

審査報告書

令和2年4月6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 0.4 mL、②同皮下注 80 mg シリンジ 0.8 mL
③同皮下注 40 mg ペン 0.4 mL、④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] 令和元年10月24日
- [剤形・含量] ①③1 シリンジ中にアダリムマブ（遺伝子組換え）40 mg を含有する注射剤
②④1 シリンジ中にアダリムマブ（遺伝子組換え）80 mg を含有する注射剤
- [申請区分] 医療用医薬品（6）新用量医薬品
- [特記事項] 希少疾病用医薬品（指定番号：（29薬）第403号、平成29年9月29日付け薬生薬審発0929第1号）
- [審査担当部] 新薬審査第四部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の化膿性汗腺炎に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、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]

化膿性汗腺炎

（変更なし、他の既承認効能・効果については記載を省略する。）

[用法及び用量]

化膿性汗腺炎

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

（下線部追加、他の既承認用法・用量については記載を省略する。）

審査報告 (1)

令和2年3月17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 0.4 mL、②同皮下注 80 mg シリンジ 0.8 mL
③同皮下注 40 mg ペン 0.4 mL、④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] アヅヴィ合同会社

[申請年月日] 令和元年10月24日

[剤形・含量] ①③1 シリンジ中にアダリムマブ (遺伝子組換え) 40 mg を含有する注射剤
②④1 シリンジ中にアダリムマブ (遺伝子組換え) 80 mg を含有する注射剤

[申請時の効能・効果]

化膿性汗腺炎

(変更なし、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]

化膿性汗腺炎

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

(下線部追加、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.....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	2
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.....	2
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.....	2
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	2
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.....	2
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.....	10
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価.....	10
10. その他.....	11

[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 0.4 mL、同皮下注 80 mg シリンジ 0.8 mL、同皮下注 40 mg ペン 0.4mL、同皮下注 80 mg ペン 0.8 mL」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、化膿性汗腺炎（HS）等に関する効能・効果で承認されている。2019 年 2 月に承認された HS に対する用法・用量は「通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 160 mg を、初回投与 2 週間後に 80 mg を皮下注射する。初回投与 4 週間後以降は、40 mg を毎週 1 回、皮下注射する。」である。

今般、本剤の HS 治療における利便性向上を目的に、HS 患者対象の国内臨床試験（M15-573 試験）について、当該試験実施中の 2018 年 10 月～2019 年 1 月に行った同意取得により、同意が得られた被験者に対して本剤 80 mg の 2 週間隔（80 mg Q2W）投与に用法・用量を変更し、変更後の用法・用量における臨床試験成績等に基づき、本剤 40 mg 週 1 回（40 mg QW）投与に、本剤 80 mg Q2W 投与の用法・用量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。

HS に対して本剤は 89 の国又は地域で承認されており、本申請と同様の 80 mg Q2W 投与を含む用法・用量では、2018 年 4 月に欧州で承認され、2020 年 3 月までに 63 の国又は地域で承認されている。

なお、本薬は 2017 年 9 月に、「化膿性汗腺炎」を予定される効能・効果として希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号：（29 薬）第 403 号、平成 29 年 9 月 29 日付け薬生薬審発 0929 第 1 号）。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「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

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

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

血清中本薬濃度（定量下限：30 ng/mL）は電気化学発光免疫測定法により、血清中 ADA（定量下限：10 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 μ g/mL として扱うこととされた。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、国内試験（M15-573 試験〔CTD 5.3.5.2-1〕）、PPK-PD 解析〔CTD 5.3.3.2-1〕等の成績が提出された。

6.2.1 国内試験（CTD 5.3.5.2-1：M15-573 試験〔2016年9月～2019年4月〕）

中等症から重症の HS 患者を対象とした国内試験（7.1.1 参照）において、本剤を初回に 160 mg、投与 2 週時に 80 mg、投与 4 週時以降は 40 mg を QW で反復皮下投与したときの血清中本薬トラフ濃度の推移は表 1 のとおりであった。また、投与 52 週時以降に本剤 80 mg Q2W 投与へ変更した被験者（80 mg Q2W 変更例）における 80 mg Q2W 投与期間の血清中本薬トラフ濃度の推移は、表 2 のとおりであった。

ADA の発現は 2 例（いずれも投与 24 週時までに発現）に認められ、うち 1 例で投与 77 週時から 80 mg Q2W 投与が実施された。当該被験者は投与 24 週時に ADA 陽性、投与 36 週時に ADA 陰性となり、血清中本薬濃度は投与 16、20 及び 24 週時は 0 µg/mL であったが、投与 52 週時は 2.0 µg/mL、80 mg Q2W 投与期間中は 5.1～7.3 µg/mL であった。また、当該被験者は投与 12 週時以降、80 mg Q2W 投与期間も含め有効性評価項目である HiSCR を達成し、有害事象は 4 件（40 mg QW 投与期間：インフルエンザ、歯周炎、歯牙破折、80 mg Q2W 投与期間：体重増加）認められた。

表 1 本剤 40 mg QW 投与時の日本人 HS 患者の血清中本薬トラフ濃度推移（µg/mL）

	投与 2 週時	投与 4 週時	投与 8 週時	投与 12 週時	投与 16 週時	投与 20 週時	投与 24 週時	投与 36 週時	投与 52 週時
全体集団	12.7±4.4 (15)	11.8±8.0 (15)	13.5±9.4 (15)	16.6±10.7 (15)	17.2±10.9 (14)	17.8±12.0 (14)	18.3±12.5 (14)	18.3±11.3 (14)	16.4±12.1 (14)
80 mg Q2W 変更例	12.5±4.3 (6)	10.4±9.3 (6)	11.3±10.7 (6)	15.4±11.7 (6)	14.9±11.2 (6)	15.1±13.6 (6)	14.8±13.4 (6)	16.7±12.2 (6)	14.1±13.1 (6)

平均値±標準偏差（例数）

表 2 本剤 80 mg Q2W 投与時の日本人 HS 患者の血清中本薬トラフ濃度推移（µg/mL）

	投与 0x 週時	投与 4x 週時	投与 12x 週時
80 mg Q2W 変更例	12.5±8.3 (6)	12.5±7.5 (6)	14.4±5.1 (6)

平均値±標準偏差（例数）

本剤 80 mg Q2W 投与変更時を投与 0x 週時とし、x が付された期間は本剤 80 mg の投与期間を示す。

6.2.2 PPK-PD 解析（CTD 5.3.3.2-1）

HS 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（M11-313 試験及び M11-810 試験）及び HS を含む複数の疾患を対象とした国内試験¹⁾から得られた血清中本薬濃度データ（883 例、6,181 測定点）を用いて、NONMEM（ver. 7.4.2）により PPK 解析が実施された。最終モデルは、見かけのクリアランス（CL/F）及び見かけの分布容積（V₂/F）の個人間変動として指数項を含む 1-コンパートメントモデル及び複合残差モデルで記述された。共変量の検討²⁾の結果、CL/F に対して ADA 発現の有無、体重、年齢及びベースライン時の CRP 値が、V₂/F に対して体重が共変量として選択された。日本人 HS 患者に本剤を初回に 160 mg、投与 2 週時に 80 mg、投与 4 週時以降は 40 mg QW 又は 80 mg Q2W で投与したときの血清中本薬濃度推移は図 1 のとおり、定常状態における血清中本薬濃度は表 3 のとおり推定された。

¹⁾ M15-573 試験（HS）、M02-575 試験（関節リウマチ）、M04-729/M06-837 試験（クローン病）、M04-688 試験（乾癬）、M11-509 試験（ベーチェット病）

²⁾ 共変量として、CL/F に対して ADA 発現の有無、体重、年齢、性別、ベースライン時の CRP 値、ベースライン時のアルブミン値、V₂/F に対して体重、年齢、性別、ベースライン時の CRP 値、ベースライン時のアルブミン値が検討された。

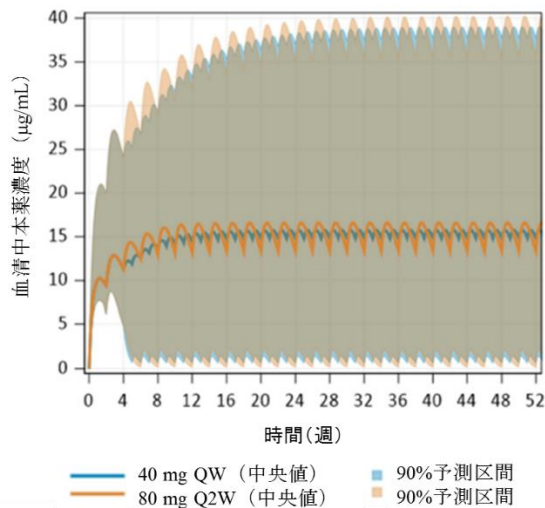


図1 本剤投与時に予測される日本人 HS 患者の血清中本薬濃度

表3 本剤投与時の定常状態における日本人 HS 患者の血清中本薬濃度推定値

用法・用量	C _{ave} [90%予測区間]	C _{max} [90%予測区間]	C _{trough} [90%予測区間]
160 mg/80 mg/40 mg QW	14.3 [1.05, 35.1]	15.7 [1.44, 38.3]	14.8 [0.68, 37.0]
160 mg/80 mg/80 mg Q2W	14.4 [1.06, 35.3]	16.6 [2.18, 39.6]	13.4 [0.21, 35.1]

HS 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（M11-313 試験及び M11-810 試験）及び国内試験（M15-573 試験）から得られた有効性データ（646 例）及び上述の PPK 解析の最終モデルに基づき推定された血清中本薬濃度データを用いて曝露量－反応解析が実施され、日本人 HS 患者に本剤を初回に 160 mg、投与 2 週時に 80 mg、投与 4 週時以降は 40 mg QW 又は 80 mg Q2W で投与したときの投与 12 週時の HiSCR 達成率はいずれも 73.3%と予測された。

HS 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（M10-467 試験）及び海外第Ⅲ相試験（M11-313 試験及び M11-810 試験）の血清中本薬濃度及び安全性データ（562 例）を用いて、曝露量－安全性解析が実施された。血清中本薬最高濃度の四分位別の有害事象発現割合を評価した結果、本薬の曝露量と有害事象、中止に至った有害事象、感染症の発現割合との間に明確な関連は認められなかった。

6.R 機構における審査の概略

申請者は、HS に対する既承認の用法・用量と申請用法・用量の薬物動態について、以下のように説明している。

表 1 及び表 2 に示す国内試験における被験者の血清中本薬トラフ濃度及び日本人 HS 患者に本剤を投与したときの推定血清中本薬濃度（図 1 及び表 3）は 40 mg QW 投与と 80 mg Q2W 投与でほぼ重なっていることから、日本人 HS 患者における 40 mg QW 投与後と 80 mg Q2W 投与後の血清中本薬濃度の推移は類似していると考ええる。また、80 mg Q2W 投与期間中に ADA 陽性例は認められず、本剤の有効性及び安全性に対する 80 mg Q2W 投与時の ADA 発現の影響について検討は困難であった。なお、40 mg QW 投与中に ADA が発現し、その後陰性となった 1 例で 80 mg Q2W 投与が実施されたが、当該被験者において新たな安全性上の懸念となる兆候は認められなかった。

機構は、以上の説明を了承し、本剤の用法・用量の適切性については、国内試験における 80 mg Q2W 投与例の有効性及び安全性の成績を踏まえて判断したいと考える。

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

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 4 に示す試験成績が提出された。

表 4 有効性及び安全性に関する主な臨床試験

実施地域	試験名	相	対象患者	被験者数	用法・用量（全て皮下投与）	主な評価項目
国内	M15-573	Ⅲ	HS患者	15 (80 mg Q2W投与例：6)	本剤40 mg QW ^{a)} (投与52週時以降、同意した被験者 では本剤80 mg Q2Wに変更)	有効性 安全性

a) 0週時に本剤160 mg、2週時に本剤80 mg、4週時以降は本剤40 mgを毎週投与

7.1 第Ⅲ相試験

7.1.1 HS患者を対象とした国内試験（CTD 5.3.5.2-1：M15-573試験〔2016年9月～2019年4月〕）

中等症から重症のHS患者³⁾（目標例数15例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。本試験の投与52週時までの成績はHSに対する効能・効果を追加する承認事項一部変更承認申請において評価済みであり（「平成31年1月21日付けヒュミラ皮下注40 mg シリンジ0.4 mLほか審査報告書」参照）、その後、本剤80 mg Q2W投与時における有効性及び安全性を検討するため、当該申請中の2018年9月及び2018年12月に80 mg Q2W投与に係る治験実施計画書の改訂が行われた。

用法・用量は、本剤160 mgを0週時に、本剤80 mgを2週時に皮下投与し、4週時以降は本剤40 mg QWで皮下投与すること⁴⁾とされ、投与52週時以降で、本剤80 mg Q2W投与に同意した被験者は当該用法・用量に変更された⁵⁾。また、同意した被験者では少なくとも12週間は本剤80 mg Q2W投与が実施された。

治験薬が1回以上投与され、かつ治験薬投与後の有効性評価が1回以上実施された15例全例がFASとされ、FASが有効性解析対象集団とされた。また、治験薬が1回以上投与された15例全例が安全性解析対象集団とされた。投与52週時以降に中止例は認められなかった。本試験を完了した14例⁶⁾のうち6例で本剤80 mg Q2W投与が実施された。

有効性について、80 mg Q2W変更例のHiSCR達成率の経時推移は表5のとおりであった。

表 5 本剤80 mg Q2W変更例におけるHiSCR達成率（FAS、OC）

投与0x週時	投与4x週時	投与12x週時	最終評価時 ^{a)}
66.7 (4/6)	66.7 (4/6)	66.7 (4/6)	66.7 (4/6)

%（例数）

本剤80 mg Q2W投与変更時を投与0x週時とし、xが付された期間は本剤80 mgの投与期間を示す。

a) 本剤80 mgの投与期間は、12週1例、14週2例、15週1例及び17週2例であった。

40 mg QW投与集団⁷⁾における有害事象は100%（15/15例）に認められ、主な事象は表6のとおりであった。

死亡は認められなかった。

³⁾ 主な選択基準：①HSと診断されている、②ベースラインの6カ月以上前に何らかのHS症状を有する、③解剖学的に異なる2カ所以上にHS病変が存在し、そのうち1カ所はHurley重症度分類がⅡ又はⅢである、④スクリーニング前の少なくとも2カ月間及びベースライン時にHSの症状が安定していると医師により判断されている、⑤ベースライン時のAN数が3以上、をいずれも満たす18歳以上のHS患者。

⁴⁾ 適切な指導を受けた後、自己投与が可能と判断された被験者では治験薬を自己投与することとされ、全例で自己投与が実施された。

⁵⁾ 医師により40 mg QW投与が最善であると判断された場合には40 mg QW投与への再変更も可能とされたが、80 mg Q2W投与を実施した6例の被験者に40 mg QW投与への再変更を実施した被験者は認められなかった。

⁶⁾ 投与52週時までに同意撤回による中止例が1例認められた。

⁷⁾ 80 mg Q2W変更例における40 mg QW投与期間を含む。

重篤な有害事象は、26.7% (4/15 例、子宮平滑筋腫、蜂巣炎、蜂巣炎/皮下組織膿瘍、深部静脈血栓症) に認められ、このうち蜂巣炎 2 例については治験薬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、6.7% (1/15 例、蜂巣炎) に認められた。

副作用は 46.7% (7/15 例) に認められた。

表 6 2 例以上に認められた有害事象 (40 mg QW 投与集団、安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (15例)	事象名	本剤群 (15例)
インフルエンザ	5 (33.3)	腫脹	2 (13.3)
上咽頭炎	5 (33.3)	蜂巣炎	2 (13.3)
歯周炎	4 (26.7)	歯髄炎	2 (13.3)
便秘	2 (13.3)	皮下組織膿瘍	2 (13.3)
齲蝕	2 (13.3)	背部痛	2 (13.3)
下痢	2 (13.3)	頭痛	2 (13.3)
歯痛	2 (13.3)	湿疹	2 (13.3)
発熱	2 (13.3)	そう痒症	2 (13.3)

例数 (%)

80 mg Q2W 投与集団⁸⁾における有害事象は 66.7% (4/6 例、上咽頭炎、インフルエンザ、体重増加、間質性肺疾患各 1 例) に認められた。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、16.7% (1/6 例、間質性肺疾患) に認められ、治験薬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認められなかった。

副作用は 16.7% (1/6 例) に認められた。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

申請者は、日本人の HS 患者における本剤 80 mg Q2W 投与時の有効性について、以下のように説明している。

M15-573 試験の 40 mg QW 投与集団及び 80 mg Q2W 変更例における主な有効性評価項目の成績は表 7 及び表 8 のとおりであり、80 mg Q2W 変更例では、いずれの評価項目についても最終評価時まで本剤の有効性は維持され、また、その成績は 40 mg QW 投与集団における成績と同程度であった。以上から、80 mg Q2W 投与によっても 40 mg QW 投与と同等の有効性が示唆されていると考える。

表 7 本剤 40 mg QW 投与集団の主な有効性評価項目の成績 (FAS、OC)

	投与 12 週時	投与 52 週時	投与 64 週時	投与 76 週時	投与 88 週時	投与 100 週時	投与 112 週時	投与 124 週時
HiSCR 達成率	86.7 (13/15)	71.4 (10/14)	71.4 (10/14)	61.5 (8/13)	63.6 (7/11)	70.0 (7/10)	75.0 (3/4)	100 (1/1)
AN 数 ≤ 2 達成率	73.3 (11/15)	78.6 (11/14)	71.4 (10/14)	69.2 (9/13)	81.8 (9/11)	70.0 (7/10)	50.0 (2/4)	100 (1/1)
NRS30 達成率								
最悪の皮膚疼痛	66.7 (6/9)	62.5 (5/8)	62.5 (5/8)	50.0 (4/8)	87.5 (7/8)	62.5 (5/8)	75.0 (3/4)	100 (1/1)
平均的な皮膚疼痛	62.5 (5/8)	57.1 (4/7)	85.7 (6/7)	71.4 (5/7)	100 (7/7)	85.7 (6/7)	66.7 (2/3)	100 (1/1)
改訂 Sartorius スコア のベースラインからの 変化量	-61.6 ± 46.8 (14)	-81.6 ± 53.9 (14)	-86.4 ± 58.8 (14)	-84.8 ± 61.0 (13)	-90.1 ± 71.3 (11)	-92.0 ± 72.2 (10)	-102.3 ± 65.4 (4)	-61.0 (1)

% (例数) 又は平均値 ± 標準偏差 (例数)

⁸⁾ 80 mg Q2W 変更例における 80 mg Q2W 投与期間のみを含む (40 mg QW 投与期間を含まない)。

表 8 本剤 80 mg Q2W 変更例の主な有効性評価項目の成績 (FAS、OC)

	投与 0x 週時	投与 4x 週時	投与 12x 週時	最終評価時 ^{a)}
HiSCR 達成率	66.7 (4/6)	66.7 (4/6)	66.7 (4/6)	66.7 (4/6)
AN 数 ≤ 2 達成率	66.7 (4/6)	66.7 (4/6)	66.7 (4/6)	66.7 (4/6)
NRS30 達成率				
最悪の皮膚疼痛	50.0 (1/2)	50.0 (1/2)	50.0 (1/2)	50.0 (1/2)
平均的な皮膚疼痛	50.0 (1/2)	50.0 (1/2)	50.0 (1/2)	50.0 (1/2)
改訂 Sartorius スコアの ベースラインからの変化量	-105.3 ± 69.4 (6)	-110.2 ± 70.2 (6)	-113.2 ± 68.5 (6)	-113.2 ± 68.5 (6)

% (例数) 又は平均値 ± 標準偏差 (例数)

本剤 80 mg Q2W 投与変更時を投与 0x 週時とし、x が付された期間は本剤 80 mg の投与期間を示す。

a) 本剤 80 mg の投与期間は、12 週 1 例、14 週 2 例、15 週 1 例及び 17 週 2 例であった。

機構は以下のように考える。

M15-573 試験における 80 mg Q2W 投与例数 (6 例) は限られており、確定的な評価を実施することには限界があるが、いずれの有効性評価項目でも 40 mg QW 投与時に認められた有効性が、80 mg Q2W 投与変更後も維持されており、40 mg QW 投与時に得られた有効性は 80 mg Q2W 投与に変更しても維持可能と判断した。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.2 安全性について

申請者は、日本人の HS 患者における本剤 80 mg Q2W 投与時の安全性について、以下のように説明している。

M15-573 試験及び本剤の臨床試験のうち 40 mg QW 又は 80 mg Q2W 投与が投与群として設定された臨床試験⁹⁾(国内外プラセボ対照 11 試験併合集団)における本剤の安全性の概要は表 9 のとおりであり、本剤を日本人 HS 患者に 80 mg Q2W 投与した際に 40 mg QW 投与と比較して新たな安全性シグナルは認められず、また、HS を含む既承認疾患患者における本剤 80 mg Q2W 投与の安全性プロファイルについて、40 mg QW 投与の安全性プロファイルと明らかな違いは認められなかった。

⁹⁾ 関節リウマチ患者対象試験：DE007 試験、DE009 試験、DE011 試験、M02-575 試験、M04-705 試験、クローン病患者対象試験：M02-404 試験、乾癬患者対象試験：M02-528 試験、M04-688 試験、HS 患者対象試験：M10-467 試験、M11-313 試験及び M11-810 試験

表9 安全性の概要

	M15-573 試験 (HS 患者対象国内試験)			国内外プラセボ対照 11 試験併合集団				
	40 mg QW 投与集団	80 mg Q2W 投与集団	本剤投与例	日本人集団		全体集団		
				80 mg Q2W 群	プラセボ群	40 mg QW 群	80 mg Q2W 群	プラセボ群
例数	15	6	15	129	133	847	323	1,114
総曝露期間(人・年)	27.7	1.7	29.5	52.5	44.4	307.0	110.7	321.9
全有害事象	15 (100) 310.0	4 (66.7) 290.3	15 (100) 308.8	119 (92.2) 1,001.9	112 (84.2) 817.6	641 (75.7) 1,169.7	238 (73.7) 894.3	849 (76.2) 1,151.6
重篤な有害事象	4 (26.7) 18.0	1 (16.7) 58.1	5 (33.3) 20.4	10 (7.8) 30.5	10 (7.5) 27.0	56 (6.6) 24.1	19 (5.9) 26.2	93 (8.3) 37.0
中止に至った有害事象	1 (6.7) 3.6	0	1 (6.7) 3.4	8 (6.2) 21.0	10 (7.5) 27.0	31 (3.7) 13.0	15 (4.6) 16.3	64 (5.7) 22.1
副作用	7 (46.7) 57.7	1 (16.7) 58.1	8 (53.3) 57.7	87 (67.4) 386.7	47 (35.3) 153.2	344 (40.6) 305.5	160 (49.5) 346.0	379 (34.0) 252.3
死亡	0	0	0	1 (0.8) 1.9	0	1 (0.1) 0.3	1 (0.3) 0.9	1 (<0.1) 0.9
感染症	12 (80.0) 115.3	2 (33.3) 174.2	12 (80.0) 118.8	59 (45.7) 167.6	51 (38.3) 173.4	297 (35.1) 158.3	130 (40.2) 174.3	367 (32.9) 168.7
重篤な感染症	2 (13.3) 10.8	0	2 (13.3) 10.2	5 (3.9) 9.5	1 (0.8) 2.3	15 (1.8) 4.9	6 (1.9) 5.4	13 (1.2) 4.0
日和見感染症 ^{a)}	0	0	0	0	0	1 (0.1) 0.3	0	2 (0.2) 0.6
結核	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔カンジダ症	0	0	0	0	0	3 (0.4) 1.0	0	4 (0.4) 1.6
寄生虫感染	0	0	0	0	0	1 (0.1) 0.3	1 (0.3) 0.9	0
B 型肝炎再活性化	0	0	0	0	0	0	0	0
C 型肝炎 (SMQ)	0	0	0	0	0	1 (0.1) 0.3	0	1 (<0.1) 0.3
脱髄疾患 (SMQ)	0	0	0	0	0	0	0	0
ループス様反応 又は SLE (SMQ)	0	0	0	0	0	0	0	0
アレルギー反応 (SMQ) ^{b)}	0	0	0	10 (7.8) 19.0	0	31 (3.7) 13.0	13 (4.0) 12.6	21 (1.9) 7.1
注射部位反応	1 (6.7) 3.6	0	1 (6.7) 3.4	34 (26.4) 95.2	5 (3.8) 15.8	101 (11.9) 77.9	58 (18.0) 98.5	42 (3.8) 24.2
間質性肺炎 (PT)	0	1 (16.7) 58.1	1 (6.7) 3.4	0	1 (0.8) 2.3	0	0	1 (<0.1) 0.3
血液障害 (SMQ) ^{c)}	1 (6.7) 3.6	0	1 (6.7) 3.4	1 (0.8) 1.9	2 (1.5) 6.8	14 (1.7) 4.6	3 (0.9) 4.5	18 (1.6) 6.5
肝不全及びその他の 肝臓関連事象 (SMQ)	0	0	0	3 (2.3) 5.7	0	1 (0.1) 0.3	3 (0.9) 2.7	1 (<0.1) 0.3
悪性腫瘍 (SMQ)	0	0	0	0	2 (1.5) 6.8	3 (0.4) 1.0	2 (0.6) 1.8	5 (0.4) 1.9
心筋梗塞 (SMQ)	0	0	0	0	0	0	0	0
脳血管発作 (SMQ)	0	0	0	1 (0.8) 1.9	1 (0.8) 2.3	0	2 (0.6) 1.8	1 (<0.1) 0.3
うっ血性心不全 (SMQ)	0	0	0	1 (0.8) 1.9	0	0	1 (0.3) 0.9	2 (0.2) 0.6
乾癬の悪化又は 新規発現	0	0	0	1 (0.8) 1.9	7 (5.3) 15.8	8 (0.9) 2.9	2 (0.6) 1.8	15 (1.3) 4.7
サルコイドーシス	0	0	0	0	0	0	0	0

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

定義を記載していない事象は、申請者が作成した MedDRA 検索式に基づく事象を示す。

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

本剤の製造販売後の安全性情報について、現在実施中の HS 患者を対象とした特定使用成績調査での調査票固定例 29 例 (2019 年 12 月 31 日時点) において副作用は 3 例 (よう、肝機能異常/背部痛、注射部位紅斑) に認められたが、いずれも非重篤な事象であった。また、HS に対する本剤投与例における自発報告 (2019 年 12 月 31 日まで) により収集された副作用は 19 例 43 件あり、重篤な副作用は 3 例 (入院、掌蹠膿疱症/耳下腺腫大、膿疱性乾癬) に認められ、非重篤な副作用のうち 2 件以上発現した事象は

下痢、注射部位紅斑各 4 件、倦怠感、化膿性分泌物、食欲減退各 2 件であった。以上より、現時点での製造販売後データから新たな安全性上の懸念は認められていない。

以上より、HS 患者に対する 80 mg Q2W 投与時の安全性プロファイルは 40 mg QW 投与時と同様であり、80 mg Q2W 投与による新たな安全性上の懸念は認められていないと考える。

機構は、以下のように考える。

HS 患者における 80 mg Q2W 投与の安全性について、現時点では 40 mg QW 投与における安全性プロファイルと比較して新たな安全性上の懸念は認められていない。ただし、M15-573 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、80 mg Q2W 投与に際しては既承認効能・効果で実施されている安全対策を実施した上で、既知の副作用の発現に留意するとともに、80 mg Q2W 投与によって新たな有害事象の発現が認められていないか、患者の状態を注意深く観察することが必要である。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.3 用法・用量について

申請者は用法・用量について、以下に示す M15-573 試験成績等に基づき、初回投与 4 週間後以降の用法・用量として、既承認の「40 mg を毎週 1 回」に加えて、「80 mg を 2 週に 1 回」を設定することが適切と考える旨を説明している。

- 40 mg QW 投与から 80 mg Q2W 投与への変更後も本剤の有効性は維持された。
- HS 患者における 80 mg Q2W 投与時の安全性プロファイルは 40 mg QW 投与時と同様であり、80 mg Q2W 投与による新たな安全性上の懸念は認められていない。
- 日本人 HS 患者に対して、本剤を初回に 160 mg、投与 2 週時に 80 mg、投与 4 週時以降は 40 mg QW 又は 80 mg Q2W で投与したときの血清中本薬濃度推移は類似すると推定されている。

機構は、提出された資料、6.R、7.R.1 及び 7.R.2 における検討から、申請のとおり、初回投与 4 週間後以降に「80 mg を 2 週に 1 回」の用法・用量を追加して設定することは可能と判断した。ただし、臨床試験の設定を踏まえ、投与 52 週時以前に 80 mg Q2W 投与へ切り替えた際の有効性及び安全性は検討されていない旨及び患者の状態を考慮して 80 mg Q2W 投与開始時期を慎重に判断する旨を注意喚起する必要があると考える。また、現在実施中の HS 患者を対象とした特定使用成績調査等の製造販売後の調査等において、投与 52 週以前に 80 mg Q2W 投与を開始した場合の有効性及び安全性に係る情報を収集し、得られた情報を速やかに医療現場へ提供する必要があると考える。なお、本剤の自己投与時の有効性及び安全性について、M15-573 試験では全例で自己投与が実施されており、7.R.1 及び 7.R.2 における検討を踏まえると、日本人 HS 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。

以上より、用法・用量、及び添付文書における用法・用量に関連する注意は以下のとおり設定することが適切と考える。

[用法及び用量]

化膿性汗腺炎

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

（下線部追加、申請用法・用量のとおり）

[用法及び用量に関連する注意]

臨床試験では、投与 52 週以前に本剤 80 mg の 2 週間に 1 回皮下注射に切り替えた際の有効性及び安全性は検討されていないことから、本剤 80 mg の 2 週間に 1 回皮下注射を開始する時期については、患者の状態を考慮し、慎重に判断すること。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.4 製造販売後の検討事項について

機構は、7.R.3 における検討のとおり、製造販売後の調査等において、投与 52 週時以前に 80 mg Q2W 投与を開始した患者における本剤の有効性及び安全性に係る情報を収集し、得られた情報を速やかに医療現場へ提供する必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

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、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の化膿性汗腺炎に対する 80 mg Q2W 投与時の有効性は期待され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本申請用法・用量は HS 治療において本剤の投与回数を減少させることにより患者の利便性を向上させるものであり、臨床的意義があると考えられる。

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方法、評価項目の定義は、以下のとおりである。

項目	定義
HiSCR 達成	ベースライン時と比較して膿瘍と炎症性結節（AN）数が 50%以上減少し、かつ膿瘍数及び排膿性瘻孔数が増加していない状態。
NRS	患者による HS に関連した皮膚疼痛の総合評価（数値段階評価〔NRS〕）。過去 24 時間の疼痛における「最悪の疼痛」及び「平均的な疼痛」を 0（疼痛なし）から 10（想像しうる最悪の皮膚疼痛）までの 11 段階で評価する。
NRS30 達成	NRS がベースラインから 30%以上低下し、かつ 1 単位以上低下した状態（NRS のベースラインが 3 以上の被験者が対象）
改訂 Sartorius スコア	<p>全身及び部位別の HS の重症度を①～④のカテゴリー毎に点数化し、合計したスコア。</p> <p>① 病変の解剖学的部位（腋窩、乳房、鼠径部、肛門、会陰、臀部など〔左右それぞれを 1 部位とする〕：1 病変部位につき 3 点）</p> <p>② 病変数及び病変別の点数（膿瘍、結節、瘻孔、癬痕：病変ごとの点数は結節 2 点、膿瘍 4 点、瘻孔 4 点、癬痕 1 点、その他 0.5 点〔すべての病変部位で計算〕）</p> <p>③ 同一部位内の 2 カ所の皮膚病変（すなわち、結節及び瘻孔）間の最長距離（病変が 1 カ所のみの場合は病変の直径）（病変なし 0 点、5cm 未満 2 点、10cm 未満 4 点、10cm 以上 6 点）</p> <p>④ すべての皮膚病変が、正常な皮膚で明確に分離されているか。部位毎に「はい」（0 点）、「いいえ」（6 点）</p>

以上

審査報告 (2)

令和2年4月6日

申請品目

- [販 売 名] ①ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.4 mL、②同皮下注 80 mg シリンジ 0.8 mL
③同皮下注 40 mg ペン 0.4 mL、④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] 令和元年 10 月 24 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。

1.1 有効性、安全性、用法・用量及び製造販売後の検討事項について

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、用法・用量及び製造販売後の検討事項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。

- M15-573 試験では、本剤 40 mg QW 投与を 1 年間以上継続した患者が本剤 80 mg Q2W 投与に切り替えられていること、80 mg Q2W 投与を実施した例数も 6 例と極めて限られていることから、M15-573 試験の成績から HS に対する本剤 80 mg Q2W 投与時の有効性及び安全性を評価することに限界はあるが、M15-573 試験成績に加え、既承認の適応症における安全性情報及び薬物動態の観点から、40 mg QW 投与により得られた有効性は 80 mg Q2W 投与に変更後も維持可能であり、安全性も許容可能であるとの機構の判断は容認できる。
- 現時点までに得られている成績を踏まえると、本剤の 80 mg Q2W 投与の開始時期を限定するほどの懸念は認められていないが、添付文書において、投与 52 週以前に 80 mg Q2W 投与へ切り替えた際の有効性及び安全性は検討されていない旨及び患者の状態を考慮して 80 mg Q2W 投与開始時期を慎重に判断する旨を注意喚起するとともに、製造販売後において、投与 52 週時以前に 80 mg Q2W 投与を開始した患者における本剤の有効性及び安全性に係る情報を十分に収集し、当該情報の慎重な評価・検討が必要との機構の判断は適切である。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、添付文書において、投与 52 週以前に 80 mg Q2W 投与へ切り替えた際の有効性及び安全性は検討されていない旨及び患者の状態を考慮して 80 mg Q2W 投与開始時期を慎重に判断する旨を注意喚起するとともに、現在実施中の HS 患者を対象とした特定使用成績調

査等において、投与時期にかかわらず 80 mg Q2W 投与時の有効性及び安全性に係る情報を可能な限り収集し、得られた情報を速やかに医療現場へ提供するよう申請者に指示し、申請者は了解した。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は残余期間（令和 11 年 2 月 20 日まで）と設定する。

[効能・効果]

化膿性汗腺炎

（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]

化膿性汗腺炎

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

（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
AN	Abscess and inflammatory nodule	膿瘍と炎症性結節
CRP	C-reactive protein	C-反応性タンパク
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
HiSCR	Hidradenitis suppurativa clinical response	化膿性汗腺炎の臨床反応
HS	Hidradenitis suppurativa	化膿性汗腺炎
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	国際医薬用語集
NRS	Numeric rating scale	数値段階評価
OC	Observed case	観察例
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PT	Preferred term	基本語
QW	Once every week	1 週間隔
Q2W	Once every 2 week	2 週間隔
SMQ	Standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
TNF	Tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
本剤	—	ヒュミラ皮下注 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
本薬	—	アダリムマブ（遺伝子組換え）
効能・効果	—	効能又は効果
用法・用量	—	用法及び用量