

## 審議結果報告書

令和3年9月7日  
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.4mL、同皮下注80mgシリンジ0.8mL、同皮下注40mgペン0.4mL、同皮下注80mgペン0.8mL、同皮下注20mgシリンジ0.2mL  
[一般名] アダリムマブ（遺伝子組換え）  
[申請者名] アッヴィ合同会社  
[申請年月日] 令和2年11月12日

### [審議結果]

令和3年8月30日に開催された医薬品第一部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の小児の既存治療で効果不十分な中等症又は重症の潰瘍性大腸炎に係る効能・効果及びその用法・用量の再審査期間は4年とされた。

### [承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告書

令和3年8月16日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

### 記

- [販売名] 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、⑤同皮下注 20 mg シリンジ 0.2 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2年11月12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  
⑤1 シリンジ中にアダリムマブ（遺伝子組換え）20 mg を含有する注射剤
- [申請区分] ①～④医療用医薬品（6）新用量医薬品  
⑤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
- [審査担当部] 新薬審査第一部

### [審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目について、成人の既存治療で効果不十分な中等症又は重症の潰瘍性大腸炎に対する維持期の増量時の有効性、及び小児の既存治療で効果不十分な中等症又は重症の潰瘍性大腸炎に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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

### [効能又は効果]

①③

関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

化膿性汗腺炎

壊疽性膿皮症

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

強直性脊椎炎

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

腸管型ベーチェット病

非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎

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

中等症又は重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）

（本申請に係る変更なし、波線部は本申請後の令和2年11月27日付けで変更）

②④

関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

化膿性汗腺炎

壊疽性膿皮症

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

強直性脊椎炎

腸管型ベーチェット病

非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎

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

中等症又は重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）

（本申請に係る変更なし、波線部は本申請後の令和2年11月27日付けで変更）

⑤

既存治療で効果不十分な下記疾患

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

中等症又は重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）

（下線部追加）

[用法及び用量]

①～④

潰瘍性大腸炎

成人：

通常、~~成人には、~~アダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 160 mg を、初回投与 2 週間後に 80 mg を皮下注射する。初回投与 4 週間後以降は、40 mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。なお、初回投与 4 週間後以降は、患者の状態に応じて 40 mg を毎週 1 回又は 80 mg を 2 週に 1 回、皮下注射することもできる。

小児：

体重 40 kg 以上の場合は、通常、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 1 週間後及び 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。

体重 25 kg 以上 40 kg 未満の場合は、通常、アダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 80 mg を、初回投与 1 週間後及び 2 週間後に 40 mg を皮下注射する。初回投与 4 週間後以降は、20 mg を毎週 1 回又は 40 mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。

体重 15 kg 以上 25 kg 未満の場合は、通常、アダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 40 mg を、初回投与 1 週間後及び 2 週間後に 20 mg を皮下注射する。初回投与 4 週間後以降は、20 mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。

（取消線部削除、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。）

⑤

#### 潰瘍性大腸炎

小児：

体重 40 kg 以上の場合は、通常、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 1 週間後及び 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。

体重 25 kg 以上 40 kg 未満の場合は、通常、アダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 80 mg を、初回投与 1 週間後及び 2 週間後に 40 mg を皮下注射する。初回投与 4 週間後以降は、20 mg を毎週 1 回又は 40 mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。

体重 15 kg 以上 25 kg 未満の場合は、通常、アダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 40 mg を、初回投与 1 週間後及び 2 週間後に 20 mg を皮下注射する。初回投与 4 週間後以降は、20 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。）

#### [承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告(1)

令和3年7月5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、⑤同皮下注 20 mg シリンジ 0.2 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2年11月12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  
⑤1 シリンジ中にアダリムマブ (遺伝子組換え) 20 mg を含有する注射剤

## [申請時の効能・効果]

①③

関節リウマチ (関節の構造的損傷の防止を含む)

化膿性汗腺炎

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

強直性脊椎炎

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

腸管型ベーチェット病

非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎

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

中等症又は重症の潰瘍性大腸炎の治療 (既存治療で効果不十分な場合に限る)

(変更なし)

②④

関節リウマチ (関節の構造的損傷の防止を含む)

化膿性汗腺炎

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

強直性脊椎炎

腸管型ベーチェット病

非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎

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

中等症又は重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）

（変更なし）

⑤

既存治療で効果不十分な下記疾患

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

中等症又は重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）

（下線部追加）

[申請時の用法・用量]

①～④

潰瘍性大腸炎

成人：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~~80 mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。なお、初回投与 4 週間後以降は、患者の状態に応じて 40 mg を 2 週に 1 回、皮下注射することができる。

小児：通常、アダリムマブ（遺伝子組換え）として、体重 15 kg 以上 25 kg 未満の場合は、初回に 40 mg を皮下注射する。初回投与 2 週間後以降は、20 mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。体重 25 kg 以上 40 kg 未満の場合は、初回に 80 mg を皮下注射する。初回投与 2 週間後以降は、40 mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。体重 40 kg 以上の場合は、初回に 160 mg を皮下注射する。初回投与 2 週間後以降は、80 mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。効果が減弱した場合には、効果減弱時の体重を踏まえた初回用量から投与できる。

（取消線部削除、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。）

⑤

潰瘍性大腸炎

小児：通常、アダリムマブ（遺伝子組換え）として、体重 15 kg 以上 25 kg 未満の場合は、初回に 40 mg を皮下注射する。初回投与 2 週間後以降は、20 mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。体重 25 kg 以上 40 kg 未満の場合は、初回に 80 mg を皮下注射する。初回投与 2 週間後以降は、40 mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。体重 40 kg 以上の場合は、初回に 160 mg を皮下注射する。初回投与 2 週間後以降は、80 mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。効果が減弱した場合には、効果減弱時の体重を踏まえた初回用量から投与できる。

（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 .....	4
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....	4
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	4
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 .....	5
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	10
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 .....	37
9. 審査報告（1）作成時における総合評価 .....	37

[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

潰瘍性大腸炎（UC）は、主として粘膜を侵し、しばしばびらんや潰瘍を形成する大腸の原因不明のびまん性非特異性炎症であり、本邦において指定難病（平成 26 年 10 月 21 日付け 厚生労働省告示第 393 号 告示番号 97）に指定されている。臨床症状として、血便、下痢等を呈する活動期と、それらの症状及び病変が消失又は軽快している寛解期を長期にわたり繰り返す。

UC の薬物治療は、主として重症度と罹患範囲に応じて薬剤が選択されており、難治例に対しては、タクロリムス水和物、抗 TNF- $\alpha$  抗体、トファシチニブクエン酸塩、ベドリズマブ（遺伝子組換え）等が用いられる（『潰瘍性大腸炎・クローン病 診断基準・治療指針 令和元年度 改訂版（令和 2 年 3 月 31 日）』厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」（鈴木班）令和元年度分担研究報告書）。このうち、抗 TNF- $\alpha$  抗体であるインフリキシマブ（遺伝子組換え）が小児適応を有している。

アダリムマブ（遺伝子組換え）（本薬）は、ヒト TNF- $\alpha$  に対するヒト IgG1 モノクローナル抗体である。本邦において、本薬は 2008 年 4 月に関節リウマチに係る効能・効果で承認されて以降、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、腸管型ベーチェット病、UC、ぶどう膜炎、膿疱性乾癬、化膿性汗腺炎及び壊疽性膿皮症に係る効能・効果で承認されている。UC に対しては 2013 年 6 月に承認されており、維持用量は 40 mg の隔週投与とされている。

今般、成人 UC 患者を対象とした臨床試験（M14-033 試験）、小児 UC 患者を対象とした臨床試験（M11-290 試験）の成績等に基づき、成人の維持用量として 80 mg 隔週投与の追加、及び小児の用法・用量の追加に係る製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

海外において、2021 年 6 月現在、本薬は 100 以上の国又は地域で承認されており、成人 UC に対する 40 mg 週 1 回投与の用法・用量は 63 の国又は地域で、80 mg 隔週投与の用法・用量は 53 の国又は地域で承認されている。小児 UC に対する用法・用量は、EU では 2020 年 11 月、米国では 2021 年 2 月に承認され、2021 年 6 月現在 15 の国又は地域で承認されている。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、新たな試験成績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（「ヒュミラ皮下注 40 mg」審査報告書〈平成 20 年 2 月 14 日〉）、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（「ヒュミラ皮下注 40 mg」審査報告書〈平成 20 年 2 月 14 日〉）、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、新たな試験成績は提出されていない。



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

### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する新たな資料は提出されていない。

本申請に際して評価資料として提出された臨床試験で用いられた製剤は 50 mg/mL 製剤であり、100 mg/mL 製剤（申請製剤）との生物学的同等性は評価済みである。

本薬の血清中濃度は、ELISA 法又は電気化学発光（ECL）法により測定され、定量下限は 31.3 ng/mL 又は 50.0 ng/mL であった。また、本薬の ADA は、double antigen immunoassay により測定され、定量下限は 10.3 ng/mL であった。ADA 濃度が 20 ng/mL 超の場合に、ADA 陽性と判断された。

### 6.2 臨床薬理試験

#### 6.2.1 成人 UC 患者を対象とした第 III 相試験（CTD 5.3.3.2-1：試験番号 M14-033<2014 年 3 月～2019 年 11 月>）

18 歳以上 75 歳以下の中等症から重症の UC 患者を対象に、本薬を皮下投与したときの本薬の血清中濃度が検討された。

導入期の用法・用量は、表 1 のスケジュールで本薬又はプラセボを投与することとされた。

表 1 導入期の用法・用量

	投与 0 週時	投与 1 週時	投与 2 週時	投与 3 週時	投与 4 週時	投与 6 週時
高用量群	160 mg	160 mg	160 mg	160 mg	40 mg	40 mg
標準用量群	160 mg	プラセボ	80 mg	プラセボ	40 mg	40 mg

維持期の用法・用量は、本薬 40 mg を隔週又は週 1 回投与することとされた。投与期間は 52 週間（導入期 8 週間及び維持期 44 週間）とされた（試験の概略、有効性及び安全性の結果については 7.1 項参照）。

薬物動態について、導入期及び維持期における本薬の血清中濃度はそれぞれ表 2 及び表 3 のとおりであった。

表 2 導入期における本薬の血清中濃度<sup>a)</sup> (µg/mL)

	週	2 週	4 週	8 週
高用量群	例数	563	556	504
	血清中本薬濃度	25.2±10.1	39.3±20.6	19.2±9.44
標準用量群	例数	372	360	330
	血清中本薬濃度	10.9±4.22	10.7±5.19	8.00±4.85

平均値±標準偏差

a) 本薬投与直前の血清中濃度

表 3 維持期における本薬の血清中濃度<sup>a)</sup> (µg/mL)

導入期	維持期	週	10 週	24 週	52 週
高用量群	隔週投与群	例数	202	106	58
		血清中本薬濃度	14.6±7.61	7.73±4.47	7.00±5.06
	週 1 回投与群	例数	208	118	70
		血清中本薬濃度	18.1±8.19	17.3±7.79	15.6±8.77
標準用量群	隔週投与群	例数	129	77	40
		血清中本薬濃度	7.67±5.07	6.50±4.60	6.05±4.85
	週 1 回投与群	例数	133	77	40
		血清中本薬濃度	10.0±5.10	15.5±8.72	13.9±8.39

平均値±標準偏差

a) 本薬投与直前の血清中濃度

また、導入期及び維持期の本薬の血漿中濃度推移は図1及び図2のとおりであり、個体間変動が大きいものの、日本人被験者と外国人被験者における本薬の血清中濃度推移の分布は概ね重なっていた。

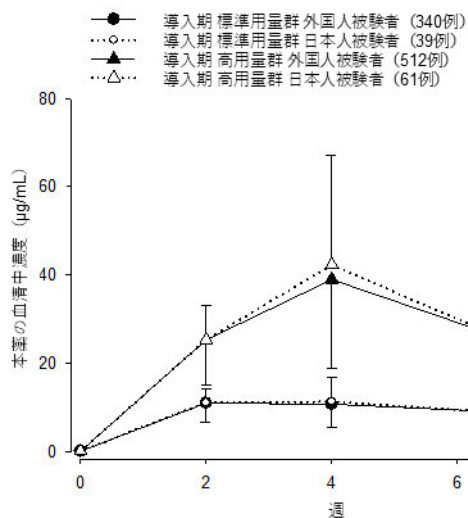


図1 導入期における本薬の血清中濃度 (平均値±標準偏差)

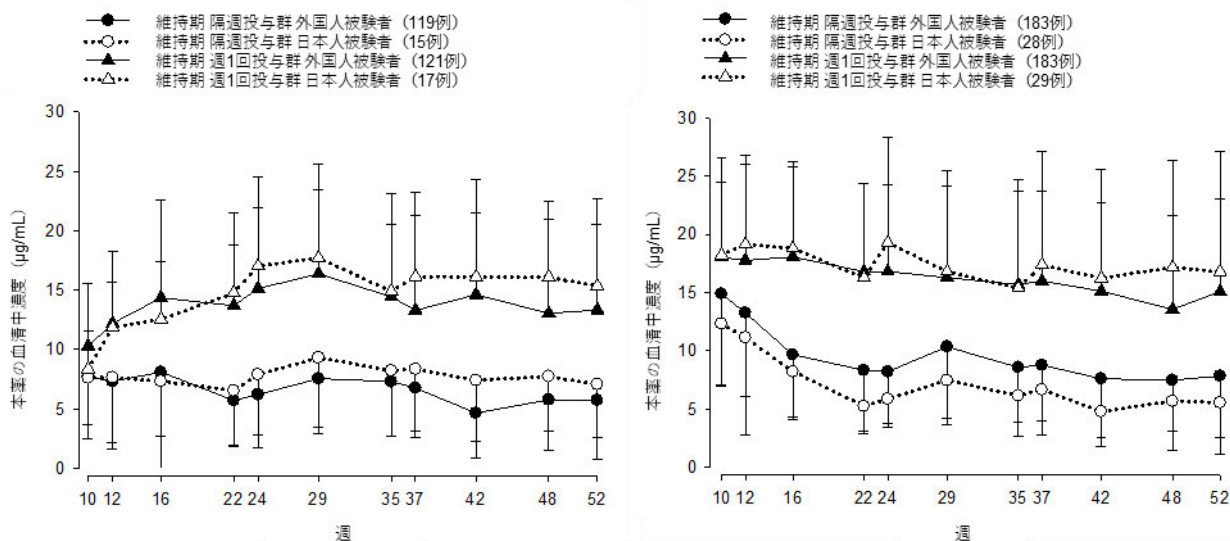


図2 維持期における本薬の血清中濃度 (平均値±標準偏差)  
(左：導入期に標準用量投与、右：導入期に高用量投与)

本薬が投与された被験者において、投与52週時までのADAの発現割合は表4のとおりであった。

表4 投与52週までのADA発現割合

導入期	維持期	全集団	日本人集団
高用量群	隔週投与群	3.8% (8/211例)	7.1% (2/28例)
	週1回投与群	0.9% (2/212例)	3.4% (1/29例)
標準用量群	隔週投与群	6.7% (9/134例)	6.7% (1/15例)
	週1回投与群	1.4% (2/138例)	0% (0/17例)

## 6.2.2 小児UC患者を対象とした第III相試験 (CTD 5.3.3.2-2: 試験番号 M11-290<2014年10月~2020年2月>)

4歳以上17歳以下の中等症から重症のUC患者を対象に、本薬を皮下投与したときの本薬の血清中濃度が検討された。

導入期の用法・用量は、表5のスケジュールで本薬又はプラセボを投与することとされた。

表5 導入期の用法・用量

	投与0週時	投与1週時	投与2週時	投与4週時	投与6週時
高用量群	2.4 mg/kg (最大 160 mg)	2.4 mg/kg (最大 160 mg)	1.2 mg/kg (最大 80 mg)	0.6 mg/kg (最大 40 mg)	0.6 mg/kg (最大 40 mg)
標準用量群	2.4 mg/kg (最大 160 mg)	プラセボ	1.2 mg/kg (最大 80 mg)	0.6 mg/kg (最大 40 mg)	0.6 mg/kg (最大 40 mg)

維持期の用法・用量は、本薬 0.6 mg/kg (最大 40 mg) を隔週又は週1回投与することとされた。投与期間は52週間(導入期8週間及び維持期44週間)とされた(試験の概略、有効性及び安全性の結果については7.2項参照)。

薬物動態について、導入期及び維持期における本薬の血清中濃度は、それぞれ表6及び表7のとおりであった。

表6 導入期の本薬の血清中濃度<sup>a)</sup> (µg/mL)

	週	2週	4週	8週
高用量群	例数	69	69	60
	血清中本薬濃度	23.9±6.80	17.1±6.72	9.49±4.60
標準用量群	例数	30	29	22
	血清中本薬濃度	9.83±3.00	10.5±3.62	7.55±4.10

平均値±標準偏差

a) 本薬投与直前の血清中濃度

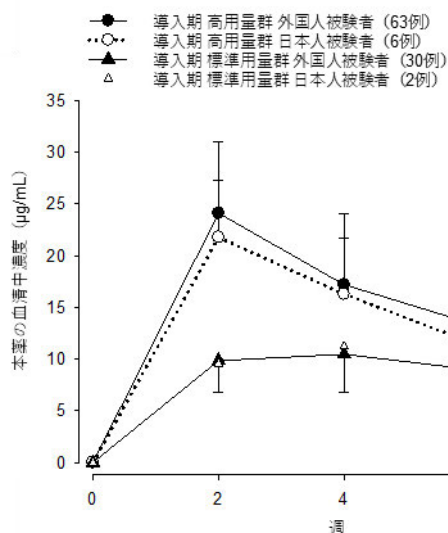
表7 維持期の本薬の血清中濃度<sup>a)</sup> (µg/mL)

導入期	維持期	週	12週	26週	52週
高用量群	隔週投与群	例数	25	22	20
		血清中本薬濃度	7.19±3.51	5.58±2.66	5.33±2.97
	週1回投与群	例数	26	24	23
		血清中本薬濃度	11.0±4.40	16.8±5.25	16.2±6.24
標準用量群	隔週投与群	例数	8	5	5
		血清中本薬濃度	5.09±4.02	6.07±4.85	3.75±4.51
	週1回投与群	例数	10	9	9
		血清中本薬濃度	10.5±3.69	16.1±5.50	14.7±3.55

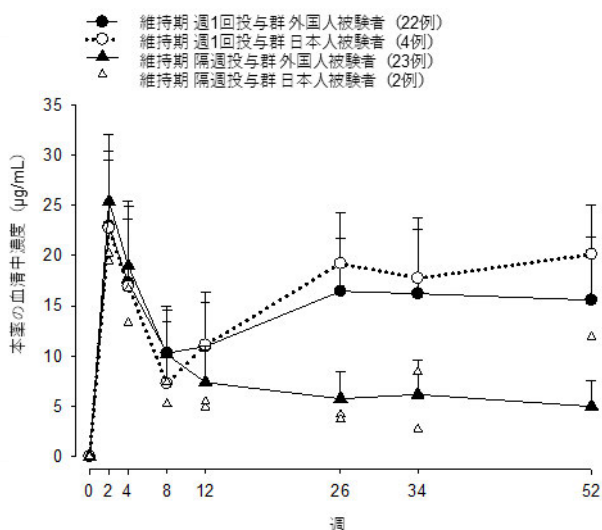
平均値±標準偏差

a) 本薬投与直前の血清中濃度

また、導入期及び維持期の本薬の血清中濃度推移は、それぞれ図3及び図4のとおりであり、個体間変動が大きいものの、日本人被験者と外国人被験者における本薬の血清中濃度推移の分布は概ね重なっていた。



※導入期 標準用量群 日本人被験者：0週は2例の平均値、2週及び4週は1例の個別値、8週はデータなし  
 図3 導入期における本薬の血清中濃度（平均値±標準偏差）



※維持期 隔週投与群 日本人被験者は1例の個別値  
 図4 導入期に高用量を投与された被験者の維持期における本薬の血清中濃度（平均値±標準偏差）

本薬が投与された被験者において、投与52週時までのADAの発現割合は表8のとおりであった。

表8 投与52週までのADA発現割合

導入期	維持期	全集団	日本人集団
高用量群	隔週投与群	8.0% (2/25例)	0% (0/2例)
	週1回投与群	0% (0/26例)	0% (0/4例)
標準用量群	隔週投与群	12.5% (1/8例)	—
	週1回投与群	0% (0/10例)	—

### 6.2.3 母集団薬物動態解析 (CTD 5.3.5.3-1 及び 5.3.5.3-2)

18歳以上のUC患者 (M06-827試験) 353例から得られた1,200点の血清中本薬濃度データを用いて、母集団薬物動態解析が実施された (使用ソフトウェア: NONMEM version7.3)。

本薬の薬物動態はCL/Fに個体間変動を含めた1次消失2-コンパートメントモデルにより記述された。その結果、本薬の薬物動態パラメータ (推定値) は表9のとおりであり、申請用法・用量 (投与0週時に160 mg、投与2週時に80 mg、以降投与4週時から80 mg隔週投与) における血清中本薬濃度は、

M14-033 試験において検討した用法・用量（投与 0 週時に 160 mg、投与 2 週時に 80 mg、投与 4 及び 6 週時に 40 mg、以降投与 8 週時から 40 mg 週 1 回投与）と比較して早く定常状態に達し、薬物動態パラメータ（平均血清中本薬濃度及び最高血清中本薬濃度）は 2 つの用法・用量で類似していた。

表 9 本薬の薬物動態パラメータ（推定値）

		M14-033 試験において 検討した用量	申請用法・用量
導入期	2 週時点の C <sub>trough</sub> (µg/mL)	12.6 (6.95, 17.2)	12.6 (6.91, 17.3)
	4 週時点の C <sub>trough</sub> (µg/mL)	13.1 (5.74, 21.5)	13.1 (5.70, 21.7)
	8 週時点の C <sub>trough</sub> (µg/mL)	9.02 (3.18, 19.4)	13.8 (5.44, 27.2)
	8 週時点までの C <sub>avg</sub> (µg/mL)	12.4 (6.47, 19.4)	14.3 (7.69, 22.2)
	8 週時点までの C <sub>max</sub> (µg/mL)	16.3 (9.74, 23.0)	16.8 (9.71, 29.2)
維持期	52 週時点の C <sub>trough,ss</sub> (µg/mL)	17.1 (6.96, 42.9)	15.5 (5.58, 42.6)
	C <sub>avg,ss</sub> (µg/mL)	17.7 (7.53, 44.1)	17.6 (7.48, 45.2)

中央値（90% 予測区間）

#### 6.2.4 母集団薬物動態解析（CTD 5.3.5.3-3）

5～17 歳の UC 患者（M11-290 試験）、6～17 歳の CD 患者（M06-806 試験）、5～18 歳の乾癬患者（M04-717 試験）、2～17 歳の多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者（DE038 試験及び M10-444 試験）及び 6～18 歳の腱附着部炎関連関節炎患者（M11-328 試験）合計 630 例から得られた 3,451 点の血清中本薬濃度データを用いて、母集団薬物動態解析が実施された（使用ソフトウェア：NONMEM version7.4）。

本薬の薬物動態は、線形の吸収過程を有した 1-コンパートメントモデルにより記述された。最終モデルを用いた薬物動態シミュレーションを実施した結果、固定用量及び体重換算用量時の濃度-時間プロファイルは、維持期に隔週投与又は週 1 回投与されたいずれの場合も類似していることが示された。固定用量の体重のカットオフ値は、低体重の UC 患者における過剰な本薬の曝露を避けるように設定することとした。血清中本薬濃度は体重のカットオフ値（30 又は 40 kg）に依存しなかったこと、M11-290 試験において、20 kg 未満の被験者は 1 例、20 kg 以上 25 kg 未満の被験者は 5 例と限られ、カットオフ値を 20 kg とした場合、M11-290 試験に組み入れられた被験者の体重下限に近すぎることから、体重のカットオフ値として 25 kg 及び 40 kg が選択された。

25 kg 及び 40 kg でカットオフした体重区分別固定用量（40 kg 以上：投与 0 週時に 160 mg、投与 2 週時以降は 80 mg 隔週投与、25 kg 以上 40 kg 未満：投与 0 週時に 80 mg、投与 2 週時以降は 40 mg 隔週投与、15 kg 以上 25 kg 未満：投与 0 週時に 40 mg、投与 2 週時以降は 20 mg 隔週投与）を投与した場合と、M11-290 試験で用いられた体重換算用量を投与した場合についてシミュレーションの結果、両者の薬物動態プロファイルは類似していた。さらに、維持期における 40 mg、20 mg 又は 10 mg の週 1 回投与（40 kg 及び 25 kg カットオフ）と 80 mg、40 mg 又は 20 mg 隔週投与（40 kg 及び 25 kg カットオフ）の濃度-時間プロファイルは重なっており、ほぼ同程度であった。

## 6.R 機構における審査の概略

### 6.R.1 日本人及び外国人小児 UC 患者における本薬の薬物動態の差異について

申請者は、日本人及び外国人小児 UC 患者における本薬の薬物動態の差異について、以下のように説明している。

M11-290 試験において、導入期に高用量が投与され、維持期に週 1 回投与された日本人小児 UC 患者の血清中本薬濃度は  $19.2 \pm 5.01 \mu\text{g/mL}$  (26 週時点の 3 例の平均値  $\pm$  標準偏差) であり、同様の投与をされた外国人小児 UC 患者の血清中本薬濃度  $16.5 \pm 5.31 \mu\text{g/mL}$  (26 週時点の 21 例の平均値  $\pm$  標準偏差) と類似していた (図 4 参照)。また、導入期に高用量が投与され、維持期に隔週投与された日本人被験者の血清中本薬濃度は  $3.96 \mu\text{g/mL}$  (26 週時点の 2 例の平均値) であり、同様の投与をされた外国人小児 UC 患者の血清中本薬濃度  $5.74 \pm 2.74 \mu\text{g/mL}$  (26 週時点の 20 例の平均値  $\pm$  標準偏差) とほぼ類似していた (図 4 参照)。なお、導入期に標準用量が投与された 2 例の日本人小児 UC 患者は維持期には移行しなかった。以上より、日本人症例数が限られることに留意が必要であるが、日本人と外国人の血清中本薬濃度推移の分布は概ね重なっていることから、日本人と外国人における本薬の薬物動態に臨床上問題となるような大きな差異はないと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

## 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主な評価資料として、表 10 に示す 2 試験が提出された。

表 10 有効性及び安全性に関する臨床試験の概略

相	試験番号	対象患者	デザイン	例数	用法・用量の概略
III	M14-033	18 歳以上 75 歳以下の UC 患者	多施設共同 無作為化 二重盲検	(主試験) 導入期：852 例 維持期：757 例  (日本サブ試験) 導入期：100 例 維持期：89 例	導入期 (投与 8 週時まで) 高用量群： 投与 0、1、2 及び 3 週時に本薬 160 mg、投与 4 及び 6 週時に 40 mg を皮下投与 標準用量群： 投与 0 週時に本薬 160 mg、投与 2 週時に 80 mg、投与 4 及び 6 週時に 40 mg を皮下投与  維持期 (投与 8 週時以降) 本薬 40 mg を隔週又は週 1 回皮下投与
III	M11-290	4 歳以上 17 歳以下の UC 患者	多施設共同 無作為化 二重盲検	(主試験) 93 例  (日本サブ試験) 8 例	導入期 (投与 8 週時まで) 高用量群： 投与 0 及び 1 週時に本薬 2.4 mg/kg (最大 160 mg)、投与 2 週時に 1.2 mg/kg (最大 80 mg)、投与 4 及び 6 週時に 0.6 mg/kg (最大 40 mg) を皮下投与 標準用量群： 投与 0 週時に本薬 2.4 mg/kg (最大 160 mg)、投与 2 週時に 1.2 mg/kg (最大 80 mg)、投与 4 及び 6 週時に 0.6 mg/kg (最大 40 mg) を皮下投与 (試験デザイン変更後は全例が非盲検で高用量を投与)  維持期 (投与 8 週時以降) 本薬 0.6 mg/kg (最大 40 mg) を隔週又は週 1 回皮下投与

臨床試験の選択基準及び有効性評価に用いられた Mayo スコア、並びに有効性評価に関する項目の定義は表 11 のとおりとされた。

表 11 Mayo スコア及び有効性評価に関する項目の定義

Mayo スコア (4つのサブスコアの合計：0～12)	排便回数 <sup>a)</sup>	0：正常（通常の排便回数と少ないか同じ） 1：通常の排便回数より1～2回多い 2：通常の排便回数より3～4回多い 3：通常の排便回数より5回以上多い
	直腸出血 <sup>a)</sup>	0：出血なし 1：排便回数の半分未満で明らかな出血あり 2：排便回数の半分以上で明らかな出血あり 3：明らかな出血を伴う排便が少なくとも50%あり、血液のみの排便が少なくとも1回ある
	内視鏡所見	0：正常又は寛解期粘膜 1：軽症（発赤、血管透視の減少、軽度の脆弱性） 2：中等症（著明な発赤、血管透視の消失、脆弱性、びらん） 3：重症（自然出血、潰瘍）
	医師による総合評価 <sup>b)</sup>	0：正常 1：軽症 2：中等症 3：重症
部分的 Mayo スコア		Mayo スコアのうち、内視鏡所見サブスコアを除いたサブスコアの合計（0～9）
寛解		M14-033 試験：Mayo スコアが2以下、かつ、いずれのサブスコアも1以下 M11-290 試験：部分的 Mayo スコア又は Mayo スコアが2以下、かつ、いずれのサブスコアも1以下
改善		M14-033 試験：ベースラインからの Mayo スコアの3以上かつ30%以上の減少が認められ、更に、直腸出血サブスコアの1以上の減少又は直腸出血サブスコアが1以下 M11-290 試験：ベースラインからの部分的 Mayo スコアの2以上かつ30%以上の減少
再燃		M11-290 試験： ・投与8週時の部分的 Mayo スコアが0～2の場合、投与8週時と比較して3以上増加 ・投与8週時の部分的 Mayo スコアが3～4の場合、投与8週時と比較して2以上増加 ・投与8週時の部分的 Mayo スコアが5～6の場合、投与8週時と比較して1以上増加

a) 各サブスコアは、以下を除く評価日直近5日間のスコアを平均して算出された。止痢薬を使用した日の排便回数サブスコアはスコア3とされた。

- ・内視鏡検査前に腸管前処置の薬剤を使用した日
- ・内視鏡検査を受けた日
- ・内視鏡検査後の2日間

b) 被験者報告のふたつのサブスコア、内視鏡所見サブスコア（実施した場合）、各評価日直近5日間の腹部不快感及び全般的な健康状態に関する患者日誌のデータ、身体的所見、被験者の一般状態等のその他の観察所見から判断された。

## 7.1 第III相試験（CTD 5.3.5.1-1～4：試験番号 M14-033 <2014年3月～2014年12月>）

18歳以上75歳以下の中等症から重症のUC患者（表12）（目標症例数：840例<sup>1)</sup>〈主試験〉、100例〈日本サブ試験〉）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験が海外120施設及び国内22施設で実施された。なお、日本では主試験とは別に日本サブ試験として実施された。

表 12 主な選択・除外基準

<p>&lt;主な選択基準&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・下記治療にもかかわらず、ベースラインの Mayo スコアが6点以上で、内視鏡サブスコアが2点以上である活動性の UC 患者</li> <li>・経口副腎皮質ステロイドの投与量が 40 mg/日以下である</li> <li>・免疫調節剤（AZA 1.5 mg/kg/日以上、6-MP 1 mg/kg/日以上又は MTX 15 mg/週以上）を 42 日以上使用している</li> <li>・過去にインフリキシマブを使用している場合、インフリキシマブに反応したが、効果減弱又は不耐にて中止した</li> </ul> <p>&lt;主な除外基準&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・UC 直腸炎型</li> <li>・内視鏡によるスクリーニングの7日以内に、UC 治療目的で注腸製剤又は坐薬製剤を使用した</li> <li>・ベースラインの30日以内にシクロスポリン、タクロリムス又はミコフェノール酸モフェチルを使用した</li> <li>・AZA、6-MP、MTX 又はその他の免疫抑制剤（例：サリドマイド）について、42日以上服用していない、投与量が28日間以上一定でない、又はベースラインの14日以内に中止した</li> <li>・経口5-ASAについて、投与量が14日間以上一定でない又はベースラインの14日以内に中止した</li> <li>・スクリーニングの14日以内に静注副腎皮質ステロイドを使用した</li> <li>・中心静脈栄養中である</li> <li>・過去にインフリキシマブを使用し、一次無効であった又はベースラインの56日以内に使用した</li> </ul>
---

<sup>1)</sup> 8週時に寛解を達成する被験者の割合を高用量群で60%、標準用量群で45%と仮定した場合、有意水準両側5%のもとで90%の検出力を確保するには840例（割付比率3：2）必要と算出された。また、8週時の奏効率を50%と仮定すると、420例が維持期の評価対象となり、52週時に寛解を達成する被験者の割合を週1回投与群で48%、隔週投与群で30%とした場合の検出力は90%と算出される（割付比率は週1回投与群：隔週投与群：TDM群で2：2：1）。

試験デザインの概略を図 5 に示す。主試験及び日本サブ試験ともに 8 週間の導入期及び 44 週間の維持期が設定された。

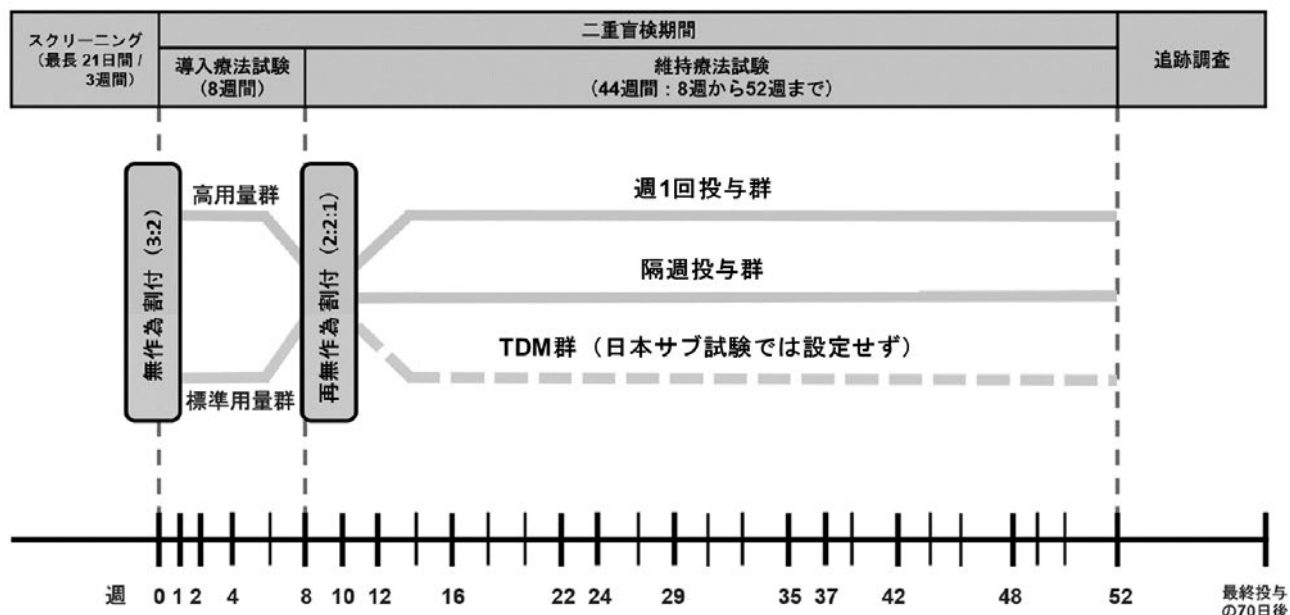


図 5 試験デザイン (M14-033 試験)

導入期に組み入れられた被験者は、高用量群又は標準用量群のいずれかに 3 : 2 の比率で無作為化された。導入期を完了した被験者は維持期に組み入れられ、主試験では、週 1 回投与群、隔週投与群又は TDM 群のいずれかに 2 : 2 : 1 の比率で再無作為化された。なお、TDM 群は探索的な検討を目的に設定された。日本サブ試験では、TDM 群は設定されず、週 1 回投与群又は隔週投与群のいずれかに 1 : 1 の比率で再無作為化された。

導入期の用法・用量は、主試験及び日本サブ試験ともに表 13 のスケジュールで本薬又はプラセボを皮下投与することとされた。

表 13 導入期の用法・用量

	投与 0 週時	投与 1 週時	投与 2 週時	投与 3 週時	投与 4 週時	投与 6 週時
高用量群	160 mg	160 mg	160 mg	160 mg	40 mg	40 mg
標準用量群 <sup>a)</sup>	160 mg	プラセボ	80 mg	プラセボ	40 mg	40 mg

a) 本邦における既承認用法・用量と同一。

維持期の用法・用量は、本邦における既承認用法・用量である本薬 40 mg を隔週又は本薬 40 mg を週 1 回皮下投与することとされた。TDM 群においては、本薬 40 mg を隔週皮下投与し、投与 12、24 及び 37 週時に、直前の来院時の血清中本薬濃度、並びに直前及び該当週の来院時の直腸出血サブスコアを評価し、40 mg 隔週投与の被験者が用量調整基準（血清中本薬濃度 10 µg/mL 未満、又は血清中本薬濃度 10~20 µg/mL かつ直腸出血サブスコア 1 以上）に合致した場合は 40 mg 週 1 回投与に変更し、40 mg 週 1 回投与の被験者が用量調整基準に合致した場合は、該当週の来院時に一度だけ 160 mg を投与し、その翌週から 40 mg を週 1 回投与することとされた。



主試験の導入期に無作為割付された 852 例（高用量群 512 例、標準用量群 340 例）全例が本薬の投与を 1 回以上受け、ITT 集団及び導入期の安全性解析対象集団とされた。ITT 集団が主試験の導入期における主たる有効性解析対象集団とされた。

主試験の導入期における中止例は、95 例（高用量群 55 例、標準用量群 40 例）であった。中止理由は、「有害事象」29 例（高用量群 18 例、標準用量群 11 例）、「同意撤回」8 例（高用量群 5 例、標準用量群 3 例）、「追跡不能」1 例（標準用量群 1 例）、「有効性の欠如」41 例（高用量群 24 例、標準用量群 17 例）、「他の治療を必要とした」9 例（高用量群 5 例、標準用量群 4 例）、「コンプライアンス違反」2 例（高用量群 1 例、標準用量群 1 例）、「その他」5 例（高用量群 2 例、標準用量群 3 例）であった。

主試験の維持期に組み入れられた 757 例（隔週投与群 302 例、週 1 回投与群 304 例、TDM 群 151 例）全例が本薬の投与を 1 回以上受け、維持期の安全性解析対象集団とされた。このうち、投与 8 週時の改善例である 371 例（隔週投与群 145 例、週 1 回投与群 152 例、TDM 群 74 例）が ITT-RP 集団とされた。ITT-RP 集団が主試験の維持期における主たる有効性解析対象集団とされた。

主試験の維持期における中止例は、248 例（隔週投与群 111 例、週 1 回投与群 91 例、TDM 群 46 例）であった。中止理由は、「有害事象」54 例（隔週投与群 24 例、週 1 回投与群 19 例、TDM 群 11 例）、「同意撤回」23 例（隔週投与群 11 例、週 1 回投与群 5 例、TDM 群 7 例）、「追跡不能」6 例（隔週投与群 4 例、週 1 回投与群 1 例、TDM 群 1 例）、「有効性の欠如」126 例（隔週投与群 60 例、週 1 回投与群 47 例、TDM 群 19 例）、「他の治療を必要とした」12 例（隔週投与群 5 例、週 1 回投与群 3 例、TDM 群 4 例）、「コンプライアンス違反」5 例（隔週投与群 1 例、週 1 回投与群 2 例、TDM 群 2 例）、「その他」22 例（隔週投与群 6 例、週 1 回投与群 14 例、TDM 群 2 例）であった。

有効性について、導入期の主要評価項目は「投与 8 週時に寛解を達成した被験者の割合」とされた。主試験の結果は表 14 のとおりであり、高用量群の標準用量群に対する統計学的有意差は示されなかった（ $p=0.265$ 、Cochran Mantel Haenszel 検定）。

表 14 投与 8 週時に寛解を達成した被験者の割合

	解析対象集団	投与群	達成割合% (例数) <sup>a)</sup>	調整済みリスク差 <sup>b),c)</sup> [95%信頼区間] <sup>c)</sup>	p 値 <sup>c)</sup>
			主試験	ITT 集団	
		高用量群 (512 例)	13.3 (68)		

a) 投与 8 週時の欠測値は「非反応」として補完

b) リスク差 (高用量群－標準用量群)

c) インフリキシマブによる治療歴及びベースラインでの副腎皮質ステロイド投与の有無で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定

維持期の主要評価項目は「投与 8 週時に改善例となり、かつ投与 52 週時に寛解を達成した被験者の割合」とされた。主試験の結果は表 15 のとおりであり、週 1 回投与群の隔週投与群に対する統計学的有意差は示されなかった（ $p=0.069$ 、Cochran Mantel Haenszel 検定）。

表 15 投与 8 週時に改善例となり、かつ投与 52 週時に寛解を達成した被験者の割合

	解析対象集団	投与群	達成割合% (例数) <sup>a)</sup>	調整済みリスク差 <sup>b),c)</sup> [95%信頼区間] <sup>c)</sup>	p 値 <sup>c)</sup>
			主試験	ITT-RP 集団	
		週 1 回投与群 (152 例)	39.5 (60)		

a) 投与 52 週時の欠測値は「非反応」として補完

b) リスク差 (週 1 回投与群－隔週投与群)

c) 導入期の投与レジメン及び投与 8 週時における寛解の有無で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定

日本サブ試験の導入期に無作為割付された 100 例（高用量群 61 例、標準用量群 39 例）全例が本薬の投与を 1 回以上受け、日本人 ITT 集団及び導入期の日本人安全性解析対象集団とされた。日本サブ試験

の導入期における主たる有効性解析対象集団は、統合 ITT 集団（主試験の ITT 集団と日本人 ITT 集団を統合した集団）及び日本人 ITT 集団とされた。

日本サブ試験の導入期における中止例は、11 例（高用量群 4 例、標準用量群 7 例）であった。中止理由は、「有害事象」4 例（高用量群 1 例、標準用量群 3 例）、「有効性の欠如」8 例（高用量群 3 例、標準用量群 5 例）であった。

日本サブ試験の維持期に組み入れられた 89 例（隔週投与群 43 例、週 1 回投与群 46 例）全例が本薬の投与を 1 回以上受け、維持期の日本人安全性解析対象集団とされた。このうち、投与 8 週時の改善例である 41 例（隔週投与群 18 例、週 1 回投与群 23 例）が日本人 ITT-RP 集団とされた。日本サブ試験の維持期における主たる有効性解析対象集団は、統合 ITT-RP 集団（主試験の ITT-RP 集団と日本人 ITT-RP 集団を統合した集団）とされた。

日本サブ試験の維持期における中止例は、25 例（隔週投与群 13 例、週 1 回投与群 12 例）であった。中止理由は、「有害事象」4 例（隔週投与群 1 例、週 1 回投与群 3 例）、「有効性の欠如」18 例（隔週投与群 10 例、週 1 回投与群 8 例）、「他の治療を必要とした」2 例（隔週投与群 2 例）、「コンプライアンス違反」1 例（週 1 回投与群 1 例）であった。

日本サブ試験の導入期における主要評価項目の結果は表 16 のとおりであり、統合 ITT 集団において、高用量群の標準用量群に対する統計学的有意差は示されなかった（ $p=0.297$ 、Cochran Mantel Haenszel 検定）。

表 16 投与 8 週時に寛解を達成した被験者の割合

	解析対象集団	投与群	達成割合% (例数) <sup>a)</sup>	調整済みリスク差 <sup>b),c)</sup> [95%信頼区間] <sup>c)</sup>	p 値 <sup>c)</sup>
日本サブ試験	日本人 ITT 集団	標準用量群 (39 例)	17.9 (7)	-1.0 [-16.1, 14.1]	—
		高用量群 (61 例)	18.0 (11)		
	統合 ITT 集団	標準用量群 (379 例)	11.6 (44)	2.3 [-2.0, 6.6]	0.297
		高用量群 (573 例)	13.8 (79)		

a) 投与 8 週時の欠測値は「非反応」として補完

b) リスク差（高用量群－標準用量）

c) インフリキシマブによる治療歴及びベースラインでの副腎皮質ステロイド投与の有無で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定

日本サブ試験の維持期における主要評価項目の結果は表 17 のとおりであり、統合 ITT-RP 集団において、週 1 回投与群の隔週投与群に対する統計学的有意差が認められた（ $p=0.045$ 、Cochran Mantel Haenszel 検定）。

表 17 投与 8 週時に改善例となり、かつ投与 52 週時に寛解を達成した被験者の割合

	解析対象集団	投与群	達成割合% (例数) <sup>a)</sup>	調整済みリスク差 <sup>b),c)</sup> [95%信頼区間] <sup>c)</sup>	p 値 <sup>c)</sup>
日本サブ試験	日本人 ITT-RP 集団	隔週投与群 (18 例)	38.9 (7)	11.9 [-21.1, 45.0]	—
		週 1 回投与群 (23 例)	52.2 (12)		
	統合 ITT-RP 集団	隔週投与群 (163 例)	30.1 (49)	10.3 [0.2, 20.4]	0.045
		週 1 回投与群 (175 例)	41.1 (72)		

a) 投与 52 週時の欠測値は「非反応」として補完

b) リスク差（高用量群－標準用量）

c) 導入期の投与レジメン及び投与 8 週時における寛解/改善の有無で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定

導入期の安全性について、主試験の安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団を統合した集団（導入期の統合安全性解析対象集団）における有害事象は、高用量群 53.2%（305/573 例）及び標準用量群 52.8%（200/379 例）に認められ、副作用は、高用量群 26.0%（149/573 例）及び標準用量群 21.9%（83/379 例）に認められた。日本人集団における有害事象は、高用量群 55.7%（34/61 例）及び標準用量群 41.0%（16/39 例）に認められ、副作用は、高用量群 18.0%（11/61 例）及び標準用量群 20.5%（8/39 例）

に認められた。いずれかの群で5%以上に認められた有害事象は、表18のとおりであった。いずれかの群で5%以上に認められた副作用は、注射部位反応（導入期の統合安全性解析対象集団の高用量群4.2%〈24/573例〉及び標準用量群0.8%〈3/379例〉）、導入期の日本人安全性解析対象集団の高用量群8.2%〈5/61例〉及び標準用量群5.1%〈2/39例〉）及び発疹（導入期の統合安全性解析対象集団の高用量群0.5%〈3/573例〉及び標準用量群1.6%〈6/379例〉）、導入期の日本人安全性解析対象集団の標準用量群5.1%〈2/39例〉）であった。

表18 導入期にいずれかの群で5%以上に認められた有害事象  
(導入期の統合安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団)

	統合集団		日本人集団	
	高用量群 (573例)	標準用量群 (379例)	高用量群 (61例)	標準用量群 (39例)
全有害事象	53.2 (305)	52.8 (200)	55.7 (34)	41.0 (16)
頭痛	8.4 (48)	6.1 (23)	1.6 (1)	0
潰瘍性大腸炎	5.4 (31)	8.4 (32)	3.3 (2)	5.1 (2)
上咽頭炎	5.1 (29)	4.2 (16)	16.4 (10)	5.1 (2)
貧血	3.1 (18)	4.0 (15)	3.3 (2)	5.1 (2)
関節痛	3.1 (18)	2.9 (11)	1.6 (1)	5.1 (2)
注射部位反応	4.4 (25)	0.8 (3)	9.8 (6)	5.1 (2)
発疹	1.7 (10)	2.9 (11)	0	7.7 (3)
発熱	1.7 (10)	1.8 (7)	4.9 (3)	5.1 (2)

発現割合% (例数) MedDRA/J ver22.0

導入期の統合安全性解析対象集団において、死亡例は高用量群で2例（心停止1例<sup>2)</sup>、術後腹膜炎1例<sup>3)</sup>）に認められたが、いずれも治験薬と関連なしと判断された。導入期の日本人安全性解析対象集団で死亡例は認められなかった。

導入期の統合安全性解析対象集団における重篤な有害事象は、高用量群3.8%（22/573例）及び標準用量群5.0%（19/379例）に認められ（表19）、重篤な副作用は高用量群0.2%（1/573例：クロストリジウム・ディフィシル感染）及び標準用量群0.8%（3/379例：帯状疱疹、肺炎、表皮内悪性黒色腫各1例）に認められた。導入期の日本人安全性解析対象集団における重篤な有害事象は、高用量群4.9%（3/61例：潰瘍性大腸炎2例、腹痛、水痘各1例〈重複あり〉）及び標準用量群5.1%（2/39例：潰瘍性大腸炎2例、肺炎1例〈重複あり〉）に認められ、重篤な副作用は標準用量群2.6%（1/39例：肺炎）に認められた。導入期の統合安全性解析対象集団の標準用量群で認められた重篤な副作用1例（帯状疱疹）を除き、転帰はいずれも回復であった。

表19 導入期に認められた重篤な有害事象（導入期の統合安全性解析対象集団）

投与群	事象名
高用量群 (573例)	潰瘍性大腸炎13例、貧血2例、心停止、腹痛、大腸炎、痔核、大腸狭窄、急性膵炎、発熱、肝炎、クロストリジウム・ディフィシル感染、サイトメガロウイルス性大腸炎、感染、水痘、血液量減少症、四肢痛、腎不全、創部ドレナージ各1例
標準用量群 (379例)	潰瘍性大腸炎12例、貧血3例、腹痛、下痢、丹毒、帯状疱疹、肺炎、表皮内悪性黒色腫、子宮頸部扁平上皮癌各1例

MedDRA/J ver22.0

導入期の統合安全性解析対象集団における投与中止に至った有害事象は、高用量群5.4%（31/573例）及び標準用量群5.8%（22/379例）に認められ（表20）、投与中止に至った副作用は高用量群1.9%（11/573例：潰瘍性大腸炎、下痢、悪寒、注射部位過敏反応、注射部位疼痛、注射部位そう痒感、注射部位反応、注射部位腫脹、過敏症、肺炎、結核、クロストリジウム検査陽性、血管浮腫、湿疹各1例〈重複あり〉）

<sup>2)</sup> 3歳、体重■kgの外国人男性。既往歴に糖尿病、高血圧、睡眠時無呼吸症候群があり、3回目の治験薬投与後3日目に、■■■■で死亡した状態で発見され、死因は心停止とされた。剖検の有無は不明。治験担当医師により治験薬との関連なしと判断された。

<sup>3)</sup> 治験薬の最終投与後78日目（有害事象の集計期間外）に術後腹膜炎のため死亡した。

及び標準用量群 1.1% (4/379 例：注射部位紅斑、帯状疱疹、表皮内悪性黒色腫、乾癬様皮膚炎各 1 例) に認められた。導入期の日本人安全性解析対象集団における投与中止に至った有害事象は、高用量群 1.6% (1/61 例：湿疹) 及び標準用量群 7.7% (3/39 例：潰瘍性大腸炎 2 例、注射部位紅斑 1 例) に認められ、投与中止に至った副作用は高用量群 1.6% (1/61 例：湿疹) 及び標準用量群 2.6% (1/39 例：注射部位紅斑) に認められた。

表 20 導入期に認められた投与中止に至った有害事象 (導入期の統合安全性解析対象集団)

投与群	事象名
高用量群 (573 例)	潰瘍性大腸炎 17 例、心停止、大腸炎、下痢、大腸狭窄、悪寒、注射部位過敏反応、注射部位疼痛、注射部位そ う痒感、注射部位反応、注射部位腫脹、過敏症、クロストリジウム・ディフィシル感染、サイトメガロウイル ス性大腸炎、肺炎、結核、クロストリジウム検査陽性、脱水、血管浮腫、湿疹各 1 例
標準用量群 (379 例)	潰瘍性大腸炎 14 例、貧血 2 例、大腸炎、注射部位紅斑、丹毒、帯状疱疹、基底細胞癌、表皮内悪性黒色腫、子 宮頸部扁平上皮癌、脱毛症、乾癬様皮膚炎各 1 例

MedDRA/J ver22.0

維持期の安全性について、主試験の安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団を統合した集  
団 (維持期の統合安全性解析対象集団) における有害事象は、週 1 回投与群 75.1% (263/350 例) 及び隔  
週投与群 74.5% (257/345 例) に認められ、副作用は、週 1 回投与群 33.4% (117/350 例) 及び隔週投与  
群 25.8% (89/345 例) に認められた。維持期の日本人安全性解析対象集団における有害事象は、週 1 回  
投与群 89.1% (41/46 例) 及び隔週投与群 86.0% (37/43 例) に認められ、副作用は、週 1 回投与群 28.3%  
(13/46 例) 及び隔週投与群 16.3% (7/43 例) に認められた。いずれかの群で 5%以上に認められた有害  
事象は表 21 のとおりであった。維持期の統合安全性解析対象集団のいずれかの群で 2%以上に認められ  
た副作用は表 22 のとおりであり、維持期の日本人安全性解析対象集団で複数例に認められた副作用は  
膀胱炎 (週 1 回投与群 2 例)、インフルエンザ、不眠症、発疹 (週 1 回投与群 1 例、隔週投与群 1 例)  
であった。

表 21 維持期にいずれかの群で 5%以上に認められた有害事象  
(維持期の統合安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団)

	統合集団		日本人集団	
	週 1 回投与群 (350 例)	隔週投与群 (345 例)	週 1 回投与群 (46 例)	隔週投与群 (43 例)
全有害事象	75.1 (263)	74.5 (257)	89.1 (41)	86.0 (37)
潰瘍性大腸炎	18.6 (65)	22.0 (76)	10.9 (5)	4.7 (2)
上咽頭炎	13.1 (46)	13.6 (47)	34.8 (16)	37.2 (16)
関節痛	7.1 (25)	7.0 (24)	2.2 (1)	0
頭痛	6.3 (22)	4.9 (17)	4.3 (2)	2.3 (1)
発疹	5.7 (20)	3.2 (11)	2.2 (1)	2.3 (1)
上気道感染	5.4 (19)	6.4 (22)	4.3 (2)	2.3 (1)
貧血	5.1 (18)	4.3 (15)	10.9 (5)	7.0 (3)
発熱	4.6 (16)	2.9 (10)	8.7 (4)	4.7 (2)
インフルエンザ	4.3 (15)	4.6 (16)	8.7 (4)	7.0 (3)
悪心	2.9 (10)	4.1 (14)	8.7 (4)	2.3 (1)
背部痛	2.9 (10)	2.6 (9)	2.2 (1)	7.0 (3)
ざ瘡	2.0 (7)	2.0 (7)	6.5 (3)	0
不眠症	1.1 (4)	0.9 (3)	6.5 (3)	2.3 (1)
膀胱炎	0.9 (3)	0.9 (3)	6.5 (3)	4.7 (2)

発現割合% (例数) MedDRA/J ver22.0

表 22 維持期にいずれかの群で 2%以上に認められた副作用（維持期の統合安全性解析対象集団）

	統合集団	
	週 1 回投与群 (350 例)	隔週投与群 (345 例)
全副作用	33.4 (117)	25.8 (89)
発疹	3.1 (11)	2.0 (7)
上咽頭炎	2.9 (10)	1.7 (6)
関節痛	2.9 (10)	2.6 (9)
頭痛	2.3 (8)	0
上気道感染	1.1 (4)	2.0 (7)

発現割合%（例数） MedDRA/J ver22.0

維持期の統合安全性解析対象集団において、維持期 52 週までに死亡例は週 1 回投与群で 2 例（食道腺癌 1 例<sup>4)</sup>、肺炎 1 例<sup>5)</sup>）、隔週投与群で 2 例（肺塞栓症 1 例<sup>6)</sup>、非小細胞肺癌 1 例<sup>7)</sup>）に認められたが、いずれも治験薬と関連なしと判断された。維持期の日本人安全性解析対象集団で死亡例は認められなかった。

維持期の統合安全性解析対象集団における重篤な有害事象は、週 1 回投与群 12.6%（44/350 例）及び隔週投与群 12.8%（44/345 例）に認められ（表 23）、重篤な副作用は、週 1 回投与群 2.6%（9/350 例：貧血、リンパ節症、眼瞼下垂、潰瘍性大腸炎、肺炎、結核、好中球数減少、関節痛、線維腫症、感覚鈍麻、単ニューロパチー、肺気腫、角層下膿疱性皮膚症各 1 例〈重複あり〉）及び隔週投与群 2.6%（9/345 例：視神経萎縮、上腹部痛、急性膵炎、クロストリジウム・ディフィシレ感染、外耳蜂巣炎、外耳炎、肺炎、意識変容状態、ネフローゼ症候群、リニア IgA 病各 1 例〈重複あり〉）に認められた。維持期の日本人安全性解析対象集団における重篤な有害事象は、週 1 回投与群 8.7%（4/46 例：潰瘍性大腸炎 3 例、血栓性静脈炎 1 例）及び隔週投与群 4.7%（2/43 例：胃腸炎、意識変容状態各 1 例）、重篤な副作用は隔週投与群 2.3%（1/43 例：意識変容状態）に認められた。重篤な副作用の転帰は、週 1 回投与群の眼瞼下垂、好中球数減少、関節痛、感覚鈍麻、単ニューロパチー、角層下膿疱性皮膚症、隔週投与群の視神経萎縮、ネフローゼ症候群は未回復、その他の事象は回復であった。

表 23 維持期に統合集団で認められた重篤な有害事象（維持期の安全性解析対象集団）

投与群	事象名
週 1 回投与群 (350 例)	潰瘍性大腸炎 18 例、肺炎 4 例、貧血 3 例、関節痛、肺塞栓症各 2 例、鉄欠乏性貧血、リンパ節症、血小板増加症、眼瞼下垂、肛門性器異形成、穿孔性十二指腸潰瘍、直腸出血、虫垂炎、骨盤内炎症性疾患、扁桃周囲膿瘍、結核、胸腔内リンパ節結核、上腕骨骨折、半月板損傷、膝蓋骨骨折、橈骨骨折、好中球数減少、体重減少、脱水、低ナトリウム血症、膀胱癌、線維腫症、悪性黒色腫、食道腺癌、子宮平滑筋腫、感覚鈍麻、単ニューロパチー、双極性障害、肺気腫、鼻中隔湾曲、過剰皮膚、角層下膿疱性皮膚症、血栓性静脈炎各 1 例
隔週投与群 (345 例)	潰瘍性大腸炎 16 例、クロストリジウム・ディフィシレ感染 3 例、大腸炎、肺炎 2 例、貧血、急性心筋梗塞、うっ血性心不全、冠動脈疾患、心筋虚血、視神経萎縮、腹痛、上腹部痛、悪心、急性膵炎、嘔吐、歩行障害、発熱、外耳蜂巣炎、胃腸炎、消化管感染、外耳炎、会陰膿瘍、胸骨炎、ウイルス感染、肋骨骨折、上肢骨折、ALT 増加、AST 増加、脱水、糖尿病、関節痛、変形性関節症、非小細胞肺癌、意識変容状態、血尿、ネフローゼ症候群、前立腺腫大、鼻茸、肺塞栓症、副鼻腔ポリープ、リニア IgA 病、寝汗、高血圧各 1 例

MedDRA/J ver22.0

- <sup>4)</sup> 61 歳白人男性。導入期は標準用量群に、維持期は週 1 回投与群に割り付けられた。治験薬の最終投与後 52 日目に重篤な高度の食道腺癌が発現し、事象の発現後 31 日目に死亡した。食道癌のリスク因子として胃食道逆流性疾患の病歴及び喫煙歴（1 日 1 パック、28 年間）を有していた。
- <sup>5)</sup> 51 歳白人男性。導入期は標準用量群に、維持期は週 1 回投与群に割り付けられた。治験薬投与の中止後 17 日目に重篤な高度の肺炎が発現したため入院し、事象の発現後 3 日目に死亡した。肺炎のリスク因子として、喫煙歴（1 日 1 パック、20 年間）を有する元喫煙者であり、UC の悪化による直近の入院があった。
- <sup>6)</sup> 61 歳白人女性。導入期は高用量群に、維持期は隔週投与群に割り付けられた。維持期の投与 36 日目に重篤な高度の肺塞栓症が発現したため治験薬投与が中止され、事象の発現後 6 日目に死亡した。本事象の発現前に、肩骨折が発現していた。
- <sup>7)</sup> 61 歳白人男性。導入期は高用量群に、維持期は隔週投与群に割り付けられた。維持期の投与 87 日目に重篤な高度の非小細胞肺癌が発現したため治験薬投与が中止され、事象の発現後 84 日目に死亡した。非小細胞肺癌のリスク因子として喫煙歴（1 日 2.5 パック、44 年間）を有していた。

維持期の統合安全性解析対象集団における投与中止に至った有害事象は、週1回投与群 10.0% (35/350 例) 及び隔週投与群 11.6% (40/345 例) に認められ (表 24)、投与中止に至った副作用は週1回投与群 4.6% (16/350 例: 潰瘍性大腸炎 3 例、関節痛、感覚鈍麻各 2 例、白血球減少症、眼瞼下垂、急性腎盂腎炎、扁桃炎、結核、ループス様症候群、四肢痛、線維腫症、浮動性めまい、頭部不快感、単ニューロパチー、錯感覚、発疹、角層下膿疱性皮膚症各 1 例 (重複あり)) 及び隔週投与群 3.5% (12/345 例: 白血球減少症、血小板増加症、視神経委縮、潰瘍性大腸炎、限局性浮腫、肝胆道系疾患、クロストリジウム・ディフィシレ感染、血中クレアチニン増加、肝機能検査値上昇、好中球数減少、筋炎、ネフローゼ症候群、紅斑、リニア IgA 病各 1 例 (重複あり)) に認められた。維持期の日本人安全性解析対象集団における投与中止に至った有害事象は、週1回投与群 10.9% (5/46 例: 潰瘍性大腸炎 4 例、ループス様症候群 1 例) 及び隔週投与群 4.7% (2/43 例: 潰瘍性大腸炎、肝胆道系疾患各 1 例) に認められ、投与中止に至った副作用は週1回投与群 2.2% (1/46 例: ループス様症候群) 及び隔週投与群 2.3% (1/43 例: 肝胆道系疾患) に認められた。

表 24 維持期に統合集団で認められた投与中止に至った有害事象 (維持期の安全性解析対象集団)

投与群	事象名
週1回投与群 (350 例)	潰瘍性大腸炎 21 例、関節痛 3 例、感覚鈍麻 2 例、白血球減少症、心房細動、眼瞼下垂、肛門性器異形成、小腸炎、急性腎盂腎炎、扁桃炎、結核、術後高血圧、脱水、ループス様症候群、四肢痛、膀胱癌、線維腫症、浮動性めまい、頭部不快感、単ニューロパチー、錯感覚、肺塞栓症、発疹、角層下膿疱性皮膚症各 1 例
隔週投与群 (345 例)	潰瘍性大腸炎 17 例、大腸炎 5 例、クロストリジウム・ディフィシレ感染 2 例、白血球減少症、血小板増加症、心筋虚血、視神経委縮、結腸異形成、限局性浮腫、肝胆道系疾患、上気道感染、血中クレアチニン増加、肝機能検査値上昇、好中球数減少、筋炎、非小細胞肺癌、ネフローゼ症候群、卵巣嚢胞、肺塞栓症、紅斑、リニア IgA 病各 1 例

MedDRA/J ver22.0

## 7.2 第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1-5、5.3.5.1-6、5.3.5.1-7: 試験番号 M11-290 <主試験: 2014 年 10 月～20 年 月、日本サブ試験: 2014 年 12 月～20 年 月 日カットオフ>)

4 歳以上 17 歳以下の中等症から重症の UC 患者 (表 25) (目標症例数: 93 例<sup>8)</sup> (主試験)、9 例 (日本サブ試験)) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化二重盲検試験が海外 19 施設及び国内 5 施設で実施された。なお、日本では主試験とは別に日本サブ試験として実施された。

表 25 主な選択・除外基準

<p>&lt;主な選択基準&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・下記治療にもかかわらず、ベースラインの Mayo スコアが 6 点以上で、内視鏡サブスコアが 2 点以上である活動性の UC 患者</li> <li>・経口副腎皮質ステロイドの投与量が 2mg/日以上 40 mg/日以下である</li> <li>・免疫調節剤 (AZA 1.5 mg/kg/日以上、6-MP 1 mg/kg/日以上 (日本サブ試験では、AZA 1.0 mg/kg/日以上、6-MP 0.6 mg/kg/日以上) 又は MTX 15 mg/m<sup>2</sup>/週以上) を 28 日以上使用している</li> </ul> <p>&lt;主な除外基準&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・UC 直腸炎型</li> <li>・内視鏡によるスクリーニングの 14 日以内に、UC 治療目的で注腸製剤又は坐薬製剤を使用した</li> <li>・ベースラインの 30 日以内にシクロスポリン、タクロリムス又はミコフェノール酸モフェチルを使用した</li> <li>・AZA、6-MP 又は MTX について、投与量が 28 日間以上一定でない又はベースラインの 28 日以内に中止した</li> <li>・経口 5-ASA においては、ベースラインより前 14 日間以上一定でない又はベースラインの 14 日以内に中止した</li> <li>・経口副腎皮質ステロイドについて、投与量が 7 日間以上一定でない又はベースラインの 14 日以内に中止した</li> <li>・スクリーニングの 5 日以内に静注副腎皮質ステロイドを使用した</li> <li>・中心静脈栄養中である</li> <li>・以前インフリキシマブ又は他の抗 TNF 抗体を使用し、一次無効であった又はベースラインの 56 日以内に使用した</li> <li>・過去に本薬による治療を受けたことがある</li> </ul>
--

<sup>8)</sup> 第一に有効性の閾値に対する高用量と標準用量の併合群の効果を評価する計画とされ、8 週時に寛解を達成する割合を併合群で 48%、有効性の閾値を 19.83% と仮定した場合、被験者数を 77 例 (割付比率 3:2) とすると、有意水準両側 5% での 1 標本のカイ二乗検定において検出力は 99% と算出された。また、52 週時に寛解を達成する割合を併合群で 36%、有効性の閾値を 18.37% と仮定した場合、被験者数を 57 例とすると、検出力は 88% と算出された。8 週時の改善率を 75% と仮定した場合、被験者数は 93 例必要となる。

試験デザインの概略を図 6 に示す。主試験及び日本サブ試験ともに 8 週間の導入期及び 44 週間の維持期が設定された。

導入期に組み入れられた被験者は、主試験及び日本サブ試験ともに、二重盲検下で 3 : 2 の比率で導入期高用量 (I-HD 群) 又は導入期標準用量 (I-SD 群) のいずれかに無作為に割り付けることとされた。また、投与 8 週時に改善が認められた被験者は、2 : 2 : 1 の比率で維持期高用量 (M-HD 群)、維持期標準用量 (M-SD 群) 又は維持期プラセボ (M-PL 群) のいずれかに無作為に割り付けることとされた。

しかしながら、本試験への症例登録が難航し、海外規制当局と合意している期限内 (2019 年 12 月 31 日 : 2020 年 3 月 31 日) で試験を完了することが不可能であったことから、試験実施中、試験計画の変更が行われた。導入期に全ての被験者が非盲検下で高用量を投与することとされ (導入期非盲検高用量 [I-HD-OL 群])、投与 8 週時に改善が認められた被験者は維持期にプラセボ群への無作為割付けを中止し、M-HD 群又は M-SD 群のいずれかに 1 : 1 の比率で無作為割付けすることとされた。

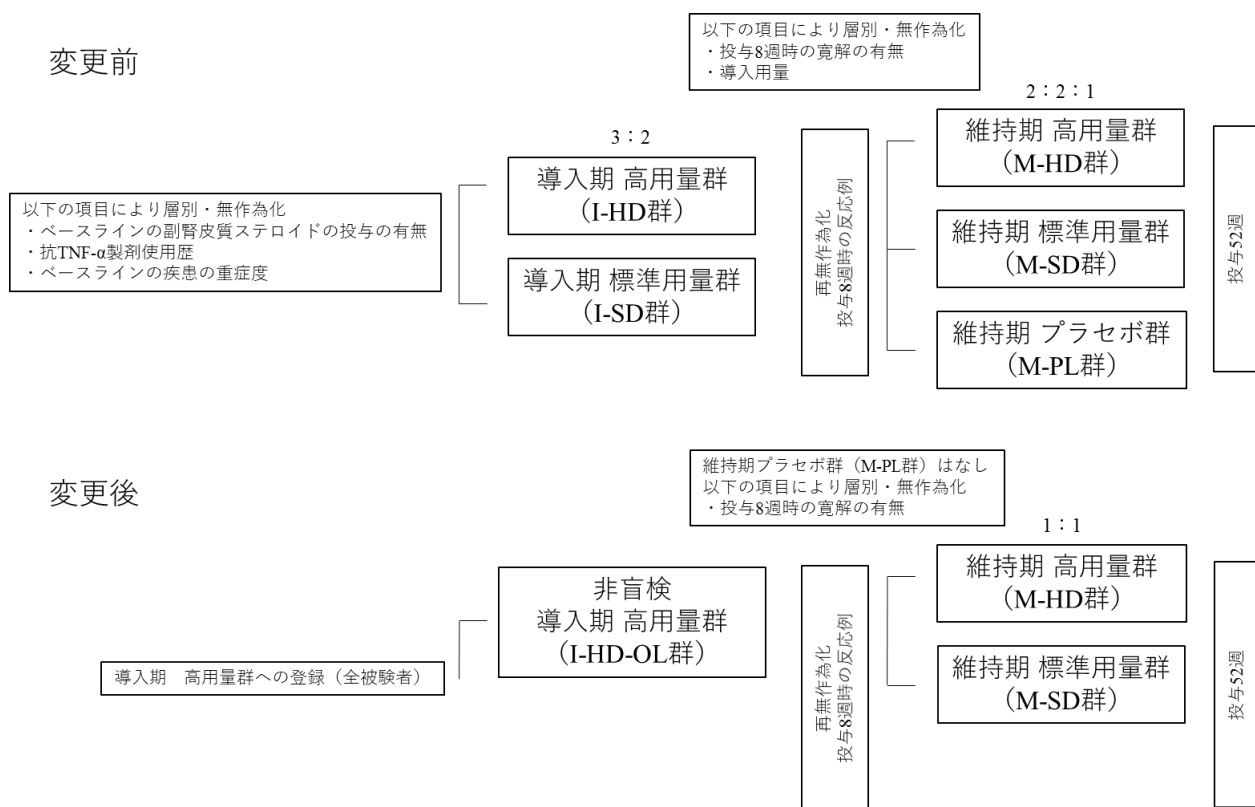


図 6 変更前後の試験デザイン (M11-290 試験)

導入期の用法・用量は、主試験及び日本サブ試験ともに表 26 のとおりであり、I-HD 群及び I-HD-OL 群は本薬を、I-SD 群 (試験計画変更前) は本薬又はプラセボを皮下投与することとされた。

表 26 導入期の用法・用量

	投与 0 週時	投与 1 週時	投与 2 週時	投与 4 週時	投与 6 週時
I-HD 群 I-HD-OL 群	2.4 mg/kg (最大 160 mg)	2.4 mg/kg (最大 160 mg)	1.2 mg/kg (最大 80 mg)	0.6 mg/kg (最大 40 mg)	0.6 mg/kg (最大 40 mg)
I-SD 群	2.4 mg/kg (最大 160 mg)	プラセボ	1.2 mg/kg (最大 80 mg)	0.6 mg/kg (最大 40 mg)	0.6 mg/kg (最大 40 mg)

維持期の用法・用量は、プラセボ（試験計画変更前）、本薬 0.6 mg/kg（最大 40 mg）を週 1 回（M-HD 群）又は隔週（M-SD 群）皮下投与することとされた。

疾患の再燃を認めた被験者は、投与 12 週時以降に再度無作為に割り付けられ、本薬 2.4 mg/kg（最大 160 mg）又は 0.6 mg/kg（最大 40 mg）を皮下投与し、その後、それまでの投与スケジュールに従い、本薬 0.6 mg/kg（最大 40 mg）を週 1 回又は隔週皮下投与することとされた（図 7）。疾患の再燃のため再度無作為に割り付けた後、二重盲検下で少なくとも 4 週間投与しても、継続して疾患再燃の基準に合致する場合（2 回目の再燃）、非盲検下での本薬 0.6 mg/kg（最大 40 mg）週 1 回投与に移行できるとされた。非盲検下で本薬 0.6 mg/kg（最大 40 mg）を週 1 回、4 週間投与しても、継続して疾患再燃の基準に合致する場合（3 回目の再燃）、非盲検下での本薬 40 mg 週 1 回投与に移行できるとされた（図 7）。本薬 40 mg を週 1 回投与している期間中も継続して疾患再燃の基準に合致する場合は、治験責任（分担）医師の判断により本治験を中止することができることとされた。非盲検期間中に改善が認められ、少なくとも 8 週間連続して寛解を維持している被験者は、週 1 回投与から隔週投与に減量できることとされた。被験者が減量後に疾患再燃の基準に合致した場合、週 1 回投与へ再増量できることとされた。

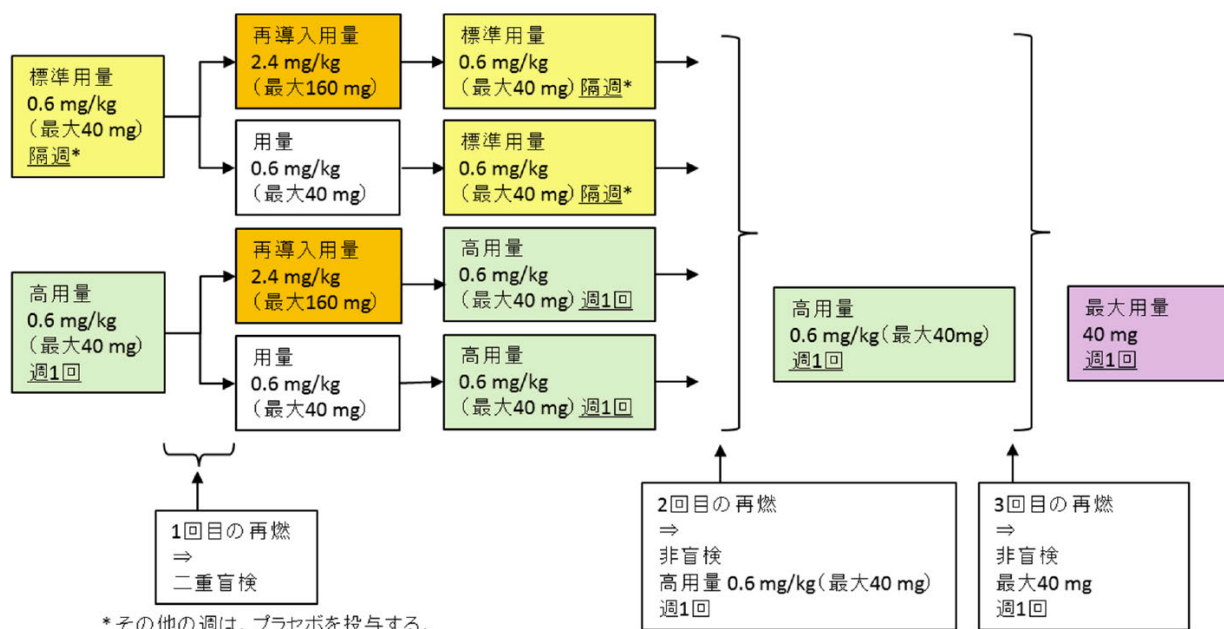


図 7 再燃時の用法・用量

主試験の導入期に登録された 93 例（I-HD 群 47 例、I-SD 群 30 例、I-HD-OL 群 16 例）全例が治験薬の投与を 1 回以上受け、安全性解析対象集団及び ITT 集団とされた。ITT 集団のうち、I-HD-OL 群を除外した 77 例が ITT-E 集団とされ、導入期における有効性の主たる解析対象集団とされた。

主試験の導入期における中止例は、18 例（I-HD 群 8 例、I-SD 群 8 例及び I-HD-OL 群 2 例）であった。中止理由は、「有害事象」1 例（I-HD 群 1 例）、「同意撤回」3 例（I-HD 群 1 例、I-SD 群 2 例）、「有効性の欠如」4 例（I-HD 群 1 例、I-SD 群 2 例、I-HD-OL 群 1 例）、「他の治療を必要とした」3 例（I-HD 群 1 例、I-SD 群 1 例、I-HD-OL 群 1 例）、「8 週時にノンレスポonder」7 例（I-HD 群 4 例、I-SD 群 3 例）であった。

主試験の維持期には、I-HD-OL 群を含め、投与 8 週時に改善が認められた 75 例（M-HD 群 32 例、M-SD 群 31 例、M-PL 群 12 例）が無作為割付けされた。75 例全例が治験薬の投与を 1 回以上受けた。この



うち、非改善例だが無作為化されていた M-HD 群の 1 例を除外した 74 例が mITT 集団とされた。mITT 集団のうち、M-PL 群 12 例を除外した 62 例が mITT-E 集団とされ、維持期における有効性の主たる解析対象集団とされた。

主試験の維持期における中止例は、10 例 (M-HD 群 2 例、M-SD 群 7 例、M-PL 群 1 例) であった。中止理由は、「同意撤回」3 例 (M-HD 群 1 例、M-SD 群 2 例)、「有効性の欠如」4 例 (M-SD 群 4 例)、「他の治療を必要とした」2 例 (M-SD 群 1 例、M-PL 群 1 例)、「コンプライアンス違反」1 例 (M-HD 群 1 例) であった。

主試験の有効性について、主要評価項目である「投与 8 週時に寛解を達成した被験者の割合」は表 27 のとおりであり、事前に規定された閾値有効率 19.83%<sup>9)</sup> と比較して、I-HD 群と I-SD 群の併合群及び I-HD 群で統計学的に有意な差が認められた。なお、I-HD-OL 群の結果は 68.8% (11/16 例) であった。

表 27 投与 8 週時に寛解を達成した被験者の割合 (ITT-E 集団)

	解析集団	投与群	達成割合% (例数) <sup>a)</sup>	95%信頼区間 <sup>b)</sup>	p 値 <sup>c)</sup>
主試験	ITT-E 集団	I-HD 群+I-SD 群 (77 例)	53.2 (41)	41.52, 64.71	<0.001 <sup>d)</sup>
		I-HD 群 (47 例)	59.6 (28)	44.27, 73.63	<0.001 <sup>d)</sup>
		I-SD 群 (30 例)	43.3 (13)	25.46, 62.57	0.001

a) 投与 8 週時の欠測値は「非反応」として補完

b) Clopper-Pearson 法により算出

c) 1 標本カイ二乗検定、併合群での検定の後に各群の検定を階層的な手順により実施

d) 統計学的有意 (多重性調整後)

もう 1 つの主要評価項目である「投与 8 週時に改善例となり、かつ投与 52 週時に寛解を達成した被験者の割合」は、表 28 のとおりであり、事前に規定された閾値有効率 18.37%<sup>9)</sup> と比較して、M-HD 群と M-SD 群の併合群及び M-HD 群で統計学的に有意な差が認められた。なお、M-PL 群の結果は 33.3% (4/12 例) であった。

表 28 投与 8 週時に改善例となり、かつ投与 52 週時に寛解を達成した被験者の割合 (mITT-E 集団)

	解析集団	投与群	達成割合% (例数) <sup>a)</sup>	95%信頼区間 <sup>b)</sup>	p 値 <sup>c)</sup>
主試験	mITT-E 集団	M-HD 群+M-SD 群 (62 例)	37.1 (23)	25.16, 50.31	<0.001 <sup>d)</sup>
		M-HD 群 (31 例)	45.2 (14)	27.32, 63.97	<0.001 <sup>d)</sup>
		M-SD 群 (31 例)	29.0 (9)	14.22, 48.04	0.125

a) 投与 52 週時の欠測値は「非反応」として補完

b) Clopper-Pearson 法により算出

c) 1 標本カイ二乗検定、導入期での検定が有意であった場合に実施され、併合群での検定の後に各群の検定を階層的な手順により実施

d) 統計学的有意 (多重性調整後)

日本サブ試験の導入期において、治験薬の投与を 1 回以上受けた日本人被験者 8 例の中で、解析時に盲検下で投与継続中であった 1 例を除いた 7 例 (I-HD 群 4 例、I-SD 群 2 例、I-HD-OL 群 1 例) が日本人安全性解析対象集団及び日本人 ITT 集団とされた。日本人 ITT 集団のうち、I-HD-OL 群が除外された 6 例が日本人 ITT-E 集団とされた。日本サブ試験の導入期における主たる有効性解析対象集団は、統合 ITT-E 集団 (主試験の ITT-E 集団と日本人 ITT-E 集団を統合した集団) とされた。

日本サブ試験の導入期における中止例は、2 例 (I-SD 群 2 例) であり、中止理由は「有害事象」、「8 週時にノンレスポonder」各 1 例であった。

<sup>9)</sup> 被験者集団、特に前治療及び疾患重症度が類似している本薬又は類薬の臨床試験のプラセボ群の成績を用いたメタアナリシスにより設定した。プラセボ有効率の推定値は、抗 TNF- $\alpha$  製剤の投与経験の有無に基づいて加重平均して算出し、95%信頼区間の上限値を閾値有効率として用いた。

日本サブ試験の維持期には、投与 8 週時に改善が認められた 5 例（M-HD 群 3 例、M-SD 群 2 例）が無作為割付けされた。5 例全例が治験薬の投与を 1 回以上受け、日本人 mITT 集団とされた。M-PL 群に割り付けられた日本人被験者はいなかったため、日本人 mITT 集団の 5 例全例が日本人 mITT-E 集団とされた。日本サブ試験の維持期における主たる有効性解析対象集団は、統合 mITT-E 集団（主試験の mITT-E 集団と日本人 mITT-E 集団を統合した集団）とされた。

日本サブ試験の維持期における中止例は、1 例（M-SD 群）であり、中止理由は「有効性の欠如」であった。

日本サブ試験の有効性について、主要評価項目である「投与 8 週時に寛解を達成した被験者の割合」は表 29 のとおりであり、事前に規定された閾値有効率 19.83%<sup>9)</sup> と比較して、I-HD 群と I-SD 群の併合群及び I-HD 群で統計学的に有意な差が認められた。なお、I-HD-OL 群の結果は、統合集団では 64.7%（11/17 例）、日本人集団では 0%（0/1 例）であった。

表 29 投与 8 週時に寛解を達成した被験者の割合（統合 ITT-E 集団及び日本人 ITT-E 集団）

	解析集団	投与群	達成割合% (例数) <sup>a)</sup>	95%信頼区間 <sup>b)</sup>	p 値 <sup>c)</sup>
日本サブ試験	日本人 ITT-E 集団	I-HD 群+I-SD 群 (6 例)	33.3 (2)	4.33, 77.72	—
		I-HD 群 (4 例)	50.0 (2)	6.76, 93.24	—
		I-SD 群 (2 例)	0	0.00, 84.19	—
	統合 ITT-E 集団	I-HD 群+I-SD 群 (83 例)	51.8 (43)	40.56, 62.92	<0.001 <sup>d)</sup>
		I-HD 群 (51 例)	58.8 (30)	44.17, 72.42	<0.001 <sup>d)</sup>
		I-SD 群 (32 例)	40.6 (13)	23.70, 59.36	0.003

a) 投与 8 週時の欠測値は「非反応」として補完

b) Clopper-Pearson 法により算出

c) 1 標本カイ二乗検定、併合群での検定の後に各群の検定を階層的な手順により実施

d) 統計学的有意（多重性調整後）

もう 1 つの主要評価項目である「投与 8 週時に改善例となり、かつ投与 52 週時に寛解を達成した被験者の割合」は、表 30 のとおりであり、事前に規定された閾値有効率 18.37%<sup>9)</sup> と比較して、M-HD 群と M-SD 群の併合群及び M-HD 群で統計学的に有意な差が認められた。なお、統合集団における M-PL 群の結果は 33.3%（4/12 例）であり、M-PL 群に割り付けられた日本人被験者はいなかった。

表 30 投与 8 週時に改善例となり、かつ投与 52 週時に寛解を達成した被験者の割合（統合 mITT-E 集団及び日本人 mITT-E 集団）

	解析集団	投与群	達成割合% (例数) <sup>a)</sup>	95%信頼区間 <sup>b)</sup>	p 値 <sup>c)</sup>
日本サブ試験	日本人 mITT-E 集団	M-HD 群+M-SD 群 (5 例)	20.0 (1)	0.51, 71.64	—
		M-HD 群 (3 例)	33.3 (1)	0.84, 90.57	—
		M-SD 群 (2 例)	0	0.00, 84.19	—
	統合 mITT-E 集団	M-HD 群+M-SD 群 (67 例)	35.8 (24)	24.47, 48.47	<0.001 <sup>d)</sup>
		M-HD 群 (34 例)	44.1 (15)	27.19, 62.11	<0.001 <sup>d)</sup>
		M-SD 群 (33 例)	27.3 (9)	13.30, 45.52	0.187

a) 投与 52 週時の欠測値は「非反応」として補完

b) Clopper-Pearson 法により算出

c) 1 標本カイ二乗検定、導入期での検定が有意であった場合に実施され、併合群での検定の後に各群の検定を階層的な手順により実施

d) 統計学的有意（多重性調整後）

安全性について、主試験の安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団を統合した集団（統合安全性解析対象集団）において、導入期の有害事象は、I-HD 群 52.9%（27/51 例）、I-SD 群 59.4%（19/32 例）及び I-HD-OL 群 76.5%（13/17 例）に認められた。導入期にいずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は表 31 のとおりであった。副作用は I-HD 群 15.7%（8/51 例：頭痛 2 例、排便回数増加、血便排泄、悪心、膵炎、嘔吐、注射部位紅斑、注射部位疼痛、注射部位蕁麻疹、発熱、C-反応性蛋白増加、

体重減少〈重複あり〉)、I-SD 群 15.6% (5/32 例：心膜炎、注射部位疼痛、高ビリルビン血症、四肢痛、頭痛、意識消失、片頭痛、錯感覚〈重複あり〉) 及び I-HD-OL 群 11.8% (2/17 例：潰瘍性大腸炎、外陰腔真菌感染、単球数減少、好中球減少、白血球数減少〈重複あり〉) に認められた。日本人安全性解析対象集団における導入期の有害事象は、I-HD 群 4/4 例、I-SD 群 2/2 例及び I-HD-OL 群 1/1 例に認められた。日本人安全性解析対象集団において導入期に 2 例以上に発現した有害事象は I-HD 群の上気道炎 2 例であった。副作用は、I-HD 群 1/4 例 (注射部位紅斑)、I-SD 群 1/2 例 (注射部位疼痛) 及び I-HD-OL 群 1/1 例 (単球数減少、好中球減少、白血球数減少〈重複あり〉) に認められた。

表 31 導入期にいずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象 (統合安全性解析対象集団)

	統合集団		
	I-HD 群 (51 例)	I-SD 群 (32 例)	I-HD-OL 群 (17 例)
全有害事象	52.9 (27)	59.4 (19)	76.5 (13)
頭痛	9.8 (5)	15.6 (5)	23.5 (4)
貧血	5.9 (3)	9.4 (3)	5.9 (1)
悪心	5.9 (3)	0	5.9 (1)
上気道感染	5.9 (3)	0	0
潰瘍性大腸炎	3.9 (2)	12.5 (4)	5.9 (1)
上咽頭炎	3.9 (2)	6.3 (2)	5.9 (1)
上腹部痛	3.9 (2)	3.1 (1)	0
口腔ヘルペス	3.9 (2)	3.1 (1)	0
腹痛	3.9 (2)	0	11.8 (2)
血便排泄	3.9 (2)	0	0
咽頭炎	2.0 (1)	6.3 (2)	5.9 (1)
発熱	2.0 (1)	6.3 (2)	0
口腔咽頭痛	2.0 (1)	3.1 (1)	11.8 (2)

発現割合% (例数) MedDRA/J ver22.0

統合安全性解析対象集団において、導入期に死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、I-HD 群 4/51 例 (潰瘍性大腸炎 2 例、膝炎、手首関節骨折各 1 例)、I-SD 群 5/32 例 (貧血、潰瘍性大腸炎 2 例、心膜炎、頭痛、意識消失各 1 例〈重複あり〉) 及び I-HD-OL 群 1/17 例 (潰瘍性大腸炎) に認められ、重篤な副作用は I-HD 群 1/51 例 (膝炎)、I-SD 群 2/32 例 (心膜炎、頭痛、意識消失各 1 例〈重複あり〉) 及び I-HD-OL 群 1/17 例 (潰瘍性大腸炎) に認められた。日本人安全性解析対象集団では、重篤な有害事象及び重篤な副作用は認められなかった。重篤な副作用の転帰は、いずれも回復であった。統合安全性解析対象集団における導入期の投与中止に至った有害事象は、I-HD 群 1/51 例 (潰瘍性大腸炎) 及び I-SD 群 3/32 例 (潰瘍性大腸炎 2 例、心膜炎、注射部位疼痛各 1 例〈重複あり〉) に認められた。日本人安全性解析対象集団では、投与中止に至った有害事象は I-SD 群 1/2 例 (注射部位疼痛) に認められた。

統合安全性解析対象集団における維持期の有害事象は、M-HD 群 71.4% (25/35 例)、M-SD 群 63.6% (21/33 例) 及び M-PL 群 83.3% (10/12 例) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は表 32 のとおりであった。副作用は、M-HD 群 31.4% (11/35 例：潰瘍性大腸炎、発疹各 2 例、小腸炎、注射部位紅斑、注射部位そう痒感、注射部位蕁麻疹、倦怠感、インフルエンザ、無菌性髄膜炎、血中ビリルビン増加、好酸球数増加、関節痛、感覚鈍麻、錯感覚、皮膚炎、紅斑、紫斑各 1 例〈重複あり〉)、M-SD 群 24.2% (8/33 例：疲労、頭痛各 2 例、貧血、アフタ性潰瘍、潰瘍性大腸炎、注射部位炎症、注射部位浮腫、注射部位疼痛、C-反応性蛋白増加、好中球数減少各 1 例〈重複あり〉) 及び M-PL 群 41.7% (5/12 例：貧血、好中球減少症、炎症、頭痛、逆むけ、乾癬各 1 例〈重複あり〉) に認められた。日本人安全性解析対象集団における維持期の有害事象は、M-HD 群 3/3 例、M-SD 群 1/2 例に認められ、

2例以上に発現した有害事象はなかった。副作用は、M-HD群 1/3例（インフルエンザ、紫斑）に認められた。

表 32 維持期にいずれかの群で2例以上に認められた有害事象  
(維持期に治験薬の投与を1回以上受けた統合安全性解析対象集団)

	統合集団		
	M-HD群 (35例)	M-SD群 (33例)	M-PL群 (12例)
全有害事象	71.4 (25)	63.6 (21)	83.3 (10)
潰瘍性大腸炎	11.4 (4)	18.2 (6)	16.7 (2)
上咽頭炎	11.4 (4)	9.1 (3)	8.3 (1)
上気道感染	11.4 (4)	6.1 (2)	16.7 (2)
頭痛	5.7 (2)	18.2 (6)	16.7 (2)
咽頭炎	5.7 (2)	6.1 (2)	8.3 (1)
尿路感染	5.7 (2)	3.0 (1)	0
発疹	5.7 (2)	3.0 (1)	0
上腹部痛	5.7 (2)	0	0
手骨折	5.7 (2)	0	0
咳嗽	5.7 (2)	0	0
アレルギー性鼻炎	5.7 (2)	0	0
インフルエンザ	5.7 (2)	0	0
貧血	2.9 (1)	9.1 (3)	8.3 (1)
小腸炎	2.9 (1)	6.1 (2)	0
口咽頭痛	2.9 (1)	6.1 (2)	0
C-反応性蛋白増加	0	9.1 (3)	0
胃腸炎	0	6.1 (2)	8.3 (1)
疲労	0	6.1 (2)	0

発現割合% (例数) MedDRA/J ver22.0

統合安全性解析対象集団において、維持期に死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、M-HD群 5/35例（消化不良、無菌性髄膜炎、咽頭炎、尿路感染、手骨折、結節性紅斑各1例〈重複あり〉）、M-SD群 5/33例（潰瘍性大腸炎3例、胃腸炎2例、貧血、小腸炎、感染性腸炎各1例〈重複あり〉）及びM-PL群 1/12例（乾癬）に認められ、M-HD群の無菌性髄膜炎1例及びM-PL群の乾癬1例は重篤な副作用とされた。日本人安全性解析対象集団における重篤な有害事象はM-SD群の感染性腸炎1例であり、治験薬と関連なしとされた。重篤な副作用の転帰は、いずれも回復であった。統合安全性解析対象集団における投与中止に至った有害事象は、M-SD群 2/33例（小腸炎、貧血、潰瘍性大腸炎各1例〈重複あり〉）に認められた。日本人安全性解析対象集団では、投与中止に至った有害事象は認められなかった。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 有効性について

#### 7.R.1.1 成人UCにおける本薬の有効性について

機構は、7.R.1.1.1～7.R.1.1.3の検討より、既存治療で効果不十分な中等症から重症の成人UC患者に対する隔週投与群と比較した週1回投与群の維持期における有効性は期待できると考える。

#### 7.R.1.1.1 試験実施計画について

申請者は、M14-033試験の実施計画について、以下のように説明している。

日本がM14-033試験への参加を検討した時点で、治験実施計画書の内容は■■■■と合意済みであり、症例数等の試験計画の内容を変更することができなかった。そのため、日本がM14-033試験に参加するためには、日本サブ試験として別途計画する必要があるとあり、対象患者の選択基準や有効性評価項目等の試験計画は海外試験（主試験）と揃えて実施することとした。日本人の症例数は、国際共同治験の考え方

に準じて、日本人集団と統合集団（主試験及び日本サブ試験）の間で結果の一貫性を評価できるように計画した。

機構は、海外を主試験、日本をサブ試験として分けて実施するのではなく、解析対象集団や解析計画等も含めて同一の国際共同治験として実施することが望ましかったと考える。一方で、日本が参加を検討した時点では M14-033 試験計画の変更が困難であったこと、日本単独で M14-033 試験と同程度の規模の比較試験を実施することが困難であること等の状況を踏まえると、日本では実施可能性を考慮した規模でサブ試験を行い、国際共同治験の考え方を参考に、日本人集団と統合集団の間で結果の一貫性を評価できるように計画したことは理解できる。したがって、主試験及び日本サブ試験の両方の結果を確認した上で、本薬の有効性を評価することとした。

#### 7.R.1.1.2 導入期について

申請者は、M14-033 試験における導入期の有効性について、以下のように説明している。

導入期の主要評価項目である「投与 8 週時に寛解を達成した被験者の割合」について、主試験及び日本サブ試験ともに、高用量群と標準用量群の間に統計学的な有意差は示されなかった(表 14 及び表 16)。

以上より、M14-033 試験の結果に基づく導入用量の変更は不要と考えた。

#### 7.R.1.1.3 維持期について

##### 7.R.1.1.3.1 主要評価項目等の結果について

申請者は、M14-033 試験における維持期の有効性について、以下のように説明している。

維持期の主要評価項目である「投与 8 週時に改善例となり、かつ投与 52 週時に寛解を達成した被験者の割合」について、主試験の主たる解析対象集団である ITT-RP 集団においては、週 1 回投与群の隔週投与群に対する統計学的有意差は認められなかった(表 15)。一方、日本サブ試験の主たる解析対象集団である統合 ITT 集団においては、週 1 回投与群の隔週投与群に対する統計学的有意差が認められた(表 17)。日本人における有効性評価の観点から、日本人を含む統合 ITT 集団において隔週投与群に対する週 1 回投与の有効性が示されたことは、重要と考える。なお、M14-033 試験計画時の維持期の有効率の想定は、週 1 回投与群 48%及び隔週投与群 30% (群間差 18%) であったが、結果は主試験の ITT-RP 集団で 39.5%及び 29.0% (調整後の群間差 9.9%)、日本サブ試験の統合 ITT-RP 集団では 41.1%及び 30.1% (調整後の群間差 10.3%) であった。M14-033 試験では、計画時に参考にした臨床試験と異なり、内視鏡検査の中央判定を実施した。その結果、中央判定と医療機関での判定の不一致によるスクリーニング時の脱落が増え、過去の臨床試験よりも UC の活動性が高い集団が組み入れられた可能性がある。週 1 回投与群と隔週投与群の群間差は想定より小さかったものの、本薬と同様の位置付けで UC の治療に用いられている他剤の増量効果<sup>10)</sup> に比べて劣るものではなく、臨床的に意義があると考えられる。

また、海外においては、成人 UC に対し、40 mg 隔週投与から 40 mg 週 1 回投与への増量が 63 の国又は地域で、40 mg 隔週投与から 80 mg 隔週投与 (40 mg 週 1 回投与と同様の位置付け) への増量が 53 の国又は地域で承認されている。

<sup>10)</sup> トファシチニブクエン酸塩の投与 52 週時寛解率：5 mg 1 日 2 回投与群で 34.3% (68/198 例) に対し 10 mg 1 日 2 回投与群で 40.6% (80/197 例) (「ゼルヤンツ錠 5 mg」添付文書)、ウステキスマブ (遺伝子組換え) の維持期 44 週時寛解割合：12 週間隔投与群で 38.4% (66/172 例) に対し 8 週間隔投与群で 43.8% (77/176 例) (「ステラール皮下注 45 mg シリンジ」添付文書)

以上を踏まえると、40 mg 週 1 回投与で認められた有効性は、40 mg 隔週投与と比較して臨床的な意義があると考えます。

機構は、以下のように考える。

M14-033 試験の主試験 (ITT-RP 集団) において、主要評価項目である「投与 8 週時に改善例となり、かつ投与 52 週時に寛解を達成した被験者の割合」について、週 1 回投与群と隔週投与群との間に統計学的な有意差は認められなかった。しかしながら、主試験及び日本サブ試験のいずれも週 1 回投与群で隔週投与群と比較して寛解割合の値は高い結果であったことや海外の承認状況を踏まえると、隔週投与群と比較した週 1 回投与群の維持期における有効性は期待できると考える。

### 7.R.1.1.3.2 患者背景別の有効性について

M14-033 試験における主な患者背景別の「投与 8 週時に改善例となり、かつ投与 52 週時に寛解を達成した被験者の割合」は表 33 のとおりであった。機構は、一部の部分集団では症例数が限られることに留意が必要であるが、週 1 回投与群の有効性が隔週投与群を上回る傾向であることを確認した。

表 33 患者背景別の「投与 8 週時に改善例となり、かつ投与 52 週時に寛解を達成した被験者の割合」  
(統合 ITT-RP 集団及び日本人 ITT-RP 集団)

		統合集団		日本人集団	
		週 1 回投与群 (175 例)	隔週投与群 (163 例)	週 1 回投与群 (23 例)	隔週投与群 (18 例)
性	男性	43.1 (44/102)	25.0 (24/96)	58.8 (10/17)	38.5 (5/13)
	女性	38.4 (28/73)	37.3 (25/67)	33.3 (2/6)	40.0 (2/5)
年齢	40 歳以下	41.6 (37/89)	27.7 (26/94)	60.0 (6/10)	37.5 (3/8)
	40 歳超	40.7 (35/86)	33.3 (23/69)	46.2 (6/13)	40.0 (4/10)
体重	70 kg 以下	40.0 (32/80)	31.6 (24/76)	53.3 (8/15)	30.0 (3/10)
	70 kg 超	42.1 (40/95)	28.7 (25/87)	50.0 (4/8)	50.0 (4/8)
罹病期間	5 年以下	32.6 (29/89)	32.9 (25/76)	57.1 (4/7)	28.6 (2/7)
	5 年超	50.0 (43/86)	27.6 (24/87)	50.0 (8/16)	45.5 (5/11)
ベースラインの Mayo スコア	9 以下	45.5 (46/101)	32.7 (33/101)	50.0 (7/14)	54.5 (6/11)
	9 超	35.1 (26/74)	25.8 (16/62)	55.6 (5/9)	14.3 (1/7)
ベースラインのステロイド投与	あり	43.1 (47/108)	30.1 (31/103)	53.8 (7/13)	36.4 (4/11)
	なし	37.9 (25/67)	30.0 (18/60)	50.0 (5/10)	42.9 (3/7)
ベースラインの免疫抑制剤投与	あり	51.9 (28/54)	36.0 (18/50)	56.3 (9/16)	36.4 (4/11)
	なし	36.4 (44/121)	27.4 (31/113)	42.9 (3/7)	42.9 (3/7)
抗 TNF- $\alpha$ 抗体治療歴	あり	57.1 (12/21)	30.0 (6/20)	71.4 (5/7)	33.3 (1/3)
	なし	39.0 (60/154)	30.1 (43/143)	43.8 (7/16)	40.0 (6/15)

達成割合% (達成例数/評価例数)

### 7.R.1.2 小児 UC における本薬の有効性について

機構は、7.R.1.2.1~7.R.1.2.3 の検討から、既存治療で効果不十分な中等症から重症の小児 UC 患者に対する本薬の有効性は期待できると考える。

#### 7.R.1.2.1 試験実施計画について

申請者は、M11-290 試験の実施計画について、以下のように説明している。

国内のみで小児 UC 患者を十分に集積することは困難であったため、国際共同試験である M11-290 試験に日本からも参加することとした。日本が M11-290 試験への参加を決定した時点で、既に海外規制当局により試験デザインの確認を受け、治験実施計画書が確定した後であったため、日本が M11-290 試験に参加するためには、日本サブ試験として別途計画する必要があるとあり、対象患者の選択基準や有効性評価項目等の試験計画は海外試験 (主試験) と揃えて実施することとした。日本人の症例数は、国際共同治

験の考え方に準じて、日本人集団と統合集団（主試験及び日本サブ試験）の間で結果の一貫性を評価できるように計画した。また、本試験の症例登録が難航したことから、本試験の実施中に試験デザインの変更を行った（7.2 参照）。デザインの変更に伴い、維持期の有効性評価は、プラセボ（M-PL 群）との比較から、本薬又は類薬の臨床試験のプラセボ群の成績を用いたメタアナリシスの結果に基づき設定した閾値有効率<sup>9)</sup>との比較に変更し、主要評価項目、目標症例数及び解析計画も改訂された。

機構は、海外を主試験、日本をサブ試験として分けて実施するのではなく、解析対象集団や解析計画等も含めて同一の国際共同治験として実施することが望ましかったと考える。一方で、日本が参加を検討した時点では M11-290 試験計画の変更が困難であったこと、日本人小児 UC 患者数が限られており、日本単独で M11-290 試験と同様の比較試験を実施することが困難であること等の状況を踏まえると、日本では実施可能性を考慮した規模でサブ試験を行い、国際共同治験の考え方を参考に、日本人集団と統合集団の間で結果の一貫性を評価できるように計画したことは理解できる。したがって、主試験及び日本サブ試験の両方の結果を確認した上で、本薬の有効性を評価することとした。また、本試験の実施中に試験デザインの変更を行ったことについては、海外規制当局とも協議の上で行われており（7.2 参照）、導入期に非盲検で投与された症例は導入期の主たる有効性解析対象集団から除外する対応が取られていることから、M11-290 試験結果に基づき本薬の有効性を評価することは可能と判断した。

#### 7.R.1.2.2 導入期について

##### 7.R.1.2.2.1 主要評価項目等の結果について

申請者は、M11-290 試験の導入期における有効性について、以下のように説明している。

主要評価項目の1つである「投与8週時に寛解を達成した被験者の割合」について、主試験及び日本サブ試験のいずれにおいても、事前に規定された閾値（19.83%）と比較して、I-HD 群と I-SD 群の併合群及び I-HD 群で統計学的に有意な差が認められた（表 27 及び表 29）。

以上より、本薬の小児 UC の導入期に対する有効性は示されたと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

##### 7.R.1.2.2.2 患者背景別の有効性について

M11-290 試験における主な患者背景別の「投与8週時に寛解を達成した被験者の割合」は表 34 のとおりであった。機構は、各部分集団では症例数が限られることに留意が必要であるが、I-HD 群の有効性が I-SD 群を上回る傾向であることを確認した。

表 34 患者背景別の「投与 8 週時に寛解を達成した被験者の割合」 (統合 ITT 集団及び日本人 ITT 集団)

		統合集団			日本人集団		
		I-HD 群 (51 例)	I-SD 群 (32 例)	I-HD-OL 群 (17 例)	I-HD 群 (4 例)	I-SD 群 (2 例)	I-HD-OL 群 (1 例)
性	男性	64.3 (18/28)	23.5 (4/17)	75.0 (3/4)	50.0 (2/4)	0 (0/2)	0 (0/1)
	女性	52.2 (12/23)	60.0 (9/15)	61.5 (8/13)	—	—	—
年齢	10 歳未満	50.0 (3/6)	50.0 (1/2)	0 (0/1)	—	—	—
	10 歳以上 15 歳未満	68.4 (13/19)	36.4 (4/11)	77.8 (7/9)	66.7 (2/3)	0 (0/1)	—
	15 歳以上	53.8 (14/26)	42.1 (8/19)	57.1 (4/7)	0 (0/1)	0 (0/1)	0 (0/1)
体重	40 kg 未満	50.0 (5/10)	66.7 (2/3)	66.7 (2/3)	100 (1/1)	—	—
	40 kg 以上	61.0 (25/41)	37.9 (11/29)	64.3 (9/14)	33.3 (1/3)	0 (0/2)	0 (0/1)
罹病期間	19 カ月以下	42.9 (9/21)	36.8 (7/19)	60.0 (6/10)	—	—	0 (0/1)
	19 カ月超	70.0 (21/30)	46.2 (6/13)	71.4 (5/7)	50.0 (2/4)	0 (0/2)	—
ベースラインの Mayo スコア	9 以下	61.9 (26/42)	40.7 (11/27)	64.3 (9/14)	50.0 (2/4)	0 (0/2)	0 (0/1)
	9 超	44.4 (4/9)	40.0 (2/5)	66.7 (2/3)	—	—	—
ベースラインのステロイド投与	あり	62.5 (15/24)	26.7 (4/15)	60.0 (6/10)	50.0 (1/2)	0 (0/2)	0 (0/1)
	なし	55.6 (15/27)	52.9 (9/17)	71.4 (5/7)	50.0 (1/2)	—	—
ベースラインの免疫抑制剤投与	あり	60.6 (20/33)	47.8 (11/23)	66.7 (4/6)	50.0 (2/4)	0 (0/2)	0 (0/1)
	なし	55.6 (10/18)	22.2 (2/9)	63.6 (7/11)	—	—	—
抗 TNF- $\alpha$ 抗体治療歴	あり	37.5 (3/8)	14.3 (1/7)	100 (1/1)	—	0 (0/1)	—
	なし	62.8 (27/43)	48.0 (12/25)	62.5 (10/16)	50.0 (2/4)	0 (0/1)	0 (0/1)

達成割合% (達成例数/評価例数)

### 7.R.1.2.3 維持期について

#### 7.R.1.2.3.1 主要評価項目等の結果について

申請者は、M11-290 試験の維持期における有効性について、以下のように説明している。

主要評価項目の 1 つである「投与 8 週時に改善例となり、かつ投与 52 週時に寛解を達成した被験者の割合」について、主試験及び日本サブ試験のいずれにおいても、事前に規定された閾値 (18.37%) と比較して、M-HD 群と M-SD 群の併合群及び M-HD 群で統計学的に有意な差が認められた (表 28 及び表 30)。

以上より、本薬の小児 UC の維持期に対する有効性は示されたと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### 7.R.1.2.3.2 患者背景別の有効性について

M11-290 試験における主な患者背景別の「投与 8 週時に改善例となり、かつ投与 52 週時に寛解を達成した被験者の割合」は表 35 のとおりであった。機構は、各部分集団では症例数が限られることに留意が必要であるが、M-HD 群の有効性が M-SD 群を上回る傾向であることを確認した。



表 35 患者背景別の「投与 8 週時に改善例となり、かつ投与 52 週時に寛解を達成した被験者の割合」  
(統合 mITT 集団及び日本人 mITT 集団)

		統合集団			日本人集団	
		M-HD 群 (34 例)	M-SD 群 (33 例)	M-PL 群 (12 例)	M-HD 群 (3 例)	M-SD 群 (2 例)
性	男性	43.8 (7/16)	26.7 (4/15)	22.2 (2/9)	33.3 (1/3)	0 (0/2)
	女性	44.4 (8/18)	27.8 (5/18)	66.7 (2/3)	—	—
年齢	10 歳未満	50.0 (2/4)	25.0 (1/4)	100 (1/1)	—	—
	10 歳以上 15 歳未満	54.5 (6/11)	29.4 (5/17)	50.0 (1/2)	50.0 (1/2)	0 (0/1)
	15 歳以上	36.8 (7/19)	25.0 (3/12)	22.2 (2/9)	0 (0/1)	0 (0/1)
体重	40 kg 未満	50.0 (4/8)	42.9 (3/7)	—	100 (1/1)	—
	40 kg 以上	42.3 (11/26)	23.1 (6/26)	33.3 (4/12)	0 (0/2)	0 (0/2)
罹病期間	19 カ月以下	46.7 (7/15)	15.8 (3/19)	0 (0/5)	—	0 (0/1)
	19 カ月超	42.1 (8/19)	42.9 (6/14)	57.1 (4/7)	33.3 (1/3)	0 (0/1)
ベースラインの Mayo スコア	9 以下	37.9 (11/29)	29.6 (8/27)	36.4 (4/11)	33.3 (1/3)	0 (0/2)
	9 超	80.0 (4/5)	16.7 (1/6)	0 (0/1)	—	—
ベースラインのステロイド投与	あり	35.3 (6/17)	26.7 (4/15)	40.0 (2/5)	100 (1/1)	0 (0/2)
	なし	52.9 (9/17)	27.8 (5/18)	28.6 (2/7)	0 (0/2)	—
ベースラインの免疫抑制剤投与	あり	45.8 (11/24)	21.1 (4/19)	37.5 (3/8)	33.3 (1/3)	0 (0/2)
	なし	40.0 (4/10)	35.7 (5/14)	25.0 (1/4)	—	—
抗 TNF-α 抗体治療歴	あり	33.3 (2/6)	0 (0/2)	50.0 (1/2)	—	—
	なし	46.4 (13/28)	29.0 (9/31)	30.0 (3/10)	33.3 (1/3)	0 (0/2)

達成割合% (達成例数/評価例数)

## 7.R.2 安全性について

機構は、7.R.2.1～7.R.2.2 の検討から、臨床試験で認められた事象はいずれも、本邦における本薬の現行の添付文書で注意喚起されている既知の事象であり、UC に対する既承認の用法・用量と比較して安全性プロファイルが大きく異なる傾向は認められていないことから、新たな安全対策は不要と考える。

### 7.R.2.1 成人 UC における本薬の安全性について

#### 7.R.2.1.1 M14-033 試験の有害事象の概要

申請者は、M14-033 試験で認められた有害事象について、以下のように説明している。

M14-033 試験の導入期で認められた有害事象等の概要は表 36 のとおりであった。死亡が統合集団の高用量群で 2 例（心停止 1 例<sup>2)</sup>、術後腹膜炎 1 例<sup>3)</sup>）認められたが、いずれも治験薬と関連なしとされた。高用量群と標準用量群で有害事象の発現状況に大きな違いは認められなかった。

表 36 導入期の有害事象等の概要（導入期の安全性解析対象集団）

	統合集団		日本人集団	
	高用量群 (573 例)	標準用量群 (379 例)	高用量群 (61 例)	標準用量群 (39 例)
有害事象	53.2 (305)	52.8 (200)	55.7 (34)	41.0 (16)
副作用	26.0 (149)	21.9 (83)	18.0 (11)	20.5 (8)
重篤な有害事象	3.8 (22)	5.0 (19)	4.9 (3)	5.1 (2)
重篤な副作用	0.2 (1)	0.8 (3)	0	2.6 (1)
投与中止に至った有害事象	5.4 (31)	5.8 (22)	1.6 (1)	7.7 (3)
死亡	0.3 (2)	0	0	0
注目すべき有害事象 <sup>a)</sup>				
すべての感染症	14.5 (83)	16.4 (62)	23.0 (14)	10.3 (4)
重篤な感染症	0.7 (4)	0.8 (3)	1.6 (1)	2.6 (1)
悪性腫瘍	0	0.8 (3)	0	0
血管浮腫/アナフィラキシーを含むアレルギー反応	1.6 (9)	1.6 (6)	1.6 (1)	2.6 (1)
膝炎	0.2 (1)	0	0	0
乾癬の悪化又は新規発症	0.2 (1)	0.5 (2)	0	0
血液障害 (汎血球減少症を含む)	4.5 (26)	4.7 (18)	6.6 (4)	5.1 (2)
肝不全及びその他の肝臓関連事象 (胆臓関連の事象を除く)	0.3 (2)	0	0	0
注射部位反応	12.0 (69)	4.2 (16)	11.5 (7)	7.7 (3)

発現割合% (例数)

a) 抗 TNF-α 抗体で特定されたリスク及び潜在的リスクを注目すべき有害事象とした。

M14-033 試験の維持期で認められた有害事象等の概要は表 37 のとおりであった。死亡が統合集団の週 1 回投与群で 2 例（食道腺癌 1 例<sup>4)</sup>、肺炎 1 例<sup>5)</sup>）、隔週投与群で 2 例（肺塞栓 1 例<sup>6)</sup>、非小細胞肺癌 1 例<sup>7)</sup>）認められたが、いずれも治験薬と関連なしとされた。週 1 回投与群と隔週投与群とで有害事象の発現状況に大きな違いは認められなかった。

表 37 維持期の有害事象等の概要（維持期の安全性解析対象集団）

	統合集団		日本人集団	
	週 1 回投与群 (350 例)	隔週投与群 (345 例)	週 1 回投与群 (46 例)	隔週投与群 (43 例)
有害事象	75.1 (263)	74.5 (257)	89.1 (41)	86.0 (37)
副作用	33.4 (117)	25.8 (89)	28.3 (13)	16.3 (7)
重篤な有害事象	12.6 (44)	12.8 (44)	8.7 (4)	4.7 (2)
重篤な副作用	2.6 (9)	2.6 (9)	0	2.3 (1)
投与中止に至った有害事象	10.0 (35)	11.6 (40)	10.9 (5)	4.7 (2)
死亡	0.6 (2)	0.6 (2)	0	0
注目すべき有害事象 <sup>a)</sup>				
すべての感染症	37.1 (130)	38.3 (132)	54.3 (25)	51.2 (22)
重篤な感染症	2.6 (9)	3.2 (11)	0	2.3 (1)
悪性腫瘍	1.1 (4)	0.6 (2)	0	0
血管浮腫/アナフィラキシーを含むアレルギー反応	2.0 (7)	1.2 (4)	2.2 (1)	0
ループス様反応及び全身性エリテマトーデス	0.3 (1)	0	2.2 (1)	0
血管炎	0.3 (1)	0	0	0
心筋梗塞に関連する事象	0	0.3 (1)	0	0
うっ血性心不全に関連する事象	0	0.3 (1)	0	0
肺塞栓症に関連する事象	0.9 (3)	0.3 (1)	0	0
肺炎	0	0.3 (1)	0	0
乾癬の悪化又は新規発症	0.3 (1)	0.6 (2)	0	0
血液障害（汎血球減少症を含む）	6.6 (23)	4.9 (17)	13.0 (6)	7.0 (3)
肝不全及びその他の肝臓関連事象（胆嚢関連の事象を除く）	0.6 (2)	0.6 (2)	2.2 (1)	2.3 (1)
注射部位反応	4.6 (16)	2.3 (8)	4.3 (2)	0

発現割合%（例数）

a) 抗 TNF- $\alpha$  抗体で特定されたリスク及び潜在的リスクを注目すべき有害事象とした。

機構は、M14-033 試験の導入期及び維持期において、既承認の用法・用量と比較した有害事象の発現状況に臨床的に問題となるような傾向は認められていないことを確認した。注目すべき有害事象については添付文書等で既に注意喚起・情報提供を行っており、新たな対応は必要ないと判断した。

#### 7.R.2.1.2 投与期間別の安全性について

M14-033 試験における投与期間別の有害事象の発現状況は表 38 のとおりであった。機構は、週 1 回投与群と隔週投与群のいずれにおいても、投与期間の長期化に伴い有害事象の発現割合が増加する傾向は認められていないことを確認した。

表 38 M14-033 試験における投与期間別の有害事象等の概要（維持期の統合安全性解析対象集団）

	0～12週	12～24週	24～36週	36週以降	全期間
週1回投与群	350例	341例	294例	268例	350例
有害事象	52.9 (185)	41.9 (143)	43.2 (127)	26.5 (71)	75.1 (263)
副作用	20.6 (72)	12.6 (43)	11.9 (35)	4.9 (13)	33.4 (117)
重篤な有害事象	5.1 (18)	2.9 (10)	4.8 (14)	3.7 (10)	12.6 (44)
重篤な副作用	1.1 (4)	0.6 (2)	0.7 (2)	1.1 (3)	2.6 (9)
投与中止に至った有害事象	4.9 (17)	2.6 (9)	2.7 (8)	1.5 (4)	10.0 (35)
死亡	0	0.3 (1)	0	0.4 (1)	0.6 (2)
隔週投与群	345例	331例	285例	256例	345例
有害事象	53.0 (183)	42.6 (141)	35.1 (100)	25.4 (65)	74.5 (257)
副作用	13.6 (47)	9.7 (32)	8.4 (24)	4.7 (12)	25.8 (89)
重篤な有害事象	6.1 (21)	4.8 (16)	1.1 (3)	3.1 (8)	12.8 (44)
重篤な副作用	1.4 (5)	0.6 (2)	0	0.8 (2)	2.6 (9)
投与中止に至った有害事象	4.9 (17)	4.2 (14)	1.8 (5)	1.6 (4)	11.6 (40)
死亡	0.3 (1)	0.3 (1)	0	0	0.6 (2)

発現割合%（例数）

## 7.R.2.2 小児 UC における本薬の安全性について

### 7.R.2.2.1 M11-290 試験の有害事象の概要

申請者は、M11-290 試験で認められた有害事象について、以下のように説明している。

M11-290 試験の導入期で認められた有害事象等の概要は表 39 のとおりであった。死亡例は認められなかった。注目すべき有害事象について、導入期に発現した感染症はいずれも非重篤であった。血管浮腫/アナフィラキシーを含むアレルギー反応として注射部位蕁麻疹が 1 例（I-HD 群）に認められた。膵炎の 1 例（I-HD 群）は、治験薬投与中止後の追跡調査中に発現し、重篤な副作用とされた。当該被験者は、UC に続発する急性膵炎の既往歴を有していた。血液障害とされた事象は、いずれも貧血であった。注射部位反応が 4 例（I-HD 群：注射部位紅斑、注射部位疼痛、注射部位蕁麻疹各 1 例、I-SD 群：注射部位疼痛 1 例）に発現した。I-SD 群の注射部位疼痛 1 例は治験薬投与の中止に至った。また、20■■年 ■月 ■日のデータカットオフ以降も投与が継続されていた 8 例目の日本人被験者を含めた最終解析までの間に、副作用、重篤な有害事象、治験薬投与の中止に至った有害事象、死亡、注目すべき有害事象は新たに認められなかった。

表 39 導入期の有害事象等の概要（安全性解析対象集団）

	統合集団			日本人集団		
	I-HD 群 (51 例)	I-SD 群 (32 例)	I-HD-OL 群 (17 例)	I-HD 群 (4 例)	I-SD 群 (2 例)	I-HD-OL 群 (1 例)
有害事象	52.9 (27)	59.4 (19)	76.5 (13)	100 (4)	100 (2)	100 (1)
副作用	15.7 (8)	15.6 (5)	11.8 (2)	25.0 (1)	50.0 (1)	100 (1)
重篤な有害事象	7.8 (4)	15.6 (5)	5.9 (1)	0	0	0
重篤な副作用	2.0 (1)	6.3 (2)	5.9 (1)	0	0	0
投与中止に至った有害事象	2.0 (1)	9.4 (3)	0	0	50.0 (1)	0
死亡	0	0	0	0	0	0
注目すべき有害事象 <sup>a)</sup>						
すべての感染症	21.6 (11)	18.8 (6)	35.3 (6)	75.0 (3)	0	0
血管浮腫/アナフィラキシーを含むアレルギー反応	2.0 (1)	0	0	0	0	0
膵炎	2.0 (1)	0	0	0	0	0
血液障害（汎血球減少症を含む）	5.9 (3)	9.4 (3)	5.9 (1)	0	0	0
注射部位反応	5.9 (3)	3.1 (1)	0	25.0 (1)	50.0 (1)	0

発現割合%（例数）

a) 抗 TNF-α 抗体で特定されたリスク及び潜在的リスクを注目すべき有害事象とした。

M11-290 試験の維持期で認められた有害事象等の概要は表 40 のとおりであった。死亡例は認められなかった。注目すべき有害事象について、感染症のうち、重篤な事象は 6 例（M-HD 群：無菌性髄膜炎、咽頭炎、尿路感染各 1 例、M-SD 群：胃腸炎 2 例、感染性腸炎 1 例）であった。無菌性髄膜炎は副作用

とされ、治験薬の投与を中断したが、発現から7日後に消失し、治験薬の投与を再開した。血管浮腫/アナフィラキシーを含むアレルギー反応が3例（M-HD群：注射部位蕁麻疹、薬物過敏症各1例、M-SD群：喘息・発疹1例）に認められたが、いずれも軽度であった。M-HD群及びM-SD群で血液障害とされた事象は、いずれも貧血であった。注射部位反応が6例（M-HD群：注射部位紅斑・注射部位蕁麻疹、注射部位そう痒感各1例、M-SD群：注射部位炎症、注射部位浮腫、注射部位疼痛、注射部位腫脹各1例）に発現した。また、8例目の日本人被験者を含めた最終解析までの間に、副作用、重篤な有害事象、治験薬投与の中止に至った有害事象、死亡、注目すべき有害事象は新たに認められなかった。

表 40 維持期の有害事象等の概要（安全性解析対象集団）

	統合集団			日本人集団	
	M-HD群 (35例)	M-SD群 (33例)	M-PL群 (12例)	M-HD群 (3例)	M-SD群 (2例)
有害事象	71.4 (25)	63.6 (21)	83.3 (10)	100 (3)	50.0 (1)
副作用	31.4 (11)	24.2 (8)	41.7 (5)	33.3 (1)	0
重篤な有害事象	14.3 (5)	15.2 (5)	8.3 (1)	0	50.0 (1)
重篤な副作用	2.9 (1)	0	8.3 (1)	0	0
投与中止に至った有害事象	0	6.1 (2)	0	0	0
死亡	0	0	0	0	0
注目すべき有害事象 <sup>a)</sup>					
すべての感染症	45.7 (16)	33.3 (11)	41.7 (5)	100 (3)	50.0 (1)
重篤な感染症	8.6 (3)	9.1 (3)	0	0	50.0 (1)
血管浮腫/アナフィラキシーを含むアレルギー反応	5.7 (2)	3.0 (1)	0	0	0
乾癬の悪化又は新規発症	0	0	8.3 (1)	0	0
血液障害（汎血球減少症を含む）	2.9 (1)	9.1 (3)	16.7 (2)	0	0
注射部位反応	5.7 (2)	12.1 (4)	0	0	0

発現割合%（例数）

a) 抗TNF-α抗体で特定されたリスク及び潜在的リスクを注目すべき有害事象とした。

機構は、M11-290試験の導入期及び維持期において、有害事象の発現状況に臨床的に問題となるような傾向は認められていないことを確認した。注目すべき有害事象については添付文書等で既に注意喚起・情報提供を行っており、小児に対し新たな対応は必要ないと判断した。

#### 7.R.2.2.2 長期投与時の安全性について

M11-290試験を完了した被験者は、継続投与試験であるM10-870試験に参加することができた。

申請者は、M10-870試験における長期投与時の安全性について、以下のように説明している。

M11-290試験の52週間の投与を完了した59例（主試験：55例、日本サブ試験：4例）がM10-870試験に参加した。用法・用量は、M11-290試験で治験薬を盲検下で投与していた被験者は、本薬0.6mg/kg（最大40mg）を隔週投与し、M11-290試験で治験薬を非盲検下で投与していた被験者は、同一の用法・用量で継続することとされた。20■年■月■日のカットオフ時点で、曝露期間の中央値〔範囲〕は447〔1,1370〕日であった。有害事象は67.8%（40/59例）に認められ、10%以上に認められた事象は潰瘍性大腸炎20.3%（12/59例）、上気道感染11.9%（7/59例）であった。副作用は22.0%（13/59例）に認められ、2例以上に発現した事象は関節痛、帯状疱疹、上気道感染各2例であった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は15.3%（9/59例：潰瘍性大腸炎3例、貧血2例、失血性貧血、大腸ポリープ、直腸出血、胆嚢炎、気管支炎、敗血症、上肢骨折、成長不全、卵巣嚢胞、喘息各1例）に認められ、そのうち胆嚢炎及び卵巣嚢胞は重篤な副作用とされた。投与中止に至った有害事象は3.4%（2/59例：潰瘍性大腸炎2例）に認められた。注目すべき有害事象として、すべての感染症が40.7%（24/59例）、重篤な感染症が3.4%（2/59例）、血液障害が6.8%（4/59例）、血管浮腫/アナフィラキシーを含むアレルギー反

応が 5.1% (3/59 例)、乾癬の悪化又は新規発症が 3.4% (2/59 例) に認められた。投与期間別の有害事象の発現状況は表 41 のとおりであった。

以上より、M10-870 試験における有害事象の発現状況は M11-290 試験と概ね同様であり、長期投与に伴う有害事象発現頻度の明らかな増加は認められなかった。

表 41 M10-870 試験における投与期間別の有害事象等の概要 (統合 FAS 集団)

	0~24 週 (59 例)	24~48 週 (50 例)	48~72 週 (38 例)	72~96 週 (27 例)	96~120 週 (21 例)	120 週以降 (14 例)	全期間 (59 例)
有害事象	54.2 (32)	34.0 (17)	31.6 (12)	33.3 (9)	33.3 (7)	50.0 (7)	67.8 (40)
副作用	11.9 (7)	4.0 (2)	5.3 (2)	7.4 (2)	4.8 (1)	14.3 (2)	22.0 (13)
重篤な有害事象	10.2 (6)	6.0 (3)	2.6 (1)	11.1 (3)	0	0	15.3 (9)
重篤な副作用	1.7 (1)	0	0	7.4 (2)	0	0	3.4 (2)
投与中止に至った有害事象	0	2.0 (1)	0	0	0	7.1 (1)	3.4 (2)
死亡	0	0	0	0	0	0	0
注目すべき有害事象 <sup>a)</sup>							
すべての感染症	33.9 (20)	12.0 (6)	18.4 (7)	7.4 (2)	19.0 (4)	0	40.7 (24)
重篤な感染症	1.7 (1)	0	2.6 (1)	0	0	0	3.4 (2)
血液障害 (汎血球減少症を含む)	5.1 (3)	0	0	0	0	7.1 (1)	6.8 (4)
血管浮腫/アナフィラキシーを含むアレルギー反応	1.7 (1)	2.0 (1)	0	0	0	7.1 (1)	5.1 (3)
乾癬の悪化又は新規発症	0	0	2.6 (1)	0	0	7.1 (1)	3.4 (2)

発現割合% (例数)

a) 抗 TNF- $\alpha$  抗体で特定されたリスク及び潜在的リスクを注目すべき有害事象とした。

機構は、小児への長期投与時の安全性について、問題となる傾向は認められていないことを確認した。

### 7.R.2.3 製造販売後の安全性情報について

申請者は、本薬の製造販売後の安全性情報について、以下のように説明した。

本薬は、米国で 2002 年 12 月 31 日 (国際誕生日) に関節リウマチの適応で承認され、EU 及び本邦では、それぞれ 2003 年及び 2008 年に関節リウマチの適応で承認された。定期的安全性報告 (対象期間: 2017 年 1 月 1 日~2019 年 12 月 31 日) によれば、臨床試験で本薬が投与された推定被験者数は 34,830 例であり、本報告期間での製造販売後の推定曝露量は 2,744,359 人年、国際誕生日から 2019 年 12 月 31 日までの製造販売後の推定累積曝露量は約 783 万人年である。2017 年 1 月~2019 年 12 月を対象期間とした定期的安全性報告では、既承認の効能・効果での本薬のベネフィットリスクプロファイルは良好であった。2020 年 1 月~6 月を対象期間とした定期的安全性最新報告では、この情報更新の期間中に本薬のベネフィット-リスク評価に重大な影響を及ぼす新たな安全性の情報はなかった。

機構は、現時点までの本薬の製造販売後情報からは、新たな安全性の問題は認められていないことを確認した。

## 7.R.3 用法・用量について

### 7.R.3.1 成人 UC に対する用法・用量について

申請者は、成人 UC に対する本薬の用法・用量 (表 42) について、以下のように説明している。

中等症から重症の成人活動性 UC 患者を対象とした M14-033 試験の維持期では、40 mg 週 1 回投与について、既承認の用法・用量である 40 mg 隔週投与と比較した。その結果、維持期における 40 mg 週 1 回投与の有効性に臨床的な意義はあり (7.R.1 参照)、安全性は許容可能と考えた (7.R.2 参照)。また、薬物動態シミュレーションの結果、40 mg 週 1 回投与と 80 mg 隔週投与時の曝露は類似しており、投与

4 週時から 80 mg 隔週投与を行うことにより、定常状態により早く到達することが示された（6.2.3 参照）。

表 42 成人に対する用法・用量の比較

	投与 0 週時	投与 2 週時	投与 4 週時	投与 6 週時	投与 8 週以降
既承認の用法・用量	160 mg	80 mg	40 mg	40 mg	40 mg 隔週
M14-033 試験で検討された用法・用量	160 mg	80 mg	40 mg	40 mg	40 mg 週 1 回
申請時の用法・用量	160 mg	80 mg	80 mg	80 mg	80 mg 隔週

40 mg 隔週投与よりも 80 mg 隔週投与が適切と考えられる集団を更に検討する目的で、M14-033 試験の統合 ITT-RP 集団のうち、導入期に標準用量を投与された被験者について、投与 8 週時の寛解の有無別での、投与 52 週時の主要評価項目を達成した被験者の割合を比較した（表 43）。

表 43 投与 8 週時の寛解の有無別の投与 52 週時に主要評価項目を達成した被験者の割合（統合 ITT-RP 集団）

導入期	投与 8 週時の寛解	隔週投与群	週 1 回投与群	群間差 (週 1 回投与群－隔週投与群)
標準用量群	有	69.2 (9/13 例)	50.0 (10/20 例)	-19.2
	無	18.2 (8/44 例)	39.0 (16/41 例)	20.8

達成割合%（達成例数/評価例数）

投与 8 週時に寛解を達成できなかった被験者では、52 週時に寛解を達成できた被験者の割合が 40 mg 隔週投与群と比べ 40 mg 週 1 回投与群で高値であったことから、維持期に高用量（80 mg 隔週投与）を投与するメリットが大きいと考えられる。なお、M14-033 試験では投与 8 週時に維持期に移行したが、薬物動態シミュレーションの結果を踏まえ、申請用法は投与 4 週時に維持用量を選択することとした。

以上より、80 mg 隔週投与は、投与 4 週時に十分な効果が得られなかった場合に、必要性があると考ええる。一方で、投与 4 週時までに寛解に相当する効果が確認できた場合には、本薬に対する反応性が十分に高いことが想定されるため、40 mg 隔週投与を選択することが考慮されると考える。

機構は、M14-033 試験において維持期の 40 mg 週 1 回投与の有効性及び安全性が確認されたことから、40 mg 週 1 回投与を維持期の用法・用量の選択肢として設定することに一定の意義はあると考える。また、薬物動態シミュレーションの結果、40 mg 週 1 回投与と 80 mg 隔週投与時の曝露は類似していたことから、40 mg 週 1 回投与に代えて 80 mg 隔週投与とすることも可能と考える。ただし、既承認の 40 mg 隔週投与で十分な効果が得られる場合に 40 mg 週 1 回投与又は 80 mg 隔週投与とする必要性は乏しいため、通常用量は「40 mg 隔週投与」のままとし、患者の状態に応じて 40 mg 週 1 回投与又は 80 mg 隔週投与を選択可能とすることが適切である。

### 7.R.3.2 小児 UC に対する用法・用量について

申請者は、小児 UC に対する本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

中等症から重症の 4 歳以上 17 歳以下の UC 患者を対象とした M11-290 試験では、成人 UC 患者と同程度の曝露量が得られるよう、体重換算用量を設定した。その結果、導入期について、I-HD 群と I-SD 群の併合群及び I-HD 群の有効性は示され、維持期について、M-HD（週 1 回投与）群と M-SD（隔週投与）群の併合群及び M-HD 群の有効性も示された（7.R.1 参照）。また、安全性は許容可能と考えた（7.R.2 参照）。

M11-290 試験では、体重換算用量による用法・用量を設定したが、日常診療においては簡便な投与方法が望ましいと考え、申請用法・用量は、体重区分別固定用量を用いて設定することとした（表 44）。

また、申請用法・用量では、M11-290 試験の I-HD 群で実施していた 1 週時の投与は患者負担を軽減するため設定せず、4 及び 6 週時には 2 週時と同一の用量を投与（投与 2 週以降は同一の用量を隔週投与）する設定とした。

表 44 小児に対する用法・用量の比較

		投与 0 週時	投与 1 週時	投与 2 週時	投与 4 週時	投与 6 週時	投与 8 週以降
M11-290 試験	高用量 <sup>a)</sup>	2.4 mg/kg (最大 160 mg)	2.4 mg/kg (最大 160 mg)	1.2 mg/kg (最大 80 mg)	0.6 mg/kg (最大 40 mg)	0.6 mg/kg (最大 40 mg)	40 mg 週 1 回
	標準用量 <sup>b)</sup>	2.4 mg/kg (最大 160 mg)	なし	1.2 mg/kg (最大 80 mg)	0.6 mg/kg (最大 40 mg)	0.6 mg/kg (最大 40 mg)	40 mg 隔週
申請時	40 kg 以上	160 mg	なし	80 mg	80 mg	80 mg	80 mg 隔週
	25 kg 以上 40 kg 未満	80 mg	なし	40 mg	40 mg	40 mg	40 mg 隔週
	15 kg 以上 25 kg 未満	40 mg	なし	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg 隔週

a) I-HD 群及び M-HD 群の用法・用量

b) I-SD 群及び M-SD 群の用法・用量

以上のように設定した体重区分別固定用量による用法・用量は、薬物動態シミュレーションにより、いずれの体重区分においても M11-290 試験で有効性が示された高用量群（I-HD 群及び M-HD 群）の用法・用量（体重換算用量）を投与した場合と薬物動態プロファイルが類似していることを確認している（6.2.4 参照）。

小児における投与 8 週時の寛解に影響する交絡因子を検討するために多変量解析を実施したところ、投与 0 週から 8 週までの平均血清中濃度が有効性の予測因子となることが示唆された。M11-290 試験の I-HD 群では 1 週時の投与を設定していたことから、申請用法・用量として 1 週時の投与を行わなくても有効性に影響を及ぼすことはないかを検討するため、母集団薬物動態シミュレーションを実施した。その結果、8 週までの平均血清中濃度の推定値は表 45 のとおりであった。

表 45 投与 8 週までの平均血清中濃度（推定値）

用法・用量	投与 8 週までの平均血清中濃度 (µg/mL)
M11-290 試験の I-HD 群	15.7 (8.03, 23.3)
M11-290 試験の I-SD 群	10.1 (5.16, 15.0)
申請用法・用量	12.1 (5.91, 20.7)
申請用法・用量に 1 週時の投与 <sup>a)</sup> を追加	15.0 (7.48, 25.6)

中央値（90%予測区間）

a) 1 週時に、40 kg 以上：80 mg、25 kg 以上 40 kg 未満：40 mg、15 kg 以上 25 kg 未満：20 mg を投与

また、投与 8 週時に寛解を達成した被験者の割合に関して曝露一反応解析を実施した結果は表 46 のとおりであり、各用法・用量を投与した場合の寛解割合の差はいずれの体重区分でも 4%未満であり、1 週時の投与の有無によらず、体重区分別固定用量による用法・用量を投与することで、M11-290 試験の I-HD 群における用法・用量と同程度の有効性が得られると考えた。

表 46 投与 8 週時に寛解を達成した被験者の割合（推定値）

用法・用量	投与 8 週時に寛解を達成した被験者の割合 (%)		
	40 kg 以上	25 kg 以上 40 kg 未満	15 kg 以上 25 kg 未満
M11-290 試験の I-HD 群	57.6 (49.5, 65.8)	59.3 (44.4, 70.6)	56.7 (40.0, 73.3)
申請用法・用量	56.2 (47.6, 62.9)	55.6 (40.7, 70.6)	53.3 (36.5, 66.7)
申請用法・用量に 1 週時の投与 <sup>a)</sup> を追加	59.0 (51.4, 65.7)	59.3 (40.7, 81.5)	53.3 (39.8, 70.0)

中央値（90%予測区間）

a) 1 週時に、40 kg 以上：80 mg、25 kg 以上 40 kg 未満：40 mg、15 kg 以上 25 kg 未満：20 mg を投与

以上の検討より、申請用法・用量は妥当であると考えた。小児に対する用法・用量を体重区分別固定用量の隔週投与とすることにより、現在本邦で利用可能な既存の本薬製剤（プレフィルドシリンジ又は

ペン製剤) が利用できることから、在宅自己投与が可能となり、患者及び保護者/医療従事者に対する利便性の向上と負担の軽減が期待される。

M11-290 試験では、疾患が再燃した場合の本薬再導入の効果についても検討を行った。維持期の本薬投与中に再燃が認められた 18 例について、投与 52 週時に改善が認められた被験者の割合は、再導入を行った被験者 (28.6% (2/7 例)) の方が、再導入を行わなかった被験者 (18.2% (2/11 例)) と比較して高かった。したがって、申請用法・用量に「効果が減弱した場合には、効果減弱時の体重を踏まえた初回用量から投与できる」を設定した。

機構は、小児に対する用法・用量として、体重換算用量ではなく、体重区分別固定用量を設定することは差し支えないと考える。導入期の用法・用量について、M11-290 試験の I-HD 群では 1 週時の投与が設定されていた。薬物動態シミュレーションの結果、1 週時の投与を行うことにより、投与 8 週までの平均血清中濃度が M11-290 試験の I-HD 群と同程度となることが推定され (表 45)、曝露-反応解析において、投与 1 週目の投与を行う場合の投与 8 週時の寛解割合が申請用法・用量をわずかに上回る傾向であった (表 46)。活動期の UC においては、早期に寛解導入することが重要であり、寛解の可能性を高めるためには、本薬の治療開始後早期は高い血清中濃度を維持することが重要と考え、1 週目の投与を設定することが適切と考える。維持期の用法・用量について、M11-290 試験で検討された週 1 回投与、薬物動態シミュレーションにより週 1 回投与と曝露が類似していた隔週投与のいずれも選択可能であり、本薬の既存の製剤規格も考慮して設定することが適切と考える。

疾患再燃時の再導入については、検討した例数が限られ、投与 52 週時の寛解例は再導入の有無によらず認められなかったこと (再導入あり: 0/7 例、再導入なし: 0/11 例) を踏まえると、再導入による有効性は明確になっておらず、用法・用量として設定することは適切でないと考える。

以上の 7.R.3.1 及び 7.R.3.2 の検討を踏まえ、用法・用量を以下のように整備することが適切と考える。

#### 【用法・用量 (案)】

##### 成人:

通常、成人には、アダリムマブ (遺伝子組換え) として初回に 160 mg を、初回投与 2 週間後に 80 mg を皮下注射する。初回投与 4 週間後以降は、40 mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。なお、初回投与 4 週間後以降は、患者の状態に応じて 40 mg を週 1 回又は 80 mg を 2 週に 1 回、皮下注射することもできる。

##### 小児:

体重 40 kg 以上の場合は、通常、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 1 週間後及び 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 を週 1 回又は 80 mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。

体重 25 kg 以上 40 kg 未満の場合は、通常、アダリムマブ (遺伝子組換え) として初回に 80 mg を、初回投与 1 週間後及び 2 週間後に 40 mg を皮下注射する。初回投与 4 週間後以降は、20 mg を週 1 回又は 40 mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。

体重 15 kg 以上 25 kg 未満の場合は、通常、アダリムマブ (遺伝子組換え) として初回に 40 mg を、初回投与 1 週間後及び 2 週間後に 20 mg を皮下注射する。初回投与 4 週間後以降は、20 mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。



#### 7.R.4 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後の検討事項について以下のように説明している。

M13-033 試験及び M11-290 試験の結果、成人及び小児の UC 患者における本薬の安全性は許容可能であった (7.R.2 参照)。本薬は 2008 年 4 月に関節リウマチに係る効能・効果で承認されて以降、数多くの適応で使用されており、関節リウマチ、乾癬、強直性脊椎炎、クローン病、化膿性汗腺炎では 80 mg 隔週投与の用法・用量が承認されている。80 mg 隔週投与も含め、成人における安全性プロファイルは確立していると考えられる。小児に対しては若年性特発性関節炎に係る効能・効果で承認されており、若年性特発性関節炎患者を対象とした特定使用成績調査 (全例調査) (実施期間: 2011 年 7 月～2018 年 2 月) において、15 歳未満 228 例の情報が収集されている。また、UC の効能追加に伴い実施された特定使用成績調査 (実施期間: 2013 年 7 月～2018 年 3 月に実施) において、15 歳未満 15 例の情報が収集されている。いずれの調査においても小児に特有の安全性の懸念は認められておらず、再審査が終了している。

以上より、実施済みの臨床試験及び製造販売後調査において、本薬の安全性情報が既に収集されていること、小児 UC 患者特有の安全性の懸念は認められず、安全性は把握されていることから、新たな製造販売後調査は実施せず、通常的安全性監視活動のみを実施することとする。

機構は、7.R.2 における検討及び以上の申請者の説明を踏まえると、現時点では、製造販売後調査等の追加の医薬品安全性監視活動を新たに行う必要性は低く、通常的安全性監視活動として情報収集を行うことで差し支えないと考える。

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

#### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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適合性書面調査を実施した。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 5.3.5.1-2、CTD 5.3.5.1-4、CTD 5.3.5.1-6、CTD 5.3.5.1-7、CTD 5.3.5.2-2) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### 9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、成人の既存治療で効果不十分な中等症又は重症の潰瘍性大腸炎に対する維持期の増量時の有効性、及び小児の既存治療で効果不十分な中等症又は重症の潰瘍性大腸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考える。

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

以上

## 審査報告 (2)

令和3年8月10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、⑤同皮下注 20 mg シリンジ 0.2 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2年11月12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 有効性及び安全性について

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

#### 1.2 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「7.R.3 用法・用量について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、本薬の UC に係る用法・用量及び用法・用量に関連する注意を以下のように設定することが適切と判断した。

[用法・用量]

成人：

通常、成人には、~~ア~~アダリムマブ (遺伝子組換え) として初回に 160 mg を、初回投与 2 週間後に 80 mg を皮下注射する。初回投与 4 週間後以降は、40 mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。なお、初回投与 4 週間後以降は、患者の状態に応じて 40 mg を毎週 1 回又は 80 mg を 2 週に 1 回、皮下注射することもできる。

小児：

体重 40 kg 以上の場合は、通常、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 1 週間後及び 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。

体重 25 kg 以上 40 kg 未満の場合は、通常、アダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 80 mg を、初回投与 1 週間後及び 2 週間後に 40 mg を皮下注射する。初回投与 4 週間後以降は、20 mg を毎週 1 回又は 40 mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。

体重 15 kg 以上 25 kg 未満の場合は、通常、アダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 40 mg を、初回投与 1 週間後及び 2 週間後に 20 mg を皮下注射する。初回投与 4 週間後以降は、20 mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。

（取消線部削除、下線部追加）

[用法・用量に関連する注意]

- 本剤による治療反応は、通常投与開始から 8 週以内に得られる。8 週時点で臨床症状や内視鏡所見等による明らかな改善効果が得られない場合は、本剤の投与を中止すること。

（変更なし）

### 1.3 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告（1）の「7.R.4 製造販売後の検討事項について」に記載した、製造販売後調査等の追加の安全性監視活動を新たに行う必要性は低く、通常の安全性監視活動として情報収集を行うことで差し支えないとの機構の判断は、専門委員から支持された。

機構は、本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、安全性検討事項及び有効性に関する検討事項（表 47）の変更は現時点では不要であり、現在実施中の追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動（表 48）を継続して実施することが適切と判断した。

表 47 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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

表 48 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>・特定使用成績調査（非感染性ぶどう膜炎患者を対象とした長期使用に関する調査）</li> <li>・特定使用成績調査（化膿性汗腺炎患者を対象とした長期使用に関する調査）</li> <li>・特定使用成績調査（壊疽性膿皮症患者を対象とした長期使用に関する調査）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・特定使用成績調査（非感染性ぶどう膜炎患者を対象とした長期使用に関する調査）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</li> <li>・納入前の確実な情報提供</li> <li>・自己投与に関する資材の作成及び提供</li> </ul>

## 2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、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。なお、本申請は小児に係る用法・用量の追加を含む新用量医薬品としての申請であることから、小児に係る用法・用量の再審査期間を4年間と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]

①ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.4 mL、③同皮下注 40 mg ペン 0.4 mL

関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

化膿性汗腺炎

壊疽性膿皮症

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

強直性脊椎炎

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

腸管型ベーチェット病

非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎

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

中等症又は重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）

（本申請に係る変更なし、波線部は本申請後の令和2年11月27日付けで変更）

②ヒュミラ 80 mg シリンジ 0.8 mL、④同皮下注 80 mg ペン 0.8 mL

関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

化膿性汗腺炎

壊疽性膿皮症

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

強直性脊椎炎

腸管型ベーチェット病

非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎

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

中等症又は重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）

（本申請に係る変更なし、波線部は本申請後の令和2年11月27日付けで変更）

⑤ヒュミラ皮下注 20 mg シリンジ 0.2 mL

既存治療で効果不十分な下記疾患

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

中等症又は重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）

（下線部追加）

#### [用法・用量]

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

潰瘍性大腸炎

成人：

通常、成人には、~~アダリムマブ~~（遺伝子組換え）として初回に 160 mg を、初回投与 2 週間後に 80 mg を皮下注射する。初回投与 4 週間後以降は、40 mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。なお、初回投与 4 週間後以降は、患者の状態に応じて 40 mg を毎週 1 回又は 80 mg を 2 週に 1 回、皮下注射することもできる。

小児：

体重 40 kg 以上の場合、通常、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 1 週間後及び 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。

体重 25 kg 以上 40 kg 未満の場合、通常、アダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 80 mg を、初回投与 1 週間後及び 2 週間後に 40 mg を皮下注射する。初回投与 4 週間後以降は、20 mg を毎週 1 回又は 40 mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。

体重 15 kg 以上 25 kg 未満の場合、通常、アダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 40 mg を、初回投与 1 週間後及び 2 週間後に 20 mg を皮下注射する。初回投与 4 週間後以降は、20 mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。

（取消線部削除、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。）

⑤ヒュミラ皮下注 20 mg シリンジ 0.2 mL

潰瘍性大腸炎

小児：

体重 40 kg 以上の場合、通常、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 1 週間後及び 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。

体重 25 kg 以上 40 kg 未満の場合は、通常、アダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 80 mg を、初回投与 1 週間後及び 2 週間後に 40 mg を皮下注射する。初回投与 4 週間後以降は、20 mg を毎週 1 回又は 40 mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。

体重 15 kg 以上 25 kg 未満の場合は、通常、アダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 40 mg を、初回投与 1 週間後及び 2 週間後に 20 mg を皮下注射する。初回投与 4 週間後以降は、20 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。）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
5-ASA	5-Aminosalicylate acid	5-アミノサリチル酸
AUC	Area under concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
AZA	Azathioprine	アザチオプリン
C <sub>avg</sub>	Average serum concentration	平均血清中濃度
C <sub>avg,ss</sub>	Steady-state average serum concentration	定常状態における平均血清中濃度
C <sub>max</sub>	Maximum serum concentration	最高血清中濃度
C <sub>trough</sub>	Trough serum concentration	最小血清中濃度
C <sub>trough,ss</sub>	Steady-state trough serum concentration	定常状態における最小血清中濃度
CL/F	—	みかけのクリアランス
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定法
EU	European Union	欧州連合
FDA	Food and drug administration	米国食品医薬品局
GCP	Good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
I-HD	Induction high dose	導入期高用量
I-HD-OL	Induction high dose open-label	導入期非盲検高用量
I-SD	Induction standard dose	導入期標準用量
ITT	Intent-to-treat	—
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
M-HD	Maintenance high dose	維持期高用量
mITT	Modified intent-to-treat	—
6-MP	6-Mercaptopurine	6-メルカプトプリン
M-PL	Maintenance placebo	維持期プラセボ
M-SD	Maintenance standard dose	維持期標準用量
MTX	Methotrexate	メトトレキサート
RP	Responder Population	レスポnder
TDM	Therapeutic drug monitoring	薬物治療モニタリング
TNF	Tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
UC	Ulcerative colitis	潰瘍性大腸炎
インフリキシマブ	—	インフリキシマブ (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
副作用	—	治験薬と因果関係の否定できない有害事象
本薬	—	アダリムマブ (遺伝子組換え)