数）	件数（件/100 人年）
全有害事象	82.1 (32)	93 (823.0)	74.4 (29)	94 (635.1)	96.7 (29)	289 (791.8)	86.7 (26)	188 (457.4)
重篤な有害事象	10.3 (4)	6 (53.1)	7.7 (3)	6 (40.5)	10.0 (3)	4 (11.0)	10.0 (3)	5 (12.2)
感染症	41.0 (16)	23 (203.5)	43.6 (17)	28 (189.2)	60.0 (18)	55 (150.7)	63.3 (19)	57 (138.7)
重篤な感染症	0	0	5.1 (2)	4 (27.0)	0	0	3.3 (1)	1 (2.4)
間質性肺炎	2.6 (1)	1 (8.8)	0	0	0	0	0	0
肝障害	5.1 (2)	2 (17.7)	5.1 (2)	2 (13.5)	36.7 (11)	18 (49.3)	10.0 (3)	4 (9.7)
注射部位反応	12.8 (5)	7 (61.9)	2.6 (1)	1 (6.8)	13.3 (4)	7 (19.2)	3.3 (1)	1 (2.4)

関節リウマチ及び尋常性乾癬/関節症性乾癬の臨床試験（M03-651 及び M04-702）における本薬増量前後での有害事象の発現状況は表 11 のとおりであり、増量前後間に臨床的に問題となる差は見られなかった。また、結核、ループス様症候群、脱髄疾患、アレルギー反応、血液障害及び悪性腫瘍は増量前後ともに認められなかった。

強直性脊椎炎の臨床試験（M10-239）では、80 mg 隔週投与に増量したのは 6 例であったが、重篤な感染症、結核、ループス様症候群、脱髄疾患、アレルギー反応、血液障害、間質性肺炎、悪性腫瘍及び注射部位反応は増量前後ともに認められなかった。感染症と肝障害は増量前後で発現率に大きな差はなく（感染症：増量前 2 例及び増量後 2 例、肝障害：増量前のみ 1 例）、重篤な有害事象は増量後に 1 例（歯周炎）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

以上より、本薬 80 mg 隔週投与への増量が可能な既承認疾患において増量後の安全性に特段の問題はなく、CD においても 80 mg 隔週投与への増量後に特に注意すべき点は特段ないとする。

機構は、以下のように考える。

本薬の増量が可能な既承認の他疾患において、関節リウマチ及び尋常性乾癬/関節症性乾癬の臨床試験では、増量後の安全性は概ね問題となる傾向はないものの、少数例ではあるが増量後にのみ重篤な感染症が発現していた。したがって、現時点では新たな対応は不要と考えるが、既に添付文書の警告欄等に記載しているように感染症については引き続き十分注意することが重要である。

### 7.R.2.4 抗アダリムマブ抗体について

国内第 III 相試験（M13-687）では、ベースラインで 10.7%（3/28 例）が AAA 陽性であり、新たに AAA

が出現した患者は1例（52週時）であった。ベースラインでAAA陽性であった3例の血清中本薬濃度はAAA陰性例に比べて低かった（投与8週時点の血清中本薬濃度：AAA陽性例〈3例〉0.036 µg/mL、0.155 µg/mL及び1.47 µg/mL〈1例は8週時点で中止〉、AAA陰性例〈19例〉6.64±4.13 µg/mL）。ベースラインでAAA陽性であった3例のうち2例は8週時にCR-50に至らず試験を中止し、1例は8週時のCR-50を達成し52週時まで維持した。52週時にAAA陽性となった1例は8週時のCR-50を達成したが、52週時にはCR-50に至らなかった。有害事象は50.0%（2/4例）に認められたが、重篤な事象はなく、AAAが関連するようなアレルギー反応や投与部位反応は認められなかった。

国内寛解維持試験（M06-837）では、52週時まで6.1%（5/82例）がAAA抗体陽性となったが（「ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.8mL審査報告書（平成22年7月15日付け）」参照）、本申請で新たに試験成績が提出された52週以降については、陽性となった被験者はいなかった。

いずれの試験においてもAAA陽性例が少なくAAAと有効性及び安全性との関係について十分な評価は困難であったが、AAA陽性例での安全性に特に問題となるような傾向は認められなかった。

以上より機構は、現時点においてAAAに関して安全性上の新たな対応は必要ないと考える。

### 7.R.3 効能又は効果について

本薬80mg隔週投与の対象となる患者は、本薬40mgの隔週投与中に効果が減弱したCD患者であることから、本薬の既承認の効能・効果に含まれており、現在の効能・効果を変更する必要はないと考える。

### 7.R.4 用法及び用量について

国内第III相試験（M13-687）の用法・用量の設定根拠について、申請者は以下のように説明している。

海外の臨床試験では増量法として40mg週1回投与が設定され、増量時の用法・用量として承認されているが、これは海外では自己注射が一般的なためである。一方日本では、自己注射ではなく医療機関で投与を受ける患者が比較的多く、80mgの隔週投与は40mg週1回投与に比べ、患者にとって受診の負担が少ない。また、本薬は、国内試験計画時に本邦で承認されていた関節リウマチ、尋常性乾癬及び関節症性乾癬、強直性脊椎炎においても、40mg隔週投与で効果不十分な場合の増量として、80mg隔週投与が認められており、80mg隔週投与が増量方法として認知されていると考えられた。以上より、40mg隔週投与時に効果が減弱した場合の用法・用量として80mg隔週投与を選択した。なお、国内第III相試験（M13-687）において、本薬80mg増量前（0週時）及び80mg増量後8週時の血清中本薬濃度はそれぞれ3.1±2.2 µg/mL及び6.1±4.3 µg/mLであり、本薬増量後に血清中本薬濃度が増加することが確認された（表5）。

機構は、CD患者における効果減弱例を対象とした国内試験の用法・用量を、投与間隔や他疾患での増量方法を考慮して80mg隔週投与としたことは理解できる。国内第III相試験（M13-687）の成績から、本薬80mg隔週投与へ増量時の有効性が示唆され、安全性は許容可能であったことから、本薬の効果減弱時の用法・用量を80mg隔週投与とすることは妥当と考える。

なお、本試験の対象は、国内寛解維持試験（M06-837）の成績に基づき、本薬投与開始4週後に一定の効果が認められた患者とされた（「7.R.1.1.2 対象患者及び主要評価項目について」参照）。本薬に対する治療反応が認められなかった一次無効の患者では有効性は確認されていないことから、80mg隔週投

与への増量は、本薬に対して一定の治療反応が認められたものの本薬 40 mg 隔週投与中に効果が減弱した場合とすることが適切と考える。

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。

#### **7.R.5 製造販売後の検討事項について**

国内第 III 相試験 (M13-687) 及び国内寛解維持試験 (M06-837) から、本薬増量時の安全性は 40 mg 隔週投与に比べて大きな問題はなく、増量可能な他疾患 (関節リウマチ、尋常性乾癬及び関節症性乾癬、強直性脊椎炎) でも増量時の安全性に特段の懸念は指摘されていない (「7.R.2 安全性について」の項参照)。したがって機構は、本薬増量時の安全性を確認するための製造販売後調査は必要なく、現在のリスク管理計画を継続することが妥当と考える。

### **8. 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**

#### **8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断**

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

#### **8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断**

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

### **9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価**

提出された資料から、機構は、本薬 40 mg 隔週投与の維持療法中に効果が減弱した場合における本薬 80 mg 隔週投与への増量時の有効性は示され、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。また機構は、有効性、安全性、用法・用量について、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、本申請を承認して差し支えないと考える。

以上

## 審査報告 (2)

平成 28 年 5 月 13 日

### 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] アッヴィ合同会社  
[申請年月日] 平成 27 年 7 月 28 日

### 1. 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 日付け 20 達第 8 号) の規定により、指名した。

#### 1.1 有効性について

専門協議では、審査報告 (1) に記載した「7.R.1 有効性について」に関する機構の判断は、専門委員から支持された。

#### 1.2 安全性について

専門協議では、審査報告 (1) に記載した「7.R.2 安全性について」に関する機構の判断は、専門委員から支持された。

#### 1.3 用法及び用量について

専門協議では、審査報告 (1) に記載した「7.R.4 用法及び用量について」に関する機構の判断は、専門委員から支持されたことから、機構は、本薬の【用法及び用量】並びに<用法及び用量に関連する使用上の注意>を以下のように整備するよう申請者に求めたところ適切に対応されたため、これを了承した。

##### 【用法及び用量】

##### クローン病

通常、成人にはアダリムマブ (遺伝子組換え) として初回に 160 mg を、初回投与 2 週間後に 80 mg を皮下注射する。初回投与 4 週間後以降は、40 mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。なお、効果が減弱した場合には 1 回 80 mg に増量できる。

##### <用法及び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えを考慮すること。また、80 mg への増量は、40 mg による治療で効果は認められた

ものの、維持療法中に効果が減弱した患者に対して行うこと。80 mg に増量しても効果が得られない場合、本剤の継続投与の必要性を慎重に再考すること。

(本申請に係る部分のみ抜粋、下線部が追加・変更箇所)

## 2. 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

### 2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、治験依頼者は、使用していた電子データ処理システムにおいて、治験責任医師等の入力した症例報告書の一部のページをモニターが変更又は修正する運用を行っていた。以上の改善すべき事項が発見されたものの、試験の信頼性あるいは結果の評価への影響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いて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### 2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律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、5.3.5.2-1.1）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

## 3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、承認申請された効能又は効果並びに用法及び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。

### 【効能又は効果】

関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬、関節症性乾癬

強直性脊椎炎

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

腸管型ベーチェット病

中等症又は重症の活動期にあるクローン病の寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

中等症又は重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）

(変更なし)

### 【用法及び用量】

関節リウマチ

通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として 40 mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。なお、効果不十分な場合、1 回 80 mg まで増量できる。

#### 尋常性乾癬及び関節症性乾癬

通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 80 mg を皮下注射し、以後 2 週に 1 回、40 mg を皮下注射する。なお、効果不十分な場合には 1 回 80 mg まで増量できる。

#### 強直性脊椎炎

通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として 40 mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。なお、効果不十分な場合、1 回 80 mg まで増量できる。

#### 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

通常、アダリムマブ（遺伝子組換え）として、体重 15 kg 以上 30 kg 未満の場合は 20 mg を、体重 30 kg 以上の場合は 40 mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。

#### 腸管型ベーチェット病

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

#### クローン病

通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 160 mg を、初回投与 2 週間後に 80 mg を皮下注射する。初回投与 4 週間後以降は、40 mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。なお、効果が減弱した場合には 1 回 80 mg に増量できる。

#### 潰瘍性大腸炎

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

(下線部追加)

以上