

## 審議結果報告書

平成 28 年 9 月 14 日  
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] ①ヒュミラ皮下注40 mg シリンジ0.8 mL、②同皮下注40 mg  
シリンジ0.4 mL、③同皮下注80 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] アッヴィ合同会社  
[申 請 年 月 日] ①平成 27 年 10 月 29 日  
②・③平成 28 年 7 月 22 日

### [審 議 結 果]

平成 28 年 9 月 9 日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 4 年とされた。

### [承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告書

平成 28 年 8 月 30 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] ①ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.8 mL、②同皮下注 40 mg シリンジ 0.4 mL、③同皮下注 80 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] ①平成 27 年 10 月 29 日  
②・③平成 28 年 7 月 22 日
- [剤形・含量] ①・② 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  
③ 1 シリンジ中にアダリムマブ（遺伝子組換え）80 mg を含有する注射剤
- [申 請 区 分] ① 医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品  
②・③ 医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品、（10）その他の医薬品<sup>リ</sup>
- [特 記 事 項] なし
- [審査担当部] 新薬審査第四部

### [審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の既存治療で効果不十分な非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎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。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、非感染性ぶどう膜炎の治療に精通し、本剤について十分な知識を有する医師が、本剤の副作用に対する観察及び治療が可能な内科医等と連携するよう十分な注意喚起を行うとともに、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、重篤な感染症、悪性腫瘍等の発現状況を追跡可能な製造販売後調査等を実施し、得られた情報を医師、患者等に対して適切に提供していく必要があると考える。

<sup>リ</sup> クロウン病に係る用法・用量を変更する承認事項一部変更承認申請。

[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<sup>2)</sup>

腸管型ベーチェット病

非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎

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

中等症又は重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）

（下線部追加）

[用法及び用量]

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<sup>2)</sup>

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。

非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎

通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 80 mg を、初回投与 1 週間後に 40 mg を皮下注射する。初回投与 3 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。<sup>3)</sup>

<sup>2)</sup> ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.8 mL 及び同皮下注 40 mg シリンジ 0.4 mL に係る効能・効果又は用法・用量

<sup>3)</sup> 平成 28 年 6 月 20 日、ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.8 mL について、クローン病に係る用法・用量を変更する製造販売承認事項一部変更承認がなされた（点線部追加）。

## 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）

## [承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

平成 28 年 7 月 19 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 10 月 29 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)  
非感染性の中間部、後部、又は汎ぶどう膜炎

(下線部追加)

[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。

#### 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。

#### 非感染性ぶどう膜炎

通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 80 mg を皮下注射し、初回投与 1 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等に関する資料等.....	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	4
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.....	4
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.....	5
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	5
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.....	5
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.....	9

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 .....	30
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価 .....	30

[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
GCP	Good clinical practice	—
ITT	Intent-to-treat	—
NEI	National Eye Institute	米国国立眼病研究所
SUN	Standardization of Uveitis Nomenclature	国際ぶどう膜炎研究会に設置されている標準化委員会
TNF- $\alpha$	Tumor necrosis factor alpha	腫瘍壊死因子アルファ
ステロイド	—	副腎皮質ステロイド
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
本薬	Adalimumab (genetical recombination)	アダリムマブ (遺伝子組換え)
本剤	—	市販製剤

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等

「ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.8 mL」の有効成分であるアダリムマブ (遺伝子組換え) は、Knoll 社 (現 AbbVie 社) で創製されたヒト TNF- $\alpha$  に対するヒト IgG1 モノクローナル抗体である。本邦において、本剤は 2008 年 4 月に関節リウマチを効能・効果として承認されて以降、尋常性乾癬、クローン病、強直性脊椎炎、若年性特発性関節炎等に関する効能・効果が承認されている。

ぶどう膜炎は、虹彩、毛様体及び脈絡膜からなる血管膜に炎症が生じることにより、視力障害及び眼痛がもたらされる疾患であり、症状が進行すると失明に至ることもある。国際ぶどう膜炎研究会に設置されている標準化委員会 (以下、「SUN」) では、ぶどう膜炎を主要な炎症部位によって、前部、中間部、後部又は汎ぶどう膜炎に分類しており (Am J Ophthalmol 2005; 140: 509-16)、後部及び汎ぶどう膜炎では、視力障害や失明の可能性が高いことが知られている (Arch Ophthalmol 2008; 126: 1191-201、Br J Ophthalmol 1996; 80: 332-6)。また、細菌、ウイルス等の感染の有無により、感染性ぶどう膜炎及び非感染性ぶどう膜炎に分類される。このうち、非感染性ぶどう膜炎については、バードショット網脈絡膜症のような孤発性の眼症候群、サルコイドーシス、フォークト・小柳・原田病、ベーチェット病等の全身性の炎症に伴うぶどう膜炎のほか、特定の診断を示唆する特徴的な病型や全身性の病変が認められない特発性ぶどう膜炎がある (Eur J Ophthalmol 2013; 23: 705-17、Jpn J Ophthalmol 2012; 56: 432-5)。

現在、非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎に対する標準療法として、経口ステロイドが使用されている。しかし、経口ステロイドでは十分な効果が得られない場合や、長期投与による副作用 (白内障の進行、骨粗鬆症、耐糖能異常、体重増加等) を考慮して使用が制限される場合があり (Am J Ophthalmol 2000; 130: 492-513)、ぶどう膜炎の炎症をコントロールする新たな治療選択肢が必要とされている。

また、経口ステロイドに免疫抑制剤が併用されることがあり、本邦ではシクロスポリンが非感染性ぶどう膜炎の治療薬として承認されている。しかし、シクロスポリンには腎機能異常や高血圧症等の有害事象が発現する懸念がある。また、インフリキシマブ (遺伝子組換え) が、既存治療で効果不十分なベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎の治療薬として承認されているものの、インフリキシマブ (遺伝子組換え) はベーチェット病に伴うぶどう膜炎以外の非感染性ぶどう膜炎に対する効能・効果は

有しておらず、重篤な infusion reaction 等の発現の懸念もある。

近年、炎症性サイトカインである TNF- $\alpha$  が非感染性ぶどう膜炎の病態形成に関与していることが示唆されており (Br J Ophthalmol 2004; 88: 412-6)、本薬はヒト TNF- $\alpha$  に高い親和性で結合し、リガンドの受容体への結合を阻害することから、非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎の治療薬として開発が進められた。

本邦において、本剤の非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎に対する臨床開発は 2010 年 8 月に開始され、国内外の試験成績に基づき、今般、製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。なお、欧米では 2016 年 6 月に非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎に関する効能・効果で承認されている。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能・効果、新用法・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

効力を裏付ける試験として、ぶどう膜炎モデル動物に対する作用が検討された。

### 3.1 マウスぶどう膜炎モデルに対する作用 (CTD4.2.1.1)

B10.RIII マウスに光受容体間レチノイドタンパク質ペプチド及び完全フロイントアジュバントを免疫することにより自己免疫性ぶどう膜炎モデルが作成され (Meth Mol Med 2004; 102: 395-419)、本薬の代替抗体として抗マウス TNF- $\alpha$  抗体 (0.15~15 mg/kg) 又は IgG 抗体 (陰性対照) が 1 週間隔で 3 回投与された。IgG 抗体 (陰性対照) 群と比較して、抗マウス TNF- $\alpha$  抗体投与群においては、自己免疫性ぶどう膜炎モデルにおけるぶどう膜炎の組織学的スコアが減少する傾向が認められた。

### 3.R 機構における審査の概略

申請者は、非感染性ぶどう膜炎に対する本薬の作用機序について、以下のように説明している。

動物モデルを用いた報告から、主にマクロファージや T 細胞から産生される炎症性サイトカインである TNF- $\alpha$  は、接着分子の発現上昇、マクロファージの活性化、樹状細胞の成熟/生存を介した白血球の浸潤等を促進することにより、非感染性ぶどう膜炎における炎症の遷延化に重要な役割を果たしていることが示唆されている (Prog Retin Eye Res 2004; 23: 617-37)。また、非感染性ぶどう膜炎患者の末梢血において、活性化 CD4 陽性ヘルパー T 細胞の発現を介して TNF- $\alpha$  産生の上昇が示唆されていること、特発性あるいはサルコイドーシスによる中間部ぶどう膜炎の患者では末梢における T 細胞由来の TNF- $\alpha$  濃度が上昇していること (Br J Ophthalmol 2004; 88: 412-6) が報告されており、臨床的にも TNF- $\alpha$  の関与が示唆されている。以上の知見、及び自己免疫性ぶどう膜炎モデルにおいて抗 TNF- $\alpha$  抗体の有効性が示唆されたことを踏まえると、非感染性ぶどう膜炎患者において本剤の有効性は期待できると考える。

機構は、以上の説明を了承した。



#### 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

本申請は新効能・効果、新用法・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

本申請は新効能・効果、新用法・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。

血清中本薬濃度及び AAA は、固相酵素結合免疫測定法により測定され（血清中本薬濃度の定量下限：31.3 ng/mL、AAA の定量下限：10 ng/mL）、定量下限未満の場合、測定値を 0 µg/mL として扱うこととされた。

##### 6.2 臨床薬理試験

評価資料として、非感染性ぶどう膜炎患者を対象とした M10-877 及び M10-880 試験の薬物動態解析（CTD5.3.3.2-1、5.3.3.2-2）、母集団薬物動態解析（CTD 5.3.3.5-1）等の成績が提出された。特に記載のない限り薬物動態パラメータは平均値±標準偏差で示している。

##### 6.2.1 非感染性ぶどう膜炎患者を対象とした M10-877 試験（CTD5.3.3.2-1）

非感染性ぶどう膜炎患者（本剤群 118 例）を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、本剤 80 mg を投与後、投与開始 1 週後以降、本剤 40 mg を 2 週間隔で皮下投与したときの血清中本薬濃度が検討され、結果は表 1 のとおりであった。

本剤群 4 例（うち日本人 1 例）において AAA が検出された。

表 1 M10-877 試験の非感染性ぶどう膜炎患者における血清中本薬濃度（µg/mL）

	投与 1 週後 (トラフ値)	投与 8 週後	投与 12 週後	投与 27 週後 (トラフ値)	投与 36 週後	投与 52 週後
日本人患者	7.1 ± 3.5 (8 例)	4.4 ± 4.5 (5 例)	6.5 ± 7.5 (3 例)	—	—	—
外国人患者	7.9 ± 2.8 (106 例)	8.6 ± 4.8 (79 例)	9.2 ± 5.1 (69 例)	9.5 ± 6.3 (38 例)	9.5 ± 5.9 (32 例)	10.0 ± 6.3 (20 例)

平均値±標準偏差

##### 6.2.2 非感染性ぶどう膜炎患者を対象とした M10-880 試験（CTD5.3.3.2-2）

非感染性ぶどう膜炎患者（本剤群 131 例）を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、本剤 80 mg を投与後、投与開始 1 週後以降、本剤 40 mg を 2 週間隔で皮下投与したときの血清中本薬濃度が検討され、結果は表 2 のとおりであった。

本剤群 8 例（うち日本人 2 例）において AAA が検出された。

表2 M10-880 試験の非感染性ぶどう膜炎患者における血清中本薬濃度 (µg/mL)

	投与 2 週後	投与 8 週後	投与 12 週後	投与 27 週後 (トラフ値)	投与 36 週後	投与 52 週後
日本人患者	11.7 ± 3.9 (16 例)	7.5 ± 5.9 (13 例)	7.5 ± 4.9 (7 例)	8.3 ± 6.3 (7 例)	6.5 ± 5.8 (5 例)	0、9.2 (2 例)
外国人患者	9.9 ± 3.7 (114 例)	8.7 ± 5.1 (100 例)	9.7 ± 5.4 (90 例)	9.5 ± 7.1 (63 例)	9.2 ± 5.6 (54 例)	8.9 ± 5.2 (41 例)

平均値 ± 標準偏差

### 6.2.3 母集団薬物動態解析及び曝露－反応モデル解析 (CTD5.3.3.5-1)

非感染性ぶどう膜炎患者を対象とした第Ⅲ相試験 (M10-877 及び M10-880 試験) から得られた血清中本薬濃度データ (248 例、1,044 測定点) を用いて、NONMEM (version7.3) により母集団薬物動態解析が実施された。

基本モデルとして一次吸収及び一次消失過程を含む 1-コンパートメントモデルが構築され、共変量<sup>4)</sup>として、CL/F (見かけのクリアランス) に対して AAA の有無、体重、併用薬 (メトトレキサート併用の有無、ミコフェノール酸モフェチル併用の有無)、V<sub>2</sub>/F (みかけの中央コンパートメントの分布容積) に対して体重が選択され、最終モデルが構築された。最終モデルに基づく post hoc 推定による母集団薬物動態パラメータ (幾何平均 [%CV]) は、CL/F : 14.98 mL/h (58.8%) 及び V<sub>2</sub>/F : 8.00 L (21.4%) であり、日本人患者及び外国人患者における定常状態の推定トラフ血清中本薬濃度 (平均値 ± 標準偏差) はそれぞれ、6.63 ± 4.86 及び 7.64 ± 4.31 µg/mL であった。

また、母集団薬物動態解析に基づく各患者における推定本薬濃度、及び第Ⅲ相試験 (M10-877 及び M10-880 試験) における再燃までの期間に基づき曝露－反応モデルが構築され、M10-877 及び M10-880 試験それぞれの試験における、プラセボ投与時の再燃までの期間を半減させるために必要と考えられる本薬の血清中本薬濃度 (IC<sub>50</sub>) は 9.7 及び 6.4 µg/mL と推定された。

## 6.R 機構における審査の概略

機構は、表 3 に示すとおり、ぶどう膜炎患者における血清中本薬濃度は、既承認効能・効果の疾患における本剤の反復投与後の血清中本薬濃度と比較して、上回る傾向は認められていないことを確認し、臨床薬理学的観点からは、ぶどう膜炎患者に対する本剤の安全性上の新たな懸念は認められていないと判断した。また、追加で以下の点について検討を行った。

<sup>4)</sup> CL/F に対して、年齢、性別、人種、日本人又は外国人、体重、体表面積、除脂肪体重、身長、AAA、GOT、GPT、総ビリルビン、クリアチニンクリアランス、血清アルブミン、推定クリアチニンクリアランス、飲酒の有無、喫煙の有無、疾患特性、併用薬 (プレドニゾン、アザチオプリン、シクロスポリン、メトトレキサート、ミコフェノール酸モフェチル)、V<sub>2</sub>/F に対して、年齢、性別、人種、日本人又は外国人、体重、体表面積、除脂肪体重、身長が検討された。

表3 各疾患における本剤反復投与後の血清中本薬濃度（日本人データ）

疾患	ぶどう膜炎		クローン病	強直性脊椎炎	潰瘍性大腸炎	腸管 ベーチェット病	乾癬
試験名	M10-877	M10-880	国内 M06-837 <sup>a)</sup>	国内 M10-239	国内 M10-447	国内 M11-509	M04-688
試験における用法・用量	初回に 80 mg を投与し、投与 1 週以降は 2 週間隔で 40 mg を皮下投与する。		40 mg を 2 週間隔で皮下投与する。	40 mg を 2 週間隔で皮下投与する。	初回に 160 mg、2 週後に 80 mg、以降は 2 週間隔で 40 mg を皮下投与する。	初回に 160 mg、2 週後に 80 mg、以降は 2 週間隔で 40 mg を皮下投与する。	初回に 80 mg、以降は 2 週間隔で 40 mg を皮下投与する。
測定時期	投与 27 週時 (トラフ値)		投与 24 週時 (トラフ値)	投与 24 週時 (トラフ値)	投与 32 週時 (トラフ値)	投与 24 週時 (トラフ値)	投与 24 週時 (トラフ値)
血清中本薬濃度 (µg/mL)	6.5 ± 7.5 <sup>b)</sup> (3 例)	8.3 ± 6.3 (7 例)	6.8 ± 2.3 (15 例)	8.4 ± 5.9 (21 例)	8.7 ± 5.0 (38 例)	9.1 ± 4.5 (14 例)	3.8 ± 3.2 (35 例)

平均値 ± 標準偏差

a) : 初回に本剤 160 mg、2 週後に 80 mg、又は初回に本剤 80 mg、2 週後に 40 mg が投与された M04-729 試験の継続投与試験

b) : 投与 12 週時

### 6.R.1 血清中本薬濃度の民族差について

申請者は、以下の点から、日本人及び外国人ぶどう膜炎患者における血清中本薬濃度に臨床的に影響を及ぼす明確な民族差は認められていないと考える旨を説明している。

- 第Ⅲ相試験（M10-877 及び M10-880 試験）の併合データにおける、日本人及び外国人ぶどう膜炎患者の血清中本薬濃度（平均値 ± 標準偏差 [範囲]）はそれぞれ、投与 8 週後で、 $6.6 \pm 5.6$  [0, 19.0] µg/mL 及び  $8.6 \pm 4.9$  [0, 25.0] µg/mL、投与 27 週後（トラフ値）で  $8.3 \pm 6.3$  [0, 14.9] µg/mL 及び  $9.5 \pm 6.8$  [0, 46.8] µg/mL であり、日本人において外国人と比較してやや低い傾向が認められたが、日本人における血清中本薬濃度範囲は、M10-877 及び M10-880 試験において再燃が認められなかった被験者の血清中本薬濃度範囲内であったこと（6.R.2 参照）を踏まえると、この差異が日本人における本剤の有効性に影響を及ぼすと結論付けるものではないと考えること
- 母集団薬物動態解析において、本薬の薬物動態パラメータに対する共変量として、「日本人」が選択されなかったこと（6.2.3 参照）

機構は、申請者の説明を了承し、M10-877 及び M10-880 試験の全体集団の試験成績を評価する上で、薬物動態の観点から特段の問題はないと考える。

### 6.R.2 血清中本薬濃度と臨床効果との関係について

申請者は、本薬の血清中濃度と有効性との関係について、以下のように説明している。

第Ⅲ相試験（M10-877 及び M10-880 試験）において、眼炎症の発現又は眼症状の悪化で定義した再燃の有無別の本薬の血清中本薬濃度は表 4 に示すとおりであり、再燃が認められなかった集団では、再燃が認められた集団と比較して、血清中本薬濃度がやや高い傾向が認められたものの、両集団における血清中本薬濃度の範囲は同様であり、再燃例及び非再燃例における体重等の背景因子についても特段異なる傾向は認められなかった。

また、両試験における主要評価項目は、眼炎症の発現又は眼症状の悪化で定義した再燃までの期間であり、曝露—反応モデル解析により検討した結果、プラセボ投与時の再燃までの期間を半減させるために必要と考えられる本薬の血清中本薬濃度（IC<sub>50</sub>）は、M10-877 試験において 9.7 µg/mL、M10-880 試験

において 6.4 µg/mL と算出されており、再燃を防ぐために維持すべき本薬濃度を一点に定めることは困難と考える。

以上、血清中本薬濃度と有効性の関係を明確に結論付けることは困難と考える。

表 4 再燃の有無別の被験者集団における血清中本薬濃度の推移

		投与 1 週又は 2 週時 <sup>a)</sup>	投与 8 週時	投与 12 週時	投与 27 週時 (トラフ値)	投与 36 週時	投与 52 週時
M10-877 試験	再燃 なし	7.7 ± 2.76 [2.5, 18.4] (46 例)	9.0 ± 5.0 [0.6, 21.2] (37 例)	10.2 ± 5.5 [0.05, 23.0] (34 例)	10.8 ± 6.5 [0, 31.4] (27 例)	9.9 ± 5.4 [1.1, 21.3] (27 例)	10.0 ± 6.3 [0, 22.0] (20 例)
	再燃 あり	7.9 ± 3.0 [1.5, 17.6] (68 例)	7.8 ± 4.7 [0, 18.0] (47 例)	8.1 ± 4.6 [0, 19.4] (38 例)	6.1 ± 4.2 [0.5, 13.1] (11 例)	7.2 ± 8.7 [0, 18.1] (5 例)	—
M10-880 試験	再燃 なし	10.1 ± 3.9 [0.3, 21.0] (73 例)	9.1 ± 4.8 [0, 25.0] (67 例)	9.9 ± 5.1 [0.5, 22.4] (65 例)	10.1 ± 7.2 [0, 46.8] (55 例)	9.2 ± 5.6 [0, 28.8] (51 例)	8.9 ± 5.2 [0, 27.1] (42 例)
	再燃 あり	10.1 ± 3.7 [0.9, 17.7] (57 例)	7.7 ± 5.6 [0, 21.6] (46 例)	8.7 ± 5.8 [0, 23.9] (32 例)	6.5 ± 5.8 [0, 19.5] (15 例)	7.6 ± 6.4 [1.6, 20.5] (8 例)	1.6 (1 例)

平均値 ± 標準偏差 [範囲]、単位：µg/mL

a)：M10-877 試験では投与 1 週後のトラフ値が、M10-880 試験では投与 2 週後の血清中本薬濃度が検討された。

機構は、抗アダリムマブ抗体 (AAA) の発現の臨床的影響について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

第Ⅲ相試験 (M10-877 及び M10-880 試験) における AAA の有無別の血清中本薬濃度は表 5 のとおりであり、例数が少なく結論を導くことは困難であるものの、AAA 陰性患者と比較して、AAA 陽性患者では血清中本薬濃度が低い傾向が認められたが、有効性に関しては、AAA 陽性患者と AAA 陰性患者とで大きな差異は認められなかった。また、AAA 陽性患者において安全性上、特段の問題は認められなかった。

以上より、非感染性ぶどう膜炎患者において、AAA 発現により臨床使用上、特段問題となる影響は示唆されていないと考える。

表 5 AAA の有無別の血清中本薬濃度及び再燃までの期間

	投与後 8 週時	投与後 12 週時	投与後 27 週時 (トラフ値)	投与後 36 週時	再燃までの期間 <sup>a)</sup>
M10-877 試験					
陽性患者	1.7 ± 3.4 (4 例)	2.1 ± 4.1 (4 例)	1.03, 1.62 (2 例)	いずれも 0 (2 例)	32 [16, 48]
陰性患者	8.7 ± 4.7 (80 例)	9.5 ± 4.9 (68 例)	9.9 ± 6.1 (36 例)	10.1 ± 5.5 (30 例)	15 [6, 52]
M10-880 試験					
陽性患者	1.4 ± 2.4 (7 例)	1.5 ± 2.4 (6 例)	いずれも 0 (3 例)	0, 0.43 (2 例)	16 [10, 31]
陰性患者	9.0 ± 5.0 (106 例)	10.1 ± 5.1 (91 例)	9.8 ± 6.9 (67 例)	9.3 ± 5.5 (57 例)	16 [4, 60]

平均値 ± 標準偏差、単位：µg/mL

a)：中央値 [範囲]

機構は、以下のように考える。

上記の解析結果等を踏まえると、本剤の有効性と血清中本薬濃度の明確な関係について、結論付ける

ことは困難であるとの申請者の説明は理解できる。また、現時点で、AAA が及ぼす臨床的な影響については不明であると考えるが、関節リウマチ、乾癬等の既承認の効能・効果において、AAA の発現による血清中本薬濃度の低下及び有効性の減弱が認められており、非感染性ぶどう膜炎においても AAA 陽性被験者では血清中本薬濃度が AAA 陰性被験者と比較して低い傾向が認められていることを踏まえると、AAA 発現に伴い本剤の有効性が減弱する可能性について、製造販売後調査等で AAA が測定された症例のデータを基に引き続き検討する必要がある。

## 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、非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎患者を対象とした第Ⅲ相試験（M10-877 及び M10-880 試験）の成績が提出された。

### 7.1 第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.1-1: M10-877 試験 [2010 年 8 月～2014 年 8 月]）

高用量の経口ステロイド投与にもかかわらず疾患活動性を示す非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎患者<sup>5)</sup>（目標例数：外国人 234 例、日本人 32 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並行群間比較試験が米国、ドイツ、日本等の 19 カ国で実施された。

日本人又は外国人、外国人においてはベースラインの免疫抑制剤の有無により層別し、239 例がプラセボ群又は本剤群に無作為化され（本剤群 119 例、プラセボ群 120 例）、治験薬が投与された 239 例が安全性解析対象集団とされた。無作為化された 239 例のうち、GCP 不遵守等の理由で除外された 6 例を除いた 233 例（本剤群 118 例、プラセボ群 115 例）が ITT 集団とされ、ITT 集団が有効性解析対象集団とされた。中止例は、本剤群 15.3%（18/118 例）及びプラセボ群 6.1%（7/115 例）に認められ、主な中止理由は有害事象（本剤群 8.5% [10/118 例]、プラセボ群 2.6% [3/115 例]）等であった。日本人部分集団における中止例は認められなかった。

用法・用量は、本剤 80 mg 又はプラセボを初回に皮下投与し、投与開始 1 週以降、本剤 40 mg 又はプラセボを 2 週間隔で、試験終了まで最大 80 週間皮下投与されることとされた。また、本試験においては、規定<sup>6)</sup>に従い、プレドニゾンの負荷投与により疾患活動性を抑制した後、プレドニゾンを漸減する計画とされた。

有効性について、全体集団及び日本人部分集団における主要評価項目である投与 6 週以降の再燃<sup>7)</sup>までの期間は表 6、Kaplan-Meier 曲線は図 1 及び 2 のとおりであった。投与 6 週以降の再燃までの期間について、全体集団における本剤群とプラセボ群との対比較において、統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤の優越性が検証された。なお、プレドニゾンの負荷投与後に疾患活動性を通常レベルまでコントロールするための期間として、投与 6 週以内に発生したイベントは集計しないこととされた。

<sup>5)</sup> ベースライン時にプレドニゾン換算で 10 mg/日以上、60 mg/日以下の経口ステロイド剤を一定用量で 2 週間以上投与しているにもかかわらず、片眼又は両眼が次のいずれかの疾患活動性を示す患者：①活動性かつ炎症性の脈絡網膜病変又は網膜血管病変が認められる、②前房内細胞のグレード（SUN 基準）が 2+以上、③硝子体混濁のグレード（NEI/SUN 基準）が 2+以上。

<sup>6)</sup> プレドニゾンを投与 2 週まで 60 mg/日、投与 2 週～5 週までは 10 mg/日ずつ 1 週毎に減量し、投与 5 週後には 5 mg/日減量し、投与 6～10 週までは 2.5 mg/日ずつ 1 週毎に減量し、投与 10 週以降は 1 mg/日ずつ 1 週毎に減量し、投与 15 週以降は投与しない計画とされた。

<sup>7)</sup> ①炎症性の脈絡網膜病変及び又は網膜血管病変が新たに認められる、②前房内細胞のグレード（SUN 基準）の 2 段階の悪化が認められる、③硝子体混濁のグレード（NEI/SUN 基準）の 2 段階の悪化が認められる、④最高矯正視力の低下（15 文字分以上の悪化）が認められる、のいずれかが認められた場合に再燃と判定された。

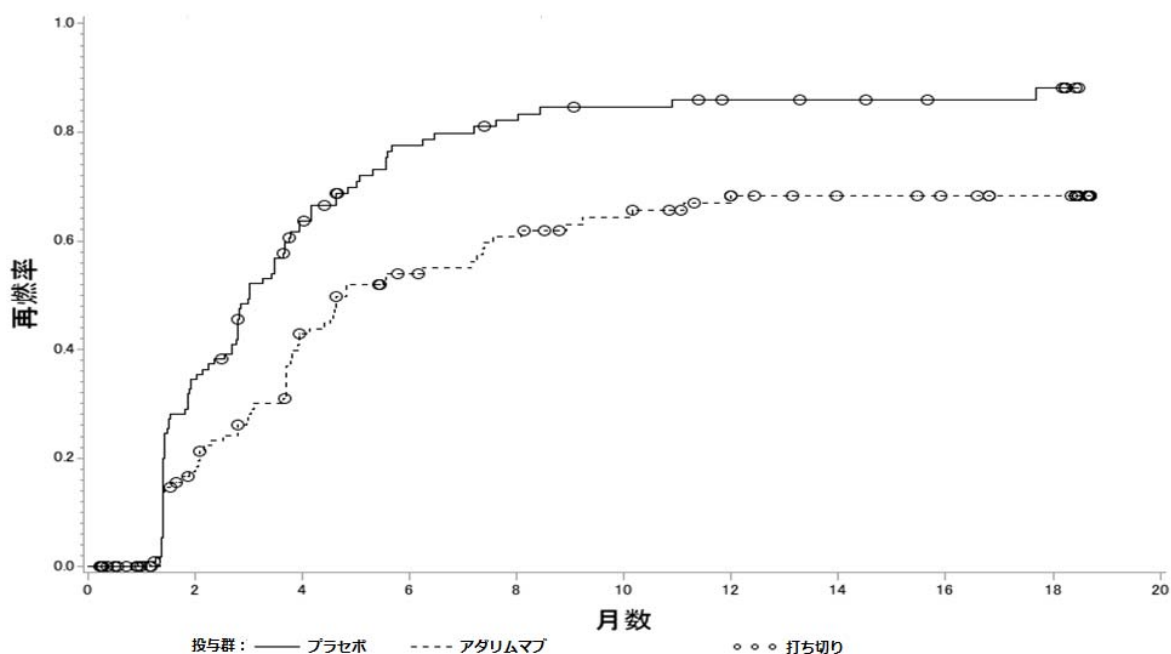
表 6 投与 6 週以降の再燃までの期間 (ITT 集団)

		本剤群	プラセボ群
全体集団	試験期間中の再燃例の割合	57.6 (68/118)	78.3 (90/115)
	再燃までの期間の中央値 (月)	4.8	3.0
	ハザード比 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>	0.56 [0.40, 0.76]	
	p 値 <sup>a)</sup>	<0.001	
日本人部分集団	試験期間中の再燃例の割合	100 (8/8)	75.0 (6/8)
	再燃までの期間の中央値 (月)	2.4	2.8
	ハザード比 [95%信頼区間] <sup>b)</sup>	1.20 [0.41, 3.54]	

% (例数)

a) : 投与群及び日本人又は外国人を説明変数とした Cox 比例ハザードモデル

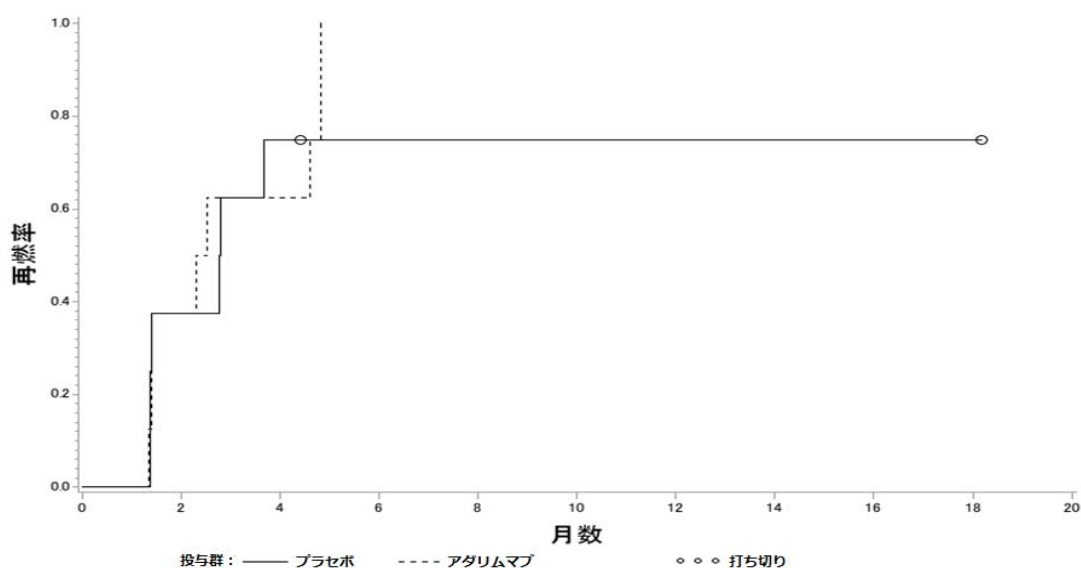
b) : 投与群を説明変数とした Cox 比例ハザードモデル



期間 (月)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20
プラセボ群	0/115	38/72	69/37	82/20	86/15	88/12	89/9	89/8	89/6	90/5	90/0
本剤群	0/118	19/87	45/57	56/42	62/35	65/29	68/20	68/17	68/15	68/12	68/0

(累積再燃例数/at risk 例数)

図 1 投与 6 週以降の再燃の Kaplan-Meier 曲線 (全体集団、ITT 集団)



期間 (月)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20
プラセボ群	0/8	3/5	6/2	6/1	6/1	6/1	6/1	6/1	6/1	6/1	6/0
本剤群	0/8	3/5	5/3	8/0	8/0	8/0	8/0	8/0	8/0	8/0	8/0

(累積再燃例数/at risk 例数)

図2 投与6週以降の再燃のKaplan-Meier曲線 (日本人部分集団、ITT集団)

全体集団における有害事象は、本剤群 84.9% (101/119 例)、プラセボ群 79.2% (95/120 例) に認められ、主な事象は表7のとおりであった。死亡例は本剤群1例 (慢性腎不全) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、本剤群 13.4% (16/119 例、尿管結石、閉塞隅角緑内障、アナフィラキシー反応/蕁麻疹、毛巣嚢胞、肺炎、結核、上気道感染、尿路感染、偶発的過量投与、靭帯断裂/腱断裂、水分過負荷/慢性腎不全、ループス様症候群、消化管のカルチノイド腫瘍、多形性神経膠芽細胞腫、脱髄、血管新生各1例) 及びプラセボ群 5.0% (6/120 例、急性肝炎、原発性副甲状腺機能亢進症、ウイルス性胃腸炎、急性腎盂腎炎/敗血症、手首関節骨折、人工流産各1例) に認められ、このうち本剤群のループス様症候群、脱髄、結核、肺炎、上気道感染及び多形性神経膠芽細胞腫、プラセボ群の急性肝炎、急性腎盂腎炎/敗血症は治験責任医師により治験薬との因果関係が否定されず、尿管結石、脱髄、結核、多形性神経膠芽細胞腫は未回復であった。

中止に至った有害事象は、本剤群 9.2% (11/119 例、脈絡膜血管新生、霧視/視力低下、疲労/倦怠感、結核、軽鎖分析値増加、結核菌群検査陽性、ループス様症候群、多形性神経膠芽細胞腫、脱髄、自殺念慮、慢性腎不全各1例) 及びプラセボ群 3.3% (4/120 例、嚢胞様黄斑浮腫/薬物不耐性、眼沈着物/硝子体剥離、急性肝炎各1例) に認められ、このうち本剤群のループス様症候群、脱髄、結核、疲労/倦怠感、結核菌群検査陽性、霧視/視力低下、多形性神経膠芽細胞腫及びプラセボ群の急性肝炎は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬との因果関係が「関係あり」又は「多分関係あり」と判定された有害事象 (以下、「副作用」) は、本剤群 38.7% (46/119 例)、プラセボ群 29.2% (35/120 例) に認められた。

表7 本剤群で3%以上の発現が認められた有害事象（全体集団、安全性解析対象集団）

事象名	本剤群 (119 例)	プラセボ群 (120 例)
鼻咽頭炎	21 (17.6)	11 (9.2)
頭痛	13 (10.9)	16 (13.3)
疲労	12 (10.1)	7 (5.8)
ぶどう膜炎	12 (10.1)	8 (6.7)
関節痛	10 (8.4)	12 (10.0)
不眠症	9 (7.6)	8 (6.7)
背部痛	9 (7.6)	3 (2.5)
眼痛	9 (7.6)	2 (1.7)
霧視	8 (6.7)	2 (1.7)
気管支炎	7 (5.9)	4 (3.3)
筋痙縮	7 (5.9)	4 (3.3)
咳嗽	7 (5.9)	4 (3.3)
多汗症	7 (5.9)	3 (2.5)
尿路感染	7 (5.9)	0
悪心	6 (5.0)	7 (5.8)
口内乾燥	6 (5.0)	1 (0.8)
不安	6 (5.0)	0
錯感覚	6 (5.0)	0
口腔咽頭痛	5 (4.2)	5 (4.2)
ざ瘡	5 (4.2)	5 (4.2)
硝子体浮遊物	5 (4.2)	4 (3.3)
上気道感染	5 (4.2)	4 (3.3)
そう痒症	5 (4.2)	3 (2.5)
末梢性浮腫	5 (4.2)	2 (1.7)
筋肉痛	5 (4.2)	2 (1.7)
呼吸困難	4 (3.4)	4 (3.3)
発疹	4 (3.4)	4 (3.3)
眼乾燥	4 (3.4)	4 (3.3)
視力低下	4 (3.4)	3 (2.5)
血中クレアチニン増加	4 (3.4)	2 (1.7)
副鼻腔炎	4 (3.4)	1 (0.8)
振戦	4 (3.4)	1 (0.8)
高血圧	4 (3.4)	1 (0.8)
動悸	4 (3.4)	1 (0.8)
発熱	4 (3.4)	0

例数 (%)

日本人部分集団における有害事象は、本剤群 87.5% (7/8 例)、プラセボ群 87.5% (7/8 例) に認められ、本剤群で主に認められた事象は、不眠症（本剤群 50.0% [4/8 例]、プラセボ群 0%）であった。

死亡例及び中止に至った事象は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤群 1 例（尿管結石）に認められ、治験責任医師により治験薬との因果関係は否定され、転帰は未回復であった。副作用は、本剤群 1 例（爪囲炎）に認められた。

## 7.2 第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.1-2: M10-880 試験 [2010 年 8 月～2015 年 5 月]）

過去に経口ステロイド減量により再燃した経験のある、一定用量の経口ステロイドにより疾患活動性がコントロールされている非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎患者<sup>8)</sup>（目標例数：外国人 220 例、

<sup>8)</sup> ①ベースライン時にプレドニゾン換算で 10 mg/日以上、35 mg/日以下の経口ステロイド剤を一定用量投与（ベースラインの 28 日以内の増量及び 14 日以内の減量なし）している、②ベースラインの 28 日以上前から疾患活動性を示していない、③スクリーニング時及びベースライン時に医師により、活動性かつ炎症性の脈絡網膜病変又は網膜血管病変が認められない、前房内細胞のグレード（SUN 基準）が 0.5+以下である、又は硝子体混濁のグレード（NEI/SUN 基準）が 0.5+以下であると判断された、④過去 18 カ月に経口ステロイドの減量を試みたが疾患症状の再燃により減量できなかった、のいずれも満たす患者。



日本人 30 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並行群間比較試験が米国、ベルギー、日本等の 22 カ国で実施された。

日本人又は外国人、外国人においてはベースラインの免疫抑制剤の有無により層別し、261 例がプラセボ群又は本剤群に無作為化され (本剤群 131 例、プラセボ群 130 例)、治験薬が投与された 261 例が安全性解析対象集団、無作為化された 261 例のうち GCP 不遵守等の理由により除外された 3 例を除いた 258 例 (本剤群 131 例、プラセボ群 127 例) が ITT 集団、ITT 集団が有効性解析対象集団とされた。中止例は、本剤群 11.5% (15/131 例) 及びプラセボ群 13.4% (17/127 例) に認められ、主な中止理由は有害事象 (本剤群 8.4% [11/131 例]、プラセボ群 5.5% [7/127 例]) 等であった。日本人部分集団における中止例は、本剤群 1 例 (有害事象)、プラセボ群 1 例 (治験実施計画逸脱) に認められた。

用法・用量は、本剤 80 mg 又はプラセボを初回に皮下投与し、投与開始 1 週後以降、本剤 40 mg 又はプラセボを 2 週間隔で、試験終了まで最大 80 週間皮下投与することとされた。また、規定<sup>9)</sup>に従い、本試験開始時のプレドニゾン投与用量 (プラセボ群 : 16.0±7.2 mg/日、本剤群 : 15.3±7.2 mg/日 [平均値±標準偏差]) から漸減する計画とされた。

有効性について、全体集団及び日本人部分集団における、主要評価項目である投与 2 週以降の再燃<sup>7)</sup>までの期間は表 8、Kaplan-Meier 曲線は図 3 及び 4 のとおりであった。全体集団の本剤群とプラセボ群との対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤の優越性が検証された。なお、本試験は、経口ステロイド治療により疾患活動性がコントロールされている患者を対象に投与 1 週後よりプレドニゾンを漸減する試験デザインであることを踏まえ、初回評価時期である投与 2 週以降に発生したイベントを集計することとされた。

表 8 投与 2 週以降の再燃までの期間 (ITT 集団)

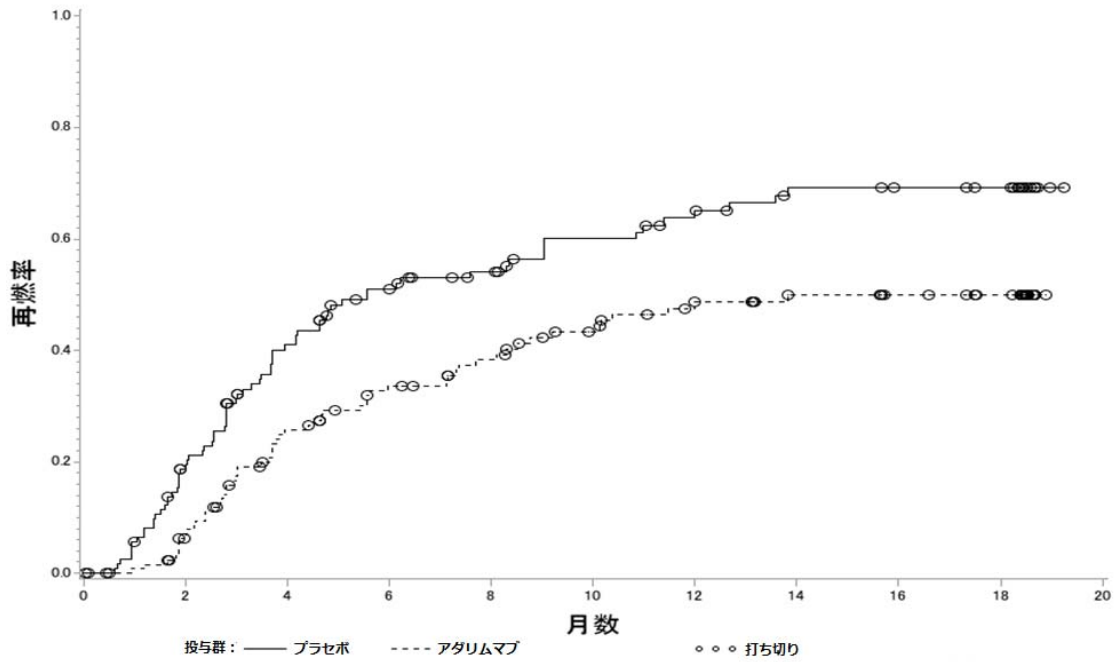
		本剤群	プラセボ群
全体集団	試験期間中の再燃例の割合	43.5 (57/131)	59.1 (75/127)
	再燃までの期間の中央値 (月)	推定不能	5.6
	ハザード比 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>	0.52 [0.37, 0.74]	
	p 値 <sup>a)</sup>	<0.001	
日本人部分集団	試験期間中の再燃例の割合	75.0 (12/16)	87.5 (14/16)
	再燃までの期間の中央値 (月)	2.9	2.1
	ハザード比 [95%信頼区間] <sup>b)</sup>	0.45 [0.20, 1.03]	

% (例数)

a) : 投与群及び日本人又は外国人を説明変数とした Cox 比例ハザードモデル

b) : 投与群を説明変数とした Cox 比例ハザードモデル

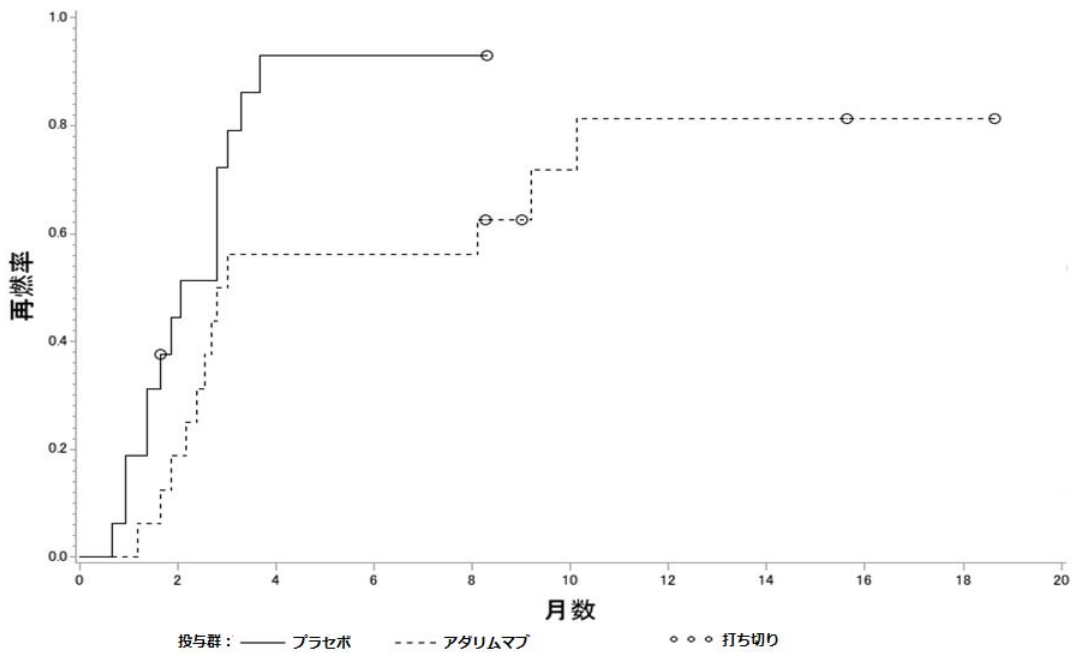
<sup>9)</sup> 治験開始時の投与量から 1 週ごとに減量し、13 から 18 週をかけて投与量 0 mg/日まで減量し、以降はプレドニゾンを投与しない計画とされた。



期間 (月)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20
プラセボ群	0/127	23/97	49/67	60/51	63/42	68/33	72/26	75/21	75/19	75/17	75/0
本剤群	0/131	8/118	32/89	41/74	46/65	51/54	56/44	57/39	57/35	57/31	57/0

(累積再燃例数/at risk 例数)

図3 投与2週以降の再燃の Kaplan-Meier 曲線 (全体集団、ITT 集団)



期間 (月)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20
プラセボ群	0/16	7/8	14/1	14/1	14/1	14/0	14/0	14/0	14/0	14/0	14/0
本剤群	0/16	3/13	9/7	9/7	9/7	11/3	12/2	12/2	12/1	12/1	12/0

(累積再燃例数/at risk 例数)

図4 投与2週以降の再燃の Kaplan-Meier 曲線 (日本人部分集団、ITT 集団)

全体集団における有害事象は、本剤群 89.3% (117/131 例)、プラセボ群 81.5% (106/130 例) に認められ、主な事象は表 9 のとおりであった。死亡例は本剤群 1 例 (心タンポナーデ/大動脈解離) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、本剤群 6.9% (9/131 例、白内障、肺腺癌第 4 期、肺炎/好中球減少症、心タンポナーデ/大動脈解離、一過性失明/嚥下障害/構語障害、気管支炎/胸膜炎/レジオネラ菌性肺炎、腓骨骨折、片頭痛発作重積、鼻出血各 1 例) 及びプラセボ群 7.7% (10/130 例、骨壊死、深部静脈血栓症 2 例、脈絡膜血管新生/網膜下液、網膜剥離、無菌性髄膜炎、扁桃炎、上腕骨骨折、関節炎、高血圧クリーゼ各 1 例) に認められ、このうち本剤群の肺腺癌第 4 期、レジオネラ菌性肺炎及び好中球減少症、プラセボ群の高血圧クリーゼ及び扁桃炎は、治験責任医師により治験薬との因果関係が否定されず、肺腺癌第 4 期及びレジオネラ菌性肺炎は未回復であった。

中止に至った有害事象は、本剤群 8.4% (11/131 例、結核菌群検査陽性 3 例、薬疹、好中球減少症、心タンポナーデ/大動脈解離、脂肪肝、気管支炎、片頭痛発作重積、肺サルコイドーシス及び皮膚炎各 1 例) 及びプラセボ群 5.4% (7/130 例、後天性色覚異常、黄斑浮腫、結核菌群検査陽性、大腸腺腫、肺サルコイドーシス、アレルギー性皮膚炎、斑状皮疹) に認められ、このうち本剤群の 5 例 (薬疹、結核菌群検査陽性、好中球減少症、脂肪肝及び皮膚炎) 及びプラセボ群の 4 例 (結核菌群検査陽性、後天性色覚異常、アレルギー性皮膚炎及び斑状皮疹) は、治験責任医師により治験薬との関連が否定されなかった。副作用は、本剤群 51.1% (67/131 例)、プラセボ群 40.0% (52/130 例) に認められた。

表9 本剤群で3%以上の発現が認められた有害事象（全体集団、安全性解析対象集団）

事象名	本剤群 (131 例)	プラセボ群 (130 例)
関節痛	28 (21.4)	12 (9.2)
鼻咽頭炎	23 (17.6)	20 (15.4)
頭痛	17 (13.0)	17 (13.1)
疲労	14 (10.7)	9 (6.9)
尿路感染	13 (9.9)	11 (8.5)
咳嗽	11 (8.4)	6 (4.6)
背部痛	10 (7.6)	7 (5.4)
上気道感染	10 (7.6)	3 (2.3)
四肢痛	10 (7.6)	3 (2.3)
眼痛	9 (6.9)	6 (4.6)
不眠症	9 (6.9)	3 (2.3)
アラニンアミノトランス フェラーゼ増加	9 (6.9)	1 (0.8)
注射部位疼痛	8 (6.1)	9 (6.9)
副鼻腔炎	8 (6.1)	4 (3.1)
アスパラギン酸アミノト ランスフェラーゼ増加	8 (6.1)	1 (0.8)
嚢胞性黄斑浮腫	7 (5.3)	7 (5.4)
高血圧	7 (5.3)	5 (3.8)
視力低下	6 (4.6)	10 (7.7)
ぶどう膜炎	6 (4.6)	9 (6.9)
発熱	6 (4.6)	8 (6.2)
筋肉痛	6 (4.6)	2 (1.5)
注射部位発疹	6 (4.6)	1 (0.8)
眼乾燥	5 (3.8)	8 (6.2)
硝子体浮遊物	5 (3.8)	6 (4.6)
発疹	5 (3.8)	5 (3.8)
脱毛症	5 (3.8)	5 (3.8)
頸部痛	5 (3.8)	3 (2.3)
口腔咽頭痛	5 (3.8)	3 (2.3)
そう痒症	5 (3.8)	2 (1.5)
関節腫脹	5 (3.8)	2 (1.5)
不安	5 (3.8)	2 (1.5)
紅斑	5 (3.8)	2 (1.5)
倦怠感	5 (3.8)	2 (1.5)
眼圧上昇	5 (3.8)	2 (1.5)
鼻閉	5 (3.8)	1 (0.8)
咽頭炎	5 (3.8)	1 (0.8)
膿疱性皮疹	5 (3.8)	0
悪心	4 (3.1)	9 (6.9)
下痢	4 (3.1)	9 (6.9)
霧視	4 (3.1)	6 (4.6)
嘔吐	4 (3.1)	4 (3.1)
筋骨格硬直	4 (3.1)	4 (3.1)
呼吸困難	4 (3.1)	3 (2.3)
耳痛	4 (3.1)	2 (1.5)
耳鳴	4 (3.1)	2 (1.5)
湿疹	4 (3.1)	2 (1.5)
結膜炎	4 (3.1)	2 (1.5)
胃腸炎	4 (3.1)	2 (1.5)
錯感覚	4 (3.1)	1 (0.8)
動悸	4 (3.1)	1 (0.8)
黄斑浮腫	4 (3.1)	1 (0.8)
末梢性浮腫	4 (3.1)	1 (0.8)
サルコイドーシス	4 (3.1)	1 (0.8)
鼻出血	4 (3.1)	0

例数 (%)

日本人部分集団における有害事象は、本剤群 75.0% (12/16 例)、プラセボ群 62.5% (10/16 例) に認められ、本剤群で認められた主な事象は鼻咽頭炎 (本剤群 31.3% [5/16 例]、プラセボ群 6.3% [1/16 例])、黄斑浮腫、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び眼圧上昇 (いずれも本剤群 12.5% [2/16 例]、プラセボ群 0%) であった。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤群 2 例 (白内障及び肺腺癌第 4 期)、プラセボ群 1 例 (骨壊死) に認められ、このうち本剤群で認められた肺腺癌第 4 期は治験責任医師により治験薬との因果関係は否定されず、転帰は未回復であった。

中止に至った有害事象は、本剤群 1 例 (薬疹) に認められ、治験責任医師により治験薬との因果関係が否定されなかった。副作用は、本剤群 3 例 (薬疹/肺腺癌第 4 期、注射部位発疹及び発熱) に認められた。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 第Ⅲ相試験の試験実施計画等について

#### 7.R.1.1 実施計画について

申請者は、第Ⅲ相試験の実実施計画について、以下のように説明している。

非感染性ぶどう膜炎の診断方法、薬物療法、医療環境等に国内外で大きな差異は認められないこと、本邦のぶどう膜炎の患者数は限られており、プラセボ対照無作為化並行群間比較試験を国内単独で実施することは困難であること、非感染性ぶどう膜炎患者は、特発性ぶどう膜炎をはじめ、様々な原疾患に伴うぶどう膜炎患者からなる多様な患者集団であるが、ぶどう膜炎の原疾患の違いが TNF- $\alpha$  阻害剤の有効性に影響を与える可能性は低いことが報告されていること (J Ocul Pharmacol Ther 2008; 24: 351-61、Arch Ophthalmol 2005; 123: 903-12) を踏まえ、非感染性ぶどう膜炎患者を対象に、日本を含めた検証的試験 (M10-877 及び M10-880 試験) の実施を計画し、当該試験成績を本邦の承認申請における主要な評価資料とすることとした。

一方、欧米及び日本では、非感染性ぶどう膜炎を有する原疾患の割合が異なる傾向が示唆されている。すなわち、国内外を問わず特発性ぶどう膜炎患者が最も多いとされているが、国内ではベーチェット病を合併するぶどう膜炎患者やフォークト・小柳・原田病を合併する患者の割合が欧米よりも高い傾向が認められている (Eur J Ophthalmol 2013; 23: 705-17、Jpn J Ophthalmol 2012; 56: 432-5)。このような各原疾患の割合の違いについて、外国規制当局からの言及があったことを考慮し、海外では、M10-877 及び M10-880 試験のそれぞれにおいて、日本人部分集団を主要な解析対象集団には含めず、サブ試験として扱った上で、外国人集団をメイン試験と位置付け、メイン試験の解析結果に基づき、承認申請することを計画した。

機構は、M10-877 及び M10-880 試験において、外国人集団はメイン試験、日本人部分集団はサブ試験として扱われているものの、以下の点を踏まえ、M10-877 及び M10-880 試験の全体集団における成績に基づき、日本人の非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎患者の有効性及び安全性を評価する方針とした。

- 日本人部分集団のデータは、外国人集団と同一の二重盲検試験の治験実施計画下で試験の実施、データ固定及び盲検解除がなされ、得られたものであること

- 本邦の承認申請に対応する解析計画として、全体集団における解析が事前に計画されていたこと
- 限られた例数での検討ではあるものの、ぶどう膜炎の原疾患の違いが TNF- $\alpha$  阻害剤の有効性に影響を与える可能性は低いことが報告されていること (J Ocul Pharmacol Ther 2008; 24: 351-61、Arch Ophthalmol 2005; 123: 903-12)

### 7.R.1.2 第Ⅲ相試験における対象患者について

申請者は、第Ⅲ相試験の対象患者について以下のように説明している。

非感染性のぶどう膜炎の治療においては、速やかに効果が得られることからステロイドが中心的な役割を果たしており、中間部、後部又は汎ぶどう膜炎の治療では経口ステロイド等の全身性ステロイドが使用されている。疾患活動性を抑えるための維持用量として、プレドニゾン換算で 10 mg/日以上経口ステロイドが必要な場合は免疫抑制剤による追加治療が推奨されていること (Am J Ophthalmol 2000; 130: 492-513) を踏まえ、活動性ぶどう膜炎を対象とした M10-877 試験では、プレドニゾン換算で 10 mg/日以上経口ステロイドを 2 週間以上投与しているにも関わらず、疾患活動性を示す、ステロイド治療で効果不十分な患者を対象とした。非活動性のぶどう膜炎を対象とした M10-880 試験では、過去に経口ステロイドの減量により症状が再燃し、減量できなかった経験があり、かつ本剤の投与開始前にプレドニゾン換算で 10~35 mg/日の経口ステロイドを投与している、疾患の活動性をコントロールするために経口ステロイドを減量できない患者を対象とした。M10-877 試験の対象患者は経口ステロイド治療で効果不十分なために追加の治療が必要と考えられる患者であり、M10-880 試験の対象患者は経口ステロイドの用量を減量するために追加の治療が必要と考えられる患者であったことから、いずれの試験においても難治性のぶどう膜炎患者が対象であると考えている。

機構は、申請者の説明のとおり、M10-877 及び M10-880 試験における対象患者は、経口ステロイドによる治療を行っても疾患活動性が高いステロイド治療抵抗性の患者、及び疾患活動性を抑えるために高用量の経口ステロイドが必要な患者が対象であり、低用量の経口ステロイド治療で十分な治療効果が得られない患者が対象となっていることを確認した。

### 7.R.1.3 主要評価項目について

申請者は、第Ⅲ相試験の有効性の主要評価項目について以下のように説明している。

M10-877 及び M10-880 試験では、次のいずれかが認められた場合を再燃と定義し、主要評価項目を再燃までの期間と設定してプラセボ群と本剤群の比較が行われた。

- 炎症性の脈絡網膜病変及び/又は網膜血管病変が新たに認められる
- 前房内細胞のグレード (SUN 基準) の 2 段階の悪化が認められる
- 硝子体混濁のグレード (NEI/SUN 基準) の 2 段階の悪化が認められる
- 最高矯正視力の低下 (15 文字分以上の悪化) が認められる

ぶどう膜炎においては、眼炎症が再燃することにより、不可逆的な眼の損傷が段階的に進行することが示唆されており (Am J Ophthalmol 2015; 160: 1133-41)、ぶどう膜炎の治療では、再燃を予防し、炎症の程度及びその範囲を抑制することが患者の視機能の悪化を予防するために重要であると考えられて

いる。そのため、視機能に関する項目（15文字以上の最高矯正視力の悪化）に加え、長期的に視機能を維持する上で臨床的に重要と考えられる病態に関する項目（新規の炎症性病変、硝子体混濁又は前房内細胞数のグレードの悪化）で定義される再燃までの期間を主要評価項目として設定した。これらの項目で定義される再燃までの期間が延長することは、直接的な視機能の悪化の抑制又は炎症等の病態を抑制することによる間接的な視力障害のリスクの抑制を表し、長期的に視機能を維持する上で臨床的に重要であると考ええる。

機構は、申請者の説明を了承し、提示された主要評価項目に基づき非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎に対する本剤の有効性を評価することは可能と考える。

## 7.R.2 有効性について

機構は、7.R.2.2における日本人部分集団の結果に関する検討から、全体集団の成績に基づき本剤の有効性を評価することは可能と判断した。その上で、7.R.2.1のとおり、全体集団において本剤の有効性は示されていることから、日本人の非感染性ぶどう膜炎患者における本剤の有効性は期待できると判断した。しかしながら、日本人患者での検討例数は限られていることから、製造販売後調査を実施し本剤の有効性については更に検討する必要があると考える。

なお、本剤の有効性については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

### 7.R.2.1 全体集団における結果について

申請者は、全体集団における本剤の有効性について、以下のように説明している。

主要評価項目である再燃までの期間について、M10-877及びM10-880試験の各試験で、全体集団において本剤の有効性は検証された（7.1、7.2参照）。また、表10に示すとおり、再燃を定義する各項目について、本剤は再燃までの期間を延長することが示唆された。

表10 M10-877及びM10-880試験の全体集団における再燃を定義する項目ごとの有効性

	プラセボに対する本剤のハザード比 <sup>a)</sup> [95%信頼区間]	
	M10-877 試験	M10-880 試験
炎症性の脈絡網膜病変及び/又は網膜血管病変が新たに認められる	0.56 [0.33, 0.95]	0.45 [0.23, 0.85]
前房内細胞のグレード（SUN基準）の2段階の悪化が認められる	0.51 [0.30, 0.86]	0.66 [0.41, 1.05]
硝子体混濁のグレード（NEI/SUN基準）の2段階の悪化が認められる	0.35 [0.20, 0.60]	0.46 [0.21, 0.98]
最高矯正視力の低下（15文字分以上の悪化）が認められる	0.57 [0.33, 0.98]	0.33 [0.17, 0.65]

a)：投与群及び日本人又は外国人を説明変数としたCox比例ハザードモデル

原疾患及びぶどう膜炎の炎症部位毎の部分集団解析は表11のとおりであり、例数が少なく評価が困難な部分集団があるものの、原疾患及びぶどう膜炎の炎症部位により有効性に大きな違いは認められなかった。

表 11 M10-877 及び M10-880 試験における部分集団（原疾患、ぶどう膜炎の炎症部位）ごとの有効性

		M10-877 試験		M10-880 試験	
		例数	プラセボに対する本剤のハザード比 <sup>a)</sup> [95%信頼区間]	例数	プラセボに対する本剤のハザード比 <sup>a)</sup> [95%信頼区間]
原疾患	特発性/その他	プラセボ群 62 例 本剤群 48 例	0.56 [0.35, 0.88]	プラセボ 54 例 本剤 45 例	0.44 [0.25, 0.77]
	バードショット網脈絡膜炎	プラセボ群 20 例 本剤群 24 例	0.49 [0.21, 1.14]	プラセボ群 15 例 本剤群 15 例	0.57 [0.10, 3.11]
	多巣性脈絡膜炎/汎ぶどう膜炎	プラセボ群 3 例 本剤群 8 例	0.60 [0.11, 3.35]	プラセボ群 2 例 本剤群 5 例	0.17 [0.02, 1.93]
	フォークト・小柳・原田病	プラセボ群 14 例 本剤群 12 例	0.77 [0.32, 1.82]	プラセボ群 29 例 本剤群 34 例	0.69 [0.37, 1.30]
	サルコイドーシス	プラセボ群 12 例 本剤群 12 例	0.50 [0.18, 1.43]	プラセボ群 20 例 本剤群 22 例	1.09 [0.49, 2.41]
	ベーチェット病	プラセボ群 4 例 本剤群 14 例	0.83 [0.17, 4.15]	プラセボ群 7 例 本剤群 10 例	— <sup>b)</sup>
ぶどう膜炎の炎症部位	中間部ぶどう膜炎	プラセボ群 23 例 本剤群 25 例	0.81 [0.41, 1.57]	プラセボ群 30 例 本剤群 17 例	0.63 [0.29, 1.40]
	後部ぶどう膜炎	プラセボ群 37 例 本剤群 38 例	0.39 [0.20, 0.75]	プラセボ群 35 例 本剤群 41 例	0.95 [0.45, 2.03]
	汎ぶどう膜炎	プラセボ群 55 例 本剤群 55 例	0.52 [0.33, 0.82]	プラセボ群 61 例 本剤群 71 例	0.46 [0.29, 0.73]

a) : 投与群及び日本人又は外国人を説明変数とした Cox 比例ハザードモデル、b) : 本剤群で再燃例 0 例のため算出不能。

本剤の長期投与時の有効性について、M10-877 及び M10-880 試験で投与 80 週を終了した被験者、又は試験中に再燃を認めた被験者は、非盲検非対照長期投与試験（M11-327 試験）に参加することが可能であり、以下の当該試験成績を踏まえると本剤の長期投与時の有効性は示唆されていると考える。

- M11-327 試験における経口ステロイドの用量は、治験担当医師の臨床的判断により増減が可能とされた。ステロイドの用量（平均値±標準偏差）の推移は、組入れ時に活動性を示していたぶどう膜炎患者では投与 2 週後 13.8±16.6 mg/日（237 例）、投与 54 週後 3.8±7.1 mg/日（160 例）、投与 102 週後 2.3±4.7 mg/日（83 例）、組入れ時に活動性を示していなかったぶどう膜炎患者では投与 2 週後 1.6±6.6 mg/日（126 例）、投与 54 週後 0.1±0.7 mg/日（35 例）、投与 102 週後 0.3±1.1 mg/日（19 例）であり、本剤の長期投与に伴い経口ステロイドの減量効果が示唆されたこと
- M11-327 試験において、新たに活動性病変が認められなかった被験者の割合、前房内細胞のグレードが 0.5 以下の被験者割合、硝子体混濁のグレードが 0.5 以下の被験者の割合は、表 12 のとおりであり、本剤の長期投与に伴う有効性が示唆されたこと



表 12 M11-327 試験における各評価項目の推移

評価項目	M11-327 試験組入れ時の疾患活動性 <sup>b)</sup>	投与 54 週後 <sup>c)</sup>	投与 102 週後 <sup>c)</sup>
新たに活動性病変が認められなかった被験者割合 (%) <sup>a)</sup>	活動性ぶどう膜炎	98.1 (152/155)	97.5 (79/81)
	非活動性ぶどう膜炎	97.1 (33/34)	100 (17/17)
前房内細胞のグレードが 0.5 以下の被験者割合 (%)	活動性ぶどう膜炎	91.1 (143/157)	91.4 (74/81)
	非活動性ぶどう膜炎	100 (34/34)	100 (17/17)
硝子体混濁のグレードが 0.5 以下の被験者割合 (%)	活動性ぶどう膜炎	84.0 (131/156)	91.4 (74/81)
	非活動性ぶどう膜炎	88.2 (30/34)	88.2 (15/17)

% (例数)

a) : 活動性ぶどう膜炎については投与 8 週後と比較して新たな病変が認められなかった被験者の割合

b) : M10-877 試験又は M10-880 試験で再燃した患者は活動性ぶどう膜炎、再燃しなかった患者は非活動性ぶどう膜炎として M11-327 試験に組み入れられた。

c) : 2015 年 4 月のデータカットオフ時点での投与完了例における評価

機構は、M10-877 及び M10-880 試験において、プラセボに対する本剤の優越性は検証されていることから、非感染性ぶどう膜炎に対する本剤の有効性は示されており、長期投与時にも本剤の有効性に特段の問題は認められていないと判断した。また、部分集団解析の結果を踏まえ、原疾患を問わず、中間部、後部又は汎ぶどう膜炎のいずれの病型にも本剤の有効性は期待できると考える。

#### 7.R.2.2 日本人部分集団における結果について

全体集団と日本人部分集団の有効性の成績を比較した結果は表 13 のとおりであり、M10-877 試験では全体集団と日本人部分集団について結果の一貫性は示唆されなかった。機構は、M10-877 試験において一貫性が示唆されなかった理由について説明するよう求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

M10-877 試験では、全体集団と日本人部分集団で一貫した結果を示す上で、日本人部分集団で 19 件の再燃が必要と考え、日本人被験者の目標例数を 32 例と設定した。しかし、日本人被験者 16 例が組み入れられ、うち 14 例が再燃した時点で M10-877 試験は終了した<sup>10)</sup>ことから、M10-877 試験に組み入れられた日本人被験者のイベント数は、全体集団と日本人部分集団における有効性の一貫性を検討する上で十分な例数ではなく、一貫性が認められなかったことは偶発的な結果であった可能性がある。日本人被験者の集積が困難となった要因の一つとして、M10-877 試験では経口ステロイドを初期用量として 60 mg/日から開始し、15 週間かけて強制漸減する計画としており、本邦のぶどう膜炎治療における経口ステロイドの標準的用量と比較して高用量であった可能性があり、高用量ステロイドの使用に対する安全性上の懸念によるものと考えられる。

機構は、以下のよう考える。

M10-877 試験における日本人症例のイベント数が限られていたため、全体集団と日本人部分集団との一貫性の評価が困難であったことは理解できる。また、以下の点を考慮すると、M10-877 試験の日本人部分集団の結果は本剤の有効性を否定するものではなく、M10-877 及び M10-880 試験の全体集団の成績に基づき本剤の有効性を評価することは可能であると考えられる。

<sup>10)</sup> M10-877 試験の試験期間は、投与 80 週時点、又は外国人集団で再燃が 138 件認められた時点、あるいは日本人部分集団で再燃が 19 件認められた時点と事前に規定されており、外国人集団における再燃が 138 件に達したため、試験は終了した。

- M10-877 試験の全体集団において、再燃を定義した各項目のプラセボに対する本剤のハザード比 [95%信頼区間] は、表 13 に示すとおりであり、活動性の炎症性病変、前房内細胞のグレード、硝子体混濁のグレード、logMAR 最高矯正視力のそれぞれの項目で本剤の抑制傾向が認められている。日本人部分集団においては、活動性の炎症性病変で 3.07 [0.62, 15.20] とハザード比が 1 を上回っていたものの、硝子体混濁及び logMAR 最高矯正視力は 0.53 [0.13, 2.14] 及び 0.61 [0.06, 6.86] であり、当該項目の抑制傾向は示唆されていること
- 全体集団及び日本人部分集団の背景因子について、原因疾患、ぶどう膜炎の病型に加えて、M10-877 試験では、スクリーニング時の再燃の持続期間（60 日以上：全体集団 38.6% [90/233 例]、日本人部分集団 68.8% [11/16 例]）に、M10-880 試験では、前回再燃時のプレドニゾンの投与用量（10 mg/日以上：全体集団 42.2% [109/258 例]、日本人部分集団 68.7% [22/32 例]）及び免疫抑制薬の併用の有無（有：全体集団 47.3% [107/258 例]、日本人部分集団 9.4% [3/32 例]）に差異が認められたが、表 11 及び 14 に示すとおり、背景因子の違いが本剤の有効性に影響を与えることは示唆されていないこと
- 表 13 に示すとおり、M10-880 試験においては、全体集団と日本人部分集団について結果の一貫性が認められていること
- 表 15 に示すとおり、長期継続投与試験（M11-327 試験）では日本人部分集団においても本剤の長期投与に伴う有効性が示唆されていること

表 13 M10-877 及び M10-880 試験の全体集団及び日本人部分集団における再燃を定義する項目ごとの有効性

	プラセボに対する本剤のハザード比 <sup>a)</sup>			
	[95%信頼区間]			
	M10-877 試験		M10-880 試験	
	全体集団	日本人部分集団	全体集団	日本人部分集団
下記項目のいずれかが認められる (主要評価項目)	0.56 [0.40, 0.76]	1.20 [0.41, 3.54]	0.52 [0.37, 0.74]	0.45 [0.20, 1.03]
炎症性の脈絡網膜病変及び/又は網 膜血管病変が新たに認められる	0.56 [0.33, 0.95]	3.07 [0.62, 15.20]	0.45 [0.23, 0.85]	0.41 [0.12, 1.42]
前房内細胞のグレード (SUN 基準) の 2 段階の悪化が認められる	0.51 [0.30, 0.86]	—	0.66 [0.41, 1.05]	0.68 [0.24, 1.92]
硝子体混濁のグレード (NEI/SUN 基 準) の 2 段階の悪化が認められる	0.35 [0.20, 0.60]	0.53 [0.13, 2.14]	0.46 [0.21, 0.98]	—
最高矯正視力の低下 (15 文字分以上 の悪化) が認められる	0.57 [0.33, 0.98]	0.61 [0.06, 6.86]	0.33 [0.17, 0.65]	0.20 [0.02, 1.77]

a) : 全体集団の解析においては投与群及び日本人又は外国人を説明変数とした Cox 比例ハザードモデル、日本人部分集団の解析においては投与群を説明変数とした Cox 比例ハザードモデル

— : 発現件数が少なく算出せず。

表 14 M10-877 及び M10-880 試験の部分集団における再燃までの期間のハザード比

		M10-877 試験		M10-880 試験	
		例数	プラセボに対する本剤のハザード比 <sup>a)</sup> [95%信頼区間]	例数	プラセボに対する本剤のハザード比 <sup>a)</sup> [95%信頼区間]
免疫抑制薬の併用	有	プラセボ群 35 例 本剤群 35 例	0.59 [0.33, 1.08]	プラセボ群 54 例 本剤群 56 例	0.51 [0.27, 0.95]
	無	プラセボ群 80 例 本剤群 83 例	0.53 [0.37, 0.78]	プラセボ群 73 例 本剤群 75 例	0.61 [0.40, 0.92]
スクリーニング時の再燃の持続期間	60 日以上	プラセボ群 48 例 本剤群 42 例	0.54 [0.32, 0.92]	/	
	60 日未満	プラセボ群 67 例 本剤群 76 例	0.55 [0.37, 0.83]		
直近の再燃時のプレドニゾン用量	10 mg/日未満	/		プラセボ群 73 例 本剤群 76 例	0.68 [0.42, 1.09]
	10 mg/日以上			プラセボ群 54 例 本剤群 55 例	0.45 [0.28, 0.75]

a) : 投与群及び日本人又は外国人を説明変数とした Cox 比例ハザードモデル

表 15 M11-327 試験の日本人部分集団における各評価項目の推移

評価項目	M11-327 試験組入れ時の疾患活動性 <sup>a)</sup>	投与 12 週後 <sup>d)</sup>	投与 54 週後 <sup>d)</sup>
経口ステロイドの投与用量 (mg/日) <sup>a)</sup>	活動性ぶどう膜炎	7.4 ± 7.3	5.3 ± 5.3
	非活動性ぶどう膜炎	2.7 ± 5.4	1.3 ± 2.5 <sup>e)</sup>
新たに活動性病変が認められなかった被験者割合 (%) <sup>b)</sup>	活動性ぶどう膜炎	96.7 (29/30)	100 (19/19)
	非活動性ぶどう膜炎	100 (4/4)	100 (4/4) <sup>e)</sup>
前房内細胞のグレードが 0.5 以下の被験者割合 (%)	活動性ぶどう膜炎	86.7 (26/30)	89.5 (17/19)
	非活動性ぶどう膜炎	100 (4/4)	100 (4/4) <sup>e)</sup>
硝子体混濁のグレードが 0.5 以下の被験者割合 (%)	活動性ぶどう膜炎	73.3 (22/30)	73.7 (14/19)
	非活動性ぶどう膜炎	75.0 (3/4)	75.0 (3/4) <sup>e)</sup>

平均値 ± 標準偏差、又は% (例数)

a) : 投与 2 週後の経口ステロイド用量は活動性ぶどう膜炎 : 13.3 ± 8.7 mg/日、非活動性ぶどう膜炎 : 2.9 ± 7.6 mg/日。

b) : 活動性ぶどう膜炎は投与 8 週後と比較して新たな病変が認められなかった被験者の割合。

c) : M10-877 試験又は M10-880 試験で再燃した患者は活動性ぶどう膜炎、再燃しなかった患者は非活動性ぶどう膜炎として M11-327 試験に組み入れられた。

d) : 2015 年 4 月のデータカットオフ時点での投与完了例における評価

e) : 投与 42 週後のデータ

### 7.R.3 安全性について

#### 7.R.3.1 既承認効能・効果における安全性とぶどう膜炎における安全性について

申請者は、既承認の疾患を対象とした国内臨床試験成績（関節リウマチ：6 試験、尋常性乾癬及び関節症性乾癬：2 試験、強直性脊椎炎：1 試験、若年性特発性関節炎：1 試験、腸管型ベーチェット病：1 試験、クローン病：2 試験、潰瘍性大腸炎：1 試験）と非感染性ぶどう膜炎の臨床試験成績との比較に基づき、本剤の安全性について以下のように説明した。

各疾患における有害事象の概要を表 16 に示す。日本人非感染性ぶどう膜炎患者における有害事象の発現率は 91.3% (42/46 例)、重篤な有害事象の発現率は 28.3% (13/46 例) であり、既承認の疾患における発現率を上回る傾向は認められなかった。また、本剤の添付文書で注意喚起されている、重篤な感染症、悪性腫瘍、結核、ループス様症候群、脱髄疾患、アレルギー反応、血液障害及び肝機能障害の発現状況について比較検討を行ったが、既承認の疾患における臨床試験の発現率とぶどう膜炎の臨床試験における発現率に大きく異なる傾向は認められなかった。眼障害 (SOC) に分類される事象については、非感染性ぶどう膜炎を対象とした臨床試験 (54.3% [25/46 例]) において、既承認の疾患を対象とした

臨床試験（9.2～26.8%）と比較して発現率が高い傾向が認められたが、報告された事象の多くはぶどう膜炎に関連した事象であり、本剤の安全性に関する新たな注意喚起は不要と考える。

表 16 非感染性ぶどう膜炎と既承認の効能・効果の疾患における本剤の安全性データの概要

	ぶどう膜炎		関節リウマチ 382 例 755.2 人年	乾癬 163 例 349.6 人年	強直性脊椎炎 41 例 44.0 人年	JIA <sup>a)</sup> 25 例 27.1 人年	腸管型 BD <sup>b)</sup> 20 例 18.2 人年	クローン病 90 例 70.3 人年	UC <sup>c)</sup> 240 例 189.4 人年
	日本人 46 例 80.4 人年	日本人及び 外国人 464 例 796.9 人年							
有害事象	42 (91.3) 311 (386.7)	432 (93.1) 4598 (577.0)	376 (98.4) 5258 (696.2)	160 (98.2) 2271 (649.6)	41 (100) 250 (568.2)	25 (100) 200 (738.0)	20 (100) 102 (560.4)	85 (94.4) 685 (974.4)	227 (94.6) 1100 (580.8)
重篤な有害事象	13 (28.3) 21 (26.1)	92 (19.8) 156 (19.6)	162 (42.4) 317 (42.0)	21 (12.9) 30 (8.6)	4 (9.8) 7 (15.9)	6 (24.0) 9 (33.2)	1 (5.0) 1 (5.5)	35 (38.9) 46 (65.4)	51 (21.3) 65 (34.3)
感染症	24 (52.2) 76 (94.5)	287 (61.9) 816 (102.4)	290 (75.9) 1086 (143.8)	131 (80.4) 524 (149.9)	25 (61.0) 51 (115.9)	21 (84.0) 79 (291.5)	14 (70.0) 30 (164.8)	65 (72.2) 171 (243.2)	145 (60.4) 283 (149.4)
重篤な感染症	2 (4.3) 2 (2.5)	29 (6.3) 35 (4.4)	45 (11.8) 67 (8.9)	4 (2.5) 4 (1.1)	2 (4.9) 3 (6.8)	3 (12.0) 3 (11.1)	0 0	6 (6.7) 6 (8.5)	12 (5.0) 13 (6.9)
悪性腫瘍	2 (4.3) 2 (2.5)	13 (2.8) 13 (1.6)	11 (2.9) 14 (1.9)	2 (1.2) 2 (0.6)	1 (2.4) 1 (2.3)	0 0	0 0	1 (1.1) 1 (1.4)	3 (1.3) 4 (2.1)
結核	0 0	19 (4.1) 19 (2.4)	2 (0.5) 2 (0.3)	1 (0.6) 1 (0.3)	0 0	0 0	1 (5.0) 1 (5.5)	0 0	1 (0.4) 1 (0.5)
結核を含まない 日和見感染症	0 0	2 (0.4) 2 (0.3)	7 (1.8) 9 (1.2)	1 (0.6) 1 (0.3)	1 (2.4) 1 (2.3)	0 0	0 0	1 (1.1) 1 (1.4)	9 (3.8) 9 (4.8)
注射部位反応	3 (6.5) 3 (3.7)	69 (14.9) 153 (19.2)	136 (35.6) 232 (30.7)	34 (20.9) 56 (16.0)	9 (22.0) 19 (43.2)	6 (24.0) 8 (29.5)	2 (10.0) 2 (11.0)	16 (17.8) 17 (24.2)	26 (10.8) 28 (14.8)
ループス様症候 群	0 0	1 (0.2) 1 (0.1)	1 (0.3) 1 (0.1)	1 (0.6) 1 (0.3)	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
アレルギー反応	2 (4.3) 3 (3.7)	35 (7.5) 43 (5.4)	5 (1.3) 5 (0.7)	0 0	0 0	0 0	2 (10.0) 2 (11.0)	2 (2.2) 2 (2.8)	7 (2.9) 7 (3.7)
脱髄疾患	0 0	6 (1.3) 6 (0.8)	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
血液障害	0 0	12 (2.6) 17 (2.1)	1 (0.3) 1 (0.1)	0 0	2 (4.9) 2 (4.5)	0 0	0 0	0 0	12 (5.0) 12 (6.3)
肝機能障害	0 0	6 (1.3) 7 (0.9)	76 (19.9) 134 (17.7)	63 (38.7) 133 (38.0)	13 (31.7) 15 (34.1)	3 (12.0) 3 (11.1)	3 (15.0) 4 (22.0)	16 (17.8) 28 (39.8)	16 (6.7) 18 (9.5)
うっ血性心不全	0 0	0 0	3 (0.8) 4 (0.5)	1 (0.6) 1 (0.3)	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
死亡に至った有 害事象	0 0	3 (0.6) 4 (0.5)	4 (1.0) 5 (0.7)	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	2 (0.8) 2 (1.1)

上段：例数（%）、下段：件数（100人・年あたりの発現件数）、各事象は、CMQ（Company MedDRA Query）に基づき集計された。

a)：若年性特発性関節炎、b)：腸管型ベーチェット病、c)：潰瘍性大腸炎

機構は、非感染性ぶどう膜炎患者に対する本剤の安全性について、既承認効能・効果における臨床試験等と比較して特段の懸念となる新たな問題は認められていないと考える。しかしながら、日本人ぶどう膜炎患者での検討例数は少数であることから、製造販売後調査を実施し、重篤な感染症をはじめとする有害事象の発現状況等について、更に検討する必要があると考える。

### 7.R.3.2 サルコイドーシス患者における安全性について

機構は、現行の添付文書に副作用としてサルコイドーシスが記載されていることを踏まえ、サルコイドーシスに伴うぶどう膜炎患者における本剤の安全性について説明を求め、申請者は、以下のように説明した。

サルコイドーシスは、眼を含むあらゆる器官系への非乾酪性・肉芽腫性の浸潤を特徴とする原因不明の多臓器疾患であり、肺胞マクロファージ由来の TNF- $\alpha$  が肉芽腫の誘導及び維持に関与していること等、TNF- $\alpha$  はサルコイドーシスの病理学的機序に関連すると報告されており（Am J Respir Crit Care Med 2010; 182: 540-8）、TNF- $\alpha$  阻害剤である本剤は全身性サルコイドーシスに対する治療薬となりうる可能性が示唆されている（J Transl Med 2012; 8: 238-47、Clin Respir J 2012; 6: 238-47）。一方、本剤を含む TNF- $\alpha$  阻害剤の投与によりサルコイドーシスの発現が複数報告されており（Clin Exp Rheumatol 2008; 26: 471-5、Rheumatol 2009; 48: 883-6 等）、この原因として TNF- $\alpha$  の中和によるサイトカインの不均衡により特異的な自己反応性 T 細胞が活性化した結果、サルコイド様反応が生じるとの仮説が報告されている（Clin Exp Rheumatol 2008; 26: 471-5、Respir Med Case Reports 2013; 10: 53-5）。

M10-877 及び M10-880 試験において、本剤群 6/250 例（2.4%、4.8 件/100 人・年）及びプラセボ群 2 例（0.8%、3.3 件/100 人・年）にサルコイドーシスの有害事象が報告され、全解析対象集団で認められたサルコイドーシスの発現率は、8 例 11 件（1.7% [8/464 例]、1.4 件/100 人・年）であった。この 11 件のうち 1 件は重篤な有害事象であり、8 例中 5 例はサルコイドーシスの有害事象により試験を中止しているが、いずれの事象もサルコイドーシスを原疾患とするぶどう膜炎患者又はサルコイドーシスの既往歴を有する患者で発現している。なお、ぶどう膜炎患者を対象とした臨床試験において、サルコイドーシスの新規発症は報告されていない。

以上より、本剤投与によりぶどう膜炎の基礎疾患（原疾患）が悪化し、その結果、サルコイドーシスが発現した可能性があると考えられる。しかしながら、作用機序等から明らかな説明はつかないこと、本剤の国内製造販売後調査及び自発報告において因果関係が否定できないサルコイドーシスが報告されていることから、サルコイドーシスに伴うぶどう膜炎患者における本剤の安全性については、引き続き検討する。

機構は、本剤の臨床試験において発現したサルコイドーシスの有害事象はいずれもサルコイドーシスを合併した被験者に生じた事象であり、本剤群におけるサルコイドーシスの発現例数はプラセボ群における発現例数よりも多く認められたことから、本剤の投与によりサルコイドーシスを悪化させる可能性は否定できないと考える。したがって、サルコイドーシスを伴うぶどう膜炎患者に本剤を投与するときには、サルコイドーシスの悪化に十分に注意する必要がある旨を注意喚起し、製造販売後調査等においてサルコイドーシスの悪化の発現状況について引き続き検討する必要があると考える。

#### 7.R.4 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて以下のように説明している。

一般的に、非感染性ぶどう膜炎の治療では、第一選択薬として経口ステロイドが使用されている。本剤の投与対象は、経口ステロイド投与で効果不十分な非感染性ぶどう膜炎患者、及び疾患活動性が高く、症状を抑制するために高用量の経口ステロイド投与が必要な非感染性ぶどう膜炎患者を想定している。本剤の臨床試験の成績（7.1、7.2 参照）から、これらの患者における本剤の有効性は示されたと考える。また、本邦において、経口ステロイドで効果不十分な患者に対しては、シクロスポリン等の免疫抑制剤

の使用が考慮されるが、シクロスポリン等の免疫抑制剤の使用の有無別の部分集団における再燃までの期間のハザード比 [95%信頼区間] は、M10-877 試験では、有 0.59 [0.33, 1.08]、無 0.53 [0.37, 0.78]、M-10-880 試験では、有 0.51 [0.27, 0.95]、無 0.61 [0.40, 0.92] であったことから、本剤は免疫抑制剤の使用の有無にかかわらず有効であると考ええる。なお、臨床試験で検討された上記の患者に加えて、疾患活動性が特に高い患者では、治療の初期からステロイドと本剤が併用されることも想定され、さらに、ステロイド不耐容な患者に対しては、本剤が単独で使用されることも想定される。

また、本邦においては、ベーチェット病に伴うぶどう膜炎の治療方針は、他のぶどう膜炎の治療方針と異なり、眼炎症発作を予防し寛解期を持続させる寛解期治療と、眼炎症発作期に炎症を沈静化させる発作期治療に分けられる。寛解期治療では第一選択薬としてコルヒチン<sup>11)</sup>、第二選択薬としてシクロスポリン、より重症例に対してはインフリキシマブ（遺伝子組換え）が使用され、発作期治療では後眼部発作に対してステロイドの注射剤又は経口剤が使用される（日眼会誌 2012; 116: 394-426）。M10-877 試験では経口ステロイドの治療によっても再燃を来す活動性ぶどう膜炎患者が対象とされ、M10-880 試験では経口ステロイド減量中に再燃した経験がある非活動性ぶどう膜炎患者が対象とされ、両試験においてベーチェット病に伴うぶどう膜炎患者に対する有効性が示唆されている。しかし、本邦のガイドラインには、寛解期治療に経口ステロイドが記載されておらず、本剤の臨床試験に組み入れられたベーチェット病患者においてコルヒチンの前治療歴があった患者は限られていたことから、本剤の臨床的位置付けについては明確ではないが、寛解期治療において、本剤は同様の作用機序を有するインフリキシマブ（遺伝子組換え）と同じ位置付けで使用されることが妥当であると考ええる。また、発作期治療においてはステロイドで効果不十分な場合にステロイドと併用して使用されるものと考ええる。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明のとおり、疾患活動性が高く初期より本剤の治療が必要と考えられる患者、及び安全性上の理由から経口ステロイド治療を行うことが不適切であるぶどう膜炎患者が一定数存在することは理解できるものの、当該患者における本剤の有効性及び安全性は検討されていない。また、M10-877 及び M10-880 試験は、ともに経口ステロイド投与で効果不十分、又は疾患活動性を抑制するために高用量の経口ステロイドが必要であったステロイド依存性のぶどう膜炎患者を対象とした試験であり（7.R.1.2 参照）、非感染性ぶどう膜炎の治療における第一選択である経口ステロイドによる治療、すなわち既存治療で効果不十分な非感染性ぶどう膜炎患者において本剤の有効性及び安全性が確認されたものと考ええる。以上より、本剤は、経口ステロイド治療によっても効果が十分でなく、高い疾患活動性を有する視力低下のおそれのある患者、疾患活動性を抑制するために高用量の経口ステロイドを減量できないステロイド依存性の患者等の既存治療で効果不十分であり、視力低下のおそれのある非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎患者を対象として使用される薬剤として位置付けられると判断する。

ベーチェット病に伴うぶどう膜炎に対する本剤の臨床的位置付けについて、本剤の臨床試験においては経口ステロイドで効果不十分な患者が対象とされている一方、本邦のベーチェット病に伴うぶどう膜炎の寛解期治療においては、診療ガイドライン上に経口ステロイドの記載はない。そのため、実施された試験成績から本剤の臨床的な位置付けについて結論付けることは困難である。ただし、本剤には類薬のインフリキシマブ（遺伝子組換え）と同様に重篤な感染症等の発症リスクがあることを踏まえ、イン

<sup>11)</sup> コルヒチンについて、ベーチェット病に伴うぶどう膜炎に関する効能・効果は本邦で承認されていない。

フリキシマブ（遺伝子組換え）と同様にシクロスポリン等の既存治療で効果不十分な患者に対する寛解期治療の目的で本剤は使用されることが適切である。今後、関係学会等において本邦で使用されているコルヒチン、シクロスポリン及びインフリキシマブ（遺伝子組換え）と本剤との位置付けについて議論されていくものとする。また、活動性の非感染性ぶどう膜炎患者を対象とした M10-877 試験は、投与開始時にプレドニゾン 60 mg/日を負荷投与することで疾患活動性をコントロールした上で、プレドニゾンを漸減する試験である。当該試験は、発作期治療に対する本剤の有効性を検討する試験デザインではなかったことから、M10-877 試験の結果から、発作期治療に対する本剤の有効性について議論することは困難である。よって、ベーチェット病に伴うぶどう膜に対しては、本剤は原則として寛解期治療において使用されることが適切である。

#### 7.R.5 効能又は効果について

申請者は、申請効能・効果を「非感染性の中間部、後部、又は汎ぶどう膜炎」と設定している。

機構は、以下の点を踏まえ、本剤の効能・効果を「既存治療で効果不十分な下記疾患 非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎」と設定することが適切と判断した。

- M10-877 及び M10-880 試験において本剤の有効性は検証されていること。また、ぶどう膜炎の炎症部位（中間部、後部又は汎ぶどう膜炎）及び原疾患ごとの部分集団解析の結果、いずれの部分集団でも本剤の有効性は示唆されていること（7.R.2 参照）
- 臨床的位置付けを考慮すると、本剤の投与対象として、ベーチェット病に伴うぶどう膜炎に対してはインフリキシマブ（遺伝子組換え）と同様に既存治療で効果不十分な患者に、その他の非感染性ぶどう膜炎に対しては、既存の経口ステロイド治療で効果不十分な患者に限定することが適切と考えること（7.R.4 参照）

なお、本剤の効能・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。

#### 7.R.6 用法・用量について

申請者は、本剤の非感染性ぶどう膜炎に対する用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

非感染性ぶどう膜炎の治療では、早期より眼炎症を抑制することが視覚障害の発生や視機能の低下の進行を抑制する上で重要であることから、血清中本薬濃度がより早期に定常状態へ到達するよう、初回に本剤 80 mg の負荷投与を設定した。また、表 17 のとおり、非感染性ぶどう膜炎患者における血清中 TNF- $\alpha$  濃度の報告は本剤の既承認の疾患と比較して大きく異なる傾向はなかったことから、2 回目以降の投与に係る用法・用量は、既承認の疾患の維持期の用法・用量と同様に、本剤 40 mg の 2 週間隔投与と設定することが適切と考えた。以上を踏まえ、非感染性ぶどう膜炎患者を対象とした第Ⅲ相試験の用法・用量は、初回に本剤 80 mg を投与し、その 1 週間後より本剤 40 mg を 2 週間隔で投与することと設定した。

表 17 本剤の既承認効能・効果の疾患における血清中 TNF- $\alpha$  濃度及び非感染性ぶどう膜炎における血清中 TNF- $\alpha$  濃度の比較

効能・効果	血清中 TNF- $\alpha$ 濃度	文献
非感染性ぶどう膜炎	27 – 70 pg/mL	Invest Ophthalmol Vis Sci 2006; 47: 1557-61、Curr Med Res Opin 2004; 20: 155-7、Am J Ophthalmol 2006; 142: 429-34、Ocul Immunol Inflamm 2004; 12: 53-8、Ophthalmic Res 2001; 33: 251-5、Mol Vis 2011; 17: 2003-10、Br J Ophthalmol 2004; 88: 412-6、
尋常性乾癬	19 – 26 pg/mL	J Biol Regul Homeost Agents 1997; 11: 115-8、Mediators Inflamm 2005; 2005: 273-9、Clin Exp Dermatol 2010; 35: 645-9
関節リウマチ	>40 pg/mL – >100 pg/mL	Arthritis Rheum 1988; 31: 1041-5、J Rheumatol 2001; 28: 1211-7、Ann Rheum Dis 2003; 62: 472-5、Ann Rheum Dis 1990; 49: 665-7、Ann Rheum Dis 2011; 70: 1208-15
クローン病	29 pg/mL – 14 ng/mL	Med Glas (Zenica) 2013; 10: 211-6、Immunopharmacol Immunotoxicol 1992; 14: 451-61、Clin Chem 2001; 47: 1297-301
潰瘍性大腸炎	29 pg/mL – 9.46 ng/mL	

M10-877 及び M10-880 試験では本剤の有効性は検証され、ぶどう膜炎の炎症部位や原疾患を問わず、本剤の有効性は期待できると考えられたこと (7.R.2 参照)、また非感染性ぶどう膜炎患者において安全性上の新たな懸念は認められていないことなどを踏まえると、非感染性ぶどう膜炎に対する用法・用量として、「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、初回投与 1 週間後以降は、40 mg を 2 週に 1 回皮下注射する」を設定することは可能と考えた。

機構は、申請者の説明を了承し、初回に本剤 80 mg を皮下投与し、初回投与 1 週間後以降は、40 mg を 2 週に 1 回皮下投与する内容の用法・用量を設定することは可能と考える。

### 7.R.7 自己投与について

機構は、非感染性ぶどう膜炎の治療における本剤の自己投与時の有効性及び安全性について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

M10-877 及び M10-880 試験の日本人部分集団において、自己投与を実施した被験者 (自己投与集団) と自己投与を実施しなかった被験者 (非自己投与集団) の有効性の成績を比較したところ、表 18 のとおり、自己投与の有無で本剤群の再燃までの期間に明らかな違いは認められなかった。

表 18 M10-877 及び M10-880 試験に組み入れられた日本人被験者における自己投与の有無別の再燃までの期間

	自己投与の有無	本剤群の各症例における再燃までの期間 (日)									
		70	140	43	77	147	147	252 <sup>b)</sup>	274 <sup>a)</sup>	280	567 <sup>c)</sup>
M10-877 試験	自己投与あり (2 例)										
	自己投与なし (6 例)	41	43	43	77	147	147				
M10-880 試験	自己投与あり (6 例)	73	82	85	247	308	476 <sup>a)</sup>				
	自己投与なし (10 例)	36	50	57	66	78	92	252 <sup>b)</sup>	274 <sup>a)</sup>	280	567 <sup>c)</sup>

a): 再燃を認めず試験が終了した。b): 有害事象により試験を終了した。c): 再燃を認めず投与 80 週を完了した。

また、表 19 のとおり、M10-877 及び M10-880 試験の併合解析において、自己投与集団の有害事象の発現率は、非自己投与集団を上回る傾向は認められず、自己投与した被験者で注射に伴う有害事象は認められなかった。



表 19 日本人被験者における自己注射の有無別による有害事象の概要

	本剤自己投与あり (22 例)	本剤自己投与なし (24 例)
有害事象	19 (86.4)	23 (95.8)
副作用	5 (22.7)	8 (33.3)
重篤な有害事象	5 (22.7)	8 (33.3)
中止に至った有害事象	1 (4.5)	3 (12.5)
感染症	10 (45.5)	14 (58.3)
重篤な感染症	0	2 (8.3)
注射部位反応	2 (9.1)	1 (4.2)
アレルギー反応	0	2 (8.3)

例数 (%)

機構は、現時点で、自己投与による本剤の有効性及び安全性に対する懸念は示唆されておらず、既承認の効能・効果と同様に、資材等を用いて自己投与に関する指導を十分に行うことで、非感染性ぶどう膜炎患者が自己投与を行った際に、有効性及び安全性について特段の問題が生じる可能性は低いと考える。ただし、国内における自己投与の経験は限られており、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。

#### 7.R.8 製造販売後の安全対策等について

機構は、本邦では非感染性ぶどう膜炎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、医療現場に対して本剤の使用方針（使用する医師、施設等）を明示する必要があると考えることから、本剤の使用方針の策定予定について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本剤の適正使用を目的として、使用する医師は本剤に対する十分な知識、非感染性ぶどう膜炎の十分な治療経験を有するものとし、重篤な感染症発現時に特に内科等と連携可能な施設での使用を考えている。現在、日本眼炎症学会により「非感染性ぶどう膜炎に対する TNF- $\alpha$  阻害薬使用指針および安全性対策マニュアル（2016 年版）（仮題）」が作成中である。本剤の安全性上のリスクの 1 つである重篤な感染症が発現した場合には、内科（呼吸器内科、膠原病内科、感染症科等）との連携が不可欠であり、同指針では、これらの副作用発現時の対応として、内科等の他科との連携を必須条件としている。これを踏まえ、眼炎症学会の使用指針遵守の徹底を主とした、以下のような安全対策を実施する予定である。

①全ての納入施設及び納入予定施設に対し、ダイレクトメールの発信、あるいは医薬情報担当者の訪問を実施し、適切な医師により、適切な施設で本剤が使用される必要があることを情報提供する。②指針を満たすと想定される施設、並びに医師に対し、適正使用の情報提供活動を行う。③使用指針の要件を満たす施設を申請者のホームページにおいても公開する。さらに、非感染性ぶどう膜炎で実施を予定している製造販売後調査の進捗状況、及び同調査で発現した副作用情報を、医療関係者向けに申請者のホームページにおいて随時公開する。本剤で発現した評価が困難な感染症等については、外部の感染症の専門医師に客観的な助言をもらい、症例の評価に反映させる予定である。

機構は、以下のように考える。

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、TNF- $\alpha$

阻害剤に係る治療ガイドラインが作成され、周知されることが重要である。また、非感染性ぶどう膜炎の治療に精通し、本剤について十分な知識を有する医師が本剤を使用し、本剤の安全性評価及び本剤の副作用の治療が可能な内科等と連携することは必須であることから、非感染性ぶどう膜炎に対する本剤の適用に際しては、申請者の説明のとおり、十分な注意喚起及び情報提供を行うことが適切である。

## **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**

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。

### **8.2 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（CTD 5.3.5.1-1、CTD 5.3.5.1-2）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。

## **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、本品目の既存治療で効果不十分な非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎に対する有効性は示唆され、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。本品目は、ぶどう膜炎治療における新たな治療の選択肢を提供するものであることから、臨床的意義はあると考える。また、機構は、製造販売後調査において重篤な感染症等の有害事象の長期投与時の発現状況等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、本品目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 8 月 30 日

### 申請品目

- [販 売 名] ①ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.8 mL、②同皮下注 40 mg シリンジ 0.4 mL、③同皮下注 80 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] アヅヴィ合同会社
- [申請年月日] ①平成 27 年 10 月 29 日、②・③平成 28 年 7 月 22 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。

なお、ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.8 mL (以下、「本剤」) との生物学的同等性試験成績等に基づき、高濃度製剤 (ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.4 mL 及び同皮下注 80 mg シリンジ 0.8 mL) が平成 28 年 6 月に承認されたことにより、本剤の非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎に対する臨床試験結果等に基づき、これらの高濃度製剤についても非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎の効能・効果の追加に係る承認事項一部変更承認申請が行われた。

#### 1.1 有効性、安全性、効能・効果及び用法・用量について

専門協議では、専門委員からは以下の意見が出され、審査報告 (1) に記載した本剤の有効性、安全性、効能・効果及び用法・用量に関する機構の判断は専門委員から支持された。

- ・ 本剤は、経口ステロイド等で十分な治療効果が得られない難治性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎患者に対する重要な選択肢であり、医療上の必要性は高いと考えられる一方で、本剤投与による重篤な感染症や悪性腫瘍等の発現に十分留意する必要があることから、本剤 (高濃度製剤を含む) が安易に使用されることのないよう、適切に情報提供、注意喚起されることが重要である。

#### 1.2 医薬品リスク管理計画 (案) について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.8 製造販売後の安全対策等について」の項における検討等を踏まえ、現時点における本剤 (高濃度製剤を含む) の医薬品リスク管理計画 (案) について、表 20 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 21 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 20 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>重篤な感染症</li> <li>B 型肝炎の再活性化</li> <li>結核</li> <li>脱髄疾患</li> <li>ループス様症候群</li> <li>重篤なアレルギー反応</li> <li>間質性肺炎</li> <li>重篤な血液障害</li> <li>劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>悪性腫瘍</li> <li>乾癬の悪化及び新規発現</li> <li>サルコイドーシスの悪化</li> <li>腸管狭窄（クローン病の場合）</li> <li>免疫原性</li> </ul>	該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>非感染性ぶどう膜炎患者を対象とした長期使用に関する有効性</li> <li>クローン病を対象とした長期使用に関する有効性</li> <li>強直性脊椎炎に関する有効性</li> <li>多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎に関する有効性</li> <li>腸管型ベーチェット病に関する有効性</li> <li>潰瘍性大腸炎患者を対象とした長期使用に関する有効性</li> </ul>		

表 21 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査（適応症 非感染性ぶどう膜炎）</li> <li>特定使用成績調査（非感染性ぶどう膜炎患者を対象とした長期使用に関する調査）</li> <li>特定使用成績調査（関節リウマチ患者を対象とした高用量メトトレキサート併用時における安全性及び有効性の調査）</li> <li>特定使用成績調査（クローン病を対象とした長期使用に関する調査）</li> <li>特定使用成績調査（強直性脊椎炎に関する全例調査）</li> <li>特定使用成績調査（多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎に関する全例調査）</li> <li>特定使用成績調査（腸管型ベーチェット病に関する全例調査）</li> <li>特定使用成績調査（潰瘍性大腸炎患者に関する長期調査）</li> <li>特定使用成績調査（賃金労働就労に従事する関節症性乾癬患者を対象とした Work Productivity and Activity Impairment 調査）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査（適応症 非感染性ぶどう膜炎）</li> <li>医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</li> <li>自己投与に関する資材の作成及び提供</li> <li>納入前の確実な情報提供</li> </ul>

以上を踏まえ機構は、上記の事項を検討するための製造販売後調査を実施するよう指示した。

申請者は、表 22 のとおり、既存治療で効果不十分な非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎患者計 250 例（安全性解析対象症例として）を対象に、観察期間を 52 週間とする特定使用成績調査を実施し、重篤な感染症、B 型肝炎の再活性化、結核、脱髄疾患、ループス様症候群、重篤なアレルギー反応、間質性肺炎、重篤な血液障害、劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全を重点調査項目として、使用実態下における本剤の安全性及び有効性について検討すること、観察期間終了後は投与開始 2 年後まで悪性腫瘍の発現状況について追跡調査を実施し、長期投与時の安全性について更に検討すること等を説明した。

表 22 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下での本剤の安全性及び有効性の確認
調査方法	中央登録方式
対象患者	既存治療で効果不十分な非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎患者
観察期間	本剤投与後 52 週間（本剤投与 2 年後まで追跡調査を実施）
予定症例数	250 例（安全性解析対象症例として）
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 重点調査項目：重篤な感染症、B 型肝炎の再活性化、結核、脱髄疾患、ループス様症候群、重篤なアレルギー反応、間質性肺炎、重篤な血液障害、劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全</li> <li>・ 患者背景（罹患期間、重症度、原疾患、既往等）</li> <li>・ 治療歴</li> <li>・ 本剤の投与状況</li> <li>・ 併用療法</li> <li>・ 臨床検査</li> <li>・ 有害事象（悪性腫瘍の発現含む）</li> <li>・ 有効性</li> </ul>

## 2. 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。なお、本申請は新効能・新用量医薬品としての申請であることから、本申請に係る効能・効果及びその用法・用量の再審査期間は 4 年間と設定することが適切と判断する。

### [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

非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎

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

中等症又は重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）

（下線部追加）

### [用法及び用量]

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。

非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎

通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 80 mg を、初回投与 1 週間後に 40 mg を皮下注射する。初回投与 3 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。<sup>3)</sup>

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)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上