2.5 臨床に関する概括評価

目次

2.5.1 製品開発の根拠 6
2.5.1.1 ぶどう膜炎の病態及び疫学 6
2.5.1.2 非感染性ぶどう膜炎：治療の現状 7
2.5.1.3 非感染性ぶどう膜炎治療にアダリムマブを使用する根拠 8
2.5.1.4 臨床開発プログラム 9
2.5.1.5 臨床開発：各国規制当局との協議 18
2.5.1.6 M10-877 試験及び M10-880 試験における，メイン試験データ，日本サブ試験データ，及びそれら併合データ 21
2.5.1.7 GCP 遵守 22
2.5.1.8 参考文献 23
2.5.2 生物薬剤に関する概括評価 27
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 28
2.5.4 有効性の概括評価 31
2.5.4.1 有効性評価に用いた試験 31
2.5.4.2 有効性の統計解析の概要 34
2.5.4.3 被験者の内訳，人口統計学的特性及び疾患特性の概要 35
2.5.4.4 主要評価項目の結果：再燃までの期間 45
2.5.4.4.1 第 III 相二重盲検プラセボ対照試験：M10-877 試験 48
2.5.4.4.1.1 メイン試験 48
2.5.4.4.1.2 併合解析（メイン試験＋日本人サブ試験） 48
2.5.4.4.1.3 日本人サブ試験 49
2.5.4.4.2 第 III 相二重盲検プラセボ対照試験：M10-880 試験 54
2.5.4.4.2.1 メイン試験 54
2.5.4.4.2.2 併合解析（メイン試験＋日本人サブ試験） 55
2.5.4.4.2.3 日本人サブ試験 56
2.5.4.4.3 主要評価項目の個々の項目 56
2.5.4.5 有効性の主要評価項目を構成する項目 57
2.5.4.5.1 第 III 相二重盲検プラセボ対照試験：M10-877 試験 57
2.5.4.5.1.1 メイン試験 57
2.5.4.5.1.2 併合解析（メイン試験＋日本人サブ試験） 59
2.5.4.5.1.3 日本人サブ試験 59
2.5.4.5.2 第 III 相二重盲検プラセボ対照試験：M10-880 試験 61
2.5.4.5.2.1 メイン試験 61

2.5.4.5.2.2 併合解析（メイン試験＋日本人サブ試験）.....62
2.5.4.5.2.3 日本人サブ試験.....63
2.5.4.6 順位付け副次評価項目.....64
2.5.4.6.1 第 III 相二重盲検プラセボ対照試験：M10-877 試験.....73
2.5.4.6.1.1 メイン試験.....73
2.5.4.6.1.2 併合解析（メイン試験＋日本人サブ試験）.....73
2.5.4.6.1.3 日本人サブ試験.....73
2.5.4.6.2 第 III 相二重盲検プラセボ対照試験：M10-880 試験.....74
2.5.4.6.2.1 メイン試験.....74
2.5.4.6.2.2 併合解析（メイン試験＋日本人サブ試験）.....74
2.5.4.6.2.3 日本人サブ試験.....74
2.5.4.7 その他の有効性評価項目.....74
2.5.4.8 サブグループ解析.....75
2.5.4.8.1 年齢別のサブグループ解析.....75
2.5.4.8.2 炎症部位別のサブグループ.....76
2.5.4.8.3 原疾患別のサブグループ.....76
2.5.4.8.4 免疫調節療法を使用したサブグループ.....79
2.5.4.9 第 III 相非盲検継続投与試験の中間結果：M11-327 試験.....79
2.5.4.10 有効性に関する結論.....81
2.5.4.11 参考文献.....82
2.5.5 安全性の概括評価.....83
2.5.5.1 安全性評価に用いた試験と解析対象集団.....83
2.5.5.2 有害事象の定義.....84
2.5.5.3 曝露量及び安全性成績の概要.....85
2.5.5.3.1 曝露状況.....85
2.5.5.3.2 全般的な安全性の結果（全被験者の成績）.....86
2.5.5.3.3 日本人サブ試験での安全性結果（M10-877 試験及び M10-880 試験の併合解析）.....89
2.5.5.4 死亡，重篤な有害事象及び中止に至った有害事象.....91
2.5.5.4.1 死亡.....91
2.5.5.4.2 その他の重篤な有害事象.....91
2.5.5.4.3 中止に至った有害事象.....97
2.5.5.5 特に注目すべき有害事象.....97
2.5.5.5.1 ぶどう膜炎関連有害事象.....97
2.5.5.5.2 感染症.....98

2.5.5.5.3 悪性腫瘍 98
2.5.5.5.4 サルコイドーシス 98
2.5.5.5.5 脱髄疾患 99
2.5.5.6 臨床検査値及びバイタルサイン 101
2.5.5.7 安全性の結論 101
2.5.5.8 参考文献 102
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 103
2.5.6.1 参考文献 105
2.5.7 参考文献 106

表一覧

表 2.5.1-1. M10-877 試験及び M10-880 試験における再燃の基準（評価来院ごと） 13
表 2.5.1-2. 安全性及び有効性試験の概要 15
表 2.5.3-1. 非感染性ぶどう膜炎患者における血清中アダリムマブ濃度の要約（μg/mL，M10-877 試験及び M10-880 試験） 28
表 2.5.4-1. 有効性評価に用いた試験 32
表 2.5.4-2. 各試験の主な有効性評価方法の比較 33
表 2.5.4-3. 第 III 相二重盲検プラセボ対照試験の ITT 集団の被験者数 36
表 2.5.4-4. 人口統計学的特性（M10-877 試験及び M10-880 試験，ITT 集団） 37
表 2.5.4-5. ぶどう膜炎の診断及び病歴（M10-877 試験及び M10-880 試験，ITT 集団） 40
表 2.5.4-6. M10-877 試験及び M10-880 試験の主要評価項目：再燃までの期間（ITT 集団） 47
表 2.5.4-7 再燃までの期間：6 週以降（ITT 集団，M10-877 試験：メイン試験） 50
表 2.5.4-8 汎ぶどう膜炎患者における再燃までの期間：6 週以降（ITT 集団，M10-877 試験：メイン試験及び日本人サブ試験） 51
表 2.5.4-9. 汎ぶどう膜炎の患者集団：再燃までの期間の外れ値検定 （M10-877 試験，スミルノフ・グラブス棄却検定） 53
表 2.5.4-10. M10-877 試験：投与 6 週時以降の再燃までの期間：各試験集団の比較 54
表 2.5.4-11. 有効性の主要評価項目（再燃までの期間）を構成する項目（M10-877 試験，メイン試験，ITT 集団） 58
表 2.5.4-12. 有効性の主要評価項目（再燃までの期間）を構成する項目（M10-877 試験，日本人サブ試験，ITT 集団） 60

表 2.5.4-13. 有効性の主要評価項目（再燃までの期間）の構成項目（M10-880 試験，メイン試験，ITT 集団）.....62
表 2.5.4-14. 有効性の主要評価項目（再燃までの期間）の構成項目（M10-880 試験，日本人サブ試験，ITT 集団）.....63
表 2.5.4-15. 有効性の順位付け副次評価項目（M10-877 試験）.....65
表 2.5.4-16. 有効性の順位付け副次評価項目（M10-880 試験）.....69
表 2.5.4-17. M10-877 試験：メイン試験の原疾患別の再燃までの期間：6 週以降（ITT 集団）.....77
表 2.5.4-18. M10-880 試験：メイン試験の原疾患別の再燃までの期間：2 週以降（ITT 集団）.....78
表 2.5.5-1. 有害事象の因果関係判定の定義.....85
表 2.5.5-2. 有害事象の概要（プラセボ対照解析対象集団及び全アダリムマブ解析対象集団）.....87
表 2.5.5-3. 有害事象の概要（プラセボ対照解析対象集団及び全アダリムマブ解析対象集団，日本人サブ試験）.....90
表 2.5.5-4. 重篤な有害事象（M10-877 試験，M10-880 試験及び M11-327 試験，日本人）.....92
表 2.5.5-5. MarketScan データから算出したぶどう膜炎患者での脱髄疾患及び視神経炎の発現率.....100
表 2.5.5-6. ぶどう膜炎患者での脱髄疾患又は視神経炎発現率（全アダリムマブ解析対象集団）.....100

図一覧

図 2.5.1-1. M10-877 試験デザイン（メイン試験）.....11
図 2.5.1-2. M10-880 試験デザイン（メイン試験）.....12
図 2.5.1-3. M11-327 試験デザイン.....12
図 2.5.4-1. ぶどう膜炎患者に対するアダリムマブの開発プログラム.....31
図 2.5.4-2. 各試験で用いた有効性評価解析集団.....34
図 2.5.4-3. 投与 6 週時以降の再燃までの期間のカプラン・マイヤー曲線（M10-877：メイン試験，ITT 集団）.....48
図 2.5.4-4. 投与 6 週時以降の再燃までの期間のカプラン・マイヤー曲線（M10-877 試験：日本人サブ試験，ITT 集団）.....49
図 2.5.4-5. 汎ぶどう膜炎患者における再燃までの期間のカプラン・マイヤー曲線： 6 週以降（全被験者，M10-877 試験：日本人サブ試験）.....52
図 2.5.4-6. 汎ぶどう膜炎の患者：再燃までの期間の箱ひげ図：M10-877 試験.....53
図 2.5.4-7. 投与 2 週時以降の再燃までの期間のカプラン・マイヤー曲線（M10-880 試験，メイン試験，ITT 集団）.....55

図 2.5.4-8. 投与 2 週時以降の再燃までの期間のカプラン・マイヤー曲線（M10-880 試験，日本人サブ試験，ITT 集団） 56
図 2.5.4-9. 投与 0 週時と比較して新たに活動性の炎症性病変（両眼）が認められなかった被験者の割合（M11-327 試験開始時点での非活動性ぶどう膜炎患者，ITT 集団） 80
図 2.5.4-10. 投与 8 週時と比較して新たに活動性の炎症性病変（両眼）が認められなかった被験者の割合（M11-327 試験開始時点での活動性ぶどう膜炎患者，ITT 集団） 80
図 2.5.5-1. 安全性評価に用いた安全性解析集団 84

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 ぶどう膜炎の病態及び疫学

ぶどう膜は，虹彩，毛様体及び脈絡膜からなる眼球血管膜であり [1]，ぶどう膜炎は，これらの部位の高度の炎症による視力障害及び眼痛を伴う重大な消耗性疾患である（部位として網膜内の炎症を含めることもある）。国際ぶどう膜炎研究会 ぶどう膜炎の標準化委員会（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，後部及び汎ぶどう膜炎（すべての部位での炎症）に分類している [2]。

ぶどう膜炎の予後や治療方針は炎症部位によって異なり，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 [3,4]。また，感染の有無により，感染性ぶどう膜炎，非感染性ぶどう膜炎に分類されている [1]。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と，サルコイドーシス，フォークト・小柳・原田病（以下「VKH」），ベーチェット病，強直性脊椎炎（以下「AS」），若年性特発性関節炎（以下「JIA」），関節症性乾癬（以下「PsA」）などのような眼外，又は全身性の炎症を伴うものに分類される。非感染性ぶどう膜炎のうち，特定の診断を示唆する特徴的な病型や全身性の病変がみられない場合は「特発性」ぶどう膜炎として扱われる。

一部の併存疾患では，特定の病型のぶどう膜炎が好発する。ベーチェット病では後部及び汎ぶどう膜炎が最も多い [5]。一方，サルコイドーシスでは前部ぶどう膜炎が最も多いが，後部ぶどう膜炎も多く観察される [6]。中間部ぶどう膜炎と脱髄疾患の関連が多数報告されており，特に毛様体扁平部炎を有する患者で脱髄疾患の所見が顕著である [7-13]。

世界の様々な地域で行われた疫学的調査をまとめた Wakefield 及び Chang による報告では，ぶどう膜炎（感染性又は非感染性）の 1 年あたりの罹患率は，10 万人あたり 17 人から 52 人であり，有病率は 10 万人あたり 38 人から 714 人と報告されている [14]。調査対象となった一部の公表データから，欧州では，ぶどう膜炎の全被験者のうち最大 26%が中間部，後部，又は汎ぶどう膜炎であることが示されている [14,15]。また，2013 年に米国 OptumHealth 社の OptumHealth Reporting and Insights Claims データベースに記録された保険請求データによると，ぶどう膜炎患者の 91%が非感染性と診断されていた。一方，発展途上国では，感染性のぶどう膜炎の割合が他の地域と比べて高く，ぶどう膜炎全体の 30%から 50%を占めている [15]。

日本における疫学調査の結果では，サルコイドーシス又は VKH によるぶどう膜炎患者の割合がベーチェット病に伴うぶどう膜炎の患者と同程度に高かった [16]。しかし，ぶどう膜炎の原疾患については特定できていない特発性ぶどう膜炎も多い。

欧米諸国で予防可能であったと考えられる失明のうち約 10～20%は，非感染性ぶどう膜炎とその合併症が原因で発生している [3,15,17]。オランダで実施されたレトロスペクティブな調査では，ぶどう膜炎の炎症部位はいずれも視力障害や失明に至る可能性があることが示されており，後部ぶどう膜炎及び汎ぶどう膜炎で，特にその危険性が高かった [3]。そのため，すべてのぶどう膜

炎患者に適した，特に失明の危険性が高い，後部ぶどう膜炎及び汎ぶどう膜炎患者への治療薬の開発が求められている。

ぶどう膜炎による視力障害の症状が長期化すると，患者の心身の健康，労働能力及び生活の質全般にも悪影響が生じるおそれがある[18-23]。また，ぶどう膜炎の発症は，生産年齢層（20–50歳）で最も多く[24]，社会経済的負担も問題となっている。保険請求データの解析によると，非感染性の中間部，後部及び汎ぶどう膜炎患者では，対照者と比較して，1 年あたりの直接医療費の総額が 2.2 倍高く，失業に伴う間接医療費は 2 倍高かった[25]。また，非感染性の中間部，後部及び汎ぶどう膜炎患者では，対照者よりも離職率，休職率，早期退職率が高く，短期又は長期の障害も多くみられた[26]。このように，ぶどう膜炎，特に非感染性の中間部，後部及び汎ぶどう膜炎は，医学的にも社会的にも重大な疾患であり，未治療のまま放置すると失明のリスクを含め，日常生活機能と眼障害の進行の両方に深刻な影響を及ぼす危険性がある。

2.5.1.2 非感染性ぶどう膜炎：治療の現状

非感染性ぶどう膜炎の治療に広く承認されている唯一の薬剤は，副腎皮質ステロイド（以下「ステロイド」，点眼剤，経口剤，眼球内注射剤 / 埋め込み製剤を含む）である。ぶどう膜炎の病型及び重症度はステロイドの投与経路に影響し，疾患活動性のコントロールに他の免疫抑制剤が必要となる場合もある[27,28]。

軽度の前部ぶどう膜炎の場合は，ステロイドの点眼剤により十分な管理が可能であることが多いが，眼球後部に炎症反応が伴う場合は，経口剤又は眼球内注射剤 / 埋め込み製剤のステロイドが使用される。

眼球内へのステロイド投与には注射又は外科手技が必要であり，炎症には有効であるが，視力の改善効果はないとされ，埋め込み製剤の場合は，治療に伴う眼合併症（眼内炎，眼圧上昇及び網膜剥離）のリスクがある。更に，ステロイド使用時には，後嚢下白内障や眼部の感染症が懸念される。

ステロイドの全身投与は，ベーチェット病関連ぶどう膜炎の患者など一部を除き，ほとんどの患者において有効である。しかしながら，その効果にかかわらず，長期投与時の眼部又は全身性の副作用（白内障の進行，骨粗鬆症，耐糖能異常や体重増加等）を考慮して，非感染性ぶどう膜炎の治療ではステロイドの使用が制限されている[27,29,30]。また，患者によっては，ステロイドの全身投与ができない基礎疾患（糖尿病や重度の動脈高血圧症等）を合併している場合もある。ステロイド全身投与の有効性と安全性は用量依存的であり，安全域を超えた高用量で，しばしば有効性を示すこともある。ステロイド関連の副作用をどの程度受け入れられるかについては，国によって状況が異なる。プレドニゾン 10 mg/日を超える，又はそれと同等の投与量が症状の沈静化に必要な場合には用量を減量することができる他の薬剤の使用を考えるべきであり，このことは一般に受け入れられている[27]。

現在，免疫抑制剤が非感染性ぶどう膜炎の治療に用いられているが，この適応症で広く承認されているものはない。補助的な臨床研究により，免疫抑制剤が有効であることが示されているものの，適切に管理された臨床試験により，その安全性と有効性は検証されていない。

ぶどう膜炎の管理に一般的に使用される免疫抑制剤は，シクロスポリン，ミコフェノール酸モフェチル，アザチオプリン，メトトレキサート（以下「MTX」）及びタクロリムスである[27,29,30]。これらの免疫抑制剤は，それぞれ安全性の問題で使用が制限される場合がある。例えば，シクロスポリンでは腎毒性及び高血圧，ミコフェノール酸モフェチルでは悪心，嘔吐及び下痢などの胃腸障害，アザチオプリンではミコフェノール酸モフェチルと同様の消化器毒性，MTXでは肝毒性，タクロリムスでは腎毒性及び肝毒性などが問題となる。これらの免疫抑制剤の非感染性ぶどう膜炎の有効な治療法としての適切性については管理された臨床試験で検証されるべきである。

日本においても，ステロイドがぶどう膜炎治療の中心的な役割を担っている。例えば，プレドニゾロンは，ぶどう膜炎などの炎症性疾患の治療薬として承認されている。また，免疫抑制剤としては，シクロスポリンが非感染性ぶどう膜炎の治療薬として，日本眼科学会からの開発の要請に基づいて，2013 年に公知申請により承認されている。日本においてのみであるが，レミケード®（インフリキシマブ）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（2007 年）。しかしながら，レミケード®（インフリキシマブ）に関しては，重篤な注射時反応（infusion reaction）が起こるリスクがあることから，緊急医療サービスの対応が可能な医療機関でのみ投与することができるといった使用の制限がある。また，ベーチェット病による非感染性ぶどう膜炎以外の適応は取得していない。

以上のように，非感染性の中間部，後部，又は汎ぶどう膜炎患者では，ステロイドの長期投与による副作用を回避するため，ステロイド減量効果のある有効な治療法が世界的にも強く求められている。

2.5.1.3 非感染性ぶどう膜炎治療にアダリムマブを使用する根拠

実験的自己免疫性ぶどう膜網膜炎（以下「EAU」）の動物モデルを用いた研究により，非感染性ぶどう膜炎の病態生理学の理解が大きく進展した。様々な報告から，非感染性ぶどう膜炎では CD4 陽性ヘルパーT 細胞が介在していることが示唆されている[31-33]。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腫瘍壊死因子（以下「TNF」）α 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 / 生存を介して白血球の浸潤を促進することにより，ぶどう膜炎における炎症の遷延化にも重要な役割を果たしていることが示されている[34]。また，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や，EAU のラットの眼内において末梢の CD4 陽性 T 細胞における TNFα のレベルが上昇していることが確認されており，臨床及び非臨床の両面から，ぶどう膜炎の発症に TNFα が関与していることが支持されている[32,35]。実験的ぶどう膜炎モデルである Lewis ラットのエンドトキシン誘発ぶどう膜炎（以下「EIU」）モデルでは，アダリムマブは，エンドトキシンによる酸化ストレスに対して予防効果を示すとともに，病理組織学的スコアを改善し，炎症を沈静化した[36]。

様々なタイプのぶどう膜炎の治療における抗 TNF 製剤のヒトでの使用に関する報告は数多く公表されている。それらの報告のうち，いくつかはインフリキシマブとアダリムマブの有効性を示すものであるが，エタネルセプトについては有効性が不十分であるとの報告がある[37-48]。

アダリムマブが適応を有する疾患のうち，JIA，AS 及び PsA では，ぶどう膜炎を合併することがよく知られており [49]，JIA に関連するぶどう膜炎，あるいは特発性ぶどう膜炎を有する小児患者におけるアダリムマブの有効性が報告されている [40,50]。しかし，ぶどう膜炎に対する抗 TNF 製剤の使用について，現在までに適切に管理された臨床試験による報告はなく，この適応で承認された抗 TNF 製剤はない（例外として，日本において，インフリキシマブがベーチェット病による難治性ぶどう膜炎で適応を取得している）。

2.5.1.4 臨床開発プログラム

アダリムマブの非感染性ぶどう膜炎に対する臨床開発プログラムは，バードショット網脈絡膜症，サルコイドーシス，VKH，ベーチェット病，AS，JIA，PsA など様々な原疾患による非感染性ぶどう膜炎を対象に，アダリムマブの有効性を検証することを目的に計画され，疾患活動性を示している患者を対象とした M10-877 試験と，疾患活動性を示していないが，ステロイドの減量が必要な患者を対象とした M10-880 試験を実施した。解剖学的サブタイプとしては，中間部，後部，又は汎ぶどう膜炎を対象として評価した。孤発性の前部ぶどう膜炎については，軽度であればステロイドの点眼剤により十分な管理が可能であることが多いため，対象疾患から除外した。本プログラムでは，多岐にわたるぶどう膜炎でのアダリムマブの有効性を検証すると同時に，全身性ステロイドの代替療法としてステロイド減量効果のある治療法を確立するという理由から，これらの被験者集団を選択した。主要評価項目は治療不成功（以下「再燃」）となるまでの期間とし，疾患活動性のコントロールを達成又は維持できない状態を，厳格な基準に基づいて複数の項目から判定した。再燃を判定する際の項目は，活動性を示す炎症性の病変，前房内細胞のグレード，硝子体混濁のグレード，及び logMAR（最小視角の常用対数）最高矯正視力とし，これらを総合的に評価することにより，アダリムマブが，原疾患又は炎症部位に関係なく，慢性の非感染性ぶどう膜炎による主な症状・徴候及び患者への影響に対して改善効果を示すか否かを検討した。

本プログラムでは，無作為化二重盲検プラセボ対照国際共同試験として実施した 2 試験（M10-877 試験及び M10-880 試験），及びこの 2 つのプラセボ対照試験から移行した被験者を組入れた非盲検継続投与試験 1 試験（M11-327 試験）を評価した（表 2.5.1-2）。なお，日本人の組入れについて，米国食品医薬品局（以下「FDA」）及び欧州医薬品庁の医薬品委員会（以下「CHMP」）との[redacted]相談を行った。その結果，[redacted]，日本人被験者を対象とした試験は，2 つのプラセボ対照試験のサブ試験と位置づけて実施した。

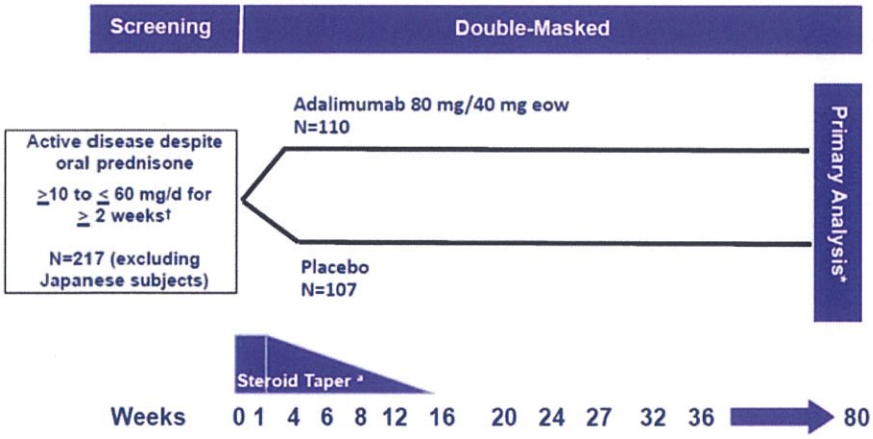
プラセボ対照試験におけるアダリムマブの投与方法は，ベースライン（投与 0 週）時に 80 mg を負荷投与（皮下）し，引き続き投与 1 週（Week 1）から 40 mg を隔週投与した。ベースラインおける初回 80 mg 用量（負荷投与量）の投与目的は，投与期間中により早く血中アダリムマブ濃度を定常状態に到達させてアダリムマブの有効性を得るためであった。この投与方法は，

先に乾癬の治験で検討されており，40 mg 隔週投与のための適切な負荷投与量であることが示されている。

M10-877 試験では，ステロイド（プレドニゾン換算で 60 mg/日以下）を 2 週間以上使用していたにも関わらず活動性を有するぶどう膜炎患者を対象に，活動性を示す炎症病変に対するアダリムマブの改善効果を評価した。本治験には，ベースライン時に疾患活動性を示すぶどう膜炎患者を組入れ，治験薬の投与開始とともに，すべての被験者にプレドニゾンの投与を初期用量 60 mg/日から開始し，治験実施計画書で規定した減量スケジュールに従って漸減した（図 2.5.1-1）。

プレドニゾンの負荷投与の目的は，大部分の被験者で寛解導入を図るためであり，漸減の目的は，高用量のステロイド継続投与による副作用を避けることができ，アダリムマブによって再燃までの期間の延長が可能であるかを観察するためであった。また，すべての被験者にプレドニゾンの集中投与を行うことにより，プラセボ群に割付けられた被験者だけでなく，ぶどう膜炎に対するアダリムマブの有効性が確立されていない時点においては，アダリムマブ群の被験者にとっても，活動性の疾患（炎症の重症化が懸念される場合を含む）を未治療のまま放置する状態を回避でき，試験デザインの倫理的問題も克服することができた。

図 2.5.1-1.　　M10-877 試験デザイン（メイン試験）



*　日本人を除いた被験者で再燃が 138 名集積された時点で試験を終了した。

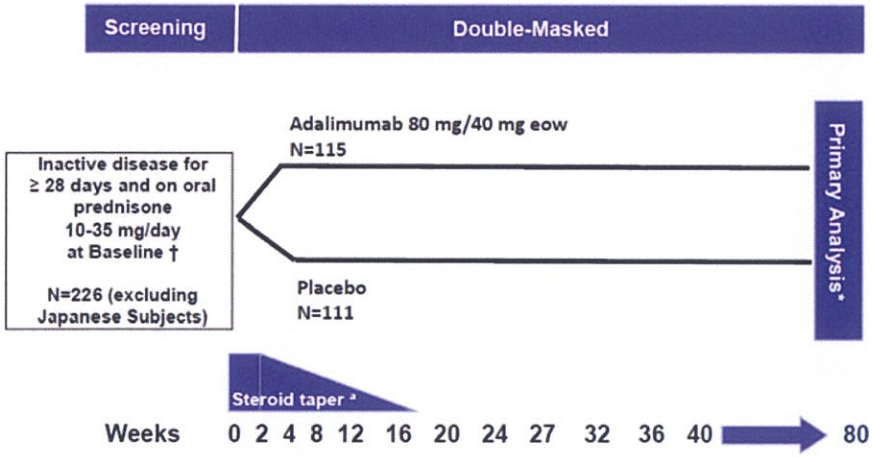
a.　投与開始時にプレドニゾン 60 mg/日を投与し，投与 2 週から漸減し投与 15 週までに投与を終了した。

†　免疫抑制剤 1 剤及び / 又は点眼ステロイドについて，予め規定された一定の投与量で使用されている場合もある。

M10-880 試験は，M10-877 試験とほぼ同じ試験デザインであったが，ステロイド（プレドニゾン換算で 10 mg 以上 35 mg/日以下）を使用し，28 日以上非活動性を維持しているぶどう膜炎患者を対象とした試験であり，ステロイドで寛解を維持していた患者集団において，ステロイドを漸減してもアダリムマブ投与により寛解維持が可能であるかを評価した。（図 2.5.1-2）

これにより，疾患の活動性をコントロールし，寛解を維持するためにステロイドの現行の投与量に依存している患者や，そのステロイドの使用量の更なる減少を可能にする全身性の免疫抑制療法を必要としている患者を治験に参加できるようにした。

図 2.5.1-2. M10-880 試験デザイン（メイン試験）



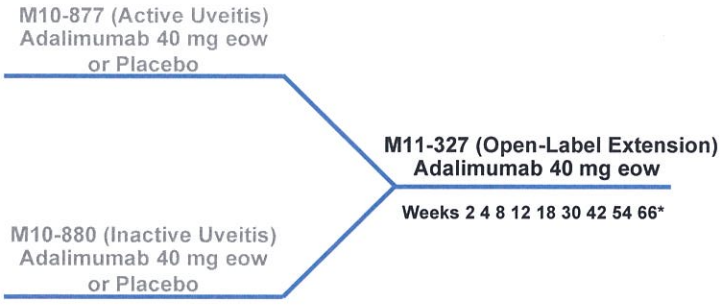
* 日本人を除いた被験者で再燃が 106 名集積された時点で試験を終了した。

a. プレドニゾン経口剤の漸減は，投与 2 週から投与を開始し投与 19 週までに投与を終了した。

† 免疫抑制剤 1 剤及び / 又は点眼ステロイドについて，予め規定された一定の投与量で使用されている場合もある。

M11-327 試験は M10-877 試験又は M10-880 試験に参加した非感染性の中間部，後部，又は汎ぶどう膜炎患者を対象に，アダリムマブ 40 mg を隔週で皮下投与したときの長期安全性及び有効性を評価しており，現在実施中である。（図 2.5.1-3）

図 2.5.1-3. M11-327 試験デザイン



* 投与 66 週以降，（2018 年 3 月 15 日を超えない）治験終了まで，12 週間ごとに評価来院する。

プラセボ対照試験（M10-877 試験及び M10-880 試験）における有効性の主要評価項目は，両試験ともに疾患活動性のコントロールを達成できない，又は維持できない状態（再燃となるまでの期間）であり，アダリムマブ群とプラセボ群を比較した。再燃は，炎症性の脈絡網膜病変

及び / 又は網膜血管病変，前房内細胞のグレード，硝子体混濁のグレード及び視力の 4 項目から判定した（表 2.5.1-1）。

これらの項目は，実際の臨床現場において，医師が治療の開始，増量又は変更を検討する際の判断材料となるため，臨床的に重要な項目である。アダリムマブの臨床開発プログラムで採用したこの複合エンドポイントの主要評価項目（イベント発生までの時間の解析）は，いずれか 1 項目でも該当した場合に再燃と判定されるため，ぶどう膜炎患者を対象に実施された他の臨床試験よりも厳しいものである（例えば，本試験では，硝子体混濁の改善がみられたとしても他に症状の悪化がある場合には，治療が成功したと考えない）。

表 2.5.1-1.　　M10-877 試験及び M10-880 試験における再燃の基準（評価来院ごと）

項目	再燃 [a]		
	M10-877 試験		M10-880 試験
	投与 6 週時	投与 8 週以降の評価来院時	投与 2 週以降の評価来院時
炎症性の脈絡網膜病変及び / 又は網膜血管病変	ベースライン（治験薬の投与開始前）と比較し，活動性を示す炎症性の病変が新たに認められる	ベースラインと比較し，活動性を示す炎症性の病変が新たに認められる	ベースラインと比較し，活動性かつ炎症性の脈絡網膜病変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）	0.5 + 以下に到達できない	本治験参加後の最良の状態と比較し，2 段階の悪化が認められる [b]	ベースラインと比較し，2 段階の悪化が認められる [b]
硝子体混濁のグレード（米国国立眼病研究所［NEI］/ SUN 基準）	0.5 + 以下に到達できない	本治験参加後の最良の状態と比較し，2 段階の悪化が認められる [b]	ベースラインと比較し，2 段階の悪化が認められる [b]
視力（ETDRS）	本治験参加後の最良の状態と比較し，15 文字分以上の最高矯正視力の悪化が認められる	本治験参加後の最良の状態と比較し，15 文字分以上の最高矯正視力の悪化が認められる	ベースラインと比較し，最高矯正視力で 15 文字分以上の悪化が認められる

ETDRS：米国で糖尿病網膜症の評価に一般的に使用される視力検査
NEI：米国国立眼病研究所，SUN：国際ぶどう膜炎研究会 ぶどう膜炎の標準化委員会
a.　片眼又は両眼が 4 項目のいずれかを満たした場合。
b.　2 段階の悪化については，グレード 0 から 2 + 及び 0.5 + から 3 + への変化とする。

M10-877 試験及び M10-880 試験において，9 つの順位付けされた副次評価項目に関し，階層的順序に従ってアダリムマブ群とプラセボ群間の統計学的な有意差について検定を行った。両試験でこれら 9 つの副次評価項目は同じであったが，ベースラインにおける疾患活動性（活動性

vs. 非活動性）により治験対象集団が異なっていたことから，評価項目の測定開始時期（タイムポイント）が異なっていた。

他の有効性エンドポイントは，非感染性の活動性及び非活動性ぶどう膜炎におけるアダリムマブの有効性を更に裏付けることができるよう予め設定した。

これらの 2 試験は，試験デザインはほぼ同じであったが，主な組入れ基準及びベースラインの疾患活動性が同一ではなく，異なる患者集団（活動性ぶどう膜炎の成人患者と非活動性ぶどう膜炎の成人患者）を対象としていた（表 2.5.1-2）。ベースラインの時点で治験対象集団が異なっていたことから，再燃の基準には同一の定義を用いたが，有効性の主要評価項目及びその他の重要な評価項目の測定開始時期に差が生じた（2.5.4 項，2.7.3.1.2.1 項，表 2.7.3-1）。これらの理由から，M10-877 試験と M10-880 試験の有効性の結果を直接比較することはできないため，有効性解析対象集団の併合解析は行わなかった。

プラセボ対照試験の他に実施中の非盲検継続投与試験（M11-327 試験，データカットオフ日：2015 年 4 月 30 日）から収集した一部の有効性データの中間解析結果も 2.5.4 項，2.7.3.1.2 項及び 2.7.3.5 項に示し，アダリムマブの長期投与での有効性について評価した。非盲検投与時の有効性データは限られていたものの，この中間解析結果は，治験対象患者におけるアダリムマブ投与の効果を更に裏付けるものであったと考えられる。

安全性データについては，データカットオフ日を 2015 年 4 月 30 日として，2 つのプラセボ対照試験と実施中の非盲検継続投与試験（M11-327 試験）のデータを併合した。この併合安全性データは，プラセボ対照解析対象集団（M10-877 試験及び M10-880 試験のデータを対象とした解析対象集団）と全アダリムマブ解析対象集団（プラセボ対照解析対象集団のデータに M11-327 試験のデータを加えた解析対象集団）に分けて評価している（2.7.4.1.1 項）。

全アダリムマブ解析対象集団は，可能な限り長期の曝露から安全情報を提供するものである（例；プラセボ対照試験のいずれかでのアダリムマブ初回投与からデータカットオフ日まで）。

表 2.5.1-2. 安全性及び有効性試験の概要

試験番号 / 実施国	目標登録被験者数 / 登録被験者数 / 試験の状況	試験デザイン / 投与期間	被験薬及び対照薬用量，投与経路及び投与方法	診断方法選択基準	主要評価項目
M10-877 (VISUAL I) / メイン試験： オーストラリア，イスラエル， ラテンアメリカ，北米及び欧州 日本人サブ試験： 日本	266 / 239 日本人以外 223 名 及び 日本の サブ試験での 日本人 16 名 完了	日本におけるサブ試験を含む，第 III 相無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同試験 最長 80 週間	投与 0 週にアダリムマブを 80 mg 負荷投与し，引き続き投与 1 週からアダリムマブ 40 mg を隔週で皮下投与，又はアダリムマブと外観上識別不能なプラセボをアダリムマブと同様に投与した。 治験薬の投与開始とともに，すべての被験者にプレドニゾンの投与を初期用量 60 mg/日から開始し，本治験実施計画書で規定した減量スケジュールに従って漸減し，投与 15 週に投与を終了した。	非感染性の中間部，後部，又は汎ぶどう膜炎と診断された 18 歳以上の男女。 ベースライン時に，プレドニゾン経口剤換算 10 mg/日以上，60 mg/日以下のステロイド経口剤による維持療法を 2 週間以上実施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： - 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。 - 前房内細胞が，SUN 基準のグレード 2 + 以上である。 - 硝子体混濁が，NEI / SUN 基準のグレード 2 + 以上である。 - 本治験のスクリーニング前に，プレドニゾン経口剤換算 10 mg/日以上，60 mg/日以下のステロイド経口剤を 2 週間以上投与し，スクリーニング時から治験薬投与開始前まで，用量を変更していない患者。	治療成功期間（再燃［疾患活動性のコントロールを達成又は維持できない状態］と判定されるまでの期間）を，主要評価項目を構成する 4 項目（炎症性の脈絡網膜病変又は網膜血管病変，前房内細胞のグレード，硝子体混濁のグレード及び視力）から評価する（ベースライン時に疾患活動性を示すぶどう膜炎患者に対する定義については 2.7.3.1.2 項，表 2.7.3-4 を参照）。

試験番号 / 実施国	目標登録被験者数 / 登録被験者数 / 試験の状況	試験デザイン / 投与期間	被験薬及び対照薬用量，投与経路及び投与方法	診断方法 選択基準	主要評価項目
M10-880 (VISUAL II) メイン試験： オーストラリア，イスラエル，ラテンアメリカ，北米及び欧州 日本人サブ試験： 日本	250 / 261[a] 日本人以外 229 名 及び 日本の サブ試験での 日本人 32 名 完了	日本におけるサブ試験を含む，第 III 相無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同試験 最長 80 週間	投与 0 週にアダリムマブを 80 mg 負荷投与し，引き続き投与 1 週からアダリムマブ 40 mg を隔週で皮下投与，又はアダリムマブと外観上識別不能なプラセボをアダリムマブと同様に投与した。	非感染性の中間部，後部，又は汎ぶどう膜炎と診断された 18 歳以上の男女。 ベースライン評価来院の 28 日前から疾患活動性を示していない状態で，それを維持するためプレドニゾン経口剤換算 10 mg/日以上のステロイド経口剤を投与され，かつスクリーニング時及び治験薬投与開始時に両眼が以下の 3 項目を満たしていた非活動性の患者。 - 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。 - 前房内細胞が，SUN 基準のグレード 0.5 + 以下である。 - 硝子体混濁が，NEI/SUN 基準のグレード 0.5 + 以下である。 治験薬投与開始前にプレドニゾン経口剤換算 10–35 mg/日のステロイド経口剤を投与し，治験薬投与開始前 28 日以内に増量及び 14 日以内に減量をしていない患者。 スクリーニング評価来院前の 18 ヵ月以内に少なくとも 1 回，疾患が再燃した経験を医療記録で確認できる患者。この疾患の再燃は，ステロイド経口剤の漸減中又は投与終了後最長 28 日までに発現したものでなければならない。	治療成功期間（再燃［疾患活動性がコントロールできなくなった状態］と判定されるまでの期間）を，主要評価項目を構成する 4 項目（炎症性の脈絡網膜病変又は網膜血管病変，前房内細胞のグレード，硝子体混濁のグレード及び視力）から評価する（ベースライン時に疾患活動性を示していないぶどう膜炎患者に対する定義については 2.7.3.1.2 項，表 2.7.3-4 を参照）。

試験番号 / 実施国	目標登録被験者数 / 登録被験者数 / 試験の状況	試験デザイン / 投与期間	被験薬及び対照薬用量，投与経路及び投与方法	診断方法選択基準	主要評価項目
M11-327 (VISUAL III) / オーストラリア，イスラエル，ラテンアメリカ，北米，欧州及び日本	400/423 実施中	非盲検多施設共同試験 / 2018年に試験完了の予定	無作為化二重盲検比較試験での投与群にかかわらず，すべての被験者に非盲検下でアダリムマブを40 mg隔週皮下投与する。	M10-877試験又はM10-880試験のどちらかに組入れられ，再燃の基準に合致した患者，これらの治験を完了した患者，又は治験全体の中止 / 終了時まで参加を継続中であった患者。	主要評価項目は設定しなかった。

a. M10-880試験では約250名の登録を予定したが，目標とする再燃の被験者数を集積するのに261名の登録が必要であった。

2.5.1.5 臨床開発：各国規制当局との協議

臨床開発プログラムを開始する前に，欧州連合（以下「EU」）の CHMP，FDA 及び日本の独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「PMDA」）に[redacted]，内容を協議した。いずれの規制当局でも[redacted]日本では，[redacted]について FDA 及び CHMP と協議した。その結果，[redacted]，その点について PMDA と相談した。その結果，[redacted]ことで PMDA の合意を得た。サブ試験の被験者数は，メイン試験との結果（効果）の方向性（directionality）を確認する目的で設定した。

CHMP 及び FDA から，[redacted]について複数の提案を受けた。この提案について考慮した上で，第 III 相の 3 つの臨床試験を開始した。PMDA は，[redacted]について了承した。

規制当局からの[redacted]とした。具体的には，[redacted]については，計画に含めなかった。

1 回目の[redacted]相談を開催後，FDA から[redacted]について追加の助言を受けた[redacted]よう求められた。

PMDA との協議内容の詳細を以下に記載する。

[redacted]について相談（医薬品[redacted]相談）を行った。また，[redacted]について相談（医薬品[redacted]相談）を行った。

医薬品[redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

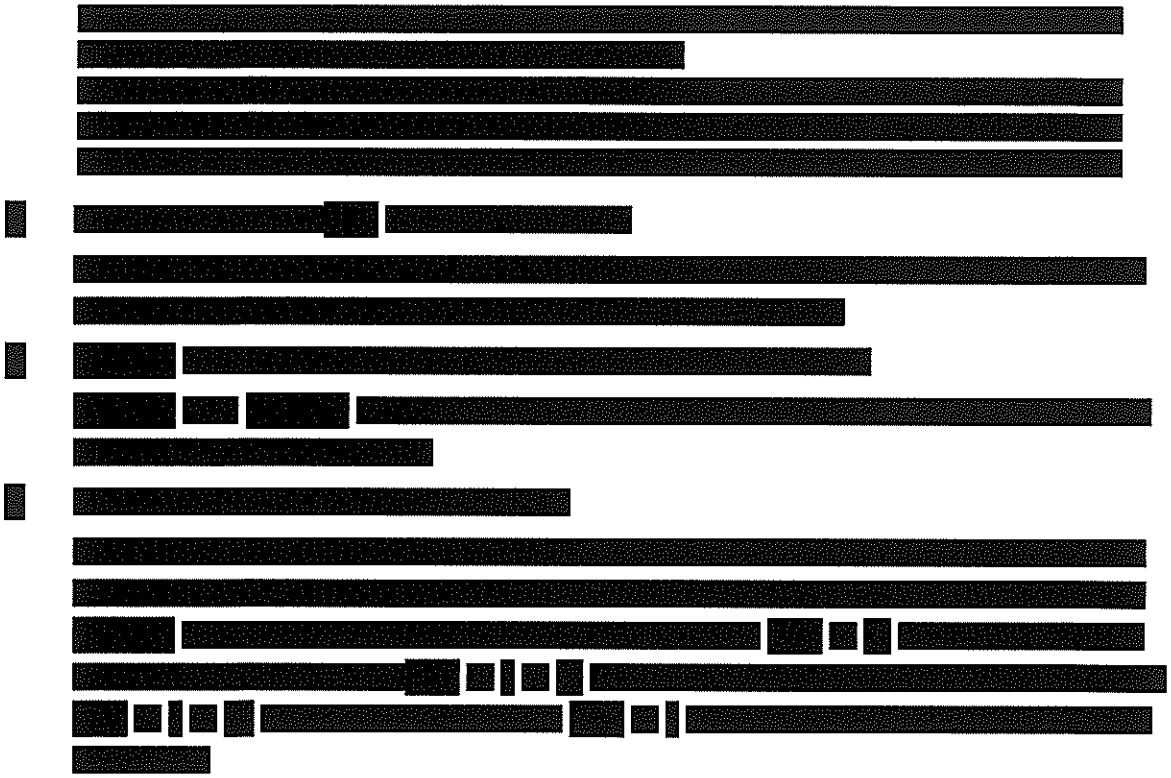
主な PMDA の見解

[redacted]

医薬品[redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 書面対応）

主な PMDA の意見

[redacted]



2.5.1.6 M10-877 試験及び M10-880 試験における，メイン試験データ，日本サブ試験データ，及びそれら併合データ

今回の申請資料は，M10-877 試験及び M10-880 試験のデータに基づいている。2 つの日本人サブ試験に組入れられた被験者は，それぞれのメイン試験の被験者とは別途に無作為割付けされた。そのため，メイン試験データセット，日本人データを含む併合データセット及び日本人データセットにおける評価項目の結果を示した。

これらの臨床成績は，ステロイドによる治療が十分に効果的でない非感染性ぶどう膜炎の患者にとって，またインフリキシマブによる治療が適切ではないベーチェット病ぶどう膜炎の患者においても，アダリムマブが効果的な治療オプションとなることを支持するものであった（M10-877 試験）。更に，長期間にわたるステロイドによる治療を必要とする患者においても治療オプションになり得ると考えられ，ステロイドの継続投与により発現することが知られている副作用を避けることに役立ち（M10-880 試験），ステロイドによる長期治療が適切でないぶどう膜炎患者の治療においてアダリムマブは有益であると考えられる。

これらの成績から，アダリムマブはステロイドによる治療を最低限に抑えることができる薬剤であり，ぶどう膜炎の再燃のリスクを半分に減らし，再燃までの期間を倍に延ばすことが示された。

第 III 相臨床試験で認められた有害事象のプロファイルは，原疾患の医学的症状に伴う有害事象を除けば，アダリムマブの承認適応症全般で既知の安全性プロファイルと一致し，新たな安全性に関わるシグナルは認められなかった。ぶどう膜炎における安全性データは，既存のアダリムマブ安全性データベースを補完するものであった。

以上の臨床試験データを基に，海外においては，ヒュミラ®（アダリムマブ）について，[redacted]（[redacted]；[redacted]）及び EU での[redacted]（[redacted]）を 20[redacted] 年 [redacted] 月に提出した。本邦においては，アッヴィ合同会社が米国及び EU への申請に使用した資料を基に CTD を作成し，アダリムマブの成人患者における非感染性の中間部ぶどう膜炎，後部ぶどう膜炎及び汎ぶどう膜炎の新しい効能を申請することとした。

2.5.1.7 GCP 遵守

非感染性ぶどう膜炎を対象としたアダリムマブの臨床試験は，日米 EU 医薬品ハーモナイゼーション国際会議（以下「ICH」）のガイドライン及び医薬品の臨床試験の実施の基準（以下「GCP」）のガイドラインを遵守して実施された，又は実施中である。臨床開発プログラム及び各試験の詳細情報については，2.7.3.1 項及び 2.7.3.2 項に記載した。

2.5.1.8 参考文献

1. Gery I, Chan CC. Mechanisms of uveitis. In: Yanoff M and Duker JS, editors. Ophthalmology, 3rd ed. Elsevier Health Sciences; 2009. p. 777-82.
2. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT, et al. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. Am J Ophthalmol. 2005;140(3):509-16.
3. Rothova A, Suttorp-van Schulten MSA, Treffers WF, et al. Causes and frequency of blindness in patients with intraocular inflammatory disease. Br J Ophthalmol. 1996;80(4):332-6.
4. Callanan DG, Jaffe GJ, Martin DF, et al. Treatment of posterior uveitis with a fluocinolone acetonide implant: three-year clinical trial results. Arch Ophthalmol. 2008;126(9):1191-201.
5. Torres RM, et al. Ocular Behcet disease. Retrospective study. Arch Soc Esp Oftalmol. 2004 Dec. 79(12):599-603.
6. Wertheim MS,et al. Histopathological features of conjunctival sarcoid nodules using noninvasive in vivo confocal microscopy. Arch Ophthalmol. 2005 Feb. 123(2):274-6.
7. Malinowski SM, Pulido JS, Folk JC. Long-term visual outcome and complications associated with pars planitis. Ophthalmol. 1993;100(6):818-24; discussion 825.
8. Raja SC, Jabs DA, Dunn JP, Fekrat S, Machan CH, Marsh MJ, Bressler NM. Pars planitis: clinical features and class II HLA associations. Ophthalmol. 1999;106(3):594-9.
9. Prieto JF, Dios E, Gutierrez JM, Mayo A, Calonge M, Herreras JM. Pars planitis: epidemiology, treatment, and association with multiple sclerosis. Ocul Immunol Inflamm. 2001;9(2):93-102.
10. Malinowski SM, Pulido JS, Goeken NE, Brown CK, Folk JC. The association of HLA-B8, B51, DR2, and multiple sclerosis in pars planitis. Ophthalmol. 1993;100(8):1199-205.
11. Marrie RA, Reider N, Cohen J, et al. A systematic review of the incidence and prevalence of autoimmune disease in multiple sclerosis. Mult Scler J. 2015;21(3):282-93.
12. Messenger W, Hildebrandt L, Mackensen F, Suhler E, Becker M, Rosenbaum JT. Characterisation of uveitis in association with multiple sclerosis. Br J Ophthalmol. 2015;99(2):205-9.
13. Le Scanff JL, Sève P, Renoux C, Broussolle C, Confavreux C, Vukusic S. Uveitis associated with multiple sclerosis. Mult Scler. 2008;14(3): 415-7.
14. Wakefield D, Chang JH. Epidemiology of uveitis. Int Ophthalmol Clin. 2005;45(2):1-13.

15. Miserocchi E, Fogliato G, Modorati G, et al. Review on the worldwide epidemiology of uveitis. Eur J Ophthalmol. 2013;23(5):705-17.

16. Oguro N, Sonoda K, Takeuchi M, Matsumura M, Mochizuki M, The 2009 prospective multi-center epidemiologic survey of uveitis in Japan. Jpn.J.Ophthalmol. Published online: 03 July 2012, DOI 10.1007/s10384-012-0158-z.

17. Nguyen QD, Hatef E, Kayen B, et al. A cross-section study of the current treatment patterns in noninfectious uveitis among specialists in the United States. Ophthalmol. 2011;118(1):184-90.

18. Chu DS, Johnson SJ, Mallya UG, et al. Healthcare costs and utilization for privately insured patients treated for non-infectious uveitis in the USA. J Ophthalmic Inflamm Infect. 2013;3(1):64.

19. Murphy CC, Greiner K, Plskova J, et al. Validity of using vision-related quality of life as a treatment end point in intermediate and posterior uveitis. Br J Ophthalmol. 2007;91(2):154-6.

20. Murphy CC, Hughes EH, Frost NA, et al. Quality of life and visual function in patients with intermediate uveitis. Br J Ophthalmol. 2005;89(9):1161-5.

21. Miserocchi E, Modorati G, Mosconi P, et al. Quality of life in patients with uveitis on chronic systemic immunosuppressive treatment. Ocul Immunol Inflamm. 2010;18(4):297-304.

22. Qian Y, Glaser T, Esterberg E, et al. Depression and visual functioning in patients with ocular inflammatory disease. Am J Ophthalmol. 2012;153(2):370-8.e2.

23. Schiffman RM, Jacobsen G, Whitcup SM. Visual functioning and general health status in patients with uveitis. Arch Ophthalmol. 2001; 119(6):841-9.

24. Durrani OM, Meads CA, Murray PI. Uveitis: a potentially blinding disease. Ophthalmologica. 2004;218(4):223-36.

25. Thorne JE, Tundia N, Skup M. Direct and indirect resource use and costs associated with non-infectious non-anterior uveitis. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014;55. E-Abstract 5320.

26. Tundia N, Skup M, Sorg R. Risk of leaving the workforce in non-infectious uveitis. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014;55. E-Abstract 5309.

27. Jabs DA, Rosenbaum JT, Foster CS, Holland GN, Jaffe GJ, Louie JS, et al. Guidelines for the use of immunosuppressive drugs in patients with ocular inflammatory disorders: recommendations of an expert panel. Am J Ophthalmol. 2000;130(4):492-513.

28. Smith JR, Rosenbaum JT. Management of uveitis: A rheumatologic perspective. Arthritis Rheum. 2002;46(2):309-18.

29. Cervantes-Castaneda RA, Jawed N, Foster CS. Immunosuppressive therapy for noninfectious uveitis. Retinal Physician. 2007:30-7.

30. Becker MD, Smith JR, Max R, Fiehn C. Management of sight-threatening uveitis: new therapeutic options. Drugs. 2005;65(4):497-519.

31. Caspi RR, Sun B, Agarwal RK. T cell mechanisms in experimental autoimmune uveoretinitis: susceptibility is a function of the cytokine response profile. Eye. 1997;11:209-12.

32. Murphy CC, Duncan L, Forrester JV, Dick AD. Systemic CD4+ T cell phenotype and activation status in intermediate uveitis. Br J Ophthalmol. 2004;88:412-6.

33. Deschenes J, Char DH, Kaleta S. Activated T lymphocytes in uveitis. Br J Ophthalmol. 1988;72:83-7.

34. Dick AD, Forrester JV, Liversidge J, Cope AP. The role of tumour necrosis factor (TNF-a) in experimental autoimmune uveoretinitis (EAU). Progress in Retinal and Eye Research. 2004;23:617-37.

35. Okada AA, Sakai J, Usui M, Mizuguchi J. Intraocular cytokine quantification of experimental autoimmune uveoretinitis in rats. Ocular Immunology and Inflammation. 1998;6(2):111-20.

36. Johnsen-Soriano S, Sancho-Tello M, Arnal E, et al. Comparison of the acute effects of anti-TNF-alpha drugs on a uveitis experimental model. Ocul Immunol Inflamm. 2010;18(3):208-15.

37. Callejas-Rubio JL, Sánchez-Cano D, García Serrano JL, Ortego-Centeno N. Adalimumab therapy for refractory uveitis: a pilot study[letter]. J of Ocular Pharmacology and Therapeutics. 2008;24(6):613-4.

38. Mushtaq B, Saeed T, Situnayake RD and Murray PI. Adalimumab for sight-threatening uveitis in Behcet's disease. Eye. 2007;21:824-5.

39. Diaz-Llopis M, Garcia-Delpech S, Salom D, Udaondo P, Hernandez-Garfella M, Bosch-Morell F, et al. Adalimumab therapy for refractory uveitis: a pilot study. J Ocul Pharmacol Ther. 2008;24:351-61.

40. Vazquez-Cobian LB, Flynn T, Lehman TJA. Adalimumab therapy for childhood uveitis. J Pediatr. 2006;149:572-75.

41. Tognon S, Graziani G, Marcolongo R. Anti-TNF-Therapy in seven patients with Behcet's uveitis: advantages and controversial aspects. Ann. New York Acad. Sci. 2007;1110:474-84.

42. Saurenmann RK, Levin AV, Rose JB, Parker S, Rabinovitch T. Tumour necrosis factor a inhibitors in the treatment of childhood uveitis. Rheumatology. 2006;45:982-89.

43. Niccoli L, Nannini C, Benucci M, Chindamo C, Cassara E. Long-term efficacy of infliximab in refractory posterior uveitis of Behcet's disease: a 24-month follow-up study. Rheumatology. 2007;46:1161-64.

44. Lindstedt EW, Baarsma GS, Kuijpers RWAM, van Hagen PM. Anti-TNF-a therapy for sight threatening uveitis. Br J Ophthalmol. 2005;89:533-36.

45. Suhler EB, Smith JR, Wertheim MS, Lauer AK, Kurz DE. A prospective trial of infliximab therapy for refractory uveitis. Arch Ophthalmol. 2005;123:903-12.

46. Suhler EB, Smith JR, Giles TR, Lauer AK, Wertheim MS. Infliximab therapy for refractory uveitis: 2-year results of a prospective trial. Arch Ophthalmol. 2009;127(6):819-22.

47. Schmeling H, Horneff G. Etanercept and uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis. Rheumatology. 2005;44:1008-11.

48. Foster CS, Tufail F, Waheed NK, Chu D, Miserocchi E. Efficacy of etanercept in preventing relapse of uveitis controlled by methotrexate. Arch Ophthalmol. 2003;121(4):437-40.

49. Jakob E, Reuland MS, Mackensen F, Harsch N, Fleckenstein M, Lorenz HM, et al. Uveitis subtypes in a german interdisciplinary uveitis center: analysis of 1916 patients. J Rheumatol. 2009;36(1):127-36.

50. Biester S, Deuter C, Michels H, Haefner R, Kuemmerle-Deschner J, Doycheva D, et al. Adalimumab in the therapy of uveitis in childhood. Br J Ophthalmol. 2007;91:319-24.

2.5.2 生物薬剤に関する概括評価

今回の追加申請にあたり，新たな生物薬剤学試験は実施しなかった。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

アダリムマブの臨床薬物動態及び免疫原性は健康成人及び既承認の適応症を有した患者（関節リウマチ，クローン病，潰瘍性大腸炎，尋常性乾癬，関節症性乾癬，強直性脊椎炎）で十分評価されており，それらのデータは既に提出済みである。今回，非感染性のぶどう膜炎患者における薬物動態及び免疫原性を2つのプラセボ対照第III相臨床試験（M10-877 試験 薬物動態報告書［5.3.3.2-1］及び M10-880 試験 薬物動態報告書［5.3.3.2-2］）で評価した。詳細な試験結果及び考察は 2.7.2 項に示す。

薬物動態

M10-877 試験及び M10-880 試験において，投与 0 週にアダリムマブを 80 mg 負荷投与し，引き続き投与 1 週から 40 mg 隔週投与したとき，平均血清中アダリムマブ濃度は初回投与後に定常状態に達し（8–10 μg/mL），以降，40 mg 隔週投与を継続した投与 52 週までその濃度が維持された（表 2.5.3-1）。また，アダリムマブの曝露は M10-877 試験及び M10-880 試験で類似していた。

表 2.5.3-1. 非感染性ぶどう膜炎患者における血清中アダリムマブ濃度の要約（μg/mL，M10-877 試験及び M10-880 試験）

	平均値 ± 標準偏差 (範囲), N						
	週						
試験	0	1 又は 2 [a]	8	12	27	36	52
M10-877 (N = 118)	0 ± 0 (0–0), 117	7.80 ± 2.87 (1.47–18.4), 114	8.34 ± 4.86 (0–21.2), 84	9.09 ± 5.12 (0–23.0), 72	9.46 ± 6.25 (0–31.4), 38	9.45 ± 5.90 (0–21.3), 32	10.0 ± 6.25 (0–22.0), 20
M10-880 (N = 131)	0 ± 0 (0–0), 131	10.1 ± 3.79 (0.311–21.0), 130	8.50 ± 5.17 (0–25.0), 113	9.53 ± 5.36 (0–23.9), 97	9.36 ± 7.00 (0–46.8), 70	9.01 ± 5.63 (0–28.8), 59	8.72 ± 5.28 (0–27.1), 43

a. M10-877 試験は投与 1 週，M10-880 試験は投与 2 週。
注：全被験者（外国人及び日本人）を解析対象とした。
相互参照：M10-877 試験 薬物動態報告書（5.3.3.2-1）及び M10-880 試験 薬物動態報告書（5.3.3.2-2）

全般的に見ると，非感染性ぶどう膜炎患者におけるアダリムマブの曝露は，既承認の適応症における曝露と一致していた。

アダリムマブを 40 mg 隔週投与したときの血清中アダリムマブ濃度の平均値は，投与 8 週以降，日本人被験者の方が外国人被験者よりわずかに低い傾向が認められた。しかしながら，両集団の血清中アダリムマブ濃度には顕著な重なりが認められ，また，以下の章で示すように，ポピュレーション薬物動態解析においても日本人はアダリムマブの薬物動態パラメータに対する有意な共変量としては同定されなかった。全般的に見ると，他の適応症と同様に，非感染性ぶどう膜炎患者における日本人と外国人の血清中アダリムマブ濃度は類似していた。

ポピュレーション薬物動態解析

M10-877 試験及び M10-880 試験から得られたデータを併合し，NONMEM ソフトウェアを用いてポピュレーション薬物動態解析を実施した。

最終モデルとして，見かけのクリアランス（以下「CL/F」）及び見かけの分布容積（以下「V_2/F」）に個体間変動を考慮した，一次の吸収及び消失過程を持つ 1 コンパートメントモデルと残差誤差モデルを結合させたモデルを得た。非感染性ぶどう膜炎患者におけるアダリムマブ CL/F 及び V_2/F の平均値はそれぞれ 16.0 mL/hr（0.384 L/day）及び 7.95 L と推定された。抗アダリムマブ抗体（以下「AAA」），MTX とミコフェノール酸モフェチル使用の有無及び体重がアダリムマブ CL/F の有意な共変量として同定された。体重が重い被験者又は AAA 陽性の被験者ほどアダリムマブ CL/F が高かったのに対し，MTX 及びミコフェノール酸モフェチル併用時でのアダリムマブ CL/F は低かった。ベースラインの体重は V_2/F の有意な共変量でもあった。

曝露-応答関係

アダリムマブの有効性について曝露-応答関係を探索的に検討するため，M10-877 試験及び M10-880 試験の有効性主要評価項目である再燃までの期間を指標に，time-to-event（イベント発生までの時間）モデルによる解析を実施した。M10-877 試験及び M10-880 試験における薬物動態-薬力学モデルは，対象患者集団が異なっているため，それぞれ別々に構築した。いずれの試験でも，最初に，プラセボ群における再燃までの期間を適切に記述できるモデルを構築した。続いて，プラセボモデルで得られたパラメータを固定し，アダリムマブ濃度を再燃までの期間の予測因子とした濃度-効果モデルを構築した。

両試験のプラセボ群における再燃までの期間は定数ハザード関数モデルで良好に記述された。M10-877 試験のプラセボでのハザード比に関しては，ベースラインでの視力が有意な共変量として同定された。M10-880 試験のプラセボでのハザード比に関しては，過去 12 ヵ月間の再燃回数，非感染性ぶどう膜炎の型及び日本人が有意な共変量として同定された。濃度-効果モデルを用いた解析の結果，アダリムマブ濃度が高い被験者ほど再燃になりにくいことが示された。再燃のイベント発現が半分になる血清中アダリムマブ濃度（IC_{50}）は非感染性ぶどう膜炎患者での定常状態濃度範囲にあり，M10-877 試験及び M10-880 試験でそれぞれ 9.7 μg/mL 及び 6.4 μg/mL と推定された。これらの結果は提案している非感染性ぶどう膜炎患者における推奨用量を支持するものであった。濃度-効果に関する詳細な解析結果及び考察は 2.7.2.3.2 項に示す。

免疫原性

M10-877 試験及び M10-880 試験において，アダリムマブ 40 mg 隔週投与後に AAA 陽性と判定された被験者の割合は 4.8%（12/249 名）であった。

全般的に見ると，血清中アダリムマブ濃度の平均値は，AAA 陽性被験者の方が AAA 陰性被験者よりも低く，治験期間をとおして低値で推移した。M10-877 試験における再燃までの期間の中央値（範囲）は，AAA 陰性被験者で 15（6–52）週間であった。AAA 陽性被験者の 4 名はい

ずれも再燃と判定され，再燃までの期間の中央値（範囲）は 32（16–48）週間であった。M10-880 試験における再燃までの期間の中央値（範囲）は，AAA 陰性被験者で 16（4–60）週間であった。AAA 陽性被験者の 8 名中 6 名が再燃と判定され，再燃までの期間の中央値（範囲）は 16（10–31）週間であった。しかしながら，AAA 陽性被験者が少なく，免疫原性の有効性への影響について明確な結論を得ることはできなかった。

全被験者を対象とした安全性解析では，AAA 陽性被験者と AAA 陰性被験者の有害事象の発現率は同程度であった。M10-877 試験及び M10-880 試験の AAA 陽性被験者が少なく（12 名），免疫原性の安全性への影響について明確な結論を得ることはできなかったが，免疫原性が非感染性ぶどう膜炎患者におけるアダリムマブの安全性に重大な影響を及ぼすことを示唆する所見は認められなかった。他の既承認適応症でも同様のデータが得られており，今回の結果と一致していた。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性評価に用いた試験

今回の承認申請で提出する有効性データは，主要試験である第 III 相二重盲検プラセボ対照試験の M10-877 試験及び M10-880 試験，及び第 III 相非盲検継続投与試験の M11-327 試験の合計 3 試験から得られたものである（図 2.5.4-1 及び表 2.5.4-1）。3 つの試験はすべて評価試験とした。

図 2.5.4-1. ぶどう膜炎患者に対するアダリムマブの開発プログラム



Ada = アダリムマブ，eow = 隔週投与

表 2.5.4-1.　　有効性評価に用いた試験

試験番号 (資料番号)	要約	登録被験者数 (日本人)	評価 / 参考
M10-877 VISUAL I (5.3.5.1-1)	日本人サブグループを含む，非感染性の活動性ぶどう膜炎患者を対象とした第 III 相ランダム化二重盲検プラセボ対照多施設国際共同試験 最長 80 週間	239 名 (うち日本人 16 名)	評価資料
M10-880 VISUAL II (5.3.5.1-2)	日本人サブグループを含む，非感染性の非活動性ぶどう膜炎患者を対象とした第 III 相ランダム化二重盲検プラセボ対照多施設国際共同試験 最長 80 週間	261 名 (うち日本人 32 名)	評価資料
M11-327* VISUAL III	M10-877 試験及び M10-880 試験からの非盲検多施設国際共同試験。2018 年に試験完了の予定	423 名 (うち日本人 44 名)	(ISS として評価資料)

*M11-327 試験に関しては，試験単独の治験総括報告書を作成せず，M10-877 試験及び M10-880 試験の合計 3 試験を併合して解析した Integrated Summary of Safety (ISS)（5.3.5.3-1）を作成し申請時に提出した（本報告書のカットオフ日，2015 年 4 月 30 日）。更に，データカットオフ日を 2015 年 8 月 31 日に設定し，本概要の安全性データを更新した（本概要における記載は更新データ［4-Month Safety Update（5.3.5.3-4）］に基づき改訂した）。

上述のとおり，2 つの評価試験（M10-877 試験及び M10-880 試験）は，ほぼ同じ試験デザインであったが，組入れ基準及びベースラインの疾患活動性が異なり，対象とする患者集団が異なっていた（表 2.5.4-2）。これらの試験では，治験薬投与開始前の免疫抑制剤使用の有無を層別因子として，被験者を 2 つの投与群のいずれかに 1：1 の比率でランダムに割付けた（日本人サブ試験を除く）。両試験とも 3 期（スクリーニング期，投与期及び追跡調査期）から構成され，治験薬の投与開始時にステロイド点眼剤を投与していた被験者は，治験実施計画書に従って投与 1 週時からステロイド点眼剤の漸減を開始し，投与 9 週時までに投与を終了した。治療不成功（以下「再燃」）と判定された被験者は，それぞれの試験を中止することとした。これらの被験者は非盲検継続投与試験（M11-327 試験）に移行することができた。同様に，各試験の終了時まで治療不成功（以下「再燃」）と判定されなかった被験者も M11-327 試験に移行することができた。

表 2.5.4-2. 各試験の主な有効性評価方法の比較

<table>
<tr><th>項目</th><th>M10-877 試験</th><th>M10-880 試験</th><th>M11-327 試験</th></tr>
<tr><td>対象疾患</td><td>活動性ぶどう膜炎患者</td><td>非活動性ぶどう膜炎患者</td><td>M10-877 試験及び M10-880 試験から継続した被験者</td></tr>
<tr><td>主要評価項目</td><td colspan="2">治療不成功（再燃）までの期間
（この判定は以下の 4 項目から判断する）
• 炎症性の脈絡網膜病変及び / 又は網膜血管病変
• 前房内細胞のグレード
• 硝子体混濁のグレード
• 視力</td><td>長期投与での安全性を評価する非盲検継続投与試験（副次的に有効性を評価する）</td></tr>
<tr><td rowspan="11">順位付け*
副次評価項目

（*M11-327 試験では副次評価項目に順位はない）</td><td>投与 6 週時以前の最善値との比較</td><td>ベースラインとの比較</td><td rowspan="11">ベースライン（非活動性ぶどう膜炎）又は投与 8 週時（活動性ぶどう膜炎）に対して，
・各評価時期で両眼において活動性かつ炎症性の脈絡網膜病変又は網膜血管病変が新たに認められない被験者の割合。
・各評価時期で両眼の最高矯正視力（BCVA）が ETDRS 視力表で 15 文字以上の悪化が認められない被験者の割合。
・各評価時期でのそれぞれの眼における CRT（1 mm 区画）のパーセント変化。
・各評価時期での NEI 視力についてのアンケート（VFQ-25）のスコアの変化。
・各評価時期で免疫抑制剤の使用量を 50%以上減らすことができた被験者の割合。

各評価時期で，細隙灯顕微鏡検査での両眼の前房内細胞が SUN 基準でグレード 0.5 +以下の被験者の割合。
各評価時期で，倒像検眼鏡検査での両眼の硝子体混濁が NEI/SUN 基準でグレード 0.5 + 以下の被験者の割合。</td></tr>
<tr><td colspan="2">1. 治験終了 / 中止時の前房内細胞のグレードのそれぞれの眼の変化量
2. 治験終了 / 中止時の硝子体混濁のグレード（NEI/SUN 基準）のそれぞれの眼の変化量
3. 治験終了 / 中止時の logMAR 最高矯正視力でのそれぞれの眼の変化量
4. 光干渉断層計（以下「OCT」）で片眼又は両眼に黄斑浮腫（嚢胞形成）が認められるまでの期間</td></tr>
<tr><td>投与 6 週時以降の期間</td><td>投与 2 週時以降の期間</td></tr>
<tr><td colspan="2">5. 治験終了 / 中止時の網膜中心厚（以下「CRT」）のそれぞれの眼の変化率</td></tr>
<tr><td>投与 6 週時以前の最善値との比較</td><td>ベースラインとの比較</td></tr>
<tr><td colspan="2">6. 治験終了 / 中止時の NEI 視力についてのアンケート（以下「VFQ-25」）の複合スコアの変化量
7. 治験終了 / 中止時の VFQ-25 サブ項目遠見視力による行動のスコア変化量
8. 治験終了 / 中止時の VFQ-25 サブ項目近見視力による行動のスコア変化量
9. 治験終了 / 中止時の VFQ-25 サブ項目目の痛みのスコア変化量</td></tr>
</table>

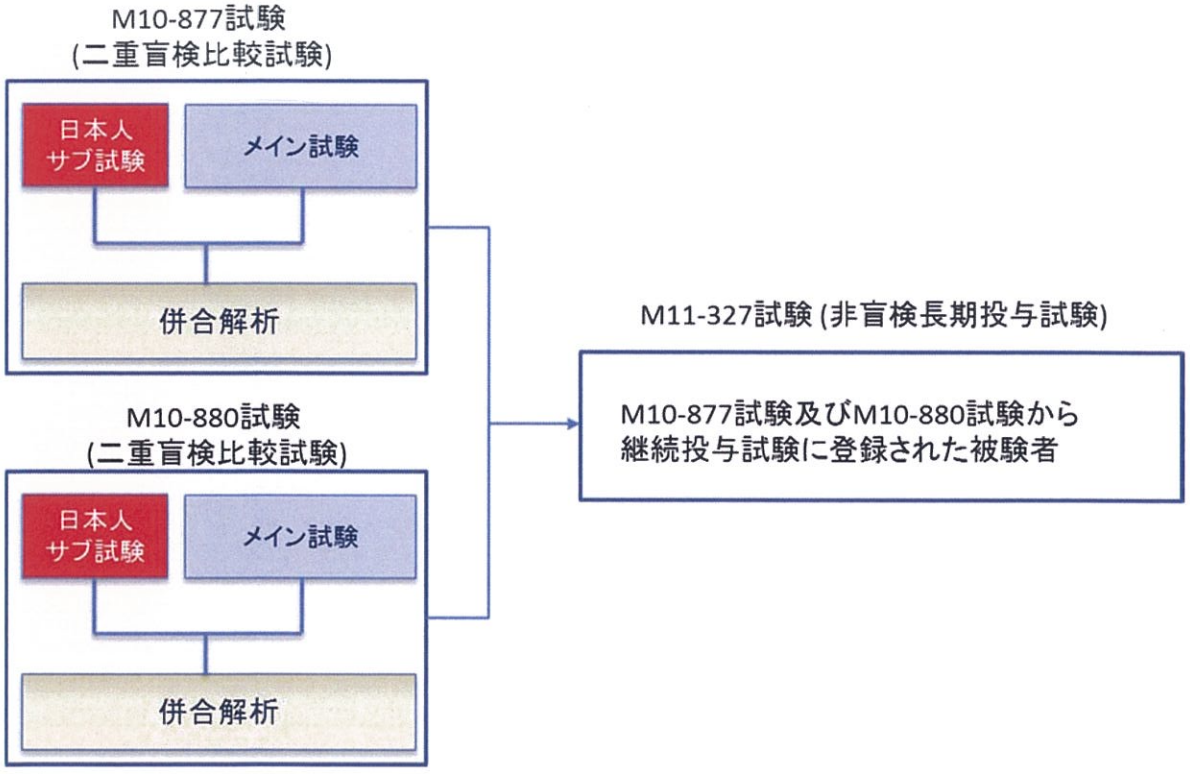
2.5.4.2 有効性の統計解析の概要

第 III 相プラセボ対照試験 2 試験（M10-877 試験及び M10-880 試験）及び非盲検継続投与試験 1 試験（M11-327 試験）は，以下のとおり試験ごとに解析した。（図 2.5.4-2）

- 第 III 相プラセボ対照試験での有効性解析：
  M10-877 試験及び M10-880 試験は，試験対象集団及び有効性評価項目が異なっていたため，両試験の有効性データの併合は行わなかった。ただし，両試験とも試験ごとに，日本で行った日本人のみの試験での解析「日本人サブ試験」を行い，日本人サブ試験のデータを含まない海外の被験者集団からなる「メイン試験」及び試験ごとに上記 2 つの集団のデータを併合した「併合解析」の 3 つの有効性解析集団を構成した（図 2.5.4-2）。
- 非盲検継続投与試験の長期投与時の有効性解析：
  M11-327 試験は実施中である。本概要には，長期投与時の有効性データのスナップショット（データカットオフ日：2015 年 4 月 30 日）からのデータを示す。

二重盲検プラセボ対照試験である M10-877 試験と M10-880 試験及び非盲検継続投与試験である M11-327 試験の試験方法及び統計解析の詳細を，2.7.3.1.2 項及び 2.7.3.1.3 項に示す。

図 2.5.4-2. 各試験で用いた有効性評価解析集団



当該臨床試験で用いた統計解析手法は，非感染性のぶどう膜炎患者の病勢を評価する上で適切であった。主要評価項目の解析には比例ハザード回帰分析を用いた。副次評価項目の解析では，被験者のそれぞれの眼の所見を総合した背景で調整した分散分析（ANOVA）で投与群を比較した。また，試験実施中に統計解析計画に以下の変更を行った。

- メイン試験から中間解析を削除し，2 回の中間解析を伴う試験デザインから最終解析のみを行うデザインに変更
- 順位付け副次有効性評価項目の改訂
- 副次有効性評価項目の追加

更に，M10-877 試験で事前に規定した有効性の評価項目の解析に関して，有効性の評価項目は炎症関連の項目から構成されていて視力に関する項目がないことから，治験依頼者は有効性の評価に視力に関する機能的評価を含めることが重要と考えた。そこで，事後解析として主要評価項目を構成する 4 つ目の項目として logMAR 最高矯正視力を実施した。

また，網膜中心厚（以下「CRT」）に基づく黄斑浮腫の定義を用いて事後解析を実施した。治験責任医師の意見に基づき，解析がより臨床的な意味を持つように，黄斑浮腫にはぶどう膜炎に起因する嚢胞様黄斑浮腫とびまん性黄斑浮腫の両方を含めた。

なお，M10-877 試験では外れ値に関する事後解析及び汎ぶどう膜炎被験者のサブグループ解析を実施し，日本人サブ試験とメイン試験の類似性を検討した（2.5.4.4.1.3 項）。

2.5.4.3 被験者の内訳，人口統計学的特性及び疾患特性の概要

非感染性の活動性又は非活動性中間部，後部，又は汎ぶどう膜炎患者合計 443 名が，第 III 相二重盲検プラセボ対照試験に組入れられた（メイン試験のデータ［ITT 集団］）。試験別の内訳は M10-877 試験 217 名，M10-880 試験 226 名であった（表 2.5.4-3）。

M10-877 試験及び M10-880 試験それぞれのサブ試験に，計 48 名の日本人被験者が組入れられた。M10-877 試験の日本人サブ試験は，日本人以外の被験者が目標とする再燃被験者数に達した際に同時に終了し，その時点で登録されランダム化された日本人被験者は 16 名であった。M10-880 試験の日本人サブ試験は日本人以外の試験で再燃した被験者数が目標被験者数（目標レンジ 84–107 名，到達被験者数 106 名）に到達した際に終了した。この時点での日本人被験者は完了した際に同時に終了し，その時点で登録されランダム化された被験者 32 名のうち，26 名が再燃した。

2015 年 4 月 30 日時点で，M10-877 試験及び M10-880 試験に参加した 423 名が，実施中の M11-327 試験でアダリムマブを 1 回以上投与された。2 つの試験に登録された日本人 48 名のうち，44 名が M11-327 試験に登録され，2015 年 4 月 30 日時点で 31 名が試験を継続していた。

表 2.5.4-3.　　第 III 相二重盲検プラセボ対照試験の ITT 集団の被験者数

ITT 集団	メイン試験			併合解析			日本人サブ試験		
	プラセボ群	アダリムマブ群	合計	プラセボ群	アダリムマブ群	合計	プラセボ群	アダリムマブ群	合計
M10-877 試験	107	110	217	115	118	233	8	8	16
M10-880 試験	111	115	226	127	131	258	16	16	32

相互参照：2.7.3 項，表 2.7.3-3

表 2.5.4-4 に示すように，メイン試験の患者背景では，女性及び白人が多く，年齢は M10-877 試験で平均 42.7 歳，M10-880 試験で平均 42.5 歳であった。全ての被験者は非感染性の中間部，後部，又は汎ぶどう膜炎と診断され，M10-877 試験ではそれぞれ，21.7%，33.6%，44.7%，M10-880 試験では 20.8%，32.3%，45.6%であった。また，診断別では，フォークト・小柳・原田病，サルコイドーシス，ベーチェット病，バードショット網脈絡膜症及び特発性ぶどう膜炎であり，M10-877 試験では，それぞれ 11.5%，8.3%，7.4%，20.3%及び 37.3%，M10-880 試験では 22.6%，14.2%，7.1%，13.3%及び 30.5%であった。

メイン試験と同様に日本人サブ試験でも女性が多く，年齢は M10-877 試験で平均 50.9 歳，M10-880 試験で平均 46.8 歳であった。日本人サブ試験での被験者のぶどう膜炎のタイプは，ほとんどが汎ぶどう膜炎であり，M10-877 試験では 81.3%，M10-880 試験では 90.6%が汎ぶどう膜炎であった。また，日本人サブ試験では，フォークト・小柳・原田病，サルコイドーシス，ベーチェット病及び特発性ぶどう膜炎の割合は，M10-877 試験では，それぞれ 6.3%，37.5%，12.5%及び 43.8%（M10-877 試験 CSR Table 4），M10-880 試験では 37.5%，31.3%，3.1%及び 25.0%で，バードショット網脈絡膜症はいなかった（M10-880 試験 CSR Table 4）。

表 2.5.4-4. 人口統計学的特性（M10-877 試験及び M10-880 試験，ITT 集団）

特性	M10-877 試験（活動性ぶどう膜炎）						M10-880 試験（非活動性ぶどう膜炎）					
	メイン試験		併合解析		日本人サブ試験		メイン試験		併合解析		日本人サブ試験	
	プラセボ群 N = 107	アダリムマブ群 N = 110	プラセボ群 N = 115	アダリムマブ群 N = 118	プラセボ群 N = 8	アダリムマブ群 N = 8	プラセボ群 N = 111	アダリムマブ群 N = 115	プラセボ群 N = 127	アダリムマブ群 N = 131	プラセボ群 N = 16	アダリムマブ群 N = 16
性別，n (%)												
女性	65 (60.7)	59 (53.6)	70 (60.9)	65 (55.1)	5 (62.5)	6 (75.0)	72 (64.9)	66 (57.4)	82 (64.6)	75 (57.3)	10 (62.5)	9 (56.3)
男性	42 (39.3)	51 (46.4)	45 (39.1)	53 (44.9)	3 (37.5)	2 (25.0)	39 (35.1)	49 (42.6)	45 (35.4)	56 (42.7)	6 (37.5)	7 (43.8)
P 値	0.290		0.371		NA		0.249		0.229		NA	
人種，n (%)												
白人	86 (80.4)	88 (80.0)	86 (74.8)	88 (74.6)	0	0	93 (83.8)	96 (83.5)	93 (73.2)	96 (73.3)	0	0
黒人	12 (11.2)	11 (10.0)	12 (10.4)	11 (9.3)	0	0	8 (7.2)	6 (5.2)	8 (6.3)	6 (4.6)	0	0
アジア人	2 (1.9)	4 (3.6)	10 (8.7)	12 (10.2)	8 (100)	8 (100)	3 (2.7)	3 (2.6)	19 (15.0)	19 (14.5)	16 (100)	16 (100)
アメリカインディアン / アラスカ先住民	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.8)	0	0	0
ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島系	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
その他	5 (4.7)	6 (5.5)	5 (4.3)	6 (5.1)	0	0	5 (4.5)	9 (7.8)	5 (3.9)	9 (6.9)	0	0
混血	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.8)	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
P 値	0.945		0.971		NA		0.951		0.992		NA	

特性	M10-877 試験（活動性ぶどう膜炎）						M10-880 試験（非活動性ぶどう膜炎）					
	メイン試験		併合解析		日本人サブ試験		メイン試験		併合解析		日本人サブ試験	
	プラセボ群 N = 107	アダリムマブ群 N = 110	プラセボ群 N = 115	アダリムマブ群 N = 118	プラセボ群 N = 8	アダリムマブ群 N = 8	プラセボ群 N = 111	アダリムマブ群 N = 115	プラセボ群 N = 127	アダリムマブ群 N = 131	プラセボ群 N = 16	アダリムマブ群 N = 16
民族性，n (%)												
ヒスパニック系又はラテン系	24 (22.4)	11 (10.0)	24 (20.9)	11 (9.3)	—	—	25 (22.5)	25 (21.7)	25 (19.7)	25 (19.1)	—	—
該当なし	83 (77.6)	99 (90.0)	91 (79.1)	107 (90.7)	—	—	86 (77.5)	90 (78.3)	102 (80.3)	106 (80.9)	—	—
年齢，n (%)												
＜30 歳	21 (19.6)	23 (20.9)	23 (20.0)	23 (19.5)	2 (25.0)	0	25 (22.5)	20 (17.4)	27 (21.3)	21 (16.0)	2 (12.5)	1 (6.3)
30 – ＜49 歳	48 (44.9)	57 (51.8)	50 (43.5)	60 (50.8)	2 (25.0)	3 (37.5)	52 (46.8)	55 (47.8)	58 (45.7)	64 (48.9)	6 (37.5)	9 (56.3)
≥50 歳	38 (35.5)	30 (27.3)	42 (36.5)	35 (29.7)	4 (50.0)	5 (62.5)	34 (30.6)	40 (34.8)	42 (33.1)	46 (35.1)	8 (50.0)	6 (37.5)
P 値	0.414		0.471		NA		0.590		0.558		NA	
年齢，n (%)												
＜40 歳	52 (48.6)	47 (42.7)	55 (47.8)	47 (39.8)	3 (37.5)	0	50 (45.0)	47 (40.9)	55 (43.3)	52 (39.7)	5 (31.3)	5 (31.3)
40 – 64 歳	47 (43.9)	49 (44.5)	50 (43.5)	55 (46.6)	3 (37.5)	6 (75.0)	53 (47.7)	63 (54.8)	63 (49.6)	73 (55.7)	10 (62.5)	10 (62.5)
≥65 歳	8 (7.5)	14 (12.7)	10 (8.7)	16 (13.6)	2 (25.0)	2 (25.0)	8 (7.2)	5 (4.3)	9 (7.1)	6 (4.6)	1 (6.3)	1 (6.3)
P 値	0.389		0.331		NA		0.455		0.507		NA	

特性	M10-877 試験 (活動性ぶどう膜炎)						M10-880 試験 (非活動性ぶどう膜炎)					
	メイン試験		併合解析		日本人サブ試験		メイン試験		併合解析		日本人サブ試験	
	プラセボ群 N = 107	アダリムマブ群 N = 110	プラセボ群 N = 115	アダリムマブ群 N = 118	プラセボ群 N = 8	アダリムマブ群 N = 8	プラセボ群 N = 111	アダリムマブ群 N = 115	プラセボ群 N = 127	アダリムマブ群 N = 131	プラセボ群 N = 16	アダリムマブ群 N = 16
年齢（歳）												
平均値 ± SD	42.6 ± 14.24	42.7 ± 15.62	43.0 ± 14.54	43.5 ± 15.52	47.88 ± 18.620	53.88 ± 9.920	42.22 ± 13.978	42.85 ± 12.927	42.96 ± 14.056	43.18 ± 12.719	48.13 ± 13.937	45.50 ± 11.195
中央値	40.0	41.0	40.0	42.0	50.5	55.5	42.0	44.0	44.0	44.0	51.0	44.5
最小値 – 最大値	18.0–79.0	18.0–81.0	18.0–79.0	18.0–81.0	22.0–70.0	41.0–65.0	20.0–79.0	18.0–75.0	20.0–79.0	18.0–75.0	20.0–67.0	27.0–66.0
P 値	0.971		0.813		NA		0.723		0.898		NA	

注：投与群間差の *P* 値は，分類変数（性別，人種［白人対白人以外の比較］及び年齢分布）は χ^2 検定又は Fisher の直接確率法，連続変数（年齢及び体重）は一元配置分散分析を用いて算出した。　　NA＝該当なし

相互参照：M10-877 試験 CSR（5.3.5.1-1）Table 14.1　4.1.M, Table 14.1　4.2.M, Table 14.1　4.1.I, Table 14.1　4.2.I, Table 14.1　4.1.J, Table 14.1　4.2.J,
M10-880 試験 CSR（5.3.5.1-2）Table 14.1　4.1.M, Table 14.1　4.2.M, Table 14.1　4.1.I, Table 14.1　4.2.I, Table 14.1　4.1.J, Table 14.1　4.2.J

表 2.5.4-5. ぶどう膜炎の診断及び病歴（M10-877 試験及び M10-880 試験，ITT 集団）

特性	M10-877 試験 (活動性ぶどう膜炎)						M10-880 試験 (非活動性ぶどう膜炎)					
	メイン試験		併合解析		日本人サブ試験		メイン試験		併合解析		日本人サブ試験	
	プラセボ群 N = 107	アダリムマブ群 N = 110	プラセボ群 N = 115	アダリムマブ群 N = 118	プラセボ群 N = 8	アダリムマブ群 N = 8	プラセボ群 N = 111	アダリムマブ群 N = 115	プラセボ群 N = 127	アダリムマブ群 N = 131	プラセボ群 N = 16	アダリムマブ群 N = 16
ぶどう膜炎診断日からの期間（月）												
平均値 ± SD	51.01 ± 72.170	40.19 ± 51.258	51.42 ± 71.892	41.35 ± 53.726	56.97 ± 72.543	57.28 ± 83.802	62.87 ± 67.653	59.52 ± 64.497	59.67 ± 65.206	58.35 ± 61.834	37.48 ± 39.375	49.96 ± 37.888
中央値 (最小値–最大値)	24.08 (1.2 – 554.9)	18.96 (1.5 – 305.9)	24.05 (1.2 – 554.9)	18.07 (1.5 – 305.9)	14.98 (3.5–204.7)	16.62 (2.6–220.2)	39.33 (4.1–393.8)	34.56 (2.4–381.0)	37.72 (4.1–393.8)	35.32 (2.4–381.0)	22.95 (9.1–153.7)	46.37 (7.6–112.4)
P 値	0.203[a]		0.226[a]		NA		0.703[a]		0.868[a]		NA	
直近の再燃からの期間（月）	n = 106	n = 110	n = 114	n = 118	n = 8	n = 8						
平均値 ± SD	10.01 ± 14.878	10.31 ± 17.175	9.88 ± 14.386	10.00 ± 16.631	8.23 ± 4.147	5.76 ± 2.717	5.07 ± 3.873	5.65 ± 3.826	5.03 ± 3.795	5.52 ± 3.777	4.75 ± 3.293	4.62 ± 3.380
中央値 (最小値–最大値)	5.85 (1.3 – 107.7)	5.70 (0.6 – 122.6)	6.06 (1.3 – 107.7)	5.70 (0.6 – 122.6)	7.72 (1.4–14.7)	5.50 (2.6–10.8)	3.48 (1.0–18.9)	4.37 (0.9–18.0)	3.45 (1.0–18.9)	4.37 (0.9–18.0)	3.01 (1.1–11.3)	4.25 (1.4–12.5)
P 値	0.891[a]		0.954[a]		NA		0.262[a]		0.298[a]		NA	

特性	M10-877 試験（活動性ぶどう膜炎）						M10-880 試験（非活動性ぶどう膜炎）					
	メイン試験		併合解析		日本人サブ試験		メイン試験		併合解析		日本人サブ試験	
	プラセボ群 N = 107	アダリムマブ群 N = 110	プラセボ群 N = 115	アダリムマブ群 N = 118	プラセボ群 N = 8	アダリムマブ群 N = 8	プラセボ群 N = 111	アダリムマブ群 N = 115	プラセボ群 N = 127	アダリムマブ群 N = 131	プラセボ群 N = 16	アダリムマブ群 N = 16
現在の再燃の持続期間（日）												
平均値 ± SD	72.28 ± 84.403	68.55 ± 94.489	76.17 ± 85.901	67.98 ± 91.558	128.13 ± 94.759	60.13 ± 31.814	NA	NA	NA	NA	NA	NA
中央値（最小値–最大値）	44.00 (0.0–621.0)	45.00 (7.0–755.0)	47.00 (0.0–621.0)	45.00 (7.0–755.0)	95.00 (22.0–308.0)	57.00 (26.0–102.0)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
P 値	0.760[a]		0.483[a]		NA		NA		NA		NA	
直近の再燃時のプレドニゾンの投与量（mg）	n = 106	n = 110	n = 114	n = 118	n = 8	n = 8						
平均値 ± SD	9.92 ± 14.978	12.01 ± 18.038	10.04 ± 14.756	12.00 ± 17.822	11.63 ± 12.118	11.88 ± 15.570	8.16 ± 9.766	8.79 ± 11.544	8.47 ± 9.479	9.20 ± 11.020	10.63 ± 7.042	12.09 ± 5.438
中央値（最小値–最大値）	0.00 (0.0 – 60.0)	5.00 (0.0 – 80.0)	0.00 (0.0 – 60.0)	5.00 (0.0 – 80.0)	11.50 (0.0–30.0)	5.00 (0.0–40.0)	5.00 (0.0–60.0)	5.00 (0.0–60.0)	5.00 (0–60.0)	6.70 (0–60.0)	10.00 (0–25.0)	12.50 (0–20.0)
P 値	0.356[a]		0.363[a]		NA		0.658[a]		0.573[a]		NA	

特性	M10-877 試験 (活動性ぶどう膜炎)						M10-880 試験 (非活動性ぶどう膜炎)					
	メイン試験		併合解析		日本人サブ試験		メイン試験		併合解析		日本人サブ試験	
	プラセボ群 N = 107	アダリムマブ群 N = 110	プラセボ群 N = 115	アダリムマブ群 N = 118	プラセボ群 N = 8	アダリムマブ群 N = 8	プラセボ群 N = 111	アダリムマブ群 N = 115	プラセボ群 N = 127	アダリムマブ群 N = 131	プラセボ群 N = 16	アダリムマブ群 N = 16
ぶどう膜炎の種類, n (%)												
中間部ぶどう膜炎	23 (21.5)	24 (21.8)	23 (20.0)	25 (21.2)	0	1 (12.5)	30 (27.0)	17 (14.8)	30 (23.6)	17 (13.0)	0	0
後部ぶどう膜炎	37 (34.6)	36 (32.7)	37 (32.2)	38 (32.2)	0	2 (25.0)	34 (30.6)	39 (33.9)	35 (27.6)	41 (31.3)	1 (6.3)	2 (12.5)
汎ぶどう膜炎	47 (43.9)	50 (45.5)	55 (47.8)	55 (46.6)	8 (100)	5 (62.5)	46 (41.4)	57 (49.6)	61 (48.0)	71 (54.2)	15 (93.8)	14 (87.5)
中間部 / 後部ぶどう膜炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.9)	2 (1.7)	1 (0.8)	2 (1.5)	0	0
不明	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
P 値	0.958[b]		0.971[b]		NA		0.124[b]		0.141[b]		NA	
診断, n (%)												
特発性ぶどう膜炎	45 (42.1)	36 (32.7)	49 (42.6)	39 (33.1)	4 (50.0)	3 (37.5)	40 (36.0)	29 (25.2)	44 (34.6)	33 (25.2)	4 (25.0)	4 (25.0)
バードショット網脈絡膜症	20 (18.7)	24 (21.8)	20 (17.4)	24 (20.3)	0	0	15 (13.5)	15 (13.0)	15 (11.8)	15 (11.5)	0	0
多巣性脈絡膜炎 / 汎ぶどう膜炎	3 (2.8)	8 (7.3)	3 (2.6)	8 (6.8)	0	0	2 (1.8)	5 (4.3)	2 (1.6)	5 (3.8)	0	0
フォークト・小柳・原田病	14 (13.1)	11 (10.0)	14 (12.2)	12 (10.2)	0	1 (12.5)	25 (22.5)	26 (22.6)	29 (22.8)	34 (26.0)	4 (25.0)	8 (50.0)
サルコイドーシス	8 (7.5)	10 (9.1)	12 (10.4)	12 (10.2)	4 (50.0)	2 (25.0)	14 (12.6)	18 (15.7)	20 (15.7)	22 (16.8)	6 (37.5)	4 (25.0)
ベーチェット病	4 (3.7)	12 (10.9)	4 (3.5)	14 (11.9)	0	2 (25.0)	6 (5.4)	10 (8.7)	7 (5.5)	10 (7.6)	1 (6.3)	0

特性	M10-877 試験（活動性ぶどう膜炎）						M10-880 試験（非活動性ぶどう膜炎）					
	メイン試験		併合解析		日本人サブ試験		メイン試験		併合解析		日本人サブ試験	
	プラセボ群 N = 107	アダリムマブ群 N = 110	プラセボ群 N = 115	アダリムマブ群 N = 118	プラセボ群 N = 8	アダリムマブ群 N = 8	プラセボ群 N = 111	アダリムマブ群 N = 115	プラセボ群 N = 127	アダリムマブ群 N = 131	プラセボ群 N = 16	アダリムマブ群 N = 16
その他	13 (12.1)	9 (8.2)	13 (11.3)	9 (7.6)	0	0	9 (8.1)	12 (10.4)	10 (7.9)	12 (9.2)	1 (6.3)	0
不明	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
罹患眼，n (%)												
左眼	5 (4.7)	5 (4.5)	5 (4.3)	6 (5.1)	0	1 (12.5)	3 (2.7)	2 (1.7)	3 (2.4)	3 (2.3)	0	1 (6.3)
右眼	3 (2.8)	7 (6.4)	4 (3.5)	7 (5.9)	1 (12.5)	0	4 (3.6)	1 (0.9)	5 (3.9)	2 (1.5)	1 (6.3)	1 (6.3)
両眼	99 (92.5)	98 (89.1)	106 (92.2)	105 (89.0)	7 (87.5)	7 (87.5)	104 (93.7)	112 (97.4)	119 (93.7)	126 (96.2)	15 (93.8)	14 (87.5)
不明	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
P 値	0.554[b]		0.646[b]		NA		0.302[b]		0.511[b]		NA	
過去 12 ヵ月間の再燃回数，n (%)												
1	19 (17.8)	18 (16.4)	20 (17.4)	20 (16.9)	1(12.5)	2 (25.0)	46 (41.4)	48 (41.7)	51 (40.2)	57 (43.5)	5 (31.3)	9 (56.3)
2	46 (43.0)	54 (49.1)	50 (43.5)	59 (50.0)	4 (50.0)	5 (62.5)	40 (36.0)	43 (37.4)	45 (35.4)	46 (35.1)	5 (31.3)	3 (18.8)
≥3	42 (39.3)	38 (34.5)	45 (39.1)	39 (33.1)	3 (37.5)	1 (12.5)	25 (22.5)	24 (20.9)	31 (24.4)	28 (21.4)	6 (37.5)	4 (25.0)
P 値	0.662[b]		0.567[b]		NA		0.951[b]		0.805[b]		NA	

注：診断結果についての *P* 値は算出しなかった。　NA＝データなし

a. 一元配置分散分析による投与群間差の *P* 値。

b. χ^2 検定（期待度数 5 未満のセルが 20%以上の場合は Fisher の直接確率法）による投与群間差の *P* 値。

相互参照：M10-877 試験 CSR（5.3.5.1-1）Table 14.1__6.1.M, Table 14.1__6.2.M, Table 14.1__6.1.I, Table 14.1__6.2.I, Table 14.1__6.1.J, Table 14.1__6.2.J,
M10-880 試験 CSR（5.3.5.1-2）Table 14.1__6.1.M, Table 14.1__6.2.M, Table 14.1__6.1.I, Table 14.1__6.2.I, Table 14.1__6.1.J, Table 14.1__6.2.J

各プラセボ対照試験（M10-877 試験及び M10-880 試験）のベースラインの疾患特性は，全般的にアダリムマブ群とプラセボ群で類似していた。M10-877 試験では，活動性の非感染性ぶどう膜炎患者の特徴を示しており，M10-880 試験では非活動性の非感染性ぶどう膜炎患者の特徴を示していた。各試験の組入れ基準から予測されたとおり，疾患特性の各項目のベースライン値は，ベースラインの炎症の程度（前房内細胞のグレード，硝子体混濁のグレード，炎症性の脈絡網膜病変及び網膜血管病変など）を反映して，M10-877 試験の被験者の方が M10-880 試験の被験者よりも高かった（2.7.3 項，表 2.7.3-25）。ベースラインの疾患活動性に加え，2 試験とも全被験者に対して投与開始後 4–5 ヵ月以内にステロイドを漸減するよう規定したことが，2 試験間の再燃までの期間の差に影響すると考えられた。すなわち，ベースライン時に非活動性のぶどう膜炎患者（M10-880 試験）では，投与群にかかわらず，ベースライン時に活動性のぶどう膜炎患者（M10-877 試験）よりも再燃までの期間が長いと考えられた。

ぶどう膜炎の診断及び病歴は，両試験（M10-877 及び M10-880）ともに，メイン試験ではアダリムマブ群とプラセボ群で全般的に類似していた（2.7.3 項，表 2.7.3-26）。いずれの試験でも，ベースラインのぶどう膜炎の診断，ぶどう膜炎の罹病期間及びぶどう膜炎の再燃時の情報（直近の再燃からの経過期間，現在の再燃の持続期間及び直近の再燃時に使用したプレドニゾンの投与量を含む）について，投与群間で統計学的に有意な差及び臨床的に重要な差は認められなかった。ぶどう膜炎の診断では，前述したように日本人サブ試験とメイン試験では差異が認められた。また，日本人サブ試験では汎ぶどう膜炎の被験者の割合が多かった（2.5.4.4.1.3 項）。

2.5.4.4 主要評価項目の結果：再燃までの期間

第 III 相二重盲検プラセボ対照試験の 2 試験では，主要評価項目は再燃までの期間であり，ランダム割付け時点から再燃と判定されるまでの期間，又は治験を中止若しくは完了（観察打ち切り）するまでの期間と定義した。M10-877 試験では，治験実施計画書で規定した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，治験薬投与開始後 6 週間以内に発生したイベントは集計しなかった。M10-880 試験では，ベースライン評価来院後の最初の予定来院日であり，治験実施計画書で規定したプレドニゾンの漸減開始日でもある投与 2 週時まで，イベントの集計は行わなかった。本定義では，再燃を集計から除外する期間を，M10-877 試験では投与開始後 6 週間，M10-880 試験では投与開始後 2 週間と比較的短く設定している。

M10-877 試験及び M10-880 試験ともに，併合解析及びメイン試験で主要評価項目を達成した。アダリムマブ群では，プラセボ群と比較して，統計学的に有意かつ臨床的に重要な再燃のリスクの低下及び再燃までの期間の延長が認められた（表 2.5.4-6）。両試験とも，アダリムマブ群の再燃のリスクはプラセボ群の約半分であり，再燃までの期間はプラセボ群の約 2 倍であった。ぶどう膜炎の再燃には，常に永続的な組織損傷のリスクが伴うため，再燃の間隔を延長し，個々の再燃を軽減することができれば，組織損傷へのリスクの蓄積が抑えられ，視力がこれ以上悪化するのを防止することが期待できる。

個々の試験からの結果の詳細を，メイン試験，併合解析，及び日本人サブ試験別に表 2.5.4-6 に示す。

表 2.5.4-6. M10-877 試験及び M10-880 試験の主要評価項目：再燃までの期間（ITT 集団）

解析 投与群	メイン試験						併合解析						日本人サブ試験				
	N	再燃 n (%)	再燃までの期間の中央値 (月)	ハザード比	ハザード比の95%CI	*P* 値	N	再燃 n (%)	再燃までの期間の中央値 (月)	ハザード比	ハザード比の95%CI	*P* 値	N	再燃 n (%)	再燃までの期間の中央値 (月)	ハザード比	ハザード比の95%CI
M10-877 試験の投与 6 週時以降の再燃までの期間																	
プラセボ群	107	84 (78.5)	3.0				115	90 (78.3)	3.0				8	6 (75.0)	2.8		
アダリムマブ群	110	60 (54.5)	5.6	0.50[a]	0.36, 0.70	< 0.001[b]	118	68 (57.6)	4.8	0.56[c]	0.40, 0.76	< 0.001[d]	8		2.4	1.20[a]	0.41, 3.54
M10-880 試験の投与 2 週時以降の再燃までの期間																	
プラセボ群	111	61 (55.0)	8.3				127	75 (59.1)	5.6				16	14 (87.5)	2.1		
アダリムマブ群	115	45 (39.1)	NE	0.57[a]	0.39, 0.84	0.004[b]	131	57 (43.5)	NE	0.52[c]	0.37, 0.74	<0.001[d]	16	12 (75.0)	2.9	0.45[a]	0.20, 1.03

CI= 信頼区間

NE = 推定不能（リスクがある被験者のうち，イベントが発生した被験者は半数未満であった）

注：投与 6 週時以降（M10-887 試験）及び投与 2 週時以降（M10-880 試験）の再燃をイベントとした。再燃以外の理由で脱落した被験者は，その時点で観察打ち切りとした。

a. 投与群を因子とした比例ハザード回帰によるハザード比（プラセボ群対アダリムマブ群）。

b. ログランク検定による両側 *P* 値。

c. 投与群及び国内外の比較を因子とした比例ハザード回帰によるハザード比（プラセボ群対アダリムマブ群）。

d. 投与群及び国内外の比較を因子とした比例ハザード回帰による両側 *P* 値。

相互参照：2.7.3 項，表 2.7.3-8，表 2.7.3-9

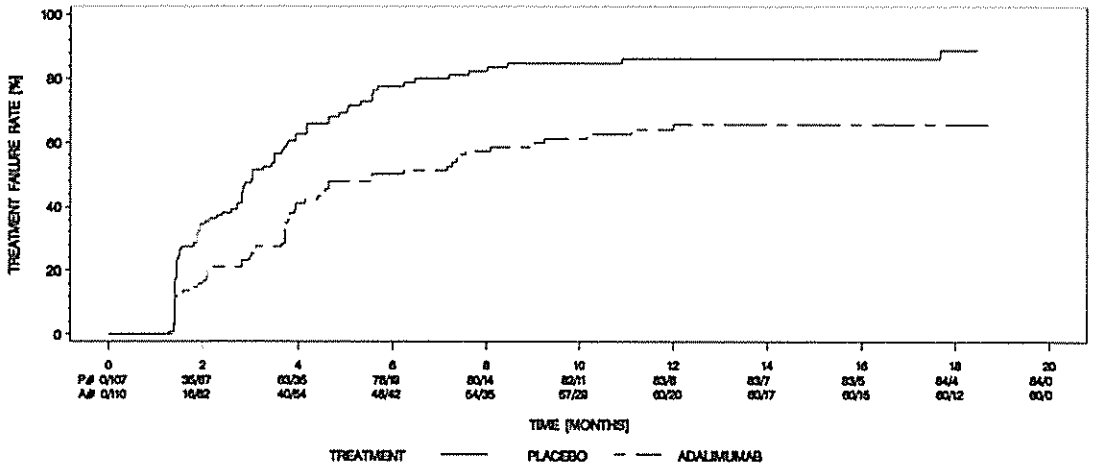
2.5.4.4.1 第 III 相二重盲検プラセボ対照試験：M10-877 試験

2.5.4.4.1.1 メイン試験

M10-877 試験の投与 6 週時以降の再燃までの期間の解析結果から，再燃のリスクがプラセボ群（107 名）と比較してアダリムマブ群（110 名）で 50%低下したことが示された（ハザード比：0.50，95%信頼区間［以下「CI」］：0.36–0.70，ログランク検定：$P < 0.001$）（表 2.5.4-6）。これらの結果が示すとおり，アダリムマブは，投与期間をとおしてプラセボよりも眼部炎症及び / 又は視力悪化を抑制し，臨床的に意味のある再燃までの期間の延長をもたらすことができることから，疾患活動性のコントロールの達成及び維持に有効であることが明らかである。

図 2.5.4-3 に示すとおり，両投与群のカプラン・マイヤー曲線は早期に分岐し，乖離した状態が続いた。再燃までの期間の中央値は，アダリムマブ群で 5.6 ヵ月，プラセボ群で 3.0 ヵ月とアダリムマブ群の方が長かった。炎症部位，ぶどう膜炎の原因疾患及び年齢を問わず，治療効果は一貫していた（M10-877 試験 CSR［5.3.5.1-1］ 11.4.1.4 項）。

図 2.5.4-3. 投与 6 週時以降の再燃までの期間のカプラン・マイヤー曲線（M10-877：メイン試験，ITT 集団）



注：P# = プラセボ群（イベント数 / リスクがある被験者数），A# = アダリムマブ群（イベント数 / リスクがある被験者数）

相互参照：M10-877 試験 CSR（5.3.5.1-1）Figure 14.2 1.1.4.M

2.5.4.4.1.2 併合解析（メイン試験＋日本人サブ試験）

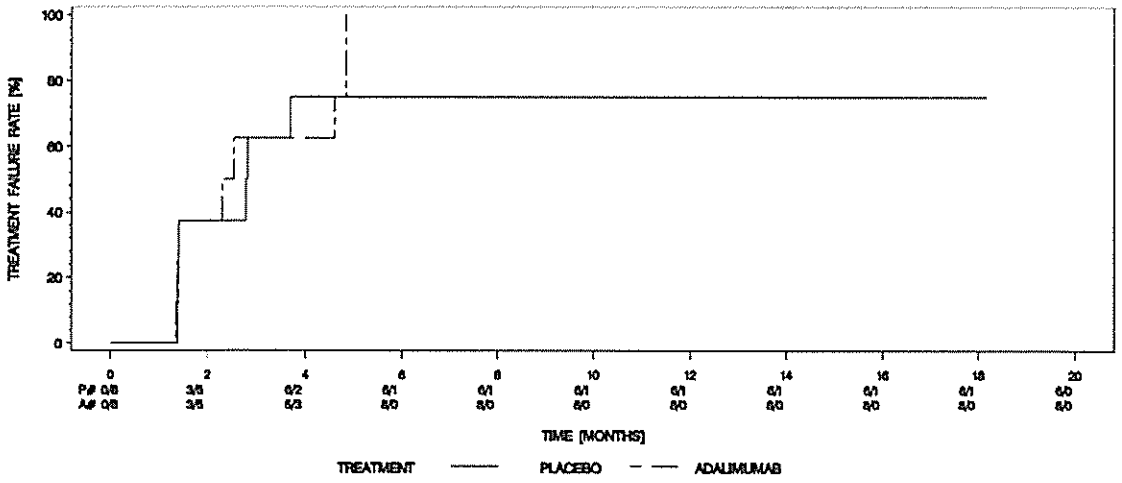
M10-877 試験の全被験者での投与 6 週時以降の再燃までの期間（主要評価項目）の解析結果から，アダリムマブ群（118 名）の再燃のリスクがプラセボ群（115 名）よりも 44%低下したこと

が示された（ハザード比：0.56，95%CI：0.40–0.76，ログランク検定：$P < 0.001$）（表 2.5.4-6）。これらの成績は，メイン試験の結果と同様であった。

2.5.4.4.1.3 日本人サブ試験

M10-877 試験の日本人サブ試験では，主要評価項目である再燃までの期間にアダリムマブ群（8 名）とプラセボ群（8 名）で差は認められなかった（ハザード比：1.20，95%CI：0.41–3.54）（図 2.5.4-4，表 2.5.4-6）。なお，日本人被験者では汎ぶどう膜炎の被験者の割合が高かったこと，日本人サブ試験の被験者数が少なかったために日本人被験者で 1 名の外れ値を示す被験者の影響が大きかったこと，などがこの結果に影響を与えている可能性がある。

図 2.5.4-4. 投与 6 週時以降の再燃までの期間のカプラン・マイヤー曲線（M10-877 試験：日本人サブ試験，ITT 集団）



注：P# = プラセボ群（イベント数 / リスクがある被験者数），A# = アダリムマブ群（イベント数 / リスクがある被験者数）

相互参照：M10-877 試験 CSR（5.3.5.1-1）Figure 14.2__1.1.4.J

日本人サブ試験とメイン試験の患者背景の差異が結果に与えた影響を分析すると，M10-877 試験では，ぶどう膜炎のタイプは，日本人サブ試験では 16 名中 13 名（81.3%），プラセボ群では全被験者が汎ぶどう膜炎であったのに対し，メイン試験では 217 名中 97 名（44.7%）が汎ぶどう炎であり，ぶどう膜炎のタイプに両試験間で統計学的に有意な差が認められ，これは臨床的にも意味のある差であった。

炎症を起こす複数の解剖学上の部位を含んでいる汎ぶどう膜炎は，炎症を起こすリスクが高く，再燃までの期間が短いことが予想される。日本人サブ試験のプラセボ群では，全被験者が

汎ぶどう膜炎であったことから，メイン試験と日本人サブ試験の主要評価項目で，アダリムマブ群とプラセボ群の汎ぶどう膜炎の被験者を比較した。

メイン試験のプラセボ群での汎ぶどう膜炎の被験者の再燃までの期間の中央値は 2.9 ヵ月（表 2.5.4-7），投与開始 9 ヵ月時点では 100%が再燃した（M10-877 試験 CSR Table 14.2_10.1.1.3.12.M）。それに対して，中間部ぶどう膜炎では，再燃までの期間の中央値は 2.8 ヵ月，投与開始 9 ヵ月時点では 84%が再燃，後部ぶどう膜炎では，再燃までの期間の中央値は 3.9 ヵ月，投与開始 9 ヵ月時点では 69%が再燃した。この結果は，汎ぶどう膜炎の被験者の方がより早く再燃することを示しており，日本人サブ試験でメイン試験よりも再燃期間が短かったことを裏付けるものである（表 2.5.4-7）。

表 2.5.4-7　　再燃までの期間：6 週以降（ITT 集団，M10-877 試験：メイン試験）

投与群	N	再燃 n (%)	再燃までの期間の中央値（月）	ハザード比	ハザード比の 95%CI[a]	*P* 値[b]
全ぶどう膜炎						
プラセボ群	107	84 (78.5)	3.0			
アダリムマブ群	110	60 (54.5)	5.6	0.50[a]	0.36, 0.70	< 0.001
汎ぶどう膜炎						
プラセボ群	47	41 (87.2)	2.9			
アダリムマブ群	50	33 (66.0)	3.8	0.45[a]	0.27, 0.74	< 0.001
中間部ぶどう膜炎						
プラセボ群	23	19 (82.6)	2.8			
アダリムマブ群	24	15 (62.5)	4.1	0.76	0.39, 1.50	0.421
後部ぶどう膜炎						
プラセボ群	37	24 (64.9)	3.9			
アダリムマブ群	36	12 (33.3)	NE	0.33	0.17, 0.67	0.001

a.　投与群を因子とした比例ハザード回帰によるハザード比（プラセボ群対アダリムマブ群）

b.　ログランク検定による両側 *P* 値

注：特定の項目により投与 6 週時以降に再燃となったイベントを集計した。特定の項目による再燃以外の理由で脱落した被験者は，その時点で観察打ち切りとした。

NE：推定不能

相互参照：M10-877 試験 CSR（5.3.5.1-1）Table 14.2_1.1.1.M，Table 14.2_10.1.1.1.10.M，Table 14.2_10.1.1.1.11.M，Table 14.2_10.1.1.1.12.M

メイン試験の汎ぶどう膜炎患者では，アダリムマブ群がプラセボ群に比べて統計学的に有意に再燃までの期間が短かった。日本人サブ試験では，再燃までの期間は，アダリムマブ群 4.6 ヵ

月，プラセボ群 2.8 ヵ月で，ハザード比は 0.82 であり（表 2.5.4-8），再燃までの期間のカプラン・マイヤー曲線は，日本人サブ試験とメイン試験で類似していた（図 2.5.4-5）。

表 2.5.4-8　汎ぶどう膜炎患者における再燃までの期間：6 週以降（ITT 集団，M10-877 試験：メイン試験及び日本人サブ試験）

投与群	N	再燃 n (%)	再燃までの期間の中央値（月）	ハザード比	ハザード比の 95%CI[a]	*P* 値[b]
メイン試験						
プラセボ群	47	41 (87.2)	2.9			
アダリムマブ群	50	33 (66.0)	3.8	0.45[a]	0.27, 0.74	< 0.001
日本人サブ試験						
プラセボ群	8	6 (75.0)	2.8			
アダリムマブ群	5	5 (100)	4.6	0.82	0.24, 2.80	NC

NC = 解析していない

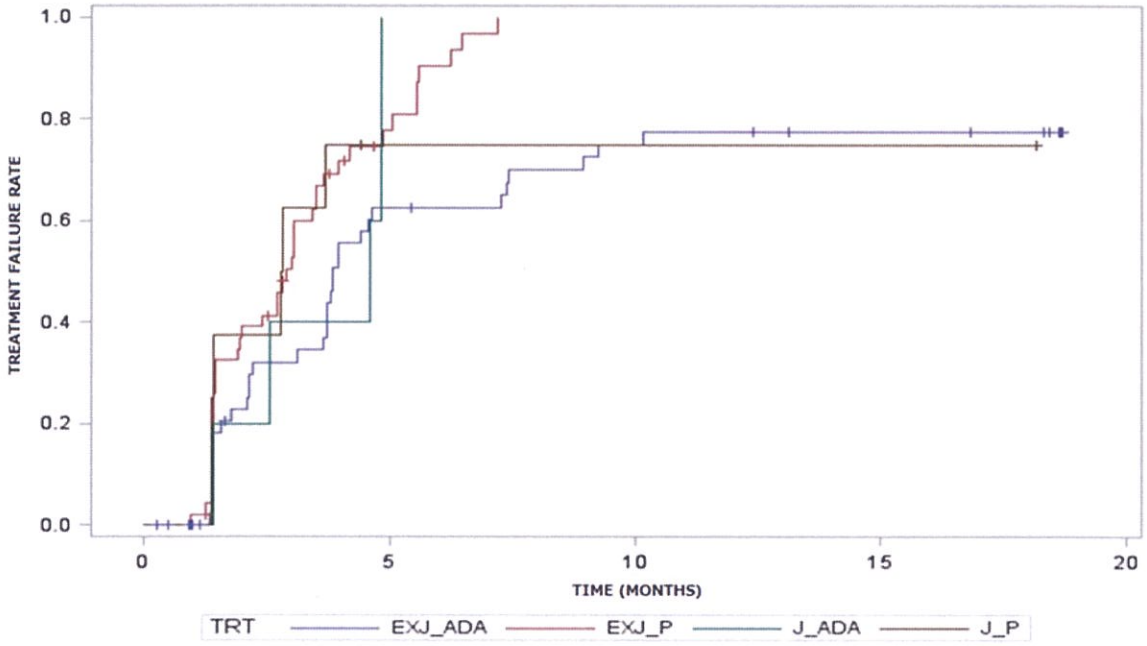
a. 投与群を因子とした比例ハザード回帰によるハザード比（プラセボ群対アダリムマブ群）。

b. ログランク検定による両側 *P* 値。

注：特定の項目により投与 6 週時以降に再燃となったイベントを集計した。特定の項目による再燃以外の理由で脱落した被験者は，その時点で観察打ち切りとした。

相互参照：M10-877 試験 CSR（5.3.5.1-1）Table 14.2_10.1.1.1.12.M, 2.7.3.6.3.2 項 Table 14.2__152.5.J

図 2.5.4-5. 汎ぶどう膜炎患者における再燃までの期間のカプラン・マイヤー曲線：6 週以降（全被験者，M10-877 試験：日本人サブ試験）



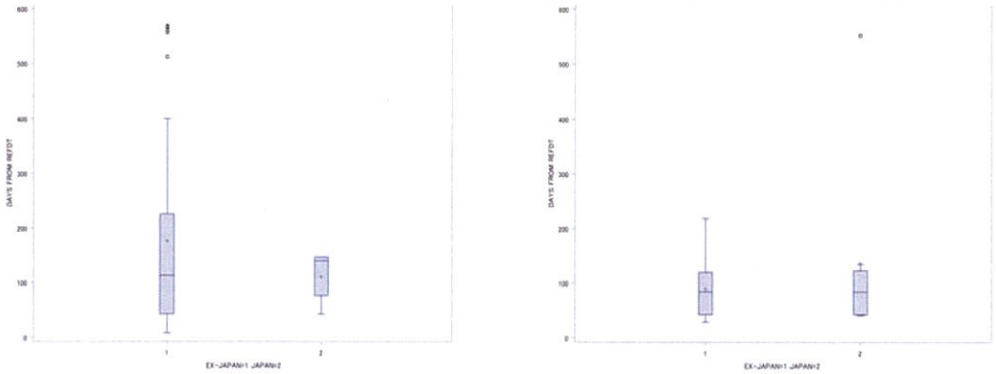
TRT：治療群，EXJ_ADA：アダリムマブ群（メイン試験），EX J_P：プラセボ群（メイン試験），J_ADA：アダリムマブ群（日本人サブ試験），J_P：プラセボ群（日本人サブ試験）

相互参照：M10-877 試験 Post-hoc Analysis Report（5.3.5.4-1）Appendix C (C-1)

また，ぶどう膜炎タイプ以外や日本人被験者数が少なかったこと以外に，試験成績に影響を及ぼした要因を探索する目的で日本人被験者集団での検討を行った。

その結果，汎ぶどう膜炎患者での再燃までの期間は，箱ひげ図（図 2.5.4-6）で示すとおり，日本人サブ試験のプラセボ投与群の中に数値的に大きく異なる被験者（被験者番号 1400702）が存在することが明らかとなった。この患者の値は，スミルノフ・グラブス棄却値検定により外れ値であることが確認された（表 2.5.4-9）。

図 2.5.4-6.　　汎ぶどう膜炎の患者：再燃までの期間の箱ひげ図：M10-877 試験



アダリムマブ群　　プラセボ群

箱ひげ：1（左）＝メイン試験，2（右）＝日本人サブ試験
相互参照：M10-877 試験 Post-Hoc Analysis Report（5.3.5.4-1）Figure 1

表 2.5.4-9.　　汎ぶどう膜炎の患者集団：再燃までの期間の外れ値検定
（M10-877 試験，スミルノフ・グラブス棄却検定）

被験者数	検定	有意水準	最大	平均	最小	標準偏差	検定統計量	棄却限界	*P* 値
55	両側	0.05	553	97.09	29	78.687	5.794	3.166	< 0.001
54[a]	両側	0.05	219	88.65	29	48.105	2.7098	3.159	0.2762

a.　再燃までの期間 553 日の被験者番号 1400702 を除外
相互参照：M10-877 試験 Post-Hoc Analysis Report（5.3.5.4-1）Table 2

メイン試験と日本人サブ試験の試験間でみられたハザード比の違いは，外れ値が原因となっていることが考えられた。日本人サブ試験での有効性の主要評価のハザート比は当該被験者（1400702）を除外した場合，0.73 であった（表 2.5.4-10）。この値は，メイン試験での 0.50，メイン試験と日本人サブ試験を併合した試験での 0.56 とほぼ同様な傾向であった。従って，全部で 16 名といった少ない被験者数で，1 名の外れ値が日本人サブ試験の結果に影響を及ぼしたと考えるのが，妥当かつ合理的な説明であると考えられる。このことは事後解析ではあるが，外れ値（当該被験者）を除外した結果についても評価することはその正当性が認められるものと考えられる。

表 2.5.4-10.　M10-877 試験：投与 6 週時以降の再燃までの期間：各試験集団の比較

データセット	投与群 (被験者数)		プラセボ群に対するアダリムマブ群の比較		
			ハザード比	ハザード比の 95%CI	*P* 値
メイン試験	プラセボ群	(107)	0.50[a]	0.36, 0.70	< 0.001[b]
	アダリムマブ群	(110)			
併合解析	プラセボ群	(115)	0.56[c]	0.40, 0.76	< 0.001[d]
	アダリムマブ群	(118)			
日本人サブ試験（全被験者）	プラセボ群	(8)	1.20[e]	0.41, 3.54	NC
	アダリムマブ群	(8)			
日本人サブ試験（汎ぶどう膜炎被験者のみ）	プラセボ群	(8)	0.82[e]	0.24, 2.80	NC
	アダリムマブ群	(5)			
日本人サブ試験（被験者番号 1400702 を除外した集団）	プラセボ群	(7)	0.73[e]	0.22, 2.40	NC
	アダリムマブ群	(8)			

NC：算出していない。

注：　投与 6 週時以降の再燃をイベントとして集計した。再燃以外の理由で脱落した被験者は，その時点で観察打ち切りとした。

a.　投与群を因子とした比例ハザード回帰によるハザード比（プラセボ群対アダリムマブ群）。

b.　ログランク検定による両側 *P* 値。

c.　投与群及び国内外の比較を因子とした比例ハザード回帰によるハザード比 （プラセボ群対アダリムマブ群）。

d.　投与群及び国内外の比較を因子とした比例ハザード回帰による両側 *P* 値。

e.　投与群を因子とした Cox 比例ハザードモデル。

相互参照：　M10-877 試験（5.3.5.1-1）Table 14.2_1.1.1.M, 2.7.3.6.3.2 項 Table 14.2__152.5.J,
M10-877 試験 Post-Hoc Analysis Report（5.3.5.4-1）Table 3

2.5.4.4.2　第 III 相二重盲検プラセボ対照試験：M10-880 試験

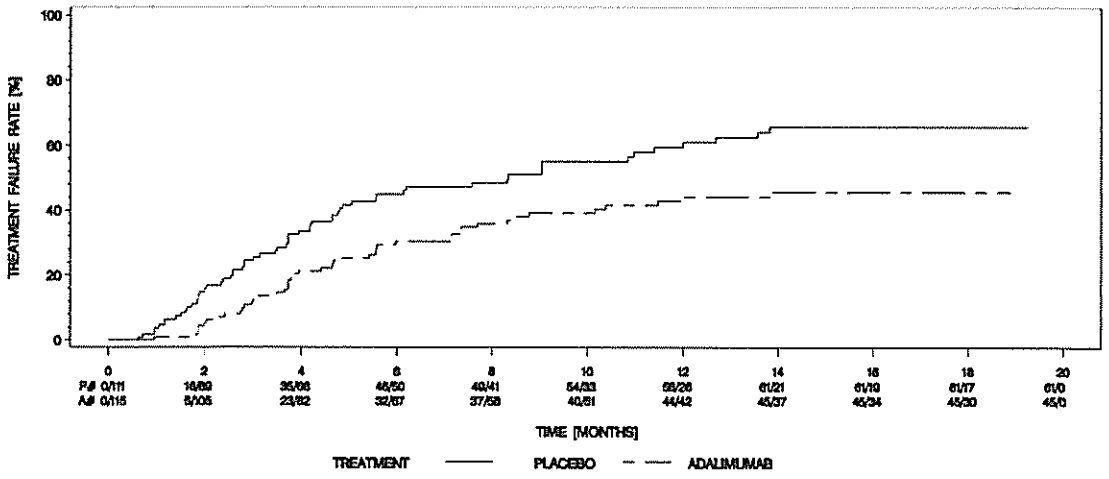
2.5.4.4.2.1　メイン試験

M10-880 試験の投与 2 週時以降の再燃までの期間の解析結果から，再燃のリスクはプラセボ群（111 名）と比較してアダリムマブ群（115 名）で 43%低下したことが示された（ハザード比：0.57，95%CI：0.39–0.84，ログランク検定：$P = 0.004$）（表 2.5.4-6）。再燃までの期間の中央値は，プラセボ群で 8.3 ヵ月であったのに対し，アダリムマブ群では半数以上の被験者が再燃と判定されなかったために推定値を算出することができなかった。すなわち，アダリムマブ群での

再燃までの期間の中央値は 18 ヵ月（試験に参加できる最長期間）を超えていた。これらの結果から，アダリムマブは，投与期間をとおしてプラセボよりも眼部炎症及び / 又は視力悪化を抑制し，再燃までの期間の延長をもたらすことが示され，ステロイドを漸減しながら疾患活動性のコントロールを維持する効果に優れていることが確認された。

各投与群のカプラン・マイヤー曲線は早期に分岐し，乖離した状態が続いた（図 2.5.4-7）。両投与群の再燃までの期間の差は 50%中央値では推定することができず，40%百分位数を用いて推定した結果，プラセボ群の再燃までの期間は 4.8 ヵ月，アダリムマブ群では 10.2 ヵ月であった。M10-877 試験での炎症部位，ぶどう膜炎の原因疾患及び年齢別のサブグループ解析の結果とは異なり，M10-880 試験のサブグループでは，確固とした結論は得られなかった。ただし，これらのサブグループ解析で得られた信頼区間には重なりがみられ，各サブグループで結果の類似性が示された（M10-880 試験 CSR［5.3.5.1-2］11.4.1.4 項）。

図 2.5.4-7.　投与 2 週時以降の再燃までの期間のカプラン・マイヤー曲線（M10-880 試験，メイン試験，ITT 集団）



注：P# = プラセボ群（イベント数 / リスクがある被験者数），A# = アダリムマブ群（イベント数 / リスクがある被験者数）

相互参照：M10-880 試験 CSR（5.3.5.1-2）Figure 14.2　1.1.4.M

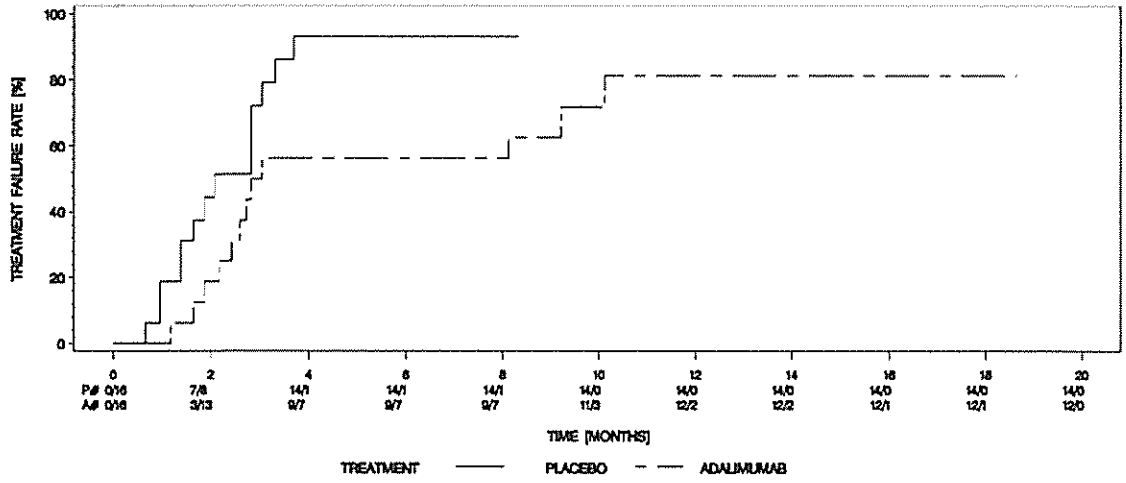
2.5.4.4.2.2　併合解析（メイン試験＋日本人サブ試験）

M10-880 試験の全被験者での投与 2 週時以降の再燃までの期間の解析結果から，アダリムマブ群（131 名）の再燃のリスクがプラセボ群（127 名）よりも 48%低下したことが示された（ハザード比：0.52，95%CI：0.37–0.74；ログランク検定：$P < 0.001$）（表 2.5.4-6）。これらの成績は，メイン試験の結果と同様であった。

2.5.4.4.2.3 日本人サブ試験

M10-880 試験の日本人サブ試験では，主要評価項目である再燃までの期間のアダリムマブ群（16 名）とプラセボ群（16 名）のハザード比は 0.45 であり（95%CI：0.20–1.03）（図 2.5.4-8，表 2.5.4-6），日本人を除いた解析集団であるメイン集団の結果と同様の傾向が見られた。再燃までの期間の中央値はアダリムマブ群で 2.9 ヵ月，プラセボ群で 2.1 ヵ月であった。

図 2.5.4-8. 投与 2 週時以降の再燃までの期間のカプラン・マイヤー曲線（M10-880 試験，日本人サブ試験，ITT 集団）



注：P# = プラセボ群（イベント数 / リスクがある被験者数），A# = アダリムマブ群（イベント数 / リスクがある被験者数）

相互参照：M10-880 試験 CSR（5.3.5.1-2）Figure 14.2__1.1.4.J

2.5.4.4.3 主要評価項目の個々の項目

M10-877 試験及び M10-880 試験の両試験で，アダリムマブ群と比較するとプラセボ群で再燃した被験者が多かった。このことは，アダリムマブで治療された被験者はプラセボ群の被験者に比べ再燃時の重症度が低く，再燃に至った数が少なかったことからも裏付けられる。

M10-877 試験でアダリムマブ群とプラセボ群の間で再燃のリスクに大きな差が認められたのは，硝子体混濁のグレード（アダリムマブ群 14.5%，プラセボ群 36.4%）であった（表 2.5.4-11）。この結果は，活動性のぶどう膜炎の患者集団の場合，再燃による炎症過程が持続することによって硝子体混濁が蓄積されていくことを示している。アダリムマブによって炎症が大幅に軽減されるため，他の項目よりも硝子体混濁に大きな影響を及ぼしたものと考えられる。

M10-880 試験でアダリムマブ群とプラセボ群の間で再燃のリスクに大きな差が認められたのは，視力（アダリムマブ群 8.7%，プラセボ群 20.7%）であった（表 2.5.4-13）。この結果は，非活動性のぶどう膜炎の患者集団の場合，無症状ながらも炎症過程が持続し，それが時間を掛けて蓄積されることにより視力障害が生じることを示している。また，軽度の炎症の持続によって眼内構造物への損傷が蓄積されるために，最高矯正視力を原因とする再燃が他の炎症性の項目（すなわち，硝子体混濁のグレード，前房内細胞のグレード，炎症性の病変）よりも多く生じると考えられ，アダリムマブは無症状の炎症に対しても抑制効果を示すことが示唆される

2.5.4.5 有効性の主要評価項目を構成する項目

主要評価項目を構成する 4 つの項目でのアダリムマブの有効性を 2 つの試験で分析した。M10-877 試験及び M10-880 試験の両試験で，主要評価項目を構成する 4 項目（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及び logMAR 最高矯正視力）の結果は，アダリムマブ群とプラセボ群の有効性に差があることを示唆しており，アダリムマブが非感染性のぶどう膜炎の様々な徴候・症状に対して有効であることを示している。

2.5.4.5.1 第 III 相二重盲検プラセボ対照試験：M10-877 試験

2.5.4.5.1.1 メイン試験

M10-877 試験では，アダリムマブは個々の病気の症状発現リスクを減少させる統計学的に有意な効果を示した。これは主要評価項目を構成する 4 項目（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及び logMAR 最高矯正視力）に基づく再燃までの期間の解析から明らかであり，アダリムマブ群の再燃リスクはプラセボ群と比較して，活動性の炎症性病変で 62%（$P = 0.001$），前房内細胞のグレードで 49%（$P = 0.010$），硝子体混濁のグレードで 68%（$P < 0.001$）減少した（表 2.5.4-11）。同様に，事後解析として主要評価項目のうち炎症反応を直接評価しない唯一の項目である視力（logMAR 最高矯正視力）に基づいて再燃までの期間を解析した結果（M10-877 試験 CSR 9.8.2.3 項），視力（logMAR 最高矯正視力）を原因とする再燃のリスクが，アダリムマブ群でプラセボ群よりも 44%（$P = 0.040$）低下し，本項目でも統計学的に有意な差が認められ，アダリムマブ群では，炎症過程だけでなく，それに伴う徴候・症状も抑制されたことが示された。

表 2.5.4-11. 有効性の主要評価項目（再燃までの期間）を構成する項目（M10-877 試験，メイン試験，ITT 集団）

評価項目 投与群	N	再燃 n (%)	再燃までの 期間の中央値 (月)	ハザード 比 [a]	ハザード 比の 95%CI[b]	*P* 値 [c]
活動性の炎症性病変						
ITT 集団 (N = 217)						
プラセボ群	107	29 (27.1)	8			
アダリムマブ群	110	17 (15.5)	NE[d]	0.38	0.21, 0.69	0.001
ベースラインで活動性の炎症性病変が認められた被験者 (N = 143)						
プラセボ群	63	25 (39.7)	5.3			
アダリムマブ群	80	17 (21.3)	NE[d]	0.36	0.19, 0.68	<0.001
前房内細胞のグレード						
ITT 集団 (N = 217)						
プラセボ群	107	34 (31.8)	NE[d]			
アダリムマブ群	110	24 (21.8)	NE[d]	0.51	0.30, 0.86	0.010
ベースラインで前房内細胞のグレードが 1 以上であった被験者 (N = 86)						
プラセボ群	42	20 (47.6)	4.2			
アダリムマブ群	44	19 (43.2)	7.4	0.50	0.26, 0.96	0.032
硝子体混濁のグレード						
ITT 集団 (N = 217)						
プラセボ群	107	39 (36.4)	6.2			
アダリムマブ群	110	16 (14.5)	NE[d]	0.32	0.18, 0.58	< 0.001
ベースラインで硝子体混濁のグレードが 1 以上であった被験者 (N = 149)						
プラセボ群	72	33 (45.8)	5.7			
アダリムマブ群	77	15 (19.5)	NE[d]	0.36	0.19, 0.66	< 0.001
ベースラインで硝子体混濁のグレードが 2 以上であった被験者 (N = 107)						
プラセボ群	52	26 (50.0)	5.6			
アダリムマブ群	55	11 (20.0)	NE[d]	0.32	0.15, 0.64	< 0.001
logMAR 最高矯正視力						
ITT 集団 (N = 217)						
プラセボ群	107	27 (25.2)	10.9			
アダリムマブ群	110	23 (20.9)	NE[d]	0.56	0.32, 0.98	0.040

注：特定の項目により投与 6 週時以降に再燃となったイベントを集計した。特定の項目による再燃以外の理由で脱落した被験者は，その時点で観察打ち切りとした。

a. 投与群を因子とした比例ハザード回帰によるハザード比（プラセボ群対アダリムマブ群）。

b. ハザード比の 95%信頼区間
c. ログランク検定による両側 *P* 値。
d. NE = 推定不能（リスクがある被験者のうち，イベントが発生した被験者は半数未満であった）。
相互参照：2.7.3 項，表 2.7.3-12

2.5.4.5.1.2 併合解析（メイン試験＋日本人サブ試験）

併合解析の結果，併合解析での主要評価項目（再燃までの期間）を構成する各項目の成績は，いずれもメイン試験の結果と同様であった（2.7.3.2.1 項）。

2.5.4.5.1.3 日本人サブ試験

日本人サブ試験での主要評価項目（再燃までの期間）を構成する 4 項目（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及び logMAR 最高矯正視力）から得られた結果は，アダリムマブ群の再燃のリスクがプラセボ群と比較して，活動性の炎症性病変では増加し，硝子体混濁のグレード及び logMAR 最高矯正視力では減少し，前房内細胞のグレードでは推定することができなかった（表 2.5.4-12）。この結果は，日本人サブ試験でのサブグループである，ベースライン時に活動性の炎症性病変を有した集団（14 名），前房内細胞のグレードが 1 以上の集団（1 名），硝子体混濁のグレードが 1 又は 2 以上の集団でも同様であった（M10-877 試験 CSR［5.3.5.1-1］11.4.1.1 項）。

表 2.5.4-12. 有効性の主要評価項目（再燃までの期間）を構成する項目（M10-877 試験，日本人サブ試験，ITT 集団）

評価項目 投与群	N	再燃 n (%)	再燃までの期間の 中央値 (月)	ハザード比 [a]	ハザード比の 95%CI [b]
活動性の炎症性病変					
ITT 集団 (N = 16)					
プラセボ群	8	2 (25.0)	NE[c]		
アダリムマブ群	8	7 (87.5)	2.5	3.07	0.62, 15.20
ベースラインで活動性の炎症性病変が認められた被験者 (N = 14)					
プラセボ群	7	2 (28.6)	NE[c]		
アダリムマブ群	7	6 (85.7)	4.6	2.63	0.51, 13.50
前房内細胞のグレード					
ITT 集団 (N = 16)					
プラセボ群	8	0	NE[d]		
アダリムマブ群	8	0	NE[d]	NE[d]	NE[d]
ベースラインで前房内細胞のグレードが 1 以上であった被験者 (N = 2)					
プラセボ群	0	0	NE[d]		
アダリムマブ群	2	0	NE[d]	NE[d]	NE[d]
硝子体混濁のグレード					
ITT 集団 (N = 16)					
プラセボ群	8	6 (75.0)	2.8		
アダリムマブ群	8	3 (37.5)	NE[c]	0.53	0.13, 2.14
ベースラインで硝子体混濁のグレードが 1 以上であった被験者 (N = 14)					
プラセボ群	8	6 (75.0)	2.8		
アダリムマブ群	6	3 (50.0)	NE[c]	0.75	0.19, 3.04
ベースラインで硝子体混濁のグレードが 2 以上であった被験者 (N = 9)					
プラセボ群	5	5 (100)	2.8		
アダリムマブ群	4	2 (50.0)	NE[c]	0.60	0.11, 3.16
logMAR 最高矯正視力					
ITT 集団 (N = 16)					
プラセボ群	8	2 (25.0)	NE[c]		
アダリムマブ群	8	1 (12.5)	NE[c]	0.61	0.06, 6.86

注：特定の項目により投与 6 週時以降に再燃となったイベントを集計した。特定の項目による再燃以外の理由で脱落した被験者は，その時点で観察打ち切りとした。

a. 投与群を因子とした比例ハザード回帰によるハザード比（プラセボ群対アダリムマブ群）。

b. ハザード比の 95%信頼区間。
c. NE：推定不能（リスクがある被験者のうち，イベントが発生した被験者は半数未満であった）。
d. NE：イベントは発生しなかった。
相互参照：M10-877 試験 CSR（5.3.5.1-1）Table 15

2.5.4.5.2 第 III 相二重盲検プラセボ対照試験：M10-880 試験

2.5.4.5.2.1 メイン試験

M10-880 試験では，試験対象集団での疾患活動性がそれほど高くなく，再燃に至るほどの炎症レベルに達することは少ないと考えられたため，主要評価項目のうち炎症関連の項目を原因とする再燃については，有意な群間差は認められないと予測された。解析の結果，活動性を示す炎症性の病変，前房内細胞のグレード及び硝子体混濁のグレードを原因とする再燃のリスクは，アダリムマブ群がプラセボ群よりもそれぞれ 45%（$P = 0.105$），30%（$P = 0.180$）及び 21%（$P = 0.569$）低下し，この 3 つの炎症関連の項目についてはアダリムマブ群の方が数値上優れていたが，予測通り，統計学的に有意な差は認められなかった。一方，無症状の炎症による損傷が長期間蓄積されると，重大な視力喪失が生じる恐れがある。アダリムマブがこの組織損傷を抑制したことから，logMAR 最高矯正視力に起因する再燃のリスクがアダリムマブ群でプラセボ群よりも 67%（$P = 0.002$）低下し，投与群間で統計学的な有意差が認められた（表 2.5.4-13）。

表 2.5.4-13. 有効性の主要評価項目（再燃までの期間）の構成項目（M10-880 試験，メイン試験，ITT 集団）

評価項目 投与群	N	再燃 n (%)	再燃までの期間の中央値（月）	ハザード比 [a]	ハザード比の 95%CI [b]	*P* 値 [c]
活動性を示す炎症性病変						
ITT 集団 (N = 226)						
プラセボ群	111	17 (15.3)	NE[d]			
アダリムマブ群	115	12 (10.4)	NE[d]	0.55	0.26, 1.15	0.105
前房内細胞のグレード						
ITT 集団 (N = 226)						
プラセボ群	111	30 (27.0)	NE[d]			
アダリムマブ群	115	27 (23.5)	NE[d]	0.70	0.42, 1.18	0.180
硝子体混濁のグレード						
ITT 集団 (N = 226)						
プラセボ群	111	11 (9.9)	NE[d]			
アダリムマブ群	115	11 (9.6)	NE[d]	0.79	0.34, 1.81	0.569
logMAR 最高矯正視力						
ITT 集団 (N = 226)						
プラセボ群	111	23 (20.7)	NE[d]			
アダリムマブ群	115	10 (8.7)	NE[d]	0.33	0.16, 0.70	0.002

注：特定の項目により投与 2 週時以降に再燃となったイベントを集計した。特定の項目による再燃以外の理由で脱落した被験者は，その時点で観察打ち切りとした。

a. 投与群を因子とした比例ハザード回帰によるハザード比（プラセボ群対アダリムマブ群）。

b. ハザード比の 95%信頼区間。

c. ログランク検定による両側 *P* 値。

d. NE = 推定不能（リスクがある被験者のうち，イベントが発生した被験者は半数未満であった）。

相互参照：2.7.3 項，表 2.7.3-13

2.5.4.5.2.2 併合解析（メイン試験＋日本人サブ試験）

併合解析の結果，併合解析での主要評価項目（再燃までの期間）を構成する各項目の成績は，いずれもメイン試験の結果と同様であった（2.7.3.2.2 項）。

2.5.4.5.2.3 日本人サブ試験

日本人サブ試験での主要評価項目（再燃までの期間）を構成する 4 項目（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及び logMAR 最高矯正視力）から得られた結果は，アダリムマブ群の再燃のリスクがプラセボ群と比較して，活動性の炎症性病変，前房内細胞のグレード及び logMAR 最高矯正視力では減少し，硝子体混濁のグレードでは推定することができなかった（表 2.5.4-14）。

表 2.5.4-14. 有効性の主要評価項目（再燃までの期間）の構成項目（M10-880 試験，日本人サブ試験，ITT 集団）

評価項目 投与群	N	再燃 n (%)	再燃までの期間の 中央値（月）	ハザード 比 [a]	ハザード比の 95%CI[b]
活動性の炎症性病変					
ITT 集団 (N =32)					
プラセボ群	16	7 (43.8)	3.0		
アダリムマブ群	16	4 (25.0)	NE[c]	0.41	0.12, 1.42
前房内細胞のグレード					
ITT 集団 (N =32)					
プラセボ群	16	7 (43.8)	3.3		
アダリムマブ群	16	8 (50.0)	8.1	0.68	0.24, 1.92
硝子体混濁のグレード					
ITT 集団 (N =32)					
プラセボ群	16	6 (37.5)	2.8		
アダリムマブ群	16	0	NE[d]	NE[d]	NE[d]
logMAR 最高矯正視力					
ITT 集団 (N =32)					
プラセボ群	16	4 (25.0)	NE[c]		
アダリムマブ群	16	3 (18.8)	10.1	0.20	0.02, 1.77

注：特定の項目により投与 2 週時以降に再燃となったイベントを集計した。特定の項目による再燃以外の理由で脱落した被験者は，その時点で観察打ち切りとした。

a. 投与群を因子とした比例ハザード回帰によるハザード比（プラセボ群対アダリムマブ群）。

b. ハザード比の 95%信頼区間。

c. NE（Not estimate）= 推定不能（リスクがある被験者のうち，イベントが発生した被験者は半数未満であった）。

d. NE（No events occurred）= イベントは発生しなかった。

相互参照：M10-880 試験 CSR（5.3.5.1-2）Table 13

2.5.4.6 順位付け副次評価項目

2 つの主要試験で，順位付けされた 9 つの副次評価項目（前房内細胞のグレードの変化，硝子体混濁のグレードの変化，最高矯正視力の logMAR での変化，網膜中心厚の変化，VFQ-25 の複合スコア及びサブ項目スコアの変化，黄斑浮腫が認められるまでの期間を含む）について，階層的順序に従ってアダリムマブ群とプラセボ群間での有意差を検定した（表 2.5.4-15 及び表 2.5.4-16）。

なお，主要評価項目を構成する 4 項目のうち，いずれかに該当して再燃と判定された被験者がごく少数であったため治療効果の大きさが過小評価されており，副次評価項目の解釈には限界があった。したがって，これらの副次評価項目の平均変化量は，いずれの試験の治験対象集団でも小さかった。再燃と判定されなかった被験者がいたことからベースライン又は最善値と比較したこれらの副次評価項目の平均変化量は，過小評価されているものの，いくつかの評価項目では統計学的に有意な差が認められた。

表 2.5.4-15.　有効性の順位付け副次評価項目（M10-877 試験）

順位付け副次評価項目	メイン試験					併合解析					日本人サブ試験			
	プラセボ群 N = 107		アダリムマブ群 N = 110		*P* 値	プラセボ群 N = 115		アダリムマブ群 N = 118		*P* 値	プラセボ群 N = 8		アダリムマブ群 N = 8	
	n[a]	平均値	n[a]	平均値		n[a]	平均値	n[a]	平均値		n[a]	平均値	n[a]	平均値
1. 投与 6 週時以前の最善値と比較した治験終了 / 中止時の前房内細胞のグレードのそれぞれの眼における変化量														
左眼	102	0.59	101	0.35		110	0.56	109	0.35		8	0.13	8	0.31
右眼	102	0.69	101	0.36		110	0.65	109	0.36		8	0.13	8	0.38
アダリムマブ群 – プラセボ群の平均値 (95%CI)	–0.29 (–0.51, –0.07)				0.011[b]	–0.25 (–0.46, –0.04)				0.019[c]	0.22 (–0.17, 0.61)			
2. 投与 6 週時以前の最善値と比較した治験終了 / 中止時の硝子体混濁のグレードのそれぞれの眼における変化量														
左眼	103	0.33	101	0.11		111	0.34	109	0.11		8	0.44	8	0.19
右眼	103	0.45	101	0.13		111	0.49	109	0.16		8	1.00	8	0.44
アダリムマブ群 – プラセボ群の平均値 (95%CI)	–0.27 (–0.43, –0.11)				< 0.001[b]	–0.28 (–0.43, –0.12)				<0.001[c]	–0.41 (–1.15, 0.34)			

順位付け副次評価項目	メイン試験					併合解析					日本人サブ試験			
	プラセボ群 N = 107		アダリムマブ群 N = 110		*P* 値	プラセボ群 N = 115		アダリムマブ群 N = 118		*P* 値	プラセボ群 N = 8		アダリムマブ群 N = 8	
	n[a]	平均値	n[a]	平均値		n[a]	平均値	n[a]	平均値		n[a]	平均値	n[a]	平均値
3. 投与 6 週時以前の最善値と比較した治験終了 / 中止時の logMAR 最高矯正視力のそれぞれの眼における変化量														
左眼	103	0.12	101	0.07		111	0.11	109	0.07		8	−0.02	8	0.11
右眼	103	0.13	101	0.04		111	0.13	109	0.05		8	0.22	8	0.18
アダリムマブ群 − プラセボ群の平均値 (95%CI)	−0.07 (−0.11, −0.02)				0.003[b]	−0.06 (−0.10, −0.02)				0.008[c]	0.04 (−0.22, 0.31)			
4. OCT で片眼又は両眼に黄斑浮腫が認められるまでの投与 6 週時以降の期間 (ベースラインで黄斑浮腫が認められなかった被験者のみ [月]) [c]														
	45	6.2[d]	55	11.1[d]		47	3.7[d]	57	9.2[d]		2	2.3[d]	2	2.8[d]
ハザード比 (95%CI)	0.70 (0.39, 1.26)				0.231[e]	0.68 (0.38, 1.21)				0.191[f]	1.41 (0.08, 23.57)			
5. 投与 6 週時以前の最善値と比較した治験終了 / 中止時の CRT のそれぞれの眼における変化率														
左眼	100	20.2	100	9.6		107	19.0	108	13.9		7	2.1	8	68.1
右眼	102	22.0	101	8.2		108	21.7	109	14.5		6	15.9	8	93.2
アダリムマブ群 − プラセボ群の平均値 (95%CI)	−11.4 (−20.9, −1.8)				0.020[g]	−5.1 (−17.7, 7.5)				0.428[h]	NE[i]			

順位付け副次評価項目	メイン試験					併合解析					日本人サブ試験			
	プラセボ群 N = 107		アダリムマブ群 N = 110		P 値	プラセボ群 N = 115		アダリムマブ群 N = 118		P 値	プラセボ群 N = 8		アダリムマブ群 N = 8	
	n[a]	平均値	n[a]	平均値		n[a]	平均値	n[a]	平均値		n[a]	平均値	n[a]	平均値
6. 投与 6 週時以前の最善値と比較した治験終了 / 中止時の NEI VFQ-25 の複合スコアの変化量														
	102	−5.50	101	−1.30		110	−5.34	109	−1.68		8	−3.42	8	−6.47
アダリムマブ群 − プラセボ群の平均値 (95%CI)	4.20 (1.02, 7.38)				0.010[j]	3.67 (0.62, 6.71)				0.019[k]	−3.05 (−14.40, 8.29)			
7. 投与 6 週時以前の最善値と比較した治験終了 / 中止時の VFQ-25 サブ項目である遠見視力による行動のスコアの変化量														
	102	−5.64	101	−3.77		110	−5.72	109	−4.42		8	−6.77	8	−12.50
アダリムマブ群 − プラセボ群の平均値 (95%CI)	1.86 (−2.03, 5.75)				0.346[j]	1.31 (−2.47, 5.09)				0.496[k]	−5.73 (−22.78, 11.32)			
8. 投与 6 週時以前の最善値と比較した治験終了 / 中止時の VFQ-25 サブ項目である近見視力による行動のスコアの変化量														
	102	−8.09	101	−2.97		110	−7.65	109	−3.52		8	−2.08	8	−10.42
アダリムマブ群 − プラセボ群の平均値 (95%CI)	5.12 (0.34, 9.90)				0.036[j]	4.14 (−0.45, 8.72)				0.077[k]	−8.33 (−24.71, 8.04)			
9. 投与 6 週時以前の最善値と比較した治験終了 / 中止時の VFQ-25 サブ項目である目の痛みのスコアの変化量														
	102	−12.62	101	−2.60		110	−12.39	109	−3.56		8	−9.38	8	−15.63
アダリムマブ群 − プラセボ群の平均値 (95%CI)	10.02 (4.86, 15.19)				< 0.001[j]	8.83 (3.88, 13.79)				< 0.001[k]	−6.25 (−24.16, 11.66)			

a. 各評価時期の n は，欠測値のない被験者数を示す。

b. 投与 6 週時以前の最善値と比較した治験終了 / 中止時の変化量について，集積した観測値で補正し，投与群を因子とした ANOVA により算出した *P* 値。

c. 投与 6 週時以前の最善値と比較した治験終了 / 中止時の変化量について，集積した観測値で補正し， 投与群及び国内外の比較を因子とした ANOVA により算出した *P* 値。
d. OCT で黄斑浮腫が認められるまでの期間の中央値。
e. ログランク検定による両側 *P* 値。
f. 投与群及び国内外の比較を因子とした比例ハザード回帰による両側 *P* 値。
g. 投与 6 週時以前の最善値と比較した治験終了 / 中止時の変化量について，集積した観測値で補正し，投与群及び OCT 機器を因子とした ANOVA により算出した *P* 値。
h. 投与 6 週時以前の最善値と比較した治験終了 / 中止時の変化量について，集積した観測値で補正し，投与群，国内外の比較及び OCT 機器を因子とした ANOVA により算出した *P* 値。
i. ANOVA モデルが数値的に不安定であったため，差及び信頼区間は推定できなかった。
j. 投与 6 週時以前の最善値と比較した治験終了 / 中止時の変化量について，投与群を因子とした ANOVA により算出した *P* 値。
k. 投与 6 週時以前の最善値と比較した治験終了 / 中止時の値の変化量について，投与群及び国内外の比較を因子とした ANOVA により算出した *P* 値。

相互参照：2.7.3 項，表 2.7.3-37

表 2.5.4-16.　有効性の順位付け副次評価項目（M10-880 試験）

順位付け副次評価項目	メイン試験					併合解析					日本人サブ試験			
	プラセボ群 N = 111		アダリムマブ群 N = 115		*P* 値	プラセボ群 N = 126		アダリムマブ群 N = 131		*P* 値	プラセボ群 N = 16		アダリムマブ群 N = 16	
	n[a]	平均値	n[a]	平均値		n[a]	平均値	n[a]	平均値		n[a]	平均値	n[a]	平均値
1. ベースラインと比較した治験終了 / 中止時の前房内細胞のグレードのそれぞれの眼における変化量														
左眼	110	0.57	115	0.41		126	0.61	131	0.46		16	0.88	16	0.78
右眼	110	0.53	115	0.40		126	0.60	131	0.44		16	1.06	16	0.72
アダリムマブ群 – プラセボ群の平均値 (95%CI)	–0.14 (–0.37, –0.08)				0.218[b]	–0.15 (–0.36, 0.06)				0.164[c]	–0.22 (–0.90, 0.46)			
2. ベースラインと比較した治験終了 / 中止時の硝子体混濁のグレードのそれぞれの眼における変化量														
左眼	110	0.33	115	0.16		126	0.35	131	0.18		16	0.47	16	0.31
右眼	110	0.27	115	0.18		126	0.36	131	0.18		16	0.97	16	0.22
アダリムマブ群 – プラセボ群の平均値 (95%CI)	–0.13 (–0.28, –0.01)				0.070[b]	–0.17 (–0.31, –0.03)				0.016[c]	–0.45 (–0.98, 0.07)			

順位付け副次評価項目	メイン試験					併合解析					日本人サブ試験			
	プラセボ群 N = 111		アダリムマブ群 N = 115		*P* 値	プラセボ群 N = 126		アダリムマブ群 N = 131		*P* 値	プラセボ群 N = 16		アダリムマブ群 N = 16	
	n[a]	平均値	n[a]	平均値		n[a]	平均値	n[a]	平均値		n[a]	平均値	n[a]	平均値
3. ベースラインと比較した治験終了 / 中止時の logMAR 最高矯正視力でのそれぞれの眼における変化量														
左眼	110	0.06	115	0.01		126	0.07	131	0.02		16	0.10	16	0.04
右眼	110	0.02	115	−0.01		126	0.04	131	0.00		16	0.17	16	0.08
アダリムマブ群 − プラセボ群の平均値 (95%CI)	−0.04 (−0.08, 0.01)				0.096[b]	−0.04 (−0.09, 0.00)				0.044[c]	−0.08 (−0.20, 0.04)			
4. OCT で片眼又は両眼に CRT に基づく黄斑浮腫が認められるまでの投与 2 週時以降の期間 (ベースラインで黄斑浮腫が認められなかった被験者のみ，中央値 [月]) [c]														
	95	NE	90	NE		106	NE	102	NE		11	3.7[d]	12	NE
ハザード比 (95%CI)	0.75 (0.34, 1.69)				0.491[e]	0.60 (0.28, 1.28)				0.185[f]	0.14 (0.01, 1.44)			
5. ベースラインと比較した治験終了 / 中止時の CRT のそれぞれの眼における変化率														
左眼	107	6.4	114	4.5		122	6.3	130	5.2		15	5.3	16	10.0
右眼	108	7.7	113	5.4		124	9.9	129	3.9		16	24.5	16	−7.1
アダリムマブ群 − プラセボ群の平均値 (95%CI)	−2.3 (−8.5, 3.8)				0.451[g]	−3.9 (−9.7, 1.8)				0.174[h]	−14.5 (−32.9, 3.9)			

順位付け副次評価項目	メイン試験					併合解析					日本人サブ試験			
	プラセボ群 N = 111		アダリムマブ群 N = 115		*P* 値	プラセボ群 N = 126		アダリムマブ群 N = 131		*P* 値	プラセボ群 N = 16		アダリムマブ群 N = 16	
	n[a]	平均値	n[a]	平均値		n[a]	平均値	n[a]	平均値		n[a]	平均値	n[a]	平均値
6. ベースラインと比較した治験終了 / 中止時の NEI VFQ-25 の複合スコアの変化量														
	109	1.24	115	3.36		125	1.00	131	2.79		16	−0.66	16	−1.30
アダリムマブ群 − プラセボ群の平均値 (95%CI)	2.12 (−0.84, 5.08)				0.160[i]	1.77 (−0.97, 4.52)				0.205[j]	−0.64 (−8.26, 6.98)			
7. ベースラインと比較した治験終了 / 中止時の VFQ-25 サブ項目である遠見視力による行動のスコアの変化量														
	109	0.76	115	2.64		125	0.60	131	2.96		16	−0.52	16	5.21
アダリムマブ群 − プラセボ群の平均値 (95%CI)	1.88 (−2.53, 6.29)				0.401[i]	2.36 (−1.73, 6.45)				0.256[j]	5.73 (−5.72, 17.18)			
8. ベースラインと比較した治験終了 / 中止時の VFQ-25 サブ項目である近見視力による行動のスコアの変化量														
	109	3.98	115	3.88		125	3.73	131	2.89		16	2.08	16	−4.17
アダリムマブ群 − プラセボ群の平均値 (95%CI)	−0.10 (−4.81, 4.61)				0.967[i]	−0.87 (−5.53, 3.79)				0.714[j]	−6.25 (−24.60, 12.10)			
9. ベースラインと比較した治験終了 / 中止時の VFQ-25 サブ項目である目の痛みのスコアの変化量														
	109	2.87	115	3.42		125	2.60	131	2.15		16	0.78	16	−7.03
アダリムマブ群 − プラセボ群の平均値 (95%CI)	0.56 (−4.56, 5.68)				0.830[i]	−0.49 (−5.32, 4.34)				0.842[j]	−7.81 (−22.81, 7.19)			

NE = 推定不能（リスクがある被験者のうち，イベントが発生した被験者は半数未満であったため，黄斑浮腫が認められるまでの期間の中央値は推定しなかった）。
CI = 信頼区間

a. 各評価時期の n は，欠測値のない被験者数を示す。

b. ベースラインと比較した治験終了 / 中止時の変化量について，集積した観測値で補正し，投与群を因子とした ANOVA により算出した *P* 値。
c. ベースラインと比較した治験終了 / 中止時の変化量について，集積した観測値で補正し，投与群及び国内外の比較を因子とした ANOVA により算出した *P* 値。
d. OCT で黄斑浮腫が認められるまでの期間の中央値。
e. ログランク検定による両側 *P* 値。
f. 投与群及び国内外の比較を因子とした比例ハザード回帰による両側 *P* 値。
g. ベースラインと比較した治験終了 / 中止時の変化量について，集積した観測値で補正し，投与群及び OCT 機器を因子とした ANOVA により算出した *P* 値。
h. ベースラインと比較した治験終了 / 中止時の変化量について，集積した観測値で補正し，投与群，国内外の比較及び OCT 機器を因子とした ANOVA により算出した *P* 値。
i. ベースラインと比較した治験終了 / 中止時の変化量について，投与群を因子とした ANOVA により算出した *P* 値。
j. ベースラインと比較した治験終了 / 中止時の変化量について，投与群及び国内外の比較を因子とした ANOVA により算出した *P* 値。

相互参照：2.7.3 項，表 2.7.3-38

2.5.4.6.1　第 III 相二重盲検プラセボ対照試験：M10-877 試験

2.5.4.6.1.1　メイン試験

M10-877 試験の順位付けされた有効性の副次評価項目のうち，第 3 順位までにあたる，最善値と比較した治験終了 / 中止時の前房内細胞のグレード，硝子体混濁のグレード及び logMAR 最高矯正視力の変化（主要評価項目を構成する 4 項目中 3 項目と関連する項目）において，アダリムマブ群はプラセボ群よりも優れた効果を示し，統計学的に有意な差（それぞれ $P = 0.011$，$P < 0.001$ 及び $P = 0.003$）が認められ，アダリムマブ群で眼部炎症及び視力の悪化が抑制されたことが確認された（表 2.5.4-15）。

黄斑浮腫を OCT で認められた嚢胞形成と定義した場合，OCT で黄斑浮腫（嚢胞形成）が認められるまでの投与 6 週時以降の期間（第 4 順位の副次評価項目）において，統計学的に有意な群間差は認められなかった。一方，正常範囲を超える網膜中心厚の増加を黄斑浮腫（嚢胞様黄斑浮腫とびまん性黄斑浮腫の両方を含む）と定義し，全層にわたる黄斑円孔及び / 又は黄斑部まで拡大した裂孔原性網膜剥離が認められた 1 名を除外した場合（事後解析）には，アダリムマブは良好な効果を示し，統計学的に有意な群間差が認められた（ハザード比：0.33，95%CI：0.12–0.90，$P = 0.023$）（2.7.3.2.1 項）。また，これより階層下位の副次評価項目の一部でも，有意差が認められた（2.7.3 項，表 2.7.3-14）。

2.5.4.6.1.2　併合解析（メイン試験＋日本人サブ試験）

M10-877 試験の併合解析では，アダリムマブ群の副次評価項目の全項目が，プラセボ群よりも良好な結果を示した。第 3 順位の副次評価項目まで統計学的に有意な差が認められた（表 2.5.4-15）。

2.5.4.6.1.3　日本人サブ試験

M10-877 試験の日本人サブ試験の結果から，第 2 及び第 3 順位（右眼）の副次評価項目でアダリムマブ群よりもプラセボ群の方が良好な成績を示した。一方，第 1，第 3（左眼），第 4，第 5，第 6，第 7，第 8 及び第 9 順位の副次評価項目ではアダリムマブ群の方が良好な成績を示した（表 2.5.4-15）。

2.5.4.6.2 第 III 相二重盲検プラセボ対照試験：M10-880 試験

2.5.4.6.2.1 メイン試験

M10-880 試験の順位付けされた副次評価項目のうち，統計学的に有意な差が認められた項目はなかったが，第 8 順位の副次評価項目（VFQ-25 のサブ項目である近見視力による行動のスコアの変化）を除き，アダリムマブ群の方がプラセボ群よりも数値上優れていた（表 2.5.4-16）。これらの有効性評価項目から，アダリムマブ群の方がプラセボ群よりも悪化が少なく，改善効果が大きいという全般的な傾向がさらに裏付けられた（2.7.3 項，表 2.7.3-15）。

2.5.4.6.2.2 併合解析（メイン試験＋日本人サブ試験）

M10-880 試験の併合解析でも，順位付けされた副次評価項目のうち，統計学的に有意な差が認められた項目はなかったが，第 8 及び第 9 順位の副次評価項目を除き，アダリムマブ群の方がプラセボ群よりも数値上優れていた（表 2.5.4-16）。

2.5.4.6.2.3 日本人サブ試験

M10-880 試験の日本人サブ試験の結果から，第 1（両眼），第 2（両眼），第 3（両眼），第 4（右眼），第 5（右眼）及び第 7 順位の副次評価項目でプラセボ群よりもアダリムマブ群の方が良好な成績を示した。一方，第 5（左眼），第 6，第 8 及び第 9 順位の副次評価項目ではプラセボ群の方が良好な成績を示した（表 2.5.4-16）。

2.5.4.7 その他の有効性評価項目

M10-877 試験及び M10-880 試験ともに，その他の有効性評価項目からも，アダリムマブ群の方がプラセボ群よりも悪化が少なく，改善効果が大きいという全般的な傾向が確認された（2.7.3.3.2.1.4 項）。

AUC（時間曲線下面積）は，炎症の程度の推移又はぶどう膜炎の影響の推移を評価するための指標であり，AUC が小さいほど，これらの要因をコントロールするための効果が低いことを示唆する。主要試験の 2 試験ともに，前房内細胞のグレード，硝子体混濁のグレード，logMAR 最高矯正視力及び VFQ-25 の複合スコアの AUC 平均値は，プラセボ群と比較してアダリムマブ群で大きく，統計学的に有意な群間差が認められた（2.7.3 項，表 2.7.3-39，表 2.7.3-42，表 2.7.3-45 及び表 2.7.3-46，M10-877 試験 CSR［5.3.5.1-1］Table 32，M10-880 試験 CSR［5.3.5.1-2］Table 30）。これらの結果から，アダリムマブ群の方が投与期間をとおして，再燃までの期間が長く，眼部炎症が少なく，視力悪化が少なく，視力関連の機能の改善が大きかったことが示唆される。

M10-877 試験（ベースライン時に活動性のぶどう膜炎患者）では，寛解（活動性の炎症性病変がなく，前房内細胞のグレードが 0.5 以下かつ硝子体混濁のグレードが 0.5 以下）を達成した被験者，ステロイド休薬後に寛解を達成した被験者，炎症が認められなかった被験者（炎症性病

変がなく，前房内細胞のグレードが 0 かつ硝子体混濁のグレードが 0），及びステロイド休薬後に炎症が認められなかった被験者の割合は，投与 6 週時から投与 52 週時まで全般的にアダリムマブ群の方が高く，アダリムマブによる炎症抑制効果が示唆された。M10-880 試験（ベースライン時に非活動性のぶどう膜炎患者）では，寛解を達成した被験者及び炎症が認められなかった被験者の割合はベースラインから投与 52 週時までのいずれの来院時にもアダリムマブ群の方が高く，ステロイド休薬後に寛解を達成した被験者及びステロイド休薬後に炎症が認められなかった被験者の割合は投与 20 週時から投与 52 週時まで全般的にアダリムマブ群の方が高く，アダリムマブによる炎症抑制効果が示唆された。ただし，いずれの試験でも，該当被験者数が極めて少なかった項目もあり，上記のすべての項目で統計学的に有意な差が認められたわけではなかった（2.7.3 項，表 2.7.3-40，表 2.7.3-41，表 2.7.3-43 及び表 2.7.3-44）。

視力関連の機能，特に VFQ-25 の複合スコア及びサブ項目スコアでは，M10-877 試験と M10-880 試験で若干異なる所見が認められたが，それらの結果はいずれもアダリムマブが視力関係の QOL（生活の質）を改善することを示していた。特に，M10-877 試験では，プラセボ群よりもアダリムマブ群で平均減少量が大きく，統計学的に有意な差が認められた項目は，全体的な見え方，目の痛み，近見視力による行動，心の健康及び複合スコア（それぞれ $P = 0.011$，$P < 0.001$，$P = 0.036$，$P = 0.033$ 及び $P = 0.010$）であった（M10-877 試験 CSR［5.3.5.1-1］Table 31）。M10-880 試験で統計学的に有意な差が認められた項目は，全体的な見え方及び心の健康（それぞれ $P = 0.003$ 及び $P = 0.022$）であった（M10-880 試験 CSR［5.3.5.1-2］Table 29）。

2.5.4.8 サブグループ解析

M10-877 試験及び M10-880 試験では，メイン試験及び併合解析で主要評価項目及び順位付け副次評価項目のサブグループ解析を実施した。ぶどう膜炎の原因疾患，炎症部位，年齢，人種などを問わず，それぞれの治験対象集団全体に対するアダリムマブの有効性を評価し，プラセボとの差を検出する試験であった。したがって，サブグループ解析をした場合，被験者数が少なく，明確な結論に達していないものもあるため，その結果の解釈には注意が必要である。しかし，両試験とも，大部分のサブグループ解析では治療効果に少なくとも一定の傾向が認められ，アダリムマブ群の方がプラセボ群に比較して一貫して優れた効果を示した（2.7.3.3.3 項）。

2.5.4.8.1 年齢別のサブグループ解析

6 つのサブグループのうち 5 つで，プラセボ群よりもアダリムマブ群で良好な結果が得られ，両試験とも 30 歳以上，50 歳未満の各サブグループで統計学的に有意な差が認められたほか，M10-877 試験では 50 歳超のサブグループでも統計学的に有意な差が認められた。

2.5.4.8.2 炎症部位別のサブグループ

6 つのサブグループのうち 5 つで，プラセボ群よりもアダリムマブ群で良好な結果が得られ，両試験とも汎ぶどう膜炎のサブグループで統計学的に有意な差が認められたほか，M10-877 試験では後部ぶどう膜炎のサブグループでも統計学的に有意な差が認められた。M10-880 試験の後部ぶどう膜炎のサブグループでは，アダリムマブ群の方が優れた効果を示すという傾向は認められなかった。

2.5.4.8.3 原疾患別のサブグループ

M10-877 試験では投与 6 週時以降に再燃した被験者（表 2.5.4-17），M10-880 試験では投与 2 週時以降に再燃した被験者（表 2.5.4-18）を，それぞれ原疾患別にサブグループ解析した。

M10-877 試験及び M10-880 試験で，1 群 20 名以上の原疾患別（特発性ぶどう膜炎：M10-877 試験及び M10-880 試験，バードショット網脈絡膜症：M10-877 試験，フォークト・小柳・原田病：M10-880 試験）のサブグループで，それぞれ投与 6 週以降及び 2 週以降に再燃した被験者でのサブグループ解析を行った（表 2.5.4-17 及び表 2.5.4-18）。

最も大きなサブグループの特発性ぶどう膜炎では，両試験ともに再燃までの期間に統計学的な有意差が認められ，アダリムマブ群がプラセボ群に比べて好ましい結果であった。M10-877 試験のバードショット網脈絡膜症及び M10-880 試験のフォークト・小柳・原田病でも，アダリムマブ群がプラセボ群に比べて好ましい効果を示した。

メイン試験では，M10-880 試験のサルコイドーシスを除く原疾患のサブグループで，アダリムマブ群がプラセボ群に比べて数字的に好ましい結果であった。なお，日本人サブ試験では，表 2.5.4-5 に示すように，サブグループごとの被験者数が少なかったことから，サブグループ解析は実施しなかった。

表 2.5.4-17. M10-877 試験：メイン試験の原疾患別の再燃までの期間：6 週以降（ITT 集団）

投与群	N	再燃 n (%)	再燃までの期間の中央値 (月)	ハザード比	ハザード比の 95%CI[a]	*P* 値[b]
全被験者						
プラセボ群	107	84 (78.5)	3.0			
アダリムマブ群	110	60 (54.5)	5.6	0.50[b]	0.36, 0.70	< 0.001
特発性ぶどう膜炎						
プラセボ群	58	51 (87.9)	2.8			
アダリムマブ群	45	26 (57.8)	4.5	0.50[b]	0.31, 0.80	0.003
バードショット網脈絡膜症						
プラセボ群	20	13 (65.0)	4.3			
アダリムマブ群	24	9 (37.5)	NE[a]	0.49[b]	0.21, 1.14	0.089
多巣性脈絡膜炎及び汎ぶどう膜炎						
プラセボ群	3	2 (66.7)	1.9			
アダリムマブ群	8	5 (62.5)	3.8			
フォークト・小柳・原田病						
プラセボ群	14	11 (78.6)	2.4			
アダリムマブ群	11	9 (81.8)	3.4			
サルコイドーシス						
プラセボ群	8	5 (62.5)	4.2			
アダリムマブ群	10	7 (70.0)	5.5			
ベーチェット病						
プラセボ群	4	2 (50.0)	NE[a] (四分位:1.4)			
アダリムマブ群	12	4 (33.3)	NE[a] (四分位:7.4)			

a. NE＝ 推定不能（リスクがある被験者のうち，イベントが発生した被験者は半数未満であった）。
b. 投与群を因子とした比例ハザード回帰によるハザード比（プラセボ群対アダリムマブ群）。
c. ログランク検定による両側 *P* 値。
注：投与 6 週時以降に再燃となったイベントを集計した。特定の項目による再燃以外の理由で脱落した被験者は，その時点で観察打ち切りとした。
相互参照：M10-877 試験 CSR（5.3.5.1-1），Table 14.2__1.1.1.M，Table 14.2__10.1.1.1.13.M，Table 14.2__10.1.1.1.14.M，Table 14.2__10.1.1.1.15.M，Table 14.2__10.1.1.1.16.M，Table 14.2__10.1.1.1.17.M，Table 14.2__10.1.1.1.18.M

表 2.5.4-18. M10-880 試験：メイン試験の原疾患別の再燃までの期間：2 週以降（ITT 集団）

投与群	N	再燃 n (%)	再燃までの期間の中央値（月）	ハザード比	ハザード比の 95%CI[a]	*P* 値[b]
全被験者						
プラセボ群	111	61 (55.0)	8.3			
アダリムマブ群	115	45 (39.1)	NE[a]	0.57[b]	0.39, 0.84	0.004
特発性ぶどう膜炎						
プラセボ群	49	30 (61.2)	7.6			
アダリムマブ群	41	16 (39.0)	NE[a]	0.44[b]	0.24, 0.81	0.007
バードショット網脈絡膜症						
プラセボ群	15	4 (26.7)	NE[a] (25^{th}:8.3)			
アダリムマブ群	15	2 (13.3)	NE[a] (25^{th}:NE[a])			
多巣性脈絡膜炎及び汎ぶどう膜炎						
プラセボ群	2	2 (100)	4.9			
アダリムマブ群	5	2 (40.0)	NE[a]			
フォークト・小柳・原田病						
プラセボ群	25	16 (64.0)	3.5			
アダリムマブ群	26	14 (53.8)	7.7	0.67[b]	0.33, 1.38	0.279
サルコイドーシス						
プラセボ群	14	6 (42.9)	NE[a]			
アダリムマブ群	18	11 (61.1)	5.6			
ベーチェット病						
プラセボ群	6	3 (50.0)	6.2			
アダリムマブ群	10	0	NE[a]			

a. NE = 推定不能（リスクがある被験者のうち，イベントが発生した被験者は半数未満であった）。
b. 投与群を因子とした比例ハザード回帰によるハザード比（プラセボ群対アダリムマブ群）。
c. ログランク検定による両側 *P* 値。
注：投与 2 週時以降に再燃となったイベントを集計した。特定の項目による再燃以外の理由で脱落した被験者は，その時点で観察打ち切りとした。
相互参照：M10-880 試験 CSR (5.3.5.1-2), Table 14.2_1.1.1.M, Table 14.2_10.1.1.1.13.M, Table 14.2_10.1.1.1.14.M, Table 14.2_10.1.1.1.15.M, Table 14.2_10.1.1.1.16.M, Table 14.2_10.1.1.1.17.M, Table 14.2_10.1.1.1.18.M

2.5.4.8.4 免疫調節療法を使用したサブグループ

アダリムマブ群では 4 つの全てのサブグループで統計学的に有意な差が認められたのに対し，プラセボ群では 4 つのうち 3 つのサブグループで統計学的に有意な差が認められた。統計学的に有意な差が認められたのは，免疫調節療法を受けた M10-877 試験と M10-880 試験の被験者，免疫調節療法を受けなかった M10-877 試験の被験者であった。免疫調節療法を受けていなかった M10-880 試験の被験者ではプラセボ群とアダリムマブ群で統計学的な差は認められなかった（$P = 0.068$）。

2.5.4.9 第 III 相非盲検継続投与試験の中間結果：M11-327 試験

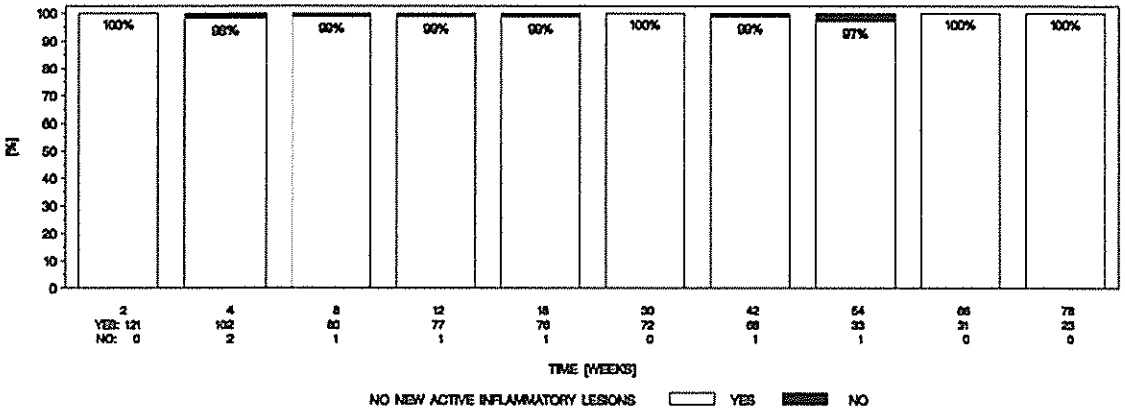
非盲検継続投与試験の M11-327 試験は実施中であり，2018 年に完了する予定である。本申請にはデータカットオフ日を 2015 年 4 月 30 日として，本試験の一部の有効性の解析を実施し，アダリムマブの効果の持続性について検討した。また，承認申請後の審査期間中に本試験と M10-877 試験及び M10-880 試験を併合解析した安全性中間報告（データカットオフ日 2015 年 8 月 31 日）を提出する予定である。

M11-327 試験の有効性の解析では，日本人と日本人以外の集団を併合した。日本人のみの解析は行わなかった。M10-877 試験及び M10-880 試験の 2 つの試験に日本人サブ試験として登録された 48 名の日本人被験者のうち，44 名（ITT 集団）が M11-327 試験に登録された。2015 年 4 月 30 日現在，31 名の被験者が試験を継続中であった。

また，治験責任医師が他剤併用（全身性ステロイドを含む）を必要と判断した際のアダリムマブの有効性を確認するために，解析を行った。これらのデータから得られる情報は限定的であるが，アダリムマブの効果が長期間に渡って日本人被験者を含む非感染性のぶどう膜炎患者で持続することが確認された。

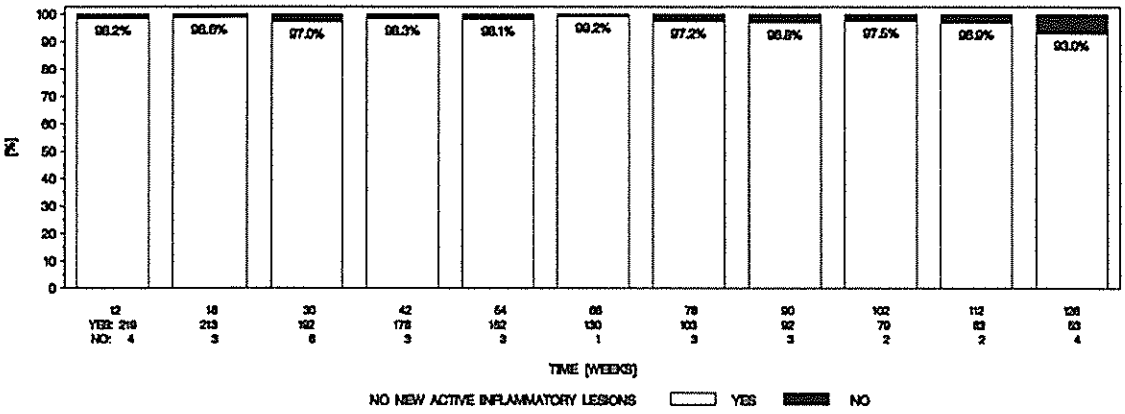
全被験者（投与 0 週時に活動性又は非活動性のぶどう膜炎患者）を対象に算出したステロイドの平均投与量は，投与 2 週時以降，時間の経過とともに減少した。試験参加時に活動性のぶどう膜炎患者（M10-877 試験）での平均投与量は，試験参加時には 13 mg であったが，投与 12 ヵ月時点では 4 mg であり，臨床的に意味のある全身性ステロイドの減量が認められた。各評価時期で本試験に参加中の被験者のうち，両眼で活動性かつ炎症性の脈絡網膜病変又は網膜血管病変が新たに認められなかった被験者の割合は，投与 12 週時以降のすべての評価時期で 93%を超えていた（図 2.5.4-9 及び図 2.5.4-10）。最終的に，活動性ぶどう膜炎の試験に登録された被験者で，両眼の前房内細胞のグレードが 0.5 +以下となった被験者（投与 0 週時では 49.6%，4 週時から 126 週時までは 87%超）及び両眼の硝子体混濁のグレードが 0.5 +以下となった被験者（投与 0 週時では 40.6%，8 週時から 126 週時までは 78%超）のいずれもが増加した。

図 2.5.4-9. 投与 0 週時と比較して新たに活動性の炎症性病変（両眼）が認められなかった被験者の割合（M11-327 試験開始時点での非活動性ぶどう膜炎患者，ITT 集団）



注：評価対象被験者数が 20%未満であったため，投与 78 週時以降のデータは記載していない。
相互参照：M11-327 試験 Supplementary（5.3.5.3-2）Figure 14.2 2.1.2

図 2.5.4-10. 投与 8 週時と比較して新たに活動性の炎症性病変（両眼）が認められなかった被験者の割合（M11-327 試験開始時点での活動性ぶどう膜炎患者，ITT 集団）



注：評価対象被験者数が 20%未満であったため，投与 126 週時以降のデータは記載していない。
相互参照：M11-327 試験 Supplementary（5.3.5.3-2）Figure 14.2 2.2.2

2.5.4.10 有効性に関する結論

M10-877 試験及び M10-880 試験のメイン試験結果及び併合解析結果では，再燃のリスクや再燃までの期間の中央値が，アダリムマブ群とプラセボ群では臨床的に意味のある差を示した。M10-880 試験ではベースライン時のぶどう膜炎の病態の活動性が低いにもかかわらず，その後のアダリムマブ群の再燃率は低く，M10-877 試験のアダリムマブ群の結果（ハザード比：0.50）と同様に，再燃のリスクを軽減した（ハザード比：0.57）。つまり，両試験の結果からアダリムマブは再燃のリスクを約 50%低下させることが示され，臨床的に意義のある有効性が認められた。

M10-877 試験の日本人サブ試験ではプラセボ群とアダリムマブ群で臨床的に意味のある差は認められなかった。M10-877 試験の日本人被験者（16 名）では，再燃までの期間はプラセボ群とアダリムマブ群で差は認められなかった（ハザード比：1.20，95%CI：0.41–3.54）。しかしながら，日本人サブ試験では汎ぶどう膜炎が診断の大部分を占めたことから（プラセボ群では全被験者），汎ぶどう膜炎患者での再燃までの期間をメイン試験と日本人サブ試験で比較した（表 2.5.4-8）。その結果，日本人での再燃までの期間の中央値は，プラセボ群 2.8 ヵ月，アダリムマブ群 4.6 ヵ月，ハザード比は 0.82（95%CI：0.24–2.80）で，メイン試験と類似した結果が確認された。M10-877 試験の日本人被験者での再燃までの期間がメイン試験の被験者よりも短かった理由として，メイン試験とは異なり，日本人被験者の多くが炎症の程度がより重度な汎ぶどう膜炎と診断されたことによると思われる。また，外れ値を示した 1 名の被験者が，被験者数の少ない日本人サブ試験に影響を与えた可能性があり，外れ値を除外した事後解析では，日本人サブ試験の成績はメイン試験と類似していた。

M10-880 試験の日本人被験者（32 名）では，ハザード比は 0.45（95%CI：0.20–1.03）であった。再燃までの期間の中央値は，プラセボ群で 2.1 ヵ月及びアダリムマブ群で 2.9 ヵ月であった。M10-880 試験では日本人サブ試験の成績はメイン試験と同様であった。

非感染性のぶどう膜炎の臨床管理では 3 つの治療目標が存在する。すなわち，現在の再燃を消退させ，組織損傷を最小限に抑えること，患者の視力を維持すること，及び再燃を予防することである。

ぶどう膜炎に対するアダリムマブの臨床開発プログラムのもとで実施した M10-877 試験及び M10-880 試験から，アダリムマブは非感染性のぶどう膜炎の臨床管理に重要なこの 3 つの治療目標を満たすことが確認された。具体的には，M10-877 試験では，再燃を示す炎症関連の項目（硝子体混濁のグレード，前房内細胞のグレード及び炎症性の病変）に対するアダリムマブの抑制効果が示され，特に，視力喪失に大きな影響を及ぼす項目である硝子体混濁のグレード及び炎症性の病変でより高い有効性が認められた。これらの成績は，ステロイドの減量が可能であることを示しており，アダリムマブが慢性のぶどう膜炎の治療に有効であることを示している。また，M10-880 試験では，慢性的な軽度の炎症が原因の視力喪失に対して，アダリムマブは有意な予防効果を示した。M10-877 試験及び M10-880 試験の両試験で，アダリムマブは将来の再燃リスクを低下させることが確認された。更に，M11-327 試験の中間解析結果から，アダリムマブの効果の持続性が示唆されている。したがって，アダリムマブは，非感染性の中間部，後部，又は汎ぶどう膜炎患者にとって有効な治療選択肢の 1 つになると期待される。なお，非感染性

ぶどう膜炎の治療ではステロイド投与が不適切である患者を除き，ステロイドが第一選択薬として使用される。従って，アダリムマブは，非感染性ぶどう膜炎治療における選択の幅を広げるものであり，ステロイドで効果不十分な患者だけでなく，ステロイドによる治療が不適切な患者，又はステロイド依存性でステロイドの減量を必要とする患者に使用可能な治療薬である。

2.5.4.11 参考文献

該当なし

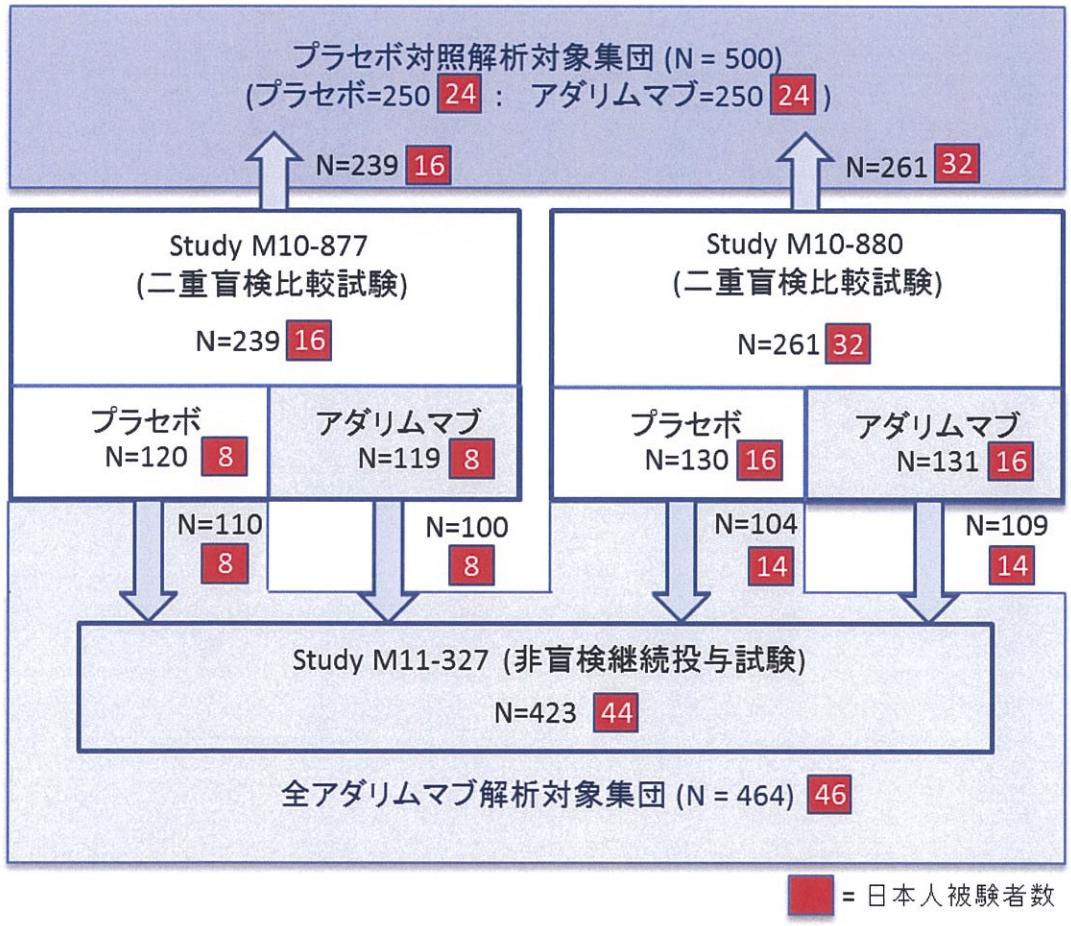
2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性評価に用いた試験と解析対象集団

今回の承認申請で提出する安全性データは，主要試験である第 III 相二重盲検プラセボ対照試験の M10-877 試験及び M10-880 試験，及び第 III 相非盲検継続投与試験の M11-327 試験の合計 3 試験から得られたものである。承認時まで継続中の M11-327 試験はデータカットオフ日 2015 年 4 月 30 日までのデータを含めたものを申請時の概要として提出した。また，3 つの試験はすべて評価資料とした。M10-877 試験及び M10-880 試験では試験ごとに安全性解析を実施したほか（各 CSR），M10-877 試験，M10-880 試験及び M11-327 試験の全試験を併合した安全性解析（Integrated Summary of Safety：以下「ISS」）も実施した。なお，M11-327 試験について，更にデータカットオフ日 2015 年 8 月 31 日を設定し，安全性データを更新した（4-Month Safety Update）。以下，本概要における記載は更新した安全性データに基づき改訂した。安全性は，特に注目すべき有害事象を含む有害事象，身体所見，バイタルサイン及び臨床検査値から評価した。本概括評価では，以下の解析対象集団を用いた。

- プラセボ対照解析対象集団（N＝500）：M10-877 試験又は M10-880 試験でアダリムマブ群（N＝250）又はプラセボ群（N＝250）にランダム化され，二重盲検下で 1 回以上投与された全被験者。本解析対象集団での，アダリムマブ群の安全性プロファイルをプラセボ群と比較した。
- 全アダリムマブ解析対象集団（N=464）：アダリムマブを（二重盲検下又は非盲検下で）1 回以上投与された全被験者。本解析対象集団を対象に，M10-877 試験，M10-880 試験又は M11-327 試験の初回投与日から最終観察日までの安全性データを収集し，この 3 試験でアダリムマブを投与された全被験者の長期投与時の安全性データを評価した。

図 2.5.5-1.　　安全性評価に用いた安全性解析集団



M10-877 試験及び M10-880 試験のプラセボ群のうち，M11-327 試験に組入れられた被験者は All Adalimumab Analysis Set（全アダリムマブ解析対象集団）に含まれた。また，プラセボ群のうち，M10-877 試験及び M10-880 試験で投与を終了した被験者は全アダリムマブ解析対象集団には含まれなかった。

2.5.5.2　　有害事象の定義

治験薬との因果関係の有無にかかわらず，治験薬を投与した被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとを有害事象とする。すなわち，有害事象とは，治験薬を投与した際に起こる，あらゆる好ましくないあるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む），症状又は疾患のことであり，当該治験薬との因果関係の有無は問わない。治験責任（分担）医師は，因果関係の判定を，以下の 4 段階で評価した（表 2.5.5-1）。

表 2.5.5-1. 有害事象の因果関係判定の定義

因果関係	定義
関連あり (probably related)	治験薬投与との時間的関係が強いもの，あるいは再投与で再発したもので，他の要因が考えられないもの
多分関連あり (possibly related)	治験薬投与との時間的関係が強く，考えられる他の要因との関係が治験薬との関連性に比べ，同程度かあるいはそれ以下のもの
多分関連なし (probably not related)	治験薬投与との時間的関係がほとんどないもの，及び/ あるいは治験薬に比べ関連性のより強い他の要因が考えられるもの
関連なし (not related)	合併症や他の薬剤によるもので，治験薬との関連性がないもの（例えば，治験薬投与との時間的関係がない，あるいは他の要因との関係がより強く考えられるもの）

「関連あり」又は「多分関連あり」と判断された有害事象は，治験薬との因果関係があるものとして取り扱った。一方，「多分関連なし」又は「関連なし」と評価された有害事象は，治験薬との因果関係が否定されたものとして取り扱った。さらに，治験責任（分担）医師が因果関係を報告しない有害事象及び評価不能と報告した有害事象は，治験依頼者は治験薬との因果関係があるものとした。また，「関連なし」以外の 3 つの因果関係の有害事象をまとめた集計も別に実施した。

2.5.5.3 曝露量及び安全性成績の概要

2.5.5.3.1 曝露状況

プラセボ対照解析対象集団での治験薬の平均曝露期間は，アダリムマブ群（241.6 日）の方がプラセボ群（175.0 日）より長かった（2.7.4 項，表 2.7.4-4）。これは試験開始後早期の時点で再燃と判定され，投与を中止した被験者の数がアダリムマブ群よりプラセボ群で多かったことが原因である。安全性の評価では，曝露量で調整した有害事象の発現率（人年あたりの発現件数［件/人年］）を，有害事象が認められた被験者の割合（n [%]）とともに示す。全アダリムマブ解析対象集団では，合計 464 名がアダリムマブに曝露され，アダリムマブの平均曝露期間は 89.6 週間であった。このうち 394 名ではアダリムマブの投与期間が 24 週間を超え，335 名ではアダリムマブの投与期間が 48 週間を超え，38 名では 192 週間を超えた（2015 年 8 月 31 日カットオフ）（2.7.4 項，表 2.7.4-5）。全アダリムマブ解析対象集団での累積曝露量は 796.9 人年であった。

プラセボ対照解析対象集団では，すべての被験者が，M10-877 試験及び M10-880 試験の各治験実施計画書で規定したとおり，ベースライン評価来院後 15–19 週間でプレドニゾン経口剤を漸減した（ISS［5.3.5.3-1］，Table 5）。プレドニゾン経口剤の投与期間の中央値は，アダリムマブ群で 91.5 日であり，プラセボ群では 91.0 日であった。

2.5.5.3.2 全般的な安全性の結果（全被験者の成績）

両試験とも，全般的な安全性プロファイルはアダリムマブ群とプラセボ群でおおむね類似していた（表 2.5.5-2）。有害事象の多くは，プラセボ群よりアダリムマブ群で高頻度に認められたが，その一因として，治験薬曝露期間がアダリムマブ群でより長かったことが挙げられる（2.7.4.2.1 項）。プラセボ対照解析対象集団で有害事象が 1 件以上認められた被験者の割合は，アダリムマブ群の方がプラセボ群より高かったが，曝露量で調整した発現率に意味のある差は認められなかった（表 2.5.5-2）。ぶどう膜炎の臨床開発プログラムで認められた有害事象は，ほとんどが軽度又は中等度であった。治験責任医師により治験薬との因果関係を「関連あり」又は「多分関連あり」と判断された有害事象の発現率は，アダリムマブ群の方がプラセボ群より高かった。主な有害事象はアダリムマブ群とプラセボ群で類似していた（2.7.4.2.1.1 項）。発現率が高かった有害事象（いずれかの投与群で発現率が 10%以上）は鼻咽頭炎，関節痛，頭痛及び疲労であり，これらの事象の曝露量で調整した発現率はアダリムマブ群とプラセボ群で同程度であった。

全アダリムマブ解析対象集団では，全被験者のうち 90%以上に有害事象が 1 件以上認められ，曝露量で調整した発現率は 577.0 件/100 人年であった。少数の事象（ぶどう膜炎，嚢胞様黄斑浮腫など）を除き，全アダリムマブ解析対象集団の曝露量で調整した有害事象の発現率は，プラセボ対照解析対象集団のアダリムマブ群の発現率を上回らなかった（2.7.4 項，表 2.7.4- 10）

表 2.5.5-2. 有害事象の概要（プラセボ対照解析対象集団及び全アダリムマブ解析対象集団）

カテゴリー	プラセボ対照解析対象集団					全アダリムマブ解析対象集団	
	プラセボ群 (N = 250) (人年 = 119.76)		アダリムマブ群 (N = 250) (人年 = 165.39)			アダリムマブ群 (N = 464) (人年 = 796.92)	
	n (%)	件数 (件/100 人年)	n (%)	件数 (件/100 人年)	*P* 値 [a]	n (%)	件数 (件/100 人年)
有害事象	201 (80.4)	1147 (957.7)	218 (87.2)	1583 (957.2)	0.052	432 (93.1)	4598 (577.0)
プラセボ / アダリムマブとの因果関係「多分関連あり」以上と判断された有害事象 [b]	88 (35.2)	195 (162.8)	113 (45.2)	359 (217.1)	0.028	256 (55.2)	973 (122.1)
プラセボ / アダリムマブとの因果関係「多分関連なし」，「多分関連あり」及び「関連あり」と判断された有害事象 [b]	137 (54.8)	521 (435.0)	153 (61.2)	846 (511.5)	—	324 (69.8)	2383 (299.0)
プレドニゾンとの因果関係「多分関連あり」以上と判断された有害事象 [b]	105 (42.0)	239 (199.6)	117 (46.8)	327 (197.7)	—	120 (25.9)	331 (41.5)
高度の有害事象	19 (7.6)	31 (25.9)	26 (10.4)	39 (23.6)	—	84 (18.1)	163 (20.5)
重篤な有害事象	16 (6.4)	18 (15.0)	25 (10.0)	34 (20.6)	—	92 (19.8)	156 (19.6)
プラセボ / アダリムマブとの因果関係「多分関連あり」以上と判断された重篤な有害事象 [b]	4 (1.6)	5 (4.2)	9 (3.6)	9 (5.4)	—	32 (6.9)	40 (5.0)
プレドニゾンとの因果関係「多分関連あり」以上と判断された重篤な有害事象 [b]	6 (2.4)	7 (5.8)	3 (1.2)	3 (1.8)	—	3 (0.6)	3 (0.4)
プラセボ / アダリムマブの中止に至った有害事象	12 (4.8)	13 (10.9)	22 (8.8)	25 (15.1)	0.078	76 (16.4)	92 (11.5)
重篤な感染症	4 (1.6)	5 (4.2)	7 (2.8)	8 (4.8)	—	29 (6.3)	35 (4.4)
悪性腫瘍	0	0	4 (1.6)	4 (2.4)	—	13 (2.8)	13 (1.6)

カテゴリー	プラセボ対照解析対象集団					全アダリムマブ解析対象集団	
	プラセボ群 (N = 250) (人年 = 119.76)		アダリムマブ群 (N = 250) (人年 = 165.39)			アダリムマブ群 (N = 464) (人年 = 796.92)	
	n (%)	件数 (件/100 人年)	n (%)	件数 (件/100 人年)	*P* 値 [a]	n (%)	件数 (件/100 人年)
死亡に至った有害事象	0	0	2 (0.8)	3 (1.8)	—	3 (0.6)	4 (0.5)
死亡 [c]	0	0	3 (1.2)	3 (1.8)	—	3 (0.6)	3 (0.4)

a. Fisher の直接確率法。$P \leq 0.100$ のみ提示。

b. 治験責任医師の因果関係判定。

c. 3 名の被験者が二重盲検試験で有害事象により死亡した。その他に，併合解析集団での日本人集団の 1 名が有害事象で死亡した。プラセボ対照二重盲検比較試験中の死亡と区別するため，この 1 名は本表のプラセボ対照解析対象集団での死亡には含めていない。

相互参照：2.7.4 項，表 2.7.4-10

2.5.5.3.3 日本人サブ試験での安全性結果（M10-877 試験及び M10-880 試験の併合解析）

プラセボ対照解析対象集団の日本人被験者の中で有害事象を発現した被験者の割合は，アダリムマブ群とプラセボ群で同様であった（表 2.5.5-3）。治験薬と関連のある有害事象の発現率は，アダリムマブ群の方が高かった。アダリムマブ群では 3 名，プラセボ群では 1 名が重篤な有害事象を発現し，そのうちアダリムマブ群の 1 名は有害事象により試験の中止に至った。プラセボ群では有害事象による試験の中止は認められなかった。アダリムマブ群で 1 名が，悪性腫瘍（肺腺癌第 4 期）と診断された。

プラセボ対照解析対象集団の有害事象の発現率は，不眠症（アダリムマブ群 20.8%，プラセボ群 0%）を除くと，両群で類似していた。全アダリムマブ解析対象集団でよく見られた有害事象（被験者の 5%以上）は，鼻咽頭炎（39.1%），ぶどう膜炎（28.3%），関節痛（13.0%），不眠症（10.9%），背部痛，頭痛，眼乾燥及び下痢（各 6.5%）であった（2.7.4 項，表 2.7.4-15）。

表 2.5.5-3. 有害事象の概要（プラセボ対照解析対象集団及び全アダリムマブ解析対象集団，日本人サブ試験）

カテゴリー	プラセボ対照解析対象集団		全アダリムマブ解析対象集団
	プラセボ群 (N = 24) n (%)	アダリムマブ群 (N = 24) n (%)	アダリムマブ群 (N = 46) n (%)
有害事象	17 (70.8)	19 (79.2)	42 (91.3)
プラセボ / アダリムマブとの因果関係「多分関連あり」以上と判断された有害事象[a]	0	4 (16.7)	13 (28.3)
プラセボ / アダリムマブとの因果関係「多分関連なし」，「多分関連あり」及び「関連あり」と判断された有害事象[a]	5 (20.8)	8 (33.3)	28 (60.9)
プレドニゾンとの因果関係「多分関連あり」以上と判断された有害事象[a]	4 (16.7)	9 (37.5)	10 (21.7)
高度の有害事象	0	1 (4.2)	5 (10.9)
重篤な有害事象	1 (4.2)	3 (12.5)	13 (28.3)
プラセボ / アダリムマブとの因果関係「多分関連あり」以上と判断された重篤な有害事象[a]	0	1 (4.2)	4 (8.7)
プレドニゾンとの因果関係「多分関連あり」以上と判断された重篤な有害事象[a]	1 (4.2)	1 (4.2)	1 (2.2)
プラセボ / アダリムマブの中止に至った有害事象	0	1 (4.2)	4 (8.7)
感染症	6 (25.0)	10 (41.7)	24 (52.2)
重篤な感染症	0	0	2 (4.3)
悪性腫瘍	0	1 (4.2)	2 (4.3)
アレルギー反応	2 (8.3)	1 (4.2)	2 (4.3)
サルコイドーシス	0	1 (4.2)	2 (4.3)
脱髄疾患	0	0	0
死亡に至った有害事象	0	0	0
死亡	0	0	0

a. 治験責任医師の因果関係判定。

相互参照：4-Month Safety Update（5.3.5.3-4）Table 2.4 4.5.3.1，Table 2.4 4.5.3.2，2.7.4 項，表 2.7.4-11

2.5.5.4 死亡，重篤な有害事象及び中止に至った有害事象

2.5.5.4.1 死亡

アダリムマブを投与された被験者から 3 件の死亡が報告された（慢性腎不全，大動脈解離/心タンポナーデ及び B 細胞性リンパ腫）。すべての死亡は，治験依頼者及び治験責任医師によりアダリムマブとの因果関係が「関連なし」又は「多分関連なし」と判断された（2.7.4.2.1.2 項）。また，治験実施計画書で規定した治験薬の最終投与後 70 日までの追跡調査の期間を過ぎて，被験者 2 名の死亡報告があり，規制当局への報告を行った。

- M10-880 試験に登録された被験者（被験者番号 2400950：43 歳，日本人，女性）がアダリムマブ初回投与後 274 日目に肺腺癌第 4 期と診断された。被験者は投与終了後 934 日目に肺癌進行のため死亡した。本事象は，治験責任医師によりアダリムマブとの因果関係「関連あり」と判断された。
- M11-327 試験に登録された被験者（被験者番号 1110102：49 歳，白人，女性）がアダリムマブ最終投与後 275 日目（被験者はアダリムマブ投与を約 1.5 ヵ月間受けた）に高悪性度 B 細胞性バーキット様リンパ腫と診断された。被験者は 3 週間後（投与終了後 297 日目），B 細胞性リンパ腫により死亡した。リンパ腫の本事象は，治験責任医師によりアダリムマブとの因果関係「多分関連なし」と判断され，長期の免疫抑制剤使用との関連ありと考えられた。

M10-877 試験，M10-880 試験及び M11-327 試験に登録された日本人で，死亡した被験者は認められなかった（2015 年 8 月 31 日時点）。

2.5.5.4.2 その他の重篤な有害事象

プラセボ対照解析対象集団での重篤な有害事象全体の発現件数は，アダリムマブ群の方がプラセボ群より多かった（表 2.5.5-2）。ただし，プラセボ又はアダリムマブとの因果関係が「多分関連あり」又は「関連あり」と判断された重篤な有害事象の発現率は，両群で同程度であった。重篤な有害事象のほとんどは 1 名の報告であった。全アダリムマブ解析対象集団で 2 名以上に認められた重篤な有害事象は，ぶどう膜炎（6 名），肺炎（5 名），白内障（4 名），尿路感染，肥満及び網膜剥離（各 3 名），脱髄，結核，基底細胞癌，視力低下，硝子体出血，関節痛及び尿管結石（各 2 名）であった（2.7.4 項，表 2.7.4-17）。アダリムマブ又はプラセボとの因果関係を「多分関連あり」又は「関連あり」と判断された重篤な有害事象が認められた全被験者の一覧を，ISS（5.3.5.3-1）Table 24 に示した。アダリムマブの臨床試験で認められた重篤な有害事象は，いずれもアダリムマブの既知の安全性プロファイルに含まれているものであった。

M10-877 試験，M10-880 試験及び M11-327 試験に登録された日本人のうち，13 名で重篤な有害事象が認められた（表 2.5.5-4）。

表 2.5.5-4.　　重篤な有害事象（M10-877 試験，M10-880 試験及び M11-327 試験，日本人）

試験番号/ 被験者番号	投与群 [a]	性別/ 年齢	投与期間 /発現日 [b]	発現日 [b]	持続日数 (日)	有害事象名（基本語）	重症度	治験薬との因果関係	その他の情報 及び処置
M10-877/ M11-327 1400101	アダリムマブ	女性/52	OL/15	94	30	Uveitis (aggravation of uveitis [OU]) ぶどう膜炎	Moderate 中等度	Probably not related 多分関連なし	Treated with medication 薬物治療
			OL/111	190	373	Spinal compression fracture (lumbar compression fracture) 脊椎圧迫骨折	Severe 高度	Not related 関連なし	Trunk fixation, hard corset 胴体固定，硬性コルセット
M10-877/ M11-327 1400401	プラセボ	女性/70	OL/57	98	53	Vitreous haemorrhage (vitreous hemorrhage [OU]) 硝子体出血	Moderate 中等度	Not related 関連なし	Vitreous surgery 硝子体手術
M10-877/ M11-327 1400703	アダリムマブ	女性/65	DB/35	35	35	Calculus ureteric (right ureteral stone) 尿管結石	Moderate 中等度	Probably not related 多分関連なし	Treated with medication, CT 薬物治療，CT
			POST/ 43	133	13	Sarcoidosis (uveitis associated with sarcoidosis OU) サルコイドーシス	Moderate 中等度	Not related 関連なし	Cataract and vitrectomy surgery (OU) 白内障及び硝子体茎切除術（両眼）

試験番号/ 被験者番号	投与群 [a]	性別/ 年齢	投与期間 /発現日 [b]	発現日 [b]	持続日数 (日)	有害事象名 (基本語)	重症度	治験薬との因果関係	その他の情報 及び処置
			POST/ 43	133	13	Uveitis (uveitis associated with sarcoidosis OU) ぶどう膜炎	Moderate 中等度	Not related 関連なし	Cataract and vitrectomy surgery (OU) 白内障及び硝子体茎切除術 (両眼)
M10-877/ M11-327 1400704	プラセボ	女性/54	POST/ 8	254	7	Uveitis (uveitis [OD]) ぶどう膜炎	Moderate 中等度	Not related 関連なし	Cataract and vitrectomy surgery (OD) 白内障及び硝子体茎切除術 (右眼)
M10-877/ M11-327 1401001	プラセボ	女性/70	OL/211	295	371	Vitreous opacities (vitreous opacity [OU]) 硝子体混濁	Moderate 中等度	Not related 関連なし	Phacoemulsifica-tion and aspiration and intraocular lens and vitrectomy 水晶体超音波乳化吸引術，吸引，眼内レンズ及び硝子体茎切除術
			OL/600	684	14	Retinal detachment (right rhegmatogenons retinal detachment) 網膜剥離	Moderate 中等度	Not related 関連なし	Vitrectomy 硝子体茎切除術
M10-880/ M11-327 2400351	アダリムマブ	女性/52	OL/246	334	73	Intraocular pressure increased (increased intraocular pressure [OS]) 眼圧上昇	Moderate 中等度	Probably not related 多分関連なし	Trabeculotomy (OS) 線維柱帯切開術 (左眼)

試験番号/ 被験者番号	投与群[a]	性別/ 年齢	投与期間 /発現日[b]	発現日[b]	持続日数 (日)	有害事象名 (基本語)	重症度	治験薬との因果関係	その他の情報 及び処置
M10-880/ M11-327 2400653	プラセボ	女性/62	OL/211	239	14	Macular fibrosis (left epiretinal membrane) 黄斑線維症	Severe 高度	Not related 関連なし	Left epiretinal membrane surgery 網膜上膜手術 (左眼)
M10-880 2400754[c]	プラセボ	男性/46	DB/78	78	113	Osteonecrosis (right avascular necrosis femoral head) 骨壊死	Moderate 中等度	Probably not related 多分関連なし	None なし
M10-880/ M11-327 2400755	アダリムマブ	女性/45	OL/513	554	35	Cataract (cataract [OD]) 白内障	Moderate 中等度	Not related 関連なし	Cataract surgery 白内障手術
			OL/576	617	63	Cataract (cataract [OS]) 白内障	Moderate 中等度	Not related 関連なし	Cataract surgery 白内障手術
			OL/745	786	37	Colorectal cancer (colorectal cancer) 結腸直腸癌	Mild 軽度	Probably not related 多分関連なし	Discontinuation of study drug 治験薬投与中止
M10-880 2400950	アダリムマブ	女性/43	POST/ 14	274	> 449	Lung adenocarcinoma Stage IV (Lung cancer Stage IV adenocarcinoma) 肺腺癌第 4 期	Severe 高度	Probably related 関連あり	Treated with medication 薬物治療
M10-880/ M11-327 2401150	プラセボ	男性/29	OL/14	43	> 281	Uveitis (aggravation of uveitis [OU]) ぶどう膜炎	Severe 高度	Not related 関連なし	Treated with medication 薬物治療

試験番号/ 被験者番号	投与群 [a]	性別/ 年齢	投与期間 /発現日 [b]	発現日 [b]	持続日数 (日)	有害事象名 (基本語)	重症度	治験薬との因果関係	その他の情報 及び処置
			OL/322	351	129	Ocular hypertension (aggravation of ocular hypertension [OU]) 高眼圧症	Moderate 中等度	Not related 関連なし	Treated with medication TLO (OU) 薬物治療，線維柱帯切開術 (両眼)
			OL/506	535	85	Cataract (cataract) 白内障	Moderate 中等度	Possibly related 多分関連あり	Surgery 手術
M10-880/ M11-327 2401153	アダリムマブ	女性/63	DB/273	273	100	Cataract (aggravation of cataract [OU]) 白内障	Mild 軽度	Not related 関連なし	PEA (OU) 水晶体超音波乳化吸引術及び吸引 (両眼)
M10-880/ M11-327 2400250	プラセボ	女性/55	POST/ 10	725	61	Pneumonia (pneumonia) 肺炎	Severe 高度	Possibly related 多分関連あり	Discontinued study drug; treated with medication; thoracic drainage, thoracentesis, blood test, chest X ray, and CT performed 治験薬中止，薬物治療，胸腔ドレナージ，胸腔穿刺，血液検査，胸部 X 線検査，CT

試験番号/ 被験者番号	投与群 [a]	性別/ 年齢	投与期間 /発現日 [b]	発現日 [b]	持続日数 (日)	有害事象名 (基本語)	重症度	治験薬との因果関係	その他の情報 及び処置
M10-880/ M11-327 2401054	プラセボ	女性/59	OL/86	338	17	Pyelonephritis (Left pyelonephritis) 腎盂腎炎	Moderate 中等度	Possibly related 多分関連あり	Treated with medication 薬物治療

CT =コンピュータ断層撮影，DM = 二重盲検期，MRI = 核磁気共鳴影像法，OL = 非盲検期，OU = 両眼，OS = 左眼，POST = 治験薬投与終了後，PEA = 水晶体超音波乳化吸引術及び吸引

a. M10-877 試験又は M10-880 試験の際の投与群（M11-327 試験では全被験者がアダリムマブの投与を受けた）

b. 投与期間 / 発現日は，有害事象が発現した投与期間における治験薬初回投与日からの日数を示した。発現日は，二重盲検試験（M10-877 試験及び M10-880 試験）における治験薬初回投与日からの日数を示した。

c. 被験者番号 2400754 はプラセボ投与期間中に重篤な有害事象を発現したため，本事象は全アダリムマブ解析対象集団の発現被験者数には含まれていない。本表に記載したこれ以外の被験者は，アダリムマブ投与期間中又は投与後に重篤な有害事象を発現した。

相互参照：4-Month Safety Update（5.3.5.3-4）Table 2.4　2.7.4.4

2.5.5.4.3 中止に至った有害事象

プラセボ対照解析対象集団で中止に至った有害事象が 1 件以上認められた被験者の割合は，アダリムマブ群の方がプラセボ群より高かったが，曝露量で調整した発現率に意味のある差は認められなかった（2.7.4.2.1.4 項）。

M10-877 試験と M10-880 試験での日本人サブ試験では，アダリムマブ群（M10-880 試験）の 1 名の被験者が有害事象により中止に至った（薬疹，M10-880 試験 CSR［5.3.5.1-2］，12.3.1.3.1 項）。M11-327 試験でアダリムマブの投与を受けた 2 名の被験者が有害事象により中止に至った（硝子体出血及び肺炎）。また，被験者 1 名が妊娠判明により中止に至った（2.7.4.4 項）

2.5.5.5 特に注目すべき有害事象

ぶどう膜炎の臨床開発プログラムで報告された特に注目すべき有害事象は，アダリムマブの既知の安全性プロファイル又は原疾患のぶどう膜炎から予測される事象とおおむね一致し，ぶどう膜炎に由来する未知の有害事象を示唆するものではなかった（2.7.4 項，表 2.7.4-18）。

2.5.5.5.1 ぶどう膜炎関連有害事象

ぶどう膜炎関連有害事象は，ぶどう膜炎に付随する疾患として知られており，たとえば既往のぶどう膜炎の悪化や霧視，眼痛などが含まれる。ぶどう膜炎に対する臨床開発プログラムでは，潜在するぶどう膜炎関連有害事象をルーチンに検索した。この結果は，治験依頼者から指名された試験担当医学専門家が，対象となる事象がぶどう膜炎に関連した有害事象であるか否かを判定することにより得られた。

プラセボ対照解析対象集団で報告された曝露量で調整したぶどう膜炎に関連する有害事象発現率は，アダリムマブ群で 49.6/100 人年，プラセボ群で 65.1/100 人年であった（2.7.4.2.1.5 項）。全アダリムマブ解析対象集団では 44.8%の被験者が少なくとも一つのぶどう膜炎関連有害事象を発現し，曝露量で調整したぶどう膜炎関連有害事象発現率は，55.0/100 人年であった。プラセボ対照解析対象集団でもっとも多く報告されたぶどう膜炎関連有害事象は，ぶどう膜炎（アダリムマブ群 8.0%，プラセボ群 6.8%）であった。1 名が高度のぶどう膜炎（ぶどう膜炎の悪化）を発症したことを除くと，ほとんどのぶどう膜炎関連有害事象は，軽度または中等度であった。ぶどう膜炎の悪化による有害事象の多くは，M10-877 試験と M10-880 試験で再燃した被験者で報告されたものであった。アダリムマブ群ではぶどう膜炎関連有害事象を発現した被験者のほとんどは，有害事象を発現した時点では再燃の基準には該当せず，その後に再燃するか，又はぶどう膜炎関連有害事象が継続していた（M10-877 試験 CSR［5.3.5.1-1］12.2.3.4 項，M10-880 試験 CSR［5.3.5.1-2］12.2.3.4 項）。全アダリムマブ解析対象集団では 12 名が重篤なぶどう膜炎関連有害事象を発現したと判定された。中間部，後部，及び汎ぶどう膜炎を有する患者で認められたぶどう膜炎関連有害事象は，予期しない潜在的な疾患を示唆するものではなかった。

2.5.5.5.2 感染症

プラセボ対照解析対象集団での感染症及び重篤な感染症の曝露量で調整した発現率は，プラセボ群とアダリムマブ群で同程度であった。これらの感染症及びその他の特定の感染症（活動性結核を含む）の全体での発現率は，潜在結核を除いて，アダリムマブのその他の適応症を対象とした試験で報告されている発現率とほぼ同じであった。プラセボ対照解析対象集団では，アダリムマブ群の 4 名（1.6%）及びプラセボ群の 1 名（0.4%）が結核菌群検査陽性と報告された。全アダリムマブ解析対象集団では，2 名に活動性結核（0.3 件/100 人年）が認められ，17 名に潜伏結核と考えられる結核菌群検査陽性が報告された（2.7.4 項，表 2.7.4-18）。これらの被験者では，活動性疾患を示す徴候・症状は認められなかった。ぶどう膜炎の臨床開発プログラムで報告された潜在結核の発現率は，アダリムマブのその他の適応症を対象とした臨床試験よりも高かった。その理由として，ぶどう膜炎の試験中は結核検査を年 1 回実施するよう規定したのに対し，過去の臨床開発プログラムではこのような再検査を実施しなかったことが考えられる（2.7.4.2.1.5 項）。

全アダリムマブ解析対象集団の日本人被験者（被験者番号 2400250）1 名が重篤な感染症（肺炎）を発現した（表 2.5.5-4）。

2.5.5.5.3 悪性腫瘍

全アダリムマブ解析対象集団で，13 名に悪性腫瘍が認められた。5 名の被験者に非黒色腫皮膚がん，3 名に基底細胞癌，1 名に B 細胞性リンパ腫（責任医師により「多分関連なし」，治験依頼者により「関連なし」，と判断された）が報告された。多形性神経膠芽細胞腫が，治験責任医師によりアダリムマブとの因果関係を「多分関連なし」と判断されたが（ISS [5.3.5.3-1] Table 24），治験依頼者はアダリムマブとの因果関係を「関連あり」と判断した。しかしながら，この被験者に免疫抑制剤（たとえばシクロスポリン）の前治療や喫煙歴があったことから，有害事象の因果関係判定は困難であった。

M10-880 試験のアダリムマブ群の日本人被験者（被験者番号 2400950）1 名が肺腺癌第 4 期と診断された。この被験者は喫煙歴（1 日 2 箱）があった。治験責任医師により肺腺癌第 4 期と治験薬との因果関係は「多分関連あり」と判定された。治験依頼者は，この被験者の喫煙歴及び時間的関係から可能性が低いと考えられることから（末期の固形癌と診断される 9 ヵ月前からの薬剤投与），治験薬との因果関係を「多分関連なし」と判定した。この被験者は，中止に至った有害事象（薬疹）を発現した。この事象は治験責任医師により，アダリムマブと「多分関連あり」と判定された。

2.5.5.5.4 サルコイドーシス

プラセボ対照解析対象集団で，アダリムマブ群の 6 名及びプラセボ群の 2 名にサルコイドーシスが認められた。全アダリムマブ解析対象集団では，8 名にサルコイドーシスが認められた（日本人被験者では 2 名）。このうち 5 件は，ぶどう膜炎の原因疾患である既存のサルコイド

ーシスの悪化又は増悪と判断された（2.7.4.2.1.5 項）。ぶどう膜炎は全身性サルコイドーシスの患者によく見られる症状であり，サルコイドーシスの全身症状が現れ，診断に至る数年以上前にぶどう膜炎を発症する場合があることが複数の試験で報告されている[1,2]。

2.5.5.5.5 脱髄疾患

全アダリムマブ解析対象集団で，6 件の脱髄疾患又は視神経炎が報告された（2.7.4.2.1.5 項，表 2.7.4-24 及び表 2.7.4-25）。脱髄疾患の 1 名はプラセボ対照解析対象集団であった（M10-877 試験の二重盲検期での報告）。その他の 5 名は非盲検継続投与試験の期間に発現した（M11-327 試験）。全アダリムマブ解析対象集団の曝露状況（796.92 人年）はプラセボ対照解析対象集団のプラセボ群（119.76 人年）よりも顕著に高かった。発現率で調整した曝露状況と 95%信頼区間は，プラセボ対照解析対象集団のプラセボ群では 0（0.00-3.08）件/100 人年，全アダリムマブ解析対象集団では 0.75（0.28-1.64）件/100 人年であり，95%信頼区間は重なっていた。

日本人で脱髄疾患を発現した被験者はいなかった。

6 件中 4 件は脱髄疾患及び多発性硬化症であり，2 件は後部ぶどう膜炎患者から報告された視神経炎であった。この視神経炎の 2 名に対して核磁気共鳴映像法（以下「MRI」）検査を実施した結果，脳内に中枢系脱髄疾患を示唆する脱髄病変は認められなかった。このうち 1 名は，ベースライン時にベーチェット病によるぶどう膜炎と診断された被験者であり，視神経炎は乳頭炎として報告され，基本語の「視神経炎」にコーディングされた。この視神経炎は，ベーチェット病に関連した視神経の炎症であると考えられた。視神経炎が報告されたもう 1 名では，2 年間以上の追跡調査終了時に脳の脱髄病変を示す臨床所見や MRI 所見は認められなかった。残り 4 件（3 件は脱髄，1 件は多発性硬化症にコーディング，ISS［5.3.5.3-1］，5.6.8 項）のうち 3 件は，ベースライン時の診断名が中間部ぶどう膜炎であった被験者からの報告であり，1 件はベースライン時の診断名が汎ぶどう膜炎であった被験者からの報告であった。ベーチェット病によるぶどう膜炎と診断され，有害事象として視神経炎が認められた被験者 1 名を除き，脱髄疾患又は視神経炎が認められたいずれの被験者も，ベースライン時に特発性ぶどう膜炎と報告されていた。

脱髄疾患とぶどう膜炎，特に中間部ぶどう膜炎との関連は，公表文献で多数報告されている。文献データ[3-5]から算出した脱髄疾患の発現率は，多発性硬化症が 1.5–3.4 件/100 人年であり，視神経炎の患者集団で 0.5–1.0 件/100 人年であった。また，アッヴィ社は大規模な民間の保険請求データベース（MarketScan®）を用い，2000 年から 2014 年にかけて 103877 名の被験者を対象とした疫学調査を実施した。その結果，中間部ぶどう膜炎患者での脱髄 / 多発性硬化症の発現率は，公表文献から推定した発現率とほぼ同じであることが示された（表 2.5.5-5）。

表 2.5.5-5. MarketScan データから算出したぶどう膜炎患者での脱髄疾患及び視神経炎の発現率

ぶどう膜炎のタイプ	発現率 (被験者/100 人年)		
	脱髄 / 多発性硬化症	視神経炎	合計
ぶどう膜炎全体[a]	0.40	0.33	0.71
中間部ぶどう膜炎	0.81	0.28	1.00
後部ぶどう膜炎	0.21	0.28	0.44
汎ぶどう膜炎	0.34	0.38	0.75

a. 中間部ぶどう膜炎，後部ぶどう膜炎，汎ぶどう膜炎を含むぶどう膜炎全体の発現率は，ぶどう膜炎の臨床試験に参加した各病型のぶどう膜炎患者を用いた標準化法により調整した。ぶどう膜炎の種類に従って臨床試験の被験者内で補正されている。

相互参照：2.7.4 項，表 2.7.4-26

ぶどう膜炎の臨床開発プログラムで報告された全 6 件の脱髄性事象から算出した脱髄疾患の発現率と 95%信頼区間を，表 2.5.5-6 に示す。

表 2.5.5-6. ぶどう膜炎患者での脱髄疾患又は視神経炎発現率（全アダリムマブ解析対象集団）

ぶどう膜炎のタイプ	曝露量 100 人年	発現率 (件/100 人年) (95%CI)		
		脱髄 / 多発性硬化症	視神経炎	合計
ぶどう膜炎全体	796.92	0.50 (0.14-1.29)	0.25 (0.03-0.91)	0.75 (0.28-1.64)
中間部ぶどう膜炎	153.85	1.95 (0.40-5.70)	-	1.95 (0.40-5.70)
後部ぶどう膜炎	224.01	-	0.89 (0.11-3.23)	0.89 (0.11-3.23)
汎ぶどう膜炎	414.88	0.24 (0.01-1.34)	-	0.24 (0.01-1.34)

相互参照：2.7.4 項，表 2.7.4-27

脱髄疾患又は視神経炎は報告件数が少数であり，ぶどう膜炎のサブタイプとしては比較的発現が少ないことから，ぶどう膜炎の臨床開発プログラムで得られた発現率は，信頼区間が大きく精度が低いものであった。臨床試験での発現率と MarketScan®の調査データを比較検討することとした。その結果，ぶどう膜炎に付随した脱髄疾患の総発現率の比較が可能であった（それぞれ，0.75［信頼区間：0.28–1.64］件/100 人年及び 0.71 件/100 人年）中間部又は後部ぶどう膜炎の患者では，総発現率はぶどう膜炎臨床開発プログラムの方がバックグラウンドデータよりも数値的に高い値を示した。しかしながら，疫学研究から得られた両者の発現率の信頼区間は重なっていた。結論として，公表論文やアッヴィ社の MarketScan®のデータに基づくと，ぶどう膜炎の臨床開発プログラムで得られた脱髄疾患の発現率は，アダリムマブが投与されていないバックグランドよりも高くなかった。

M10-877 試験及び M10-880 試験の実施中に治験実施計画書の改訂が行われ，スクリーニング時に脱髄疾患を有する患者の除外について，より厳格な基準が設けられた。特に，スクリーニングの 90 日以上前に中間部ぶどう膜炎の徴候を示した中間部又は汎ぶどう膜炎被験者には，MRI のベースライン基準を設定した。治験実施計画書を改訂した結果，スクリーニング時の脱落率は上昇し，脱髄疾患の発現率は改定前の 3.6%（1.5 件/100 人年）から改訂後には 0.6%（0.4 件/100 人年）に低下した。ぶどう膜炎の臨床開発プログラムで脱髄疾患が認められた 6 名中 4 名は，治験実施計画書の改訂前に組入れられた被験者であった。

残りの 2 名は，1 名が視神経炎（後部のぶどう膜炎であり，MRI で脱髄疾患を否定された），その他の 1 名は脱髄疾患の報告（被験者は中間部のぶどう膜炎であり，ベースラインの MRI は正常）であった。

他の抗腫瘍壊死因子薬と同様に，脱髄疾患を有する患者については，ヒュミラ®の添付文書上で注意喚起を行っている。多発性硬化症はぶどう膜炎と診断されてから数ヵ月から数年後に診断される場合があり，ぶどう膜炎患者，特に中間部ぶどう膜炎患者では，多発性硬化症が基礎疾患である可能性が高いことが知られている。複数の情報源から得られた中間部ぶどう膜炎患者での視神経炎及び多発性硬化症の発現率を比較したところ，ぶどう膜炎臨床開発プログラムでそれらの発現率が上昇したというエビデンスは認められなかった。これらの事象は原疾患のぶどう膜炎に関連している可能性が高く，したがって新たな安全性シグナルには該当しないと考えられる。しかしながら，中間部ぶどう膜炎と脱髄疾患の関連性も考慮に入れたヒュミラ®の脱髄疾患への注意喚起を行う予定である。

2.5.5.6 臨床検査値及びバイタルサイン

プラセボ対照解析対象集団及び全アダリムマブ解析対象集団ともに，臨床検査値及びバイタルサイン測定値に，臨床的に意味のある変動は認められなかった（2.7.4.3 項及び 2.7.4.4 項）。

2.5.5.7 安全性の結論

長期投与試験である M11-327 試験の結果を含む全アダリムマブ解析対象集団で認められた有害事象，重篤な有害事象，中止に至った有害事象及び特に注目すべき有害事象は，いずれもアダリムマブの既知の安全性プロファイルであり，ぶどう膜炎に付随する疾患として予想されるものであった。2 つのプラセボ対照試験のアダリムマブ群で認められた有害事象の発現率は，継続投与試験で曝露量が増加しても上昇しなかった。

これらの結果は，非感染性の活動性又は非活動性中間部，後部，又は汎ぶどう膜炎患者，若しくは既に承認されている適応症のいずれでも，アダリムマブの安全性プロファイルが同様であることを示している。ぶどう膜炎の臨床開発プログラムで，新たな安全性リスクは認められなかった。

アダリムマブを投与されたぶどう膜炎患者に，新たな安全性リスクは認められていない。ぶどう膜炎の臨床開発プログラムで収集された安全性情報は，脱髄疾患やサルコイドーシスのよ

うなぶどう膜炎に付随した疾患として存在する既知の有害事象を除くと，アダリムマブの既承認適応症で確立された安全性プロファイルと一致する。したがって，アダリムマブは非感染性の中間部，後部，又は汎ぶどう膜炎患者に対して忍容できる安全性プロファイルを有する治療法の選択肢として考慮することができる。

日本人被験者では，アダリムマブはおおむね安全であり，忍容性は良好であった。アダリムマブの安全性プロファイルは日本人被験者と他の地域の被験者と同様であった。

2.5.5.8 参考文献

1. Baughman R, Lower E, Kaufman A. Ocular sarcoidosis. Semin Respir Crit Care Med. 2010; 31: 452-462.
2. Rizzato G, Angi M, Fraioli P et al. Uveitis as apresenting feature of chronic sarcoidosis. Eur Respir J. 1996; 9(6):1201-1205.
3. Malinowski SM, Pulido JS, Folk JC. Long-term visual outcome and complications associated with pars planitis. Ophthalmol. 1993;100(6):818-24; discussion 825.
4. Raja SC, Jabs DA, Dunn JP, Fekrat S, Machan CH, Marsh MJ, Bressler NM. Pars planitis: clinical features and class II HLA associations. Ophthalmol. 1999;106(3):594-9.
5. Prieto JF, Dios E, Gutierrez JM, Mayo A, Calonge M, Herreras JM. Pars planitis: epidemiology, treatment, and association with multiple sclerosis. Ocul Immunol Inflamm. 2001;9(2):93-102.

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

非感染性のぶどう膜炎に有効とされる治療法の一般的な目標は，ステロイドを減量（ステロイド減量効果）しながら再燃を抑制し，炎症を沈静化することにより，寛解の導入・維持を達成し，視力を維持 / 改善することである。

現在，非感染性のぶどう膜炎の治療ではステロイドが標準療法とされている。ステロイドで効果不十分，又はステロイドの長期投与が必要であり，長期投与によるステロイドの副作用の危険性に曝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にとって，重大で失明の危険性もあるぶどう膜炎をコントロールできる新たな治療法を求める医療上のニーズは高い。ぶどう膜炎の治療にはステロイドとの併用療法として免疫抑制剤が使用される場合も多いが，この適応で広く承認されている免疫抑制剤はない[1-3]。

日本においては，シクロスポリンが免疫抑制剤として唯一，非感染性ぶどう膜炎の治療薬として公知申請により 2013 年に承認されている。しかし，シクロスポリンでは，腎機能異常と高血圧症のような重度の有害事象が報告されており，長期の使用が制限されている。また，レミケード®（インフリキシマブ）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が，重篤な注射時反応が起こるリスクがあることから，緊急医療サービスの対応が可能な医療機関でしか投与できないといった使用制限がある[4]。

M10-877 試験及び M10-880 試験で設定した厳格な評価項目の解析結果から，初回用量として投与 0 週時にアダリムマブを 80 mg 皮下投与し，引き続き投与 1 週時からアダリムマブ 40 mg を隔週投与したときの有効性が証明され，重篤で視力の悪化をもたらす非感染性ぶどう膜炎患者に対し，有効性が期待できる治療薬であることが示された。

これらの試験では，活動性を有する患者として M10-877 試験に組み入れられる場合は，標準化されたプレドニゾン集中投与が行われ，非活動性で M10-880 試験に組み入れられた場合には，その時のプレドニゾン使用量で治療を行い，いずれの場合でもプロトコールで決められたステロイド減量スケジュールに準じて治療が行われた。この 2 つのプラセボ対照試験において，アダリムマブは非感染性ぶどう膜炎の臨床管理における治療目標を達成した。具体的には，M10-877 試験においては，再燃を示す炎症関連の項目（硝子体混濁のグレード，前房内細胞のグレード及び炎症性の病変）に対するアダリムマブの抑制効果が確認され，M10-880 試験では，慢性的な軽度の炎症が原因の視力喪失に対して，アダリムマブは有意な予防効果を示した。両試験において，アダリムマブはステロイド減量中の再燃リスクを低下させることが確認された。更に，アダリムマブの有効性を評価する上でサブグループ（原疾患別，ぶどう膜炎の病型別等）の被験者数は少なかったものの，両試験でのサブグループ解析の大部分において，アダリムマブの有効性は支持された。

アダリムマブの安全性については，複数の適応症で 10 年以上にわたって集積された臨床試験データ及び市販後データから安全性プロファイルが十分に確立されている。2014 年 12 月 31 日時点で，臨床試験においてアダリムマブの評価が行われた被験者は 29,425 名を超えている（曝露量：> 56,678 人年）。国際誕生日（2002 年 12 月 31 日）から 2014 年 12 月 31 日までの市販後

の推定累積曝露量は 350 万人年である（2.7.4.6 項）。アダリムマブの安全性プロファイルは，現行の添付文書及び医薬品リスク管理計画で明確にされている。

ぶどう膜炎の臨床開発プログラムにおける重篤な感染症及び悪性腫瘍の発現率は，アダリムマブのその他の適応症を対象とした臨床試験で報告されている発現率とほぼ同じであった。潜在性結核の発現率が高かった理由としては，ぶどう膜炎の臨床試験で治験期間中に結核の再検査を実施するよう規定したことが考えられた。臨床開発プログラムにおける脱髄疾患の発現率の上昇は，原疾患のぶどう膜炎，特に脱髄の発現リスクが高い中間部ぶどう膜炎に関連していると考えられた。したがって，原疾患に関連した事象を除き，ぶどう膜炎の第 III 相臨床試験で認められた有害事象プロファイルは，アダリムマブの他の既承認適応症で確立されている安全性プロファイルと一致し，新たな安全性シグナルは検出されなかった。中間部ぶどう膜炎患者における脱髄疾患とアダリムマブ投与との因果関係は確定されていないが，ヒュミラ®（アダリムマブ）添付文書の「警告及び使用上の注意」の項で，アダリムマブの投与が見込まれる中間部ぶどう膜炎患者では脱髄の潜在的リスクがあることについて十分に注意喚起し，アダリムマブの投与開始前に神経学的評価を実施して脱髄疾患を除外するよう推奨する予定である。ぶどう膜炎における安全性データは，アダリムマブの既存の安全性データベースを補完するものであり，既承認適応症で得られているアダリムマブの良好なベネフィット / リスクプロファイルへの影響はなく，非感染性の中間部，後部，又は汎ぶどう膜炎患者に対するアダリムマブによる治療は，許容される安全性プロファイルである。

第 III 相臨床試験の結果から，アダリムマブは，非感染性ぶどう膜炎の成人患者において優れたベネフィット / リスクプロファイルを示し，有効かつ忍容性の良好な治療選択肢であることが示されており，今回申請で提出するこれらのデータは，以下に示す申請適応症（効能・効果）及び用法・用量を十分支持するものと判断した。

■ 効能・効果（案）
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

■ 用法・用量
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 80mg を，初回投与 1 週間後に 40mg を皮下注射する。初回投与 3 週週間後以降に，40mg を 2 週に 1 回，皮下注射する．

2.5.6.1 参考文献

1. Jabs DA, Rosenbaum JT, Foster CS, Holland GN, Jaffe GJ, Louie JS, et al. Guidelines for the use of immunosuppressive drugs in patients with ocular inflammatory disorders: recommendations of an expert panel. Am J Ophthalmol. 2000;130(4):492-513.
2. Cervantes-Castaneda RA, Jawed N, Foster CS. Immunosuppressive therapy for noninfectious uveitis. Retinal Physician. 2007:30-7.
3. Becker MD, Smith JR, Max R, Fiehn C. Management of sight-threatening uveitis: new therapeutic options. Drugs. 2005;65(4):497-519.
4. Ohno S, Nakamura S, Hori S, et al. Efficacy, Safety, and pharmacokinetics of multiple administration of Infliximab in Behcet's disease with refractory uveitis. J Rheumatol (2004) 31:1362-8.

2.5.7 参考文献

参考文献は，各セクションの末尾に記載した。