

再審査報告書

令和2年3月30日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販売名※1	① ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.4 mL ② ヒュミラ皮下注 80 mg シリンジ 0.8 mL
有効成分名	アダリムマブ（遺伝子組換え）
申請者名	アッヴィ合同会社
承認の 効能・効果※2	1. 関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）※3 2. 既存治療で効果不十分な下記疾患 2a. 尋常性乾癬、関節症性乾癬 2b. 強直性脊椎炎 2c. 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎（②を除く） 2d. <u>腸管型ベーチェット病</u> 2e. 非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎 3. 中等症又は重症の活動期にあるクローン病の寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る） 4. <u>中等症又は重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）</u>
承認の 用法・用量※4	<u>腸管型ベーチェット病</u> <u>通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 160 mg を、初回投与 2 週間後に 80 mg を皮下注射する。初回投与 4 週間後以降は、40 mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。</u> <u>中等症又は重症の潰瘍性大腸炎</u> <u>通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 160 mg を、初回投与 2 週間後に 80 mg を皮下注射する。初回投与 4 週間後以降は、40 mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。</u>
承認年月日※2	平成 20 年 4 月 16 日 ※3 平成 22 年 1 月 20 日 （効能・効果 2a の追加） 平成 22 年 10 月 27 日 （効能・効果 2b の追加） 平成 22 年 10 月 27 日 （効能・効果 3 の追加） 平成 23 年 7 月 1 日 （効能・効果 2c の追加） 平成 24 年 8 月 10 日 （効能・効果 1 を関節リウマチ「関節の構造的損傷の防止を含む」に変更） <u>平成 25 年 5 月 16 日 （効能・効果 2d の追加）</u> <u>平成 25 年 6 月 14 日 （効能・効果 4 の追加）</u> 平成 28 年 6 月 17 日 ①②（剤形追加、ただし②は効能・効果 2c を除く） 平成 28 年 6 月 20 日 ①②（効能・効果 3 の用法・用量を追加） 平成 28 年 9 月 28 日 ①②（効能・効果 2e の追加）
再審査期間※2	1 8 年 2a～2c, 3 1 の残余期間（～平成 28 年 4 月 15 日まで） 2d 4 年 4 2d の残余期間（平成 25 年 6 月 14 日～平成 29 年 5 月 15 日まで） 2e 4 年

承認条件	<p>医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。※5</p> <p><u>腸管型ベーチェット病</u></p> <p><u>国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。</u></p>
備考	<p>※1 初回承認のヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.8 mL は再審査申請後の平成 30 年 7 月 4 日付けで承認整理された。</p> <p>※2 再審査申請時までの承認について記載している。</p> <p>※3 初回承認時の効能・効果は「関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限る）」</p> <p>※4 今回の再審査対象の効能・効果について、用法・用量を記載している。</p> <p>※5 承認事項一部変更承認時（平成 28 年 9 月 28 日、非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎）に承認条件が付された。</p>

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の再審査対象の効能・効果について、カテゴリ－1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、腸管型ベーチェット病に係る承認条件について、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討は適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.4 mL 及び同皮下注 80 mg シリンジ 0.8 mL (以下、「本剤」) の今回の再審査対象の効能・効果については、医薬品リスク管理計画¹⁾ が策定される以前に承認された。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 及び表 2 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 1 特定使用成績調査 I の概要

腸管型ベーチェット病 (以下、「BD」) に関する全例調査	
目的	BD 患者における本剤の未知の副作用の把握、使用実態下における副作用発現状況の把握、安全性/有効性等に影響を与えると考えられる要因を把握する。
重点調査項目	感染症、結核、悪性腫瘍、投与部位反応、自己免疫疾患、汎血球減少、脱髄疾患、うっ血性心不全、間質性肺炎
調査方法	中央登録方式による全例調査
対象患者	BD 患者 (既存治療で効果不十分な場合に限る) で本剤の効能・効果、用法・用量にて使用する患者全例を対象とした。
実施期間	平成 25 年 5 月から平成 29 年 5 月
目標症例数	全例
観察期間	本調査の観察期間は本剤投与開始から最大 156 週間とした。
実施施設数	254 施設
収集症例数	470 例
安全性解析対象症例数	462 例
有効性解析対象症例数	383 例
備考	調査開始時はヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.8 mL が対象であり、調査実施中に本剤が承認され、調査対象となった。なお、ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.8 mL は再審査申請後に承認整理された。

表 2 特定使用成績調査 II の概要

潰瘍性大腸炎 (以下、「UC」) に関する長期調査	
目的	UC 患者における本剤の未知の副作用の把握、使用実態下における副作用発現状況の把握、安全性/有効性等に影響を与えると考えられる要因を把握する。
重点調査項目	感染症、結核、悪性腫瘍、投与部位反応、自己免疫疾患、汎血球減少、脱髄疾患、うっ血性心不全、間質性肺炎の発現状況 なお、腸管感染症発現時には、可能な限り、原因となったウイルス若しくは菌を調査する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	中等症又は重症の活動期にある潰瘍性大腸炎患者 (既存治療で効果不十分な場合に限る) で、本剤が新たに投与された患者を対象とした。
実施期間	平成 25 年 7 月から平成 30 年 3 月
目標症例数	1,500 例
観察期間	本調査の観察期間は本剤投与開始から 52 週間とした。
実施施設数	392 施設
収集症例数	1,593 例
安全性解析対象症例数	1,523 例
有効性解析対象症例数	1,241 例
備考	表 1 の備考欄と同一

¹⁾ 「非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎」の承認時 (平成 28 年 9 月 28 日) に承認条件として「医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。」が付されている。

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤の今回の再審査対象の効能・効果については、医薬品リスク管理計画が策定される以前に承認された。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 特定使用成績調査 I (BD に関する全例調査)

4.1.1. 副作用発現状況

安全性解析対象症例における副作用発現割合は 26.0% (120/462 例、200 件) であった。これは承認時までの BD の国内臨床試験における副作用発現割合 70% (14/20 例) 及び承認時までのすべての国内臨床試験における副作用発現割合 82.9% (1,076/1,298 例) を上回るものではなかった。本調査で認められた主な副作用 (基本語別で 3 件以上) の発現状況は表 3 のとおりであった。

表 3 使用成績調査における主な副作用・感染症発現状況

副作用名	発現症例数・件数 ^{※1} (発現割合%)
感染症および寄生虫症	47 (10.2)
気管支炎	3 (0.7)
鼻咽頭炎	8 (1.7)
肺炎	7 (1.5)
敗血症	3 (0.7)
肛門膿瘍	3 (0.7)
神経系障害	7 (1.5)
頭痛	3 (0.7)
血管障害	5 (1.1)
ベーチェット症候群	5 (1.1)
胃腸障害	20 (4.3)
嘔吐	3 (0.7)
筋骨格系および結合組織障害	9 (2.0)
関節痛	5 (1.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	19 (4.1)
注射部位反応	4 (0.9)
倦怠感	3 (0.7)
発熱	12 (2.6)
臨床検査	22 (4.8)
C-反応性蛋白増加	9 (2.0)
白血球数減少	4 (0.9)

MedDRA/J version 19.1

※1：器官別大分類 (SOC) は発現症例数、基本語 (PT) は発現件数

4.1.2. 重点調査項目

重点調査項目とした副作用の発現割合は、感染症 10.2% (47 例 66 件)、結核 0.7% (3 例 3 件)、悪性腫瘍 0.2% (1 例 1 件)、投与部位反応 1.1% (5 例 5 件)、自己免疫疾患 0.2% (1 例 1 件)、汎血球減少 0.2% (1 例 1 件) 及び間質性肺炎 0.4% (2 例 2 件) であった。なお、脱髄疾患及びうつ血性心不全は認められなかった。

4.2. 特定使用成績調査Ⅱ（UCに関する長期調査）

4.2.1. 副作用発現状況

安全性解析対象症例における副作用発現割合は 18.1%（276/1,523 例、408 件）であった。これは承認時までの UC に関する国内臨床試験における副作用発現割合 70.8%（170/240 例）と比較して、高くなる傾向は認められなかった。本調査で認められた主な副作用（基本語別で 10 件以上）の発現状況は表 4 のとおりであった。

表 4 使用成績調査における主な副作用・感染症発現状況

副作用名	発現症例数・件数*1（発現割合%）
感染症および寄生虫症	92 (6.0)
上咽頭炎	24 (1.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	37 (2.4)
上気道の炎症	13 (0.9)
胃腸障害	45 (3.0)
潰瘍性大腸炎	20 (1.3)
皮膚および皮下組織障害	61 (4.0)
発疹	21 (1.4)
筋骨格系および結合組織障害	21 (1.4)
関節痛	10 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	31 (2.0)
発熱	13 (0.9)
臨床検査	28 (1.8)
C-反応性蛋白増加	11 (0.7)

*1：SOC は発現例数、PT は発現件数、

MedDRA/J version 20.1

4.2.2. 重点調査項目

重点調査項目とした副作用の発現割合は、それぞれ感染症 6.0%（92 例 108 件）、結核 0.2%（3 例 3 件）、悪性腫瘍 0.5%（7 例 7 件）、投与部位反応 0.7%（10 例 11 件）、自己免疫疾患 0.3%（5 例 5 件）及び間質性肺炎 0.4%（6 例 6 件）であった。なお、脱髄疾患及びうつ血性心不全は認められなかった。

両調査において、重点調査項目とした副作用を含め、特徴的な副作用の発現は認められなかったことから、現時点で新たな対応は不要と判断した。

4.3. 副作用及び感染症

再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した副作用は、未知・重篤 168 例 190 件、既知・重篤 915 例 1,216 件、未知・非重篤 197 例 217 件であった。転帰死亡の副作用は、88 例に 134 件が認められ、うち、使用上の注意から予測できない副作用（基本語別で 5 件以上）は間質性肺疾患 7 件、死亡 6 件であった。いずれも本剤が直接発現に関与していないことから、新たな安全対策は不要と判断し、引き続き同様の安全性情報の収集に努めることとした。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、主な副作用（基本語別で総数 5 件以上）の発現状況は表 5 のとおりであった。いずれも情報が不十分であり、本剤投与との因果関係も不明であること等から、現時点で新たな対応は不要と判断した。

表5 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	383	464	196	247	197	217
胃腸障害	76	83	31	32	46	51
クローン病	21	21	10	10	11	11
舌炎	3	5	0	0	3	5
潰瘍性大腸炎	33	33	15	15	18	18
一般・全身障害および投与部位の状態	27	27	13	13	14	14
死亡	6	6	6	6	0	0
歩行障害	7	7	0	0	7	7
筋骨格系および結合組織障害	30	31	8	9	22	22
関節リウマチ	7	7	3	3	4	4
血液およびリンパ系障害	22	22	21	21	1	1
骨髄機能不全	5	5	5	5	0	0
播種性血管内凝固	7	7	7	7	0	0
血管障害	21	21	18	18	3	3
ベーチェット症候群	6	6	5	5	1	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	24	26	16	18	8	8
間質性肺疾患	7	7	7	7	0	0
皮膚および皮下組織障害	28	29	9	10	19	19
皮膚筋炎	6	6	4	4	2	2
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	39	45	33	38	7	7
リンパ増殖性障害	5	5	2	2	3	3
臨床検査	20	21	4	4	16	17
細胞マーカー増加	4	5	0	0	4	5

MedDRA/J version 20.0

再審査期間終了後、令和1年6月30日までに機構へ報告した添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は340例421件、予測できない重篤な副作用は97例111件であった。本剤の安全対策について検討した結果、新たに注意喚起すべき事項はなく、現時点では、今後も同様の情報収集に努めることとした。

4.4. 不具合報告

再審査期間中に本剤に係わる医療機器不具合報告を行った症例は2例であり、いずれも投与時に針が折れ、針が体内に残留したため、摘出術が行われた。なお、針先が体内に残存したこと起因する健康被害は報告されていない。

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1. 特定使用成績調査Ⅰ（BDに関する全例調査）

有効性解析対象症例383例における最終評価時の全般改善度及び有効率²⁾は表6のとおりであった。承認時の国内臨床試験における有効性は、消化器症状の総合評価及び内視鏡所見改善度がいずれも1以下となった患者の割合（著明改善率）で評価しており、著明改善率は45.0%であっ

²⁾ 全般改善度は主治医により、著効、有効、無効及び判定不能で評価し、有効率は（有効以上の症例数/解析対象症例数）×100（%）で算出した。

た。本調査での有効性評価の指標が異なるため、直接比較はできないものの、今回得られた結果から本剤の有効性に特段の問題は認められないと判断した。

表 6 BD 患者における全般改善度

効果判定	症例数	有効率% (有効以上)
著効	168	84.6% (324/383 例)
有効	156	
無効	59	
判定不能	0	

5.2. 特定使用成績調査 II (UC に関する長期調査)

有効性解析対象症例 1,241 例における最終評価時の全般改善度及び有効率²⁾は表 7 のとおりであった。承認時の国内臨床試験における有効性評価は寛解率 (52 週時における寛解率は、プラセボ群では 7.3% (7/96 例)、本剤 80/40 mg 群では 26.4% (23/87 例)、本剤 160/80 mg 群では 20.0% (18/90 例)) で評価されており、直接比較はできないものの、本調査における結果から本剤の有効性に特段の問題は認められないと判断した。

表 7 UC 患者における全般改善度

効果判定	症例数	有効率% (有効以上)
著効	337	69.6% (864/1,241 例)
有効	527	
無効	377	
判定不能	0	

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の措置は実施していない。

再審査期間中に機構に報告した外国の措置報告は 1 件、研究報告は 3 件であり、その概要は表 8 に示すとおりである

表 8 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	英国の医薬品・医療製品規制庁は、抗 TNF- α 製剤による治療中に発現する結核のリスクを下げるため Drug Safety Update を配信した (平成 26 年 4 月)。
研究報告	① 炎症性腸疾患患者の術後合併症に対する抗 TNF- α 製剤の周術期使用の影響について検討したシステマティックレビュー及びメタアナリシスの報告 (平成 25 年 11 月) ② クロウン病に対するアダリムマブと免疫調整剤の併用治療により、非黒色腫皮膚癌及びその他の悪性腫瘍のリスクが増大する可能性についての報告 (平成 26 年 6 月) ③ 慢性炎症を有する母体が妊娠第 I 期中に抗 TNF- α 製剤を曝露した場合の重大な先天性異常、自然流産、早産及び出生時体重低下のリスクを評価した報告 (平成 27 年 10 月)
備考	

再審査期間終了後、令和1年6月30日までに機構に報告した措置報告・研究報告はなかった。

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、機構は、腸管型ベーチェット病に係わる承認条件について、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討は適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

以上