

審査報告書

平成 30 年 2 月 8 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

- [販 売 名] ①ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.8 mL、②同皮下注 40 mg シリンジ 0.4 mL、③同皮下注 40 mg ペン 0.4 mL、④同皮下注 80 mg シリンジ 0.8 mL、⑤同皮下注 80 mg ペン 0.8 mL
- [一 般 名] アダリムマブ（遺伝子組換え）
- [申 請 者] アッヴィ合同会社
- [申請年月日] ①②④平成 29 年 4 月 25 日、③⑤平成 30 年 1 月 17 日
- [剤形・含量] ①②③1 シリンジ（0.4 mL 又は 0.8 mL）中にアダリムマブ（遺伝子組換え）40 mg を含有する水性注射剤
- ④⑤1 シリンジ（0.8 mL）中にアダリムマブ（遺伝子組換え）80 mg を含有する水性注射剤
- [申 請 区 分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
- [特 記 事 項] なし
- [担当審査部] 新薬審査第四部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の既存治療で効果不十分な膿疱性乾癬に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。安全性について、既承認の効能・効果と比較して新たな懸念は示唆されていないが、本剤投与により重篤な感染症等の発現の可能性があることから、現行と同様の安全対策を講ずる必要があると考える。

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

[効能又は効果]

既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬

（下線部追加、他の既承認効能又は効果については記載を省略する。）

[用法及び用量]

尋常性乾癬及び、関節症性乾癬、膿疱性乾癬

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

（下線部追加、取消線部削除、他の既承認用法及び用量については記載を省略する。）

審査報告 (1)

平成 29 年 12 月 28 日

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

申請品目

- [販 売 名] ①ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.8 mL、②同皮下注 40 mg シリンジ 0.4 mL、③同皮下注 40 mg ペン 0.4 mL、④同皮下注 80 mg シリンジ 0.8 mL、⑤同皮下注 80 mg ペン 0.8 mL
- [一 般 名] アダリムマブ（遺伝子組換え）
- [申 請 者] アッヴィ合同会社
- [申請年月日] ①②④平成 29 年 4 月 25 日、③⑤平成 29 年 4 月 28 日
- [剤形・含量] ①②③1 シリンジ（0.4 mL 又は 0.8 mL）中にアダリムマブ（遺伝子組換え）40 mg を含有する水性注射剤
- ④⑤1 シリンジ（0.8 mL）中にアダリムマブ（遺伝子組換え）80 mg を含有する水性注射剤

[申請時の効能・効果]

既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬、膿疱性乾癬、関節症性乾癬

（下線部追加、他の既承認効能・効果については記載を省略する。）

[申請時の用法・用量]

~~尋常性乾癬及び~~、膿疱性乾癬、関節症性乾癬

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

（下線部追加、取消線部削除、他の既承認用法・用量については記載を省略する。）

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 ...	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	5
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	13
9. 審査報告（1）作成時における総合評価.....	14
10. その他.....	15

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

「ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.8 mL 他」の有効成分であるアダリムマブ（遺伝子組換え）は、ドイツ Knoll 社（現 AbbVie 社）で創製されたヒト TNF α に対するヒト IgG1 モノクローナル抗体である。本邦において、本剤は 2008 年 4 月に関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限る）を効能・効果として承認されて以降、尋常性乾癬、関節症性乾癬、強直性脊椎炎、クローン病、若年性特発性関節炎等に関する効能・効果が承認されている。

膿疱性乾癬は乾癬の一病型とされており、急激な発熱とともに全身の皮膚が潮紅し、無菌性膿疱が多発する疾患で、再発を繰り返すことが特徴である。経過中に全身性炎症反応に伴う臨床検査値異常を示し、しばしば粘膜症状、関節炎を合併するほか、まれに眼症状、二次性アミロイドーシスを併発することがある（膿疱性乾癬（汎発型）診療ガイドライン 2014 年度版、日皮会誌 2015; 125: 2211-57）。本邦における膿疱性乾癬（汎発型）（指定難病 37）に係る特定医療費（指定難病）受給者証所持者数は 2,072 名（平成 28 年度末時点）である（難病情報センターホームページ、<http://www.nanbyou.or.jp/entry/5354>）。

膿疱性乾癬に対する治療の中心は薬物療法であり、本邦では全身療法に用いられる薬剤としてエトレチナート、シクロスポリン、TNF 阻害薬（インフリキシマブ）及び IL-17 阻害薬（セクキヌマブ、イキセキズマブ及びブロダルマブ）等が承認されている。本薬は、既承認のインフリキシマブと同様の TNF 阻害薬であり、乾癬の病態に重要な役割を果たす TNF α の働きを抑制することによりその薬効を示すことが期待され、かつ膿疱性乾癬患者における本剤の有用性を示唆する症例報告が複数あること（J Dermatolog Treat 2005; 16: 350-2、Br J Dermatol 2009; 161: 964-6 等）から、膿疱性乾癬に対する国内開発が 2015 年 9 月より進められた。今般、国内臨床試験成績に基づき、既存治療で効果不十分な膿疱性乾癬の効能・効果を追加する製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

なお、海外において、本剤が膿疱性乾癬に係る効能・効果で承認されている国又は地域はないが、関節症性乾癬は 2005 年 10 月に米国、2005 年 8 月に欧州で、尋常性乾癬は 2008 年 1 月に米国、2007 年 12 月に欧州で承認され、2017 年 12 月現在、関節症性乾癬の効能では 96 カ国、尋常性乾癬の効能では 93 カ国で承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、ヒュミラ皮下注 40 mg ペン 0.4 mL 及び同皮下注 80 mg ペン 0.8 mL は、剤形追加に係る医薬品としても申請されており、「品質に関する資料」が提出されている。ただし、別途、剤形追加に係る医薬品としての製造販売承認申請がなされ、既に評価されていることから、本報告書では新効能及び新用量に係る事項のみを記載する。なお、ヒュミラ皮下注 40 mg ペン 0.4 mL 及び同皮下注 80 mg ペン 0.8 mL は 2017 年 7 月 28 日及び同年 12 月 19 日に承認された。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に

評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

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

血清中本薬濃度(定量下限:50 ng/mL)は電気化学発光免疫測定法により、血清中 ADA(感度:10.3 ng/mL)は酵素結合免疫吸着測定法により測定された。なお、特に記載のない限り、本剤の用量は本薬としての用量を記載し、薬物動態パラメータは平均値±標準偏差で示す。また、定量下限未満の血清中本薬濃度は0 µg/mL として扱った。

6.1 臨床薬理試験

評価資料として、GPP 患者を対象とした国内試験 (M14-193 試験 [CTD 5.3.3.2-1、CTD 5.3.3.2-2]) の成績が提出された。

6.1.1 国内試験 (CTD 5.3.5.2-1、CTD 5.3.3.2-2 : M14-193 試験 [2015 年 9 月～2017 年 7 月])

GPP 患者を対象とした国内試験 (7.1 の項参照) において、初回に本剤 80 mg を皮下投与し、投与 2 週以降は本剤 40 mg を隔週で皮下投与し、投与 8 週以降に効果不十分な場合は本剤 80 mg に増量したときの血清中本薬濃度のトラフ値は、表 1 のとおりであった。

表 1 日本人 GPP 患者に本薬を反復皮下投与したときの血清中本薬濃度のトラフ値 (µg/mL)

	初回 投与前	投与 2 週後	投与 4 週後	投与 8 週後	投与 12 週後	投与 16 週後	投与 24 週後	投与 36 週後	投与 52 週後
全体	0±0 (10)	5.2±1.0 (10)	4.6±1.8 (10)	3.8±2.8 (9)	3.8±3.0 (8)	5.7±4.8 (8)	7.3±6.5 (7)	9.2±8.2 (5)	10.0±8.7 (5)
40 mg 投与	0±0 (10)	5.2±1.0 (10)	4.6±1.8 (10)	3.8±2.8 (9)	4.3±2.8 (7)	4.4±3.3 (5)	4.1±4.0 (5)	5.8±4.0 (4)	6.7±5.1 (4)
80 mg 投与 ^{a)}					0 (1)	7.9±7.0 (3)	16.8, 4.3 (2)	22.5 (1)	23.4 (1)

平均値±標準偏差 (例数)

a) 増量時期は 8 週時 (2 例)、12 週時 (1 例)、14 週時 (1 例) 及び 28 週時 (1 例) であった。

ADA の発現は 10 例中 3 例 (それぞれ投与 16 週 [2 例] 及び 28 週 [1 例] 以降に検出) に認められ、ADA 陽性例における ADA 発現時の血清中本薬濃度は 0～0.084 µg/mL と、低くなる傾向が認められた。臨床的改善達成率は、投与 16 週時に ADA 陽性例で 3 例中 2 例及び ADA 陰性例で 7 例中 5 例、投与 52 週時に ADA 陽性例で 3 例中 1 例及び ADA 陰性例で 7 例中 4 例であった。ADA 発現の有無別の有害事象の発現状況は表 2 のとおりであった。

表2 ADA発現の有無別の有害事象 (M14-193試験)

	ADA 陰性例 (7例)	ADA 陽性例 (3例)
全有害事象	6 (86)	3 (100)
重篤な有害事象	1 (14)	2 (67)
副作用	1 (14)	2 (67)
感染症	4 (57)	3 (100)
アレルギー反応 ^{a)}	0	0
投与部位反応	0	0

例数 (%)

a) 血管性浮腫及びアナフィラキシーを含む

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 本剤の薬物動態及びADAについて

申請者は、本剤のGPP患者における薬物動態について、以下のように説明している。

M14-193試験の非増量例と、局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (M04-688試験¹⁾) 及び継続投与試験 (M04-702試験¹⁾) の40 mg+L群 (M14-193試験の非増量例と同一の用法・用量) における血清中本薬濃度の推移は図1のとおりであり、日本人GPP患者及び局面型皮疹を有する日本人乾癬患者における血清中本薬濃度の推移は同程度であった。また、ADAを発現した被験者数は極めて限られているが、ADA陽性例において新たな安全性の懸念となる兆候は認められなかった。

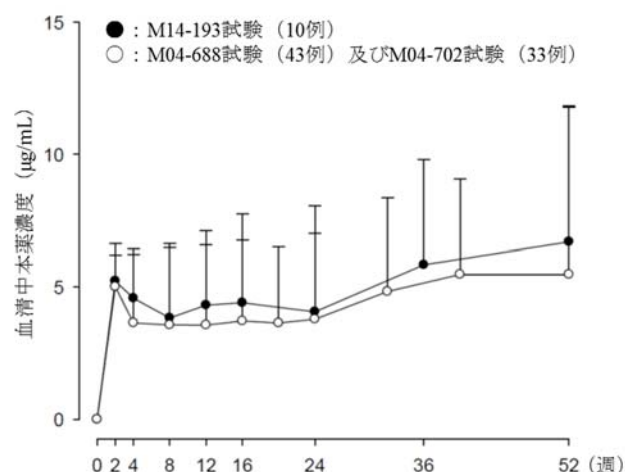


図1 GPP患者及び局面型皮疹を有する乾癬患者における血清中本薬濃度の推移

機構は申請者の説明を了承し、臨床薬理の観点から、GPP患者において特段の問題は示唆されていないと考える。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性の評価資料として、表3に示す臨床試験成績が提出された。

¹⁾ 局面型皮疹を有する日本人乾癬患者を対象とした国内臨床試験 (平成21年10月5日付けヒュミラ皮下注40 mgシリンジ0.8 mL審査報告書参照)。

表 3 有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

実施地域	試験名	対象患者	被験者数	用法・用量	主な評価項目
国内	M14-193 試験	既存治療で効果不十分な GPP 患者	10 例	本剤 80 mg を初回に、投与 2 週以降は本剤 40 mg を隔週で皮下投与。投与 8 週以降に効果不十分な場合は本剤 80 mg に増量可能。	有効性 安全性

7.1 GPP 患者を対象とした国内試験（CTD 5.3.5.2-1、CTD 5.3.5.2-2：M14-193 試験〔2015 年 9 月～2017 年 7 月〕）

既存治療で効果不十分な GPP 患者²⁾（目標例数 10 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討する非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、初回に本剤 80 mg を皮下投与し、投与 2 週以降は本剤 40 mg を 2 週間隔で 52 週間皮下投与することと設定された。また、投与 8 週以降に効果不十分な場合³⁾は、本剤 80 mg への増量が可能とされ、増量後の減量是不行なものと設定された。

本剤を投与された 10 例全例が、FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。中止例は、10 例中 5 例（効果不十分 3 例、有害事象 2 例）に認められた。

有効性について、主要評価項目である投与 16 週時の臨床的改善達成率（臨床的改善〔寛解又は改善〕を達成した被験者の割合、10. その他の項参照）並びに副次評価項目である投与 24 週時及び投与 52 週時における臨床的改善達成率は表 4 のとおりであった。

表 4 臨床的改善達成率の推移（FAS、NRI）

	例数（例）	達成率〔95%CI〕（%）
投与 16 週時	7	70 [34.8, 93.3]
投与 24 週時	6	60 [26.2, 87.8]
投与 52 週時	5	50 [18.7, 81.3]

有害事象は、10 例中 9 例に認められ、2 例以上に認められた事象は鼻咽頭炎 3 例、そう痒症 3 例及び低アルブミン血症 2 例であった。

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、10 例中 3 例（慢性副鼻腔炎、細菌性腸炎／膿疱性乾癬、脱水／心不全／腎不全各 1 例）に認められ、このうち細菌性腸炎については本剤との因果関係は否定されなかった。中止に至った有害事象は、10 例中 2 例（膿疱性乾癬、腎不全各 1 例）に認められた。

副作用は、10 例中 3 例（好酸球増加症、細菌性腸炎、带状疱疹／眼挫傷）に認められた。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 M14-193 試験について

申請者は、GPP の病態及び治療の現状等を踏まえ、国内試験（M14-193 試験）の試験計画について、以下のように説明している。

²⁾ 主な選択除外基準：①皮膚症状スコアの合計が 3 以上かつ膿疱を伴う紅斑のスコアが 1 以上かつ重症度スコアの合計が 14 未満、②スクリーニング時に乾癬性紅皮症、滴状乾癬又は角層下膿疱症を有さない、③インフリキシマブを除く GPP 治療薬に対して効果不十分、不耐容又は禁忌である、④インフリキシマブ投与歴のある患者では、効果消失又は不耐容を示す記録が確認できる、を満たす患者。

³⁾ 「臨床的改善」（10. その他の項参照）が軽度改善、不変又は悪化の場合とされた。

- 対照群及び目標例数について

GPPは、乾癬の重症型に位置付けられ、急激な発熱とともに全身の皮膚が潮紅し、無菌性膿疱が多発する原因不明の全身炎症性疾患である。本邦のGPP患者数は極めて限られていることから、GPPに対する本剤の有効性及び安全性を検討する上で、多くの症例を集積して、対照群を設定した臨床試験を実施することは困難と判断し、非盲検非対照試験を計画・実施することとした。また、実施可能性から目標例数は10例と設定した。

- 対象患者及び併用薬について

本剤は、全身療法が必要となる、既存治療で効果不十分又は不耐容の GPP 患者への使用が想定されることから、インフリキシマブ⁴⁾を除く既承認の GPP 治療薬に対して効果不十分、不耐容又は禁忌の患者と設定した。さらに、インフリキシマブの前治療歴がある場合には、効果消失又は不耐容であった患者のみ参加可能とした。また、有効性を評価するため、一定の重症度を有する患者を対象とすることが適切と考え、膿疱性乾癬（汎発型）診療ガイドライン 2014 年度版の重症度判定基準で皮膚症状スコアの合計が 3 以上かつ膿疱を伴う紅斑のスコアが 1 以上の患者を対象とした。ただし、重症度スコアが合計 14 以上の極めて重症な患者は、被験者の安全性を考慮して対象から除外した。

併用薬について、GPP では、試験開始前に前治療薬の投与を中断することで全身症状の急激な悪化によって患者の生命を危険にさらす可能性があるため、エトレチナート、メトトレキサート、アザチオプリン及びサラゾスルファピリジンは試験中の増量は不可として併用可能とし、経口ステロイド薬は本剤投与 4 週時まで、シクロスポリンは本剤投与 8 週時まで減量・中止することとした⁵⁾。

- 用法・用量について

用法・用量は、類似疾患である尋常性乾癬に対する本剤の用法・用量と同一の、初回に本剤 80 mg を皮下投与し、投与 2 週以降は本剤 40 mg を 2 週間隔で皮下投与することと設定した。また、効果不十分な場合は 80 mg への増量を可能と設定した。なお、局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（M04-688 試験）において、PASI の改善は本剤投与 8 週目に概ね定常状態に達していたこと（平成 21 年 10 月 5 日付けヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.8 mL 審査報告書参照）等から、初回投与 8 週以降は 80 mg への増量を可能と設定した。

- 有効性評価項目及び評価期間について

GPPを対象とした臨床試験において、有効性の評価項目に関するコンセンサスは得られていないが、日常診療において患者の状態の評価に広く用いられている膿疱性乾癬（汎発型）診療ガイドライン2014年度版の重症度判定基準に基づき、GPPの典型的な皮膚病変である、紅斑、膿疱を伴う紅斑及び浮腫の面積の変化を評価することとした。さらに、本剤による治療の最終目標は皮膚症状の改善及び寛解状態の維持と考え、「寛解」又は「改善」（臨床的改善、10. その他の項参照）を達成した被験者の割合を主要評価項目として設定した。また、重症度判定基準の皮膚症状及び全身症状・検査所見に関する個々の項目、PASI 及び被験者のQOLを副次評価項目として評価を行う計画とした。

⁴⁾ 本薬と同様の TNF 阻害薬であり、試験開始時、インフリキシマブのみが膿疱性乾癬の効能・効果で承認されていた生物製剤であった。

⁵⁾ 全ての生物製剤、トファシチニブ、光線療法及び顆粒球吸着除去療法は併用禁止とされた。

主要評価項目の評価時期については、GPPが慢性炎症性疾患であることから、十分な治療効果を確認できるよう、本剤の尋常性乾癬における主要評価の判定時期も踏まえ、投与16週時と設定した。また、GPPは寛解と増悪を繰り返す病態であることから、本剤の長期投与時における有効性の推移及び安全性を検討するため、評価期間は52週間と設定した。

機構は、以下のように考える。

GPPの国内患者数は極めて限られていることから、臨床試験の実施可能性の観点からM14-193試験を非盲検非対照試験として計画・実施したことは理解できる。また、乾癬は病型によらず、全身性の炎症を共通の特徴とする疾患であることを踏まえ、類似疾患である尋常性乾癬の承認用法・用量を参考として用法・用量を設定したことは許容可能である。加えて、日常診療において患者の皮膚症状の評価に用いられている皮膚症状スコアに基づき主要評価項目を設定することも理解できる。ただし、GPPにおける薬効評価は皮膚症状のみでなく全身症状・検査所見に対する評価も重要であることから、本剤の有効性については、皮膚症状に加え全身症状・検査所見による評価も含めた重症度スコアや個別の臨床症状に対する評価項目の結果等も考慮し、総合的に評価する審査方針とすることが適切である。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 本剤の有効性について

申請者は、GPPに対する本剤の有効性について、以下のように説明している。

M14-193試験における主な有効性評価項目の結果は表5のとおりであった。有効性の主要評価項目である投与16週時の臨床的改善達成率は70%（7/10例）であり、副次評価項目である投与52週時の臨床的改善達成率は50%（5/10例）であった。

投与52週時までの重症度判定基準における皮膚症状に関する評価項目（紅斑面積、膿疱を伴う紅斑面積、浮腫の面積）、全身症状・検査所見の評価項目（発熱、白血球数、CRP、血清アルブミン）及びその合計スコアである重症度スコアについて、本剤投与による改善傾向が認められ、投与52週時まで改善が概ね維持された。また、PASI、DLQI及びSF-36についても同様の傾向が認められた。

表5 主な有効性評価の結果 (FAS、OC^{a)})

評価項目	ベース ライン (10 例)	投与 2 週時 (10 例)	投与 4 週時 (10 例)	投与 8 週時 (10 例)	投与 12 週時 (8 例)	投与 16 週時 (8 例)	投与 24 週時 (8 例)	投与 36 週時 (6 例)	投与 52 週時 (5 例)
臨床的改善達成率 (主要評価項目)	—	50 (5/10) [18.7, 81.3]	60 (6/10) [26.2, 87.8]	60 (6/10) [26.2, 87.8]	50 (5/10) [18.7, 81.3]	70 (7/10) [34.8, 93.3]	60 (6/10) [26.2, 87.8]	60 (6/10) [26.2, 87.8]	50 (5/10) [18.7, 81.3]
重症度スコア	7.5 —	4.6 −2.9±2.1	3.7 −3.8±2.2	4.3 −3.2±2.6	4.6 −3.1±2.9	3.1 −4.6±1.9	4.0 −3.8±3.2	2.2 −5.5±2.1	1.6 −6.0±2.6
内 訳	皮膚症状 スコア	5.5 —	3.6 −1.9±1.7	3.1 −2.4±1.7	3.2 −2.3±1.5	3.4 −2.3±2.0	2.5 −3.1±1.4	3.0 −2.6±1.9	1.7 −3.8±1.5
	項目別								
	紅斑面積 (%)	56.1 —	39.1 −17.0± 20.1	34.5 −21.6± 22.8	36.4 −19.7± 26.6	37.8 −23.0± 26.3	26.1 −34.6± 27.3	33.1 −27.6± 29.5	14.8 −48.3± 27.7
	膿疱を伴う 紅斑面積 (%)	13.7 —	4.4 −9.3±9.0	2.0 −11.7± 9.0	5.4 −8.3± 11.4	5.0 −8.3± 14.6	1.5 −11.8± 10.7	6.1 −7.1± 16.8	0.0 −13.3± 12.4
	浮腫面積 (%)	17.7 —	8.6 −9.1±9.5	4.9 −12.8± 11.3	5.3 −12.4± 17.3	13.6 −6.3± 32.0	4.5 −15.4± 17.3	5.9 −14.0± 17.7	1.8 −21.2± 14.7
	全身症状・ 検査所見スコア	2.0 —	1.0 −1.0±1.1	0.6 −1.4±1.0	1.1 −0.9±1.5	1.3 −0.9±1.3	0.6 −1.5±1.2	1.0 −1.1±1.6	0.5 −1.7±1.2
	項目別								
	発熱 (°C)	36.6 —	36.4 −0.3±0.7	36.1 −0.5±0.5	36.3 −0.3±0.5	36.4 −0.1±0.6	36.2 −0.3±0.5	36.0 −0.5±1.0	36.1 −0.3±0.9
	白血球数 (×10 ³ /μL)	9.4 —	8.1 −1.2±2.0	7.6 −1.8±2.6	8.5 −0.8±3.1	8.3 −1.7±2.9	7.4 −2.6±3.0	8.8 −1.2±4.4	7.6 −2.6±3.2
	CRP (mg/dL)	2.3 —	0.8 −1.5±4.1	0.7 −1.6±4.1	1.9 −0.3±6.0	1.0 −1.7±4.8	0.2 −2.5±4.1	1.2 −1.5±5.6	0.7 −2.7±5.0
	血清 アルブミン (g/dL)	4.2 —	4.2 0.0±0.3	4.3 0.1±0.4	4.2 0.1±0.4	3.9 −0.2±0.6	4.1 −0.0±0.4	4.1 −0.0±0.3	4.1 −0.1±0.5
PASI	28.3 —	15.4 −12.9± 12.8	10.8 −17.4± 14.7	13.4 −14.9± 17.6	16.0 −14.3± 20.0	11.2 −19.1± 17.3	13.5 −16.8± 19.6	3.8 −28.1± 17.7	6.1 −26.7± 22.2
DLQI	10.8 —			6.6 −4.2±6.6		4.0 −6.6±5.3	5.9 −4.8±7.6	3.8 −6.5±5.7	2.8 −8.0±7.2
SF-36 (身体的健康 ^{b)})	36.0 —			40.7 4.7±19.1		43.2 9.2±17.5	42.3 8.2±15.9	42.9 4.9±23.4	50.5 12.0±21.4
SF-36 (精神的健康 ^{b)})	43.8 —			44.5 0.6±8.7		44.7 0.9±8.0	45.8 2.0±8.3	46.4 1.6±18.3	48.4 6.4±7.8

上段：平均値、下段：ベースラインからの変化量の平均値±標準偏差、臨床的改善度のみ%（例数）[95%CI]

a) 臨床的改善達成率のみ NRI、b) 要約スコア

インフリキシマブの使用歴ありの被験者 3 例は、いずれも試験期間中に本剤投与が中止された（理由：効果不十分 2 例、有害事象〔膿疱性乾癬の悪化〕1 例）が、投与 16 週時には 3 例中 2 例が臨床的改善を達成し、本剤投与後に改善傾向が認められた。

GPP には尋常性乾癬と同様の局面型皮疹を伴うものと伴わないものがあり、後者では多くの場合、*IL36RN* 遺伝子に変異が認められることが報告されている（日本臨床 別冊免疫症候群 III 2016; 811-14）。M14-193 試験では当該遺伝子変異の解析は実施していないが、局面型皮疹を伴う病型と伴わない病型の分類として、「乾癬」又は「尋常性乾癬」の病歴の有無別での解析を実施した。投与 16 週時の臨床的改善を達成した被験者は、「乾癬」又は「尋常性乾癬」の病歴ありの被験者では 5 例中 3 例、病歴なしの被験者では 5 例中 4 例であり、明らかな差異は認められなかった。また、本剤投与開始時に免疫抑制剤等の全身療法を併用していた被験者は 7 例であり、内訳はシクロスポリン 2 例、メトトレキサート 1 例、メトトレキサート／経口ステロイド 1 例及びエトレチナート 3 例であった。シクロスポリン及び経口ステロイドは規定に従って漸減中止され、1 例でエトレチナートの中止が可能であった。全身療法を併用した被験者 7 例の投与 16 週時及び投与 52 週時の臨床的改善を達成した被験者は、いずれも 4 例であった。

以上より、本剤の GPP に対する一定の有効性は認められたと考える。

機構は、以下のように考える。

国内試験における評価例数（10 例）の成績から本剤の GPP に対する有効性について、確定的な評価をすることには限界があるが、本剤投与開始後に多くの被験者で皮膚症状スコアをはじめとする多くの有効性評価項目で改善傾向が認められた。また、効果不十分による投与中止が一部の被験者に認められたが、増悪・寛解を繰り返す疾患である GPP において、改善傾向が認められた被験者の多くは投与 52 週時まで概ね改善傾向が維持された。これらに加えて、全身療法の併用や乾癬の病歴の有無、治療薬の使用歴等、本剤の有効性に影響する明確な因子も認められなかったこと等を踏まえると、本剤の既存治療で効果不十分な GPP に対する一定の有効性は期待できると判断した。

7.R.2.2 増量時の有効性について

申請者は、本剤 40 mg 投与で効果不十分な場合に、本剤 80 mg に増量したときの有効性について、以下のように説明している。

M14-193 試験では、初回投与 8 週以降に効果不十分な場合、本剤 80 mg に増量可能と設定した。増量した被験者は 10 例中 5 例で、増量時期は投与 8 週時（2 例）、12 週時（1 例）、14 週時（1 例）及び 28 週時（1 例）であった。増量した被験者のうち、臨床的改善を達成した被験者は、投与 16 週時に 4 例⁶⁾ 中 3 例、投与 52 週時に 5 例中 1 例であり、本剤 40 mg 投与で効果不十分な患者において、本剤 80 mg の増量時の有効性が認められたと考える。

機構は、国内試験の本剤 80 mg 増量例 5 例の成績から GPP における本剤の用量の適切性について、十分な検討を行うことは困難であるが、増量後に一定の臨床症状の改善傾向が認められたことから、尋常性乾癬と同様に、本剤 40 mg 投与で効果不十分な場合に、80 mg に増量することにより一定の有効性は期待できると考える。ただし、増量した 5 例のうち 3 例が効果不十分で本剤投与の中止に至っており、そのうち 2 例は増量後に改善したが、効果が維持されなかったことから、改善が認められない場合や症状の明らかな悪化が認められた場合には、速やかに本剤の投与を中止するよう注意喚起する必要があると考える。

7.R.3 安全性について

申請者は、M14-193 試験、並びに局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした国内試験（M04-688 試験及び M04-702 試験〔2008 年 12 月 31 日カットオフ〕）及び海外試験（M02-528 試験、M03-656 試験、M04-716 試験、M02-529 試験、M03-658 試験、M02-538 試験及び M03-596 試験）の成績に基づき、GPP に対する本剤の安全性について、以下のように説明している。

M14-193 試験、並びに局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした国内試験（2 試験併合）及び海外試験（7 試験併合）における本剤の安全性の概要は、表 6 のとおりであった。

⁶⁾ 投与 14 週時までに増量した被験者。

表 6 乾癬患者における有害事象の発現状況

	GPP	局面型皮疹を有する乾癬	
	M14-193 試験 (10 例)	国内 2 試験併合 (163 例)	海外 7 試験併合 (1,696 例)
総曝露期間 (人・年)	6.9	349.1	4,185.2
有害事象	9 (90) 741.3	160 (98.2) 652.2	1,550 (91.4) 250.8
重篤な有害事象	3 (30) 87.2	21 (12.9) 8.6	214 (12.6) 7.5
死亡	0 —	0 —	9 (0.5) —
中止に至った有害事象	2 (20) 29.1	25 (15.3) 10.3	160 (9.4) 4.9
副作用	3 (30) 58.1	123 (75.5) 151.8	720 (42.5) 45.9
感染症	7 (70) 188.9	128 (78.5) 136.4	1,151 (67.9) 75.6
重篤な感染症	2 (20) 29.1	5 (3.1) 1.4	49 (2.9) 1.5
日和見感染症 ^{a)}	0	0	1 (<0.1) <0.1
結核	0	1 (0.6) 0.3	8 (0.5) 0.2
注射部位反応	0	34 (20.9) 16.9	177 (10.4) 8.2
アレルギー反応 ^{b)}	0	26 (16.0) 9.5	91 (5.4) 2.9
ループス様反応 又は SLE	0	1 (0.6) 0.3	1 (<0.1) <0.1
脱髄疾患	0	0	1 (<0.1) <0.1
悪性腫瘍	0	1 (0.6) 0.3	59 (3.5) 1.5
うっ血性心不全	1 (10) 29.1	1 (0.6) 0.3	7 (0.4) 0.2
肝不全及びその他の 肝臓関連事象	1 (10) 14.5	9 (5.5) 4.6	13 (0.8) 0.3
血液障害 ^{c)}	0	1 (0.6) 0.3	25 (1.5) 0.7
乾癬の悪化 又は新規発現	2 (20) 29.1	10 (6.1) 2.9	74 (4.4) 2.0

上段：例数 (%) 下段：総曝露期間で調整した 100 人・年あたりの発現件数

a) 口腔カンジダ症及び結核を除く

b) 血管浮腫及びアナフィラキシーを含む

c) 汎血球減少症を含む

M14-193 試験の評価例数は限られているが、本剤の GPP 患者における安全性プロファイルは、局面型皮疹を有する乾癬患者と比較して明確な相違は認められず、GPP に特有の安全性上の懸念も認められなかった。既承認の効能・効果において認められた本剤の主要なリスクのうち、M14-193 試験では、感染症、うっ血性心不全、乾癬の悪化又は新規発現、肝臓関連事象が認められたが、多くの事象は軽度又は中等度であった。また、増量した被験者における安全性に関しては、増量していない被験者では 5 例中 5 例に有害事象が発現したのに対し、増量を実施した被験者では 5 例中 4 例に有害事象が発現しており、大きな違いはなく、増量後に特徴的な有害事象の発現も認められなかった。

本剤投与により感染症の発現又は増悪の可能性があることから、M14-193 試験では中等症又は重症の感染症を有する被験者を除外し、重篤な感染症を発現した場合は本剤投与を中止した。M14-193 試験では効果不十分による本剤投与中止例で感染症の発現が影響したと考えられる症例は認められなかったが、感染症に伴って GPP が発症又は増悪するとの報告があること（日本臨床 別冊免疫症候群 III 2016; 811-14、西日本皮膚科 1998; 60: 393）から、既承認の効能・効果と同様、GPP においても重篤な感染症を有す

る患者は本剤投与を避け、重篤な感染症が発現した場合は、本剤の投与を中止し、適切な治療を行う旨の注意喚起を徹底する必要があると考える。

以上より、これまでの注意喚起を継続することで、GPP における本剤のリスクは管理可能と考える。

機構は、以下のように考える。

GPP 患者における本剤の安全性について、既承認の効能・効果における有害事象の発現状況と比較して新たな懸念は示唆されていない。ただし、国内試験における評価例数は極めて限られており、本剤投与により重篤な感染症等の発現の可能性があることから、既承認の尋常性乾癬等と同様の安全対策を実施し、本剤の投与に際しては既知の副作用の発現に注意するとともに、GPP 患者に特有の新たな有害事象が発現していないか、患者の状態を注意深く観察することが必要である。

7.R.4 効能・効果について

機構は、提出された資料、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項における検討から、既存治療で効果不十分な GPP 患者を対象とした国内試験において有効性及び安全性が確認され、これらの患者に対する治療選択肢の一つと位置付けることは可能と判断した。以上より、本剤の効能・効果を、申請のとおり「既存治療で効果不十分な下記疾患 膿疱性乾癬」と設定することは可能と考える。

7.R.5 用法・用量について

機構は、以下のように考える。

国内試験における評価例数（10 例）の成績から GPP における用量の適切性について十分な検討は困難であるが、提出された資料、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項における検討から、国内試験において GPP 患者に本剤 40 mg の 2 週間隔投与及び効果不十分例な場合に本剤 80 mg 投与の一定の有効性が期待でき、安全性上の新たな懸念も認められていない。したがって、本剤の膿疱性乾癬に対する用法・用量を、申請のとおり「通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 80 mg を皮下注射し、以後 2 週に 1 回、40 mg を皮下注射する。なお、効果不十分な場合には 1 回 80 mg まで増量できる。」と設定することは可能である。また、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項において、本剤の投与 16 週以内に治療反応が得られない場合及び本剤の増量を行っても効果が得られない場合は治療計画の継続を再考する旨を注意喚起する必要がある。

7.R.6 本剤と既存の生物製剤との比較及び臨床的位置付けについて

申請者は、GPP に対して使用される既承認の生物製剤と比較した本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

日本皮膚科学会の膿疱性乾癬（汎発型）診療ガイドライン 2014 年版では GPP の治療について、生命を脅かす急性期の治療（心・循環系・呼吸不全に対する治療）、皮膚の疾患管理（皮膚症状に対する治療）及び関節への治療（関節症状に対する治療）に大別し、比較的症状が安定した状態では、皮膚の疾患管理が重要とされている。本邦では、皮膚の疾患管理に対する全身療法としてエトレチナート、シクロスポリン、インフリキシマブ等が使用されている。

本剤の国内試験成績は、既承認の生物製剤であるインフリキシマブ（J Dermatol 2011; 38: 321-34）、セク

キヌマブ（J Dermatol 2016; 43: 1011-7）、イキセキズマブ（J Eur Acad Dermatol Venereol 2015; 29: 1148-55 及び J Dermatol 2017; 44: 355-62）及びプロダルマブ（Br J Dermatol 2017; 176: 741-51）の国内臨床試験に関する報告内容と有効性及び安全性に著しい違いは認められず、本剤は既承認の生物製剤と同様に、GPP 治療の新たな選択肢の一つになると考える。

機構は、現時点までに得られている本剤の有効性及び安全性プロファイルを踏まえると、本剤は GPP に対して使用される既承認の生物製剤と同様の位置付けの薬剤となるものと考えている。

7.R.7 自己投与について

申請者は、GPP 患者における本剤の自己投与時の有効性及び安全性について、以下のように説明している。

M14-193 試験では、10 例中 6 例の被験者で自己投与が行われ、投与 16 週時の臨床的改善を達成した被験者数は、自己投与例で 6 例中 4 例、非自己投与例で 4 例中 3 例であり、自己投与による有効性への明らかな影響は認められなかった。また、有害事象は自己投与例で 6 例中 5 例、非自己投与例で 4 例全例に発現が認められ、自己投与実施の有無による明らかな違いは認められなかった。

以上より、日本人 GPP 患者に本剤を自己投与したときの有効性及び安全性について特段の問題はないと考える。

機構は、以下のように考える。

現時点では GPP 患者における自己投与に特段の問題は示唆されていないが、既承認疾患に対する本剤投与の場合と同様に、自己投与に関しては、医師がその妥当性を慎重に検討し、患者に対して十分な教育訓練を実施した上で、患者が本剤投与によるリスクと対処法を理解し、患者自身が確実に投与できると確認された場合にのみ実施することが適切である。また、自己投与開始後、感染症等の本剤の副作用が疑われる場合や、自己投与の継続が困難な状況となった場合は、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察する等の適切な処置を行うよう注意喚起するとともに、患者向け資材の作成等の安全対策を実施する必要がある。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部

の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

実施医療機関

- ・治験実施計画書からの逸脱（治験薬の投与中断に係る規定の不遵守）

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の既存治療で効果不十分な膿疱性乾癬に対して一定の有効性は期待でき、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は既存治療で効果不十分な膿疱性乾癬に対し、新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

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

10. その他

本品目の臨床試験における有効性評価項目の定義は、以下のとおりである。

項目	定義
皮膚症状スコア	日本皮膚科学会の膿疱性乾癬（汎発型）診療ガイドライン 2014 年度版における重症度判定で用いられ、皮膚症状の各項目（紅斑面積、膿疱を伴う紅斑面積、浮腫の面積）をそれぞれ 0（なし）、1（軽度）、2（中等度）及び 3（高度）の 4 段階で評価し、合計したスコア（0～9）。
全身症状・検査所見スコア	日本皮膚科学会の膿疱性乾癬（汎発型）診療ガイドライン 2014 年度版における重症度判定で用いられ、全身症状・検査所見の各項目（発熱、白血球数、CRP、血清アルブミン）をそれぞれ 0、1、2 の 3 段階で評価し、合計したスコア（0～8）。
重症度スコア	皮膚症状スコアと全身症状・検査所見スコアの合計（0～17）。
臨床的改善達成率	皮膚症状スコアのベースラインからの変化量に基づき、寛解、改善、軽度改善、不変、悪化の 5 段階で評価し（下記別表参照）、寛解及び改善を達成した被験者の割合。
DLQI	皮膚疾患の生活への影響に関する質問により評価したスコア。スコア範囲は 0～30 点、スコアが高いほど QOL の低下を示す。
PASI	身体を頭部、体幹、上肢、下肢の 4 部位に区分し、それぞれについて紅斑、浸潤及び落屑の症状を 0（なし）、1（軽度）、2（中等度）、3（高度）又は 4（きわめて高度）の 5 段階で評価し合計した症状スコアに、各部位における病変面積の割合及び各部位の体表面積における占有割合を乗じたスコア（最小値 0.0、最大値 72.0）。
SF-36	全般的な健康に関する質問により評価したスコア。身体的健康及び精神的健康に関する要約スコアは、スコア範囲 0～100 点、スコアが高いほど健康状態が良いことを示す。

別表 臨床的改善の定義

		皮膚症状スコアのベースラインからの変化量					
		スコアが 0	3 以上減少	2 減少	1 減少	変化なし	増加
ベースラインの 皮膚症状スコア	4～9	寛解	改善	改善	軽度改善	不変	悪化
	3	寛解	寛解	改善	改善	不変	悪化

以上

審査報告 (2)

平成 30 年 2 月 7 日

申請品目

- [販 売 名] ①ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.8 mL、②同皮下注 40 mg シリンジ 0.4 mL、③同皮下注 40 mg ペン 0.4 mL、④同皮下注 80 mg シリンジ 0.8 mL、⑤同皮下注 80 mg ペン 0.8 mL
- [一 般 名] アダリムマブ（遺伝子組換え）
- [申 請 者] アッヴィ合同会社
- [申請年月日] ①②④平成 29 年 4 月 25 日、③⑤平成 30 年 1 月 17 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

なお、ヒュミラ皮下注 40 mg ペン 0.4 mL 及び同皮下注 80 mg ペン 0.8 mL は、既承認効能・効果に対する剤形追加に係る医薬品として 2017 年 7 月 28 日及び同年 12 月 19 日に承認されたことに伴い、2018 年 1 月 17 日に「既存治療で効果不十分な膿疱性乾癬」の効能・効果を追加する製造販売承認事項一部変更承認申請が別途行われた。

1.1 有効性、安全性、効能・効果及び用法・用量について

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

- ・膿疱性乾癬は乾癬の中でも重症度の高い病型であり、重大な転帰を辿る可能性もある疾患であることから、本剤投与中は感染症等に対する安全対策を徹底し、慎重な患者管理を行うことが重要である。

機構は、審査報告 (1) における検討及び専門協議における議論を踏まえ、膿疱性乾癬に対しても、本剤の適正使用及び安全対策を講ずるよう申請者に指示し、申請者は医療関係者向け資材で情報提供する等、適切に対応する旨を回答した。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果]

既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬、~~膿疱性乾癬~~、関節症性乾癬、膿疱性乾癬

(下線部追加、取消線部削除、他の既承認効能・効果については記載を省略する。)

[用法・用量]

尋常性乾癬、~~膿疱性乾癬~~、関節症性乾癬、膿疱性乾癬

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

(下線部追加、取消線部削除、他の既承認用法・用量については記載を省略する。)

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
CI	Confidence interval	信頼区間
CRP	C-reactive protein	C 反応性タンパク
DLQI	Dermatology life quality index	－
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
GPP	Generalized pustular psoriasis	汎発型膿疱性乾癬
IL	Interleukin	インターロイキン
NRI	Non-responder imputation	ノンレスポonder補完法
PASI	Psoriasis area and severity index	乾癬面積重症度指標
QOL	Quality of life	クオリティ・オブ・ライフ
SF-36	36-item short-form health survey	－
SLE	Systemic lupus erythematosus	全身性エリテマトーデス
TNF	Tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
イキシセキズマブ	－	イキシセキズマブ（遺伝子組換え）
インフリキシマブ	－	インフリキシマブ（遺伝子組換え）
セクキヌマブ	－	セクキヌマブ（遺伝子組換え）
プロダルマブ	－	プロダルマブ（遺伝子組換え）
機構	－	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
本薬	－	アダリムマブ（遺伝子組換え）
本剤	－	ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.8 mL、 同皮下注 40 mg シリンジ 0.4 mL、同皮下注 80 mg シリンジ 0.8 mL、同皮下注 40 mg ペ ン 0.4 mL、同皮下注 80 mg ペン 0.8 mL