1.8.2 効能・効果（案）及びその設定の根拠

1.8.2.1 成人潰瘍性大腸炎

1.8.2.1.1 効能・効果（案）

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）（成人）

※下線部の記載を追加。

1.8.2.1.2 設定の根拠

本邦における既承認取得済みの効能・効果は，「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）」である。

今回実施した第 III 相国際共同試験である M14-033 試験の目的は，中等症から重症の活動性の成人潰瘍性大腸炎（以下「UC」）患者を対象として，承認用法・用量と比較し，高用量のアダリムマブでの導入療法及び維持療法における有効性及び安全性を検討することであった（導入療法試験：主試験最終 CSR［5.3.5.1-1 項］，日本サブ試験最終 CSR［5.3.5.1-2 項］，維持療法試験：主試験最終 CSR［5.3.5.1-3 項］，日本サブ試験最終 CSR［5.3.5.1-4 項］）。そのため，M14-033 試験の結果を根拠にした効能・効果の変更は行わないが，小児 UC の効能追加の承認申請を行っていることから，成人と小児の効能・効果を区別する目的で末尾に「（成人）」を追記する。

1.8.2.1.2.1 試験の概要

1.8.2.1.2.1.1 M14-033 試験

成人における効能・効果の変更は行わないことから，M14-033 試験の概要は 1.8.3.1.2.1 に項に記載した。

1.8.2.2 小児潰瘍性大腸炎

1.8.2.2.1 効能・効果（案）

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）（小児）

※下線部の記載を追加。

1.8.2.2.2 設定の根拠

アダリムマブの効能・効果は，2 つの第 III 相国際共同試験（M11-290 主試験 中間 CSR［5.3.5.1-5 項］，M11-290 日本サブ試験 中間 CSR［5.3.5.1-6 項］），及び第 III 相長期投与試験 1 試験（M10-870 主試験 中間 CSR［5.3.5.2-1 項］，M10-870 日本サブ試験 中間 CSR［5.3.5.2-2

項］）の結果を基に設定した。M11-290 試験の有効性の検証的解析は，主試験及び日本サブ試験とも中間 CSR にまとめている。

M11-290 試験は，中等症から重症の小児 UC 患者を対象に二重盲検下にてアダリムマブの有効性及び安全性を評価した。長期投与試験である M10-870 試験は非盲検試験であり，先行する M11-290 試験から移行した中等症から重症の小児 UC 患者を対象に，アダリムマブ長期投与時の安全性，忍容性及び有効性を評価した。いずれの試験も，日本以外の他国の治験実施医療機関で登録された被験者を対象とする主試験と日本の治験実施医療機関で登録された被験者を対象とする日本サブ試験で構成されている。また，日本サブ試験の有効性主解析での解析対象集団は，主試験及び日本サブ試験の被験者を合わせた統合集団であり，有効性の結果には，統合集団（統合 Intent-To-Treat-E［以下「ITT-E」］集団又は統合 modified ITT-E［以下「mITT-E」］集団）での解析結果を記載した。解析対象集団の定義は 2.7.3.1.4.1 小児 項，及び内訳を図 1.8.2-3 に示した。日本人集団（日本人 ITT-E 集団又は日本人 mITT-E 集団）の目的は，統合集団に対する一貫性を示すことであった。M11-290 日本サブ試験の CSR では，統合集団と日本人集団における解析結果を提示した。本モジュールの 1.8.2.2.2.2.1 項に示す結果は，M11-290 日本サブ試験の有効性の検証的結果を提示した（2.7.3.3.2.1 小児 項）。

1.8.2.2.2.1 試験の概要

1.8.2.2.2.1.1 M11-290 試験

第 III 相試験（M11-290 試験）の試験デザインを図 1.8.2-1 及び図 1.8.2-2 に示す。

M11-290 試験は，中等症から重症の小児 UC 患者（4–17 歳）を対象とした，第 III 相多施設共同無作為化二重盲検比較試験であり，導入療法期及び維持療法期の 2 つからなり，また，海外医療機関を対象に実施された主試験及び日本の医療機関を対象に実施された日本サブ試験を含む。

M11-290 試験では，選択基準をすべて満たし，除外基準のいずれにも抵触しない被験者を本治験に組み入れた。

治験実施計画書改定 4 版（英語版），及び 4.01 版（日本語版）より前に M11-290 試験に登録された被験者は，導入療法期のベースライン時に，二重盲検下でアダリムマブの 2 治療群（導入療法期高用量［以下「I-HD」］群又は導入療法期標準用量［以下「I-SD」］群）のどちらかの導入用量に 3：2 の比率で無作為に割り付けた。割付け時にはベースラインでの疾患の重症度（Mayo スコア［以下「FMS」］）が 9 ポイント以下，9 ポイントを上回る），インフリキシマブでの治療歴，ベースラインでの副腎皮質ステロイドの投与の有無を層別因子とした。

- I-HD 群に割付けられた被験者
  ベースライン（投与 0 週時）及び投与 1 週時にアダリムマブ 2.4 mg/kg（最大 160 mg），投与 2 週時にアダリムマブ 1.2 mg/kg（最大 80 mg），投与 4 週時及び 6 週時にアダリムマブ 0.6 mg/kg（最大 40 mg）
- I-SD 群に割付けられた被験者
  ベースライン（投与 0 週時）にアダリムマブ 2.4 mg/kg（最大 160 mg），投与 1 週時

にプラセボ，投与 2 週時にアダリムマブ 1.2 mg/kg（最大 80 mg），投与 4 週時及び 6 週時にアダリムマブ 0.6 mg/kg（最大 40 mg）

投与 8 週時に部分的 Mayo スコア（以下「PMS」）による改善（PMS がベースラインから 2 ポイント以上かつ 30%以上減少）が認められた被験者は，維持療法期のアダリムマブの 2 治療群（維持療法期高用量［以下「M-HD」］群又は維持療法期標準用量［以下「M-SD」］群）のいずれか，又は維持療法期プラセボ（以下「M-PL」）群に 2：2：1 の比率で無作為に割付けられた。割付時には，投与 8 週時の寛解状態（PMS が 2 ポイント以下，かつ，いずれのサブスコアも 1 ポイントを超えない），導入用量の別を層別化因子とした。

- M-HD 群に割付けられた被験者
  維持用量 0.6 mg/kg（最大 40 mg）を週 1 回投与
- M-SD 群に割付けられた被験者
  維持用量 0.6 mg/kg（最大 40 mg）を隔週投与し，その他の週はプラセボを投与
- M-PL 群に割付けられた被験者
  プラセボを週 1 回投与

治験実施計画書改定 4 版，及び 4.01 版以降では，導入療法期のベースライン時に，非盲検下で以下の高用量のアダリムマブを投与した（導入療法期非盲検高用量［以下「I-HD-OL」］群）。

- I-HD-OL 群に組入れられた被験者
  ベースライン（投与 0 週時）及び投与 1 週時にアダリムマブ 2.4 mg/kg（最大 160 mg），投与 2 週時にアダリムマブ 1.2 mg/kg（最大 80 mg），投与 4 週時及び 6 週時にアダリムマブ 0.6 mg/kg（最大 40 mg）

投与 8 週時に PMS による改善が認められた被験者は，投与 8 週時の PMS による寛解状態を層別因子として，維持療法期のアダリムマブの 2 治療群（M-HD 群又は M-SD 群）に 1：1 の比率で再度無作為に割付けられた。

有効性の主要評価項目（Co-primary efficacy endpoints）は以下のとおりとした。

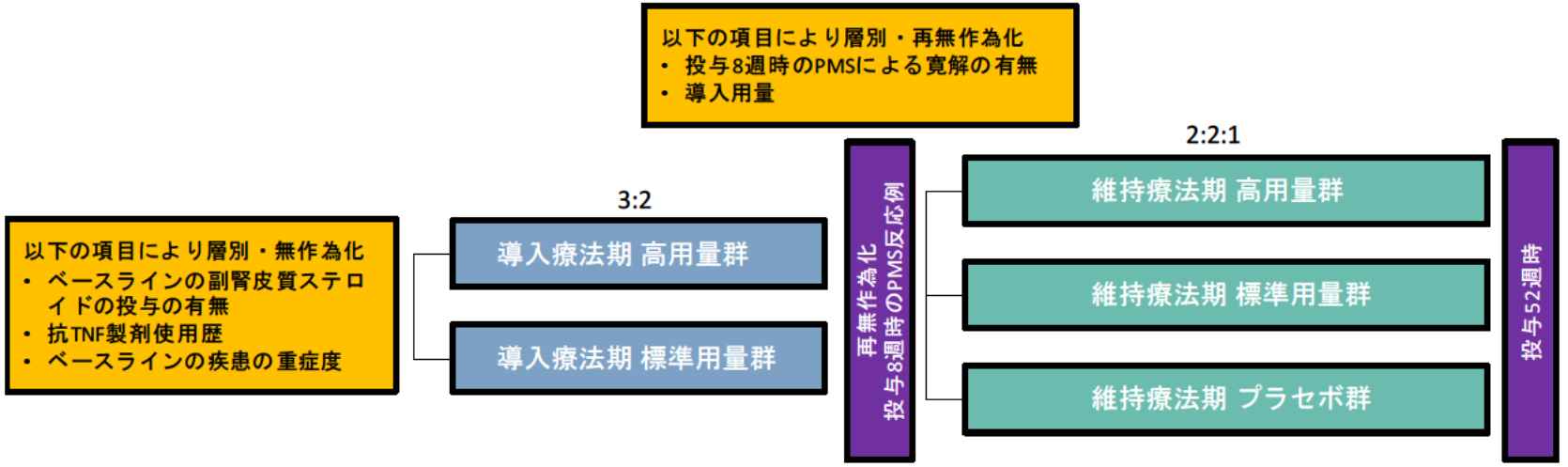
1. 投与 8 週時に PMS による寛解（PMS が 2 ポイント以下，かつ，いずれのサブスコアも 1 ポイントを超えない）を達成した被験者の割合
2. 投与 8 週時に PMS による改善し，かつ投与 52 週時に FMS で寛解（FMS が 2 ポイント以下，かつ，いずれのサブスコアも 1 ポイントを超えない）を達成した被験者の割合

順位付き副次評価項目は以下のとおりとした。

1. 投与 8 週時の PMS 改善例のうち，投与 52 週時に FMS により改善（ベースラインから 2 ポイント以上かつ 30%以上減少）を達成した被験者の割合
2. 投与 8 週時の PMS 改善例のうち，投与 52 週時に Mayo 内視鏡所見サブスコアにより粘膜治癒（1 ポイント以下）が認められた被験者の割合
3. 投与 8 週時の PMS 寛解例のうち，投与 52 週時に FMS により寛解を達成した被験者の割合

4. 投与 8 週時の PMS 改善例のうち，ベースラインで副腎皮質ステロイドを投与していた被験者で，投与 52 週時以前に副腎皮質ステロイドの投与を中止し，かつ投与 52 週時に FMS により寛解を達成した被験者の割合

図 1.8.2-1. 治験デザイン（M11-290 試験，治験実施計画書改訂 4 版 / 4.01 版より前）

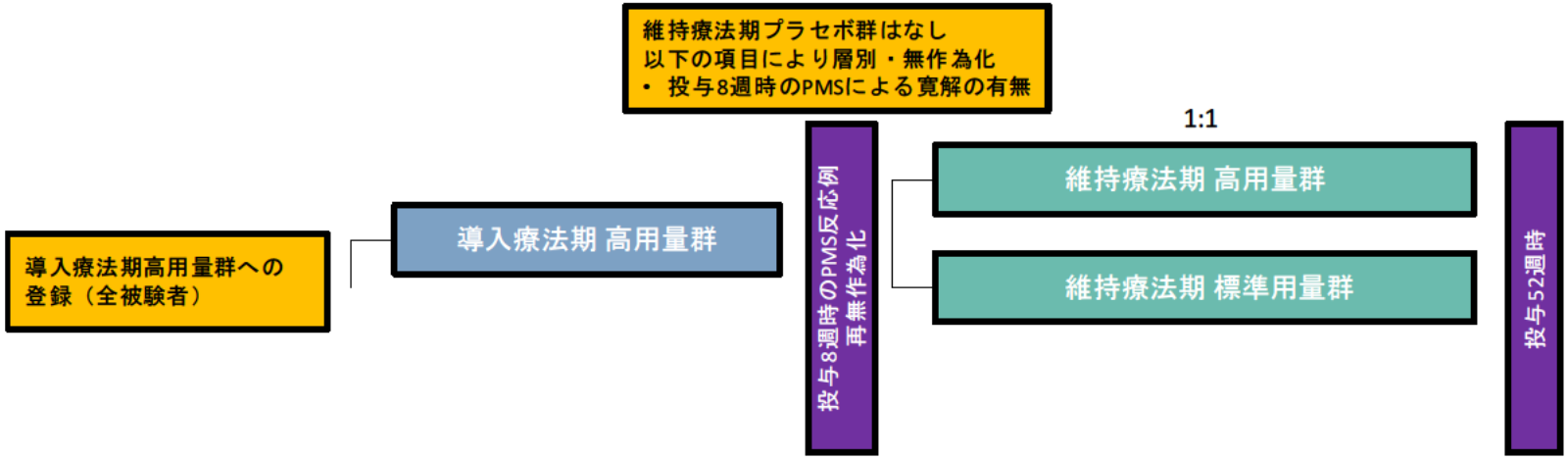


導入療法期 導入用量	第0週時	第1週時	第2週時	第4週時及び第6週時
高用量	2.4 mg/kg (最大160 mg)	2.4 mg/kg (最大160 mg)	1.2 mg/kg (最大80 mg)	0.6 mg/kg (最大40 mg)
標準用量		プラセボ		

維持療法期 維持用量	用量
高用量	0.6 mg/kg (最大40 mg) 週1回
標準用量	0.6 mg/kg (最大40 mg) 隔週

PMS = Partial Mayo score（部分的 Mayo スコア）

図 1.8.2-2. 治験デザイン（M11-290 試験，治験実施計画書改訂 4 版 / 4.01 版以降）



導入療法期 導入用量	第 0週時	第 1週時	第 2週時	第 4週時及び第6週時
高用量	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)

維持療法期 維持用量	用量
高用量	0.6 mg/kg (最大40 mg) 週1回
標準用量	0.6 mg/kg (最大40 mg) 隔週

PMS = Partial Mayo score（部分的 Mayo スコア）

1.8.2.2.2.1.2 M10-870 試験（長期投与試験）

現在継続中の試験である M10-870 試験は，M11-290 試験に参加し 52 週間の試験期間を完了した中等症から重症の小児 UC 患者を対象にアダリムマブ長期投与時の維持効果，安全性及び忍容性を評価する多施設共同非盲検試験である。海外医療機関を対象に実施された主試験及び日本の医療機関を対象に実施された日本サブ試験からなる。

M10-870 試験では，M11-290 試験の 52 週間の試験期間を完了し，選択基準をすべて満たし，除外基準のいずれにも抵触しない被験者を本治験に組み入れた。先行する M11-290 試験の 52 週時を本治験のベースライン時として，本治験のベースライン時より，すべての被験者は非盲検下で以下の投与を受けた。

- M11-290 試験で治験薬を盲検下で投与していた被験者
  アダリムマブ（0.6 mg/kg［最大 40 mg］）を隔週投与する。
- M11-290 試験でアダリムマブを非盲検下で投与していた被験者
  本治験でも同じ投与量を維持する。

M10-870 試験では，本治験薬の有効性評価には主に PMS（可能な場合は FMS）及び小児潰瘍性大腸炎活動性指標（pediatric ulcerative colitis activity index，以下「PUCAI」）を用いた。

主な有効性評価項目は以下のとおりとした。

- 治験期間中の PMS による寛解（PMS が 2 ポイント以下，かつ，いずれのサブスコアも 1 ポイントを超えない）を達成した被験者の割合
- 治験期間中の PMS による改善（PMS が 2 ポイント以上減少し，M11-290 試験のベースラインと比較して 30%以上の減少）を達成した被験者の割合
- 治験期間中の PUCAI による寛解（10 ポイント未満）を達成した被験者の割合
- 治験期間中の PUCAI による改善（M11-290 試験のベースラインと比較して 20 ポイント以上の減少）を達成した被験者の割合

1.8.2.2.2.2 有効性

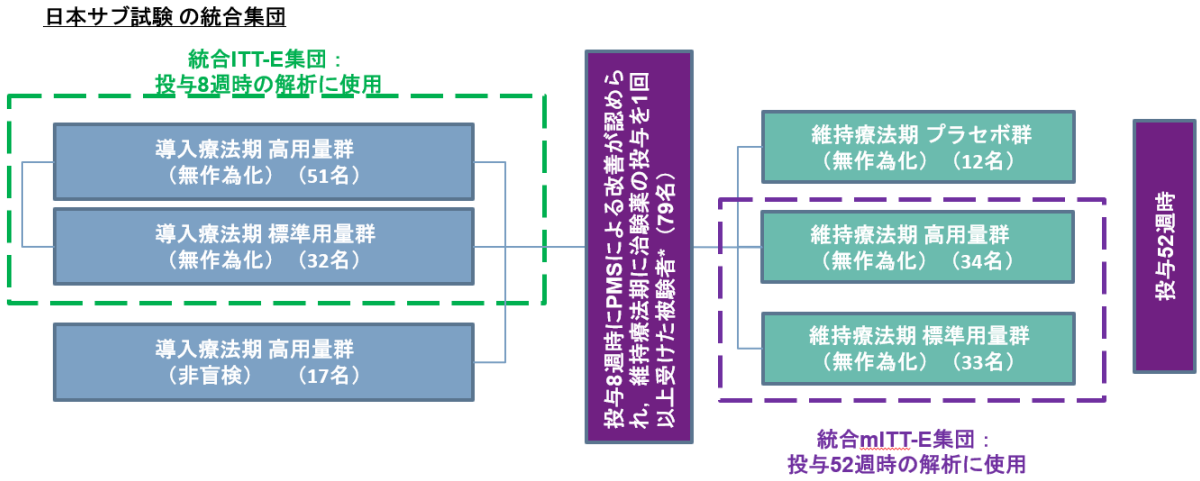
1.8.2.2.2.2.1 M11-290 試験

本項では，M11-290 日本サブ試験の有効性の検証的結果について記載した（2.7.3.3.2.1.1 小児項）。M11-290 日本サブ試験の主解析対象集団は統合集団（統合 ITT-E 集団及び統合 mITT-E 集団）であり，日本人集団（日本人 ITT-E 集団及び日本人 mITT-E 集団）の目的は，統合集団との一貫性を示すことであった。有効性の評価に用いた統合集団の定義を 2.7.3.1.4.1 小児 項に，内訳を図 1.8.2-3. に示した。

M11-290 試験では，主試験で 93 例，日本サブ試験で 8 例が無作為化又は組入れられ，合計 101 例の被験者が治験薬の投与を受けた。本試験の検証的解析には，カットオフ時点で継続中であった日本人被験者 1 例を除いた 100 例で行った。主要評価項目及び順位付け副次評価項目は，投与群ごとに 95%信頼区間とともに要約した。M11-290 試験の主要評価項目及び順位付け副次評価項目の検証的解析は，二重盲検下で割付けられたアダリムマブ治療群の有効率に対する外部プ

ラセボの有効率（2.7.3.1.5.1. 小児 項）について，多重検定手順を用いて実施した。この検定手順は，最初にアダリムマブ併合群（導入療法期では I-HD 群と I-SD 群を併合した群，また，維持療法期では M-HD 群と M-SD 群を併合した群）を検定し，次に各用量群を別々に外部プラセボに対して検定することとした（図 2.7.3-7. 小児）。

図 1.8.2-3. 日本サブ試験の統合集団の内訳



PMS = Partial Mayo score（部分的 Mayo スコア）
*：PMS の改善が認められず無作為化された 1 例を維持療法期の安全性解析に含めた。
Cross reference: M11-290 Japan Sub-study CSR Interim TABLE 14.1 1.1 A

統合集団及び日本人集団における主要評価項目の要約を表 1.8.2-1 及び表 1.8.2-2 に示した。また，主試験における主要評価項目の要約を 2.7.3.3.2.1.1 小児 項と，全ての集団（主試験の被験者集団，及び日本サブ試験の統合集団と日本人集団）における順位付け副次評価項目の要約を 2.7.3.3.2.1.2 小児 項に示した。

統合集団における導入療法期と維持療法期の有効性を評価する 2 つの主要評価項目（1. 投与 8 週時に PMS により寛解を達成した被験者の割合と，2. 投与 8 週時 PMS 改善例のうち，投与 52 週時に FMS により寛解を達成した被験者の割合）は，アダリムマブ併合群（1 つ目の主要評価項目：I-HD 群と I-SD 群を併合した群，2 つ目の主要評価項目：M-HD 群と M-SD 群を併合した群）とアダリムマブ高用量群（1 つ目の主要評価項目：I-HD 群，2 つ目の主要評価項目：M-HD 群）で，外部プラセボと比較して，統計学的に有意な差が認められた。標準用量群（I-SD 群又は M-SD 群）では，外部プラセボと比較して，数値的に高い割合の被験者が評価項目を達成した。

統合集団における順位付け副次評価項目は，アダリムマブ併合群（M-HD 群と M-SD 群の併合群）とアダリムマブ高用量群（M-HD 群）で，外部プラセボと比較して，統計学的に有意に高い割合の被験者が 3 番目までの順位付け副次評価項目を達成した。4 番目の順位付け副次評価項目では，アダリムマブ投与群において，外部プラセボ群と比較して数値的に高値であった。標準

用量群（M-SD 群）では，外部プラセボと比較して統計学的に有意に高い割合の被験者が最初の順位付け副次評価項目を達成した。M-SD 群における他の順位付け副次評価項目を達成した被験者の割合は，外部プラセボと比較して数値的に高値であった。

主試験でも同様の結果であった。

日本人集団では，アダリムマブの併合群と高用量群において，アダリムマブ併合群での 2 番目の順位付け副次評価項目を除き，外部プラセボと比較して数値的に高い割合の被験者が，有効性主要評価項目（Co-primary efficacy endpoints）とすべての順位付け副次評価項目を達成した。

全ての集団における有効性は類似しており，一貫性が示された。

表 1.8.2-1. 投与 8 週時に PMS により寛解を達成した被験者の割合（NRI）（統合 ITT-E 集団及び日本人 ITT-E 集団，M11-290 試験の日本サブ試験）（中間 CSR）

Treatment Group	n/N (%)	95% CI[a]	*P* Value[b]
Integrated ITT-E			
I-HD + I-SD	43/83 (51.8)	(40.56, 62.92)	< 0.001[c]
I-HD	30/51 (58.8)	(44.17, 72.42)	< 0.001[c]
I-SD	13/32 (40.6)	(23.70, 59.36)	0.003
Japan ITT-E			
I-HD + I-SD	2/6 (33.3)	(4.33, 77.72)	NS
I-HD	2/4 (50.0)	(6.76, 93.24)	NS
I-SD	0/2	(0.00, 84.19)	NS

CI = confidence interval; I-HD = induction high dose group; I-SD = induction standard dose group; ITT = intent-to-treat; NRI = non-responder imputation; NS = not statistically significant; PMS = partial Mayo score

a. Clopper-Pearson confidence interval for proportion in remission.

b. Nominal *P* value from a 1-sample 2-sided chi-square test.

c. Statistically significant per prespecified sequentially rejective multiple test procedure (図 2.7.3-9 小児).

Note: External placebo rate for statistical comparison = 19.83% (upper limit of 95% CI from meta-analysis).

No *P* values are shown for the Japan Substudy dose groups due to small numbers of subjects.

Cross reference: M11-290 Japan Sub-study CSR Interim Table 14.2 1.1.1 A, Table 14.2 1.1.1 J, Figure 14.2 1 A

表 1.8.2-2. 投与 8 週時 PMS 改善例のうち，投与 52 週時に FMS により寛解を達成した被験者の割合（NRI）（統合 mITT-E 集団及び日本人 mITT-E 集団，M11-290 試験の日本サブ試験）（中間 CSR）

Treatment Group	n/N (%)	95% CI[a]	*P* Value[b]
Integrated mITT-E			
M-HD + M-SD	24/67 (35.8)	(24.47, 48.47)	< 0.001[c]
M-HD	15/34 (44.1)	(27.19, 62.11)	< 0.001 [c]
M-SD	9/33 (27.3)	(13.30, 45.52)	0.187
Japan mITT-E			
M-HD + M-SD	1/5 (20.0)	(0.51, 71.64)	NS
M-HD	1/3 (33.3)	(0.84, 90.57)	NS
M-SD	0/2	(0.00, 84.19)	NS

CI = confidence interval; FMS = full Mayo score; mITT = modified intent-to-treat; M-HD = maintenance high dose group; M-SD = maintenance standard dose group; NRI = non-responder imputation; NS = not statistically significant; PMS = partial Mayo score

a. Clopper-Pearson confidence interval for proportion in remission.

b. Nominal *P* value from a 1-sample 2-sided chi-square test.

c. Statistically significant per prespecified sequentially rejective multiple test procedure (図 2.7.3-9 小児).

Note: External placebo rate for statistical comparison = 18.37% (upper limit of 95% CI from meta-analysis).

No *P* values are shown for the Japan Substudy dose groups due to small numbers of subjects.

Cross reference: M11-290 Japan Sub-study CSR Interim Table 14.2 1.1.2 A, Table 14.2 1.1.2 J, Figure 14.2 1 A

1.8.2.2.2.2.2 M10-870 試験

M10-870 試験には，14 施設から合計 59 例（日本の 3 施設 4 例を含む）が組入れられた。M10-870 試験において日本サブ試験の症例数は少ないため，統合 Full analysis set（以下「統合 FAS」）集団を全ての中間解析に使用した（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）。統合 FAS は，M10-870 試験において治験薬の投与を 1 回以上受けた日本及び日本以外の 59 例すべての被験者が含まれた。

治験期間中に PMS により寛解を達成した被験者の割合及び治験期間中に PMS により改善を達成した被験者の割合を，表 1.8.2-3 及び表 1.8.2-4 に示した。また，その他の評価項目に対する結果を 2.7.3.3.2.2 小児 項に示した。

アダリムマブを投与された被験者の大部分がベースラインにおいて，PMS による寛解又は改善を達成しており，どちらも投与 144 週時まで維持されていた。

表 1.8.2-3. 治験期間中に PMS により寛解を達成した被験者の割合（OC）
（統合 FAS 集団，M10-870 試験の日本サブ試験）

	Adalimumab		
Timepoint	N	n (%)	95% CI[a]
Baseline	59	46 (78.0)	(65.27, 87.71)
Week 4	56	48 (85.7)	(73.78, 93.62)
Week 8	53	41 (77.4)	(63.79, 87.72)
Week 12	50	43 (86.0)	(73.26, 94.18)
Week 24	48	35 (72.9)	(58.15, 84.72)
Week 36	43	34 (79.1)	(63.96, 89.96)
Week 48	37	26 (70.3)	(53.02, 84.13)
Week 60	31	25 (80.6)	(62.53, 92.55)
Week 72	27	22 (81.5)	(61.92, 93.70)
Week 84	26	19 (73.1)	(52.21, 88.43)
Week 96	20	13 (65.0)	(40.78, 84.61)
Week 108	17	13 (76.5)	(50.10, 93.19)
Week 120	14	10 (71.4)	(41.90, 91.61)
Week 144	9	6 (66.7)	(29.93, 92.51)
Week 168	5	4 (80.0)	(28.36, 99.49)
Week 192	1	1 (100)	(2.50, 100.00)

CI = confidence interval; FAS = full analysis set; OC = observed case; PMS = partial Mayo score

a. Clopper-Pearson confidence interval for proportion in remission.

Note: Clinical remission per PMS was defined as PMS ≤ 2 and no individual subscore > 1.

Baseline is defined as the last non-missing value before the baseline visit date (i.e., at or before the Week 52 visit from Study M11-290 Main and Japan Substudy) and prior to the first dose of Study M10-870 Main and Japan Substudy.

Due to the ongoing status of the study not all subjects have reached each study timepoint, therefore the overall N decreases.

Cross reference: M10-870 Japan Sub-study CSR_Interim Table 14.2_1.1.1_A

表 1.8.2-4. 治験期間中に PMS により改善を達成した被験者の割合（OC）
（統合 FAS 集団，M10-870 試験の日本サブ試験）

	Adalimumab		
Timepoint	N	n (%)	95% CI[a]
Baseline	59	54 (91.5)	(81.32, 97.19)
Week 4	56	54 (96.4)	(87.69, 99.56)
Week 8	53	49 (92.5)	(81.79, 97.91)
Week 12	50	47 (94.0)	(83.45, 98.75)
Week 24	48	41 (85.4)	(72.24, 93.93)
Week 36	43	38 (88.4)	(74.92, 96.11)
Week 48	37	32 (86.5)	(71.23, 95.46)
Week 60	31	28 (90.3)	(74.25, 97.96)
Week 72	27	24 (88.9)	(70.84, 97.65)
Week 84	26	22 (84.6)	(65.13, 95.64)
Week 96	20	18 (90.0)	(68.30, 98.77)
Week 108	17	15 (88.2)	(63.56, 98.54)
Week 120	14	13 (92.9)	(66.13, 99.82)
Week 144	9	8 (88.9)	(51.75, 99.72)
Week 168	5	5 (100)	(47.82, 100.00)
Week 192	1	1 (100)	(2.50, 100.00)

CI = confidence interval; FAS = full analysis set; OC = observed case; PMS = partial Mayo score

a. Clopper-Pearson confidence interval for proportion in response.

Note: Clinical response per PMS was defined as a decrease in PMS ≥ 2 points and ≥ 30% from Study M11-290 Baseline

Baseline is defined as the last non-missing value before the baseline visit date (i.e., at or before the Week 52 visit from Study M11-290 Main and Japan Substudy) and prior to the first dose of Study M10-870 Main and Japan Substudy.

Due to the ongoing status of the study not all subjects have reached each study timepoint, therefore the overall N decreases.

Cross reference: M10-870 Japan Sub-study CSR Interim Table 14.2 1.2 A

1.8.2.2.2.3 安全性

1.8.2.2.2.3.1 M11-290 試験

本項では，M11-290 日本サブ試験の中間安全性解析の結果について記載した（中間 CSR 5.3.5.1-6 項）。統合安全性解析対象集団における安全性に関し，導入療法期の概要を表 1.8.2-5.，維持療法期の概要を表 1.8.2-6 及び試験期別の特に注目すべき有害事象（以下「AESI」）の概要を表 1.8.2-7 に示した。主試験安全性解析対象集団，及び日本人安全性解析対象集団における安全性に関して，安全性の概要を 2.7.4.2.1. 小児 項に，試験期別の AESI の概要を 2.7.4.2.1.5 小児

項に示した。M11-290 試験の全ての安全性解析対象集団での臨床検査値及びバイタルサインの評価結果を，それぞれ，2.7.4.3 小児 項，及び 2.7.4.4 小児 項に示した。

導入療法期中，統合安全性解析対象集団の 100 例中 59 例（59.0%）に有害事象が発現し，維持療法期中にアダリムマブの投与を受けた統合安全性解析対象集団の 68 例中 46 例（67.6%）に有害事象が発現した。死亡至った有害事象又は死亡は認められなかった。

有害事象の発現割合は，導入療法期及び維持療法期とも，標準用量群（I-SD 群及び M-SD 群）と高用量群（I-HD 群及び M-HD 群）で同程度であった。

導入療法期では，重篤な有害事象，高度の有害事象，治験薬投与の中止に至った有害事象の発現割合は，I-SD 群の方が I-HD 群よりも若干高かった。ただし，症例数が少ないため解釈には注意が必要である。発現割合が高かった有害事象は，頭痛，貧血，潰瘍性大腸炎及び上咽頭炎であった。AESI のカテゴリーのうち，すべての感染症が 23 例（23.0%，うち 3 例は日本の被験者），血管浮腫 / アナフィラキシーを含むアレルギー反応が 1 例（1.0%），膵炎が 1 例（1.0%），汎血球減少症を含む血液障害が 7 例（7.0%），注射部位反応が 4 例（4.0%，うち 2 例は日本の被験者）に発現した。血管浮腫 / アナフィラキシーを含むアレルギー反応，膵炎，汎血球減少症を含む血液障害は日本の被験者には発現しなかった。

維持療法期では，高度の有害事象及び治験薬投与の中止に至った有害事象の発現割合は，M-SD 群の方が M-HD 群よりも若干高かった。ただし，これらの事象は発現数が少なかったため，結果の解釈には注意が必要である。発現割合が高かった有害事象は，潰瘍性大腸炎，頭痛，上咽頭炎，上気道感染，貧血及び咽頭炎であった。AESI のカテゴリーのうち，すべての感染症が 27 例（39.7%，うち 4 例は日本の被験者），重篤な感染症が 6 例（8.8%，うち 1 例は日本の被験者），潜在性結核が 1 例（1.5%），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（4.4%），汎血球減少症を含む血液障害が 4 例（5.9%），注射部位反応が 6 例（8.8%）に発現した。潜在性結核，血管浮腫 / アナフィラキシーを含むアレルギー反応，汎血球減少症を含む血液障害，注射部位反応，乾癬の悪化又は新規発症は日本の被験者には発現しなかった。

M11-290 試験の導入療法期中及び維持療法期中のいずれにおいても，アダリムマブの投与を受けた全ての安全性解析集団において，臨床的に重要な血液学的検査，血液生化学検査，尿検査及びバイタルサインの平均値の変化は認められなかった。

M11-290 試験の導入療法期及び維持療法期において報告された安全性プロファイルは，これまでに報告されているアダリムマブの安全性プロファイルと一致しており，新たな安全性上の懸念は特定されなかった。また，報告された安全性プロファイルは全ての集団で同様であった。

表 1.8.2-5. 導入療法期中の有害事象の概要（統合安全性解析対象集団，M11-290 試験）

	I-SD (N=32) n (%)	I-HD (N=51) n (%)	I-HD-OL (N=17) n (%)	Total (N=100) n (%)
有害事象	19 (59.4)	27 (52.9)	13 (76.5)	59 (59.0)
重篤な有害事象	5 (15.6)	4 (7.8)	1 (5.9)	10 (10.0)
高度な有害事象	4 (12.5)	1 (2.0)	0	5 (5.0)
治験薬投与の中止に至った有害事象	3 (9.4)	1 (2.0)	0	4 (4.0)
治験薬との因果関係が関連ありと医師により判断された有害事象	5 (15.6)	8 (15.7)	2 (11.8)	15 (15.0)
治験薬との因果関係が関連ありと医師により判断された重篤な有害事象	2 (6.3)	1 (2.0)	1 (5.9)	4 (4.0)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0
死亡	0	0	0	0

I-HD = induction high dose; I-HD-OL = induction high dose open-label; I-SD = induction standard dose

Note: TEAEs are defined as events with an onset date on or after the first dose date of the study drug in the Induction period and up to 70 days after the last dose date of study drug in the Induction period and prior to the first dose date of study drug in the Maintenance period if applicable.

Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

TEAEs with unknown relationship were counted as "reasonable possibility of being related".

TEAEs with unknown severity were counted as "severe".

Cross reference: M11-290 Japan Sub-study CSR_Interim Table 14.3_1.1.1.1_A

表 1.8.2-6. 維持療法期中の有害事象の概要（統合安全性解析対象集団，M11-290 試験）

	M-SD (N=33) n (%)	M-HD (N=35) n (%)	Total Adalimumab (N=68) n (%)	M-PL (N=12) n (%)
有害事象	21 (63.6)	25 (71.4)	46 (67.6)	10 (83.3)
重篤な有害事象	5 (15.2)	5 (14.3)	10 (14.7)	1 (8.3)
高度な有害事象	3 (9.1)	1 (2.9)	4 (5.9)	0
治験薬投与の中止に至った有害事象	2 (6.1)	0	2 (2.9)	0
治験薬との因果関係が関連ありと医師により判断された有害事象	8 (24.2)	11 (31.4)	19 (27.9)	5 (41.7)
治験薬との因果関係が関連ありと医師により判断された重篤な有害事象 [a]	0	1 (2.9)	1 (1.5)	1 (8.3)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0
死亡	0	0	0	0

M-HD = maintenance high dose; M-PL = maintenance placebo; M-SD = maintenance standard dose

Note: TEAEs are defined as events with an onset date on or after the first dose date of study drug in the Maintenance period and prior to re-randomization due to first disease flare if applicable and up to 70 days after the last dose date of the study drug in the Maintenance period.

Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

TEAEs with unknown relationship were counted as “reasonable possibility of being related”.

TEAEs with unknown severity were counted as “severe”.

Data after the first disease flare for the Integrated RR population can be found in M11-290 Japan Sub-study CSR Interim Table 14.3　1.1.1.4_A.

Cross reference: M11-290 Japan Sub-study CSR_Interim Table 14.3　1.1.1.2_A

表 1.8.2-7. AESI の概要（試験期別，用量群別）（統合安全性解析対象集団及び統合再無作為化集団，M11-290 試験）

	n (%) of Subjects						
	Safety					RR	Safety
	Induction[a]			Maintenance Up to First Disease Flare[b]		After First Disease Flare with Re-Induction[c]	Any Adalimumab[d]
AESI Category	I-SD	I-HD	I-HD-OL	M-SD	M-HD		
Integrated population	N = 32	N = 51	N = 17	N = 33	N = 35	N = 8	N = 100
Infection	6 (18.8)	11 (21.6)	6 (35.3)	11 (33.3)	16 (45.7)	4 (50.0)	49 (49.0)
Serious infection	0	0	0	3 (9.1)	3 (8.6)	0	6 (6.0)
Opportunistic infection excluding oral candidiasis and TB	0	0	0	0	0	1 (12.5)[e]	1 (1.0)
Latent TB	0	0	0	0	1 (2.9)	0	1 (1.0)
Allergic reactions including angioedema/anaphylaxis	0	1 (2.0)	0	1 (3.0)	2 (5.7)	0	4 (4.0)
Pancreatitis	0	1 (2.0)	0	0	0	0	1 (1.0)
Worsening or new onset of psoriasis	0	0	0	0	0	0	0
Hematologic disorders including pancytopenia	3 (9.4)	3 (5.9)	1 (5.9)	3 (9.1)	1 (2.9)	0	12 (12.0)
Injection site reaction	1 (3.1)	3 (5.9)	0	4 (12.1)	2 (5.7)	0	10 (10.0)

AESI = adverse event of special interest; I-HD = induction high dose; I-HD-OL = induction high dose open-label; I-SD = induction standard dose; M-HD = maintenance high dose; M-SD = maintenance standard dose; RR = re-randomized; TB = tuberculosis

a. Integrated Safety population; TEAEs are defined as events with an onset date on or after the date of the first dose of study drug in the Induction period and up to 70 days after the last dose date of the study drug in the induction period and prior to the first dose date of study drug in the Maintenance period (if applicable).

b. Integrated Safety population – subjects with at least 1 dose of study drug during Maintenance period; TEAEs are defined as events with an onset date on or after the first dose date of study drug in the Maintenance period and prior to re-randomization due to the first disease flare (if applicable) and up to 70 days after the last dose date of study drug in the Maintenance period.

c. Integrated RR population with re-induction dose (shown is the total of M-SD and M-HD): TEAEs are defined as events with an onset date on or after the first dose date of study drug after re-randomization due to first disease flare and up to 70 days after the last dose date of study drug.

d. Subjects in the Any Adalimumab population may also be counted under the individual dose groups per study period, so the Any Adalimumab group is not the sum of subjects in the individual period dose groups.

e. M-SD group.

Note: TEAEs are defined as events with an onset date on or after the first dose date of adalimumab and up to 70 days after the last date of adalimumab in this study. For subjects randomized to placebo at Week 8 without disease flare, AEs with an onset date on or after the first dose date of placebo are excluded. For subjects randomized to placebo at Week 8 and were re-rerandomized due to disease flare, AEs with an onset date within the first dose date of placebo and last dose date of placebo are excluded. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Cross reference: M11-290 Japan Sub-study CSR_Interim Table 14.3_1.1.1.1_A, Table 14.3_1.1.1.2_A, Table 14.3_1.1.1.4_A, Table 14.3_1.1.1.5_A

1.8.2.2.2.3.2 M10-870 試験

カットオフ日である20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに統合FAS集団で発現した有害事象の概要を表 1.8.2-8に，AESIを表 1.8.2-9に示した。主試験FAS集団における有害事象の概要を 2.7.4.2.1. 小児 項，及びAESIの概要を 2.7.4.2.1.5 小児 項に示した。M10-870試験の全ての安全性解析対象集団での臨床検査値及びバイタルサインの評価結果を，それぞれ，2.7.4.3 小児 項，及び 2.7.4.4 小児 項に示した。

統合FAS集団の59例中40例（67.8%）に少なくとも1件の有害事象が発現した。重篤な有害事象が9例（15.3%）に発現し，治験薬投与の中止に至った有害事象が2例（3.4%）に発現した。死亡に至った有害事象は発現しなかった。

AESIのカテゴリーのうち，すべての感染症は，統合FAS集団（59例）のうち24例（40.7%），重篤な感染症が2例（3.4%），潜在性結核が4例（6.8%），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（5.1%），乾癬の悪化又は新規発症が2例（3.4%），汎血球減少症を含む血液障害が4例（6.8%）に発現した。M10-870試験では，上記以外のAESIは発現しなかった。

主試験FAS集団及び日本サブ試験統合FAS集団の被験者において，試験期間中の血液学的検査，血液生化学検査，尿検査及びバイタルサインの平均値の変化は臨床的に重要な変化は認められなかった。

表 1.8.2-8. 有害事象の概要（統合FAS集団，M10-870 試験）

	Adalimumab (N=59) n (%)
有害事象	40 (67.8)
重篤な有害事象	9 (15.3)
高度な有害事象	3 (5.1)
治験薬投与の中止に至った有害事象	2 (3.4)
治験薬との因果関係が関連ありと医師により判断された有害事象	13 (22.0)
治験薬との因果関係が関連ありと医師により判断された重篤な有害事象	2 (3.4)
死亡に至った有害事象	0

Cross reference: M10-870 Japan Sub-study CSR Interim Table 14.3 1.1.1 A

表 1.8.2-9. AESI の概要（統合 FAS 集団，M10-870 試験）

Subjects With Treatment-Emergent	Adalimumab (N = 59) n (%)
Infections	24 (40.7)
Serious infections	2 (3.4)
Latent tuberculosis	4 (6.8)
Allergic reactions including angioedema/anaphylaxis	3 (5.1)
Worsening or new onset of psoriasis	2 (3.4)
Hematologic disorders including pancytopenia	4 (6.8)

Cross reference: M10-870 Japan Sub-study CSR_Interim Table 14.3　1.1.1_A

1.8.2.3 まとめ

1.8.2.3.1 成人潰瘍性大腸炎

成人 UC 中等症から重症の成人 UC 患者を対象とした M14-033 試験の結果を根拠にした効能・効果の変更は行わないが，小児 UC の効能追加の承認申請を行っていることから，成人と小児の効能・効果を区別する目的で末尾に「（成人）」を追記する。

1.8.2.3.2 小児潰瘍性大腸炎

アダリムマブは，中等症から重症の小児 UC 患者に対して，統合集団における高用量投与により，8 週時及び 52 週時の主要評価項目において，外部プラセボと比較して高い有効性を示した。また，得られた有効性は長期間持続することが示唆された。全ての集団において一貫した有効性が認められた。アダリムマブは，全般的に安全で，忍容性が良好であり，新たな安全性シグナルは認められず，安全性プロファイルは全ての集団で一致していた。また，長期継続試験でも同様であった。これらより，全般的なベネフィットーリスクプロファイルは良好であったと考える。

上記を総合的に判断し，効能・効果（案）を設定した。

1.8.3 用法・用量（案）及びその設定の根拠

1.8.3.1 成人潰瘍性大腸炎

1.8.3.1.1 用法・用量（案）

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，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。

※下線部の記載を追加又は修正し，取り消し線部の記載を削除。

1.8.3.1.2 設定の根拠

アダリムマブの用法・用量は，第 III 相国際共同試験である M14-033 試験の結果（M14-033 主試験 導入療法期及び維持療法期の最終治験総括報告書［以下「CSR」］［導入療法試験：主試験最終 CSR［5.3.5.1-1 項］，日本サブ試験最終 CSR［5.3.5.1-2 項］，維持療法試験：主試験最終 CSR［5.3.5.1-3 項］，日本サブ試験最終 CSR［5.3.5.1-4 項］）及び PK / PD モデリング&シミュレーション（2.7.2 項，及び 5.3.5.3-1）で得られた結果を元に設定した。

1.8.3.1.2.1 試験の概要

第 III 相試験（M14-033 試験）の治験デザインを図 1.8.3-1 に示した。

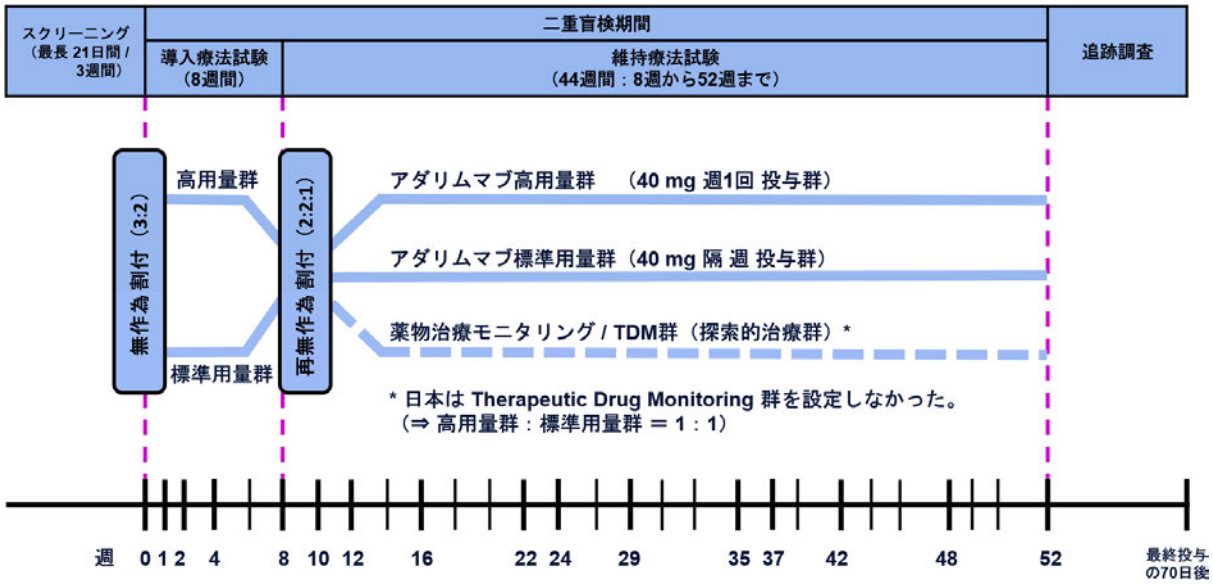
M14-033 試験は，中等症から重症の活動性成人潰瘍性大腸炎（以下「UC」）患者を対象とした，導入療法試験及び維持療法試験におけるアダリムマブの高用量（40 mg 週 1 回投与）と既承認用法・用量である標準用量（40 mg 隔週投与）の有効性及び安全性を比較する第 III 相多施設共同無作為化二重盲検試験である。本試験は，日本以外の他国の治験実施医療機関で登録された被験者を対象とする主試験と日本の治験実施医療機関で登録された被験者を対象とする日本サブ試験で構成されている。また，日本サブ試験の有効性主解析での解析対象集団は，主試験及び日本サブ試験の被験者からなる集団（以下「統合集団」）である。

M14-033 日本サブ試験では，選択基準をすべて満たし，除外基準のいずれにも抵触しない被験者を本試験に組み入れた。44 週間の維持療法試験には，8 週間の二重盲検導入療法試験を完了した全ての被験者を，アダリムマブ 40 mg 隔週投与群とアダリムマブ 40 mg 週 1 回投与群に 1：1 の比で再割付を行った。再割付け時には，導入療法試験の治療群，及び投与 8 週時の改善の有無を因子とした層別化を行った。更に，投与 8 週時に改善を達成した被験者では，投与 8 週時の寛解を達成した被験者の有無でも層別化を行った。

維持療法試験の有効性の主要評価項目は，投与 8 週時に改善例となり，かつ投与 52 週時に Mayo スコア（以下「FMS」）で寛解を達成した被験者の割合とした。順位付け副次評価項目は 2.7.3.1.3.2.2 成人 項に示した。改善及び寛解の定義は以下のとおりとした。

- 改善：ベースラインからの FMS の減少が 3 以上かつ 30%以上，更に直腸出血サブスコアの減少が 1 以上あるいは直腸出血サブスコアが 0 又は 1
- 寛解：FMS が 2 以下で，かついずれのサブスコアも 1 を超えない

図 1.8.3-1. 治験デザイン（M14-033 試験）



1.8.3.1.2.2 有効性

M14-033 試験（日本サブ試験）における維持療法試験では，日本人 UC 患者 89 例が再割付けされた。維持療法試験に統合集団として 846 例の被験者が再割付けされた。そのうち，有効性の解析対象となった Mayo スコアによる投与 8 週時の改善例は，日本人（日本人 Intent To Treat レスポンダー集団，［以下「日本人 ITT レスポンダー集団」）で 41 例であり，統合集団（以下「統合 ITT-レスポンダー集団」）では 412 例であった。

維持療法試験における主要評価項目は，アダリムマブ 40 mg 週 1 回投与群と 40 mg 隔週投与群の差を，導入療法時の群，及び，投与 8 週時の FMS による寛解の有無で調整し，Cochran-Mantel-Haenszel 検定で両群の差の両側 95%信頼区間を算出した。

日本サブ試験の維持療法試験での主解析対象集団である統合 ITT レスポンダー集団における主要評価項目の要約を表 1.8.3-1 に示した。統合 ITT レスポンダー集団において主要評価項目を達成した被験者の割合は，40 mg 週 1 回投与群の方が 40 mg 隔週投与群よりも統計学的に有意に高かった（*P*=0.045）。また，順位付け副次評価項目は，いずれの項目でも 40 mg 週 1 回群の方が 40 mg 隔週群よりも数値的に高かった（表 2.7.3-21 成人）。

主試験における主要評価項目と順位付け副次評価項目の要約を表 2.7.3-17 成人及び表 2.7.3-20 成人に示した。主試験の維持療法試験における主要評価項目を達成した被験者の割合は，40 mg

週 1 回投与群の方が 40 mg 隔週投与群よりも数値的に高かった。両群間に統計学的な有意差は認められなかったものの，両群間に共変量（UC 罹患期間）の不均衡があったことを考慮すると，有効性は示されたと考えられた（2.7.3.3.2.1.3 成人 項，2.5.6.2.1.1 項）。日本人集団でも同様の有効性が認められた（表 1.8.3-1 及び表 2.7.3-21 成人）。

全ての集団において一貫した有効性が示された。

表 1.8.3-1. 投与 8 週時 FMS 改善例における投与 52 週時に FMS により寛解を達成した被験者の割合（NRI）（ITT-RP 集団，M14-033 日本サブ試験の維持療法試験）

	n (%)	Adjusted risk difference[a, b]	95% confidence interval[b]	*P* value[b]
統合 ITT-レスポンダー集団				
Adalimumab 40 mg EOW (N = 163)	49 (30.1)	10.3	(0.2, 20.4)	0.045
Adalimumab 40 mg EW (N = 175)	72 (41.1)			
日本人 ITT-レスポンダー集団				
Adalimumab 40 mg EOW (N = 18)	7 (38.9)	11.9	(–21.1, 45.0)	0.479
Adalimumab 40 mg EW (N = 23)	12 (52.2)			

FMS = full Mayo score; NRI = non-responder imputation; ITT = intent-to-treat; RP = responder; EOW = every other week; EW = every week

a. Risk difference = Adalimumab 40 mg EW - Adalimumab 40 mg EOW.

b. Adjusted risk difference, 95% confidence interval for the difference in the proportions between the treatment groups and P value were calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test adjusted for induction treatment regimen and Week 8 remission status.

Cross reference: M14-033 Maintenance Japan Final Sub-study CSR Table 14.2 1.1 J

1.8.3.1.2.3 安全性

M14-033 日本サブ試験の維持療法試験（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）における有害事象の概要を表 1.8.3-2 及び特に注目すべき有害事象（以下「AESI」）の概要を表 1.8.3-3 に示した。M14-033 導入療法試験（主試験安全性解析対象集団，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）と，M14-033 主試験の維持療法試験（主試験安全性解析対象集団）における有害事象の概要を 2.7.4.2.1 成人 項に，また，AESI の概要を 2.7.4.2.1.5 成人 項に示した。M14-033 試験の全ての安全性解析対象集団での臨床検査値及びバイタルサインの評価結果を，それぞれ，2.7.4.3 成人 項，及び 2.7.4.4 成人 項に示した。

M14-033 日本サブ試験における維持療法試験では，統合安全性解析対象集団において 846 例中 616 例（72.8%）に有害事象が発現した。有害事象の発現割合は，40 mg 隔週投与群，40 mg 週 1 回投与群及び薬物治療モニタリング（以下「TDM」）群で同程度であった。

維持療法試験の統合安全性解析対象集団において，重篤な有害事象，治験薬投与の中止に至った有害事象の発現割合は，40 mg 隔週投与群と 40 mg 週 1 回投与群で同程度であった。死亡に

至った有害事象は 40 mg 隔週投与群に 2 例（肺塞栓症及び非小細胞肺癌）及び 40 mg 週 1 回投与群に 2 例（食道腺癌及び肺炎）発現した。日本人に死亡に至った有害事象は発現しなかった。発現割合が高かった有害事象は，潰瘍性大腸炎，上咽頭炎，関節痛，上気道感染及び頭痛であった。AESI のカテゴリーのうち，すべての感染症が 313 例（37.0%，うち 47 例は日本の被験者），重篤な感染症が 23 例（2.7%，うち 1 例は日本の被験者），憩室炎が 1 例（0.1%），口腔カンジダ症が 4 例（0.5%，うち 1 例は日本の被験者），活動性結核が 3 例（0.4%），寄生虫感染が 3 例（0.4%），悪性腫瘍が 6 例（0.7%），血管浮腫 / アナフィラキシーを含むアレルギー反応が 11 例（1.3%，うち 1 例は日本の被験者），ループス様反応及び全身性エリテマトーデスが 1 例（0.1%，うち 1 例は日本の被験者），血管炎が 2 例（0.2%），心筋梗塞に関連する事象が 1 例（0.1%），脳血管発作に関連する事象が 1 例（0.1%），うっ血性心不全に関連する事象が 1 例（0.1%），肺塞栓症に関連する事象が 4 例（0.5%），膵炎が 1 例（0.1%），乾癬の悪化又は新規発症が 4 例（0.5%），脱髄疾患が 1 例（0.1%），汎血球減少症を含む血液障害が 48 例（5.7%，うち 9 例は日本の被験者），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）が 4 例（0.5%，うち 2 例は日本の被験者），注射部位反応が 29 例（3.4%，うち 2 例は日本の被験者）に発現した。憩室炎，活動性結核，寄生虫感染，悪性腫瘍，血管炎，心筋梗塞に関連する事象，脳血管発作に関連する事象，うっ血性心不全に関連する事象，肺塞栓症に関連する事象，膵炎，乾癬の悪化又は新規発症及び脱髄疾患は日本人に発現しなかった。

M14-033 維持療法試験における全ての安全性解析対象集団において，血液学的検査，血液生化学検査及び尿検査の平均値の変化は臨床的に重要ではないと判断された。また，バイタルサインの平均値に，臨床的に重要な変化は認められなかった。

報告された安全性プロファイルは，これまでに報告されているアダリムマブの安全性プロファイルと一致しており，新たな安全性上の懸念は特定されなかった。また，安全性プロファイルは全ての安全性解析対象集団で同様であり一貫性が確認された。

表 1.8.3-2. 有害事象の概要（日本人安全性解析対象集団及び統合安全性解析対象集団，M14-033 日本サブ試験の維持療法試験）

	日本人安全性解析対象集団			統合安全性解析対象集団			
	アダリムマブ維持療法			アダリムマブ維持療法			
	40 mg EOW (N = 43) n (%)	40 mg EW (N = 46) n (%)	合計 (N = 89) n (%)	40 mg EOW (N = 345) n (%)	40 mg EW (N = 350) n (%)	TDM (N = 151) n (%)	合計 (N = 846) n (%)
有害事象	37 (86.0)	41 (89.1)	78 (87.6)	257 (74.5)	263 (75.1)	96 (63.6)	616 (72.8)
治験薬との因果関係が関連ありと医師により判断された有害事象	7 (16.3)	13 (28.3)	20 (22.5)	89 (25.8)	117 (33.4)	49 (32.5)	255 (30.1)
高度の有害事象	1 (2.3)	3 (6.5)	4 (4.5)	29 (8.4)	41 (11.7)	10 (6.6)	80 (9.5)
重篤な有害事象	2 (4.7)	4 (8.7)	6 (6.7)	44 (12.8)	44 (12.6)	15 (9.9)	103 (12.2)
治験薬投与の中止に至った有害事象	2 (4.7)	5 (10.9)	7 (7.9)	40 (11.6)	35 (10.0)	17 (11.3)	92 (10.9)
死亡に至った有害事象	0	0	0	2 (0.6)	2 (0.6)	0	4 (0.5)
死亡	0	0	0	2 (0.6)	2 (0.6)	0	4 (0.5)

EOW = every other week; EW = every week; TDM = therapeutic drug monitoring

Notes: Treatment-emergent adverse events during the maintenance study are defined as events that begin or worsen either on or after the first dose of the study drug in the maintenance study and within 70 days after the last dose of the study drug. Event with unknown severity is being counted as severe. Event with unknown relationship to study drug is being counted as drug-related.

Cross reference: M14-033 Maintenance Japan Final Sub-study CSR Table 14.3　1.1.1_J

表 1.8.3-3. AESI の概要（日本人安全性解析対象集団及び統合安全性解析対象集団，M14-033 日本サブ試験の維持療法試験）

	日本人安全性解析対象集団			統合安全性解析対象集団			
	アダリムマブ維持療法			アダリムマブ維持療法			
	40 mg EOW (N=43) n (%)	40 mg EW (N=46) n (%)	合計 (N=89) n (%)	40 mg EOW (N=345) n (%)	40 mg EW (N=350) n (%)	TDM (N=151) n (%)	合計 (N=846) n (%)
Any infection	22 (51.2)	25 (54.3)	47 (52.8)	132 (38.3)	130 (37.1)	51 (33.8)	313 (37.0)
Any serious infection	1 (2.3)	0	1 (1.1)	11 (3.2)	9 (2.6)	3 (2.0)	23 (2.7)
Any diverticulitis infection	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)
Any oral candidiasis	1 (2.3)	0	1 (1.1)	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.7)	4 (0.5)
Any active tuberculosis	0	0	0	0	2 (0.6)	1 (0.7)	3 (0.4)
Any parasitic infection	0	0	0	0	2 (0.6)	1 (0.7)	3 (0.4)
Any malignancy	0	0	0	2 (0.6)	4 (1.1)	0	6 (0.7)
Any non-melanoma skin cancer (NMSC)	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	2 (0.2)
Any melanoma	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)
Any malignancy other than NMSC, melanoma, lymphoma, HSTCL, and leukemia	0	0	0	1 (0.3)	2 (0.6)	0	3 (0.4)
Any allergic reaction (including angioedema/anaphylaxis)	0	1 (2.2)	1 (1.1)	4 (1.2)	7 (2.0)	0	11 (1.3)
Any lupus-like reactions and systemic lupus erythematosus	0	1 (2.2)	1 (1.1)	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)
Any vasculitis	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.7)	2 (0.2)
Any cutaneous vasculitis	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.1)
Any non-cutaneous vasculitis	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)
Any myocardial infarction related	0	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.1)
Any cerebrovascular accident related	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.1)
Any congestive heart failure related	0	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.1)
Any pulmonary embolism related	0	0	0	1 (0.3)	3 (0.9)	0	4 (0.5)
Any pancreatitis	0	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.1)
Any worsening/new onset of psoriasis	0	0	0	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.7)	4 (0.5)
Any demyelinating disorder	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.1)
Any hematologic disorders (including pancytopenia)	3 (7.0)	6 (13.0)	9 (10.1)	17 (4.9)	23 (6.6)	8 (5.3)	48 (5.7)
Any liver failure and other liver event (except gall bladder related)	1 (2.3)	1 (2.2)	2 (2.2)	2 (0.6)	2 (0.6)	0	4 (0.5)
Any injection site reaction	0	2 (4.3)	2 (2.2)	8 (2.3)	16 (4.6)	5 (3.3)	29 (3.4)

Note: Treatment-emergent adverse events during the maintenance study are defined as events that begin or worsen either on or after the first dose of the study drug in the maintenance study and within 70 days after the last dose of the study drug.

Cross reference: M14-033 Maintenance Japan Final Sub-study CSR Table 14.3　1.1.3_J

1.8.3.1.2.4 維持療法を 80 mg 隔週投与で投与 4 週目から開始することの妥当性

M14-033 試験の維持療法試験における高用量群では，アダリムマブ 40 mg を週 1 回投与した。しかしながら，現在の維持療法の既承認用法・用量（40 mg の隔週投与）との整合性及び小児 UC 患者への治療との整合性を図り，臨床現場での混乱を避けること，並びに，患者への負担軽減などの観点から，申請用法・用量を 80 mg 隔週投与とした。

80 mg 隔週投与による維持療法用量の妥当性を評価するために，PK / PD モデリング&シミュレーションを実施し，40 mg 週 1 回投与時と 80 mg 隔週投与時の PK プロファイルと有効性を比較した。PK / PD モデリング&シミュレーションの詳細は 2.7.2.2.1 項に示した。

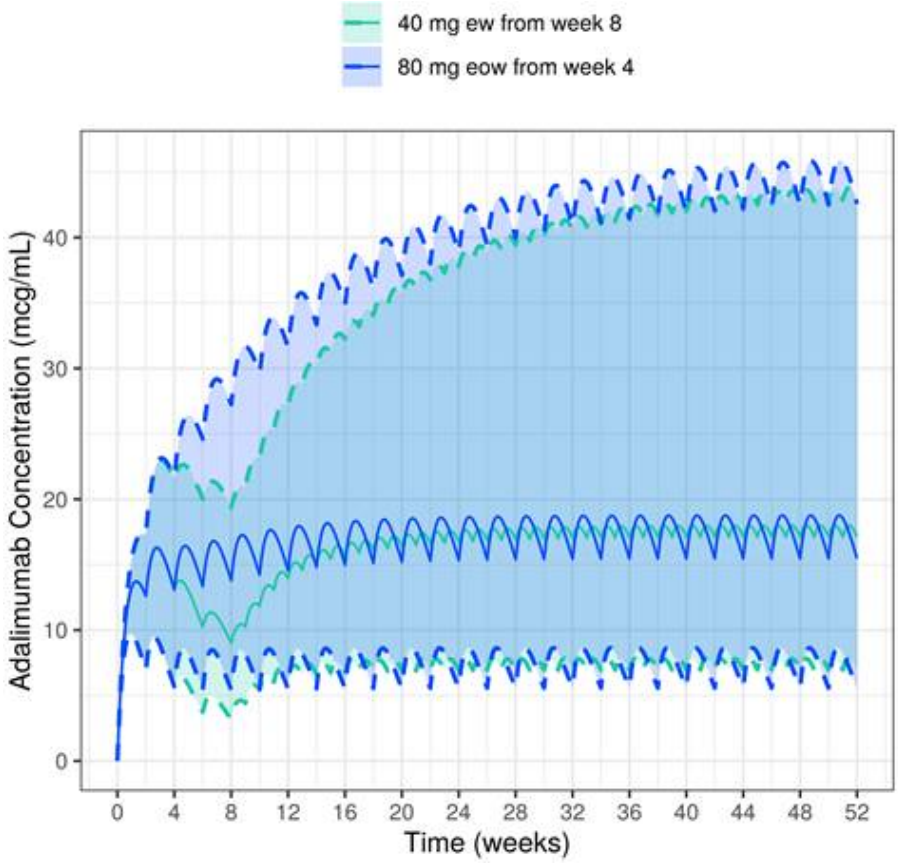
その結果，成人 UC 患者に 80 mg 隔週投与したときと 40 mg 週 1 回投与したときでの濃度 - 時間プロファイルは重なっており，血清中アダリムマブ濃度は同程度になることが示された。また，投与 4 週目から 80 mg 隔週投与で維持療法を開始することによって，血清中アダリムマブ濃度がより早く定常状態に達すると想定された（図 1.8.3-2）。加えて，曝露－有効性解析により，これら 2 つの用法・用量間の有効性は類似していることが示された（図 1.8.3-3）。

80 mg 隔週投与による維持療法を投与 4 週目から開始することによって，血清中アダリムマブ濃度がより早く定常状態に達することは，有効性の観点から患者に対するメリットがある。安全性面においては，M14-033 試験の導入療法試験（申請用法・用量よりも多い投与量である，投与 0 週から 3 週時まで 160 mg を週 1 回投与にて試験を実施）の安全性評価結果（2.7.4.2.1 成人項），及び，以下の 3 点から支持されている。なお，以下の 3 点については，アダリムマブの化膿性汗腺炎に対する 80 mg 隔週投与の用法・用量を追加した際に提出した承認申請資料（eCTD 受付番号 311007001）に含めている。

- 欧州にて実施したアダリムマブ 40 mg 週 1 回投与から 80 mg 隔週投与への用法・用量変更に係る申請に使用した併合解析の結果において，アダリムマブ 40 mg 週 1 回投与群とアダリムマブ 80 mg 隔週投与群の間で安全性プロファイルが類似していたこと。
- 本邦においては関節リウマチ，乾癬など他の適応症において，80 mg 隔週投与の使用が増量時の投与法として承認されていること。
- 化膿性汗腺炎患者を対象にした臨床試験（M15-573）にて，40 mg 週 1 回投与と 80 mg 隔週投与間における安全性及びアダリムマブ濃度－時間プロファイルが類似していたこと。

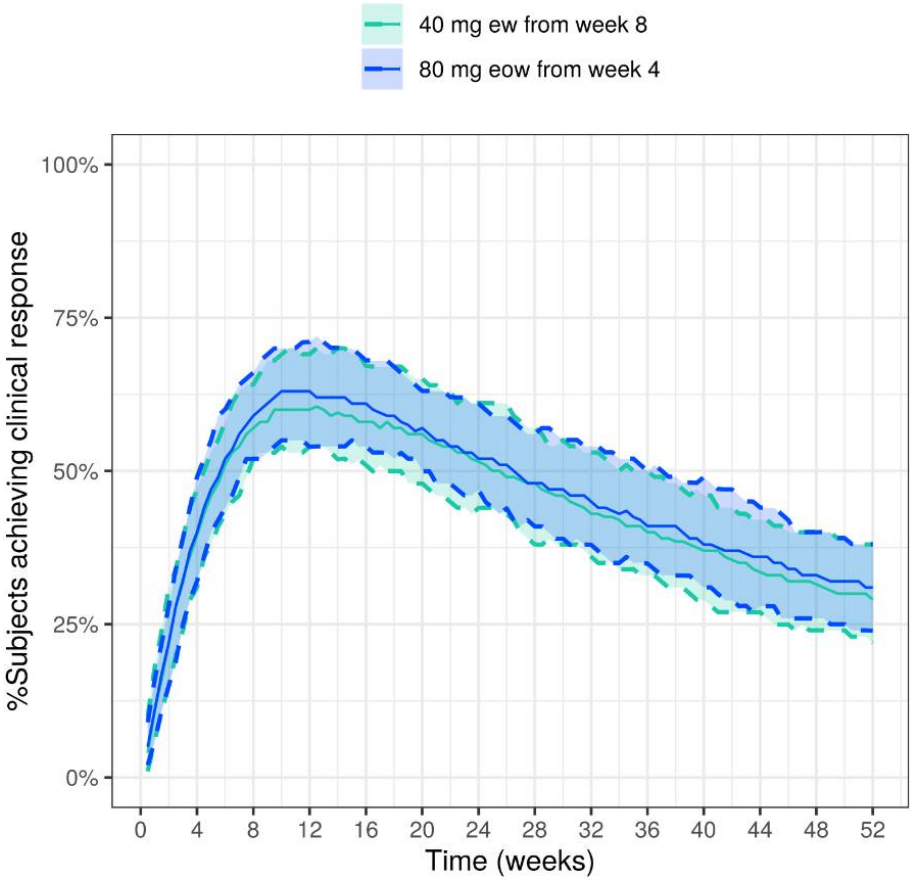
以上より，80 mg 隔週投与，及び，初回投与 4 週から 80 mg 隔週投与により維持療法を開始することは妥当と考えられた。

図 1.8.3-2. 中等症から重症の日本人成人 UC 患者に，臨床試験における用法・用量（40 mg 週 1 回投与を投与 8 週時から開始）及び申請用法・用量（80 mg 隔週投与を投与 4 週時から開始）を投与したときの血清中アダリムマブ濃度推移（シミュレーション，中央値及び 90%信頼区間）



Note: Dashed lines = 90% prediction interval; solid line = median.
Clinical Regimen (40 mg ew from week 8): 160/80/40/40 mg at Weeks 0/2/4/6 and 40 mg ew starting at Week 8
Proposed Regimen (40 mg eow from week 4): 160/80 mg at Weeks 0/2 and 80 mg eow starting at Week 4
Cross reference: PK-PD report (R&D/20/1105)

図 1.8.3-3. 中等症から重症の日本人成人 UC 患者に，臨床試験における用法・用量（40 mg 週 1 回投与を投与 8 週時から開始）及び申請用法・用量（80 mg 隔週投与を投与 4 週時から開始）を投与したときの FMS による改善の割合（シミュレーション，中央値及び 90%信頼区間）



Note: Dashed lines = 90% prediction interval; solid line = median.
Clinical Regimen (40 mg ew from week 8): 160/80/40/40 mg at Weeks 0/2/4/6 and 40 mg ew starting at Week 8
Proposed Regimen (40 mg eow from week 4): 160/80 mg at Weeks 0/2 and 80 mg eow starting at Week 4
Cross reference: PK-PD report (R&D/20/1105)

1.8.3.2 小児潰瘍性大腸炎

1.8.3.2.1 用法・用量（案）

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。

※下線部の記載を追加。

1.8.3.2.2 設定の根拠

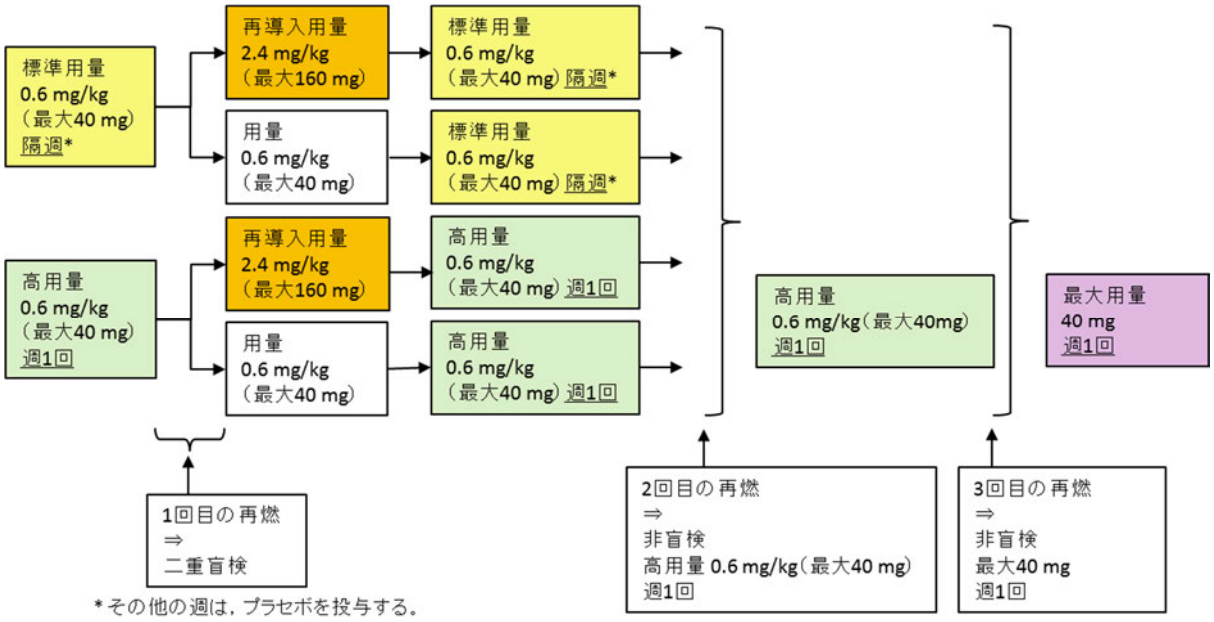
アダリムマブの用法・用量は，主に 2 つの第 III 相国際共同試験（M11-290 主試験 中間 CSR［5.3.5.1-5 項］，M11-290 日本サブ試験 中間 CSR［5.3.5.1-6 項］），及び第 III 相長期投与試験（M10-870 主試験 中間 CSR［5.3.5.2-1 項］，M10-870 日本サブ試験 中間 CSR［5.3.5.2-2 項］）の結果及びモデリング&シミュレーション（2.7.2 小児項，及び 5.3.5.3-3 項）で得られた結果を元に設定した。M11-290 試験の有効性の検証的解析は，主試験及び日本サブ試験とも中間 CSR にまとめている。本モジュールの 1.8.3.2.2.2 項に示す結果は，M11-290 日本サブ試験の有効性の検証的結果を提示した

1.8.3.2.2.1 試験の概要

M11-290 試験の概要と M10-870 試験の概要を，それぞれ 1.8.2.2.2.1.1 項，及び 1.8.2.2.2.1.2 項に示した。

M11-290 試験は，中等症から重症の小児 UC 患者を対象に二重盲検下にてアダリムマブの有効性及び安全性を評価した。試験期間中に 2.7.3.1.2.1 小児 項に示す疾患再燃の基準を満たした被験者に対し，図 2.7.3-3 小児（治験実施計画書改訂 4.01 版より前）又は図 1.8.3-4（治験実施計画書改訂 4.01 版以降）に示す割付に従いアダリムマブを投与することができた。初回再燃時には二重盲検下で再導入を受ける群と受けない群の 2 群に無作為に割付け，再導入の有効性を評価した。長期投与試験である M10-870 試験は非盲検試験であり，先行する M11-290 試験から移行した中等症から重症の小児 UC 患者を対象に，アダリムマブ長期投与時の安全性，忍容性及び有効性を評価した。いずれの試験も，日本以外の他国の治験実施医療機関で登録された被験者を対象とする主試験と日本の治験実施医療機関で登録された被験者を対象とする日本サブ試験で構成されている。また，M11-290 試験では，日本サブ試験の有効性の検証的解析の対象集団に，主試験の集団と日本サブ試験集団を合わせた統合集団（以下「統合 ITT-E」集団又は統合 modified ITT-E［以下「mITT-E」集団）を用いた。また，症例数が少ないため M10-870 日本サブ試験の有効性中間解析にも統合集団（以下「統合 FAS 集団」）を用いた。

図 1.8.3-4. 再導入又は増量に関する治験デザイン（M11-290 試験，治験実施計画書改訂 4.01 版以降）



1.8.3.2.2.2 有効性

1.8.3.2.2.2.1 M11-290 試験

M11-290 日本サブ試験の有効性の概要を 1.8.2.2.2.2.1 項に示した。

M11-290 試験では，主試験で 93 例，日本サブ試験で 8 例が無作為化又は登録され，合計 100 例の被験者を日本サブ試験の有効性の検証的解析対象集団とした（カットオフ時点で試験継続中であった日本人被験者 1 例を除く）。有効性の主たる評価項目は，主要評価項目（Co-primary endpoint）と順位付け副次評価項目とした。M11-290 試験の主要評価項目，及び順位付け副次評価項目の検証的解析では，二重盲検下でアダリムマブ群に無作為化され有効性評価項目を達成した被験者の割合を，多重検定手順（図 2.7.3-7. 小児）に従い外部プラセボ群の有効率と比較した。

統合集団（統合 ITT-E 集団又は統合 mITT-E 集団）における主要評価項目を達成した被験者の割合は，アダリムマブ併合群（導入療法期では高用量［I-HD］群と標準用量［I-SD］群を併合した群，また，維持療法期では高用量［M-HD］群と標準用量［M-SD］群を併合した群）と高用量群において，外部プラセボと比較して，統計学的に有意に高かった。アダリムマブ標準用量群では，統計学的な有意差は認められず，外部プラセボと比較して数値的に高かった。同様に，アダリムマブ併合群と高用量群では，3 番目までの順位付け副次評価項目を達成した被験者

の割合が，統計学的に有意に高かった。主試験における集団及び日本サブ試験における日本人集団でも同様であった。全ての集団においてアダリムマブの有効性が一貫していることが示された。

アダリムマブ投与中の維持療法期間中に最初の疾患再燃が認められた患者に対し，図 1.8.3-4 又は図 2.7.3-3 小児に示した割付方法に従い，二重盲検下で再導入を行った。統合 mITT-E 集団において再導入により投与 52 週時に FMS による改善を達成した被験者の割合（7 例中 2 例，28.6%）の方が，再導入を行わなかった被験者の割合（11 例中 2 例，18.2%）と比較して高かった。疾患の再燃が認められた症例数は少なかったため，解釈には注意が必要であるが，疾患の再燃時におけるアダリムマブの再導入治療の有効性が示唆されたと考えられる。また，中等症から重症の UC 患者（Ulcerative Colitis Disease Activity Index［以下「UCDAI」］スコア 6 から 12）を対象にした前向き非盲検臨床試験において，初回の疾患の再燃後に抗 TNF-α 製剤であるインフリキシマブで再導入を行った UC 患者のうち 56%で UCDAI による寛解（UCDAI スコア 3 未満及び内視鏡サブスコア 0 又は 1）が得られたとする報告がある [1]。また，インフリキシマブ投与歴のある小児 UC 患者に対するアダリムマブの治療効果を検討した後ろ向き研究では，アダリムマブで維持療法実施中に疾患の再燃を来した 6 例中 2 例に再導入が行われ，2 例とも寛解が得られたという報告がある [2]。これらを総合的に考慮すると，アダリムマブにも一定の再導入効果が期待できると考えられる。疾患の再燃が，線形成長や思春期発育に影響を及ぼす場合には小児にとって特に有害となりえる [3] ことから，長期にわたり疾患を安定的にコントロールすることは重要である。また，現在，本邦で小児 UC 患者に対する使用が承認されている生物学的製剤は 1 剤のみであり，成人と比べて治療選択肢が非常に限られている。そのため，自己投与が可能なアダリムマブによる再導入治療は，小児 UC 患者にとって有益と考えている。

1.8.3.2.2.2.2 M10-870 試験

カットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）までの M10-870 日本サブ試験の統合 FAS 集団における有効性の概要を 1.8.2.2.2.2.2 項に示した。

M10-870 試験では，14 実施医療機関で計 59 例（うち，日本では 3 施設 4 例）が本試験に登録された。

アダリムマブを投与された被験者の大部分がベースラインにおいて，PMS による寛解（78.0%）又は改善（91.5%）を達成しており，どちらも投与 144 週時まで維持されていた（PMS による寛解 66.7%及び PMS による改善 88.9%）。

1.8.3.2.2.2.3 有効性のまとめ

アダリムマブの中等症から重症の小児 UC 患者に対するアダリムマブの導入療法期及び維持療法期の有効性は，アダリムマブ高用量投与群及び併合群において外部プラセボと比較して統計学的に優れていることが示された。また，得られた有効性は，その後 144 週まで持続することが示された。

1.8.3.2.2.3 安全性

1.8.3.2.2.3.1 M11-290 試験

M11-290 日本サブ試験の安全性（中間解析時）の概要を 1.8.2.2.2.3.1 項に示した。

統合安全性解析対象集団は 100 例であり，統合安全性解析対象集団のうち維持療法期間中にどちらかのアダリムマブ群（M-HD 群又は M-SD 群）に割付けられた症例は 68 例であった。

統合安全性解析対象集団 100 例のうち，導入療法期ではアダリムマブ投与を受けた 59 例（59.0%）の被験者に有害事象が発現した。また，維持療法期にアダリムマブの投与を受けた統合安全性解析対象集団の被験者 68 例のうち，1 回目の疾患再燃までに 46 例（67.6%）の被験者に有害事象が発現した。死亡に至った有害事象，又は，死亡は報告されなかった。

導入療法期及び維持療法期とも，有害事象の発現割合は，アダリムマブ高用量群（I-HD 群及び M-HD 群）及び標準用量群（I-SD 群及び M-SD 群）で同程度であったが，導入療法期においては，重篤な有害事象，高度の有害事象及び治験薬投与の中止に至った有害事象の発現割合は，I-SD 群の方が I-HD 群よりも若干高かった。維持療法期（1 回目の疾患再燃まで）では，高度の有害事象及び治験薬投与の中止に至った有害事象の発現割合は，M-SD 群の方が M-HD 群よりも若干高かった。ただし，これらの事象は発現数が少なかったため，解釈には注意が必要である。

臨床的に重要な臨床検査，及びバイタルサインの平均値の変化は認められなかった。

本試験の導入療法期及び維持療法期において，これまでに報告されているアダリムマブの安全性プロファイルと一致しており，新たな安全性上の懸念は特定されなかった。

1.8.3.2.2.3.2 M10-870 試験

カットオフ日である 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに M10-870 試験の安全性の概要を 1.8.2.2.2.3.2 項に示した。

統合 FAS 集団は 59 例であり，そのうちの 40 例（67.8%）に有害事象が報告された。重篤な有害事象が 9 例（15.3%）に発現し，治験薬投与の中止に至った有害事象が 2 例（3.4%）に発現した。死亡に至った有害事象は発現しなかった。また，臨床的に重要な臨床検査値及びバイタルサインの平均値の変化は認められなかった。

1.8.3.2.2.3.3 安全性のまとめ

M11-290 試験及び M10-870 試験で報告された安全性プロファイルは，これまでに報告されているアダリムマブの安全性プロファイルと同様であった。また，アダリムマブは，中等症から重症の小児 UC 患者に対して，全般的に安全で良好な忍容性が認められた。

1.8.3.2.2.4 体重別固定用量設定の妥当性に関する PK / PD モデリング&シミュレーション

M11-290 試験においてアダリムマブを投与された被験者は，体重換算用量（mg/kg）にて以下の用量のアダリムマブが試験期間中に投与された。患者，保護者及び医療従事者に対し，日常診療のなかで，できる限り単純で利便性の高い投与方法であることが望ましい。治療アドヒアランスは，適切な病態コントロールのためには重要であり，単純で利便性の高い投与方法は治療アドヒアランスを高めることに適している。そのため，体重別固定用量による用法・用量を設定した。設定した体重別固定用量は，PK / PD モデリング&シミュレーションの手法により支持された。

なお，小児 UC 患者における PK / PD モデリング&シミュレーションに関する詳細は，2.7.2.2.2 項に示した。

I-HD 群： 導入療法の投与として，ベースライン（投与 0 週時）及び投与 1 週時にアダリムマブ 2.4 mg/kg（最大 160 mg），投与 2 週時にアダリムマブ 1.2 mg/kg（最大 80 mg），投与 4 週時及び 6 週時にアダリムマブ 0.6 mg/kg（最大 40 mg）

I-SD 群： 導入療法の投与として，ベースライン（投与 0 週時）にアダリムマブ 2.4 mg/kg（最大 160 mg），投与 1 週時にプラセボ，投与 2 週時にアダリムマブ 1.2 mg/kg（最大 80 mg），投与 4 週時及び 6 週時にアダリムマブ 0.6 mg/kg（最大 40 mg）

M-HD 群： 維持療法の投与として，0.6 mg/kg（最大 40 mg）を週 1 回投与

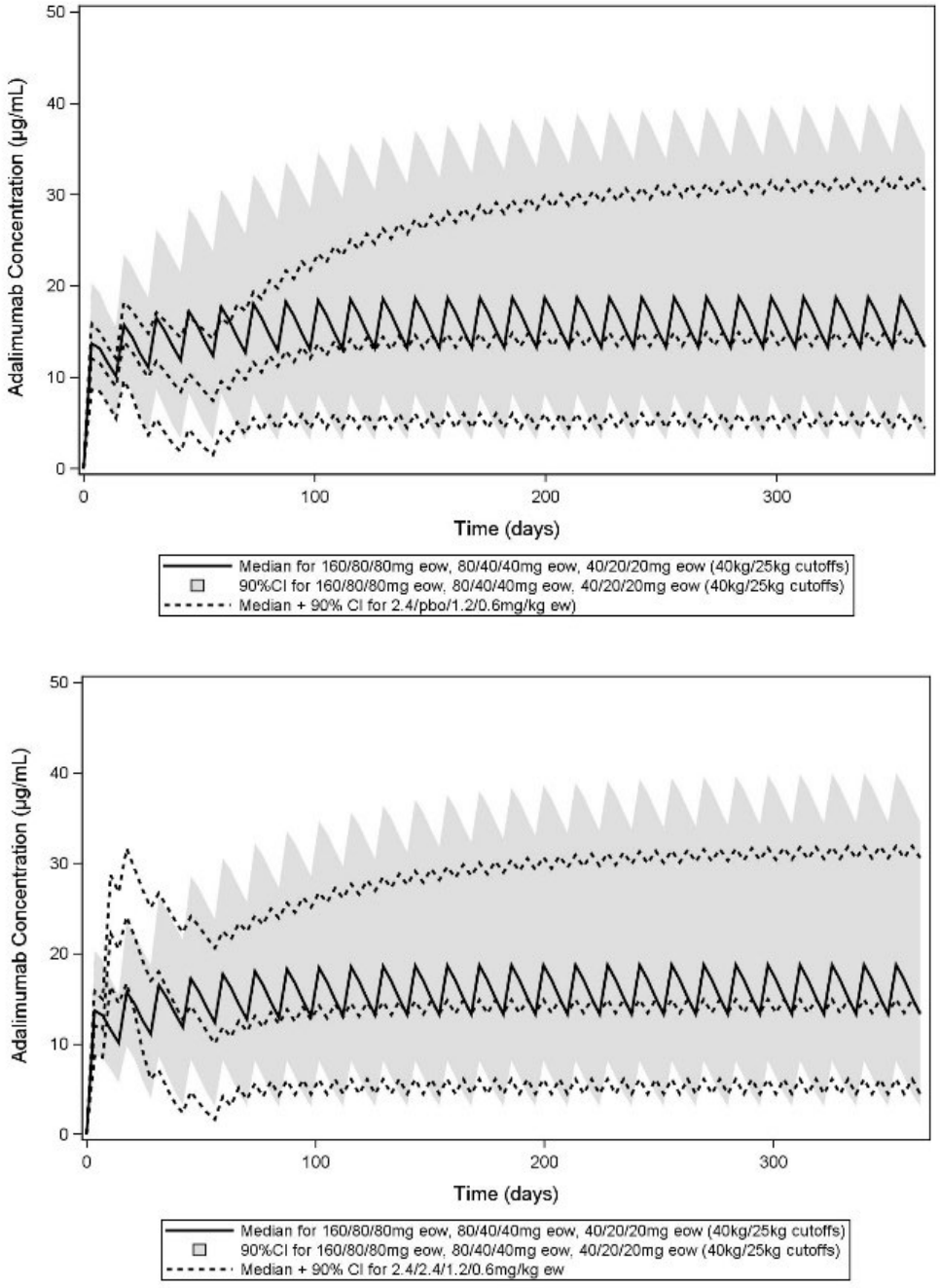
M-SD 群： 維持療法の投与として，0.6 mg/kg（最大 40 mg）を隔週投与し，その他の週はプラセボを投与

1.8.3.2.2.4.1 小児 UC 患者における体重別固定用量を評価するための PK シミュレーション

小児 UC 患者における体重別固定用量を評価するため，小児 UC 患者における最終 PK モデルを用い，PK シミュレーションを実施し，M11-290 試験で使用した体重換算用量で予想される血清中アダリムマブ濃度との比較を行った。

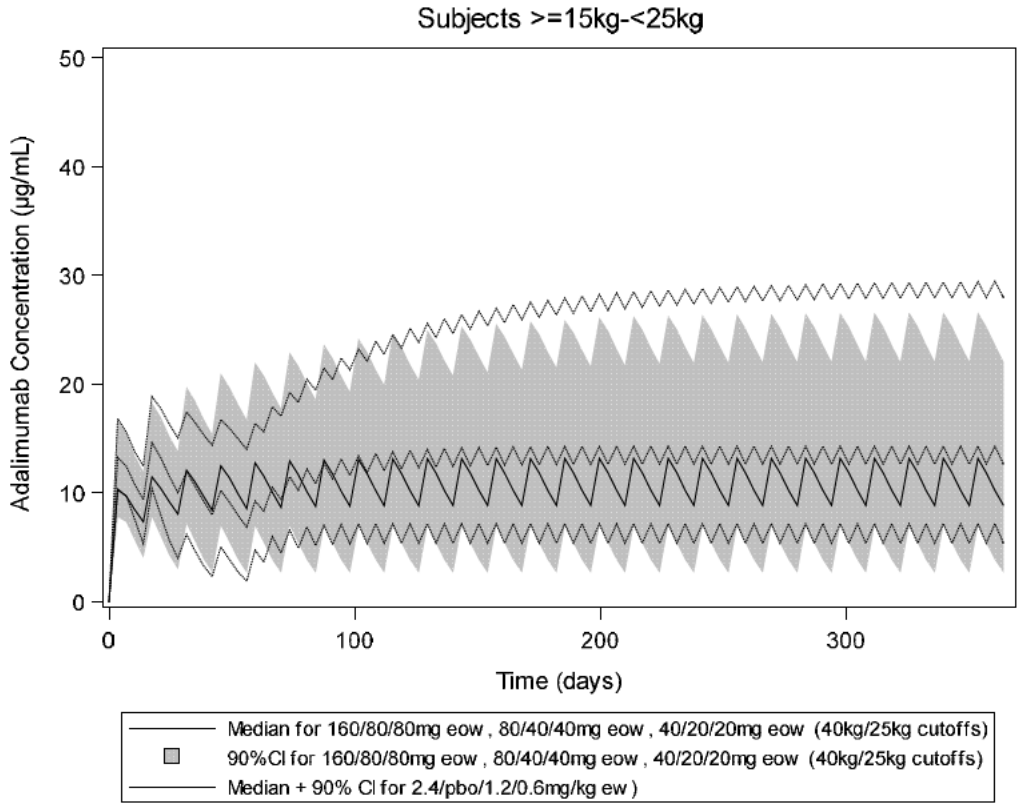
体重のカットオフに関しては，25 kg 及び 40 kg とすることとした。小児 UC 患者に固定用量又は体重換算用量を投与したときの血清中アダリムマブ濃度のシミュレーション結果を図 1.8.3-5 に示す。シミュレーションの結果より，25 kg 及び 40 kg でカットオフした体重別固定用量の血清中アダリムマブ濃度推移は体重換算用量とほぼ類似することが示された。また，各体重区分別（15 kg 以上 25 kg 未満，25 kg 以上 40 kg 未満及び 40 kg 以上）のシミュレーション結果をそれぞれ図 1.8.3-6，図 1.8.3-7 及び図 1.8.3-8 に示す。各体重区分においても，体重別固定用量の血清中アダリムマブ濃度推移は体重換算用量とほぼ類似することが示された。

図 1.8.3-5. 小児 UC 患者に固定用量（25 kg 及び 40 kg カットオフ）又は体重換算用量を投与したときの血清中アダリムマブ濃度のシミュレーション



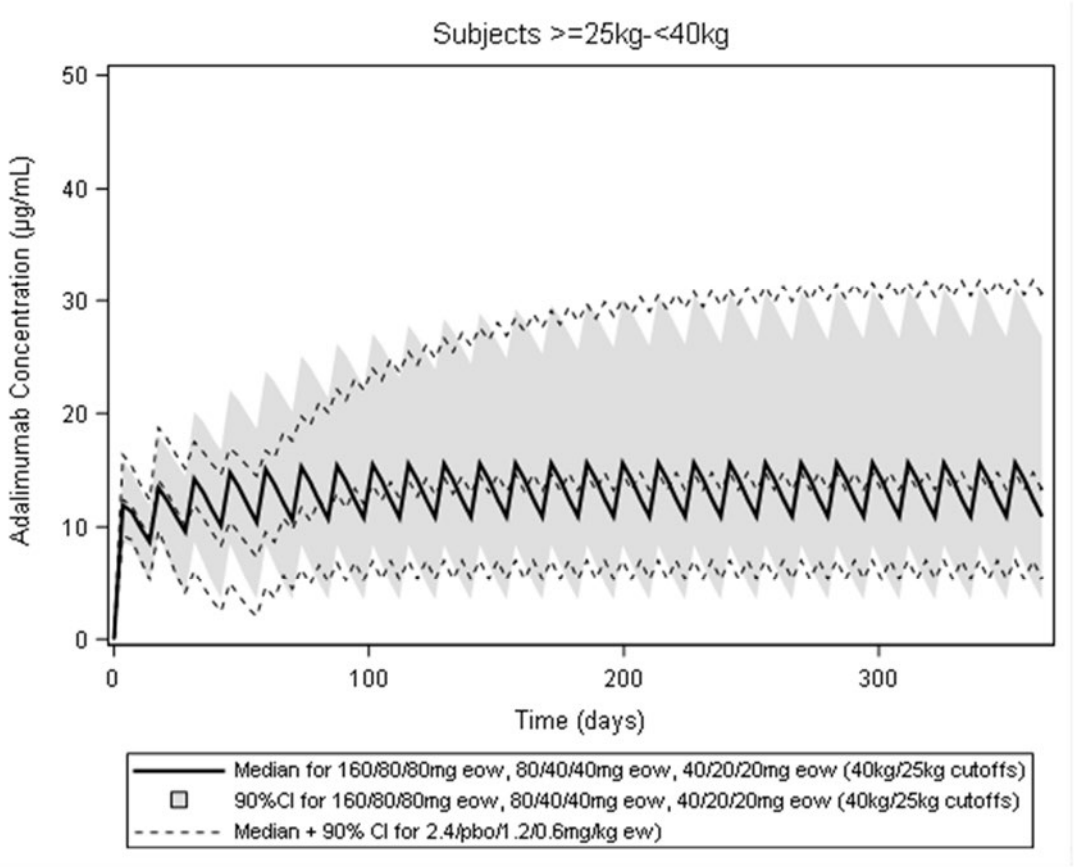
上図：標準用量導入用量+高用量維持用量，下図：高用量導入用量+高用量維持用量
Cross reference: Study M11-290 Population PK-PD Report (R&D/20/0483)

図 1.8.3-6. 体重 15 kg 以上 25 kg 未満の小児 UC 患者に固定用量又は体重換算用量（標準用量導入用量 + 高用量維持用量）を投与したときの血清中アダリムマブ濃度のシミュレーション



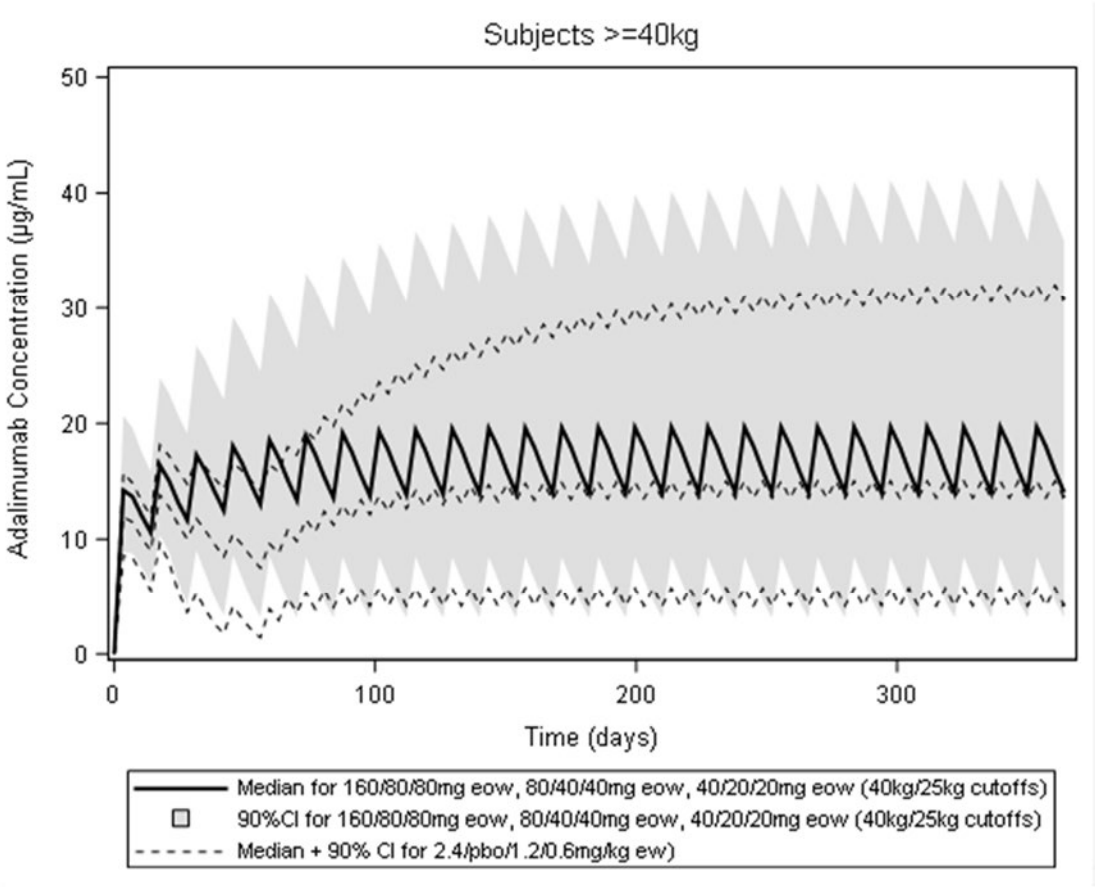
Cross reference: Study M11-290 Population PK-PD Report (R&D/20/0483)

図 1.8.3-7. 体重 25 kg 以上 40 kg 未満の小児 UC 患者に固定用量又は体重換算用量（標準用量導入用量 + 高用量維持用量）を投与したときの血清中アダリムマブ濃度のシミュレーション



Cross reference: Study M11-290 Population PK-PD Report (R&D/20/0483)

図 1.8.3-8. 体重 40 kg 以上の小児 UC 患者に固定用量又は体重換算用量（標準用量導入用量 + 高用量維持用量）を投与したときの血清中アダリムマブ濃度のシミュレーション



Cross reference: Study M11-290 Population PK-PD Report (R&D/20/0483)

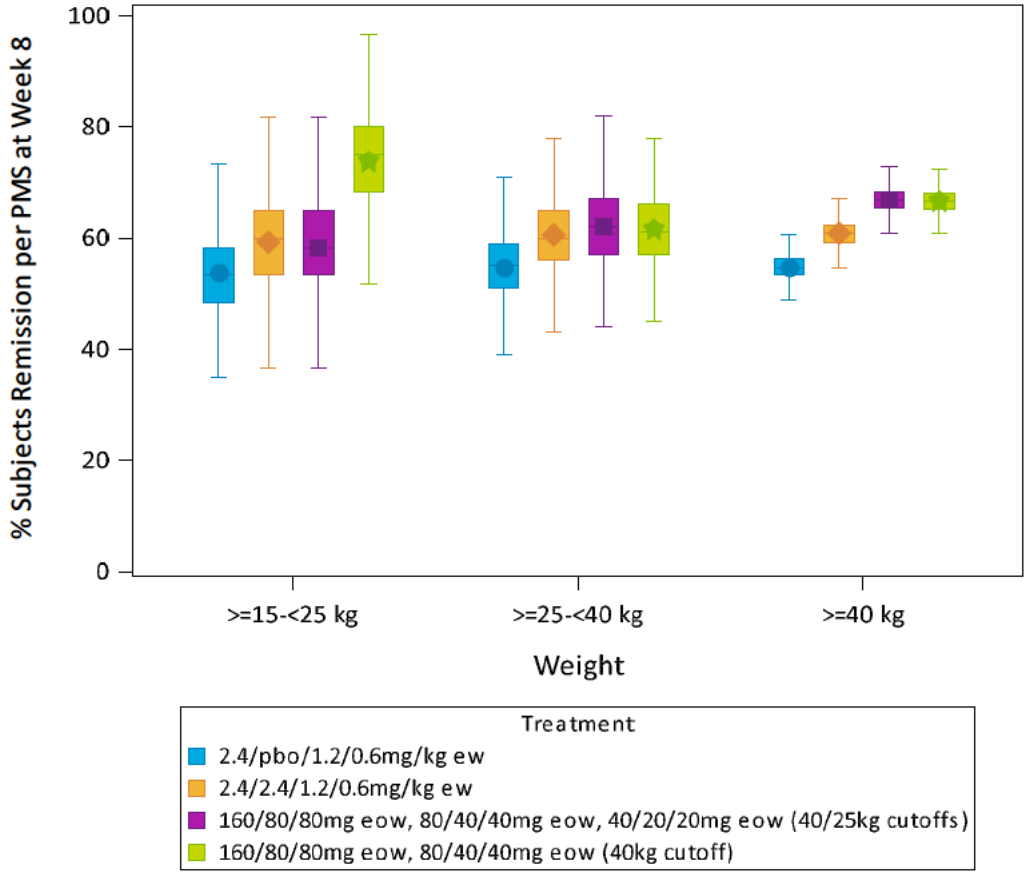
1.8.3.2.2.4.2 小児 UC 患者における曝露－反応解析及びシミュレーション

ロジスティック回帰分析を用い，8 週時と 52 週時の有効性主要評価項目（Co-primary endpoint）に対する曝露－反応モデルを構築した。この曝露－反応モデルを用いて有効性主要評価項目の反応が得られる割合を体重換算用量及び固定用量でシミュレーションした。

シミュレーションの結果，小児 UC 患者において有効性評価項目を達成する割合は，申請用法・用量（投与 0 週時に 160/80/40 mg，投与 2 週時に 80/40/20 mg，投与 4 週以降 80/40/20 mg を隔週投与［40 kg 及び 25 kg カットオフ］）を含むいずれの投与レジメン及び体重区分でもおおむねオーバーラップしており，15 kg 以上 25 kg 未満，25 kg 以上 40 kg 未満及び 40 kg 以上のいずれの体重区分でも，25 kg 及び 40 kg でカットオフした体重別固定用量により，M11-290 試験での体重換算用量で得られる 8 週時及び 52 週時の有効性と同程度若しくはわずかに高い有効性が得

られることが予想された。本シミュレーション成績は 25 kg 及び 40 kg カットオフをサポートするものと考えられる（8 週時主要評価項目：図 1.8.3-9，52 週時主要評価項目：図 1.8.3-10）。

図 1.8.3-9.　アダリムマブの予測濃度及びロジスティック回帰モデルに基づく寛解率（投与 8 週時）の予測：体重及び投与レジメン別



eow = every other week; ew = every week; PMS = partial Mayo score.

2.4/pbo/1.2/0.6 mg/kg ew：M11-290 試験における導入用量（標準用量）＋ 維持用量（高用量）

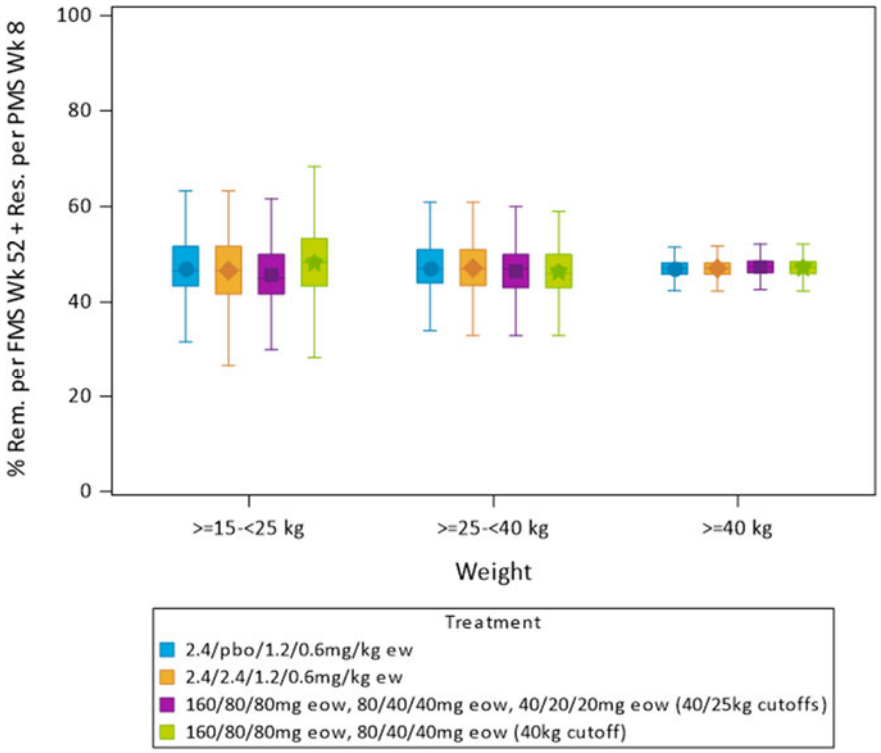
2.4/2.4/1.2/0.6 mg/kg ew：M11-290 試験における導入用量（高用量）＋ 維持用量（高用量）

160/80/80 mg eow, 80/40/40 mg eow, 40/20/20 mg eow (40/25 kg cutoffs)：投与 0 週時に 160/80/40 mg，投与 2 週時から 80/40/20 mg を隔週投与（40 kg 及び 25 kg カットオフ）

160/80/80 mg eow, 80/40/40 mg eow (40 kg cutoffs)：投与 0 週時に 160/80 mg，投与 2 週時から 80/40 mg を隔週投与（40 kg カットオフ）

Cross reference: Study M11-290 Population PK-PD Report (R&D/20/0483)

図 1.8.3-10. アダリムマブの予測濃度及びロジスティック回帰モデルに基づく寛解率（投与 52 週時）の予測：体重及び投与レジメン別



eow = every other week; ew = every week; FMS = full Mayo score; PMS = partial Mayo score

2.4/pbo/1.2/0.6 mg/kg ew：M11-290 試験における導入用量（標準用量）＋ 維持用量（高用量）

2.4/2.4/1.2/0.6 mg/kg ew：M11-290 試験における導入用量（高用量）＋ 維持用量（高用量）

160/80/80 mg eow, 80/40/40 mg eow, 40/20/20 mg eow (40/25 kg cutoffs)：投与 0 週時に 160/80/40 mg，投与 2 週時から 80/40/20 mg を隔週投与（40 kg 及び 25 kg カットオフ）

160/80/80 mg eow, 80/40/40 mg eow (40 kg cutoffs)：投与 0 週時に 160/80 mg，投与 2 週時から 80/40 mg を隔週投与（40 kg カットオフ）

Cross reference: Study M11-290 Population PK-PD Report (R&D/20/0483)

1.8.3.3 まとめ

1.8.3.3.1 成人潰瘍性大腸炎

中等症から重症の成人活動性 UC 患者を対象とした，アダリムマブの高用量と標準用量の有効性及び安全性を比較する第 III 相多施設共同無作為化二重盲検試験の維持療法試験の結果から，維持療法におけるアダリムマブ高用量群は，標準用量群と比べ優れた有効性を示すことが示された。安全性は，これまでに報告されているアダリムマブの安全性プロファイルと同様であった。また，PK / PD モデリング&シミュレーションの結果，及び，これまでの 80 mg 隔週投与の

使用経験より，投与 4 週目から 80 mg 隔週投与の維持療法を開始することは妥当と考えられた。なお，今回の試験結果は，化膿性汗腺炎，乾癬，ぶどう膜炎，UC，クローン病及び腸管型ベーチェット病の維持療法に対する既承認用法・用量である標準用量（40 mg 隔週投与）の有効性を否定するものではなく，標準用量は引き続き有効な用法・用量である。そのため，高用量が最適な用法・用量ではあるものの，患者の病態に応じて初回投与 4 週間後以降は 40 mg 隔週投与で維持療法を行うことが可能な用法・用量を提案する。

上記を総合的に判断し，用法・用量（案）を設定した。

1.8.3.3.2 小児潰瘍性大腸炎

中等症から重症の小児 UC 患者を対象とした M11-290 試験及び M10-870 試験の結果から，アダリムマブ高用量群と標準用量群の併合群及び高用量群では，外部プラセボと比較して統計学的に優れた有効性が得られることが示され，得られた有効性は長期間維持された。また，アダリムマブ投与中に疾患の再燃が認められた患者に対して，再導入投与による効果が期待できる。高用量群及び標準用量群での安全性は，これまでに報告されているアダリムマブの安全性プロファイルと同様であり，安全で忍容可能なものであった。

体重別固定用量により設定した申請用法・用量は，PK モデリング&シミュレーションの結果より，M11-290 試験で用いた体重換算用量と同様の薬物動態を示すことが明らかになった。また，曝露－反応性解析より，期待される有効性が得られ，M11-290 小児 UC 臨床試験（体重換算用量）で示されたベネフィットーリスクが全ての被験者及びいずれの体重区分においても良好に維持されることが予想された。

今回申請する用法・用量（案）は，臨床試験の結果と PK / PD モデリング&シミュレーションの結果に基づく，体重別固定用量による隔週投与である。そのため，現在本邦で利用可能な既存のアダリムマブ製剤（皮下注射製剤；プレフィルドシリンジ又はペン）が利用できることから，自宅での隔週での自己投与が可能となり，小児患者及び保護者 / 医療従事者に対する利便性の向上と負担の軽減を期待することができる。

上記を総合的に判断し，用法・用量（案）を設定した。

1.8.3.4 参考文献

1. Johnsen K. M., Goll R., Hansen V. et al., Repeated intensified infliximab induction – results from an 11-year prospective study of ulcerative colitis using a novel treatment algorithm, Eur J Gastroenterol Hepatol. 2017 Jan;29(1):98-104.
2. Aloi M., Bramuzzo M., Arrigo S., et al., Efficacy and Safety of Adalimumab in Pediatric Ulcerative Colitis: A Real-life Experience from the SIGENP-IBD Registry, J Pediatr Gastroenterol Nutr., 2018 Jun;66(6):920-925.
3. Rufo P. A., Denson L. A., Sylvester F. A. e al, Health Supervision in the Management of Children and Adolescents With IBD: NASPGHAN Recommendations, J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012 Jul; 55(1): 93–108.

1.8.4使用上の注意（案）及びその設定の根拠

使用上の注意（案）	設定の根拠
1. 警告 （略）	変更なし
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） （略）	変更なし
5. 効能又は効果に関連する注意 （略） 〈潰瘍性大腸炎〉 5.11 過去の治療において、他の薬物療法（ステロイド、アザチオプリン等）等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。ただし、成人においては、本剤よりも先に他の抗TNF製剤による治療を考慮すること。成人患者を対象とした国内臨床試験において主要評価項目の1つである投与8週時の寛解率ではプラセボ群との差は認められていない。［1.4、1.5、17.1.21参照］ ~~5.12 寛解維持効果は確認されていないため、漫然と投与しないこと。~~ 5.12 維持投与は漫然と行わず経過を観察しながら行うこと。 （略）	5.11 潰瘍性大腸炎における本剤投与の前治療については小児も成人と同様，既存治療で効果不十分な場合に限ると規定していること，並びに本邦における治療実態及び臨床試験の患者背景，過去の治療歴等から，明確に規定した。一方，投与8週時の寛解率とそれに関連する注意については，小児潰瘍性大腸炎の臨床試験（M11-290）において閾値有効率と比べて本剤で有意に高かったため，成人のみに係る記載であることを示した。 5.12 成人潰瘍性大腸炎の臨床試験（M14-033）結果より，寛解維持効果が示されたため、寛解維持効果は確認されていない旨を既存の注意より削除した。
7. 用法及び用量に関連する注意 （略）	変更なし
8. 重要な基本的注意 8.1～8.9 （略） 8.10 本剤の投与により、本剤に対する抗体が産生されることがある。臨床試験における日本人での産生率は、関節リウマチ44.0%（メトトレキサート併用下では19.3%）、化膿性汗腺炎13.3%、壊疽性膿皮症0%、尋常性乾癬11.6%、膿疱性乾癬30.0%、強直性脊椎炎16.0%、若年性特発性関節炎20.0%（メトトレキサート併用下では15.0%）、腸管型ベーチェット病5.0%、クローン病6.1%、潰瘍性大腸炎3.7%及び非感染性ぶどう膜炎12.5%であった。臨床試験において本剤に対する抗体の産生が確認された患者においては、本剤の血中濃度が低下する傾向がみられた。血中濃度が低下した患者では効果減弱のおそれがある。 8.11 （略）	8.10 潰瘍性大腸炎の臨床試験（M14-033及びM11-290）で確認された抗アダリムマブ抗体（AAA）産生率の結果に基づき更新した。

<table>
<tr>
<td>9. 特定の背景を有する患者に関する注意
（略）
9.7 小児等
〈効能共通〉
9.7.1 本剤投与前に必要なワクチンを接種しておくことが望ましい。［8.5 参照］
〈若年性特発性関節炎〉
9.7.2 低出生体重児、新生児、乳児又は4歳未満の幼児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。
〈潰瘍性大腸炎〉
9.7.3 低出生体重児、新生児、乳児又は5歳未満の幼児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。
〈若年性特発性関節炎及び潰瘍性大腸炎以外〉
9.7.4 小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。
（略）</td>
<td>9.7.2 4歳未満の幼児等の記載を明確に記した。
9.7.3 低出生体重児、新生児、乳児又は 5 歳未満の幼児は臨床試験に組み入れられていないため設定した。
9.7.4 小児等は臨床試験に組み入れられていないため設定した。</td>
</tr>
<tr>
<td>10. 相互作用
（略）</td>
<td>変更なし</td>
</tr>
<tr>
<td>11. 副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
11.1 重大な副作用
11.1.1 重篤な感染症
敗血症（0.3%）、肺炎（2.6%）等の重篤な感染症（細菌、真菌（ニューモシスティス等）、ウイルス等の日和見感染によるもの）があらわれることがある。なお、感染症により死亡に至った症例が報告されている。投与中に重篤な感染症を発現した場合は、感染症がコントロールできるようになるまでは投与を中止すること。［1.1、1.2.1、2.1、8.1、9.1.1参照］
11.1.2～11.1.8 （略）
11.2 その他副作用
<table>
<tr><th></th><th>5%以上</th><th>1～5%未満</th><th>1%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td colspan="5">（略）</td></tr>
<tr><td>血液・リンパ球</td><td>自己抗体陽性（抗DNA抗体陽性、抗核抗体陽性）（14.7%）</td><td>貧血、リンパ球数減少、好酸球数増加、白血球百分率数異常（白血球数増加を含む）</td><td>リンパ球形態異常、血小板数増加、リンパ節症、リンパ節炎、脾臓出血、脾臓梗塞、リンパ管炎、リウマトイド因子（RF）増加、血中β-D-グルカン増加、リンパ球百分率異常（百分率増加を含む）、単球数異常（百分率増加及び減少を含む）、大小不同赤血球陽性、赤血球連銭形成、赤血球数増加、好中球数増加、</td><td>特発性血小板減少性紫斑病（ITP）、APTT延長</td></tr>
</table>
</td>
<td>潰瘍性大腸炎の臨床試験（M14-033 及び M11-290）の副作用を既存の集計と合算し，発現頻度を更新した。</td>
</tr>
</table>

			血中免疫グロブリンE増加、リンパ球数増加、トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加、血中アミラーゼ増加、血中トリプシン増加		
代謝・栄養	－	血中トリグリセリド上昇、血中尿酸増加、血中コレステロール上昇、乳酸脱水素酵素（LDH）上昇、体重増加、高血糖、CK上昇、CRP上昇、~~体重減少、~~高脂血症、糖尿病	体重減少、血中リン減少、食欲不振、血中アルブミン減少、総蛋白増加、血中カリウム減少、血中カルシウム減少、血中カルシウム増加、血中クロール減少、血中コレステロール減少、血中ナトリウム減少、血中トリグリセリド減少、CK減少、総蛋白減少、脱水、高カリウム血症、痛風、食欲亢進、肥満、低血糖、血中マグネシウム増加、血中リン増加、グリコヘモグロビン増加	－	
感覚器	－	結膜炎、眼の異常感~~、麦粒腫~~	麦粒腫、難聴、中耳炎、耳鳴、眼瞼浮腫、外耳炎、白内障、耳不快感、耳出血、結膜出血、眼脂、乾性角結膜炎、乱視、眼瞼炎、霰粒腫、複視、角膜炎、角膜症、高眼圧症、光視症、網膜変性、網膜静脈閉塞、高血圧性網膜症、強膜出血、強膜炎、真珠腫、緑内障、耳痛、角膜損傷、耳垢栓塞、角膜びらん、眼出血、硝子体浮遊物、耳感染、聴覚刺激検査異常、流涙増加、霧視、一過性視力低下、網膜出血、眼圧上昇	眼の刺激又は炎症、視覚障害、眼球感覚障害、全眼球炎、虹彩炎、耳介腫脹、耳そう痒症	
（略）					
呼吸器	上気道感染（鼻咽頭炎	インフルエンザ、鼻炎、鼻	慢性気管支炎、喘息、気管支肺炎、喉	肺水腫、咽頭浮腫	

		等）（50.0%）、咳嗽	漏、鼻閉	頭気管気管支炎、インフルエンザ性肺炎、鼻出血、特発性器質化肺炎、発声障害、呼吸困難、中葉症候群、咽頭紅斑、くしゃみ、気管支狭窄、過換気、胸水、胸膜線維症、胸膜炎、気胸、喘鳴、声帯ポリープ、百日咳、喀血、下気道の炎症、肺塞栓症、扁桃肥大			
	消化器	~~干痢~~ -	下痢、腹痛、歯周病、便秘、悪心、口内炎、腸炎、齲歯、嘔吐、胃炎、口唇炎、腹部膨満、口腔ヘルペス、~~イレウス~~	イレウス、胃不快感、ウイルス性胃腸炎、痔核、食道炎、歯痛（歯知覚過敏を含む）、胃潰瘍、口腔カンジダ症、口内乾燥、消化不良、歯肉腫脹、腹部不快感、腹部腫瘤、痔瘻、結腸ポリープ、腸憩室、十二指腸潰瘍、十二指腸炎、心窩部不快感、胃ポリープ、消化管アミロイドーシス、胃腸出血、歯肉形成不全、歯肉痛、舌痛、口の感覚鈍麻、過敏性腸症候群、食道潰瘍、腹膜炎、肛門周囲痛、顎下腺腫大、舌苔、歯の脱落、食道静脈瘤、腹部膿瘍、胃腸感染、ヘリコバクター感染、耳下腺炎、歯膿瘍、歯感染、血便、便通不規則、歯不快感、口唇乾燥、耳下腺腫大、舌腫脹、歯の障害、カンピロバクター腸感染、肛門周囲膿瘍、歯髄炎、膵臓の良性新生物、腸管穿孔、肛門性器疣贅、肛門狭窄、横隔膜下膿瘍、瘢痕ヘルニア、単径ヘルニア、	憩室炎、口腔内潰瘍形成、直腸出血、大腸炎、小腸炎		

			胃酸過多、膵腫大、急性膵炎、直腸腺腫、胃腸異形成、口唇痛、唾液腺炎		
（略）					
皮膚	発疹、そう痒症、湿疹~~、白癬感染~~	白癬感染、紅斑、蕁麻疹、毛包炎、皮膚炎（接触性皮膚炎、アレルギー性皮膚炎を含む）、~~皮膚真菌感染、~~皮膚乳頭腫、帯状疱疹、ざ瘡~~、爪囲炎~~	皮膚真菌感染、爪囲炎、皮下出血、脱毛症、皮膚潰瘍、皮膚乾燥、過角化、皮下組織膿瘍、紫斑、感染性表皮嚢胞、伝染性軟属腫、皮膚細菌感染、手足口病、膿痂疹、膿皮症、挫傷、結核菌皮膚テスト陽性、メラノサイト性母斑、脂漏性角化症、脂肪腫、黄色腫、紅色汗疹、ヘノッホ・シェンライン紫斑病、膿疱性乾癬、多汗症、嵌入爪、乾癬、水疱、褥瘡性潰瘍、皮膚嚢腫、発汗障害、皮膚疼痛、光線過敏性反応、脂漏、皮膚びらん、皮膚剥脱、皮膚硬結、顔面腫脹、乾皮症、黄色爪症候群、せつ、冷汗、面皰、皮膚エリテマトーデス、痂皮、皮膚小結節、肉芽腫、肥厚性瘢痕、多形紅斑、爪の障害、口唇色素沈着、禿瘡	血管浮腫、斑状出血、脂肪織炎、血管神経性浮腫、皮膚血管炎、苔癬様皮膚反応
（略）					
投与部位	注射部位反応注）（紅斑、そう痒感、発疹、出血、腫脹、硬結等）（23.7%）	－	－	－	

注）注射部位反応は投与開始から１ヵ月の間に高頻度で発現し、その後減少している。

14. 適用上の注意 （略）	変更なし
15. その他の注意 （略）	変更なし

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 国内の一般的名称（JAN：Japanese Accepted Names）

平成 17 年 7 月 22 日の医薬品名称専門協議において以下のとおり決定され，平成 17 年 12 月 22 日付薬食審査発第 1222004 号により通知された。

一般的名称
日本名：アダリムマブ（遺伝子組換え）
英名：Adalimumab（Genetical Recombination）

本質記載
日本名：
ヒト抗ヒト TNFα モノクローナル抗体である IgG_1 の重鎖（γ1 鎖）及び軽鎖（κ 鎖）をコードする cDNA の発現によりチャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される 451 個のアミノ酸残基（$C_{2197}H_{3396}N_{584}O_{678}S_{15}$；分子量：49,318.95，C 末端のリジン残基が欠落しているもの $C_{2191}H_{3384}N_{582}O_{677}S_{15}$；分子量：49,190.78）からなる重鎖 2 分子と 214 個のアミノ酸残基（$C_{1027}H_{1606}N_{282}O_{332}S_6$；分子量：23,407.82）からなる軽鎖 2 分子からなる糖タンパク質（分子量約 148,000）

英 名：
Glycoprotein (molecular weight: ca. 148,000) consisting of two molecules of light chain, each containing 214 amino acid residues ($C_{1027}H_{1606}N_{282}O_{332}S_6$; molecular weight: 23,407.82) and two molecules of heavy chain, each containing 451 amino acid residues ($C_{2197}H_{3396}N_{584}O_{678}S_{15}$; molecular weight: 49,318.95; including a molecule lacking Cterminal lysine residue 451, $C_{2191}H_{3384}N_{582}O_{677}S_{15}$; molecular weight: 49,190.78) produced in Chinese hamster ovary cells transfected with a cDNA encoding heavy chain (γ1-chain) and light chain (κ-chain) of IgG_1, human anti-human tumor necrosis factor α monoclonal antibody.

1.9.2 国際一般的名称（INN：International Nonproprietary Names）

INN 収載名称：
adalimumab (Recommended INN：List 44 Who Drug Information, Vol. 14, No.3, 2000)

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

（現行）

化学名・別名	アダリムマブ (遺伝子組換え)
構造式	別紙 (1-1～3) のとおり
効能・効果	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.2mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg ペン 0.4mL 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 ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg ペン 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg ペン 0.8mL 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）
用法・用量	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.2mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg ペン 0.4mL 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎 通常，アダリムマブ（遺伝子組換え）として，体重 15kg 以上 30kg 未満の場合は 20mg を，体重 30kg 以上の場合は 40mg を 2 週に 1 回，皮下注射する． ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg ペン 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg ペン 0.8mL 関節リウマチ 通常，成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として 40mg を 2 週に 1 回，皮下注射する．なお，効果不十分な場合，1 回 80mg まで増量できる． 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 160mg を，初回投与 2 週間後に 80mg を皮下注射する。初回投与 4 週間後以降は，40mg を毎週 1 回，皮下注射する。 尋常性乾癬，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 80mg を皮下注射し，以後 2 週に 1 回，40mg を皮下注射する．なお，効果不十分な場合には 1 回 80mg まで増量できる． 強直性脊椎炎 通常，成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として 40mg を 2 週に 1 回，皮下注射する．なお，効果不十分な場合，1 回 80mg まで増量できる． 腸管型ベーチェット病 通常，成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 160mg を，初回投与 2 週間後に 80mg を皮下注射する．初回投与 4 週間後以降は，40mg を 2 週に 1 回，皮下注射する． クローン病 通常，成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 160mg を，初回投与 2 週間後に 80mg を皮下注射する．初回投与 4 週間後以降は，40mg を 2 週に 1 回，皮下注射する．なお，効果が減弱した場合には 1 回 80mg に増量できる． 潰瘍性大腸炎 通常，成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 160mg を，初回投与 2 週間後に 80mg を皮下注射する．初回投与 4 週間後以降は，40mg を 2 週に 1 回，皮下注射する． 非感染性の中間部，後部又は汎ぶどう膜炎 通常，成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 80mg を，初回投与 1 週間後に 40mg を皮下注射する．初回投与 3 週間後以降は，40mg を 2 週に 1 回，皮下注射する．
劇薬等の指定	劇薬指定：原体，製剤
市販名及び有効成分・分量	市販名： ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.2mL ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.4 mL ヒュミラ皮下注 80 mg シリンジ 0.8 mL ヒュミラ皮下注 40mg ペン 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg ペン 0.8mL 有効成分：アダリムマブ (遺伝子組換え)
毒性	急性　概略の致死量 (mg/kg)　静脈内 マウス♂，♀　> 898 mg/kg ラット♂，♀　> 898 mg/kg 亜急性

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/週)	無毒性量 (mg/kg/週)	主な所見
マウス	4 週間	静脈内	0, 32, 70.9, 157.2	157.2	なし
カニクイザル	4 週間	静脈内	0, 32, 70.9, 157.2	157.2	なし
	39 週間	静脈内	0, 32, 82.9, 214.8	32	胸腺重量の減少，胸腺の退縮及び嚢胞形成，脾臓の濾胞胚中心の活性化

				の発現頻度の減少及び細胞密度の減少
副作用	関節リウマチ			
	副作用発現率 222/305 = 72.8%		臨床検査異常発現率 101/305 = 33.1%	
	副作用の種類	例数	臨床検査異常の種類	例数
	注射部位紅斑	63 (20.7%)	DNA 抗体陽性	51 (16.7%)
	発疹	22 (7.2%)	抗核抗体陽性	31 (10.2%)
	注射部位そう痒感	19 (6.2%)	血中トリグリセライド	5 (1.6%)
	注射部位反応	19 (6.2%)	血中コレステロール増加	5 (1.6%)
	そう痒感	16 (5.2%)		他
	鼻咽頭炎	14 (4.6%)		
	紅斑	12 (3.0%)		
		他		
	化膿性汗腺炎			
	副作用発現率 315/490= 64.3%		臨床検査異常発現率 44/490= 9.0%	
	副作用の種類	例数	臨床検査異常の種類	例数
	汗腺炎	56 (11.4%)	体重増加	6 (1.2%)
	鼻咽頭炎	53 (10.8%)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (1.0%)
	頭痛	45 (9.2%)	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (1.0%)
	上気道感染	43 (8.8%)	体重減少	5 (1.0%)
	疲労	21 (4.3%)	血中トリグリセリド増加	3 (0.6%)
	インフルエンザ	21 (4.3%)	結核菌群検査陽性	3 (0.6%)
	副鼻腔炎	18 (3.7%)		他
	関節痛	18 (3.7%)		
		他		
	尋常性乾癬及び関節症性乾癬			
	副作用発現率 157/163 = 96.3%		臨床検査異常発現率 102/163 = 62.6%	
	副作用の種類	例数	臨床検査異常の種類	例数
	鼻咽頭炎	81 (49.7%)	血中 TG 増加	29 (17.8%)
	毛包炎	25 (15.3%)	抗核抗体増加	22 (13.5%)
	咽喉頭痛	22 (13.5%)	ALT (GPT) 増加	21 (12.9%)
	注射部位紅斑	21 (12.9%)	血中 CK (CPK) 増加	19 (11.7%)
	下痢	18 (11.0%)	血中尿酸増加	18 (11.0%)
		他		他

強直性脊椎炎

副作用発現率 40/41 = 97.6%

副作用の種類	例数
鼻咽頭炎	8 (19.5%)
肝機能異常	7 (17.1%)
注射部位紅斑	6 (14.6%)
尿路感染	5 (12.2%)
上気道の炎症	5 (12.2%)
	他

臨床検査異常発現率 10/41 = 24.4%

臨床検査異常の種類	例数
血中 TG 増加	2 (4.9%)
C-反応性たん白増加	1 (2.4%)
AST 増加	1 (2.4%)
ALT 増加	1 (2.4%)
尿中ブドウ糖陽性	1 (2.4%)
抗核抗体陽性	1 (2.4%)
白血球数増加	1(2.4%)
	他

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

副作用発現率 23/25 = 92.0%

副作用の種類	例数
鼻咽頭炎	7 (28.0%)
上気道感染	6 (24.0%)
咽頭炎	5 (20.0%)
注射部位紅斑	4 (16.0%)
発熱	4 (16.0%)
	他

臨床検査異常発現率 4/25 = 16.0%

臨床検査異常の種類	例数
抗核抗体陽性	2 (8.0%)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (4.0%)
DNA 抗体陽性	1 (4.0%)
血小板数増加	1 (4.0%)
	他

クローン病

副作用発現率 79/90 = 87.8%

副作用の種類	例数
鼻咽頭炎	41 (45.6%)
注射部位反応	11 (12.2%)
発熱	10 (11.1%)
頭痛	8 (8.9%)
咽喉疼痛	8 (8.9%)
上気道感染	7 (7.8%)
単純ヘルペス	7 (7.8%)
発疹	6 (6.7%)
鉄欠乏性貧血	6 (6.7%)
齲歯	6 (6.7%)
	他

臨床検査異常発現率 29/90 = 32.2%

臨床検査異常の種類	例数
抗核抗体増加	6 (6.7%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5 (5.6%)
C-反応性蛋白増加	5 (5.6%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (4.4%)
リンパ球形態異常	4 (4.4%)
	他

関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

副作用発現率 260/326= 79.8%

臨床検査異常発現率 59/326 = 18.1%

副作用の種類	例数	臨床検査異常の種類	例数
鼻咽頭炎	74 (22.7%)	ALT 増加	21 (6.4%)
注射部位反応	26 (8.0%)	AST 増加	16 (4.9%)
上気道の炎症	24 (7.4%)	白血球数減少	8 (2.5%)
発疹	17 (5.2%)	肝機能検査異常	5 (1.5%)
口内炎	12 (3.7%)	肝酵素上昇	4 (1.2%)
湿疹	12 (3.7%)	好中球数減少	4 (1.2%)
	他	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	
			4 (1.2%)
			他

腸管型ベーチェット病

副作用発現率 14/20 = 70.0%		臨床検査異常発現率 4/20= 20.0%	
副作用の種類	例数	臨床検査異常の種類	例数
鼻咽頭炎	6 (30.0%)	ALT 増加	1 (5.0%)
注射部位反応	2 (10.0%)	抗核抗体増加	1 (5.0%)
頭痛	2 (10.0%)	AST 増加	1 (5.0%)
咳嗽	2 (10.0%)	血中コレステロール増加	1 (5.0%)
	他	白血球数減少	1 (5.0%)
		結核菌群検査陽性	1 (5.0%)
			他

潰瘍性大腸炎

副作用発現率 104/177 = 58.8%		臨床検査異常発現率 17/177= 9.6%	
副作用の種類	例数	臨床検査異常の種類	例数
鼻咽頭炎	17 (9.6%)	白血球数減少	8 (4.5%)
注射部位反応	13 (7.3%)	DNA 抗体陽性	1(0.6%)
潰瘍性大腸炎	7 (4.0%)	抗核抗体陽性	1(0.6%)
倦怠感	7 (4.0%)	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	
発熱	7 (4.0%)		1(0.6%)
悪心	5 (2.8%)	抗核抗体増加	1(0.6%)
帯状疱疹	5 (2.8%)	血中アルカリホスファターゼ増加	
頭痛	5 (2.8%)		1(0.6%)
発疹	5 (2.8%)		他
	他		

クローン病（増量投与）

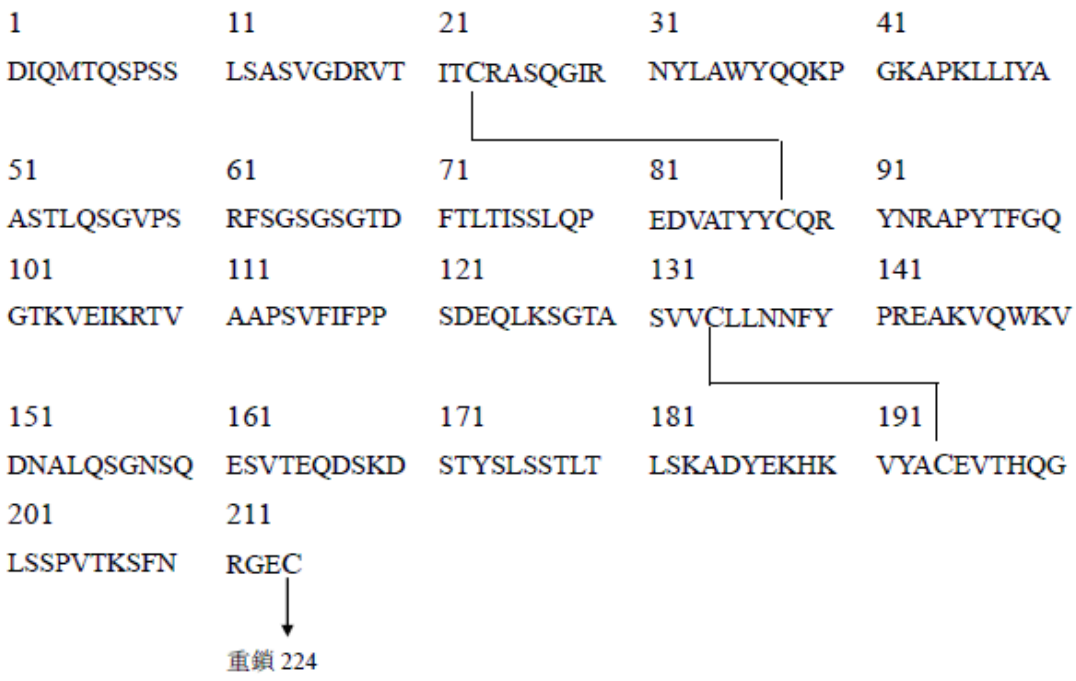
副作用発現率 4/28 = 14.3%	
副作用の種類	例数
腹部膨満	1 (0.4%)

	注射部位反応 1 (0.4%) 気管支炎 1 (0.4%) 鼻咽頭炎 1 (0.4%) 細菌性肺炎 1 (0.4%) 蕁麻疹 1 (0.4%) 非感染性ぶどう膜炎 副作用発現率 28/46= 60.9%　臨床検査異常発現率 4/46= 8.7% 副作用の種類 例数　臨床検査異常の種類 例数 鼻咽頭炎 7 (15.2%)　眼圧上昇 2 (4.3%) 食欲減退 2 (4.3%)　AST 増加 1 (2.2%) ぶどう膜炎 2 (4.3%)　血中ブドウ糖増加 1 (2.2%) 注射部位発疹 2 (4.3%) 関節痛 2 (4.3%) 不眠症 2 (4.3%) インフルエンザ 2 (4.3%) 胃腸炎 2 (4.3%) 膀胱炎 2 (4.3%) 他 膿疱性乾癬 副作用発現率 2/10= 20.0% 副作用の種類 例数 細菌性腸炎 1 (10.0%) 帯状疱疹 1 (10.0%)
会社名	アッヴィ合同会社

別紙 1-1

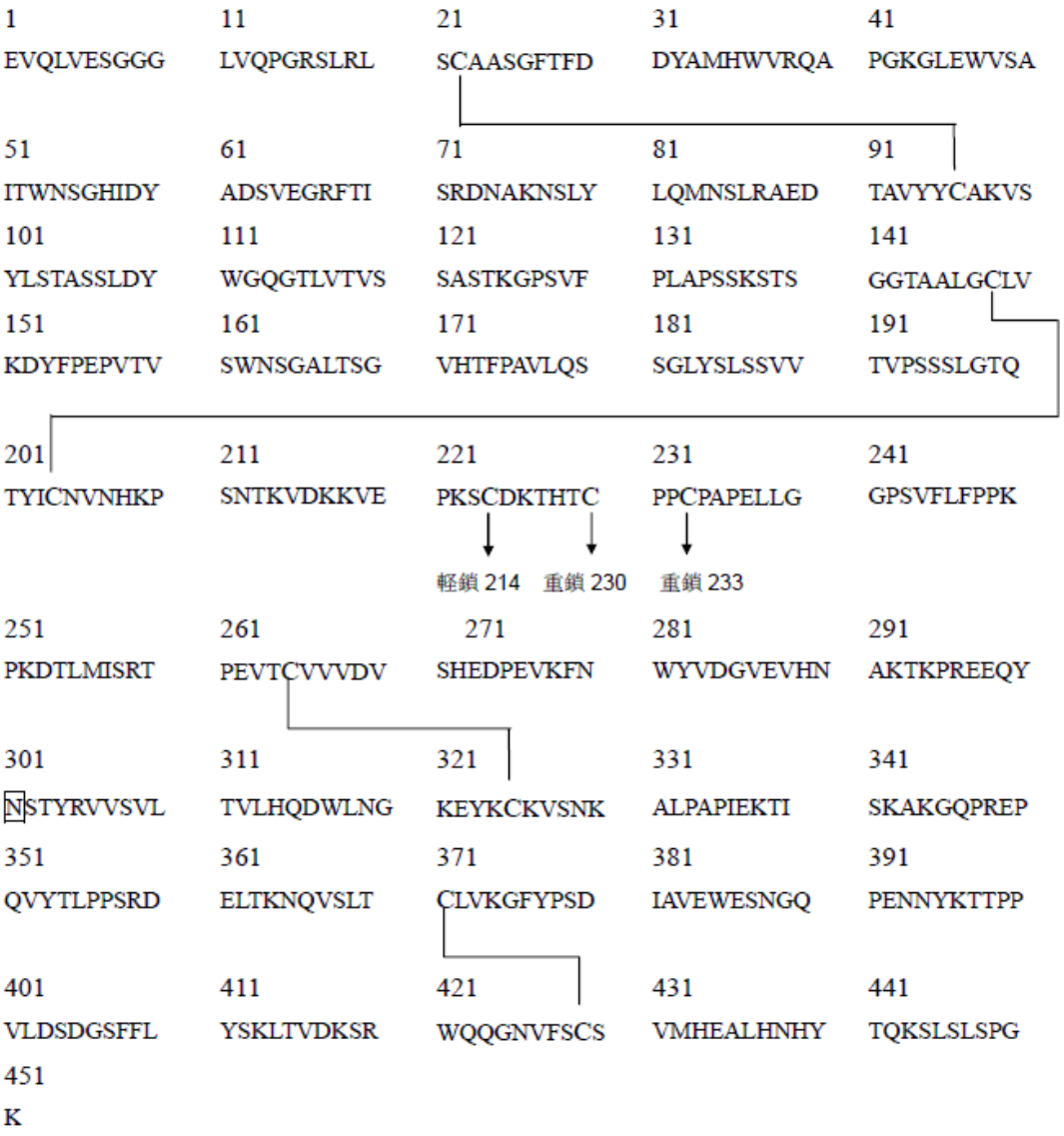
(1) アミノ酸配列

軽鎖



別紙 1-2

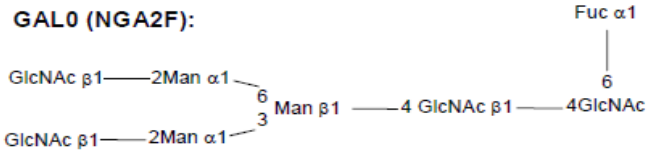
重鎖



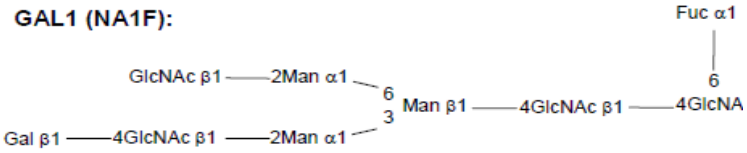
□：糖鎖結合位置

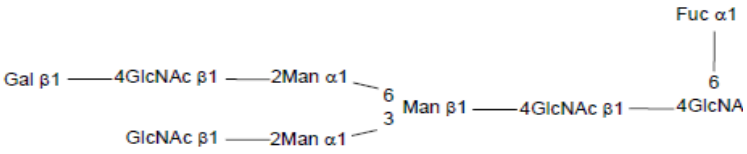
別紙 1-3
(2)糖鎖構造

GAL0 (NGA2F):

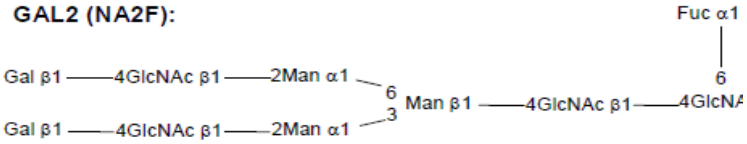


GAL1 (NA1F):

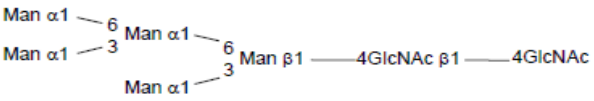




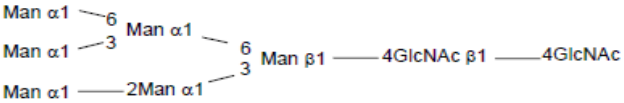
GAL2 (NA2F):



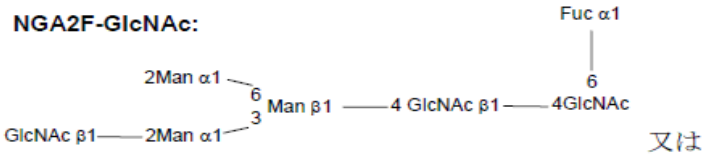
MAN5:



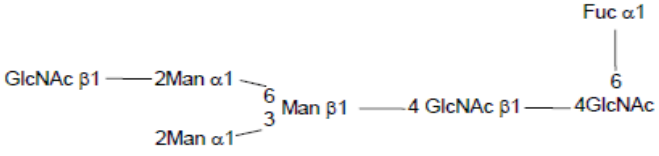
MAN6:



NGA2F-GlcNAc:



又は



（追加）（下線部を追加）

化学名・別名	-
構造式	-
効能・効果	-
用法・用量	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.2mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg ペン 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg ペン 0.8mL 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 15kg 以上 25kg 未満の場合は，初回に 40mg を皮下注射する。初回投与 2 週間後以降は，20mg を 2 週に 1 回，皮下注射する。体重 25kg 以上 40kg 未満の場合は，初回に 80mg を皮下注射する。初回投与 2 週間後以降は，40mg を 2 週に 1 回，皮下注射する。体重 40kg 以上の場合は，初回に 160mg を皮下注射する。初回投与 2 週間後以降は，80mg 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。 ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg ペン 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg ペン 0.8mL 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 160mg を，初回投与 2 週間後に 80mg を皮下注射する。初回投与 4 週間後以降は，80mg 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 40mg を 2 週に 1 回，皮下注射することができる。
劇薬等の指定	-
市販名及び有効成分・分量	-
毒性	-

副作用	潰瘍性大腸炎(成人維持高用量) 副作用発現率 13/46= 28.3% 副作用の種類　例数　臨床検査異常発現率 0/46=0% 舌炎 1 (2.2%) 1 (2.2%) 注射部位反応 膀胱炎 2 (4.3%) インフルエンザ 1 (2.2%) 鼻咽頭炎 1 (2.2%) 注射に伴う反応 1 (2.2%) ループス様症候群 1 (2.2%) 健忘 1 (2.2%) 不眠症 1 (2.2%) 湿疹 1 (2.2%) 発疹 1 (2.2%) 蕁麻疹 1 (2.2%) 潰瘍性大腸炎(小児用量) 副作用発現率 7/7= 100%　例数　臨床検査異常発現率 1/7= 14.4%　例数 注射部位紅斑 1 (14.3%)　臨床検査異常の種類　1 (14.3%) 注射部位疼痛 1 (14.3%)　単球数減少　1 (14.3%) インフルエンザ 1 (14.3%)　好中球数減少　1 (14.3%) 紫斑 1 (14.3%)　白血球数減少

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
5.3.1.4-1	Study RD160722 Determination of D2E7 (Adalimumab) in Human Serum: Cross Validation of a Double Antigen Sandwich ELISA (ANA09-004) and a homogenous Electrochemiluminescence (ECL)-Immunoassay (ANA15-019). Validation report ANA16-025.	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 (報告書署名日)	ドイツ	海外	参考
5.3.3.2-1	Pharmacokinetic and Immunogenicity Assessments from the Phase 3 Trial: A Double-Blind, Randomized, Multicenter Study of Higher Versus Standard Adalimumab Dosing Regimens for Induction and Maintenance Therapy in Subjects with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis M14-033, R&D/18/1070	2014年3月 ～ 2019年11月	オーストリア，ベルギー，カナダ，チェコ共和国，デンマーク，フランス，ドイツ，ハンガリー，イスラエル，イタリア，オランダ，ポーランド，ルーマニア，スロバキア，スペイン，スイス，ウクライナ，英国 及び米国， 日本	国内/海外	評価
5.3.3.2-2	Pharmacokinetic and Immunogenicity Assessments of: A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study of the Human Anti-TNF Monoclonal Antibody Adalimumab in Pediatric Subjects with Moderate to Severe Ulcerative Colitis M11-290, R&D/20/0874	2014年10月 ～ 2020年2月	オーストリア，ベルギー，カナダ，スペイン，英国，イスラエル，ポーランド，スロバキア及び米国， 日本	国内/海外	評価

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
5.3.5.1-1	M14-033 Clinical Study Report - Induction (Main sstudy) A Double-Blind, Randomized, Multicenter Study of Higher Versus Standard Adalimumab Dosing Regimens for Induction and Maintenance Therapy in Subjects with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis R&D/18/1110	2014年3月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	オーストリア，ベルギー，カナダ，チェコ共和国，デンマーク，フランス，ドイツ，ハンガリー，イスラエル，イタリア，オランダ，ポーランド，ルーマニア，スロバキア，スペイン，スイス，ウクライナ，英国及び米国	海外	評価
5.3.5.1-2	M14-033 Clinical Study Report - Induction (Japan substudy) A Double-Blind, Randomized, Multicenter Study of Higher Versus Standard Adalimumab Dosing Regimens for Induction and Maintenance Therapy in Subjects with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis R&D/18/1301	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	日本	国内	評価
5.3.5.1-3	M14-033 Clinical Study Report - Maintenance (Main study) A Double-Blind, Randomized, Multicenter Study of Higher Versus Standard Adalimumab Dosing Regimens for Induction and Maintenance Therapy in Subjects with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis R&D/19/0940	2014年3月 ～ 2019年11月	オーストリア，ベルギー，カナダ，チェコ共和国，デンマーク，フランス，ドイツ，ハンガリー，イスラエル，イタリア，オランダ，ポーランド，ルーマニア，スロバキア，スペイン，スイス，ウクライナ，英国及び米国	海外	評価

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
5.3.5.1-4	M14-033 Clinical Study Report - Maintenance (Japan substudy) A Double-Blind, Randomized, Multicenter Study of Higher Versus Standard Adalimumab Dosing Regimens for Induction and Maintenance Therapy in Subjects with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis R&D/19/0943	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	日本	国内	評価
5.3.5.1-5	M11-290 Clinical Study Report - Interim (Main study) A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study of the Human Anti-TNF Monoclonal Antibody Adalimumab in Pediatric Subjects with Moderate to Severe Ulcerative Colitis - Interim Clinical Study Report R&D/19/0641	2014年10月 ～ 20[redacted]年[redacted]月 （カットオフ）	オーストリア，ベルギー，カナダ，スペイン，英国，イスラエル，ポーランド，スロバキア及び米国	海外	評価
5.3.5.1-6	M11-290 Clinical Study Report - Interim (Japan substudy) A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study of the Human Anti-TNF Monoclonal Antibody Adalimumab in Pediatric Subjects with Moderate to Severe Ulcerative Colitis - Interim Clinical Study Report R&D/19/0638	2014年12月 ～ 20[redacted]年[redacted]月 （カットオフ）	日本	国内	評価
5.3.5.1-7	M11-290 Clinical Study Report - Final (Main study and Japan substudy) A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study of the Human Anti-TNF Monoclonal Antibody Adalimumab in Pediatric Subjects with Moderate to Severe Ulcerative Colitis - Interim Clinical Study Report R&D/20/0356	2014年10月 ～ 2020年2月	オーストリア，ベルギー，カナダ，スペイン，英国，イスラエル，ポーランド，スロバキア及び米国 日本	国内/海外	評価

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
5.3.5.2-1	M10-870 Clinical Study Report Interim (Main study) A Multi-Center, Open-Label Study of the Human Anti-TNF Monoclonal Antibody Adalimumab to Evaluate Long-Term Safety and Tolerability of Repeated Administration of Adalimumab in Pediatric Subjects with Ulcerative Colitis Who Completed the Study M11-290 - Interim Clinical Study Report R&D/19/0719	2015年11月 ～ 20[redacted]年[redacted]月 （カットオフ） 実施中	ポーランド，スロバキア，英国及び米国	海外	参考
5.3.5.2-2	M10-870 Clinical Study Report Interim (Japan Substudy) A Multi-Center, Open-Label Study of the Human Anti-TNF Monoclonal Antibody Adalimumab to Evaluate Long-Term Safety and Tolerability of Repeated Administration of Adalimumab in Pediatric Subjects with Ulcerative Colitis Who Completed the Study M11-290 - Interim Clinical Study Report R&D/19/0720	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月 （カットオフ） 実施中	日本	国内	参考
5.3.5.3-1	Population Pharmacokinetic/Exposure-Response Analyses and Clinical Trial Simulations Evaluating Adalimumab 80 mg Every Other Week Dosing in Subjects with Moderate to Severe Ulcerative Colitis R&D/20/1105	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 (報告書署名日)	—	—	—
5.3.5.3-2	Population Pharmacokinetic/Exposure-Response Analyses and Clinical Trial Simulations Evaluating Adalimumab 80 mg Every Other Week Dosing in Subjects with Crohn's Disease or Ulcerative Colitis R&D/17/1131	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 (報告書署名日)	—	—	—

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
5.3.5.3-3	Pharmacokinetic and Exposure-Response Analyses of Adalimumab in Pediatric Subjects with Moderate to Severe Ulcerative Colitis Treated with Adalimumab from Phase 3 Trial M11-290 R&D/20/0483	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 (報告書署名日)	—	—	—
5.3.5.3-4	R&D/19/1064 Supplemental CSS Tables 2.4	—	—	—	—
5.3.5.3-5	R&D/20/0926 ISE Japan Tables and Figures	—	—	—	—
5.3.5.3-6	R&D/19/1219 ISS Japan Tables	—	—	—	—
5.3.5.3-7	R&D/20/0925 ISS Japan Tables	—	—	—	—

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
5.3.6-1	Periodic Safety Update Report (PSUR) for: Adalimiumab Reporting Interval: 01 January 2017 through 31 December 2019 Date of Report: 23 March 2020	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書日付）	—	—	—
5.3.6-2	Update to the Periodic Safety Update Report for: Adalimiumab Reporting Interval: 01 January 2020 through 30 June 2020 Date of Report: 24 August 2020	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書日付）	—	—	—
5.3.7-1	患者データ一覧表及び症例記録	—	—	—	—

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
—	Inflammatory bowel disease in the baby to baby boomer: pediatric and elderly onset of IBD.	Afzali A, Katz S.	海外	Curr Treat Options Gastroenterol. 2018;16(3):289-305.
—	Efficacy and safety of adalimumab in pediatric ulcerative colitis: a real-life experience from the SIGENP-IBD Registry.	Aloi M, Bramuzzo M, Arrigo S, et al.	海外	J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018 Jun;66(6):920-5.
—	Azathioprine Tablet - US Prescribing Information - May 2019	—	海外	—
—	Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study.	Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, et al.	海外	Lancet. 2009;374:1617-25.
—	European evidence-based consensus on the management of ulcerative colitis: special situations.	Biancone L, Michetti P, Travis S, et al.	海外	J Crohns Colitis. 2008;2(1):63-92.
—	Four-year maintenance treatment with adalimumab in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: Data from ULTRA 1, 2, and 3.	Colombel JF, Sandborn WJ, Ghosh S, et al.	海外	Am J Gastroenterol. 2014;109(11):1771-80.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
—	Guideline on adjustment for baseline covariates in clinical trials, 26 February 2015 (EMA/CHMP/295050/2013).	—	海外	Available from https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-adjustment-baseline-covariates-clinical-trials_en.pdf
—	Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis.	Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al.	海外	N Engl J Med. 2013;369(8):699-710.
—	A comprehensive review and update on ulcerative colitis.	Gajendran M, Loganathan P, Jimenez G, et al.	海外	Dis Mon. 2019 Dec;65(12):100851
—	Ulcerative colitis and clinical course: Results of a 5-year population-based follow-up study (the IBSEN study)	Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I et al.	海外	Inflamm Bowel Dis. 2006 Jul;12(7):543-50.
—	Induction and maintenance therapy with infliximab for children with moderate to severe ulcerative colitis.	Hyams J, Damaraju L, Blank M, et al.	海外	Clin Gastroenterol Hepatol. 2012;10(4):391-9.e1.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
—	Temporal trend of pediatric inflammatory bowel disease: analysis of national registry data 2004 to 2013 in Japan.	Ishige T, Tomomasa T, Hatori R, et al.	海外	J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017;65(4):e80-e2.
—	Repeated intensified infliximab induction – results from an 11-year prospective study of ulcerative colitis using a novel treatment algorithm	Johnsen KM, Goll R, Hansen V, et al.	海外	Eur J Gastroenterol Hepatol. 2017 Jan;29(1):98-104.
—	Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee.	Kornbluth A, Sachar DB	海外	Am J Gastroenterol. 2010;105:501-23.
—	British Society of Gastroenterology Consensus Guidelines on the Management of Inflammatory Bowel Disease in Adults.	Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, et al.	海外	Gut. 2019 Dec;68 Suppl 3:s1-s106.
—	Course of ulcerative colitis: Analysis of changes in disease activity over years	Langholz E, Munkholm P, Davidsen M et al.	海外	Gastroenterology, 1994;107:3-11.
—	Primary sclerosing cholangitis.	Lazaridis KN, LaRusso NF.	海外	N Engl J Med. 2016;375(12):1161-70.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
—	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）	—	海外	潰瘍性大腸炎・クローン病診断基準・治療指針（2020年3月改訂）.
—	Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review.	Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al.	海外	Gastroenterology. 2012;142(1):46-54.e42.
—	Estimated prevalence of ulcerative colitis and Crohn’s disease in Japan in 2014: an analysis of a nationwide survey.	Murakami Y, Nishiwaki Y, Oba MS, et al.	国内	J Gastroenterol. 2019;54:1070–7.
—	Extent of Early Clinical Response to Infliximab Predicts Long-term Treatment Success in Active Ulcerative Colitis.	Murthy SK, Greenberg GR, Croitoru K, et al.	海外	Inflamm Bowel Dis. 2015 Sep;21(9):2090-6.
—	Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial.	Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, et al.	海外	Gut. 2011;60:780-7.
—	ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults.	Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, et al.	海外	Am J Gastroenterol. 2019 Mar;114(3):384-413.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
—	Health Supervision in the Management of Children and Adolescents With IBD: NASPGHAN Recommendations.	Rufo PA, Denson LA, Sylvester FA, e al.	海外	J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012 Jul; 55(1): 93–108.
—	Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis.	Sandborn WJ, Van Assche G, Reinisch W, et al.	海外	Gastroenterology. 2012;142:257-65.e1-3.
—	Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis.	Sandborn WJ, Su C, Sands BE, et al.	海外	N Engl J Med. 2017;376(18):1723-36.
—	Management of acute severe ulcerative colitis in children.	Siow VS, Bhatt R, Mollen KP.	海外	Semin Pediatr Surg. 2017;26(6):367-72.
—	IBSEN Study Group. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN study).	Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, et al;	海外	Scand J Gastroenterol. 2009;44:431–40.
—	Efficacy and safety of adalimumab in Japanese patients with moderately to severely active ulcerative colitis.	Suzuki Y, Motoya S, Hanai H, et al.	国内	J Gastroenterol . 2014;49:283–94.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
—	Infliximab for pediatric patients with ulcerative colitis: a phase 3, open-label, uncontrolled, multicenter trial in Japan.	Tajiri H, Arai K., Kagimoto S, et al.	海外	BMC Pediatr. 2019;19:351
—	Cortisone and corticotrophin in ulcerative colitis.	Truelove SC, Witts LJ.	海外	Br Med J. 1959;14;1(5119):387-94.
—	Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 1: Ambulatory Care-An Evidence-based Guideline from European Crohn's and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition.	Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, et al.	海外	J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018;67(2):257-91.

提出すべき資料がない項目一覧

第3部（モジュール3）品質に関する文書

第4部（モジュール4）非臨床試験報告書