2.5 臨床に関する概括評価

目次

2.5 臨床に関する概括評価 1
2.5.1 製品開発の根拠 9
2.5.1.1 病態，疫学 9
2.5.1.2 治療の現状 9
2.5.1.2.1 成人潰瘍性大腸炎 9
2.5.1.2.2 小児潰瘍性大腸炎 11
2.5.1.3 UC にアダリムマブを使用する根拠 13
2.5.1.3.1 成人潰瘍性大腸炎 13
2.5.1.3.2 小児潰瘍性大腸炎 14
2.5.1.4 成人潰瘍性大腸炎，及び小児潰瘍性大腸炎を対象としたアダリムマブの開発の経緯 14
2.5.1.4.1 成人潰瘍性大腸炎 14
2.5.1.4.2 小児潰瘍性大腸炎 17
2.5.1.5 国内開発への規制当局の助言 24
2.5.1.5.1 成人潰瘍性大腸炎 24
2.5.1.5.2 小児潰瘍性大腸炎 25
2.5.1.6 医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）の遵守 26
2.5.1.7 承認申請に用いた臨床試験データパッケージ 27
2.5.1.8 参考文献 28
2.5.2 生物薬剤に関する概括評価 30
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 31
2.5.3.1 薬物動態 31
2.5.3.1.1 M14-033 試験 31
2.5.3.1.2 M11-290 試験 33
2.5.3.2 免疫原性 38
2.5.4 有効性の概括評価 39
2.5.4.1 有効性の評価に用いた試験 39
2.5.4.1.1 成人潰瘍性大腸炎 39
2.5.4.1.2 小児潰瘍性大腸炎 39
2.5.4.2 成人 有効性の評価方法 40
2.5.4.2.1 成人 評価項目 40

2.5.4.2.2 成人 統計解析 45
2.5.4.3 小児 有効性の評価方法 47
2.5.4.3.1 小児 評価項目 47
2.5.4.3.2 小児 統計解析 48
2.5.4.4 成人 有効性の成績 51
2.5.4.4.1 成人 主要評価項目 51
2.5.4.4.2 成人 副次評価項目 54
2.5.4.4.3 成人 部分集団別の有効性 54
2.5.4.5 小児 有効性の成績 55
2.5.4.5.1 小児 主要評価項目（M11-290 試験） 55
2.5.4.5.2 小児 順位付け副次評価項目（M11-290 試験） 58
2.5.4.5.3 小児 評価項目（M10-870 試験） 61
2.5.4.5.4 小児 日本人部分集団の有効性の比較 62
2.5.4.5.5 小児 再燃後の有効性（再導入の有無別） 62
2.5.4.6 有効性のまとめ 62
2.5.4.6.1 成人潰瘍性大腸炎 62
2.5.4.6.2 小児潰瘍性大腸炎 63
2.5.5 安全性の概括評価 65
2.5.5.1 安全性の評価に用いた試験及び対象集団 65
2.5.5.1.1 成人潰瘍性大腸炎 65
2.5.5.1.2 小児潰瘍性大腸炎 65
2.5.5.2 安全性の評価方法 66
2.5.5.2.1 成人潰瘍性大腸炎 66
2.5.5.2.2 小児潰瘍性大腸炎 66
2.5.5.3 試験対象集団 67
2.5.5.3.1 成人潰瘍性大腸炎 67
2.5.5.3.2 小児潰瘍性大腸炎 67
2.5.5.4 曝露状況 68
2.5.5.4.1 成人潰瘍性大腸炎 68
2.5.5.4.2 小児潰瘍性大腸炎 68
2.5.5.5 成人 有害事象 69
2.5.5.5.1 成人 有害事象の概要 69
2.5.5.5.2 成人 比較的よく見られる有害事象 73
2.5.5.5.3 成人 死亡 77
2.5.5.5.4 成人 その他の重篤な有害事象 77

2.5.5.5.5 成人 特に注目すべき有害事象 79
2.5.5.6 小児 有害事象 83
2.5.5.6.1 小児 有害事象の概要 83
2.5.5.6.2 小児 比較的よく見られる有害事象 88
2.5.5.6.3 小児 死亡 93
2.5.5.6.4 小児 その他の重篤な有害事象 93
2.5.5.6.5 小児 特に注目すべき有害事象 94
2.5.5.7 臨床検査及び他の安全性評価項目 97
2.5.5.7.1 成人潰瘍性大腸炎 97
2.5.5.7.2 小児潰瘍性大腸炎 98
2.5.5.8 日本人被験者の安全性の比較 98
2.5.5.8.1 成人潰瘍性大腸炎 98
2.5.5.8.2 小児潰瘍性大腸炎 98
2.5.5.9 部分集団での安全性 99
2.5.5.9.1 成人潰瘍性大腸炎 99
2.5.5.9.2 小児潰瘍性大腸炎 100
2.5.5.10 安全性のまとめ 101
2.5.5.10.1 成人潰瘍性大腸炎 101
2.5.5.10.2 小児潰瘍性大腸炎 102
2.5.5.11 市販後使用経験 103
2.5.5.12 参考文献 104
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 105
2.5.6.1 治療の背景 105
2.5.6.1.1 疾患又は症状 105
2.5.6.1.2 現行の治療 105
2.5.6.2 ベネフィット・リスク評価 107
2.5.6.2.1 成人潰瘍性大腸炎 107
2.5.6.2.2 小児潰瘍性大腸炎 108
2.5.6.2.3 成人潰瘍性大腸炎及び小児潰瘍性大腸炎おけるベネフィット・リスク評価 110
2.5.6.3 補遺 112
2.5.6.4 参考文献 113
2.5.7 参考文献 115

表一覧

表 2.5.1-1. アダリムマブの成人 UC（高用量維持療法用法・用量の追加）及び小児 UC（治療）に対する臨床データパッケージ 27
表 2.5.4-1. 成人 副次評価項目及び追加評価項目の一覧 41
表 2.5.4-2. 小児 評価項目の一覧 48
表 2.5.4-3. 投与 8 週時に FMS により寛解を達成した被験者の割合（NRI）（ITT 集団，M14-033 主試験の導入療法試験） 51
表 2.5.4-4. 投与 8 週時 FMS 改善例となり投与 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 主試験の維持療法試験） 52
表 2.5.4-5. 投与 8 週時 FMS 改善例となり投与 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） 53
表 2.5.4-6. 投与 8 週時に PMS により寛解を達成した被験者の割合（NRI）（ITT-E 集団，M11-290 試験の主試験）（中間 CSR） 55
表 2.5.4-7. 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） 56
表 2.5.4-8. 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）（mITT-E 集団，M11-290 試験の主試験）（中間 CSR） 57
表 2.5.4-9. 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） 58
表 2.5.5-1. 有害事象の概要（主試験安全性解析対象集団，M14-033 主試験の導入療法試験） 70
表 2.5.5-2. 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 日本サブ試験の導入療法試験） 71
表 2.5.5-3. 有害事象の概要（主試験安全性解析対象集団，M14-033 主試験の維持療法試験） 72
表 2.5.5-4. 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） 73
表 2.5.5-5. 5%以上の被験者に発現した有害事象の発現割合及び 100 人年あたりの発現率（MedDRA PT 別） （主試験安全性解析対象集団，M14-033 主試験の導入療法試験） 74
表 2.5.5-6. 5%以上の被験者に発現した有害事象の発現割合（MedDRA PT 別）（統合安全性解析対象集団，M14-033 日本サブ試験の導入療法試験） 74

表 2.5.5-7. 5%以上の被験者に発現した有害事象の発現割合（MedDRA PT 別）（日本人安全性解析対象集団，M14-033 日本サブ試験の導入療法試験） 75
表 2.5.5-8. 5%以上の被験者に発現した有害事象の発現割合及び 100 人年あたりの発現率（MedDRA PT 別） （主試験安全性解析対象集団，M14-033 主試験の維持療法試験） 75
表 2.5.5-9. 5%以上の被験者に発現した有害事象の発現割合及び 100 人年あたりの発現率（MedDRA PT 別） （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） 76
表 2.5.5-10. 5%以上の被験者に発現した有害事象の発現割合及び 100 人年あたりの発現率（MedDRA PT 別） （日本人安全性解析対象集団，M14-033 日本サブ試験の維持療法試験） 77
表 2.5.5-11. 導入療法期中の有害事象の概要（主試験安全性解析対象集団，M11-290 主試験） 84
表 2.5.5-12. 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 日本サブ試験） 85
表 2.5.5-13. 維持療法期中の有害事象の概要（主試験安全性解析対象集団，M11-290 主試験） 86
表 2.5.5-14. 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 日本サブ試験） 87
表 2.5.5-15. 有害事象の概要（主試験 FAS 集団，M10-870 主試験） 88
表 2.5.5-16. 有害事象の概要（統合 FAS 集団，M10-870 日本サブ試験） 88
表 2.5.5-17. 導入療法期中に 5%以上の被験者に発現した有害事象（MedDRA PT 別） （主試験安全性解析対象集団，M11-290 主試験） 89
表 2.5.5-18. 導入療法期中に 5%以上の被験者に発現した有害事象（MedDRA PT 別） （統合安全性解析対象集団，M11-290 日本サブ試験） 89
表 2.5.5-19. 維持療法期中に 5%以上の被験者に発現した有害事象（MedDRA PT 別） （主試験安全性解析対象集団，M11-290 主試験） 90
表 2.5.5-20. 維持療法期中に 5%以上の被験者に発現した有害事象（MedDRA PT 別） （統合安全性解析対象集団，M11-290 日本サブ試験） 91
表 2.5.5-21. 5%以上の被験者に発現した有害事象（MedDRA PT 別） （主試験 FAS 集団，M10-870 主試験） 92
表 2.5.5-22. 5%以上の被験者に発現した有害事象（MedDRA PT 別） （統合 FAS 集団，M10-870 日本サブ試験） 93

図一覧

図 2.5.1.2-1. 潰瘍性大腸炎 難治例の治療 11
図 2.5.1.2-2. 小児潰瘍性大腸炎 難治例の治療 13
図 2.5.1-3. 治験デザイン（M14-033 導入療法試験及び M14-033 維持療法試験） 16
図 2.5.1-4. 治験デザイン（M11-290 試験，治験実施計画書改訂 4.01 版より前） 20
図 2.5.1-5. 治験デザイン（M11-290 試験，治験実施計画書改訂 4.01 版以降） 21
図 2.5.1-6. 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 版より前） 22
図 2.5.1-7. 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） 23
図 2.5.3-1. 日本人成人 UC 患者における Mayo スコア（FMS）による臨床反応率（左図）及び寛解率（右図）のシミュレーション：臨床用法・用量と申請用法・用量の比較 32
図 2.5.3-2. 導入療法期における血清中アダリムマブ濃度推移：導入用量及び集団で層別 33
図 2.5.3-3. 小児 UC 患者に体重区分別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 34
図 2.5.3-4. 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 35
図 2.5.3-5. 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）の予測：体重及び投与レジメン別 36
図 2.5.3-6. 隔週維持投与と週 1 回維持投与における部分的 Mayo スコアでの寛解率のシミュレーション 37

略語及び定義一覧

略語又は用語	省略していない表現又は説明（英語）	省略していない表現又は説明（日本語）
5-ASA	5-aminosalicylic acid	5-アミノサリチル酸
6-MP	6-mercaptopurine	6-メルカプトプリン
AESI	Adverse event of special interest	特に注目すべき有害事象
AZA	Azathioprine	アザチオプリン
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	–
CRP	C-reactive protein	C 反応性たん白
CSR	Clinical study report	治験総括報告書
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EU	European Union	欧州連合
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FMS	Full Mayo Score	Mayo スコア
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
IBD	Inflammatory bowel disease	炎症性腸疾患
IBDQ	Inflammatory Bowel Disease Questionnaire	炎症性腸疾患質問票
ICH	International Conference on Harmonization	日米欧州連合（EU）医薬品ハーモナイゼーション国際会議
I-HD	Induction high dose	導入療法期高用量
I-HD-OL	Induction high dose open-label	導入療法期非盲検高用量
I-SD	Induction standard dose	導入療法期標準用量
ITT	Intent-to-treat	–
I-ITT	Integrated intent-to-treat	統合 ITT
J-ITT	Japan intent-to-treat	日本人 ITT
LOCF	Last observation carried forward	欠測値を直前の評価又は測定値でデータ補完する統計手法
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬品用語集
M-HD	Maintenance high dose	維持療法期高用量
mITT	Modified intent-to-treat	–
M-PL	Maintenance placebo	維持療法期プラセボ
M-SD	Maintenance standard dose	維持療法期標準用量
NRI	Non-responder imputation	欠測値を「無効例」としてデータ補完する統計手法
OC	Observed case	観察値
PGA	Physician's global assessment	医師による総合評価

略語又は用語	省略していない表現又は説明（英語）	省略していない表現又は説明（日本語）
PIP	Pediatric investigation plan	–
PK/PD	Pharmacokinetics/Pharmacodynamics	薬物動態学/薬力学
PMC	Postmarketing Commitments	–
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
PMS	Partial Mayo Score	部分的 Mayo スコア
PT	Preferred term	（ICH 国際医薬品用語集の）基本語
PUCAI	Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index	–
QOL	Quality of life	生活の質
RP	Responder or Responder Population	レスポンダー
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
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire	仕事の生産性及び活動障害に関する質問票

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 病態，疫学

潰瘍性大腸炎（以下「UC」）は，特発性炎症性腸疾患の 2 つの主要病態のうちの 1 つである[1]。UC は，腸の粘膜及び粘膜下層の炎症と潰瘍を特徴とする，直腸と大腸のいずれか又は両方に発生する慢性で再発性の炎症性の疾患である。また，臨床症状の特徴として，便意逼迫及びしぶりを伴う出血性下痢がある[2,3]。

UC の臨床経過は症状の悪化と寛解によって特徴付けられ，重症の大腸炎患者の 30%で最終的に回腸嚢肛門吻合術を伴う結腸全摘除術が必要となる場合がある[3]。UC でみられる腸管症状で最も重篤なものは中毒性巨大結腸症，穿孔及び大量出血である[2,3]。更に，UC は関節炎，皮膚疾患，ぶどう膜炎，原発性硬化性胆管炎（移植を必要とする肝不全や胆管癌に進行する可能性があり，大腸癌，胆管癌及び胆嚢癌のリスク増加を伴う）などの腸管外症状を伴うことがある[3,4]。UC 患者は大腸癌のリスクが上昇しており，そのリスクは罹患期間と罹患範囲とともに上昇する。これらのことから，診断後 8–10 年時点で監視のための大腸内視鏡検査が推奨されることが通例である[1,2]。幸い，新たな治療法や適時の手術（必要な場合）により，重大な死亡リスクはない[1,2]。

UC の一般的な臨床的，病理学的特徴及び薬物治療の有効性は成人と小児で類似しているが，疾患の症状及び進行に違いがみられる。成人では，大部分が限局性又は左側大腸炎型である一方，小児では全大腸炎型がより一般的である[5,6]。UC は小児においてより重度の疾患として現れることが多い。疾患の重症度は結腸切除の可能性と相関しており，成人患者では 10 年時点の結腸切除率が 15%–25%であるのに対し，小児患者では 30%–40%となっている[6,7]。

UC はどの年代でも発現する可能性がある疾患である[8]。UC の推定罹患率として，欧州が最も高く 10 万人年あたり 24.3 人であり，北米では 10 万人年あたり 19.2 人，アジア及び中東では 10 万人年あたり 6.3 人である。有病率に関しては，欧州では 10 万人あたり 505 人，北米では 10 万人あたり 249 人[9]，日本では 10 万人あたり 172.9 人である[10]。

当然ながら，UC の有病率は年齢に伴って増加する。ヨーロッパでの小児の推定有病率で最も高い報告は，デンマークにおける 16 歳であり，10 万人あたり 83.4 人である。最も低い報告は，ドイツにおける 18 歳未満であり，10 万人あたり 23.74 人である。なお，日本における 0-19 歳での推定有病率は 10 万人あたり 15 人である[11]。

2.5.1.2 治療の現状

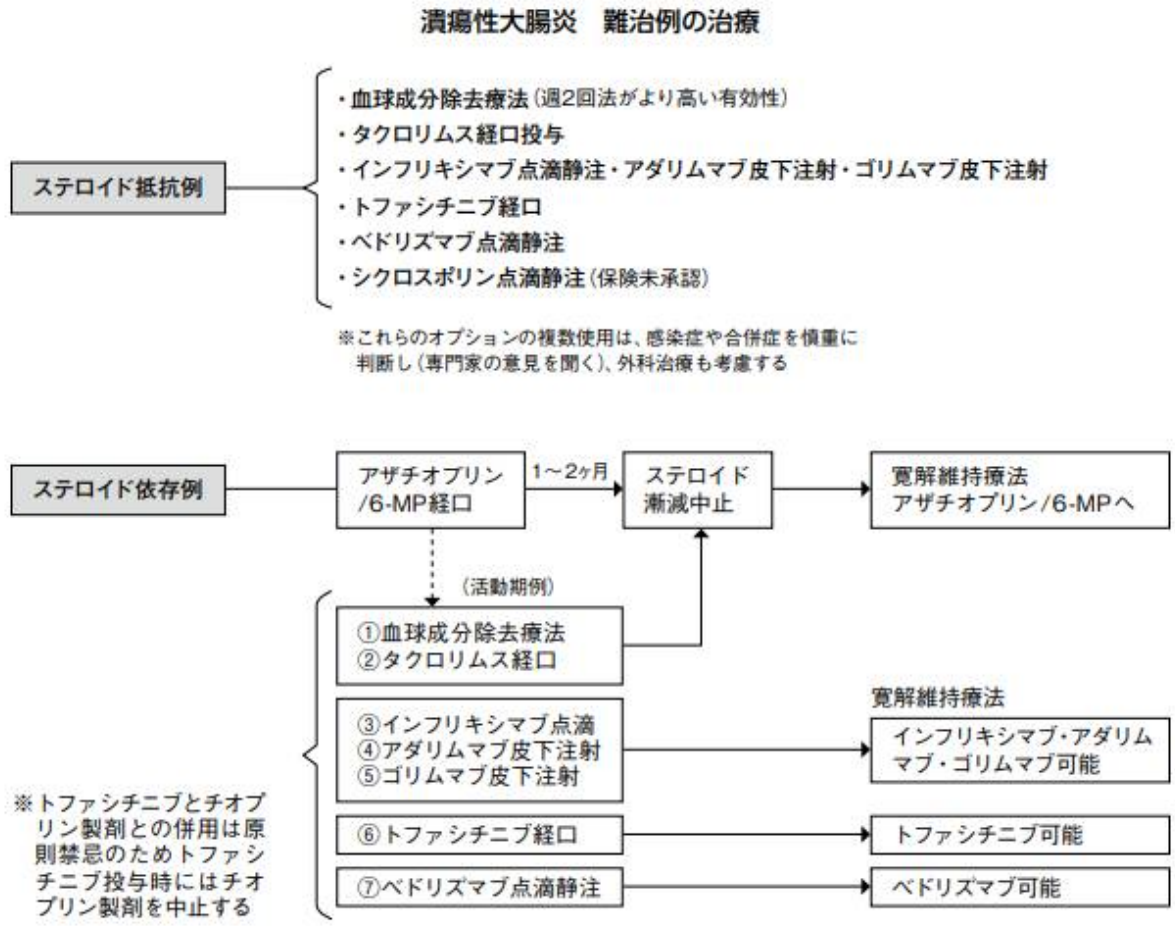
2.5.1.2.1 成人潰瘍性大腸炎

UC の治療では炎症を抑制し，症状を緩和することを目標とする。UC の治療薬は限られており，利用できる薬物治療であっても，炎症経過が必ずしも寛解するとは限らず，重大な有害事象の危険性を伴う。軽症から中等症の活動性 UC に対する治療薬として，5-アミノサリチル酸［以下「5-ASA」］製剤や免疫調節薬などが投与される。より重症化した患者には，副腎皮質ステロイドが投与されるが，長期投与には不向きである[12]。副腎皮質ステロイドの投与で，感染症，情動障害，精神障害，皮膚損傷，代謝性骨疾患などの副作用の発現頻度や重症度が高まる。副

腎皮質ステロイドは寛解の維持には有効ではなく，米国消化器病学会の UC 治療指針では副腎皮質ステロイドの長期投与は推奨されていない[13]。中等症から重症の症状が認められる患者では，免疫調節薬（アザチオプリン［以下「AZA」］，6-メルカプトプリン［以下「6-MP」］又はメトトレキサート［以下「MTX」］）での治療が有効なことがある（本邦において 6-MP 及び MTX は UC に対して保険適応外である[8]）。しかし，免疫調節剤は効果の発現が遅く（3–6 ヵ月），骨髄抑制，感染症，肝毒性，膵炎，悪性腫瘍などの有害事象が発現する危険性があり，その投与は限定的である[13,14]。腸管（結腸，大腸又は直腸）の切除で炎症経過の原因部位を除去することが可能であるが，重大な術後合併症を伴うことがある。特定の免疫関連分子を標的とする生物学的製剤も，UC 患者で治療効果が評価されてきた。抗腫瘍壊死因子（以下「TNF」）製剤は，初めて炎症性腸疾患（以下「IBD」）に使用された生物学的製剤である。抗ヒト TNF-α 抗体製剤であるインフリキシマブ，アダリムマブ，及びゴリムマブは，UC に対する治療薬として使用されている。最近では，抗接着分子抗体であるベドリズマブや抗インターロイキン（IL）12/23 p40 抗体であるウステキヌマブの UC への適応が承認された。その他，ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤であるトファシチニブも UC の適応症を有している。

国内では，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） 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）において，潰瘍性大腸炎の難治例の治療として，血球成分除去療法，タクロリムス，インフリキシマブ，アダリムマブ，ゴリムマブ，トファシチニブ，ベドリズマブ，シクロスポリン，手術が挙げられている（図 2.5.1.2-1）[8]。これらのうち，シクロスポリンは UC に対する適応を有していない。

図 2.5.1.2-1.　　潰瘍性大腸炎 難治例の治療



注：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） 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）から引用

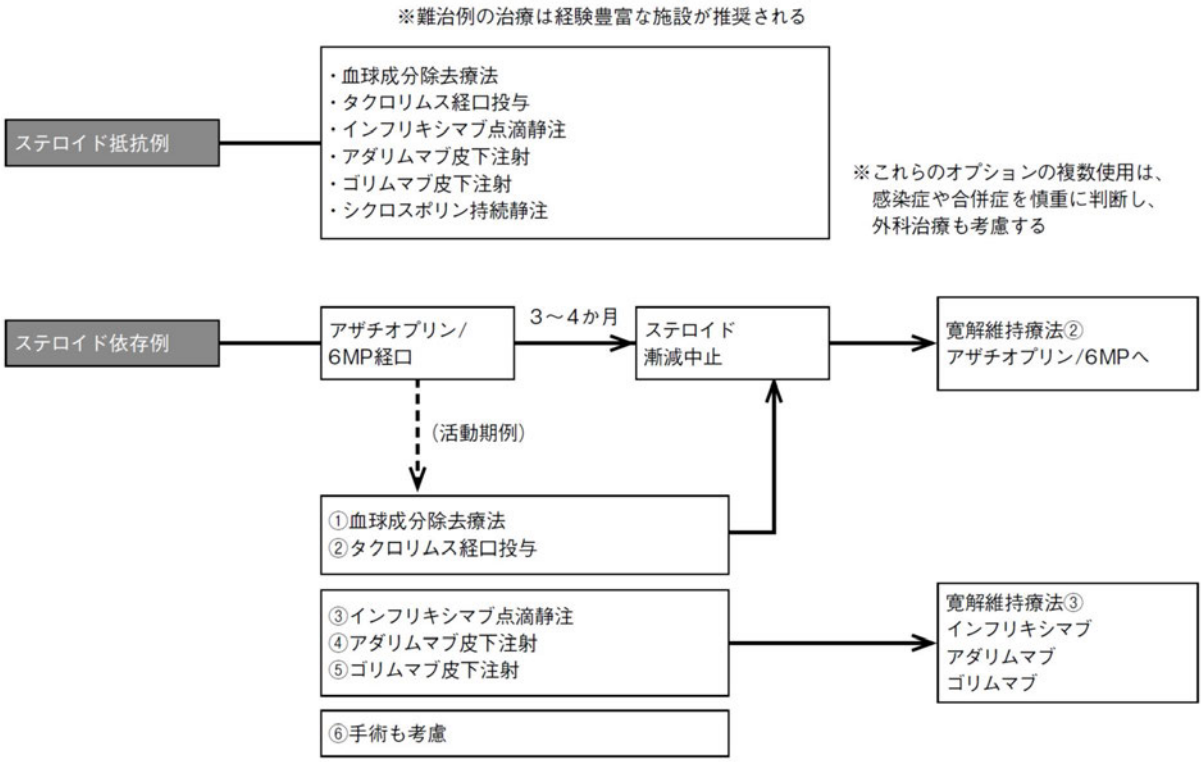
2.5.1.2.2　　小児潰瘍性大腸炎

小児の UC 患者に対する薬物治療は，成人とほぼ同様である。従来の薬物治療では炎症過程は完全に寛解されず，重大な副作用が発現することがある。寛解導入のための従来の治療薬は，抗炎症薬（5-ASA 製剤及び副腎皮質ステロイド）及び免疫調節薬であるシクロスポリンである。5-ASA 製剤及び免疫調節薬（AZA 又は 6-MP）は，寛解の維持に使用されている [3]。AZA の使用に伴う安全性の問題には，骨髄抑制，リンパ腫を含む悪性腫瘍，進行性多巣性白質脳症，重篤な感染症などがある [15]。副腎皮質ステロイドは，寛解の維持には有効ではない。小児 UC の治療では，臨床的寛解の導入及び維持に加え，線形成長及び性成熟に対する悪影響がないことが求められている。成人と同様に，副腎皮質ステロイドへの依存がしばしば認められるが，副腎皮質ステロイドでは寛解を維持できず，線形成長及び骨石灰化に悪影響を及ぼすことから，副腎

皮質ステロイドの長期使用は禁忌となっている[7,16]。インフリキシマブは，60 例の被験者を対象とした非盲検試験の結果に基づき，欧州では重症の小児 UC 患者の治療薬として，米国では中等症から重症の小児 UC 患者の治療薬として承認されている[17]。日本ではインフリキシマブは 21 例の被験者を対象とした 30 週間の非盲検試験に基づいて，中等症から重症の小児 UC 患者の治療薬として承認されている[18]。しかし，インフリキシマブは静脈内投与であることから小児患者には負担となる場合がある。加えて，成人 UC に対しては，ベドリズマブやゴリムマブ，トファシチニブ及びウステキヌマブが世界的に承認され，米国，欧州連合（以下「EU」）及び日本でもそれぞれ承認されているが，小児 UC 患者に対して承認されているものはない。

日本における小児 UC 患者の治療選択肢は，世界の他の地域と同様である。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）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）において，難治例の治療内容は，ステロイド抵抗例には血球成分除去療法，タクロリムス，インフリキシマブ，アダリムマブ，ゴリムマブ，シクロスポリン，また，ステロイド依存例には血球成分除去療法，タクロリムス，インフリキシマブ，アダリムマブ，ゴリムマブ，手術の考慮が挙げられている（図 2.5.1.2-2）[8]。これらのうち，本邦においてシクロスポリンは UC に対して承認されておらず，また小児への適応が承認されている薬剤はインフリキシマブのみであり，他の薬剤については適応外使用されている現状がある。そのため，臨床的に意義のある有効性（寛解の導入と維持），望ましい安全性プロファイル，及び簡便な投与レジメンを提供する新たな治療選択肢が小児 UC 患者に必要である。

図 2.5.1.2-2.　　小児潰瘍性大腸炎 難治例の治療



注：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） 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）から引用

2.5.1.3　　UC にアダリムマブを使用する根拠

アダリムマブは，成人 UC を適応症として EU 及び米国で 2012 年 4 月及び 9 月に，日本では 2013 年 6 月にそれぞれ承認されている。

2.5.1.3.1　　成人潰瘍性大腸炎

中等症から重症の活動性成人 UC 患者を対象として，既承認用法・用量（標準用量：投与 0 週時に 160 mg，2 週時に 80 mg，4 週時以降 40 mg 隔週投与）と比べ高用量（投与 0 週，1 週，2 週及び 3 週時に 160 mg，投与 4 週及び 6 週時に 40 mg，8 週時以降 40 mg 毎週投与）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を検討（薬物治療モニタリングの検討を目的とした探索的治療群を含む）することを目的とした M14-033 試験を実施した。本試験は，[redacted]での成人 UC 患者への[redacted]の一部である，次に示す[redacted]を満たすように計画された。

- 中等症から重症の活動性 UC 患者を対象として，アダリムマブの[redacted]を検討する治験を実施すること。治験実施時には，ヒュミラ®（アダリムマブ）の[redacted]も検討すること。当該治験では，[redacted]ことが重要である[redacted]。治験の開始前に[redacted]と[redacted]の合意を得ること。
- 上記で示した治験の[redacted]として，[redacted]を実施すること[redacted]。アダリムマブの[redacted]を評価するため，[redacted]を検討する。治験の開始前に[redacted]と[redacted]の合意を得ること。

2.5.1.3.2 小児潰瘍性大腸炎

本申請時に使用した M11-290 試験は，[redacted]に基づく[redacted]の実施及び[redacted]の実施を目的とした。

2.5.1.4 成人潰瘍性大腸炎，及び小児潰瘍性大腸炎を対象としたアダリムマブの開発の経緯

2.5.1.4.1 成人潰瘍性大腸炎

成人 UC 患者に対するアダリムマブ高用量での導入療法，及び維持療法の用法・用量を追加するための臨床開発プログラムでは，日本人を含む国際共同試験である第 III 相試験 1 試験（M14-033 試験）を計画した。この試験は，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る。それぞれ，主試験データに基づいた解析，及び日本サブ試験データ（主試験及び日本サブ試験の日本人被験者からなる統合集団データ，及び日本人被験者集団データ）に基づいた解析を行った。なお，M14-033 試験は導入療法試験，及び維持療法試験の 2 試験に分割し，それぞれ治験総括報告書（以下「CSR」）を作成しており，合計 4 報の最終 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］）に基づき評価を行った。

海外臨床開発計画

アダリムマブは，成人 UC を適応として EU 及び米国で 2012 年 4 月及び 9 月にそれぞれ承認された。承認は，中等症から重症の活動性 UC 患者を対象とした無作為化，二重盲検，プラセボ対照の 2 試験（M06-826 試験，及び M06-827 試験）及び非盲検試験（M10-223 試験）の結果に基づいて得られた [19,20,21]。日本では，アダリムマブは 2013 年 6 月に成人 UC を適応として承認された。承認は，中等症から重症の日本人 UC 被験者を対象とした第 II / III 相，無作為化，二重盲検，プラセボ対照の M10-447 試験の結果に基づいて得られた [22]。

[redacted]での成人 UC 患者[redacted]の一部である[redacted]を満たすように M14-033 試験が計画された。本試験は，中等症から重症の活動性成人 UC 患者を対象として，既承認用法・用量（標準用量：投与 0 週時に 160 mg，2 週時に 80 mg，4 週時以降 40 mg 隔週投与）と比べ高用量（投与 0 週，1 週，2 週及び 3 週時に 160 mg，投与 4 週及び 6 週時に 40 mg，8 週時以降 40 mg 毎週投与）のアダリムマブでの導入療法及び維持療法を検討（薬物治療モニタリングの検討を目的とした探索的治療群を含む）することを目的とした。

国内臨床開発計画

日本では，[redacted]において，[redacted]との見解が出されたことを受け，M14-033 試験に参加することとした。しかしながら，本邦における M14-033 試験の開始時には，治験実施計画書は[redacted]と合意されており，海外における主試験の試験デザイン及び症例数等の内容を変更することはできなかった。そのため，日本が M14-033 試験に参加するためには，対象患者，選択基準等の試験デザインに関する条件はすべて海外主試験と同一である日本サブ試験として，形式上，別途計画する必要があった。日本人の症例数は，国際共同治験の考え方に基づき，日本人集団と統合集団での間で一貫性を評価できるように計画した。日本サブ試験の治験実施計画書は，[redacted]をベースに，[redacted]の[redacted]の事項についてのみを追加する形で記載されている。なお，M14-033 試験の実施計画については，医薬品[redacted]相談（[redacted]）にて医薬品医療機器総合機構（以下「PMDA」）と合意の上で実施した。

M14-033 試験

M14-033 試験の目的は，中等症から重症の活動性 UC 患者に，高用量での導入療法及び維持療法を行ったときの有効性及び安全性を検討することであった。M14-033 試験は主試験及び日本サブ試験からなっており，日本サブ試験の試験デザインは，探索的な目的で実施した薬物治療モニタリング（以下「TDM」）群を除き，主試験と同じである。治験デザインを図 2.5.1-3 に示す。

M14-033 試験では，導入療法試験のベースライン時に二重盲検下でアダリムマブの導入療法を行う 2 治療群（高用量群又は標準用量群）のどちらかに，3：2 の比率で被験者を無作為に割付

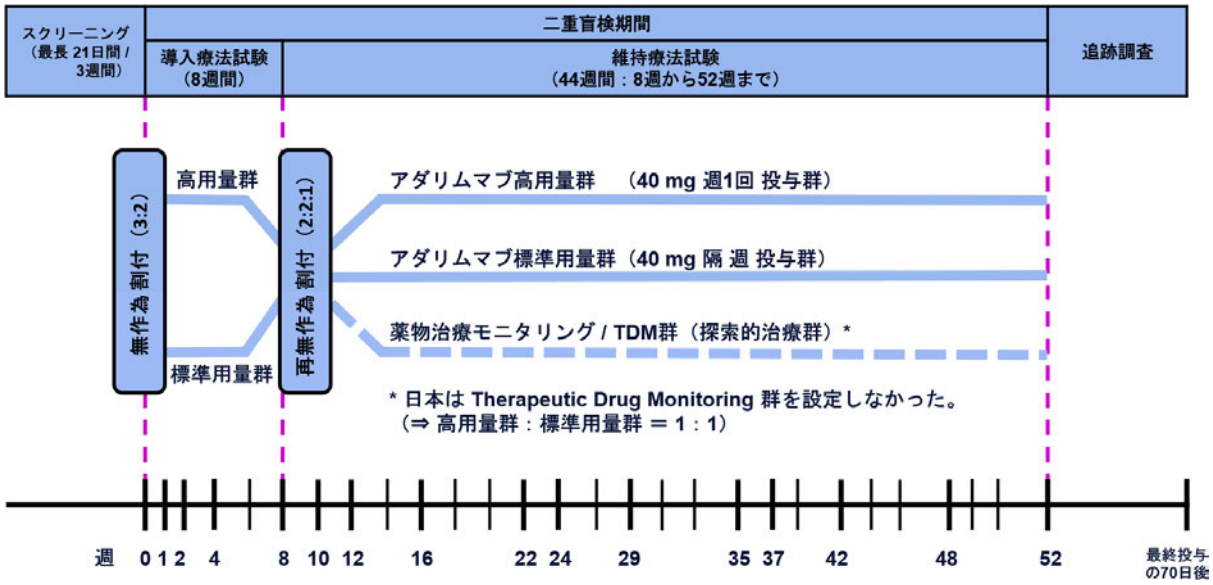
けた。割付け時には，インフリキシマブでの治療歴，及びベースラインでの副腎皮質ステロイドの投与の有無を因子とした層別化を行った。

8 週間の二重盲検導入療法試験の終了時に，被験者を 44 週間の維持療法試験の治療群に無作為に再度割付けた。維持療法試験に移行する際の再割付け時には，導入療法試験の治療群，及び投与 8 週時の改善の有無（Mayo スコア［以下「FMS」］での評価）を因子とした層別化を行った。投与 8 週時の改善例では，再割付け時に，投与 8 週時の寛解の有無（FMS での評価）で更に層別化を行った。導入療法試験を完了した主試験のすべての被験者を，次に示す二重盲検下の 3 治療群のいずれかに，2：2：1 の比率で無作為に再割付けた。

- アダリムマブ高用量群　（40 mg 週 1 回投与群）
- アダリムマブ標準用量群（40 mg 隔週投与群）
- アダリムマブ TDM 群　（探索的治療群）

TDM 群の被験者は，投与 8 週及び 10 週時に 40 mg 隔週投与を行った。投与 12 週，24 週及び 37 週時に，直前の来院時（それぞれ投与 10 週，22 週及び 35 週時）の血清中濃度，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盲検下で評価した。40 mg 隔週投与の被験者が用量調整基準に合致した場合は 40 mg 週 1 回投与に増量し，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 週 1 回投与を再開した。なお，日本サブ試験では TDM 群は設定せず，アダリムマブ 40 mg 隔週投与群又はアダリムマブ 40 mg 週 1 回投与群のどちらかに，1：1 の比率で被験者を再割付けた。

図 2.5.1-3.　治験デザイン（M14-033 導入療法試験及び M14-033 維持療法試験）



2.5.1.4.2 小児潰瘍性大腸炎

小児 UC に対する臨床開発プログラムでは，日本人を含む国際共同試験である第 III 相試験 1 試験（M11-290 主試験 中間及び最終 CSR［5.3.5.1-5 項及び 5.3.5.1-7 項］，M11-290 日本サブ試験 中間及び最終 CSR［5.3.5.1-6 項及び 5.3.5.1-7 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］）の計 2 試験（計 5 CSR）を計画した。この 2 試験について，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，主試験データに基づいた解析，主試験と日本サブ試験の被験者からなる統合集団データに基づいた解析，並び日本人集団に基づいた解析を行った。

海外臨床開発計画

本申請時に使用した M11-290 試験は，[redacted] の[redacted] [redacted] [redacted]に基づく [redacted] の実施及び [redacted]の実施を目的として計画・実施した。

国内臨床開発計画

小児 UC は，成人に比して病変の広範囲化，重症化が見られやすい [8]。小児 UC の適応を有している生物学的製剤はインフリキシマブのみである一方，本邦ガイドラインでは，難治例や重症例に対して，アダリムマブを含む他の抗 TNF-α 製剤が選択肢として提示されており，適応外使用されている実態がある [8]。そのため，これらアンメットメディカルニーズを解消するために，アダリムマブの小児 UC 適応拡大が計画された。

実施にあたっては，小児 UC の十分な被験者数を日本国内のみで集めることは困難であることから，国際共同試験である M11-290 試験へ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は，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，医薬品事前面談を行い，M11-290 試験（主試験）に日本サブ試験として参加することとした。日本サブ試験での目的は，中等症から重症の小児 UC 患者におけるアダリムマブの有効性及び安全性を評価すること，並びに，日本で組み入れた日本人被験者及び日本以外で組み入れた被験者を統合した統合集団の間での一貫性を示すことであった。なお，M10-870 試験では日本人被験者の症例数が少ないため，統合集団（日本及び日本以外のすべての被験者）で評価することとした。

本申請では，M11-290 試験及び M10-870 試験の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日カットオフ時点（M11-290 主試験のすべての被験者が試験を完了又は中止した時点）までの結果について検証的解析を実施し，それを反映した中間 CSR，及び M11-290 試験の日本人最後の 8 例目被験者の結果を含めた探索的な解析扱いとした最終 CSR に基づき有効性及び安全性を評価した。

M11-290 試験

M11-290 試験の目的は，中等症から重症の小児 UC 患者におけるアダリムマブの有効性及び安全性を評価することであった。

主試験の治験実施計画書の改訂に合わせ，日本サブ試験の治験実施計画書も改訂を行っており，日本サブ試験の試験デザインは主試験と同じである。治験デザインを図 2.5.1-4（治験実施計画書改訂 4.01 版より前）及び図 2.5.1-5（治験実施計画書改訂 4.01 版以降）に示す。

本試験は症例登録が非常に困難であったことから，本試験の実施中に治験実施計画書の改訂 4.01 版で試験デザインの変更を行った。その内容は，二重盲検下での導入療法期の標準用量群への割付けを中止し，以降，本試験に登録される全ての被験者に非盲検下で導入療法期の高用量を投与したこと，更に，維持療法期の内部プラセボ群を削除し，その削除を反映した評価項目及び統計解析に変更することであった。

導入療法期及び維持療法期それぞれの投与群は，以下のとおりであった（以下，日本サブ試験での試験内容を中心に記述した）。

導入療法期

治験実施計画書改訂 4.01 版より前は，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（導入療法期高用量群又は導入療法期標準用量群）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，抗 TNF 製剤での治療歴，ベースラインでの副腎皮質ステロイドの投与の有無を因子として層別して無作為化した。なお，抗 TNF 製剤の治療歴のある被験者は，試験全体の 25%まで組入れ可能とした。

治験実施計画書改訂 4.01 版以降は，導入療法時に非盲検下で高用量のアダリムマブを投与した。

維持療法期

治験実施計画書改訂 4.01 版より前は，投与 8 週時に部分的 Mayo スコア（以下「PMS」）による臨床的改善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（維持療法期高用量群又は維持療法期標準用量群）のいずれか，又はプラセボ群に 2：2：1 の比率で無作為に割付けられた。

治験実施計画書改訂 4.01 版以降は，投与 8 週時に PMS による臨床的改善が認められた被験者は，投与 8 週時の PMS による寛解状態を因子として層別し，維持療法期のアダリムマブの 2 治療群に 1：1 の比率で無作為に割付けられた。

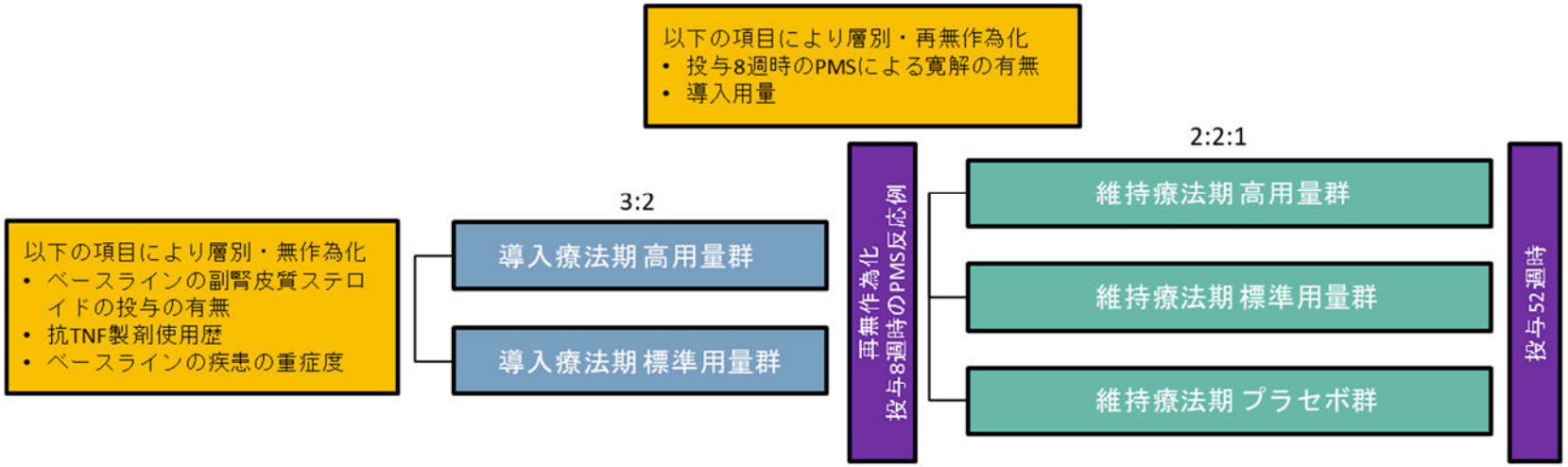
投与 8 週時に PMS による臨床的改善が認められなかった被験者は，本治験を中止することとした。継続中又は新たな有害事象の情報を入手するために，治験薬の最終投与 70 日後に安全性評価を電話により実施した。

本治験の試験期間は，最長 28 日間のスクリーニング期間，8 週間の導入療法期，44 週間の二重盲検維持療法期及び 70 日間の追跡調査を含む最長 66 週間であった。

維持療法期間中に事前に規定した疾患の再燃の基準にあった被験者は，疾患再燃時に，盲検下でアダリムマブ再導入用量（2.4 mg/kg［最大 160 mg］）又はアダリムマブ 0.6 mg/kg［最大 40 mg］のいずれかの治療を受けるため，投与 12 週時以降に再度無作為に割り付けることとした（図 2.5.1-6 及び図 2.5.1-7）。その後，全ての被験者は，従来の維持療法期の投与量を再開することとした（プラセボ群に割付けられた被験者には標準用量を投与した）。

疾患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 週間投与を行っても，継続して疾患再燃の基準に合致する場合（二回目の再燃），非盲検下でのアダリムマブ 0.6 mg/kg（最大 40 mg）週 1 回投与に移行できることとした。非盲検下でアダリムマブ 0.6 mg/kg（最大 40 mg）週 1 回を 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（三回目の再燃），非盲検下でのアダリムマブ 40 mg（最大用量，体重補正なし）週 1 回投与に移行できることとした。

図 2.5.1-4. 治験デザイン（M11-290 試験，治験実施計画書改訂 4.01 版より前）

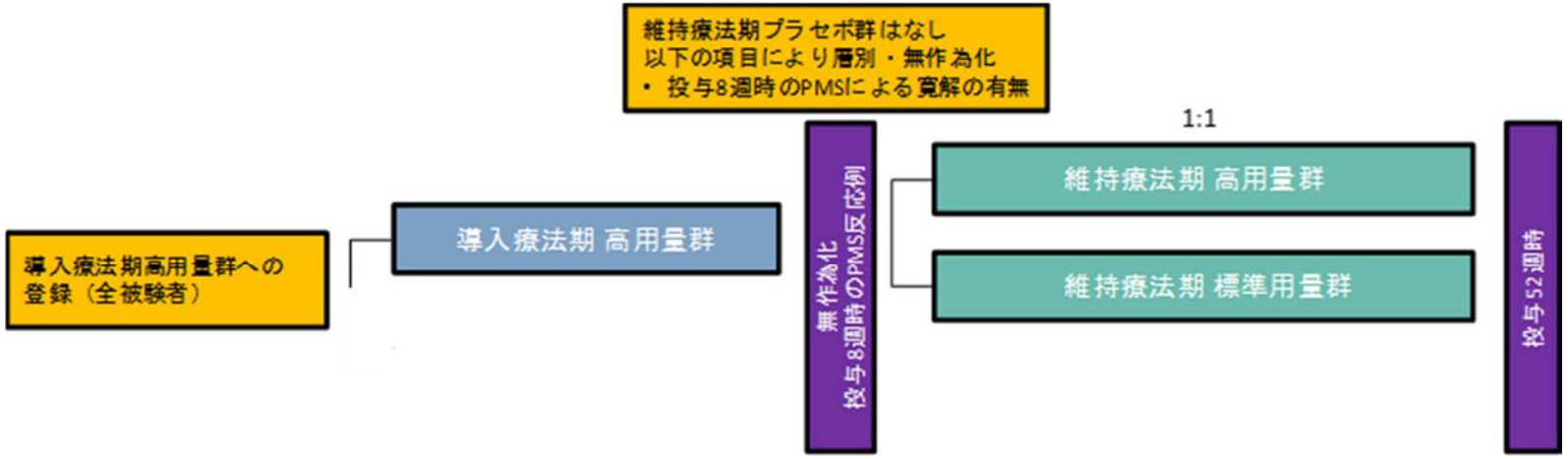


導入療法期 導入用量	第0週時	第1週時	第2週時	第4週時及び第6週時
高用量	2.4 mg/kg (最大160 mg)	2.4 mg/kg (最大160 mg)	1.2 mg/kg (最大80 mg)	0.6 mg/kg (最大40 mg)
標準用量		プラセボ		

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 2.5.1-5. 治験デザイン（M11-290 試験，治験実施計画書改訂 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
標準療法	0.6 mg/kg (最大40 mg) 隔週

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

図 2.5.1-6.　　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 版より前）

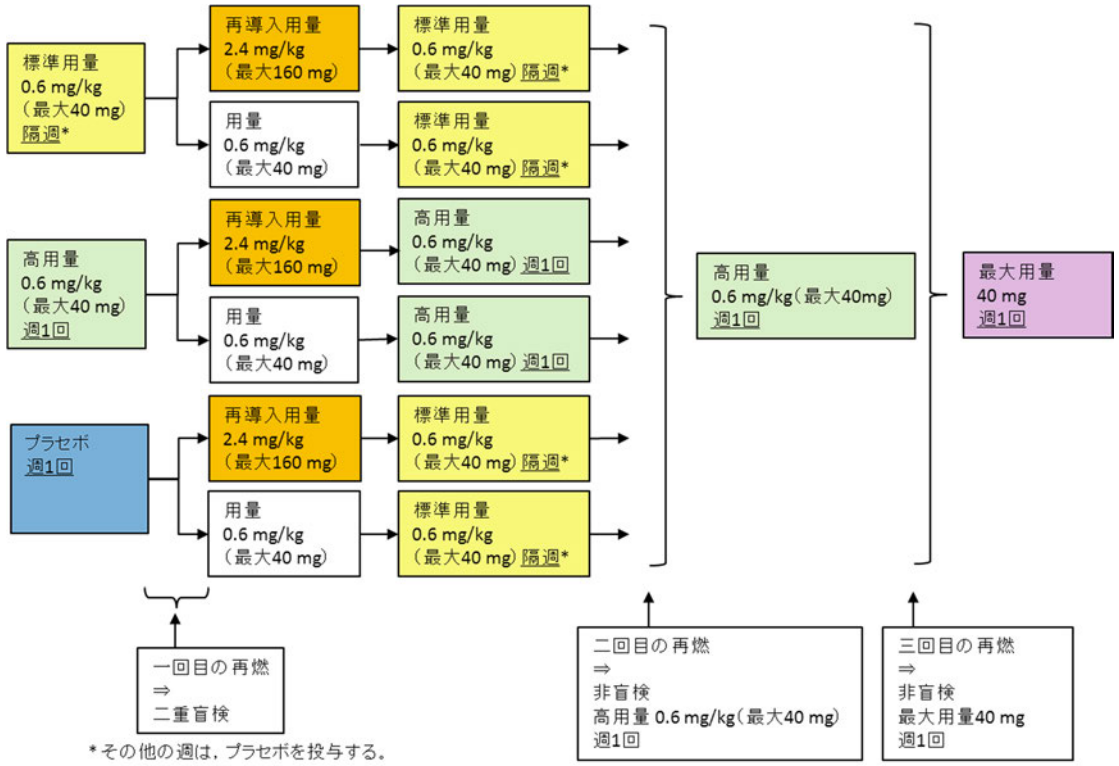
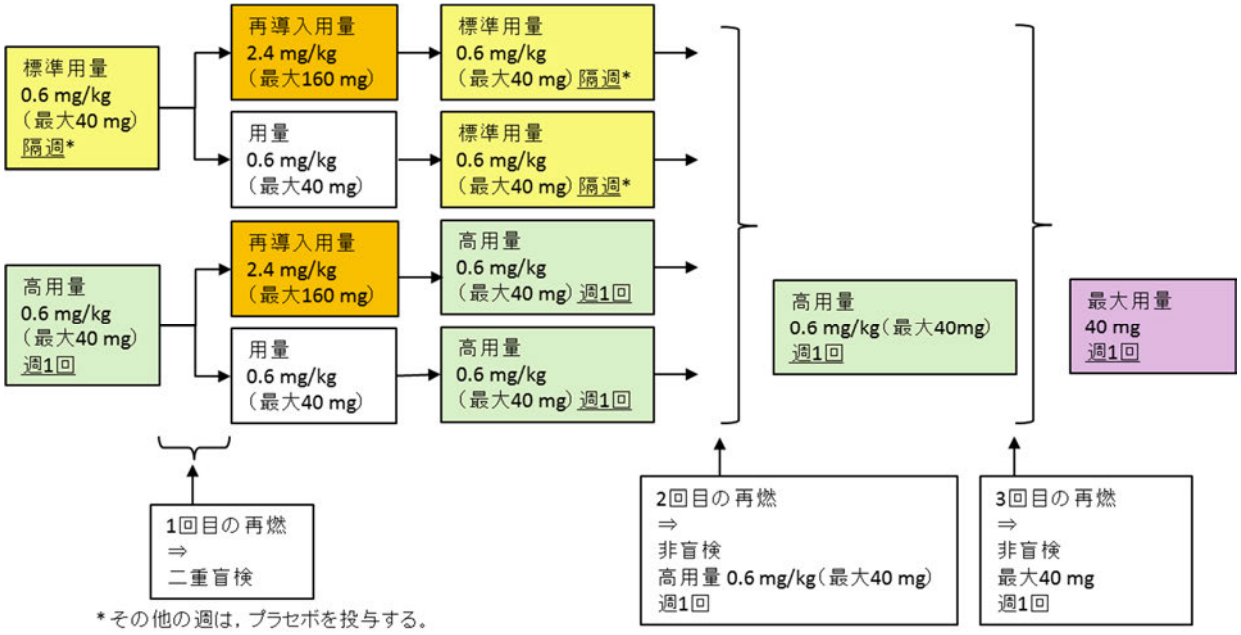


図 2.5.1-7. 増量に関する治験デザイン（M11-290 試験，治験実施計画書改訂 4.01 版以降）



M10-870 試験

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被験者が移行できる非盲検継続投与試験である。M11-290 試験に参加し 52 週間の試験期間を完了した小児 UC 患者に対するアダリムマブの反復投与時の長期安全性，忍容性及び維持効果について検討することを目的とした。本試験では非盲検下でアダリムマブ（0.6 mg/kg［最大 40 mg］を隔週又は週 1 回）の投与を継続した。本試験には事前に規定した基準に従って増量，減量及び再増量の選択肢があった。

2.5.1.5 国内開発への規制当局の助言

2.5.1.5.1 成人潰瘍性大腸炎

アッヴィ合同会社は，[redacted]について，PMDA と相談を行った。相談結果の概要は以下のとおりであった。なお，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に書面にて実施した医薬品[redacted]相談（[redacted]）については，相談当時の状況と今般の申請データパッケージの内容が異なることから記載を省略した。

1. 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施した医薬品[redacted]相談（[redacted]）において，[redacted]試験開始にあたって，[redacted]であり[redacted]こと，そのため[redacted]試験として実施するものの，[redacted]試験の[redacted]ことを PMDA と合意した。
2. 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施した医薬品[redacted]相談（[redacted]）では，アッヴィ合同会社は，[redacted]試験の[redacted]及び[redacted]で[redacted]した[redacted]こと，[redacted]では[redacted]と[redacted]の間に[redacted]こと，[redacted]試験の[redacted]こと，並びに PMDA と[redacted]について合意していたことを根拠に，[redacted]において[redacted]と主張した。一方，PMDA は，[redacted]試験において[redacted]であり，[redacted]を基に[redacted]とした。
3. 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に資料提出した[redacted]面談において，アッヴィ合同会社は，[redacted]試験の[redacted]における[redacted]を主たる根拠として，[redacted]を再度主張した。また，[redacted]試験の[redacted]において，[redacted]で[redacted]，並びに，[redacted]について PMDA に説明した。

2.5.1.5.2 小児潰瘍性大腸炎

アッヴィ合同会社は，[redacted]について PMDA と相談を行った。相談結果の概要は以下のとおりであった。

1. 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に実施した医薬品[redacted]面談では，[redacted]ことを前提に，[redacted]試験に[redacted]試験として[redacted]ことに PMDA の合意を得た。[redacted]試験の[redacted]については，[redacted]及び[redacted]を対象とした試験の[redacted]ことを考慮し，[redacted]と考えられたため，[redacted]するよう助言を得た。[redacted]試験では[redacted]であり，[redacted]ことの理解を得た。[redacted]試験の[redacted]試験及び[redacted]試験の[redacted]をもって[redacted]と考えられるとの見解を得た。
2. 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に実施した医薬品[redacted]相談（[redacted]）で，以下の PMDA の見解を得た。
   - [redacted]試験における[redacted]に伴い，[redacted]試験の[redacted]と考える。
   - [redacted]については，[redacted]こと等から[redacted]ことが困難である。
   - 同様に，[redacted]における[redacted]も，[redacted]とした[redacted]こと等から，[redacted]ことが困難である。
   - [redacted]試験の[redacted]として，[redacted]と考える。
3. [redacted]試験の[redacted]について，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に実施した医薬品[redacted]相談（[redacted]）にて更に協議し，以下の PMDA の見解を得た。
   - [redacted]ことはやむを得ず，また，[redacted]に基づく[redacted]について，異論はない。
   - [redacted]において，[redacted]及び[redacted]の[redacted]及び[redacted]を[redacted]し，[redacted]ことはやむを得ない。
   - [redacted]ため，[redacted]すること。
   - [redacted]において，[redacted]を実施することについて，異論はない。

- [redacted]際は[redacted]の[redacted]を[redacted]し，[redacted]ことができる。
- [redacted]相談にて，[redacted]試験及び[redacted]試験の[redacted]に基づいて，[redacted]及び[redacted]について議論が必要である。
- [redacted]を[redacted]に基づく[redacted]ことに，現時点で異論はない。

4. 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施した医薬品[redacted]相談（[redacted]）で，以下の PMDA の見解を得た。
   - [redacted]に対する[redacted]について，[redacted]ことや[redacted]について，[redacted]必要がある。
   - [redacted]に係る[redacted]及び[redacted]ことは困難と考える。
   - [redacted]，[redacted]に異存はなく，また，[redacted]について留意する点は特にない。
   - [redacted]試験の[redacted]して[redacted]試験の[redacted]を説明すること。

5. 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に書面にて実施した医薬品[redacted]相談（[redacted]）において，以下の PMDA の見解を得た。
   - [redacted]に対する[redacted]を，[redacted]（[redacted]試験及び[redacted]試験）の[redacted]並びに[redacted]に基づく[redacted]として[redacted]ことに異論はないが，[redacted]を説明すること。
   - [redacted]及び[redacted]には，提案した内容で異論はない。

2.5.1.6 医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）の遵守

本申請に使用した成人 UC 患者を対象としたアダリムマブの M14-033 試験，小児 UC 患者を対象としたアダリムマブの M11-290 試験及び M10-870 試験は，日米 EU 医薬品ハーモナイゼーション国際会議の GCP ガイドライン（ICH-GCP）及び医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）のガイドラインを遵守して実施された。

2.5.1.7 承認申請に用いた臨床試験データパッケージ

アダリムマブの成人 UC（高用量維持療法用法・用量の追加）及び小児 UC（治療）に関する申請に当たっては，以下の臨床データパッケージを用いて申請することとした（表 2.5.1-1）。

表 2.5.1-1. アダリムマブの成人 UC（高用量維持療法用法・用量の追加）及び小児 UC（治療）に対する臨床データパッケージ

治験の相 （試験番号）	資料区分	有効性	安全性	薬物動態	治験の概略
成人 UC（高用量維持療法用法・用量の追加）					
第 III 相 （M14-033）	評価	X	X	X	中等症から重症の成人潰瘍性大腸炎患者を対象とした有効性，安全性及び薬物動態の検討
小児 UC（治療）					
第 III 相 （M11-290）	評価	X	X	X	中等症から重症の小児潰瘍性大腸炎患者を対象とした有効性，安全性及び薬物動態の検討
第 III 相 （M10-870）	評価	X	X		中等症から重症の小児潰瘍性大腸炎患者を対象とした長期投与時の安全性，忍容性及び有効性の検討

2.5.1.8 参考文献

1. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, et al. British Society of Gastroenterology Consensus Guidelines on the Management of Inflammatory Bowel Disease in Adults. Gut. 2019 Dec;68 Suppl 3:s1-s106.
2. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, et al. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. Am J Gastroenterol. 2019;114(3):384-413.
3. Gajendran M, Loganathan P, Jimenez G, et al. A comprehensive review and update on ulcerative colitis. Dis Mon. 2019 Dec;65(12):100851.
4. Lazaridis KN, LaRusso NF. Primary sclerosing cholangitis. N Engl J Med. 2016;375(12):1161-70.
5. Afzali A, Katz S. Inflammatory bowel disease in the baby to baby boomer: pediatric and elderly onset of IBD. Curr Treat Options Gastroenterol. 2018;16(3):289-305.
6. Siow VS, Bhatt R, Mollen KP. Management of acute severe ulcerative colitis in children. Semin Pediatr Surg. 2017;26(6):367-72.
7. Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, et al. 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. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018;67(2):257-91.
8. 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） 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）.
9. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. Gastroenterology. 2012;142(1):46-54.e42.
10. Murakami Y, Nishiwaki Y, Oba MS, et al. Estimated prevalence of ulcerative colitis and Crohn's disease in Japan in 2014: an analysis of a nationwide survey. J Gastroenterol. 2019;54:1070–7.
11. Ishige T, Tomomasa T, Hatori R, et al. Temporal trend of pediatric inflammatory bowel disease: analysis of national registry data 2004 to 2013 in Japan. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017;65(4):e80-e2.
12. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone and corticotrophin in ulcerative colitis. Br Med J. 1959;14;1(5119):387-94.
13. Kornbluth A, Sachar DB; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. Am J Gastroenterol. 2010;105:501-23.

14. Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, et al. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. Lancet. 2009;374:1617-25.

15. Azathioprine Tablet - US Prescribing Information - May 2019

16. Biancone L, Michetti P, Travis S, et al. European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Special situations. J Crohns Colitis. 2008;2(1):63-92.

17. Hyams J, Damaraju L, Blank M, et al. Induction and maintenance therapy with infliximab for children with moderate to severe ulcerative colitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2012;10(4):391-9.e1.

18. Tajiri H, Arai K., Kagimoto S, et al. Infliximab for pediatric patients with ulcerative colitis: a phase 3, open-label, uncontrolled, multicenter trial in Japan. BMC Pediatr. 2019;19:351

19. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. Gut. 2011;60:780-7.

20. Sandborn WJ, Van Assche G, Reinisch W, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. Gastroenterology. 2012;142:257-65.e1-3.

21. Colombel JF, Sandborn WJ, Ghosh S, et al. Four-year maintenance treatment with adalimumab in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: Data from ULTRA 1, 2, and 3. Am J Gastroenterol. 2014;109(11):1771-80.

22. Suzuki Y, Motoya S, Hanai H, et al. Efficacy and safety of adalimumab in Japanese patients with moderately to severely active ulcerative colitis. J Gastroenterol . 2014;49:283–94.

2.5.2 生物薬剤に関する概括評価

本申請資料には新たな生物薬剤学試験は含まれていない。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

M14-033 試験においては，中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎（以下「UC」）を有する成人患者（以下「成人 UC 患者」）におけるアダリムマブの薬物動態及び免疫原性を評価した。更に，日本人成人 UC 患者における 40 mg 週 1 回投与と 80 mg 隔週投与の曝露量及び有効性を比較するために，既に確立された母集団薬物動態及び薬物動態／薬力学モデルを用いてシミュレーションを実施した。

M11-290 試験においては，中等症から重症の活動性 UC を有する小児患者（以下「小児 UC 患者」）におけるアダリムマブの薬物動態及び免疫原性を評価した。更に，母集団薬物動態及び薬物動態／薬力学モデルを構築し，M11-290 試験において評価された体重換算用量と比較して最も適切な固定用量を選択するためのシミュレーションを実施した。

2.5.3.1 薬物動態

2.5.3.1.1 M14-033 試験

M14-033 試験は，成人 UC 患者を対象に，アダリムマブの高用量及び標準用量での導入療法及び維持療法を比較する第 III 相多施設共同無作為化二重盲検比較試験である。

2.5.3.1.1.1 成人 UC 患者における血清中アダリムマブ濃度（M14-033 試験）

導入療法試験において，標準用量が投与された被験者の投与 8 週時における平均血清中アダリムマブ濃度は 8 µg/mL であり，一方，高用量が投与された被験者では 19 µg/mL であった。

導入療法試験で標準用量が投与され維持療法試験に移行した被験者において，40 mg 週 1 回投与された被験者の定常状態における平均血清中アダリムマブ濃度は，40 mg 隔週投与された被験者と比較して，約 2 倍高い値を示した（濃度範囲約 14-17 µg/mL に対して約 5-8 µg/mL［投与 16 週から 52 週時］）。薬物治療モニタリング群（日本では未実施）においては，あらかじめ試験実施計画書に定められた用量調整を維持療法試験期間中に行い，約 7-16 µg/mL の濃度範囲を示した。

導入療法試験で高用量が投与され維持療法試験に移行した被験者において，40 mg 週 1 回投与された被験者の定常状態における平均血清中アダリムマブ濃度は，40 mg 隔週投与された被験者と比較して，高い値を示した（濃度範囲約 15-18 µg/mL に対して約 7-10 µg/mL［投与 16 週から 52 週時］）。薬物治療モニタリング群（日本では未実施）においては，維持療法試験期間中に用量調整を行い，約 11-15 µg/mL の濃度範囲を示した。

日本人及び日本人以外の平均血清中アダリムマブ濃度は，導入療法試験及び維持療法試験のいずれにおいても，おおむね類似していた。投与 52 週時において寛解（Non-Responder Imputation［以下「NRI」］で補完）に達した被験者の定常状態における平均血清中アダリムマブ濃度は，臨床的寛解に達しなかった被験者より，わずかながら高い傾向を示した。

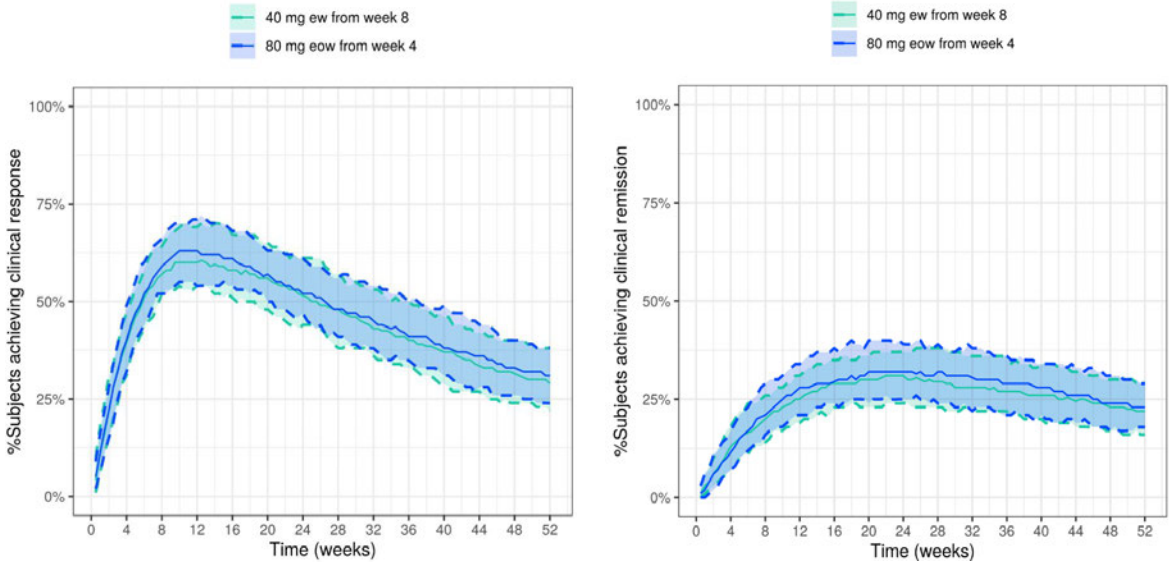
2.5.3.1.1.2 成人 UC 患者における 80 mg 隔週投与の妥当性：薬物動態及び曝露-反応シミュレーション

患者及び医療従事者にとって 80 mg 隔週投与は，40 mg 週 1 回投与と比較して，より利便性の高い投与レジメンである。申請者は，日本人成人 UC 患者に対するアダリムマブの申請用法・用量として，40 mg 週 1 回投与の代わりに，80 mg 隔週投与を提案している。

薬物動態シミュレーションの結果，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）における血清中アダリムマブ濃度は，臨床用法・用量（投与 0 週時に 160 mg，投与 2 週時に 80 mg，投与 4 週時に 40 mg，投与 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，申請用法・用量と臨床用法・用量における曝露は類似していた。また，UC 患者における臨床反応及び寛解をシミュレーションした結果においても，申請用法・用量と臨床用法・用量とで臨床反応（図 2.5.3-1 左図）及び寛解（図 2.5.3-1 右図）は類似していた。

以上の結果より，日本人成人 UC 患者における用法・用量として，申請用法・用量が妥当であることが確認された。

図 2.5.3-1. 日本人成人 UC 患者における Mayo スコア（FMS）による臨床反応率（左図）及び寛解率（右図）のシミュレーション：臨床用法・用量と申請用法・用量の比較



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 Simulation Report (R&D/20/1105)

2.5.3.1.2 M11-290 試験

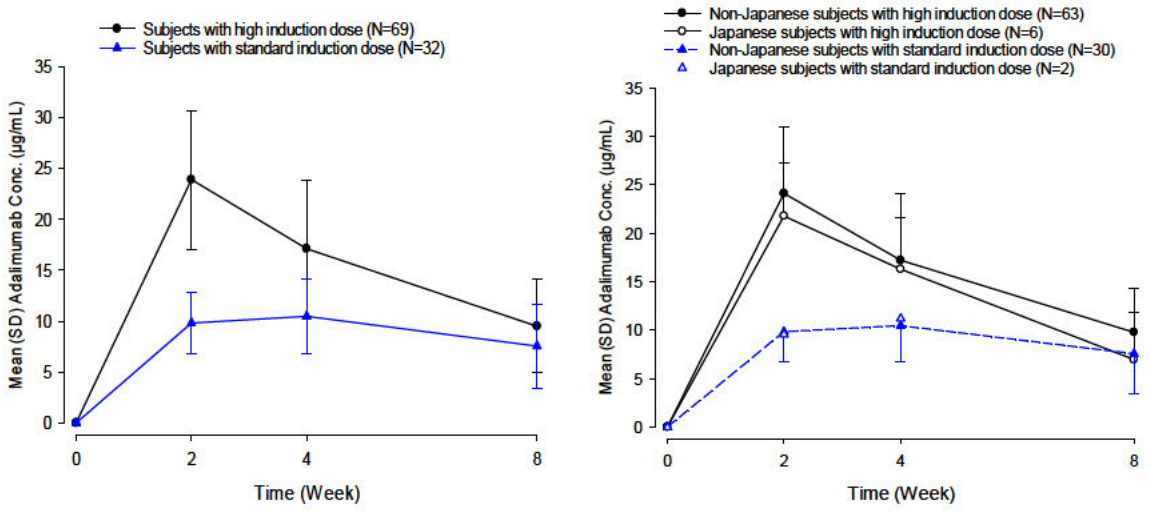
M11-290 試験は，小児 UC 患者を対象に，アダリムマブの有効性及び安全性を評価する第 III 相多施設共同無作為化二重盲検比較試験である。

2.5.3.1.2.1 小児 UC 患者における血清中アダリムマブ濃度（M11-290 試験）

導入療法期において，高用量が投与された被験者の投与 2 週及び 4 週時における平均血清中アダリムマブ濃度はそれぞれ 23.9 µg/mL 及び 17.1 µg/mL であり，標準用量が投与された被験者ではそれぞれ 9.83 µg/mL 及び 10.5 µg/mL であった（図 2.5.3-2 左図）。日本人被験者における平均血清中アダリムマブ濃度は，本試験に組み入れられた例数，特に標準用量群における例数が少なかったものの，日本人以外における平均血清中アダリムマブ濃度とほぼ同程度であった（図 2.5.3-2 右図）。

維持療法期において，高用量及び標準用量が投与された被験者の定常状態（投与 26 週以降）における平均アダリムマブ濃度は，導入療法期における用量にかかわらず，それぞれ約 15-17 µg/mL 及び 4-6 µg/mL であった。

図 2.5.3-2. 導入療法期における血清中アダリムマブ濃度推移：導入用量及び集団で層別



左図：導入用量で層別，右図：導入用量及び集団（日本人及び日本人以外）で層別

Cross reference: Study M11-290 PK Report (R&D/20/0874)

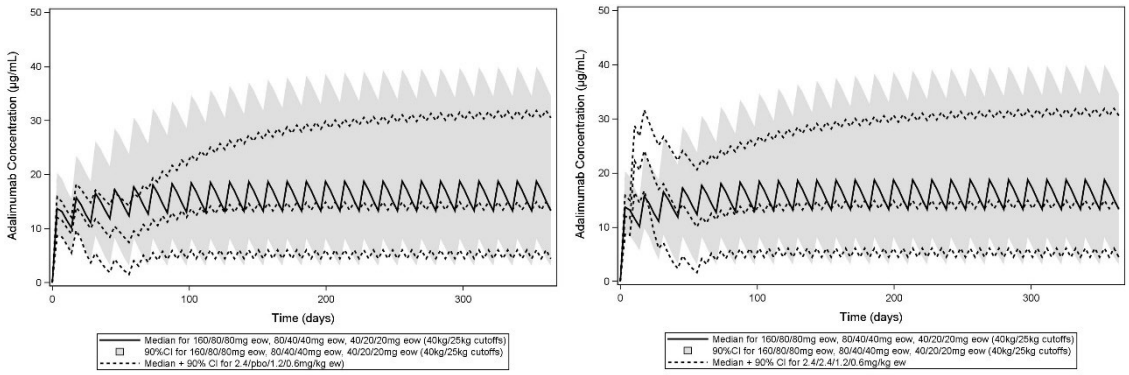
2.5.3.1.2.2 小児 UC 患者における母集団薬物動態及び薬物動態／薬力学シミュレーション

母集団薬物動態モデルは，M11-290 試験（UC），M06-806 試験（クローン病），M04-717 試験（乾癬），DE038 試験及び M10-444 試験（多関節型若年性特発性関節炎），M11-328 試験（腱付着部炎関連関節炎）の小児被験者から得られたデータを用いて構築した。

得られた薬物動態最終モデルを用いて，小児 UC 患者における至適固定用量を検討するために，薬物動態シミュレーションを実施した。シミュレーションの結果より，40 kg 又は 30 kg のいずれのカットオフ体重においても，固定用量と体重換算用量とで小児 UC 患者における曝露量がほぼ同程度であることが示された。

更に，低体重の被験者における過剰なアダリムマブ曝露を避けるため，2 つのカットオフ（40 kg 及び 25 kg）を設けることとし，40 kg 以上の患者では投与 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 未満の患者では投与 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 未満の患者では投与 0 週時に 40 mg，投与 2 週時以降は 20 mg 隔週投与における薬物動態シミュレーションを検討した。その結果，25 kg 及び 40 kg でカットオフした体重区分別固定用量と M11-290 試験の小児 UC 患者における体重換算用量における曝露は類似していることが示された（図 2.5.3-3）。

図 2.5.3-3. 小児 UC 患者に体重区分別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



左図：標準用量導入用量，右図：高用量導入用量

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

2.5.3.1.2.3 小児 UC 患者の有効性に関するロジスティック曝露-反応解析

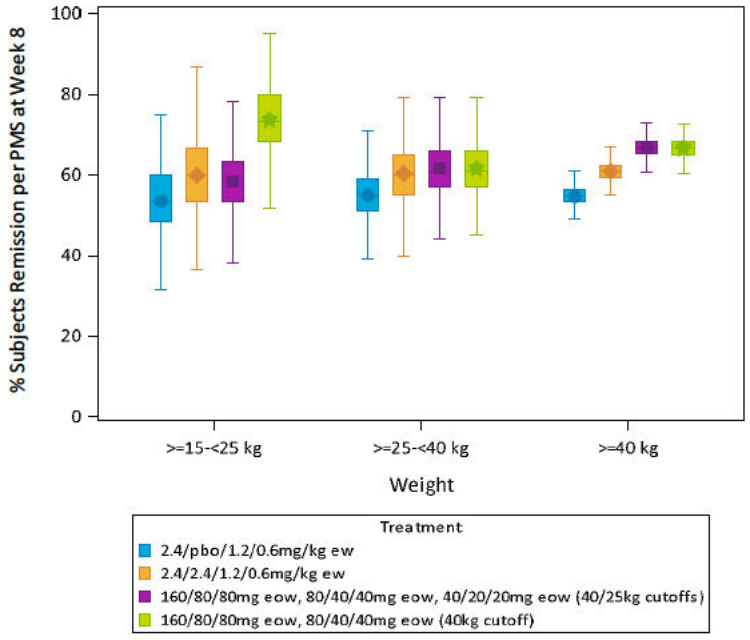
種々のアダリムマブ曝露の指標と M11-290 試験の主要評価項目（投与 8 週時に部分的 Mayo スコアで寛解を達成した被験者の割合及び投与 8 週時に部分的 Mayo スコアで改善を達成し，かつ投与 52 週時に Mayo スコアで寛解を達成した被験者の割合）との間のロジスティック回帰分

析を実施した。その結果，アダリムマブ濃度と M11-290 試験の主要評価項目の間に一定の曝露-反応関係が認められた。

続いて，トラフ濃度の実測値を用いて得られたロジスティック回帰モデルに基づいて，有効性に関するシミュレーションを実施した。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，検討した以下のいずれの投与レジメン（固定用量及び体重換算用量）でも，また，いずれの体重区分でもおおむねオーバーラップしていることが示された（投与 8 週時における寛解：図 2.5.3-4，投与 52 週時における寛解：図 2.5.3-5）。

以上のように，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区分別固定用量により，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，本シミュレーション結果は 25 kg 及び 40 kg カットオフを支持するものと考えられる。

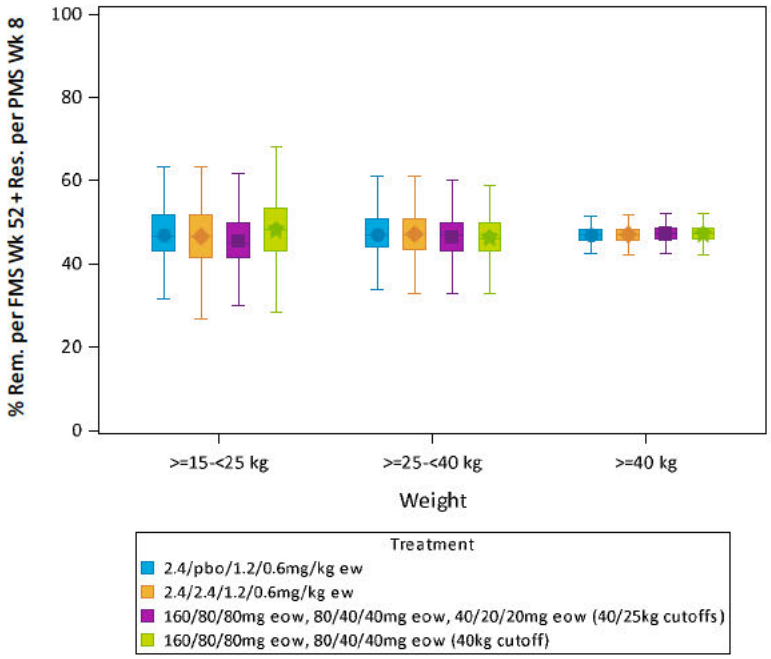
図 2.5.3-4.　アダリムマブの予測濃度及びロジスティック回帰モデルに基づく寛解率（投与 8 週時）の予測：体重及び投与レジメン別



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

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

図 2.5.3-5. 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）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
Cross reference: Study M11-290 Population PK-PD Report (R&D/20/0483)

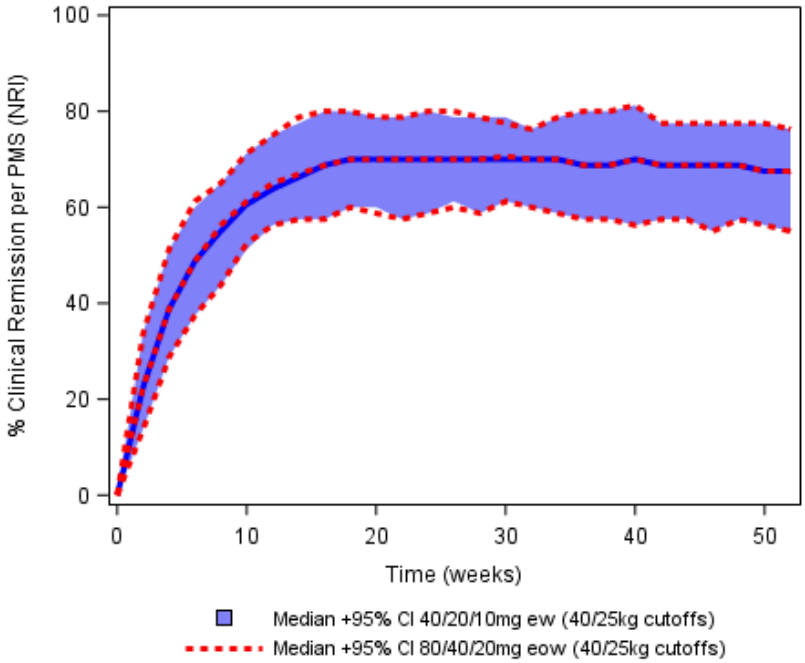
2.5.3.1.2.4 小児 UC 患者における隔週投与の妥当性：薬物動態及び曝露-反応シミュレーション

小児 UC 患者における用法・用量としては，M11-290 試験では維持用量期における高用量の投与間隔は週 1 回投与であったが，患者にとってより簡便な投与方法を提供するため，40 mg，20 mg 又は 10 mg 週 1 回投与ではなく，80 mg（40 kg 以上の患者），40 mg（25 kg 以上 40 kg 未満の患者）又は 20 mg（15 kg 以上 25 kg 未満の患者）隔週投与を申請している。隔週投与と週 1 回投与で 2 週間当たりの総投与量が同じ場合には，曝露量及び有効性が同様であることを示すために，モデリング&シミュレーションの手法を用いて検討した。

薬物動態シミュレーションの結果より，40 mg，20 mg 又は 10 mg 週 1 回維持投与（40 kg 及び 25 kg カットオフ）と 80 mg，40 mg 又は 20 mg 隔週維持投与（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，ほぼ同程度であることが示された。更に，80 mg，40 mg 又は 20 mg 隔週維持投与と 40 mg，20 mg 又は 10 mg 週 1 回維持投与（いずれも 40 kg 及び 25 kg カットオフ）の有効性が同様であることを示すために，マルコフモデルを用いた曝露 - 反応解析を行った。その結果，隔週投与及び週 1 回投与のいずれの維持用量でも，経時的に同程度の部分的 Mayo スコアでの寛解率が得られることが予測された（図 2.5.3-6）。

この結果より，申請用量（40 kg 以上の患者では投与 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 未満の患者では投与 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 未満の患者では投与 0 週時に 40 mg，投与 2 週時以降は 20 mg 隔週投与）の妥当性が更に示されていると考えられた。

図 2.5.3-6. 隔週維持投与と週 1 回維持投与における部分的 Mayo スコアでの寛解率のシミュレーション



Note: Both regimens use 160/80/40 mg at Week 0 and 80/40/20 mg at Week 2 as induction doses.
Cross reference: Study M11-290 Population PK-PD Report (R&D/20/0483)

2.5.3.1.2.5 小児患者（小児 UC，多関節型若年性特発性関節炎，小児乾癬及び小児クローン）における曝露-安全性解析

薬物動態シミュレーションから予測される固定用量投与時のアダリムマブ濃度範囲は，これまでに実測値として得られている種々の小児疾患におけるアダリムマブ濃度範囲とほぼ同程度である。安全性に関する解析として，M11-290 試験（小児 UC），M06-806 試験（小児クローン病），DE038 試験（多関節型若年性特発性関節炎試験における最初の 16 週間），M04-717 試験（小児乾癬における最初の 16 週間）における，全ての有害事象，重篤な有害事象，高度の有害事象，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及び感染症に関して解析を行った。ロジスティック回帰モデルは，集団ごとに有害事象の発現率が異なっていることを考慮して，それぞれの試験ごとに別のモデルを用いた。

本解析結果より，全体としては，いずれの試験においても，検討した有害事象と曝露の指標との間に曝露 - 安全性関係は認められなかった。

2.5.3.2 免疫原性

アダリムマブ投与後 30 日以内に採取された検体において，AAA 濃度が 20 ng/mL 超（確認試験［confirmatory assay］で確認）の検体を 1 検体以上有している被験者を AAA 陽性被験者として取り扱うこととした。

M14-033 試験における AAA 陽性率は 2.5%（24/952 例），M11-290 試験おける AAA 陽性率は 3%（3/101 例）であった。AAA 陽性被験者の血清中アダリムマブ濃度は概して AAA 陰性被験者より低い傾向を示した。成人及び小児 UC 患者におけるアダリムマブの安全性に関しては，全体として，免疫原性は大きな影響は与えないと考えられた。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性の評価に用いた試験

2.5.4.1.1 成人潰瘍性大腸炎

成人潰瘍性大腸炎（以下「UC」）に対するアダリムマブの高用量での導入療法及び維持療法の臨床開発プログラムでは，日本人を含む国際共同試験である第 III 相試験 1 試験（M14-033 試験）を評価試験とした。M14-033 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した主試験と，日本人被験者を対象とした日本サブ試験で構成される。なお，M14-033 試験については導入療法試験及び維持療法試験でそれぞれ治験総括報告書（以下「CSR」）を作成し，合計 4 報の中間 CSR（導入療法試験：主試験中間 CSR，日本サブ試験中間 CSR，維持療法試験：主試験中間 CSR，日本サブ試験中間 CSR）に基づき評価を行った。試験デザインは 2.5.1.4 項に説明した。

本申請では，M14-033 試験の 70 日後の追跡調査までに得られたデータの解析結果（導入療法試験の 70 日後の追跡調査終了日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，維持療法試験の 70 日後の追跡調査終了日：2019 年 11 月 11 日）を提示した。M14-033 試験（導入療法試験，維持療法試験）では，内視鏡検査時に採取していた組織を用いた組織学的評価を目的にした生体組織診断（以下「生検」）を実施し，その組織学的検査データが得られたことから（データベースロック日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），その生検結果を反映した最終 CSR を作成した。この組織学的評価は，追加評価項目であり探索的に実施したもので，組織採取後即時に実施されるものではなく，本評価は，有効性及び安全性の主たる評価項目とは別に，治験終了後に実施した。なお，データエラーの判明により最終 CSR の修正版を作成し追加提出した（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］）。

2.5.4.1.2 小児潰瘍性大腸炎

小児 UC 患者におけるアダリムマブの有効性は，日本人を含む国際共同試験である第 III 相試験 1 試験（M11-290 主試験 中間及び最終 CSR，M11-290 日本サブ試験 中間及び最終 CSR）及び第 III 相長期投与試験 1 試験（M10-870 主試験 中間 CSR，M10-870 日本サブ試験 中間 CSR）の計 2 試験（計 5 CSR）を用いて評価した。なお，データエラーの判明により CSR それぞれについて修正版を作成し，追加提出した（M11-290 主試験 中間及び最終 CSR［5.3.5.1-5 項及び 5.3.5.1-7 項］，M11-290 日本サブ試験 中間及び最終 CSR［5.3.5.1-6 項及び 5.3.5.1-7 項］，及び 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］）。2 試験の試験デザインは 2.5.1.4 項に説明した。

本申請では，M11-290 試験及び M10-870 試験の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日カットオフ時点（M11-290 主試験のすべての被験者が試験を完了又は中止した時点）までの結果について検証的解析を実施しそれを反映した中間 CSR，及び M11-290 試験の日本人最後の 8 例目被験者の結果を含めた探索的な解析の扱いとした最終 CSR に基づき評価を行った。

2.5.4.2 成人 有効性の評価方法

2.5.4.2.1 成人 評価項目

本試験の開始時，M14-033 試験の導入療法期及び維持療法期として計画したが，治験実施計画書改訂第 3 版により，導入療法試験及び維持療法試験と表記を変更した。2.5.1.4 項の試験デザインを参照。

- 導入療法試験：中等症から重症の活動性 UC 患者を対象として投与 8 週時の寛解導入を目的としたアダリムマブの高用量と標準用量を比較し有効性及び安全性を評価した。
- 維持療法試験：導入療法試験の投与 8 週時に改善を達成した中等症から重症の活動性 UC 患者を対象として投与 52 週時（導入療法試験のベースラインから）の寛解維持を目的としたアダリムマブの 3 つの維持用量の 44 週間の安全性と有効性を評価した。

2.5.4.2.1.1 成人 主要評価項目

2.5.4.2.1.1.1 M14-033 導入療法試験

導入療法試験の主要評価項目は，投与 8 週時に Mayo スコア（以下「FMS」）により寛解（FMS が 2 以下で，かついずれのサブスコアも 1 を超えない）を達成した被験者の割合とした。

2.5.4.2.1.1.2 M14-033 維持療法試験

維持療法試験の主要評価項目は，投与 8 週時に改善例（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）となり，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とした。

2.5.4.2.1.2 成人 副次評価項目及び追加評価項目

M14-033 導入療法試験及び M14-033 維持療法試験の副次評価項目及び追加評価項目を表 2.5.4-1 に示す。

表 2.5.4-1.　　成人 副次評価項目及び追加評価項目の一覧

評価項目
順位付き副次評価項目
M14-033 導入療法試験
1. 投与 8 週時に内視鏡検査で改善（内視鏡所見サブスコアが 0 又は 1）が認められた被験者の割合
2. 投与 8 週時に便中カルプロテクチン値が 150 mg/kg 未満となった被験者の割合
3. 投与 8 週時に炎症性腸疾患質問票（以下「IBDQ」）の改善（ベースラインと比較して IBDQ スコアの 16 以上の増加）が認められた被験者の割合
4. 投与 8 週時に FMS により改善例となった被験者の割合
5. 投与 8 週時に内視鏡所見サブスコアが 0 ポイントになった被験者の割合
6. 投与 8 週時に IBDQ 腸症状ドメインの改善（ベースラインと比較して IBDQ 腸症状ドメインスコアの 6 以上の増加）が認められた被験者の割合
7. 投与 8 週時に IBDQ 疲労尺度の改善（ベースラインと比較して IBDQ 疲労尺度スコアの 1 以上の増加）が認められた被験者の割合
M14-033 維持療法試験
1. 投与 8 週時に FMS により改善例となり，かつ投与 52 週時に内視鏡検査で改善（内視鏡所見サブスコアが 0 又は 1）が認められた被験者の割合
2. ベースラインで副腎皮質ステロイドを投与しており，投与 8 週時に FMS により改善例となり，かつ投与 52 週時に副腎皮質ステロイドを 90 日間以上離脱できた被験者の割合
3. ベースラインで副腎皮質ステロイドを投与しており，投与 8 週時に FMS により改善例となり，かつ投与 52 週時に副腎皮質ステロイドを 90 日間以上離脱でき，更に FMS により寛解を達成した被験者の割合
4. 投与 8 週時，投与 52 週時にいずれも FMS により寛解例となった被験者の割合
5. 投与 8 週時に FMS により寛解例となり，かつ投与 52 週時に内視鏡検査で改善（内視鏡所見サブスコアが 0 又は 1）が認められた被験者の割合
6. 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 8 週時に FMS により寛解例となり，かつ投与 52 週時に副腎皮質ステロイドを 90 日間以上離脱できた被験者の割合
7. 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 8 週時に FMS により寛解例となり，かつ投与 52 週時に副腎皮質ステロイドを 90 日間以上離脱でき，更に FMS により寛解を達成した被験者の割合
8. 投与 8 週時に FMS により改善例となり，かつ投与 52 週時に IBDQ により改善（ベースラインと比較して IBDQ スコアの 16 以上の増加）が認められた被験者の割合
9. 投与 8 週時に FMS により非改善例であった被験者のうち，投与 52 週時に FMS により寛解を達成した被験者の割合

表 2.5.4-1. 成人 副次評価項目及び追加評価項目の一覧（続き）

評価項目
10. 投与 8 週時に FMS により非寛解例であった被験者のうち，投与 52 週時に FMS により寛解を達成した被験者の割合
11. 投与 8 週時に FMS により改善例となり，かつ投与 52 週時に内視鏡所見サブスコアが 0 ポイントになった被験者の割合
12. 投与 8 週時に FMS により寛解例となり，かつ投与 52 週時に内視鏡所見サブスコアが 0 ポイントになった被験者の割合
13. 投与 8 週時に FMS により改善例となり，かつ投与 52 週時に IBDQ 腸症状ドメインの改善（ベースラインと比較して IBDQ 腸症状ドメインスコアの 6 以上の増加）が認められた被験者の割合
14. 投与 8 週時に FMS により改善例となり，かつ投与 52 週時に IBDQ 疲労尺度の改善（ベースラインと比較して IBDQ 疲労尺度スコアの 1 以上の増加）が認められた被験者の割合

追加評価項目

M14-033 導入療法試験
● 導入療法試験期間中の血清中アダリムマブ濃度と有効性との関連性の評価
● 投与 0 週時から投与 8 週時までの原因を問わない入院及び手術，又は UC に関連する入院及び手術の頻度
● 投与 8 週時の組織学的スコアのベースラインからの変化
● 投与 8 週時に Adapted Mayo スコアにより寛解（寛解の定義：Adapted Mayo スコアが 2 以下で，排便回数サブスコアが 1 以下，直腸出血サブスコアが 0，内視鏡的サブスコアが 1 以下）を達成した被験者の割合
● 投与 8 週時に医師による総合評価（以下「PGA」）サブスコアを除いた FMS が 2 ポイント以下で，かついずれのサブスコアも 1 を超えない被験者の割合
● 投与 8 週時の組織学的サブスコアと内視鏡検査での改善との関連性
● 投与 8 週時の組織学的スコアと内視鏡所見サブスコアが 0 ポイントとの関連性

表 2.5.4-1. 成人 副次評価項目及び追加評価項目の一覧（続き）

評価項目
M14-033 維持療法試験
● 維持療法試験期間中の血清中アダリムマブ濃度と有効性（投与 8 週時の改善の有無別）との関連性の評価
● 投与 8 週時に FMS により改善例となり，かつ投与 52 週時に改善を達成した被験者の割合
● 投与 8 週時に FMS により非改善例となり，かつ投与 52 週時に改善を達成した被験者の割合
● 投与 8 週時に FMS により非改善例となり，かつ投与 52 週時に内視鏡検査で改善が認められた被験者の割合
● 投与 8 週時から投与 52 週時までの原因を問わない入院及び手術，又は UC に関連する入院及び手術の頻度
● 投与 52 週時の組織学的スコアのベースラインからの変化
● 投与 8 週時に Adapted Mayo スコアにより改善例（ベースラインからの Adapted Mayo スコアの減少が 2 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）となり，かつ投与 52 週時に Adapted Mayo スコアにより寛解を達成した被験者の割合
● 投与 8 週時に FMS により改善例となり，かつ投与 52 週時に PGA サブスコアを除いた FMS が 2 ポイント以下で，かついずれのサブスコアも 1 を超えない被験者の割合
● 投与 52 週時の組織学的スコアと内視鏡検査での改善（内視鏡所見サブスコアが 0 又は 1）との関連性
● 投与 52 週時の組織学的サブスコアと内視鏡所見サブスコアが 0 との関連性
● 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 8 週時に FMS により改善例となり，かつ投与 52 週時に副腎皮質ステロイドを 180 日間以上離脱し，かつ FMS により寛解できた被験者の割合

表 2.5.4-1. 成人 副次評価項目及び追加評価項目の一覧（続き）

評価項目
M14-033 導入療法試験及び M14-033 維持療法試験共通
● 安全性，薬物動態及び有効性に対して免疫原性の与える影響の評価
● 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，治験期間中に副腎皮質ステロイドから離脱できた被験者の割合
● 寛解が消失した時点の血清中アダリムマブ濃度及び免疫原性の評価
● 治験期間中に部分的 Mayo スコア（以下「PMS」）により寛解（PMS が 2 以下で，かついずれのサブスコアも 1 を超えない）を達成した被験者の割合
● 治験期間中に PMS により改善（ベースラインからの PMS の減少が 2 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）を達成した被験者の割合
● 治験期間中の高感度 C 反応性たん白（以下「CRP」）のベースラインからの推移
● 治験期間中の副腎皮質ステロイドの投与量のベースラインからの変化
● 治験期間中の IBDQ スコアのベースラインからの変化
● 治験期間中の FMS，PMS，Mayo サブスコアのベースラインからの変化
● 臨床検査値，栄養学的測定値（例えば，ヘモグロビン，ヘマトクリット，アルブミン，総たん白濃度，体重など）のベースラインからの変化
● 被験者から報告された排便回数のベースラインからの変化（絶対値）
● 治験期間中の仕事の生産性及び活動障害に関する質問票（QOL 測定尺度）（以下「WPAI」）スコアのベースラインからの変化
● 治験期間中の SF-36 スコアのベースラインからの変化
● 治験期間中の便中カルプロテクチン値のベースラインからの変化
● PMS による寛解達成までの期間
● PMS による改善達成までの時間
● 効果消失までの時間及び効果消失に関係する因子
● 治験期間中の腸管外合併症の有無の変化

2.5.4.2.2 成人 統計解析

2.5.4.2.2.1 成人 解析対象集団

M14-033 試験は，日本以外の他国で登録された被験者を対象とする主試験と日本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，主試験のデータに基づいた解析，日本サブ試験のデータ（日本人被験者集団データ，及び主試験と日本サブ試験の被験者からなる統合集団データ）に基づいた解析を実施した。各試験で用いられた解析対象集団のうち，「2.5.4.1.1 成人潰瘍性大腸炎」の項で示したものは以下のとおりである。

導入療法試験

- 主試験
  - Intent-To-Treat（以下「ITT」）集団（852 例）
    導入療法試験のベースライン時に無作為割付けを行った日本以外のすべての被験者を含むものとした。ITT 集団は，割付けられた投与群に従って解析した。導入療法試験の 8 週時の有効性解析には，ITT 集団を主な解析対象集団とした。なお，有効性の解析から除外された無作為割付けされた被験者はいなかった。
- 日本サブ試験
  - 統合 ITT（以下「I-ITT」）集団（952 例）
    導入療法試験のベースライン時に無作為割付けを行ったすべての被験者（日本人被験者を含む）を含むものとした。I-ITT 集団は，割付けられた投与群に従って解析した。導入療法試験の 8 週時の有効性解析には，I-ITT 集団を主な解析対象集団とした。なお，有効性の解析から除外された無作為割付けされた被験者はいなかった。
  - 日本人 ITT（以下「J-ITT」）集団（100 例）
    日本の医療機関でベースライン時に無作為割付けを行ったすべての被験者を含むものとした。J-ITT 集団は割付けられた投与群に従って解析した。導入療法試験の 8 週時の有効性解析には，J-ITT 集団を主な解析対象集団とした。J-ITT 集団は主試験での被験者集団とは別に日本人被験者での有効性の解析に用いた。なお，有効性の解析から除外された無作為割付けされた被験者はいなかった。

維持療法試験

- 主試験
  - ITT 集団（757 例）
    維持療法試験に移行するため投与 8 週時に再度無作為割付けを行った日本以外のすべての被験者を含むものとした。ITT 集団は割付けられた投与群に従って解析した。
  - ITT-レスポンダー（以下「RP」）集団（371 例）
    ITT 集団のうち，中央判定での内視鏡所見サブスコアを使用した投与 8 週時の FMS による改善例を含むものとした。ITT-RP 集団は，維持療法試験における有効性解析の主要な解析対象集団とした。

・ 安全性解析対象集団（757 例）
維持療法試験で治験薬を投与した日本以外のすべての被験者を含むものとした。安全性解析対象集団は，実際に行われた治療群に従って解析した。

- 日本サブ試験
  - ・ I-ITT 集団（846 例）
維持療法試験に移行するため投与 8 週時に再度無作為割付けを行ったすべての被験者（日本人被験者を含む）を含むものとした。I-ITT 集団は割付けられた投与群に従って解析した。
  - ・ J-ITT 集団（89 例）
維持療法試験に移行するため投与 8 週時に日本の医療機関で無作為割付けを行ったすべての被験者を含むものとした。J-ITT 集団は割付けられた投与群に従って解析した。
  - ・ I-ITT-RP 集団（412 例）
I-ITT 集団のうち，中央判定での内視鏡所見サブスコアを使用した投与 8 週時の FMS による改善例を含むものとした。I-ITT-RP 集団は，維持療法試験における有効性解析の主要な解析対象集団とした。
  - ・ J-ITT-RP 集団（41 例）
J-ITT 集団のうち中央判定での内視鏡所見サブスコアを使用した投与 8 週時の FMS による改善例を含むものとした。J-ITT-RP 集団は，維持療法試験における有効性解析の主要な解析対象集団とした。
  - ・ 統合安全性解析対象集団（846 例）
維持療法試験で治験薬を投与したすべての被験者（日本人被験者を含む）を含むものとした。
  - ・ 日本人安全性解析対象集団（89 例）
維持療法試験で治験薬を投与したすべての日本人被験者を含むものとした。

2.5.4.2.2.2 成人 統計解析方法

M14-033 試験の統計解析手法の詳細は統計解析計画書に記載した。

主試験の導入療法試験における有効性の主要評価項目の解析は，ITT 集団における高用量（Higher Induction Dose）での導入療法群と標準用量（Standard Induction Dose）での導入療法群の比較とした。両群の投与 8 週時に寛解を達成した被験者の割合の差を，インフリキシマブでの治療歴，及びベースラインでの副腎皮質ステロイドの投与の有無で調整し，Cochran-Mantel-Haenszel（以下「CMH」）検定で両群の差の両側 95%信頼区間を算出した。また，オッズ比の均一性も Breslow-Day 検定で検討した。投与 8 週時の主要評価項目の結果が欠測の場合は，非寛解例（非改善例）として取扱う手法（Non-Responder Imputation，以下「NRI」）で補完した。投与 8 週時の FMS が欠測の場合は，投与 8 週時の非改善例として取扱った。

主試験の維持療法試験における有効性の主要評価項目の解析は，ITT 集団における隔週投与群と週 1 回投与群での FMS により投与 8 週時に改善を達成した被験者のうち，投与 52 週時に寛解を達成した被験者の割合における投与群の差を，導入療法試験で割付けられていた群，及び

投与 8 週時の FMS による寛解状態で調整し，CMH 検定で両群の差の両側 95%信頼区間を算出した。また，オッズ比の均一性も Breslow-Day 検定で検討した。投与 52 週時の主要評価項目の結果が欠測の場合は NRI で補完した。

日本サブ試験における有効性の主要評価項目の解析は，導入療法試験では I-ITT 集団及び J-ITT 集団，維持療法試験では I-ITT 集団及び J-ITT 集団を対象に，主試験と同様に行った。

副次評価項目は，臨床的な重要性で段階的に順位付けした副次評価項目と，その他のすべての副次評価項目で構成した。順位付けした副次評価項目では，統計学的有意性は順位付けの順番に従って有意水準が 0.05 を上回る項目まで有意水準 0.05（両側）で検討した。先行する順位の評価項目で有意水準 0.05 を達成できなかった場合，以降の両群間の有意性は検討しないこととした。

2.5.4.3 小児 有効性の評価方法

2.5.4.3.1 小児 評価項目

M11-290 試験及び M10-870 試験の有効性の評価項目を表 2.5.4-2 に示す。

M11-290 試験の主要評価項目は 2 項目（Co-primary efficacy endpoints）であり，①投与 8 週時に部分的 Mayo スコア（以下「PMS」）により寛解（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，及び②投与 8 週時に PMS により改善し，かつ投与 52 週時に FMS により寛解（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とした。

表 2.5.4-2.　　小児 評価項目の一覧

評価項目
主要評価項目（M11-290 試験）（Co-primary efficacy endpoints）
1. 投与 8 週時に PMS により寛解（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 により改善（PMS がベースラインから 2 ポイント以上かつ 30%以上減少）し，かつ投与 52 週時に FMS により寛解（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
副次評価項目（M11-290 試験）
順位付き副次評価項目
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で粘膜治癒（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
評価項目（M10-870 試験）
● 治験期間中に PMS により寛解（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 ● 治験期間中に PMS により改善（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 ● 治験期間中に Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index（以下「PUCAI」）により寛解（10 ポイント未満）を達成した被験者の割合 ● 治験期間中に PUCAI により改善（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

2.5.4.3.2　　小児 統計解析

2.5.4.3.2.1　　小児 解析対象集団

M11-290 試験

M11-290 試験は，日本以外の他国で登録された被験者を対象とする主試験と日本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る。主試験の主解析対象集団は，日本以外で登録された被験者集団であり，日本サブ試験の主解析対象集団は，日本以外で登録された被験者と日本で登録された被験者を合わせた統合集団である。本試験では，主試験データに基づいた解析，統合集団データに基づいた解析及び，日本人集団に基づく解析を実施した（2.7.3.1.4 小児項参照）。

主試験において，以下の解析対象集団を用いた。

- ITT 集団
  導入療法期に治験薬の投与を 1 回以上受けた日本以外のすべての被験者とした。
- ITT-E 集団
  ITT 集団の部分集団であり，導入療法期に非盲検下でアダリムマブの高用量を投与された被験者は除外した。
  ITT-E 集団は，導入療法期における有効性解析の主要な解析対象集団とした。
- Modified ITT（以下「mITT」）集団
  投与 8 週時に PMS による改善が認められ，かつ投与 8 週時に無作為割付けされ，維持療法期に治験薬の投与を 1 回以上受けた日本以外のすべての被験者とした。
  mITT 集団は，無作為割付けされた投与群に従って解析した。
- mITT-E 集団
  mITT 集団の部分集団であり，維持療法期にプラセボを投与された被験者は除外した。
  mITT-E 集団は，維持療法期における有効性解析の主要な解析対象集団とした。

日本サブ試験において，以下の解析対象集団を用いた。

- 統合 ITT 集団
  導入療法期に治験薬の投与を 1 回以上受けた日本及び日本以外のすべての被験者とした。
- 統合 ITT-E 集団
  統合 ITT 集団の部分集団であり，導入療法期に非盲検下でアダリムマブの高用量を投与された被験者は除外した。
  統合 ITT-E 集団は，導入療法期における有効性解析の主要な解析対象集団とした。
- 統合 mITT 集団
  投与 8 週時に PMS の改善が認められ，かつ投与 8 週時に無作為割付けされ，維持療法期に治験薬の投与を 1 回以上受けた日本及び日本以外のすべての被験者とした。
  統合 mITT 集団は，無作為割付けされた投与群に従って解析した。
- 統合 mITT-E 集団
  統合 mITT 集団の部分集団であり，維持療法期にプラセボを投与された被験者は除外した。
  統合 mITT-E 集団は，維持療法期における有効性解析の主要な解析対象集団とした。

統合集団データに基づいた解析とは別に，以下の日本人被験者集団での解析も実施した。

- 日本人 ITT 集団
  導入療法期に治験薬の投与を 1 回以上受けた日本において登録されたすべての被験者とした。
- 日本人 ITT-E 集団
  日本人 ITT 集団の部分集団であり，導入療法期に非盲検下でアダリムマブの高用量を投与された被験者は除外した。
- 日本人 mITT 集団
  日本において投与 8 週時に PMS の改善が認められ，かつ投与 8 週時に無作為割付けされ，維持療法期に治験薬の投与を 1 回以上受けた日本人被験者とした。
  日本人 mITT 集団は，無作為割付けされた投与群に従って解析した。

- 日本人 mITT-E 集団
  日本人 mITT 集団の部分集団であり，維持療法期にプラセボを投与された被験者は除外した。

M10-870 試験

M10-870 試験の主試験では，Full analysis set（以下「FAS」）集団（M10-870 試験において治験薬を 1 回以上受けた日本以外のすべての被験者）を解析対象集団とした。

日本サブ試験では，日本人の症例数が少なかったため統合集団を使用した。統合 FAS 集団は，M10-870 試験において治験薬を 1 回以上受けた日本及び日本以外のすべての被験者を解析対象集団とした。

2.5.4.3.2.2 小児 統計解析方法

M11-290 試験及び M10-870 試験の統計解析手法の詳細は，各試験の統計解析計画書に記載した。

M11-290 試験

M11-290 主試験の有効性について，投与 8 週時の主要評価項目では ITT-E 集団及び投与 52 週時の評価項目では mITT 集団を解析対象とした。

M11-290 日本サブ試験の有効性について，投与 8 週時の主要評価項目では統合 ITT-E 集団及び日本人 ITT-E 集団，投与 52 週時の評価項目では統合 mITT 集団及び日本人 mITT 集団を解析対象とした。

なお，各評価項目の解析は以下の投与群ごとに行った（2.5.1.4 項の試験デザインを参照）。

- 導入療法期
  - 導入療法期高用量 （以下「I-HD」）群
  - 導入療法期標準用量 （以下「I-SD」）群
  - 導入療法期非盲検高用量（以下「I-HD-OL」）群
- 維持療法期
  - 維持療法期標準用量 （以下「M-SD」）群
  - 維持療法期高用量 （以下「M-HD」）群
  - 維持療法期プラセボ （以下「M-PL」）群

分類変数の評価項目の欠測値に対しては，欠測値を「無効例」としてデータ補完する統計手法（以下「NRI」）を用いた。導入療法期を完了しなかった被験者，又は維持療法期に救済治療を受けた被験者は，その時点以降から「無効例」として取扱った。連続的な有効性評価項目には，欠測値を直前の評価又は測定値でデータ補完する統計手法（以下「LOCF」）解析及び観察値（以下「OC」）解析を用いた。

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。多重検定手順は，内部プラセボ群の被験者を除き，投与 8 週時の評価項目では統合 ITT-E 集団を，また，投与 52 週時の評価項目は統合 mITT 集団を対象に実施した。アダリムマブ用量群は，全体の有意水準を 5%に制御するために多重検定手順を用いて外部プラセボに対して検定した。検定は 1 標本カイ二乗検定を用いた。主要評価項目におけるアダリムマブ標準用量群及び高用量群の併合群の外部プラセボに対する検定から開始し，次に各用量群の外部プラセボに対する検定を個別に実施した（図 2.7.3-7）。

主要評価項目及び順位付け副次評価項目のための頑健な外部プラセボを設定するために，従来の治療が奏効しなかった中等症から重症の小児 UC 患者を対象としたプラセボ対照臨床試験について，文献検索を実施し，主要評価項目及び順位付け副次評価項目に関して想定した外部プラセボの有効率を算出した（表 2.7.3-1）。M11-290 試験の各投与群での有効性を外部プラセボと比較した。

M10-870 試験

M10-870 試験の要約統計量は，各来院日ごとに LOCF 及び OC により集計した。被験者のベースライン後の最終測定値（例として，M11-290 試験の 52 週後の値）を最終来院時の値として用いた。

2.5.4.4 成人 有効性の成績

2.5.4.4.1 成人 主要評価項目

2.5.4.4.1.1 M14-033 導入療法試験：投与 8 週時に FMS により寛解を達成した被験者の割合

主試験において，主要評価項目である投与 8 週時に FMS により寛解を達成した被験者の割合（NRI）は，標準用量群と高用量群との間に統計学的な有意差は認められなかった（表 2.5.4-3）。

表 2.5.4-3. 投与 8 週時に FMS により寛解を達成した被験者の割合（NRI）（ITT 集団，M14-033 主試験の導入療法試験）

Subject with clinical remission per full Mayo Score at Week 8	n (%)	Adjusted risk difference[a,b]	95% confidence interval[b]	*P* value[b]
Standard Induction Dose (N = 340)	37 (10.9)	2.6	(–1.9, 7.1)	0.265
Higher Induction Dose (N = 512)	68 (13.3)			

FMS = full Mayo score; NRI = non-responder imputation; ITT = intent-to-treat

a. Risk difference = (adalimumab higher induction dose - adalimumab standard induction dose).

b. Adjusted risk difference, 95% confidence interval for the difference in the proportions between the dosing regimens and P value were calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test adjusted for previous infliximab use and Baseline corticosteroid use.

Note: Clinical remission was defined as Full Mayo Score ≤ 2 with no subscore > 1. Endoscopy was scored via a central reading protocol.

Cross reference: M14-033 Induction Main-study Final CSR Table 14.2 1.1

日本サブ試験において，主要評価項目である投与 8 週時に FMS により寛解を達成した被験者の割合（NRI）は，I-ITT 集団及び J-ITT 集団での標準用量群と高用量群との間に統計学的な有意差は認められなかった（表 2.7.3.6-27）。

2.5.4.4.1.2 M14-033 維持療法試験：投与 8 週時 FMS 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

主試験において，投与 8 週時に改善例となり，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（NRI）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ものの，両群間に統計学的な有意差は認められなかった（表 2.5.4-4）。

表 2.5.4-4. 投与 8 週時 FMS 改善例となり投与 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 主試験の維持療法試験）

	n (%)	Adjusted risk difference[a,b]	95% confidence interval[b]	*P* value[b]
Adalimumab 40 mg EOW (N = 145)	42 (29.0)	9.9	(-0.8, 20.6)	0.069
Adalimumab 40 mg EW (N = 152)	60 (39.5)			

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 higher induction dose - adalimumab standard induction dose).

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 Main-study Final CSR Table 14.2 1.1

日本サブ試験の I-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 FMS により寛解を達成した被験者の割合（NRI）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（表 2.5.4-5）。

J-ITT-RP 集団において，投与 8 週時に改善例となり，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（NRI）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ものの，両群間に統計学的な有意差は認められなかった（表 2.5.4-5）。

表 2.5.4-5. 投与 8 週時 FMS 改善例となり投与 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 higher induction dose - adalimumab standard induction dose).

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 Sub-study Final CSR Table 14.2_1.1_J

維持療法試験の主要評価項目である 8 週時に FMS により改善を達成した被験者のうち 52 週時に FMS により寛解を達成した被験者の割合について，主試験（ITT-RP 集団）では 40 mg 隔週投与群と 40 mg 週 1 回投与群の間に統計学的な有意差が認められなかったが，日本サブ試験（I-ITT-RP 集団）では有意差が認められた。

主試験（ITT-RP 集団）と日本サブ試験（I-ITT-RP 集団）での統計学的な有意差の違いを解釈するため，主試験の有効性の評価に影響を及ぼした可能性のある共変量について感度分析を実施した（2.7.3.3.2.1.3 成人項）。維持療法試験の主要評価項目の解析では，無作為化の層別因子（導入療法期の用量と 8 週時の寛解状態）に人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を共変量として調整した CMH 検定を実施した。「UC の罹患期間（中央値：4.65 年以下，4.65 年を超える）」を共変量として感度分析を行ったところ，40 mg 隔週投与群と 40 mg 週 1 回投与群との差が統計学的に有意となったことから，UC の罹患期間が高用量投与の有効性の評価に影響を与えた可能性が示唆された。更に，主試験において，40 mg 隔週投与群と 40 mg 週 1 回投与群の間で，UC の罹患期間において不均衡がないか確認したところ，中央値（4.65 年）超の被験者数と中央値以下の被験者数の比［中央値超 / 中央値以下）に不均衡が認められた［40 mg 隔週投与群：1.2（78 例/67 例），40 mg 週 1 回投与群：0.9（72 例/80 例）］。

感度分析の結果，主試験において「UC の罹患期間（中央値：4.65 年以下，4.65 年を超える）」を共変量に加えた場合，40 mg 隔週投与群と 40 mg 週 1 回投与群との差が統計学的に有意となり，UC の罹患期間が 40 mg 週 1 回投与群の有効性の評価に影響を与えた可能性が示唆された。

以上より，M14-033 主試験の維持療法試験では，共変量である UC の罹患期間に不均衡が生じたため，主要評価項目において 40 mg 隔週投与群と 40 mg 週 1 回投与群との間に統計学的な有

意差が認められなかったと考えられる。また，このような共変量の不均衡は，通常，選択除外基準で制御することが難しく，競合的に組み入れられることから回避することができない。そのため，主試験の結果はアダリムマブの高用量投与における有効性を否定するものではなく，日本サブ試験の統合集団の結果と同様に有効性が示されていると考えられた。

2.5.4.4.2 成人 副次評価項目

2.5.4.4.2.1 M14-033 導入療法試験

主試験の順位付け副次評価項目について，参考までに事前に設定した固定順序による多重検定手順に従い検定した。いずれの項目でも高用量群の方が標準用量群よりも数値的に高かった。（表 2.7.3-19）。

日本サブ試験（I-ITT 集団，J-ITT 集団）の順位付け副次評価項目について，主試験と同様，参考までに事前に設定した固定順序による多重検定手順に従い検定した。I-ITT 集団においては，いずれの項目でも高用量群の方が標準用量群よりも数値的に高かった。

2.5.4.4.2.2 M14-033 維持療法試験

主試験の主要評価項目で統計学的な有意差が認められなかったため，主試験の順位付け副次評価項目（NRI）については参考情報であるが，いずれの項目でも 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（表 2.7.3-20）。

日本サブ試験の維持療法試験の I-ITT 集団の順位付け副次評価項目（NRI）について，主要評価項目の主解析で有意差を認めたため，事前に設定した固定順序による多重検定手順に従い検定を実施した。順位付け副次評価項目（NRI）の 1 番目で統計学的な有意差が得られなかったため，全ての順位付け副次評価項目（NRI）については参考情報であるが， I-ITT 集団ではいずれの項目でも 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（表 2.7.3-21）。

2.5.4.4.3 成人 部分集団別の有効性

導入療法試験

主試験では，層別因子であるインフリキシマブの使用経験の有無及び / 又はベースラインでの副腎皮質ステロイドの使用の有無を用いた部分集団解析でも，投与 8 週時に FMS により寛解を達成した被験者の割合は，標準用量群と高用量群との間に統計学的な有意差は認められなかった（2.7.3.3.3 成人項参照）。全体として，部分集団による解析結果は主解析と同様であった。高用量群における投与 8 週時に FMS により寛解を達成した被験者の割合は，ベースラインの全大腸炎の有無別では「あり」の部分集団，及びベースライン時点での罹患期間の中央値（4.49 年）未満 / 超別では「中央値超」の部分集団の方が数値的に高かった。

日本サブ試験では，I-ITT 集団及び J-ITT 集団での層別因子を用いた部分集団解析において，投与 8 週時に FMS により寛解を達成した被験者の割合は，標準用量群と高用量群との間に統計

学的な有意差が認められなかった。全体として，部分集団による解析結果は日本サブ試験の主解析と同様であった。

維持療法試験

主試験では，部分集団による解析結果は主解析と同様であった（2.7.3.3.3 成人項参照）。
日本サブ試験において，統合集団の部分集団による解析結果は主解析と同様であった。日本人被験者集団では部分集団の被験者数が少なかったため，結論を出すことができなかった。

2.5.4.5 小児 有効性の成績

2.5.4.5.1 小児 主要評価項目（M11-290 試験）

1. 投与 8 週時に PMS により寛解を達成した被験者の割合

主試験において，主要評価項目である投与 8 週時に PMS により寛解を達成した被験者の割合は，I-HD 群が 59.6%，I-SD 群が 43.3%であった。外部プラセボとの比較では I-HD 群と I-SD 群の併合群（以下，「併合群（I-HD 群と I-SD 群）」）（53.2%）及び I-HD 群の方が統計学的に有意に高かった（表 2.5.4-6）。投与 8 週時に PMS により寛解を達成した被験者の割合は，I-HD-OL 群（11 例/16 例，68.8%）でも高かった（表 2.7.3.6-85）。

表 2.5.4-6. 投与 8 週時に PMS により寛解を達成した被験者の割合（NRI）（ITT-E 集団，M11-290 試験の主試験）（中間 CSR）

Treatment Groups	n/N (%)	95% CI[a]	P Value[b]
I-HD + I-SD	41/77 (53.2)	(41.52, 64.71)	< 0.001[c]
I-HD	28/47 (59.6)	(44.27, 73.63)	< 0.001[c]
I-SD	13/30 (43.3)	(25.46, 62.57)	0.001

PMS = partial Mayo score; ITT = intent-to-treat; NRI = non-responder imputation; CI = confidence interval; I-HD = induction high dose group; I-SD = induction standard dose group

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.

Note: First co-primary endpoint = the proportion of subjects who achieved clinical remission at Week 8 as measured by PMS (defined as ≤ 2 and no individual subscore > 1).
External placebo rate for statistical comparison = 19.83% (upper limit of 95% CI).

Cross reference: M11-290 Main-study CSR Interim Table 14.2 1.1.1, Figure 14.2 7

日本サブ試験の統合 ITT-E 集団において，主要評価項目である投与 8 週時に PMS により寛解を達成した被験者の割合は，I-HD 群が 58.8%，I-SD 群が 40.6%であった。外部プラセボとの比較では併合群（I-HD 群と I-SD 群）（51.8%）及び I-HD 群で外部プラセボより統計学的に有意

に高かった（表 2.5.4-7）。投与 8 週時に PMS により寛解を達成した被験者の割合は，I-HD-OL 群（11 例/17 例，64.7%）でも高かった（表 2.7.3.6-40）。

日本人 ITT-E 集団でも統合 ITT-E 集団と同様の結果であった。投与 8 週時に PMS により寛解を達成した被験者の割合は，併合群（I-HD 群と I-SD 群）及び I-HD 群で外部プラセボより数値的に高かった。

なお，M11-290 試験の日本人最後の 8 例目被験者を含めた最終解析では，I-HD-OL 群に登録され M-HD 群に再割付された日本人 1 例が解析に追加され，投与 8 週時に PMS により寛解を達成した被験者の割合は，統合 ITT 集団の I-HD-OL 群で 66.7%であった（12 例/18 例，表 2.7.3.6-125）。また，日本人 ITT 集団において，I-HD-OL 群の 2 例中 1 例が投与 8 週時に PMS により寛解を達成した（表 2.7.3.6-126）。

表 2.5.4-7. 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

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

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).

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

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

主試験において，主要評価項目である投与 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，M-HD 群が 45.2%，M-SD 群が 29.0%であった。外部プラセボとの比較では M-HD 群と M-SD 群の併合群（以下，「併合群（M-HD 群と M-SD 群）」）（37.1%）及び M-HD 群の方が統計学的に有意に高かった（表 2.5.4-8）。M-PL 群では，投与 8

週時 PMS 改善例のうち，4 例/12 例（33.3%）が投与 52 週時に FMS により寛解を達成した（表 2.7.3.6-86）。

表 2.5.4-8. 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）（mITT-E 集団，M11-290 試験の主試験）（中間 CSR）

Treatment Group	n/N (%)	95% CI[a]	P Value[b]
M-HD + M-SD	23/62 (37.1)	(25.16, 50.31)	< 0.001[c]
M-HD	14/31 (45.2)	(27.32, 63.97)	< 0.001[c]
M-SD	9/31 (29.0)	(14.22, 48.04)	0.125

PMS = partial Mayo score; FMS = full Mayo score; NRI = non-responder imputation; mITT = modified intent-to-treat; CI = confidence interval; M-HD = maintenance high dose group; M-SD = maintenance standard dose group

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.

Note: Second co-primary endpoint = the proportion of subjects who responded at Week 8 per PMS and achieved clinical remission at Week 52 as measured by Mayo Score (defined as a Mayo Score ≤ 2 and no individual subscore > 1). External placebo rate for statistical comparison = 18.37% (upper limit of 95% CI).

Cross reference: M11-290 Main-study CSR Interim Table 14.2 1.1.2, Figure 14.2 7

日本サブ試験の統合 mITT-E 集団において，主要評価項目である投与 8 週時 PMS 改善例のうち，投与 52 週時に FMS による寛解を達成した被験者の割合は，M-HD 群が 44.1%，M-SD 群が 27.3%であった。外部プラセボとの比較では併合群（M-HD 群と M-SD 群）（35.8%）及び M-HD 群が外部プラセボより統計学的に有意に高かった（表 2.5.4-9）。

日本人 mITT-E 集団では，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，M-HD 群及び併合群（M-HD 群と M-SD 群）で外部プラセボより数値的に高かった（表 2.7.3.6-43）。

なお，M11-290 試験の日本人最後の 8 例目の被験者を含めた最終解析では，I-HD-OL 群で改善を達成し，その後 M-HD 群に再割付された日本人 1 例が解析に追加された。日本サブ試験の統合 mITT-E 集団において，主要評価項目である投与 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，M-HD 群が 42.9%（15 例/35 例），M-SD 群が 27.3%（9 例/33 例）であった。外部プラセボとの比較では併合群（M-HD 群と M-SD 群）（24 例/68 例，35.3%）及び M-HD 群の方が統計学的に有意に高かった。M-PL 群では，投与 8 週時 PMS 改善例のうち，4 例/12 例（33.3%）が投与 52 週時に FMS により寛解を達成した（表 2.7.3.6-127）。なお，最終解析で追加した 1 例は M-HD 群に再割付されており，M-PL 群及び M-SD 群の結果は中間解析と同じであった。

8 例目の被験者を追加した最終解析における日本人 mITT-E 集団では，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，M-HD 群が外部プラセボと比較して数値的に高かった（表 2.7.3.6-128）。

表 2.5.4-9. 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

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

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).

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

2.5.4.5.2 小児 順位付け副次評価項目（M11-290 試験）

1. 投与 8 週時の PMS 改善例のうち，投与 52 週時に FMS により改善を達成した被験者の割合

主試験では，投与 8 週時の PMS 改善例のうち，投与 52 週時に FMS により改善を達成した被験者の割合は，併合群（M-HD 群と M-SD 群）（64.5%），M-HD 群（67.7%），及び M-SD 群（61.3%）が外部プラセボと比較して統計学的に有意に高かった（表 2.7.3-13）。

日本サブ試験では，統合 mITT-E 集団において，投与 8 週時の PMS 改善例のうち，投与 52 週時に FMS により改善を達成した被験者の割合は，併合群（M-HD 群と M-SD 群）（62.7%），M-HD 群（67.6%），及び M-SD 群（57.6%）で外部プラセボより統計学的に有意に高かった（表 2.7.3-14）。日本人 mITT-E 集団では，M-HD 群の投与 8 週時の PMS 改善例のうち，3 例中 2 例が投与 52 週時に FMS により改善を達成した。投与 8 週時の PMS 改善例のうち，投与 52 週時に FMS により改善を達成した被験者の割合は，M-HD 群及び併合群（M-HD 群と M-SD 群）で外部プラセボより数値的に高かった（表 2.7.3.6-45）。

なお，M11-290 試験の日本人最後の 8 例目被験者を含めた最終解析では，I-HD-OL 群に登録され M-HD 群に再割付された日本人 1 例が解析に追加された。日本サブ試験では，統合 mITT-E

集団において，投与 8 週時の PMS 改善例のうち，投与 52 週時に FMS により改善を達成した被験者の割合は，併合群（M-HD 群と M-SD 群）（42 例/68 例，61.8%），M-HD 群（23 例/35 例，65.7%），及び M-SD 群（19 例/33 例，57.6%）が外部プラセボと比較して統計学的に有意に高かった。M-PL 群では，投与 8 週時の PMS 改善例のうち，12 例中 4 例（33.3%）が投与 52 週時に FMS により改善を達成した（表 2.7.3.6-129）。なお，最終解析で追加した 1 例は M-HD 群に再割付されており，M-PL 群及び M-SD 群の結果は中間解析と同じであった。

8 例目の被験者を追加した最終解析における日本人 mITT-E 集団では，M-HD 群の 4 例中 2 例が本エンドポイントを達成した。投与 8 週時の PMS 改善例のうち，投与 52 週時に FMS により改善を達成した被験者の割合は，M-HD 群及び併合群（M-HD 群と M-SD 群）が外部プラセボと比較して数値的に高かった（表 2.7.3.6-130）。

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で粘膜治癒が認められた被験者の割合

主試験では，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で粘膜治癒が認められた被験者の割合は，併合群（M-HD 群と M-SD 群）（45.2%），M-HD 群（51.6%）が外部プラセボと比較して統計学的に有意に高く，M-SD 群（38.7%）でも数値的に高かった（表 2.7.3-15）。

日本サブ試験では，統合 mITT-E 集団において，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で粘膜治癒が認められた被験者の割合は，併合群（M-HD 群と M-SD 群）（43.3%）及び M-HD 群（50.0%）で外部プラセボより統計学的に有意に高く，M-SD 群（36.4%）でも数値的に高かった（表 2.7.3-16）。日本人 mITT-E 集団では，M-HD 群の 3 例中 1 例が投与 8 週時に PMS により改善し，かつ投与 52 週時に Mayo 内視鏡所見サブスコアで粘膜治癒が認められており，外部プラセボよりも数値的に高かった（表 2.7.3.6-47）。

なお，M11-290 試験の日本人最後の 8 例目被験者を含めた最終解析では，I-HD-OL 群に登録され M-HD 群に再割付された日本人 1 例が解析に追加された。日本サブ試験では，統合 mITT-E 集団において，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で粘膜治癒が認められた被験者の割合は，併合群（M-HD 群と M-SD 群）（29/68 例，42.6%）及び M-HD 群（17 例/35 例，48.6%）が外部プラセボと比較して統計学的に有意に高く，M-SD 群（12 例/33 例，36.4%）でも数値的に高かった。M-PL 群では，投与 8 週時 PMS 改善例のうち，4 例/12 例（33.3%）が投与 52 週時に Mayo 内視鏡所見サブスコアで粘膜治癒が認められた（表 2.7.3.6-131）。なお，最終解析で追加した 1 例は M-HD 群に再割付されており，M-PL 群及び M-SD 群の結果は中間解析と同じであった。

8 例目の被験者を追加した最終解析における日本人 mITT-E 集団では，M-HD 群の 4 例中 1 例が本エンドポイントを達成し，外部プラセボよりも数値的に高かった（表 2.7.3.6-132）。

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

主試験では，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は，併合群（M-HD 群と M-SD 群）（44.2%）及び M-HD 群（45.5%）が外部プラセボと比較して統計学的に有意に高く，M-SD 群（42.9%）でも数値的に高かった（表 2.7.3-17）。

日本サブ試験では，統合 mITT-E 集団において，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は，外部プラセボよりも併合群（M-HD 群と M-SD 群）（44.4%）及び M-HD 群（45.8%）の方が統計学的に有意に高く，M-SD 群（42.9%）でも数値的に高かった（表 2.7.3-18）。日本人 mITT-E 集団では，M-HD 群の 3 例中 2 例が投与 8 週時に PMS により寛解を達成し，その内 1 例が投与 52 週時に FMS により寛解を達成しており，外部プラセボよりも数値的に高かった（表 2.7.3.6-49）。

なお，M11-290 試験の日本人最後の 8 例目被験者を含めた最終解析では，I-HD-OL 群に登録され M-HD 群に再割付された日本人 1 例が解析に追加された。日本サブ試験では，統合 mITT-E 集団において，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は，併合群（M-HD 群と M-SD 群）（20/46 例，43.5%）及び M-HD 群（11 例/25 例，44.0%）が外部プラセボと比較して統計学的に有意に高く，M-SD 群（9 例/21 例，42.9%）でも数値的に高かった。M-PL 群では，投与 8 週時の PMS 寛解例のうち，3 例/8 例（37.5%）が投与 52 週時に FMS により寛解を達成した（表 2.7.3.6-133）。なお，最終解析で追加した 1 例は M-HD 群に再割付されており，M-PL 群及び M-SD 群の結果は中間解析と同じであった。

8 例目の被験者を追加した最終解析における日本人 mITT-E 集団では，M-HD 群の 3 例中 1 例が本エンドポイントを達成しており，外部プラセボよりも数値的に高かった（表 2.7.3.6-134）。

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

主試験では，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は，外部プラセボよりも併合群（M-HD 群と M-SD 群）（31.0%），M-HD 群（31.3%），及び M-SD 群（30.8%）の方が数値的に高かった（表 2.7.3-19）。

日本サブ試験では，統合 mITT-E 集団において，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は，併合群（M-HD 群と M-SD 群）（31.3%），M-HD 群（35.3%），及び M-SD 群（26.7%）で外部プラセボより数値的に高かった（表 2.7.3-20）。日本人 mITT-E 集団では，M-HD 群の 1 例中 1 例がベースラインで副腎皮質ステロイドを投与し，投与 8 週時に PMS により改善し，その後，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ており，外部プラセボよりも数値的に高かった（表 2.7.3.6-51）。

なお，M11-290 試験の日本人最後の 8 例目被験者を含めた最終解析では，I-HD-OL 群に登録され M-HD 群に再割付された日本人 1 例が解析に追加された。最終解析の結果は中間解析の結果と同様であった（表 2.7.3.6-135，表 2.7.3.6-136）。

2.5.4.5.3 小児 評価項目（M10-870 試験）

M10-870 試験の主試験において，FMS により寛解を達成した被験者の割合（LOCF）は，本試験のベースラインが 54.5%（55 例中 30 例）であり，投与 96 週時が 46.2%（13 例中 6 例）であった（表 2.7.3-21）。M10-870 試験ではベースライン以降の内視鏡検査が任意であったことから，FMS の評価可能な被験者数が少なく，FMS の結果について結論付ける場合には注意が必要である。PMS により寛解を達成した被験者の割合（LOCF）は，ベースラインでは大部分の被験者が PMS により寛解を達成していた（表 2.7.3-23）。アダリムマブを投与された被験者では，投与 168 週時まで PMS の寛解が維持された。また，PUCAI により寛解を達成した被験者の割合（LOCF）は，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で PUCAI により寛解を達成しており，投与 168 週時まで高い寛解率が維持された（表 2.7.3-25）。

ベースラインでは，大部分の被験者が PMS，PUCAI により寛解又は改善を達成しており，それぞれの寛解又は改善が長期間（～168 週間）維持された（表 2.7.3-23，表 2.7.3-25，表 2.7.3-29，及び表 2.7.3-31）。また，投与 96 週時に FMS の評価がある被験者の 61.5%（8 例/13 例）が粘膜治癒を達成した（表 2.7.3.6-95）。IMPACT III 総スコア及び仕事の生産性及び活動障害に関する質問票（以下「WPAI」）総合作業障害スコアのベースラインからの変化はそれぞれ投与 24 週時及び 48 週時から認められたが，投与期間が進むにつれ，評価可能な被験者数が減少し，明確な結論を導くことはできなかった（表 2.7.3-33 及び表 2.7.3-34）。

日本サブ試験の統合集団では，FMS により寛解を達成した被験者の割合（OC）は，ベースラインが 52.5%（59 例中 31 例），投与 96 週時が 60.0%（10 例中 6 例）であった（表 2.7.3-22）。PMS により寛解を達成した被験者の割合（OC）は，ベースラインでは，大部分の被験者が PMS により寛解を達成していた（表 2.7.3-24）。アダリムマブを投与された被験者では，投与 144 週時まで PMS による寛解が維持された。また，PUCAI により寛解を達成した被験者の割合（OC）は，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で PUCAI による寛解を達成しており，投与 144 週時まで維持された（表 2.7.3-26）。

ベースラインでは，大部分の被験者が，PMS，PUCAI により寛解又は改善を達成しており，それぞれの寛解又は改善が長期間（～144 週間）維持された（表 2.7.3-24，表 2.7.3-26，表 2.7.3-30，及び表 2.7.3-32）。また，投与 96 週時に FMS の評価がある被験者の 70%（7 例/10 例）が粘膜治癒を達成した（表 2.7.3.6-59）。IMPACT III 総スコア及び WPAI 総合作業障害スコアのベースラインからの変化は全般的に減少する傾向が認められたが，投与期間が進むにつれ，評価可能な被験者数が減少し，明確な結論を導くことはできなかった（表 2.7.3-35 及び表 2.7.3-36）。

2.5.4.5.4 小児 日本人部分集団の有効性の比較

M11-290 試験では，統合集団［投与 8 週時：統合 ITT-E 集団 83 例，投与 52 週時：統合 mITT-E 集団 67 例（日本人最後の 8 例目被験者を含めた最終解析時は 68 例）］に対し日本人の被験者数は少なかったものの［投与 8 週時：日本人 ITT-E 集団 6 例，投与 52 週時：日本人 mITT-E 集団 5 例（日本人最後の 8 例目被験者を含めた最終解析時は 6 例）］，日本人部分集団の主要及び副次の有効性評価項目は統合集団とほぼ同様の結果であった（2.7.3.3.2.1.1 項及び 2.7.3.3.2.1.2 項）。日本人集団を含む統合集団では，主要及び順位付け副次評価項目の多重性を調整した検定手順の結果で有意差が認められた。統合集団と日本人部分集団について有効性の一貫性を示す結果であったと考えられた（2.7.3.3.2.1.3 項）。

2.5.4.5.5 小児 再燃後の有効性（再導入の有無別）

M11-290 試験の日本サブ試験の統合 RR 集団（維持療法期に疾患再燃により再度無作為化され，その後治験薬を投与された集団）において，8 週時に PMS で改善を達成した被験者のうち，投与 52 週時に FMS により臨床的改善を達成した被験者の割合を検討した。各部分集団の被験者数が少なく，結論付けるには注意が必要であるものの，再導入を行った被験者（2 例/7 例，28.6%）の方が，再導入を行わなかった被験者（2 例/11 例，18.2%）と比較して高かった（統合 RR 集団；M11-290 試験 中間 CSR Table 14.2 3 A）。

2.5.4.6 有効性のまとめ

2.5.4.6.1 成人潰瘍性大腸炎

UC 成人患者におけるアダリムマブの高用量での導入療法及び維持療法の有効性を，日本人を含む国際共同試験である第 III 相試験（M14-033 主試験及び日本サブ試験）を用いて評価した。M14-033 導入療法試験及び M14-033 維持療法試験では，主要評価項目として以下を設定した。

- 導入療法試験：投与 8 週時に FMS により寛解を達成した被験者の割合
- 維持療法試験：導入療法試験の投与 8 週時に改善例となり，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

M14-033 主試験の導入療法試験において，主要評価項目である投与 8 週時に FMS により寛解を達成した被験者の割合は，標準用量群と高用量群との間に統計学的な有意差は認められなかった。M14-033 主試験における維持療法試験では，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 FMS により寛解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ものの，両群間に統計学的な有意差は認められなかった。

UC 罹患期間を調整した CMH 検定で有意差が認められたため，共変量（UC 罹患期間）の両群間での不均衡が主要評価項目の評価に影響したと考えられた。このような共変量の不均衡は，通常，選択除外基準の設定で制御することが難しく，競合的に組入れられる以上，回避するこ

とは困難である。そのため，アダリムマブ高用量投与における有効性を否定するものではなく，その有効性は示されているという解釈が可能と考える。主試験の主要評価項目で統計学的な有意差が認められなかったため，主試験の順位付け副次評価項目の検定結果については参考情報であるが，いずれの項目でも 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。

M14-033 日本サブ試験の導入療法試験において，主要評価項目である投与 8 週時に FMS により寛解を達成した被験者の割合は，標準用量群と高用量群との間に統合 ITT 集団，J-ITT 集団とも統計学的な有意差は認められなかった。M14-033 日本サブ試験の維持療法試験において，主要評価項目である投与 8 週時に改善例となり，投与 52 週時に FMS により寛解を達成した被験者の割合は，I-ITT-RP 集団では 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く，J-ITT-RP 集団では統計学的に有意ではなかったが数値的に高かった。日本サブ試験の維持療法試験の I-ITT 集団の順位付け副次評価項目（NRI）について，主要評価項目の主解析で有意差を認めたため，事前に設定した固定順序による多重検定手順に従い検定を実施した。順位付け副次評価項目（NRI）の 1 番目で統計学的な有意差が得られなかったため，全ての順位付け副次評価項目（NRI）については参考情報であるが，I-ITT 集団ではいずれの項目でも 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。

M14-033 試験の維持療法試験において，アダリムマブの高用量投与は標準用量投与との比較において同様の有効性の傾向を認めており，すべての集団における一貫した有効性が確認された。また，導入療法試験において有意差は認められなかったものの，高用量投与は標準用量投与に比べ数値的に高く，すべての集団に同様の傾向が認められた。

以上の結果は，アダリムマブの成人 UC に対する維持療法における有効性を支持するものであった。

2.5.4.6.2 小児潰瘍性大腸炎

UC 小児患者におけるアダリムマブの有効性を，日本人を含む国際共同試験である第 III 相試験 1 試験（M11-290 主試験及び日本サブ試験）及び第 III 相長期投与試験 1 試験（M10-870 主試験及び日本サブ試験）の計 2 試験を用いて評価した。

M11-290 試験では主要評価項目として，以下 2 項目を設定した。

- 投与 8 週時に PMS により寛解を達成した被験者の割合
- 投与 8 週時に PMS により改善し，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

M11-290 試験の主試験（検証的解析の結果）において，有効性の主要評価項目の一つである投与 8 週時に PMS により寛解を達成した被験者の割合は，I-HD 群が 59.6%，I-SD 群が 43.3%であった。外部プラセボとの比較では併合群（I-HD 群と I-SD 群）（53.2%）及び I-HD 群の方が統計学的に有意に高かった。投与 8 週時に PMS により寛解を達成した被験者の割合は，I-HD-OL 群（11 例/16 例，68.8%）でも高かった。もう一つの主要評価項目である，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，M-HD 群が 45.2%，M-SD 群が 29.0%であった。外部プラセボとの比較では併合群（M-HD 群と M-SD 群）（37.1%）及び M-HD 群の方が統計学的に有意に高かった。M-PL 群では，投与 8 週時 PMS 改善例のうち，4 例/12 例（33.3%）が投与 52 週時に FMS により寛解を達成した。

M11-290 試験の日本サブ試験（検証的解析の結果）では，統合 ITT-E 集団において投与 8 週時に PMS により寛解を達成した被験者の割合は，I-HD 群が 58.8%，I-SD 群が 40.6%であった。外部プラセボとの比較では併合群（I-HD 群と I-SD 群）（51.8%）及び I-HD 群の方が統計学的に有意に高かった。日本人 ITT-E 集団でも統合 ITT-E 集団と同様の結果であり，投与 8 週時に PMS により寛解を達成した被験者の割合は，併合群（I-HD 群と I-SD 群）及び I-HD 群で外部プラセボよりも数値的に高かった。統合 mITT 集団において，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，M-HD 群が 44.1%，M-SD 群が 27.3%であった。外部プラセボとの比較では併合群（M-HD 群と M-SD 群）（35.8%）及び M-HD 群が外部プラセボと比較して統計学的に有意に高かった。日本人 mITT-E 集団でも統合 mITT-E 集団と同様であり，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，M-HD 群及び併合群（M-HD 群と M-SD 群）で外部プラセボより数値的に高かった。

また，M11-290 試験の長期継続試験である M10-870 試験の結果から，アダリムマブの小児 UC に対する有効性は長期間維持されることが示された。

主試験で認められた有効性について，統合集団及び日本人集団でも同様に認められており，各集団を通して一貫した有効性が確認された。

以上の結果は，アダリムマブの小児 UC に対する有効性を支持するものであった。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性の評価に用いた試験及び対象集団

2.5.5.1.1 成人潰瘍性大腸炎

潰瘍性大腸炎（以下「UC」）成人患者におけるアダリムマブ 80 mg 隔週投与による維持療法の安全性について，アダリムマブの高用量で導入療法及び維持療法における安全性を検討した日本人を含む国際共同第 III 相試験である M14-033 を評価試験とした。M14-033 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した主試験と，日本人被験者を対象とした日本サブ試験で構成される。また，M14-033 試験は導入療法試験及び維持療法試験の 2 試験で構成されており，M14-033 導入療法試験（主試験 中間治験総括報告書［以下「CSR」］，日本サブ試験 中間 CSR）及び M14-033 維持療法試験（主試験 中間 CSR，日本サブ試験 中間 CSR に基づき評価を行った。

M14-033 試験の試験デザインは 2.5.1.4.1 項に，試験対象集団の人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性は 2.7.3.3.1 成人に示した。

本項では，70 日後の追跡調査までに得られた安全性データの解析結果（導入療法試験の 70 日後の追跡調査終了日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，維持療法試験の 70 日後の追跡調査終了日：2019 年 11 月 11 日）を提示した。M14-033 試験（導入療法試験，維持療法試験）では，内視鏡検査時に採取していた組織を用いた組織学的評価を目的にした生体組織診断（以下「生検」）を実施し，その組織学的検査データが得られたことから（組織学的評価項目のみのデータベースロック日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），その生検結果を反映した最終 CSR を作成した。この組織学的評価は，追加評価項目であり探索的に実施したもので，組織採取後即時に実施されるものではなく，本評価は，有効性及び安全性の主たる評価項目とは別に治験終了後に実施した。なお，データエラーの判明により最終 CSR の修正版を作成し，追加提出した（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］）。

2.5.5.1.2 小児潰瘍性大腸炎

UC 小児患者におけるアダリムマブの安全性は，日本人を含む国際共同第 III 相試験（M11-290 主試験 中間 CSR，M11-290 日本サブ試験 中間 CSR，M11-290 主試験及び日本サブ試験 最終 CSR）及び国際共同長期投与試験（M10-870 主試験 中間 CSR，M10-870 日本サブ試験 中間 CSR）の計 2 試験（中間 CSR 4 報及び最終 CSR 1 報）を用いて評価した。なお，データエラーの判明により CSR それぞれについて修正版を作成し，追加提出した（M11-290 主試験 中間及び最終 CSR［5.3.5.1-5 項及び 5.3.5.1-7 項］，M11-290 日本サブ試験 中間及び最終 CSR［5.3.5.1-6 項及び 5.3.5.1-7 項］，及び 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］）。

M11-290 試験及び M10-870 試験の試験デザインは 2.5.1.4.2 項に，試験対象集団の人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性は 2.7.3.3.1 小児に示した。

本項では，特に断らない限り，カットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日：M11-290 主試験のすべての被験者が試験を完了又は中止した時点）までの安全性データの中間解析結果（検証的解析を実施しそれを反映した中間 CSR の結果）を提示した。ただし，M11-290 試験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については，すべての被験者が試験を完了又は中止した時点までの最終解析結果（探索的解析を実施しそれを反映した日本人最後の 8 例目被験者を含めた最終 CSR の結果）も補足的に提示した。

2.5.5.2 安全性の評価方法

2.5.5.2.1 成人潰瘍性大腸炎

安全性の評価には，有害事象，臨床検査値及びバイタルサインを用いた。発現した有害事象は，治験責任（分担）医師が，重症度，治験薬との因果関係及び重篤性を評価した。また，有害事象は治験薬の投与開始から最終投与日の 70 日後まで調査することとした。ただし，導入療法試験において，投与 8 週時に再無作為化された被験者については，治験薬の初回投与日から維持療法試験の初回投与日までとした。有害事象の治験薬との因果関係は，「関連あり（治験薬と有害事象の因果関係が示唆される証拠が存在する有害事象）」又は「関連なし（治験薬と有害事象の因果関係が示唆される証拠が存在しない有害事象）」のいずれかで評価された。また，死亡，生命を脅かすもの，入院又は入院期間の延長，先天性の異常，永続的又は顕著な障害 / 機能不全，重篤な転帰を防ぐために内科的，又は外科的処置を必要とする医学的に重要な事象であると判断されたものを重篤な有害事象とした。更に，腫瘍壊死因子（以下「TNF」）阻害剤の生物学的療法で同定されたリスク及び潜在的なリスクを特に注目すべき有害事象（以下「AESI」）として要約した。安全性の評価方法の詳細は 2.7.4.1.1.2 成人に記載した。

2.5.5.2.2 小児潰瘍性大腸炎

安全性の評価には，有害事象，臨床検査値及びバイタルサインを用いた。発現した有害事象は，治験責任（分担）医師が，重症度，治験薬との因果関係及び重篤性を評価した。また，有害事象は治験薬の投与開始から最終投与日の 70 日後まで調査することとした。ただし，M11-290 試験において，M10-870 試験に登録された被験者については，M11-290 試験の治験薬の初回投与日から最終投与日の 70 日後，又は M10-870 試験の治験薬の初回投与日前のいずれか早い方までとした。有害事象の治験薬との因果関係は，「関連あり（治験薬と有害事象の因果関係が示唆される証拠が存在する有害事象）」又は「関連なし（治験薬と有害事象の因果関係が示唆される証拠が存在しない有害事象）」のいずれかで評価された。また，死亡，生命を脅かすもの，入院又は入院期間の延長，先天性の異常，永続的又は顕著な障害 / 機能不全，重篤な転帰を防ぐために内科的，又は外科的処置を必要とする医学的に重要な事象であると判断されたものを重篤な有害事象とした。更に，TNF 阻害剤の生物学的療法で同定されたリスク及び潜在的なリスクを AESI として要約した。安全性の評価方法の詳細は 2.7.4.1.1.2 小児に記載した。

2.5.5.3 試験対象集団

2.5.5.3.1 成人潰瘍性大腸炎

M14-033 導入療法試験では，治験薬の投与を 1 回以上受けた日本以外のすべての被験者を，主試験安全性解析対象集団と定義した。また，導入療法試験で治験薬の投与を 1 回以上受けた日本及び日本以外のすべての被験者を，統合安全性解析対象集団と定義し，治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての日本の被験者を，日本人安全性解析対象集団と定義した。解析は実際に投与された治療に基づき行った。主試験安全性解析対象集団は 852 例，統合安全性解析対象集団は 952 例，日本人安全性解析対象集団は 100 例であった。

M14-033 維持療法試験では，治験薬の投与を 1 回以上受けた日本以外のすべての被験者を，主試験安全性解析対象集団と定義した。また，維持療法試験で治験薬の投与を 1 回以上受けた日本及び日本以外のすべての被験者を，統合安全性解析対象集団と定義し，治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての日本の被験者を，日本人安全性解析対象集団と定義した。解析は実際に投与された治療に基づき行った。主試験安全性解析対象集団は 757 例，統合安全性解析対象集団は 846 例，日本人安全性解析対象集団は 89 例であった。

2.5.5.3.2 小児潰瘍性大腸炎

M11-290 主試験では，治験薬の投与を 1 回以上受けた日本以外のすべての被験者を主試験安全性解析対象集団，M11-290 日本サブ試験では，治験薬の投与を 1 回以上受けた日本及び日本以外のすべての被験者を統合安全性解析対象集団，治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての日本の被験者を日本人安全性解析対象集団と定義し，安全性の解析に用いた。

本試験に 101 例（うち日本人 8 例）が登録されたが，カットオフ時点で，日本人 1 例は盲検下での投与を継続中であったため，安全性の中間解析の対象に含めていない。そのため，中間解析（検証的解析）での主試験安全性解析対象集団は 93 例，統合安全性解析対象集団は 100 例，日本人安全性解析対象集団は 7 例である。なお，日本人最後の 8 例目被験者を含めた最終解析（探索的解析）での主試験安全性解析対象集団は 93 例，統合安全性解析対象集団は 101 例，日本人安全性解析対象集団は 8 例である。

M10-870 主試験では，M10-870 試験で治験薬の投与を 1 回以上受けた日本以外のすべての被験者（55 例）を主試験 Full analysis set（以下「FAS」）集団，M10-870 日本サブ試験では，治験薬の投与を 1 回以上受けた日本及び日本以外のすべての被験者（59 例）を統合 FAS 集団と定義し，安全性の解析に用いた。なお，日本の被験者数（4 例）は少ないため，日本サブ試験では日本人集団のみでの評価は行わなかった。

2.5.5.4 曝露状況

2.5.5.4.1 成人潰瘍性大腸炎

M14-033 導入療法試験の主試験安全性解析対象集団（852 例）の治験薬の平均曝露期間は 56.2 日であり，内訳は標準用量群（340 例）が 58.0 日，高用量群（512 例）が 55.1 日であった（表 2.7.4.7-2 成人）。統合安全性解析対象集団（952 例）の導入療法試験での治験薬の平均曝露期間は 56.0 日であり，内訳は標準用量群（379 例）が 57.5 日，高用量群（573 例）が 55.0 日であった。また，日本人安全性解析対象集団（100 例）の導入療法試験での治験薬の平均曝露期間は 54.1 日であり，内訳は標準用量群（39 例）が 53.0 日，高用量群（61 例）が 54.8 日であった（表 2.7.4.7-3 成人）。

M14-033 維持療法試験の主試験安全性解析対象集団（757 例）の治験薬の平均曝露期間は 256.3 日であり，内訳は 40 mg 隔週投与群（302 例）が 249.5 日，40 mg 週 1 回投与群（304 例）が 263.1 日，薬物治療モニタリング（以下「TDM」）群（151 例）が 255.9 日であった（表 2.7.4.7-4 成人）。統合安全性解析対象集団（846 例）の維持療法試験での治験薬の平均曝露期間は 257.1 日であり，内訳は 40 mg 隔週投与群（345 例）が 251.5 日，40 mg 週 1 回投与群（350 例）が 263.1 日，TDM 群（151 例）が 255.9 日であった。また，日本人安全性解析対象集団（89 例）の維持療法試験での治験薬の平均曝露期間は 264.1 日であり，内訳は 40 mg 隔週投与群（43 例）が 265.2 日，40 mg 週 1 回投与群（46 例）が 263.1 日であった（表 2.7.4.7-5 成人）。

2.5.5.4.2 小児潰瘍性大腸炎

M11-290 試験の主試験安全性解析対象集団（93 例）の導入療法期での治験薬の平均曝露期間は 54.6 日であった（表 2.7.4.7-67 小児）。主試験安全性解析対象集団の被験者のうち，75 例が維持療法期で治験薬の投与を 1 回以上受け，その平均曝露期間は 231.0 日であった（維持療法期のアダリムマブ投与では 63 例で平均曝露期間は 239.9 日であった）（表 2.7.4.7-68 小児）。試験期間全体での治験薬の平均曝露期間は 256.3 日であった（表 2.7.4.7-69 小児）。

M11-290 試験の統合安全性解析対象集団（100 例）の導入療法期での治験薬の平均曝露期間は 54.3 日であった（表 2.7.4.7-2 小児）。統合安全性解析対象集団の被験者のうち，80 例が維持療法期で治験薬の投与を 1 回以上受け，その平均曝露期間は 227.2 日であった（維持療法期のアダリムマブ投与では 68 例で平均曝露期間は 234.7 日であった）（表 2.7.4.7-3 小児）。試験期間全体での治験薬の平均曝露期間は 256.3 日であった（表 2.7.4.7-4 小児）。

M11-290 試験の日本人安全性解析対象集団（7 例）の導入療法期での治験薬の平均曝露期間は 49.9 日であった（表 2.7.4.7-5 小児）。日本人安全性解析対象集団の被験者のうち，5 例が維持療法期で治験薬の投与を 1 回以上受け，その平均曝露期間は 170.0 日であった（維持療法期のアダリムマブ投与では 5 例で平均曝露期間は 170.0 日であった）（表 2.7.4.7-6 小児）。試験期間全体での治験薬の平均曝露期間は 256.4 日であった（表 2.7.4.7-7 小児）。

M11-290 試験の最終解析（探索的解析）では，統合安全性解析対象集団（101 例）の導入療法期での治験薬の平均曝露期間は 54.3 日であった（表 2.7.4.7-152 小児）。統合安全性解析対象集

団の被験者のうち，81 例が維持療法期で治験薬の投与を 1 回以上受け，その平均曝露期間は 226.8 日であった（維持療法期のアダリムマブ投与では 69 例で平均曝露期間は 234.2 日であった）（表 2.7.4.7-153 小児）。試験期間全体での治験薬の平均曝露期間は 256.3 日であった（表 2.7.4.7-154 小児）。

最終解析では，日本人安全性解析対象集団（8 例）の導入療法期での治験薬の平均曝露期間は 50.6 日であった（表 2.7.4.7-155 小児）。日本人安全性解析対象集団の被験者のうち，6 例が維持療法期で治験薬の投与を 1 回以上受け，その平均曝露期間は 175.0 日であった（維持療法期のアダリムマブ投与では 6 例で平均曝露期間は 175.0 日であった）（表 2.7.4.7-156 小児）。試験期間全体での治験薬の平均曝露期間は 256.8 日であった（表 2.7.4.7-157 小児）。

M10-870 試験の主試験 FAS 集団（55 例）の M10-870 試験での治験薬の平均曝露期間は 529.7 日であった（表 2.7.4.7-70 小児）。主試験 FAS 集団の M11-290 試験及び M10-870 試験の合計での治験薬の平均曝露期間は 864.7 日であった（表 2.7.4.7-71 小児）。

M10-870 試験の日本サブ試験統合 FAS 集団（59 例）の M10-870 試験での治験薬の平均曝露期間は 522.0 日であった（表 2.7.4.7-8 小児）。統合 FAS 集団の M11-290 試験及び M10-870 試験の合計での治験薬の平均曝露期間は 859.1 日であった（表 2.7.4.7-9 小児）。

2.5.5.5 成人 有害事象

2.5.5.5.1 成人 有害事象の概要

M14-033 導入療法試験の主試験安全性解析対象集団の 852 例中 455 例（53.4%）に有害事象が発現した。有害事象の発現割合は，標準用量群（340 例中 184 例，54.1%）と高用量群（512 例中 271 例，52.9%）で同程度であった。また，重篤な有害事象が 36 例（4.2%）に発現した。重篤な有害事象の発現割合は，標準用量群（17 例，5.0%）と高用量群（19 例，3.7%）で同程度であった。治験薬投与の中止に至った有害事象は 49 例（5.8%）に発現した。導入療法試験中に 2 例（0.2%）が死亡し，いずれも高用量群の被験者であった。死亡はいずれも治験薬と関連なしと判断された（表 2.5.5-1）。

表 2.5.5-1. 有害事象の概要（主試験安全性解析対象集団，M14-033 主試験の導入療法試験）

	アダリムマブ導入療法		
	標準用量 (N = 340) n (%)	高用量 (N = 512) n (%)	合計 (N = 852) n (%)
有害事象	184 (54.1)	271 (52.9)	455 (53.4)
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	75 (22.1)	138 (27.0)	213 (25.0)
高度の有害事象	16 (4.7)	23 (4.5)	39 (4.6)
重篤な有害事象	17 (5.0)	19 (3.7)	36 (4.2)
治験薬投与の中止に至った有害事象	19 (5.6)	30 (5.9)	49 (5.8)
死亡に至った有害事象	0	1 (0.2)	1 (0.1)
死亡	0	2 (0.4)	2 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events during induction study are defined as events that begin or worsen either on or after the first dose of the study medication and up to the first dose of the study medication in maintenance study for those who are re-randomized at Week 8, or events that begin or worsen either on or after the first dose of the study drug and within 70 days after the last dose of the study medication in the induction study for subjects who are not re-randomized. Events with unknown severity are counted as severe.
Events with unknown relationship to study drug are counted as drug related.

Cross reference: M14-033 Induction Main-study Final CSR Table 14.3 1.1.1

M14-033 導入療法試験の統合安全性解析対象集団の 952 例中 505 例（53.0%）に有害事象が発現した。有害事象の発現割合は，標準用量群（379 例中 200 例，52.8%）と高用量群（573 例中 305 例，53.2%）で同程度であった。また，重篤な有害事象が 41 例（4.3%）に発現した。重篤な有害事象の発現割合は，標準用量群（19 例，5.0%）と高用量群（22 例，3.8%）で同程度であった。治験薬投与の中止に至った有害事象は 53 例（5.6%）に発現した。導入療法試験中に 2 例（0.2%）が死亡し，いずれも高用量群の被験者であった。死亡はいずれも治験薬と関連なしと判断された。

M14-033 導入療法試験の日本人安全性解析対象集団の 100 例中 50 例（50.0%）に有害事象が発現した。有害事象の発現割合は，高用量群（61 例中 34 例，55.7%）の方が標準用量群（39 例中 16 例，41.0%）よりも高かった。また，重篤な有害事象が 5 例（5.0%）に発現した。重篤な有害事象の発現割合は，標準用量群（2 例，5.1%）と高用量群（3 例，4.9%）で同程度であった。治験薬投与の中止に至った有害事象は 4 例（4.0%）に発現した。日本人安全性解析対象集団で死亡は認められなかった（表 2.5.5-2）。

表 2.5.5-2. 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 日本サブ試験の導入療法試験）

	日本人安全性解析対象集団			統合安全性解析対象集団		
	アダリムマブ導入療法			アダリムマブ導入療法		
	標準用量 (N = 39) n (%)	高用量 (N = 61) n (%)	合計 (N = 100) n (%)	標準用量 (N = 379) n (%)	高用量 (N = 573) n (%)	合計 (N = 952) n (%)
有害事象	16 (41.0)	34 (55.7)	50 (50.0)	200 (52.8)	305 (53.2)	505 (53.0)
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 (20.5)	11 (18.0)	19 (19.0)	83 (21.9)	149 (26.0)	232 (24.4)
高度の有害事象	1 (2.6)	1 (1.6)	2 (2.0)	17 (4.5)	24 (4.2)	41 (4.3)
重篤な有害事象	2 (5.1)	3 (4.9)	5 (5.0)	19 (5.0)	22 (3.8)	41 (4.3)
治験薬投与の中止に至った有害事象	3 (7.7)	1 (1.6)	4 (4.0)	22 (5.8)	31 (5.4)	53 (5.6)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)
死亡	0	0	0	0	2 (0.3)	2 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events during induction study are defined as events that begin or worsen either on or after the first dose of the study medication and up to the first dose of the study medication in maintenance study for those who are re-randomized at Week 8, or events that begin or worsen either on or after the first dose of the study drug and within 70 days after the last dose of the study medication in the induction study for subjects who are not re-randomized. Events with unknown severity are counted as severe.
Events with unknown relationship to study drug are counted as drug related.

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

M14-033 維持療法試験の主試験安全性解析対象集団の 757 例中 538 例（71.1%）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（302 例中 220 例，72.8%），40 mg 週 1 回投与群（304 例中 222 例，73.0%）及び TDM 群（151 例中 96 例，63.6%）で同程度であった。また，重篤な有害事象が 97 例（12.8%）に発現した。重篤な有害事象の発現割合は，40 mg 隔週投与群（42 例，13.9%），40 mg 週 1 回投与群（40 例，13.2%）及び TDM 群（15 例，9.9%）で同程度であった。治験薬投与の中止に至った有害事象は 85 例（11.2%）に発現した。維持療法試験中に 4 例（0.5%）が死亡し，内訳は 40 mg 隔週投与群が 2 例（0.7%），40 mg 週 1 回投与群が 2 例（0.7%）であった。死亡はいずれも治験薬と関連なしと判断された（表 2.5.5-3）。

表 2.5.5-3. 有害事象の概要（主試験安全性解析対象集団，M14-033 主試験の維持療法試験）

	アダリムマブ維持療法			
	40 mg EOW (N = 302) n (%)	40 mg EW (N = 304) n (%)	TDM (N = 151) n (%)	合計 (N = 757) n (%)
有害事象	220 (72.8)	222 (73.0)	96 (63.6)	538 (71.1)
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	82 (27.2)	104 (34.2)	49 (32.5)	235 (31.0)
高度の有害事象	28 (9.3)	38 (12.5)	10 (6.6)	76 (10.0)
重篤な有害事象	42 (13.9)	40 (13.2)	15 (9.9)	97 (12.8)
治験薬投与の中止に至った有害事象	38 (12.6)	30 (9.9)	17 (11.3)	85 (11.2)
死亡に至った有害事象	2 (0.7)	2 (0.7)	0	4 (0.5)
死亡	2 (0.7)	2 (0.7)	0	4 (0.5)

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

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 Main-study Final CSR Table 14.3 1.1.1

M14-033 維持療法試験の統合安全性解析対象集団の 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（345 例中 257 例，74.5%），40 mg 週 1 回投与群（350 例中 263 例，75.1%）及び TDM 群（151 例中 96 例，63.6%）で同程度であった。また，重篤な有害事象が 103 例（12.2%）に発現した。重篤な有害事象の発現割合は，40 mg 隔週投与群（44 例，12.8%），40 mg 週 1 回投与群（44 例，12.6%）及び TDM 群（15 例，9.9%）で同程度であった。治験薬投与の中止に至った有害事象は 92 例（10.9%）に発現した。維持療法試験中に 4 例（0.5%）が死亡し，内訳は 40 mg 隔週投与群が 2 例（0.6%），40 mg 週 1 回投与群が 2 例（0.6%）であった。死亡はいずれも治験薬と関連なしと判断された。

M14-033 維持療法試験の日本人安全性解析対象集団の 89 例中 78 例（87.6%）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（43 例中 37 例，86.0%）と 40 mg 週 1 回投与群（46 例中 41 例，89.1%）で同程度であった。また，重篤な有害事象が 6 例（6.7%）に発現し，内訳は 40 mg 隔週投与群が 2 例（4.7%），40 mg 週 1 回投与群が 4 例（8.7%）であった。治験薬投与の中止に至った有害事象は 7 例（7.9%）に発現した。日本人安全性解析対象集団で死亡は認められなかった（表 2.5.5-4）。

表 2.5.5-4. 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 Sub-study Final CSR Table 14.3　1.1.1_J

2.5.5.5.2 成人 比較的よく見られる有害事象

M14-033 導入療法試験の主試験安全性解析対象集団（852 例）で 5%以上の被験者に発現した有害事象は，頭痛（70 例，8.2%）及び潰瘍性大腸炎（59 例，6.9%）であった。100 人年あたりの発現率は，頭痛が 70.9 件/100 人年，潰瘍性大腸炎が 51.1 件/100 人年であった（表 2.5.5-5）。

表 2.5.5-5. 5%以上の被験者に発現した有害事象の発現割合及び 100 人年あたりの発現率（MedDRA PT 別）
（主試験安全性解析対象集団，M14-033 主試験の導入療法試験）

	アダリムマブ導入療法					
	標準用量 (N = 340; PYs = 54.0)		高用量 (N = 512; PYs = 77.2)		合計 (N = 852; PYs = 131.2)	
MedDRA 22.0 PT	n (%)	E (E/100 PYs)	n (%)	E (E/100 PYs)	n (%)	E (E/100 PYs)
頭痛	23 (6.8)	32 (59.3)	47 (9.2)	61 (79.0)	70 (8.2)	93 (70.9)
潰瘍性大腸炎	30 (8.8)	37 (68.5)	29 (5.7)	30 (38.9)	59 (6.9)	67 (51.1)

E = event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; PY = patient year

Note: Treatment-emergent adverse events during induction study are defined as events that begin or worsen either on or after the first dose of the study medication and up to the first dose of the study medication in maintenance study for those who are re-randomized at Week 8, or events that begin or worsen either on or after the first dose of the study drug and within 70 days after the last dose of the study medication in the induction study for subjects who are not re-randomized.

Cross reference: M14-033 Induction Main-study Final CSR Table 14.3　1.2.1, Table 14.3　1.2.2

M14-033 導入療法試験の統合安全性解析対象集団（952 例）で 5%以上の被験者に発現した有害事象は，頭痛（71 例，7.5%）及び潰瘍性大腸炎（63 例，6.6%）であった（表 2.5.5-6）。

M14-033 導入療法試験の日本人安全性解析対象集団（100 例）で 5%以上の被験者に発現した有害事象は，上咽頭炎（12 例，12.0%），注射部位反応（8 例，8.0%）及び発熱（5 例，5.0%）であった（表 2.5.5-7）。

表 2.5.5-6. 5%以上の被験者に発現した有害事象の発現割合（MedDRA PT 別）
（統合安全性解析対象集団，M14-033 日本サブ試験の導入療法試験）

	アダリムマブ導入療法		
	標準用量 (N = 379)	高用量 (N = 573)	合計 (N = 952)
MedDRA 22.0 PT	n (%)	n (%)	n (%)
頭痛	23 (6.1)	48 (8.4)	71 (7.5)
潰瘍性大腸炎	32 (8.4)	31 (5.4)	63 (6.6)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term

Note: Treatment-emergent adverse events during induction study are defined as events that begin or worsen either on or after the first dose of the study medication and up to the first dose of the study medication in maintenance study for those who are re-randomized at Week 8, or events that begin or worsen either on or after the first dose of the study drug and within 70 days after the last dose of the study medication in the induction study for subjects who are not re-randomized.

Cross reference: M14-033 Induction Japan Sub-study Final CSR Table 14.3　1.3_J

表 2.5.5-7. 5%以上の被験者に発現した有害事象の発現割合（MedDRA PT 別）
（日本人安全性解析対象集団，M14-033 日本サブ試験の導入療法試験）

	アダリムマブ導入療法		
MedDRA 22.0 PT	標準用量 (N = 39) n (%)	高用量 (N = 61) n (%)	合計 (N = 100) n (%)
上咽頭炎	2 (5.1)	10 (16.4)	12 (12.0)
注射部位反応	2 (5.1)	6 (9.8)	8 (8.0)
発熱	2 (5.1)	3 (4.9)	5 (5.0)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term

Note: Treatment-emergent adverse events during induction study are defined as events that begin or worsen either on or after the first dose of the study medication and up to the first dose of the study medication in maintenance study for those who are re-randomized at Week 8, or events that begin or worsen either on or after the first dose of the study drug and within 70 days after the last dose of the study medication in the induction study for subjects who are not re-randomized.

Cross reference: M14-033 Induction Japan Sub-study Final CSR Table 14.3　1.3_J

M14-033 維持療法試験の主試験安全性解析対象集団（757 例）で 5%以上の被験者に発現した有害事象は，潰瘍性大腸炎（163 例，21.5%），上咽頭炎（72 例，9.5%），関節痛（53 例，7.0%），上気道感染（47 例，6.2%）及び頭痛（44 例，5.8%）であった。これらの有害事象の発現割合は，投与群間でおおむね同程度であった。100 人年あたりの発現率は，潰瘍性大腸炎が 38.0 件/100 人年，上咽頭炎が 18.3 件/100 人年，関節痛が 11.9 件/100 人年，上気道感染が 9.8 件/100 人年，頭痛が 11.5 件/100 人年であった（表 2.5.5-8）。

表 2.5.5-8. 5%以上の被験者に発現した有害事象の発現割合及び 100 人年あたりの発現率
（MedDRA PT 別）
（主試験安全性解析対象集団，M14-033 主試験の維持療法試験）

	アダリムマブ維持療法							
	40 mg EOW (N = 302; PYs = 206.3)		40 mg EW (N = 304; PYs = 219)		TDM (N = 151; PYs = 105.8)		合計 (N = 757; PYs = 531.1)	
MedDRA 22.0 PT	n (%)	E (E/100 PYs)	n (%)	E (E/100 PYs)	n (%)	E (E/100 PYs)	n (%)	E (E/100 PYs)
潰瘍性大腸炎	74 (24.5)	88 (42.7)	60 (19.7)	77 (35.2)	29 (19.2)	37 (35.0)	163 (21.5)	202 (38.0)
上咽頭炎	31 (10.3)	38 (18.4)	30 (9.9)	39 (17.8)	11 (7.3)	20 (18.9)	72 (9.5)	97 (18.3)
関節痛	24 (7.9)	28 (13.6)	24 (7.9)	30 (13.7)	5 (3.3)	5 (4.7)	53 (7.0)	63 (11.9)
上気道感染	21 (7.0)	24 (11.6)	17 (5.6)	18 (8.2)	9 (6.0)	10 (9.5)	47 (6.2)	52 (9.8)
頭痛	16 (5.3)	18 (8.7)	20 (6.6)	34 (15.5)	8 (5.3)	9 (8.5)	44 (5.8)	61 (11.5)

E = event; EOW = every other week; EW = every week; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; PY = patient years; TDM = Therapeutic Drug Monitoring

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 Main-study Final CSR Table 14.3　1.3.1, Table 14.3　1.3.2

M14-033 維持療法試験の統合安全性解析対象集団（846 例）で 5%以上の被験者に発現した有害事象は，潰瘍性大腸炎（170 例，20.1%），上咽頭炎（104 例，12.3%），関節痛（54 例，6.4%），上気道感染（50 例，5.9%）及び頭痛（47 例，5.6%）であった。これらの有害事象の発現割合は，投与群間でおおむね同程度であった。また，100 人年あたりの発現率は，潰瘍性大腸炎が 35.1 件/100 人年，上咽頭炎が 23.2 件/100 人年，関節痛が 10.7 件/100 人年，上気道感染が 9.2 件/100 人年，頭痛が 10.7 件/100 人年であった（表 2.5.5-9）。

M14-033 維持療法試験の日本人安全性解析対象集団（89 例）で 5%以上の被験者に発現した有害事象は，上咽頭炎（32 例，36.0%），貧血（8 例，9.0%），インフルエンザ及び潰瘍性大腸炎（各 7 例，7.9%），発熱（6 例，6.7%）並びに悪心及び膀胱炎（各 5 例，5.6%）であった。これらの有害事象の発現割合は，投与群間でおおむね同程度であった。また，100 人年あたりの発現率は，上咽頭炎が 63.7 件/100 人年，貧血が 12.4 件/100 人年，インフルエンザ及び潰瘍性大腸炎が 10.9 件/100 人年，発熱が 17.1 件/100 人年，悪心及び膀胱炎が 7.8 件/100 人年であった（表 2.5.5-10）。

表 2.5.5-9.　5%以上の被験者に発現した有害事象の発現割合及び 100 人年あたりの発現率（MedDRA PT 別）
（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）

	統合安全性解析対象集団							
	アダリムマブ維持療法							
	40 mg EOW (N = 345; PYs = 237.5)		40 mg EW (N = 350; PYs = 252.1)		TDM (N = 151; PYs = 105.8)		合計 (N = 846; PYs = 595.5)	
MedDRA 22.0 PT	n (%)	E (E/100 PYs)	n (%)	E (E/100 PYs)	n (%)	E (E/100 PYs)	n (%)	E (E/100 PYs)
潰瘍性大腸炎	76 (22.0)	90 (37.9)	65 (18.6)	82 (32.5)	29 (19.2)	37 (35.0)	170 (20.1)	209 (35.1)
上咽頭炎	47 (13.6)	61 (25.7)	46 (13.1)	57 (22.6)	11 (7.3)	20 (18.9)	104 (12.3)	138 (23.2)
関節痛	24 (7.0)	28 (11.8)	25 (7.1)	31 (12.3)	5 (3.3)	5 (4.7)	54 (6.4)	64 (10.7)
上気道感染	22 (6.4)	25 (10.5)	19 (5.4)	20 (7.9)	9 (6.0)	10 (9.5)	50 (5.9)	55 (9.2)
頭痛	17 (4.9)	19 (8.0)	22 (6.3)	36 (14.3)	8 (5.3)	9 (8.5)	47 (5.6)	64 (10.7)

E = event; EOW = every other week; EW = every week; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; PY = patient year; TDM = therapeutic drug monitoring

Note: The ≥ 5% of subjects presented in this table is for total values.

Cross reference: M14-033 Maintenance Japan Sub-study Final CSR Table 14.3　1.3.1_J, Table 14.3　1.3.2_J

表 2.5.5-10. 5%以上の被験者に発現した有害事象の発現割合及び 100 人年あたりの発現率（MedDRA PT 別）
（日本人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					
	アダリムマブ維持療法					
	40 mg EOW (N = 43; PYs = 31.2)		40 mg EW (N = 46; PYs = 33.1)		合計 (N = 89; PYs = 64.4)	
MedDRA 22.0 PT	n (%)	E (E/100 PYs)	n (%)	E (E/100 PYs)	n (%)	E (E/100 PYs)
上咽頭炎	16 (37.2)	23 (73.7)	16 (34.8)	18 (54.4)	32 (36.0)	41 (63.7)
貧血	3 (7.0)	3 (9.6)	5 (10.9)	5 (15.1)	8 (9.0)	8 (12.4)
インフルエンザ	3 (7.0)	3 (9.6)	4 (8.7)	4 (12.1)	7 (7.9)	7 (10.9)
潰瘍性大腸炎	2 (4.7)	2 (6.4)	5 (10.9)	5 (15.1)	7 (7.9)	7 (10.9)
発熱	2 (4.7)	4 (12.8)	4 (8.7)	7 (21.1)	6 (6.7)	11 (17.1)
悪心	1 (2.3)	1 (3.2)	4 (8.7)	4 (12.1)	5 (5.6)	5 (7.8)
膀胱炎	2 (4.7)	2 (6.4)	3 (6.5)	3 (9.1)	5 (5.6)	5 (7.8)

E = event; EOW = every other week; EW = every week; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; PY = patient year

Note: By decreasing frequency of the total in the Japan Population.

Cross reference: M14-033 Maintenance Japan Sub-study Final CSR Table 14.3 1.3.1 J, Table 14.3 1.3.2 J

2.5.5.5.3 成人 死亡

M14-033 主試験の導入療法試験では，高用量群で 2 例が死亡した。1 例は，3 回目の治験薬投与後 3 日目の心停止のため死亡した。また，別の 1 例は，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。いずれの死亡も治験薬と関連なしと判断された（表 2.7.4.7-14 成人）。

M14-033 日本サブ試験の導入療法試験では，死亡は認められなかった。

M14-033 主試験の維持療法試験では 4 例が死亡し，内訳は 40 mg 隔週投与群の被験者が 2 例，40 mg 週 1 回投与群の被験者が 2 例であった。死亡に至った有害事象は，40 mg 隔週投与群で肺塞栓症及び非小細胞肺癌が各 1 例，40 mg 週 1 回投与群で食道腺癌及び重篤な高度の肺炎が各 1 例であった。死亡はいずれも治験薬と関連なしと判断された（表 2.7.4.7-15 成人）。

M14-033 日本サブ試験の維持療法試験では，死亡は認められなかった。

2.5.5.5.4 成人 その他の重篤な有害事象

M14-033 導入療法試験の主試験安全性解析対象集団の 852 例中 36 例（4.2%）に重篤な有害事象が発現した。重篤な有害事象の発現割合は，標準用量群（340 例中 17 例，5.0%）と高用量群（512 例中 19 例，3.7%）で同程度であった。複数の被験者に発現した重篤な有害事象は，潰瘍

性大腸炎（21 例，2.5%）及び貧血（5 例，0.6%）であった（表 2.7.4.7-16 成人）。治験薬と関連ありの重篤な有害事象は 3 例（0.4%）に発現した。内訳は，標準用量群の 1 例に発現した帯状疱疹，標準用量群で約 2 週間の投与を受けた 1 例に発現した表皮内悪性黒色腫，及び高用量群の 1 例に発現したクロストリジウム・ディフィシレ感染であった（表 2.7.4.7-17 成人）。

M14-033 導入療法試験の統合安全性解析対象集団の 952 例中 41 例（4.3%）に重篤な有害事象が発現した。重篤な有害事象の発現割合は，標準用量群（379 例中 19 例，5.0%）と高用量群（573 例中 22 例，3.8%）で同程度であった。複数の被験者に発現した重篤な有害事象は，潰瘍性大腸炎（25 例，2.6%），貧血（5 例，0.5%）及び腹痛（2 例，0.2%）であった（表 2.7.4.7-19 成人）。治験薬と関連ありの重篤な有害事象は 4 例（0.4%）に発現した。内訳は，標準用量群の 1 例に発現した帯状疱疹，標準用量群の 1 例に発現した肺炎，標準用量群で約 2 週間の投与を受けた 1 例に発現した表皮内悪性黒色腫，及び高用量群の 1 例に発現したクロストリジウム・ディフィシレ感染であった（表 2.7.4.7-20 成人）。

M14-033 導入療法試験の日本人安全性解析対象集団の 100 例中 5 例（5.0%）に重篤な有害事象が発現した。重篤な有害事象の発現割合は，標準用量群（39 例中 2 例，5.1%）と高用量群（61 例中 3 例，4.9%）で同程度であった。重篤な有害事象として，潰瘍性大腸炎が 4 例（各群 2 例）に発現した。このうち，標準用量群の 2 例は治験薬投与を中止した。他の重篤な有害事象はいずれも 1 例のみの発現であった（標準用量群で肺炎が 1 例，高用量群で腹痛，水痘が各 1 例）（表 2.7.4.7-19 成人）。重篤な肺炎は治験薬と関連ありと判断された（表 2.7.4.7-20 成人）。発現した重篤な有害事象はいずれも最終的に消失した。

M14-033 維持療法試験の主試験安全性解析対象集団の 757 例中 97 例（12.8%）に重篤な有害事象が発現した。重篤な有害事象の発現割合は，40 mg 隔週投与群（302 例中 42 例，13.9%），40 mg 週 1 回投与群（304 例中 40 例，13.2%）及び TDM 群（151 例中 15 例，9.9%）で同程度であった。全体で 5 例以上に発現した重篤な有害事象は，潰瘍性大腸炎（37 例，4.9%）及び肺炎（6 例，0.8%）であった（表 2.7.4.7-22 成人）。治験薬と関連ありの重篤な有害事象は 21 例（2.8%）に発現し，重症度は大部分が中等度又は高度であった。複数の被験者に発現した治験薬と関連ありの重篤な有害事象は，潰瘍性大腸炎及び肺炎（各 2 例，0.3%）であった（表 2.7.4.7-23 成人）。

M14-033 維持療法試験の統合安全性解析対象集団の 846 例中 103 例（12.2%）に重篤な有害事象が発現した。重篤な有害事象の発現割合は，40 mg 隔週投与群（345 例中 44 例，12.8%），40 mg 週 1 回投与群（350 例中 44 例，12.6%）及び TDM 群（151 例中 15 例，9.9%）で同程度であった。全体で 5 例以上に発現した重篤な有害事象は，潰瘍性大腸炎（40 例，4.7%）及び肺炎（6 例，0.7%）であった（表 2.7.4.7-25 成人）。治験薬と関連ありの重篤な有害事象は 22 例（2.6%）に発現し，重症度は大部分が中等度又は高度であった。複数の被験者に発現した治験薬と関連ありの重篤な有害事象は，潰瘍性大腸炎及び肺炎（各 2 例，0.2%）であった（表 2.7.4.7-26 成人）。

M14-033 維持療法試験の日本人安全性解析対象集団の 89 例中 6 例（6.7%）に重篤な有害事象が発現し，内訳は 40 mg 隔週投与群が 43 例中 2 例（4.7%），40 mg 週 1 回投与群が 46 例中 4 例

（8.7%）であった。複数の被験者に発現した重篤な有害事象は潰瘍性大腸炎（3 例，3.4%）であった（表 2.7.4.7-25 成人）。治験薬と関連ありの重篤な有害事象は 1 例（1.1%）に発現した。本被験者は 40 mg 隔週投与群の被験者であり，意識変容状態が発現した（表 2.7.4.7-26 成人）。

2.5.5.5.5 成人 特に注目すべき有害事象

すべての感染症

M14-033 導入療法試験では，主試験安全性解析対象集団の 852 例中 127 例（14.9%），統合安全性解析対象集団の 952 例中 145 例（15.2%），日本人安全性解析対象集団の 100 例中 18 例（18.0%）に感染症が発現した（表 2.7.4.7-36 成人及び表 2.7.4.7-37 成人）。

M14-033 維持療法試験では，主試験安全性解析対象集団の 757 例中 266 例（35.1%），統合安全性解析対象集団の 846 例中 313 例（37.0%），日本人安全性解析対象集団の 89 例中 47 例（52.8%）に感染症が発現した（表 2.7.4.7-38 成人及び表 2.7.4.7-39 成人）。

重篤な感染症

M14-033 導入療法試験では，主試験安全性解析対象集団の 852 例中 5 例（0.6%），統合安全性解析対象集団の 952 例中 7 例（0.7%），日本人安全性解析対象集団の 100 例中 2 例（2.0%）に重篤な感染症が発現した（表 2.7.4.7-40 成人及び表 2.7.4.7-41 成人）。

M14-033 維持療法試験では，主試験安全性解析対象集団の 757 例中 22 例（2.9%），統合安全性解析対象集団の 846 例中 23 例（2.7%），日本人安全性解析対象集団の 89 例中 1 例（1.1%）に重篤な感染症が発現した（表 2.7.4.7-42 成人及び表 2.7.4.7-43 成人）。

憩室炎

M14-033 導入療法試験では，憩室炎は発現しなかった。

M14-033 維持療法試験では，主試験安全性解析対象集団の 757 例中 1 例（0.1%）に憩室炎が発現した（表 2.7.4.7-44 成人）。日本人安全性解析対象集団では，憩室炎は発現しなかった。そのため，統合安全性解析対象集団の結果は主試験安全性解析対象集団と同様であった。

口腔カンジダ症及び結核を除く日和見感染症

M14-033 導入療法試験では，主試験安全性解析対象集団の 852 例中 2 例（0.2%）に口腔カンジダ症及び結核を除く日和見感染症が発現した（表 2.7.4.7-45 成人）。日本人安全性解析対象集団では，口腔カンジダ症及び結核を除く日和見感染症は発現しなかった。そのため，統合安全性解析対象集団の結果は主試験安全性解析対象集団と同様であった。

M14-033 維持療法試験では，口腔カンジダ症及び結核を除く日和見感染症は発現しなかった。

口腔カンジダ症

M14-033 導入療法試験では，口腔カンジダ症は発現しなかった。

M14-033 維持療法試験では，主試験安全性解析対象集団の 757 例中 3 例（0.4%），統合安全性解析対象集団の 846 例中 4 例（0.5%），日本人安全性解析対象集団の 89 例中 1 例（1.1%）に口腔カンジダ症が発現した（表 2.7.4.7-46 成人及び表 2.7.4.7-47 成人）。

活動性結核

M14-033 導入療法試験では，主試験安全性解析対象集団の 852 例中 1 例（0.1%）に活動性結核が発現した（表 2.7.4.7-48 成人）。日本人安全性解析対象集団では，活動性結核は発現しなかった。そのため，統合安全性解析対象集団の結果は主試験安全性解析対象集団と同様であった。

M14-033 維持療法試験では，主試験安全性解析対象集団の 757 例中 3 例（0.4%）に活動性結核が発現した（表 2.7.4.7-49 成人）。日本人安全性解析対象集団では，活動性結核は発現しなかった。そのため，統合安全性解析対象集団の結果は主試験安全性解析対象集団と同様であった。

寄生虫感染

M14-033 導入療法試験では，主試験安全性解析対象集団の 852 例中 1 例（0.1%）に寄生虫感染が発現した（表 2.7.4.7-50 成人）。日本人安全性解析対象集団では，寄生虫感染は発現しなかった。そのため，統合安全性解析対象集団の結果は主試験安全性解析対象集団と同様であった。

M14-033 維持療法試験では，主試験安全性解析対象集団の 757 例中 3 例（0.4%）に寄生虫感染が発現した（表 2.7.4.7-51 成人）。日本人安全性解析対象集団では，寄生虫感染は発現しなかった。そのため，統合安全性解析対象集団の結果は主試験安全性解析対象集団と同様であった。

悪性腫瘍

M14-033 導入療法試験では，主試験安全性解析対象集団の 852 例中 3 例（0.4%）に悪性腫瘍が発現した（表 2.7.4.7-52 成人）。日本人安全性解析対象集団では，悪性腫瘍は発現しなかった。そのため，統合安全性解析対象集団の結果は主試験安全性解析対象集団と同様であった。

M14-033 維持療法試験では，主試験安全性解析対象集団の 757 例中 6 例（0.8%）に悪性腫瘍が発現した（表 2.7.4.7-53 成人）。日本人安全性解析対象集団では，悪性腫瘍は発現しなかった。そのため，統合安全性解析対象集団の結果は主試験安全性解析対象集団と同様であった。

血管浮腫 / アナフィラキシーを含むアレルギー反応

M14-033 導入療法試験では，主試験安全性解析対象集団の 852 例中 13 例（1.5%），統合安全性解析対象集団の 952 例中 15 例（1.6%），日本人安全性解析対象集団の 100 例中 2 例（2.0%）に血管浮腫 / アナフィラキシーを含むアレルギー反応が発現した（表 2.7.4.7-54 成人及び表 2.7.4.7-55 成人）。

M14-033 維持療法試験では，主試験安全性解析対象集団の 757 例中 10 例（1.3%），統合安全性解析対象集団の 846 例中 11 例（1.3%），日本人安全性解析対象集団の 89 例中 1 例（1.1%）に血管浮腫 / アナフィラキシーを含むアレルギー反応が発現した（表 2.7.4.7-56 成人及び表 2.7.4.7-57 成人）。

ループス様反応及び全身性エリテマトーデス

M14-033 導入療法試験では，ループス様反応及び全身性エリテマトーデスは発現しなかった。

M14-033 維持療法試験の主試験安全性解析対象集団では，ループス様反応及び全身性エリテマトーデスは発現しなかった。統合安全性解析対象集団の 846 例中 1 例（0.1%）（日本人安全性解析対象集団の 89 例中 1 例［1.1%］）に AESI カテゴリーでループス様反応及び全身性エリテマトーデスに該当する有害事象が発現した（表 2.7.4.7-58 成人）。

血管炎

M14-033 導入療法試験では，血管炎は発現しなかった。

M14-033 維持療法試験では，主試験安全性解析対象集団の 757 例中 2 例（0.3%）に血管炎が発現した（表 2.7.4.7-59 成人）。日本人安全性解析対象集団では，血管炎は発現しなかった。そのため，統合安全性解析対象集団の結果は主試験安全性解析対象集団と同様であった。

心筋梗塞に関連する事象

M14-033 導入療法試験では，心筋梗塞に関連する事象は発現しなかった。

M14-033 維持療法試験では，主試験安全性解析対象集団の 757 例中 1 例（0.1%）に心筋梗塞に関連する事象が発現した（表 2.7.4.7-60 成人）。日本人安全性解析対象集団では，心筋梗塞に関連する事象は発現しなかった。そのため，統合安全性解析対象集団の結果は主試験安全性解析対象集団と同様であった。

脳血管発作に関連する事象

M14-033 導入療法試験では，脳血管発作に関連する事象は発現しなかった。

M14-033 維持療法試験では，主試験安全性解析対象集団の 757 例中 1 例（0.1%）に脳血管発作に関連する事象が発現した（表 2.7.4.7-61 成人）。日本人安全性解析対象集団では，脳血管発作に関連する事象は発現しなかった。そのため，統合安全性解析対象集団の結果は主試験安全性解析対象集団と同様であった。

うっ血性心不全に関連する事象

M14-033 導入療法試験では，うっ血性心不全に関連する事象は発現しなかった。

M14-033 維持療法試験では，主試験安全性解析対象集団の 757 例中 1 例（0.1%）にうっ血性心不全に関連する事象が発現した（表 2.7.4.7-62 成人）。日本人安全性解析対象集団では，うっ血性心不全に関連する事象は発現しなかった。そのため，統合安全性解析対象集団の結果は主試験安全性解析対象集団と同様であった。

肺塞栓症に関連する事象

M14-033 導入療法試験では，肺塞栓症に関連する事象は発現しなかった。

M14-033 維持療法試験では，主試験安全性解析対象集団の 757 例中 4 例（0.5%）に肺塞栓症に関連する事象が発現した（表 2.7.4.7-63 成人）。日本人安全性解析対象集団では，肺塞栓症に関連する事象は発現しなかった。そのため，統合安全性解析対象集団の結果は主試験安全性解析対象集団と同様であった。

膵炎

M14-033 導入療法試験では，主試験安全性解析対象集団の 852 例中 1 例（0.1%）に膵炎が発現した（表 2.7.4.7-64 成人）。日本人安全性解析対象集団では，膵炎は発現しなかった。そのため，統合安全性解析対象集団の結果は主試験安全性解析対象集団と同様であった。

M14-033 維持療法試験では，主試験安全性解析対象集団の 757 例中 1 例（0.1%）に膵炎が発現した（表 2.7.4.7-65 成人）。日本人安全性解析対象集団では，膵炎は発現しなかった。そのため，統合安全性解析対象集団の結果は主試験安全性解析対象集団と同様であった。

乾癬の悪化又は新規発症

M14-033 導入療法試験では，主試験安全性解析対象集団の 852 例中 3 例（0.4%）に乾癬の悪化又は新規発症が発現した（表 2.7.4.7-66 成人）。日本人安全性解析対象集団では，乾癬の悪化又は新規発症は発現しなかった。そのため，統合安全性解析対象集団の結果は主試験安全性解析対象集団と同様であった。

M14-033 維持療法試験では，主試験安全性解析対象集団の 757 例中 4 例（0.5%）に乾癬の悪化又は新規発症が発現した（表 2.7.4.7-67 成人）。日本人安全性解析対象集団では，乾癬の悪化又は新規発症は発現しなかった。そのため，統合安全性解析対象集団の結果は主試験安全性解析対象集団と同様であった。

脱髄疾患

M14-033 導入療法試験では，脱髄疾患は発現しなかった。

M14-033 維持療法試験では，主試験安全性解析対象集団の 757 例中 1 例（0.1%）に脱髄疾患が発現した（表 2.7.4.7-68 成人）。日本人安全性解析対象集団では，脱髄疾患は発現しなかった。そのため，統合安全性解析対象集団の結果は主試験安全性解析対象集団と同様であった。

汎血球減少症を含む血液障害

M14-033 導入療法試験では，主試験安全性解析対象集団の 852 例中 38 例（4.5%），統合安全性解析対象集団の 952 例中 44 例（4.6%），日本人安全性解析対象集団の 100 例中 6 例（6.0%）に，AESI カテゴリーで汎血球減少症を含む血液障害に該当する有害事象が発現した（表 2.7.4.7-69 成人及び表 2.7.4.7-70 成人）。

M14-033 維持療法試験では，主試験安全性解析対象集団の 757 例中 39 例（5.2%），統合安全性解析対象集団の 846 例中 48 例（5.7%），日本人安全性解析対象集団の 89 例中 9 例（10.1%）に，AESI カテゴリーで汎血球減少症を含む血液障害に該当する有害事象が発現した（表 2.7.4.7-71 成人及び表 2.7.4.7-72 成人）。

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）

M14-033 導入療法試験では，主試験安全性解析対象集団の 852 例中 2 例（0.2%）に肝不全及びその他の肝臓関連事象が発現した（表 2.7.4.7-73 成人）。日本人安全性解析対象集団では，肝不全及びその他の肝臓関連事象は発現しなかった。そのため，統合安全性解析対象集団の結果は主試験安全性解析対象集団と同様であった。

M14-033 維持療法試験では，主試験安全性解析対象集団の 757 例中 2 例（0.3%），統合安全性解析対象集団の 846 例中 4 例（0.5%），日本人安全性解析対象集団の 89 例中 2 例（2.2%）に肝不全及びその他の肝臓関連事象が発現した（表 2.7.4.7-74 成人及び表 2.7.4.7-75 成人）。

注射部位反応

M14-033 導入療法試験では，主試験安全性解析対象集団の 852 例中 75 例（8.8%），統合安全性解析対象集団の 952 例中 85 例（8.9%），日本人安全性解析対象集団の 100 例中 10 例（10.0%）に注射部位反応が発現した（表 2.7.4.7-76 成人及び表 2.7.4.7-77 成人）。

M14-033 維持療法試験では，主試験安全性解析対象集団の 757 例中 27 例（3.6%），統合安全性解析対象集団の 846 例中 29 例（3.4%），日本人安全性解析対象集団の 89 例中 2 例（2.2%）に注射部位反応が発現した（表 2.7.4.7-78 成人及び表 2.7.4.7-79 成人）。

2.5.5.6 小児 有害事象

2.5.5.6.1 小児 有害事象の概要

M11-290 試験の導入療法期中，主試験安全性解析対象集団の被験者 93 例中 52 例（55.9%）に有害事象が発現した。有害事象の発現割合は，導入療法期標準用量（以下「I-SD」）群（30 例中 17 例，56.7%）と導入療法期高用量（以下「I-HD」）群（47 例中 23 例，48.9%）で同程度であった。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，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。死亡に至った有害事象は発現しなかった（表 2.5.5-11）。

表 2.5.5-11. 導入療法期中の有害事象の概要（主試験安全性解析対象集団，M11-290 主試験）

	I-SD (N=30) n (%)	I-HD (N=47) n (%)	I-HD-OL (N=16) n (%)	合計 (N=93) n (%)
有害事象	17 (56.7)	23 (48.9)	12 (75.0)	52 (55.9)
重篤な有害事象	5 (16.7)	4 (8.5)	1 (6.3)	10 (10.8)
高度の有害事象	4 (13.3)	1 (2.1)	0	5 (5.4)
治験薬投与の中止に至った有害事象	2 (6.7)	1 (2.1)	0	3 (3.2)
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	4 (13.3)	7 (14.9)	1 (6.3)	12 (12.9)
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 (6.7)	1 (2.1)	1 (6.3)	4 (4.3)
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: Treatment-emergent adverse events 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 the study drug in the induction period and prior to the first dose date of the 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.
Treatment-emergent adverse events with unknown relationship were counted as "reasonable possibility of being related."
Treatment-emergent adverse events with unknown severity were counted as "severe."

Cross reference: M11-290 Main-study CSR Interim Table 14.3 1.1.1.1

M11-290 試験の導入療法期中，統合安全性解析対象集団の被験者 100 例中 59 例（59.0%）に有害事象が発現した。有害事象の発現割合は，I-SD 群（32 例中 19 例，59.4%）と I-HD 群（51 例中 27 例，52.9%）で同程度であった。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，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。死亡に至った有害事象は発現しなかった（表 2.5.5-12）。

日本人安全性解析対象集団では，7 例すべてに有害事象が発現した。重篤な有害事象及び高度の有害事象は発現せず，治験薬投与の中止に至った有害事象が 1 例に発現した（表 2.7.4.2-3 小児）。

表 2.5.5-12. 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 日本サブ試験）

	I-SD (N=32) n (%)	I-HD (N=51) n (%)	I-HD-OL (N=17) n (%)	合計 (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)
高度の有害事象	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

最終解析（探索的解析）では，導入療法期中，統合安全性解析対象集団の被験者 101 例中 60 例（59.4%）に有害事象が発現した（表 2.7.4.7-158 小児）。また，日本人安全性解析対象集団では，8 例すべてに有害事象が発現した（表 2.7.4.7-159 小児）。中間解析から日本人最後の 8 例目被験者を含めた最終解析までの間に，新たな重篤な有害事象，高度の有害事象，治験薬投与の中止に至った有害事象，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，死亡に至った有害事象は認められなかった。

M11-290 試験の維持療法期中にアダリムマブの投与を受けた主試験安全性解析対象集団の被験者 63 例中 42 例（66.7%）に有害事象が発現した。有害事象の発現割合は，維持療法期標準用量（以下「M-SD」）群（31 例中 20 例，64.5%）と維持療法期高用量（以下「M-HD」）群（32 例中 22 例，68.8%）で同程度であった。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。死亡に至った有害事象は発現しなかった（表 2.5.5-13）。

表 2.5.5-13. 維持療法期中の有害事象の概要（主試験安全性解析対象集団，M11-290 主試験）

	M-SD (N=31) n (%)	M-HD (N=32) n (%)	アダリムマブ 合計 (N=63) n (%)	M-PL (N=12) n (%)
有害事象	20 (64.5)	22 (68.8)	42 (66.7)	10 (83.3)
重篤な有害事象	4 (12.9)	5 (15.6)	9 (14.3)	1 (8.3)
高度の有害事象	3 (9.7)	1 (3.1)	4 (6.3)	0
治験薬投与の中止に至った有害事象	2 (6.5)	0	2 (3.2)	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 (25.8)	10 (31.3)	18 (28.6)	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	0	1 (3.1)	1 (1.6)	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: Treatment-emergent adverse events are defined as events with an onset date on or after the first dose date of the 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. The events with an onset date on or after the first dose date in Study M10-870 are excluded.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Treatment-emergent adverse events with unknown relationship were counted as "reasonable possibility of being related."
Treatment-emergent adverse events with unknown severity were counted as "severe."

Cross reference: M11-290 Main-study CSR Interim Table 14.3 1.1.1.2

M11-290 試験の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被験者 68 例中 46 例（67.6%）に有害事象が発現した。有害事象の発現割合は，M-SD 群（33 例中 21 例，63.6%）と M-HD 群（35 例中 25 例，71.4%）で同程度であった。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。死亡に至った有害事象は発現しなかった（表 2.5.5-14）。

日本人安全性解析対象集団では，維持療法期中にアダリムマブの投与を受けた 5 例中 4 例に有害事象が発現した。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は発現せず，重篤な有害事象が 1 例に発現した（表 2.7.4.2-6 小児）。

表 2.5.5-14. 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 日本サブ試験）

	M-SD (N=33) n (%)	M-HD (N=35) n (%)	アダリムマブ 合計 (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)
高度の有害事象	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	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

M11-290 試験の最終解析（探索的解析）では，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被験者 69 例中 47 例（68.1%）に有害事象が発現した（表 2.7.4.7-160 小児）。また，日本人安全性解析対象集団では，維持療法期中にアダリムマブの投与を受けた 6 例中 5 例に有害事象が発現した（表 2.7.4.7-161 小児）。中間解析から日本人最後の 8 例目被験者を含めた最終解析までの間に，新たな重篤な有害事象，高度の有害事象，治験薬投与の中止に至った有害事象，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，死亡に至った有害事象は認められなかった。

M10-870 試験の主試験 FAS 集団の被験者 55 例中 36 例（65.5%）に有害事象が発現した。重篤な有害事象が 8 例（14.5%）に発現し，治験薬投与の中止に至った有害事象が 2 例（3.6%）に発現した。死亡に至った有害事象は発現しなかった（表 2.5.5-15）。

表 2.5.5-15.　　有害事象の概要（主試験 FAS 集団，M10-870 主試験）

	アダリムマブ (N=55) n (%)
有害事象	36 (65.5)
重篤な有害事象	8 (14.5)
高度の有害事象	2 (3.6)
治験薬投与の中止に至った有害事象	2 (3.6)
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	11 (20.0)
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 (3.6)
死亡に至った有害事象	0

Cross reference: M10-870 Main-study CSR_Interim Table 14.3_1.1.1

M10-870 試験の統合 FAS 集団では，59 例中 40 例（67.8%）に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（表 2.5.5-16）。

表 2.5.5-16.　　有害事象の概要（統合 FAS 集団，M10-870 日本サブ試験）

	アダリムマブ (N = 59) n (%)
有害事象	40 (67.8)
重篤な有害事象	9 (15.3)
高度の有害事象	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

2.5.5.6.2　　小児 比較的よく見られる有害事象

M11-290 試験の主試験安全性解析対象集団（93 例）で導入療法期中に 5%以上の被験者に発現した有害事象は，頭痛（13 例，14.0%），貧血及び潰瘍性大腸炎（各 7 例，7.5%）並びに上咽頭炎（5 例，5.4%）であった。頭痛，貧血及び潰瘍性大腸炎の発現割合は，I-SD 群の方が I-HD 群よりも若干高かった（表 2.5.5-17）。

表 2.5.5-17. 導入療法期中に 5%以上の被験者に発現した有害事象（MedDRA PT 別）
（主試験安全性解析対象集団，M11-290 主試験）

MedDRA 22.0 PT	I-SD (N=30) n (%)	I-HD (N=47) n (%)	I-HD-OL (N=16) n (%)	合計 (N=93) n (%)
有害事象	17 (56.7)	23 (48.9)	12 (75.0)	52 (55.9)
頭痛	4 (13.3)	5 (10.6)	4 (25.0)	13 (14.0)
貧血	3 (10.0)	3 (6.4)	1 (6.3)	7 (7.5)
潰瘍性大腸炎	4 (13.3)	2 (4.3)	1 (6.3)	7 (7.5)
上咽頭炎	2 (6.7)	2 (4.3)	1 (6.3)	5 (5.4)

I-HD = induction high dose; I-HD-OL = induction high dose open-label; I-SD = induction standard dose;
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term

Note: Treatment-emergent adverse events 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 the study drug in the induction period and prior to the first dose date of the 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.

Cross reference: M11-290 Main-study CSR Interim Table 14.3 1.2.2.1.1

M11-290 試験の統合安全性解析対象集団（100 例）で導入療法期中に 5%以上の被験者に発現した有害事象は，頭痛（14 例，14.0%），貧血及び潰瘍性大腸炎（各 7 例，7.0%）並びに上咽頭炎（5 例，5.0%）であった。頭痛，貧血，潰瘍性大腸炎及び上咽頭炎の発現割合は，I-SD 群の方が I-HD 群よりも若干高かった（表 2.5.5-18）。

導入療法期中，日本人安全性解析対象集団では上気道感染が 2 例に発現し，それ以外の事象はいずれも 1 例のみの発現であった（表 2.7.4.2-11 小児）。

表 2.5.5-18. 導入療法期中に 5%以上の被験者に発現した有害事象（MedDRA PT 別）
（統合安全性解析対象集団，M11-290 日本サブ試験）

MedDRA 22.0 PT	I-SD (N=32) n (%)	I-HD (N=51) n (%)	I-HD-OL (N=17) n (%)	合計 (N=100) n (%)
有害事象	19 (59.4)	27 (52.9)	13 (76.5)	59 (59.0)
頭痛	5 (15.6)	5 (9.8)	4 (23.5)	14 (14.0)
貧血	3 (9.4)	3 (5.9)	1 (5.9)	7 (7.0)
潰瘍性大腸炎	4 (12.5)	2 (3.9)	1 (5.9)	7 (7.0)
上咽頭炎	2 (6.3)	2 (3.9)	1 (5.9)	5 (5.0)

I-HD = induction high dose; I-HD-OL = induction high dose open-label; I-SD = induction standard dose;
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term

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.

Cross reference: M11-290 Japan Sub-study CSR Interim Table 14.3 1.2.2.1.1 A

M11-290 試験の中間解析から日本人最後の 8 例目被験者を含めた最終解析までの間に新たに発現した導入療法期中の有害事象は，日本人安全性解析対象集団の 1 例に認められた末梢腫脹のみであった。このため，導入療法期中の発現割合の高い有害事象の発現状況は，中間解析と最終解析で同様であった（表 2.7.4.7-162 小児及び表 2.7.4.7-163 小児）。

M11-290 試験の維持療法期中にアダリムマブの投与を受けた主試験安全性解析対象集団の被験者（63 例）で 5%以上に発現した有害事象は，潰瘍性大腸炎（10 例，15.9%），頭痛（8 例，12.7%），上咽頭炎（7 例，11.1%），上気道感染（5 例，7.9%）並びに貧血及び咽頭炎（各 4 例，6.3%）であった。潰瘍性大腸炎，頭痛及び貧血の発現割合は，M-SD 群の方が M-HD 群よりも若干高かった（表 2.5.5-19）。

表 2.5.5-19. 維持療法期中に 5%以上の被験者に発現した有害事象（MedDRA PT 別）（主試験安全性解析対象集団，M11-290 主試験）

MedDRA 22.0 PT	M-SD (N=31) n (%)	M-HD (N=32) n (%)	アダリムマブ 合計 (N=63) n (%)	M-PL (N=12) n (%)
有害事象	20 (64.5)	22 (68.8)	42 (66.7)	10 (83.3)
潰瘍性大腸炎	6 (19.4)	4 (12.5)	10 (15.9)	2 (16.7)
頭痛	6 (19.4)	2 (6.3)	8 (12.7)	2 (16.7)
上咽頭炎	3 (9.7)	4 (12.5)	7 (11.1)	1 (8.3)
上気道感染	2 (6.5)	3 (9.4)	5 (7.9)	2 (16.7)
貧血	3 (9.7)	1 (3.1)	4 (6.3)	1 (8.3)
咽頭炎	2 (6.5)	2 (6.3)	4 (6.3)	1 (8.3)

M-HD = maintenance high dose; M-PL = maintenance placebo; M-SD = maintenance standard dose; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as events with an onset date on or after the first dose date of the 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. The events with an onset date on or after the first dose date in Study M10-870 are excluded.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Cross reference: M11-290 Main-study CSR Interim Table 14.3 1.2.2.1.2

M11-290 試験の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被験者（68 例）で 5%以上に発現した有害事象は，潰瘍性大腸炎（10 例，14.7%），頭痛（8 例，11.8%），上咽頭炎（7 例，10.3%），上気道感染（6 例，8.8%）並びに貧血及び咽頭炎（各 4 例，

5.9%）であった。潰瘍性大腸炎，頭痛及び貧血の発現割合は，M-SD 群の方が M-HD 群よりも若干高かった（表 2.5.5-20）。

維持療法期中に日本人安全性解析対象集団で発現した有害事象は，いずれも 1 例のみの発現であった（表 2.7.4.2-14 小児）。

表 2.5.5-20. 維持療法期中に 5%以上の被験者に発現した有害事象（MedDRA PT 別）（統合安全性解析対象集団，M11-290 日本サブ試験）

MedDRA 22.0 PT	M-SD (N=33) n (%)	M-HD (N=35) n (%)	アダリムマブ合計 (N=68) n (%)	M-PL (N=12) n (%)
有害事象	21 (63.6)	25 (71.4)	46 (67.6)	10 (83.3)
潰瘍性大腸炎	6 (18.2)	4 (11.4)	10 (14.7)	2 (16.7)
頭痛	6 (18.2)	2 (5.7)	8 (11.8)	2 (16.7)
上咽頭炎	3 (9.1)	4 (11.4)	7 (10.3)	1 (8.3)
上気道感染	2 (6.1)	4 (11.4)	6 (8.8)	2 (16.7)
貧血	3 (9.1)	1 (2.9)	4 (5.9)	1 (8.3)
咽頭炎	2 (6.1)	2 (5.7)	4 (5.9)	1 (8.3)

M-HD = maintenance high dose; M-PL = maintenance placebo; M-SD = maintenance standard dose; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term

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.

Cross reference: M11-290 Japan Sub-study CSR Interim Table 14.3 1.2.2.1.2 A

M11-290 試験の中間解析から日本人最後の 8 例目被験者を含めた最終解析までの間に新たに発現した維持療法期中の有害事象は，日本人安全性解析対象集団の 1 例に認められた結膜炎のみであった。このため，維持療法期中の発現割合の高い有害事象の発現状況は，中間解析と最終解析で同様であった（表 2.7.4.7-165 小児及び表 2.7.4.7-166 小児）。

M10-870 試験の主試験 FAS 集団（55 例）で発現割合が高かった有害事象は，潰瘍性大腸炎（11 例，20.0%）及び上気道感染（6 例，10.9%）であった。他の有害事象の発現割合はいずれも 10%未満であった（表 2.5.5-21）。

表 2.5.5-21. 5%以上の被験者に発現した有害事象（MedDRA PT 別）
（主試験 FAS 集団，M10-870 主試験）

MedDRA 22.0 PT	アダリムマブ (N = 55) n (%)
有害事象	36 (65.5)
潰瘍性大腸炎	11 (20.0)
上気道感染	6 (10.9)
頭痛	5 (9.1)
貧血	4 (7.3)
関節痛	4 (7.3)
結核菌群検査陽性	4 (7.3)
気管支炎	3 (5.5)
胃炎	3 (5.5)
上咽頭炎	3 (5.5)

Cross reference: M10-870 Main-study CSR Interim Table 14.3 1.2.2.1

M10-870 試験の統合 FAS 集団（59 例）で発現割合が高かった有害事象は，潰瘍性大腸炎（12 例，20.3%）及び上気道感染（7 例，11.9%）であった。他の有害事象の発現割合はいずれも 10%未満であった（表 2.5.5-22）。

表 2.5.5-22. 5%以上の被験者に発現した有害事象（MedDRA PT 別）
（統合 FAS 集団，M10-870 日本サブ試験）

MedDRA 22.0 PT	アダリムマブ (N = 59) n (%)
有害事象	40 (67.8)
潰瘍性大腸炎	12 (20.3)
上気道感染	7 (11.9)
頭痛	5 (8.5)
上咽頭炎	5 (8.5)
貧血	4 (6.8)
関節痛	4 (6.8)
結核菌群検査陽性	4 (6.8)
咽頭炎	4 (6.8)
気管支炎	3 (5.1)
胃炎	3 (5.1)

Cross reference: M10-870 Japan Sub-study CSR_Interim Table 14.3_1.2.2.1_A

2.5.5.6.3 小児 死亡

M11-290 試験及び M10-870 試験のいずれも，試験期間中に死亡に至った有害事象は発現しなかった。

2.5.5.6.4 小児 その他の重篤な有害事象

M11-290 試験の導入療法期中，主試験安全性解析対象集団の被験者 93 例中 10 例（10.8%）に重篤な有害事象が発現した。重篤な有害事象の発現割合は I-SD 群（30 例中 5 例，16.7%）の方が I-HD 群（47 例中 4 例，8.5%）よりも若干高かった（表 2.7.4.7-81 小児）。導入療法期で複数の被験者に発現した重篤な有害事象は，潰瘍性大腸炎（5 例，5.4%）及び貧血（2 例，2.2%）であった。治験薬と関連ありの重篤な有害事象として，心膜炎，潰瘍性大腸炎，膵炎，頭痛及び意識消失が追跡調査中に各 1 例（1.1%）に発現したが，いずれも最終的に消失した（表 2.7.4.7-83 小児）。

M11-290 試験の維持療法期中にアダリムマブの投与を受けた主試験安全性解析対象集団の被験者 63 例中 9 例（14.3%）に重篤な有害事象が発現した。重篤な有害事象の発現割合は，M-SD 群（31 例中 4 例，12.9%）と M-HD 群（32 例中 5 例，15.6%）で同程度であった。複数の被験者に発現した重篤な有害事象は，潰瘍性大腸炎（3 例，4.8%）及び胃腸炎（2 例，3.2%）であった（表 2.7.4.7-84 小児）。治験薬と関連ありの重篤な有害事象として，無菌性髄膜炎が 1 例（1.6%）に発現した（表 2.7.4.7-86 小児）。

M11-290 試験の導入療法期中，統合安全性解析対象集団の被験者 100 例中 10 例（10.0%）に重篤な有害事象が発現した。重篤な有害事象の発現割合は I-SD 群（32 例中 5 例，15.6%）の方が I-HD 群（51 例中 4 例，7.8%）よりも若干高かった。導入療法期で複数の被験者に発現した重篤な有害事象は，潰瘍性大腸炎（5 例，5.0%）及び貧血（2 例，2.0%）であった（表 2.7.4.7-23 小児）。治験薬と関連ありの重篤な有害事象として，心膜炎，潰瘍性大腸炎，膵炎，頭痛及び意識消失が追跡調査中に各 1 例（1.0%）に発現したが，いずれも最終的に消失した（表 2.7.4.7-25 小児）。

M11-290 試験の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被験者 68 例中 10 例（14.7%）に重篤な有害事象が発現した。重篤な有害事象の発現割合は，M-SD 群（33 例中 5 例，15.2%）と M-HD 群（35 例中 5 例，14.3%）で同程度であった。複数の被験者に発現した重篤な有害事象は，潰瘍性大腸炎（3 例，4.4%）及び胃腸炎（2 例，2.9%）であった（表 2.7.4.7-26 小児）。治験薬と関連ありの重篤な有害事象として，無菌性髄膜炎が 1 例（1.5%）に発現した（表 2.7.4.7-28 小児）。

M11-290 試験の日本人安全性解析対象集団では，導入療法期中に重篤な有害事象は発現せず，維持療法期中に重篤な感染性腸炎が 1 例に発現した（表 2.7.4.7-29 小児）。

M11-290 試験の中間解析から日本人最後の 8 例目被験者を含めた最終解析までの間に，新たな重篤な有害事象は認められなかった（表 2.7.4.7-176 小児及び表 2.7.4.7-179 小児）。

M10-870 試験の主試験 FAS 集団では，重篤な有害事象は 55 例中 8 例（14.5%）に発現した。発現した重篤な有害事象の多くは，基礎疾患に関連するものと考えられた。複数の被験者に発現した重篤な有害事象は，貧血及び潰瘍性大腸炎（各 2 例，3.6%）であった（表 2.7.4.7-87 小児）。治験薬と関連ありの重篤な有害事象として，胆嚢炎及び卵巣嚢胞が各 1 例（1.8%）に発現した（表 2.7.4.7-89 小児）。

M10-870 試験の日本サブ試験統合 FAS 集団では，重篤な有害事象は 59 例中 9 例（15.3%）に発現した。発現した重篤な有害事象の多くは，基礎疾患に関連するものと考えられた。複数の被験者に発現した重篤な有害事象は，潰瘍性大腸炎（3 例，5.1%）及び貧血（2 例，3.4%）であった（表 2.7.4.7-30 小児）。治験薬と関連ありの重篤な有害事象として，胆嚢炎及び卵巣嚢胞が各 1 例（1.7%）に発現した（表 2.7.4.7-32 小児）。日本の被験者では，1 例に 3 件の重篤な有害事象（潰瘍性大腸炎 2 件及び敗血症 1 件）が発現した（表 2.7.4.7-33 小児）。

2.5.5.6.5　小児 特に注目すべき有害事象

すべての感染症

M11-290 試験の導入療法期中に，主試験安全性解析対象集団の被験者 93 例中 20 例（21.5%）に感染症が発現した（表 2.7.4.7-93 小児）。また，維持療法期中にアダリムマブの投与を受けた主試験安全性解析対象集団の被験者 63 例中 23 例（36.5%）に感染症が発現した（表 2.7.4.7-94 小児）。

M11-290 試験の導入療法期中に，統合安全性解析対象集団の被験者 100 例中 23 例（23.0%）に感染症が発現し，うち 3 例は日本の被験者であった（表 2.7.4.7-41 小児及び表 2.7.4.7-42 小児）。また，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被験者 68 例中 27 例（39.7%）に感染症が発現し，うち 4 例は日本の被験者であった（表 2.7.4.7-43 小児及び表 2.7.4.7-44 小児）。試験期間全体で，アダリムマブの投与を受けた被験者 100 例中 49 例（49.0%）に感染症が発現した（表 2.7.4.2-18 小児）。

M11-290 試験の中間解析から日本人最後の 8 例目被験者を含めた最終解析までの間に，新たな感染症は認められなかった（表 2.7.4.7-187 小児及び表 2.7.4.7-189 小児）。

M10-870 試験の主試験 FAS 集団では，感染症は 55 例中 20 例（36.4%）に発現した（表 2.7.4.7-95 小児）。

M10-870 試験の日本サブ試験統合 FAS 集団では，感染症は 59 例中 24 例（40.7%）に発現した（表 2.7.4.7-46 小児）。日本の被験者では，感染症は 4 例すべてに発現した（表 2.7.4.7-47 小児）。

重篤な感染症

M11-290 試験の導入療法期中に，重篤な感染症は発現しなかった。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被験者 68 例中 6 例（8.8%）に重篤な感染症が発現し，うち 5 例は日本以外の被験者，1 例は日本の被験者であった（表 2.7.4.7-49 小児）。

M11-290 試験の中間解析から日本人最後の 8 例目被験者を含めた最終解析までの間に，新たな重篤な感染症は認められなかった（表 2.7.4.7-191 小児）。

M10-870 試験では，重篤な感染症が統合 FAS 集団の被験者 59 例中 2 例（3.4%）に発現し，うち 1 例は日本以外の被験者，1 例は日本の被験者であった（表 2.7.4.7-50 小児）。

日和見感染

M11-290 試験では，導入療法期中及び維持療法期中のいずれも，統合安全性解析対象集団に口腔カンジダ症及び結核を除く日和見感染症は発現しなかった。なお，1 回目の疾患再燃後にアダリムマブに再無作為化された日本以外の被験者 1 例で，アダリムマブの再導入から 92 日後に日和見感染症（サイトメガロウイルス性腸炎）が発現した（表 2.7.4.7-51 小児）。

M11-290 試験の中間解析から日本人最後の 8 例目被験者を含めた最終解析までの間に，新たな口腔カンジダ症及び結核を除く日和見感染症は認められなかった。

M10-870 試験では，口腔カンジダ症及び結核を除く日和見感染症は発現しなかった。

結核

M11-290 試験の導入療法期中に潜在性結核は発現しなかった。維持療法期中にアダリムマブの投与を受けた日本以外の被験者 1 例で結核検査陽性が認められた（表 2.7.4.7-52 小児）。

M11-290 試験の中間解析から日本人最後の 8 例目被験者を含めた最終解析までの間に，新たな潜在性結核は認められなかった。

M10-870 試験では，非重篤な潜在性結核が統合 FAS 集団の被験者 59 例中 4 例（6.8%，いずれも日本以外の被験者）に発現した（表 2.7.4.7-53 小児）。

アレルギー反応

M11-290 試験の導入療法期中に，統合安全性解析対象集団の被験者 100 例中 1 例（1.0%）に注射部位蕁麻疹が発現した。また，維持療法期中にアダリムマブの投与を受けた被験者 68 例中 3 例（4.4%）にアレルギー反応が発現した（表 2.7.4.7-54 小児）。アレルギー反応はいずれも日本以外の被験者で発現し，日本人安全性解析対象集団では発現しなかった。

M11-290 試験の中間解析から日本人最後の 8 例目被験者を含めた最終解析までの間に，新たな血管浮腫 / アナフィラキシーを含むアレルギー反応は認められなかった。

M10-870 試験では，血管浮腫 / アナフィラキシーを含むアレルギー反応が統合 FAS 集団の被験者 59 例中 3 例（5.1%）に発現し，うち 2 例は日本以外の被験者，1 例は日本の被験者であった（表 2.7.4.7-55 小児）。

膵炎

M11-290 試験の導入療法期中，統合安全性解析対象集団の被験者 100 例中 1 例（1.0%）に重篤な膵炎が発現した。本被験者は日本以外の I-HD 群の被験者であり，UC に続発する急性膵炎の病歴を有していた（表 2.7.4.7-56 小児）。

M11-290 試験の中間解析から日本人最後の 8 例目被験者を含めた最終解析までの間に，新たな膵炎は認められなかった。

M10-870 試験では，膵炎は発現しなかった。

乾癬の悪化又は新規発症

M11-290 試験の導入療法期中，統合安全性解析対象集団に乾癬の悪化又は新規発症は発現しなかった。なお，導入療法期中に I-HD 群でアダリムマブの投与を受けた，日本以外の維持療法期プラセボ（以下「M-PL」）群の被験者 1 例で，維持療法期中に乾癬の悪化又は新規発症が発現した（表 2.7.4.7-57 小児）。

M11-290 試験の中間解析から日本人最後の 8 例目被験者を含めた最終解析までの間に，新たな乾癬の悪化又は新規発症は認められなかった。

M10-870 試験では，非重篤な乾癬の悪化又は新規発症が統合 FAS 集団の被験者 59 例中 2 例（3.4%，いずれも日本以外の被験者）に発現した（表 2.7.4.7-58 小児）。

血液障害

M11-290 試験の導入療法期中，統合安全性解析対象集団の被験者 100 例中 7 例（7.0%）に，AESI カテゴリーで汎血球減少症を含む血液障害に該当する有害事象が発現した（表 2.7.4.7-59 小児）。発現した事象はいずれも貧血であり，発現した被験者の大部分は，貧血の病歴を有していた。また，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被験者 68 例中 4 例（5.9%）に AESI カテゴリーで汎血球減少症を含む血液障害に該当する有害事象が発現した（表 2.7.4.7-60 小児）。発現した事象はいずれも貧血であり，アダリムマブの投与中に発現した。なお，導入療法期中に I-SD 群でアダリムマブの投与を受けた M-PL 群の 1 例に好中球減少症が発現した。汎血球減少症を含む血液障害はいずれも日本以外の被験者で発現し，日本人安全性解析対象集団では発現しなかった。

M11-290 試験の中間解析から日本人最後の 8 例目被験者を含めた最終解析までの間に，新たな汎血球減少症を含む血液障害は認められなかった（表 2.7.4.7-192 小児及び表 2.7.4.7-193 小児）。

M10-870 試験では，AESI カテゴリーで汎血球減少症を含む血液障害に該当する有害事象として，統合 FAS 集団の被験者 59 例中 4 例（6.8%）に貧血が発現した（表 2.7.4.7-62 小児）。いずれも日本以外の被験者であり，うち 3 例は貧血の病歴を有していた。

注射部位反応

M11-290 試験の導入療法期中，統合安全性解析対象集団の被験者 100 例中 4 例（4.0%）に非重篤な注射部位反応が発現し，うち 2 例は日本以外の被験者，2 例は日本の被験者であった（表 2.7.4.7-63 小児及び表 2.7.4.7-64 小児）。また，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被験者 68 例中 6 例（8.8%，いずれも日本以外の被験者）に注射部位反応が発現した（表 2.7.4.7-65 小児）。試験期間全体で，アダリムマブの投与を受けた被験者 100 例中 10 例（10.0%）に注射部位反応が発現した（表 2.7.4.2-18 小児）。

M11-290 試験の中間解析から日本人最後の 8 例目被験者を含めた最終解析までの間に，新たな注射部位反応は認められなかった（表 2.7.4.7-194 小児及び表 2.7.4.7-196 小児）。

M10-870 試験では，注射部位反応は発現しなかった。

2.5.5.7 臨床検査及び他の安全性評価項目

2.5.5.7.1 成人潰瘍性大腸炎

M14-033 導入療法試験及び維持療法試験のいずれにおいても，アダリムマブの投与を受けた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の被験者において，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。

2.5.5.7.2 小児潰瘍性大腸炎

M11-290 試験では，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の被験者において，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。

M11-290 試験の日本人最後の 8 例目被験者を含めた最終解析の結果は，中間解析とおおむね同様であった。

M10-870 試験では，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，ベースラインからの顕著な変化は認められなかった。

2.5.5.8 日本人被験者の安全性の比較

2.5.5.8.1 成人潰瘍性大腸炎

M14-033 導入療法試験では，日本人安全性解析対象集団の被験者 100 例中 50 例（50.0%）に有害事象が発現した。また，重篤な有害事象が 5 例（5.0%），高度の有害事象が 2 例（2.0%），治験薬投与の中止に至った有害事象が 4 例（4.0%）に発現した。AESI の発現割合は，すべての感染症が 18.0%，重篤な感染症が 2.0%，血管浮腫 / アナフィラキシーを含むアレルギー反応が 2.0%，汎血球減少症を含む血液障害が 6.0%，注射部位反応が 10.0%であった。

M14-033 維持療法試験では，日本人安全性解析対象集団の被験者 89 例中 78 例（87.6%）に有害事象が発現した。また，重篤な有害事象が 6 例（6.7%），高度の有害事象が 4 例（4.5%），治験薬投与の中止に至った有害事象が 7 例（7.9%）に発現した。AESI の発現割合は，すべての感染症が 52.8%，重篤な感染症が 1.1%，口腔カンジダ症が 1.1%，血管浮腫 / アナフィラキシーを含むアレルギー反応が 1.1%，ループス様反応及び全身性エリテマトーデスが 1.1%，汎血球減少症を含む血液障害が 10.1%，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 2.2%，注射部位反応が 2.2%であった。

日本の被験者に特有の安全性上の懸念は特定されなかった。

2.5.5.8.2 小児潰瘍性大腸炎

M11-290 試験の導入療法期中，日本人安全性解析対象集団の被験者 7 例すべてに有害事象が発現した。重篤な有害事象及び高度の有害事象は発現せず，治験薬投与の中止に至った有害事象が 1 例（注射部位疼痛）に発現した。AESI は，すべての感染症が 3 例（上気道感染が 2 例，外耳炎が 1 例），注射部位反応が 2 例（注射部位紅斑，注射部位疼痛が各 1 例）に発現した。

M11-290 試験の維持療法期中にアダリムマブの投与を受けた日本人安全性解析対象集団の被験者 5 例中 4 例に有害事象が発現した。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

は発現せず，重篤な有害事象が 1 例（感染性腸炎）に発現した。AESI は，すべての感染症が 4 例（感染性腸炎，膿痂疹，インフルエンザ，上気道感染が各 1 例），重篤な感染症が 1 例（感染性腸炎）に発現した。

M11-290 試験の日本人最後の 8 例目被験者を含めた最終解析の結果は，中間解析とおおむね同様であった。

M10-870 試験では，日本の被験者 4 例すべてに有害事象が発現した。治験薬投与の中止に至った有害事象は発現せず，重篤な有害事象が 1 例に 3 件（潰瘍性大腸炎 2 件，敗血症 1 件）発現した。このうち，1 件の潰瘍性大腸炎は重症度が高度であった。AESI は，すべての感染症が 4 例（咽頭炎，上気道感染［2 件］が 1 例，上咽頭炎，レンサ球菌感染が 1 例，膿痂疹，上咽頭炎，敗血症が 1 例，帯状疱疹，咽頭炎が 1 例），重篤な感染症が 1 例（敗血症），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（蕁麻疹［2 件］）に発現した。

日本の被験者に特有の安全性上の懸念は特定されなかった。

2.5.5.9 部分集団での安全性

2.5.5.9.1 成人潰瘍性大腸炎

M14-033 主試験及び日本サブ試験の有害事象データを併合し，日本人を含む統合集団における内因性要因別（性別［男性，女性］，年齢区分［38 歳以下，38 歳を上回る］，人種［白人，白人以外］及び体重区分［73 kg 以下，73 kg を上回る］），及び外因性要因別（抗 TNF 製剤の投与経験の有無，ベースラインにおけるコルチコステロイドの全身投与の有無，ベースラインにおける免疫抑制剤の使用の有無，及び Mayo スコアに基づく疾患重症度別［9 以下，9 を上回る］）に解析した結果，以下の点を除き，顕著な差は認められなかった。

導入療法試験（日本人を含む統合集団）：

- 有害事象，因果関係が関連ありの有害事象，感染症及び注射部位反応の発現割合が，男性の被験者よりも女性の被験者で高かった（表 2.7.4.7-80 成人）。
- 因果関係が関連ありの有害事象の発現割合が，白人以外の被験者よりも白人の被験者で高かった（表 2.7.4.7-82 成人）。
- 有害事象の発現割合が，抗 TNF 製剤の投与経験なしの被験者よりも投与経験ありの被験者で高かった（表 2.7.4.7-96 成人）。
- 有害事象，因果関係が関連ありの有害事象及び注射部位反応の発現割合が，コルチコステロイドの全身投与ありの被験者よりも投与なしの被験者で高かった（表 2.7.4.7-97 成人）。
- 因果関係が関連ありの有害事象の発現割合が，免疫抑制剤の使用ありの被験者よりも使用なしの被験者で高かった（表 2.7.4.7-98 成人）。
- 感染症の発現割合が，Mayo スコアに基づく疾患重症度 9 以下の被験者よりも 9 を上回る被験者で高かった（表 2.7.4.7-99 成人）。

維持療法試験（日本人を含む統合集団）：

- 因果関係が関連ありの有害事象の発現割合が，38 歳以下の被験者よりも 38 歳を上回る被験者で高かった。また，感染症の発現割合が，38 歳を上回る被験者よりも 38 歳以下の被験者で高かった（表 2.7.4.7-85 成人）。
- 因果関係が関連ありの有害事象及び重篤な有害事象の発現割合が，白人以外の被験者よりも白人の被験者で高かった。また，有害事象及び感染症の発現割合が，白人の被験者よりも白人以外の被験者で高かった（表 2.7.4.7-86 成人）。
- 有害事象の発現割合が，抗 TNF 製剤の投与経験なしの被験者よりも投与経験ありの被験者で高かった（表 2.7.4.7-100 成人）。
- 有害事象及び感染症の発現割合が，コルチコステロイドの全身投与ありの被験者よりも投与なしの被験者で高かった（表 2.7.4.7-101 成人）。
- 有害事象及び感染症の発現割合が，免疫抑制剤の使用なしの被験者よりも使用ありの被験者で高かった（表 2.7.4.7-102 成人）。

2.5.5.9.2 小児潰瘍性大腸炎

M11-290 主試験及び M10-870 主試験の有害事象データを併合し，内因性要因（性別［男児，女児］，年齢区分［13 歳未満，13 歳以上］，人種［白人，白人以外］及び体重区分［40 kg 未満，40 kg 以上］）別に解析した結果，感染症の発現割合が女児よりも男児で高かった（表 2.7.4.7-96 小児）ことを除き，顕著な差は認められなかった。また，M11-290 主試験及び M10-870 主試験の有害事象データを併合し，外因性要因（抗 TNF 製剤の投与経験の有無，ベースラインにおけるコルチコステロイドの全身投与の有無，ベースラインにおける免疫抑制剤の使用の有無，及び Mayo スコアに基づく疾患重症度［9 以下，9 を上回る］）別に解析した結果，以下の点を除き，顕著な差は認められなかった。

- 重篤な有害事象，重篤な感染症及び血液障害の発現割合が，抗 TNF 製剤の投与経験なしの被験者よりも投与経験ありの被験者で高かった（表 2.7.4.7-124 小児）。
- 治験薬投与の中止に至った有害事象，重篤な感染症及び潜在性結核の発現割合が，ベースラインにおけるコルチコステロイドの全身投与なしの被験者よりも全身投与ありの被験者で高かった（表 2.7.4.7-125 小児）。
- 血液障害の発現割合が，ベースラインにおける免疫抑制剤の使用なしの被験者よりも使用ありの被験者で高かった（表 2.7.4.7-126 小児）。

M11-290 主試験及び日本サブ試験の有害事象データを併合し，日本人を含む統合集団における内因性要因（性別，年齢区分，人種及び体重区分）別，及び外因性要因（抗 TNF 製剤の投与経験の有無，ベースラインにおけるコルチコステロイドの全身投与の有無，ベースラインにおける免疫抑制剤の使用の有無，及び Mayo スコアに基づく疾患重症度）別に解析した結果，以下の点を除き，顕著な差は認められなかった。なお，日本サブ試験における日本人被験者全 7 例はすべて男児であった。

導入療法期（日本人を含む統合集団）：

- 因果関係が関連ありの有害事象及び感染症の発現割合が女児よりも男児で高かった（表 2.7.4.7-108 小児）。
- 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及び注射部位反応の発現割合が，コルチコステロイドの全身投与なしの被験者よりも，投与ありの被験者で高かった（表 2.7.4.7-137 小児）。
- 有害事象，因果関係が関連ありの有害事象，因果関係が関連ありの重篤な有害事象及び感染症の発現割合が，免疫抑制剤の使用ありの被験者よりも使用なしの被験者で高かった（表 2.7.4.7-138 小児）。
- 有害事象，重篤な有害事象及び注射部位反応の発現割合が，Mayo スコアに基づく疾患重症度 9 を上回る被験者よりも 9 以下の被験者で高かった（表 2.7.4.7-139 小児）。

維持療法期（日本人を含む統合集団）：

- 重篤な有害事象，感染症及び重篤な感染症の発現割合が，抗 TNF 製剤の投与経験なしの被験者よりも，投与経験ありの被験者で高かった（表 2.7.4.7-140 小児）。
- 有害事象，重篤な有害事象，感染症及び重篤な感染症の発現割合が，コルチコステロイドの全身投与なしの被験者よりも，投与ありの被験者で高かった（表 2.7.4.7-141 小児）。
- 有害事象，因果関係が関連ありの有害事象及び注射部位反応の発現割合が，免疫抑制剤の使用ありの被験者よりも使用なしの被験者で高かった（表 2.7.4.7-142 小児）。
- 有害事象，重篤な有害事象，因果関係が関連ありの有害事象，感染症，重篤な感染症及び注射部位反応の発現割合が，Mayo スコアに基づく疾患重症度 9 を上回る被験者よりも 9 以下の被験者で高かった。また，血液障害の発現割合が，Mayo スコアに基づく疾患重症度 9 以下の被験者よりも 9 を上回る被験者で高かった（表 2.7.4.7-143 小児）。

2.5.5.10 安全性のまとめ

2.5.5.10.1 成人潰瘍性大腸炎

M14-033 導入療法試験では，統合安全性解析対象集団の被験者 952 例中 505 例（53.0%）に有害事象が発現した。発現割合が高かった有害事象は，頭痛及び潰瘍性大腸炎であった。導入療法試験中に 2 例（0.2%）が死亡した。また，重篤な有害事象が 41 例（4.3%）に，高度の有害事象が 41 例（4.3%）に，治験薬投与の中止に至った有害事象が 53 例（5.6%）に発現した。AESI の発現割合は，すべての感染症が 15.1%，重篤な感染症が 0.7%，口腔カンジダ症及び結核を除く日和見感染症が 0.2%，活動性結核が 0.1%，寄生虫感染が 0.1%，悪性腫瘍が 0.3%，血管浮腫 / アナフィラキシーを含むアレルギー反応が 1.6%，膵炎が 0.1%，乾癬の悪化又は新規発症が 0.3%，汎血球減少症を含む血液障害が 4.6%，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 0.2%，注射部位反応が 8.9%であった。

M14-033 維持療法試験では，統合安全性解析対象集団の被験者 846 例中 616 例（72.8%）に有害事象が発現した。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。維持療法試験中に 4 例（0.5%）が死亡した。また，重篤な有害事象

が 103 例（12.2%）に，高度の有害事象が 80 例（9.5%）に，治験薬投与の中止に至った有害事象が 92 例（10.9%）に発現した。AESI の発現割合は，すべての感染症が 37.0%，重篤な感染症が 2.7%，憩室炎が 0.1%，口腔カンジダ症が 0.5%，活動性結核が 0.4%，寄生虫感染が 0.4%，悪性腫瘍が 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 1.3%，ループス様反応及び全身性エリテマトーデスが 0.1%，血管炎が 0.2%，心筋梗塞に関連する事象が 0.1%，脳血管発作に関連する事象が 0.1%，うっ血性心不全に関連する事象が 0.1%，肺塞栓症に関連する事象が 0.5%，膵炎が 0.1%，乾癬の悪化又は新規発症が 0.5%，脱髄疾患が 0.1%，汎血球減少症を含む血液障害が 5.7%，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 0.5%，注射部位反応が 3.4%であった。

安全性に関して，M14-033 導入療法試験及び維持療法試験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で認められた結果は，主試験安全性解析対象集団で認められた結果とおおむね同様であった。これらの試験結果から確認されたアダリムマブの安全性プロファイルは，既知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。全ての集団での一貫性が確認された。

M14-033 試験では，アダリムマブ 40 mg 週 1 回投与による維持療法の有効性及び安全性を検討したが，薬物動態モデリング&シミュレーションの結果に基づき，80 mg 隔週投与を成人 UC 患者に対する維持投与レジメンとして申請する。

M14-033 導入療法試験では，導入療法としてアダリムマブの高用量群（投与 0 週，1 週，2 週及び 3 週時に 160 mg を投与，投与 4 週及び 6 週時に 40 mg を投与）とアダリムマブの既承認用法・用量である標準用量群（投与 0 週時に 160 mg 及び 2 週時に 80 mg を投与，投与 4 週及び 6 週時に 40 mg を投与）を比較検討した。アダリムマブ高用量による導入療法における安全性について，アダリムマブの標準用量と同様であった（新たな安全性上の懸念は特定されなかった）。

M14-033 維持療法試験では，有効性について維持療法としてアダリムマブの高用量群（40 mg 週 1 回投与）とアダリムマブの標準用量群（40 mg 隔週投与）を比較検討した。アダリムマブの維持療法における安全性について，アダリムマブの 40 mg 週 1 回投与の高用量群と 40 mg 隔週投与の標準用量群は同様であった（新たな安全性上の懸念は特定されなかった）。

維持療法における安全性に関し，M14-033 維持療法試験でのこの 40 mg 週 1 回投与の高用量群の安全性データに基づき，40 mg 週 1 回投与と比較して，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が期待され，また，投与法がより簡便となると考えられる 80 mg 隔週投与（投与 4 週時から開始する）の維持療法投与レジメンの安全性については問題ないと考える。

2.5.5.10.2 小児潰瘍性大腸炎

M11-290 試験の導入療法期中，統合安全性解析対象集団の被験者 100 例中 59 例（59.0%）に有害事象が発現した。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。死亡に至った有害事象は発現せず，重篤な有害事象は 10 例（10.0%）に発現した。

治験薬投与の中止に至った有害事象は 4 例（4.0%）に発現した。AESI の発現割合は，すべての感染症が 23.0%，血管浮腫 / アナフィラキシーを含むアレルギー反応が 1.0%，膵炎が 1.0%，汎血球減少症を含む血液障害が 7.0%，注射部位反応が 4.0%であった。

M11-290 試験の維持療法期中，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 例中 46 例（67.6%）に有害事象が発現した。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。死亡に至った有害事象は発現せず，重篤な有害事象は 10 例（14.7%）に発現した。治験薬投与の中止に至った有害事象は 2 例（2.9%）に発現した。AESI の発現割合は，すべての感染症が 39.7%，重篤な感染症が 8.8%，潜在性結核が 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 4.4%，汎血球減少症を含む血液障害が 5.9%，注射部位反応が 8.8%であった。

M11-290 試験の日本人最後の 8 例目被験者を含めた最終解析の結果は，上記の中間解析の結果とおおむね同様であった。

M10-870 試験の統合 FAS 集団では，59 例中 40 例（67.8%）に有害事象が発現した。発現割合が高かった有害事象は，潰瘍性大腸炎及び上気道感染であった。死亡に至った有害事象は発現せず，重篤な有害事象は 9 例（15.3%）に発現した。治験薬投与の中止に至った有害事象は 2 例（3.4%）に発現した。AESI の発現割合は，すべての感染症が 40.7%，重篤な感染症が 3.4%，潜在性結核が 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 5.1%，乾癬の悪化又は新規発症が 3.4%，汎血球減少症を含む血液障害が 6.8%であった。

安全性に関して，M11-290 試験及び M10-870 試験の日本サブ試験の統合集団及び日本人集団で認められた結果は，主試験で認められた結果とおおむね同様であった。これらの試験結果から確認されたアダリムマブの安全性プロファイルは，既知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。全ての集団での一貫性が確認された。

2.5.5.11 市販後使用経験

アダリムマブは，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，欧州連合及び本邦では，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［5.3.6-1 項］）によれば，臨床試験でアダリムマブの投与を受けた推定被験者数は 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の結論では，既承認の効能・効果でのアダリムマブのベネフィット-リスクプロファイルは良好であり，Company core labeling（企業中核データシートの添付文書情報）の改訂は推奨されなかった。

2020 年 1 月 – 6 月を対象期間とした定期的安全性最新報告（5.3.6-2 項）では，この情報更新の期間中にアダリムマブのベネフィット-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。

UC 成人患者にアダリムマブの標準用量（承認用法・用量）と高用量を投与した M14-033 臨床試験において確認されたアダリムマブの安全性プロファイルは，既知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。

UC 小児患者における M11-290 及び M10-870 臨床試験の安全性結果では，成人で承認されている効能・効果でのアダリムマブの市販後安全性情報で知られていない新たな安全性に関わるシグナルは認められなかった。

2.5.5.12 参考文献

該当なし

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

潰瘍性大腸炎（以下「UC」）は，特発性炎症性腸疾患の 2 つの主要病態のうちの 1 つである[1]。UC は腸の粘膜及び粘膜下層の炎症と潰瘍を特徴とし，直腸と大腸のいずれか又は両方に発生する慢性で再発性の炎症性の疾患である。また，臨床症状の特徴として，便意逼迫及びしぶりを伴う出血性下痢がある[2,3]。

UC の臨床経過は症状の悪化と寛解によって特徴付けられ，重症の大腸炎患者の 30%で最終的に回腸嚢肛門吻合術を伴う結腸全摘除術が必要となる[3]。UC でみられる腸管症状で最も重篤なものは中毒性巨大結腸症，穿孔及び大量出血である[2,3]。更に，UC は関節炎，皮膚疾患，ぶどう膜炎，原発性硬化性胆管炎などの腸管外症状を伴うことがある[3,4]。UC 患者は大腸癌のリスクが上昇しており，そのリスクは罹患期間と罹患範囲とともに上昇する。これらのことから，診断後 8–10 年時点で監視のための大腸内視鏡検査が推奨されることが通例である[1,2]。幸い，新たな治療法や適時の手術（必要な場合）により，重大な死亡リスクはない[1,2]。

UC の一般的な臨床的特徴は成人と小児で類似しているが，疾患の症状及び進行に違いがみられる。成人では，大部分が限局性又は左側大腸炎型である一方，小児では全大腸炎型がより一般的である[5,6]。UC は小児においてより重度の疾患として現れることが多い。疾患の重症度は結腸切除の可能性と相関しており，成人患者では 10 年時点の結腸切除率が 15%–25%であるのに対し，小児患者では 30%–40%となっている[6,7]。

2.5.6.1.2 現行の治療

UC の治療では炎症を抑制し，症状を緩和することを目標とする。UC の治療薬は限られており，利用できる薬物治療であっても，炎症経過が必ずしも寛解するとは限らず，重大な有害事象の危険性を伴う。軽症から中等症の活動性 UC に対する治療薬として，5-アミノサリチル酸［以下「5-ASA」］誘導体や免疫抑制剤などが投与される。より重症化した患者には，副腎皮質ステロイドが投与されるが，長期投与には不向きである[8]。副腎皮質ステロイドの投与で，感染症，情動障害，精神障害，皮膚損傷，代謝性骨疾患などの副作用の発現頻度や重症度が高まる。副腎皮質ステロイドは寛解の維持には有効ではなく，米国消化器病学会の UC 治療指針では副腎皮質ステロイドの長期投与は推奨されていない[9]。中等症から重症の症状が認められる患者では，免疫調節薬（アザチオプリン［以下「AZA」］，6-メルカプトプリン［以下「6-MP」］又はメトトレキサート［以下「MTX」］）での治療が有効なことがある（本邦において 6-MP 及び MTX は UC に対して保険適応外である）。しかし，免疫調節剤は効果の発現が遅く（3–6 ヵ月），骨髄抑制，感染症，肝毒性，膵炎，悪性腫瘍などの有害事象が発現する危険性があり，その投与は限定的である[9,10]。腸管（結腸，大腸又は直腸）の切除で炎症経過の原因部位を除去することが可能であるが，重大な術後合併症を伴うことがある。生物学的製剤は，UC 患者への治療効果が評価されてきた。抗腫瘍壊死因子（以下「TNF」）製剤は，初めて炎症性腸疾患（以下

「IBD」）に使用された生物学的製剤である。抗ヒト TNF-α 抗体製剤であるインフリキシマブ，アダリムマブ及びゴリムマブは，UC に対する治療薬として使用されている。最近では，抗接着分子抗体であるベドリズマブや抗インターロイキン（IL）-12/23p40 抗体であるウステキヌマブ，ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤であるトファシチニブが UC の適応を取得した。

国内では，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）による潰瘍性大腸炎・クローン病診断基準・治療指針において，難治例の治療として，血球成分除去療法，タクロリムス，インフリキシマブ，アダリムマブ，ゴリムマブ，トファシチニブ，ベドリズマブ，シクロスポリン，手術が挙げられている（図 2.5.1.2-1）[11]。これらのうち，シクロスポリンは UC に対する適応を有していない。

小児の UC 患者に対する薬物治療は，成人とほぼ同様である。従来の薬物治療では炎症過程は完全に寛解されず，重大な副作用が発現することがある。寛解導入のための従来の治療薬は，抗炎症薬（5-ASA 製剤及び副腎皮質ステロイド）及び免疫抑制剤であるシクロスポリンである。5-ASA 誘導体及び免疫調整剤（AZA 又は 6-MP）は，寛解の維持に使用されている[3]。AZA の使用に伴う安全性の問題には，骨髄抑制，悪性腫瘍，重篤な感染症がある[12]。副腎皮質ステロイドは，寛解の維持には有効ではない。小児 UC の治療では，臨床的寛解の導入及び維持に加え，線形成長及び性成熟に対する悪影響がないことが求められている。成人と同様に，副腎皮質ステロイドへの依存がしばしば認められるが，副腎皮質ステロイドでは寛解を維持できず，線形成長及び骨石灰化に悪影響を及ぼすことから，その長期使用は禁忌となっている[7,13]。インフリキシマブは，欧州では重症の小児 UC 患者の治療薬として，米国や日本では中等症から重症の小児 UC 患者の治療薬として承認されている[14,15]。しかし，インフリキシマブは患者のある割合で一次無効や長期投与時に効果の消失が認められる。また，静脈内投与であることから小児患者には負担となる場合がある。加えて，成人 UC に対しては，ベドリズマブやゴリムマブ，トファシチニブ及びウステキヌマブが米国，EU 及び日本を含む世界で承認されているが，小児 UC 患者に対して承認されているものはない。

日本における小児 UC 患者の治療選択肢は，世界の他の地域と同様である。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）による潰瘍性大腸炎・クローン病診断基準・治療指針において，難治例の治療内容は，ステロイド抵抗例には血球成分除去療法，タクロリムス，インフリキシマブ，アダリムマブ，ゴリムマブ，シクロスポリンが挙げられ，また，ステロイド依存例には血球成分除去療法，タクロリムス，インフリキシマブ，アダリムマブ，ゴリムマブ，手術の考慮が挙げられている（図 2.5.1.2-2）[11]。これらのうち，本邦においてシクロスポリンは UC に対して承認されておらず，また，インフリキシマブ以外の生物学的製剤は，適応外で使用されている現状がある。そのため，臨床的に意義のある有効性（寛解の導入と維持），望ましい安全性プロファイル，及び簡便な投与レジメンを提供する新たな治療選択肢が小児 UC 患者に必要である。

2.5.6.2 ベネフィット・リスク評価

2.5.6.2.1 成人潰瘍性大腸炎

2.5.6.2.1.1 ベネフィット

M14-033 主試験の導入療法試験では，アダリムマブの高用量投与（投与 0 週，1 週，2 週及び 3 週時に 160 mg を投与，投与 4 週及び 6 週時に 40 mg を投与）と標準用量投与（投与 0 週時に 160 mg 及び 2 週時に 80 mg を投与，投与 4 週及び 6 週時に 40 mg を投与）との比較を行った。有効性解析対象集団である Intent-To-Treat（以下「ITT」）集団において，主要評価項目である投与 8 週時に Mayo スコア（以下「FMS」）で寛解（FMS が 2 以下で，かついずれのサブスコアも 1 を超えない）を達成した両群間の被験者の割合に有意な差を認められなかった。しかしながら，高用量群は標準用量群に比べ数値的に高かった。また，日本サブ試験における統合 ITT（以下「I-ITT」）集団及び日本人 ITT（以下「J-ITT」）集団においても同様の傾向が認められた。

M14-033 主試験における維持療法試験では，主試験の解析対象集団である ITT-レスポンダー（以下「RP」）集団において，主要評価項目である投与 8 週時に改善（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）となり，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は，アダリムマブ高用量群（40 mg 週 1 回投与群）の方がアダリムマブ標準投与群（40 mg 隔週投与群）よりも数値的に高かったものの，両群間に統計学的な有意差は認められなかった。なお，順位付け副次評価項目では，いずれの項目でも 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。

主試験の主要評価項目を達成できなかった要因を検討する目的で，ベースライン因子を共変量とした感度分析を実施した [16]。その結果，UC 罹患歴の長さを Cochran-Mantel-Haenszel（以下「CMH」）検定の共変量に追加し，調整することで 40 mg 週 1 回投与群と 40 mg 隔週投与群の差に統計学的な有意差が認められた。そのため，M14-033 主試験の維持療法試験の主要評価項目において統計学的に有意な差を示すことができなかった理由は，共変量（UC 罹患歴の長さ）の不均衡によるものと考えられた。このような共変量の不均衡は，通常，選択除外基準の設定で制御することが難しく，競合的に組入れられる以上，回避することは困難である。そのため，M14-033 主試験の維持療法試験の結果は，有効性は示されていると解釈することができると考えられた（2.7.3.3.2.1.3 成人項）。

M14-033 日本サブ試験の有効性解析対象集団である I-ITT-RP 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く，J-ITT-RP 集団では 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。順位付け副次評価項目は，I-ITT-RP 集団では，いずれの項目でも 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く，J-ITT-RP 集団でも同様の傾向が認められた。全ての集団において一貫した有効性が認められた。

M14-033 試験の維持療法試験の高用量群では，アダリムマブ 40 mg 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 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（2.7.2.2.1 項）。

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ほぼ同程度であること，及び投与 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ことが想定された。また，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。

2.5.6.2.1.2 リスク

M14-033 試験の導入療法試験及び維持療法試験の統合安全性解析対象集団で確認されたアダリムマブの安全性プロファイルは，既知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，統合安全性解析対象集団で確認された結果は，主試験安全性解析対象集団で認められた結果，及び日本人安全性解析対象集団で認められた結果とおおむね同様であり，全ての集団での一貫性が確認された。

なお，申請予定用法・用量は，投与 4 週時から 80 mg 隔週投与による維持療法を行うものであり，PK モデリング&シミュレーションの結果から，血清中アダリムマブ濃度は早期に定常状態に達することが想定される。しかしながら，M14-033 試験の導入療法試験高用量投与群では，申請用法・用量よりも多いアダリムマブを投与するレジメン（投与 0 週，1 週，2 週及び 3 週時に 160 mg を投与，投与 4 週及び 6 週時に 40 mg を投与）であり，今回確認された導入療法試験において，新たな安全性上の懸念は特定されていないことから，申請用法・用量の安全性は評価されていると考えた。

アダリムマブ 40 mg 週 1 回投与群において新たなリスクは特定されていないことから，情報提供活動などのこれまでと同様の活動を継続することで，リスクの管理が可能であると考えている。

2.5.6.2.2 小児潰瘍性大腸炎

2.5.6.2.2.1 ベネフィット

M11-290 主試験の導入療法期の検証的解析において，有効性の解析対象集団である ITT-E 集団では，主要評価項目である投与 8 週時に Partial Mayo スコア（部分的 Mayo スコア，以下「PMS」）により寛解（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は，導入療法期の高用量（I-HD）群（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］）の方が，導入療法期

の標準用量（I-SD）群（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］）よりも高かった。また，外部プラセボとの比較では併合群（I-HD 群と I-SD 群）及び I-HD 群の方が統計学的に有意に高かった。また，統合集団（統合 ITT-E 集団），及び日本人集団（日本人 ITT-E 集団）においても同様の結果が認められた。

M11-290 主試験の維持療法期の検証的解析において，有効性の解析対象集団である modified ITT-E 集団（以下「mITT-E 集団」）では，主要評価項目である投与 8 週時に PMS により改善（PMS がベースラインから 2 ポイント以上かつ 30%以上減少）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は，維持療法期の高用量（M-HD）群（維持用量 0.6 mg/kg［最大 40 mg］を週 1 回投与）の方が，維持療法期の標準用量（M-SD）群（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）よりも高かった。また，外部プラセボとの比較では併合群（M-HD 群と M-SD 群）及び M-HD 群の方が統計学的に有意に高かった。統合集団（統合 mITT-E 集団），及び日本人集団（日本人 mITT-E 集団）においても同様の結果が認められた。

M11-290 試験の長期継続試験である M10-870 試験の結果から，アダリムマブの小児 UC に対する有効性は長期間維持されることが示された。

上記のように，主試験で認められた有効性について，統合集団及び日本人集団でも同様に認められており，各集団を通して一貫した有効性が確認された。

M11-290 試験及び M10-870 試験においてアダリムマブを投与された小児被験者には，体重換算用量（mg/kg 体重）にて投与された。しかしながら，小児患者は成人患者よりも脆弱であり，より侵襲性の低い投与方法が望ましく，また，治療アドヒアランスを高めることが適切な病態コントロールに重要であり，患者，保護者，医師，及び医療従事者に対し，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。アダリムマブの市販製剤は，プレフィルドシリンジ又はペンによる皮下投与のため投与が簡便で利便性に優れ，保護者あるいは小児患者による自己投与も可能である。それらを踏まえ，体重換算用量ではなく，体重でカットオフした体重別固定用量による用法・用量で申請する。

体重別固定用量の妥当性を評価するために，小児 UC 患者における PK / PD モデリング&シミュレーションを実施した（2.7.2.2.2 項）。

血清中アダリムマブ濃度のシミュレーション結果より，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の推移が，試験で実施した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より，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，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。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，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。

このことから，体重別固定用量による申請用法・用量は妥当であると考えられた。

2.5.6.2.2.2 リスク

M11-290 試験の導入療法期，及び維持療法期で確認された統合安全性解析対象集団で認められたアダリムマブの安全性プロファイルは，既知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，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で認められた結果は，統合集団で認められた結果とおおむね同様であった。全ての集団での安全性に一貫性が確認された。

M10-870 主試験及び日本サブ試験における安全性プロファイルも同様であり，既知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ず，一貫性が確認された。

小児 UC 患者においても新たな安全性上の懸念は特定されなかったことから，情報提供活動などのこれまでと同様の活動を継続することで，リスクの管理が可能であると考えている。

2.5.6.2.3 成人潰瘍性大腸炎及び小児潰瘍性大腸炎おけるベネフィット・リスク評価

本申請資料に含めた臨床試験の結果，及び PK / PD モデリング&シミュレーションの結果から，アダリムマブの成人 UC 患者に対する高用量（80 mg 隔週投与）での維持療法，及び小児 UC 患者に対する治療において優れたベネフィット / リスクプロファイルを示し，申請する適応症（効能・効果）及び用法・用量を十分支持するものと判断した。

成人 UC 患者を対象とした M14-033 試験において，既存治療で効果が不十分であった中等症から重症の活動性の成人 UC に対してアダリムマブの高用量（40 mg 週 1 回投与）での維持療法が有効であることが示された。

M14-033 主試験の維持療法試験では，主要評価項目を達成することができなかったものの，UC 罹患歴の長さを共変量に追加し，UC 罹患歴の長さを調整した CMH 検定でアダリムマブ 40 mg 週 1 回投与群と 40 mg 隔週投与群の差に統計学的な有意な差が認められた。このことから，予後因子であった UC 罹患歴の長さの不均衡が有効性評価に影響したものと考えられた。このような共変量の不均衡は，通常，選択除外基準の設定で制御することが難しく，競合的に組入れられる以上，回避することは困難である。そのため，アダリムマブ高用量投与における有効性を否定するものではなく，その有効性は示されているという解釈が可能と考えた。加えて，EU においてアダリムマブの高用量（80 mg 隔週投与）の使用が認められているという事実，小児 UC 患者を対象とした臨床試験（M11-290）成績も，アダリムマブの維持療法期における高用量投与の有効性を支持している。また，M14-033 主試験の維持療法試験の順位付け副次評価項目では，いずれの項目でもアダリムマブ 40 mg 週 1 回投与群の方がアダリムマブ 40 mg 隔週投与群よりも数値的に高かった。これらを総合的に考慮すると，M14-033 主試験におけるアダリムマブの維持療法における高用量投与での有効性は示されていると考えられた。

加えて，M14-033 日本サブ試験の維持療法試験では，有効性の解析対象集団である，I-ITT-RP 集団では，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。順位付け副次評価項目では，40 mg 週 1 回投与群の方が数値的に高かった。日本の被験者での有効性解析対象集団である J-ITT-RP 集団では，統計学的な有意差は認められなかったものの，同様の結果であった。全ての集団において一貫した有効性が示された。

M14-033 試験の導入療法試験，及び維持療法試験で認められたアダリムマブの安全性プロファイルは，既知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。全ての集団での一貫性が確認された。

M11-290 試験，及び M11-290 試験の長期継続試験である M10-870 試験の結果より，アダリムマブは，既存治療で効果が不十分であった中等症から重症の小児 UC に対して有効であることが示された。加えて，再燃が認められた際に再導入療法を行うことで再度有効性が得られることが示された。M10-870 試験の結果より，アダリムマブ投与により得られた有効性は長期間持続することが示された。

M11-290 試験で認められたアダリムマブの安全性プロファイルは，これまでに報告されている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。

M11-290 試験，及び M10-870 試験で認められた有効性，及び安全性は，主試験，日本サブ試験の統合集団及び日本人集団の全ての集団において類似しており，一貫することが示された。

今回申請する用法・用量は，成人 UC，及び小児 UC とも，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いている。成人 UC，及び小児 UC とも申請用法・用量の妥当性はシミュレーションの結果からも支持されている。

成人 UC 患者を対象とした M14-033 試験では，維持療法試験において高用量群にはアダリムマブ 40 mg 週 1 回投与したが，維持療法における申請用法・用量は 80 mg 隔週投与である。また，小児 UC 患者を対象とした M11-290 試験及び M10-870 試験では，体重換算用量で試験を実施したが，申請用法・用量は 3 つの体重区分別の固定用量による隔週投与である。

この成人及び小児での用法・用量が同時に臨床現場で使用可能となることにより，医師などの医療従事者，患者やその家族又は保護者に対して以下のベネフィットが期待できる。

- 小児では，80 mg 隔週投与による維持療法を受けている体重 40 kg 以上の小児 UC 患者が成人（15 歳）になった際に，現在の成人 UC の維持療法における承認用法・用量である 40 mg 隔週投与への減量を避けることができる。また，アダリムマブ減量に伴う UC 再燃のリスクも回避することができる。
- 小児では，現在本邦で利用可能な既存のアダリムマブの製剤（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 UC 患者及びその家族又は保護者 / 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。特に小児は成人と比べて脆弱であるため，頻回の皮下注射を避けることは大きなベネフィットになる。

- 成人 UC 患者にとっても週 1 回投与と比べて隔週投与では皮下注射回数が半分になることから，負担軽減につながる。
- 今回申請した用法・用量と現在の成人承認用法・用量との整合性がとれる，つまり，どちらも固定用量での投与となるため，成人 UC 患者及び小児 UC 患者のどちらの UC 治療においても，臨床現場の混乱を避けることができる。特に，青年期における小児科から消化器科などへの診療科移行期における混乱を避けることができる。

既存治療で効果が不十分であった中等症から重症の成人 UC 患者に対するアダリムマブ高用量投与の維持療法での有効性，及び，既存治療で効果が不十分であった中等症から重症の小児 UC の治療に対するアダリムマブの有効性が示された。アダリムマブの高用量による成人 UC 患者に対する維持療法，及び，小児 UC 患者の治療のどちらにおいてもアダリムマブの安全性プロファイルは，既知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，成人と小児の用法・用量の不一致を回避することなどによって得られるベネフィットが存在すると考えられた。

今回の申請によって，成人 UC 患者に対して，適切な維持療法投与レジメンによる最適な治療を提供することが可能となる。また，治療選択肢が少ない小児 UC 患者に対して有効で安全な治療選択肢を提供することが可能となる。アダリムマブの市販製剤は，自宅での自己投与が可能であることから，全ての年代の UC 患者，医療従事者や家族の利便性の向上と負担の軽減が期待できる。以上より，アダリムマブは，成人及び小児 UC 患者に存在するアンメットメディカルニーズを解消できるものと考える。

2.5.6.3 補遺

該当なし。

2.5.6.4 参考文献

1. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, et al. British Society of Gastroenterology Consensus Guidelines on the Management of Inflammatory Bowel Disease in Adults. Gut. 2019 Dec;68 Suppl 3:s1-s106.
2. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, et al. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. Am J Gastroenterol. 2019;114(3):384-413.
3. Gajendran M, Loganathan P, Jimenez G, et al. A comprehensive review and update on ulcerative colitis. Dis Mon. 2019 Dec;65(12):100851.
4. Lazaridis KN, LaRusso NF. Primary sclerosing cholangitis. N Engl J Med. 2016;375(12):1161-70.
5. Afzali A, Katz S. Inflammatory bowel disease in the baby to baby boomer: pediatric and elderly onset of IBD. Curr Treat Options Gastroenterol. 2018;16(3):289-305.
6. Siow VS, Bhatt R, Mollen KP. Management of acute severe ulcerative colitis in children. Semin Pediatr Surg. 2017;26(6):367-72.
7. Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, et al. 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. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018;67(2):257-91.
8. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone and corticotrophin in ulcerative colitis. Br Med J. 1959;14;1(5119):387-94.
9. Kornbluth A, Sachar DB; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. Am J Gastroenterol. 2010;105:501-23.
10. Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, et al. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. Lancet. 2009;374:1617-25.
11. 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）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）
12. Azathioprine Tablet - US Prescribing Information - May 2019
13. Biancone L, Michetti P, Travis S, et al. European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Special situations. J Crohns Colitis. 2008;2(1):63-92.

14. Hyams J, Damaraju L, Blank M, et al. Induction and maintenance therapy with infliximab for children with moderate to severe ulcerative colitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2012;10(4):391-9.e1.

15. Tajiri H, Arai K., Kagimoto S, et al. Infliximab for pediatric patients with ulcerative colitis: a phase 3, open-label, uncontrolled, multicenter trial in Japan. BMC Pediatr. 2019;19:351

16. Guideline on adjustment for baseline covariates in clinical trials, 26 February 2015 (EMA/CHMP/295050/2013), available from https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-adjustment-baseline-covariates-clinical-trials_en.pdf

2.5.7 参考文献

参考文献は，各セクションの末尾に記載した。