

再審査報告書

令和3年10月7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 ③ ヒュミラ皮下注 40 mg ペン 0.4 mL ④ ヒュミラ皮下注 80 mg ペン 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	1. 関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む） ^{※2} 2. 化膿性汗腺炎 3. 壊疽性膿皮症 4. <u>既存治療で効果不十分な下記疾患</u> 4a. 尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬 4b. 強直性脊椎炎 4c. 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎（②④を除く） 4d. 腸管型ベーチェット病 4e. <u>非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎</u> 5. 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） 6. 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）
承認の 用法・用量 ^{※3}	<u>非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎</u> <u>通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組み換え）として初回に 80 mg を、</u> <u>初回投与 1 週間後に 40 mg を皮下注射する。初回投与 3 週間後以降は、</u> <u>40 mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。</u>
承認年月日	平成 20 年 4 月 16 日 ^{※2} 平成 22 年 1 月 20 日（効能・効果 4a 尋常性乾癬、関節症性乾癬の追加） 平成 22 年 10 月 27 日（効能・効果 4b の追加） 平成 22 年 10 月 27 日（効能・効果 5 の追加） 平成 23 年 7 月 1 日（効能・効果 4c 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） 平成 25 年 5 月 16 日（効能・効果 4d の追加） 平成 25 年 6 月 14 日（効能・効果 6 の追加） 平成 28 年 6 月 17 日（①②剤形追加、ただし②は効能・効果 4c を除く） 平成 28 年 6 月 20 日（効能・効果 5 の用法・用量を追加） 平成 28 年 9 月 28 日（効能・効果 4e の追加） 平成 29 年 7 月 28 日（③剤形追加） 平成 29 年 12 月 19 日（④剤形追加、ただし効能・効果 4c を除く） 平成 30 年 3 月 23 日（効能・効果 4a に膿疱性乾癬を追加） 平成 31 年 2 月 21 日（効能・効果 2 の追加） 令和 2 年 5 月 29 日（効能・効果 2 の用法・用量を追加） 令和 2 年 11 月 27 日（効能・効果 3 の追加）

再 審 査 期 間	1. 8 年 4a (尋常性乾癬、関節症性乾癬) 1.の残余期間 (平成 22 年 1 月 20 日～平成 28 年 4 月 15 日まで) 4b 1.の残余期間 (平成 22 年 10 月 27 日～平成 28 年 4 月 15 日まで) 5. 1.の残余期間 (平成 22 年 10 月 27 日～平成 28 年 4 月 15 日まで) 4c 1.の残余期間 (平成 23 年 7 月 1 日～平成 28 年 4 月 15 日まで) 4d 4 年 6. 4d の残余期間 (平成 25 年 6 月 14 日～平成 29 年 5 月 15 日まで) ①② 4d の残余期間 (平成 25 年 6 月 14 日～平成 29 年 5 月 15 日まで) 4e 4 年 ③ 4e の残余期間 (平成 29 年 7 月 28 日～令和 2 年 9 月 27 日まで) ④ 4e の残余期間 (平成 29 年 12 月 19 日～令和 2 年 9 月 27 日まで) 4a (膿疱性乾癬) なし 2. 10 年 3. 10 年
承 認 条 件	<u>医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。*</u> ⁴
備 考	* ¹ 初回承認のヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.8 mL は平成 30 年 7 月 4 日付けで承認整理された。 * ² 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)」 * ³ 用法・用量の項は、今回の再審査対象の効能・効果についてのみを記載している。 * ⁴ 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。

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の今回の再審査対象については、カテゴリー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、本品目の承認条件については、安全性検討事項及び有効性に関する検討事項について、製造販売後における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動が適切に実施され、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、同皮下注 80 mg シリンジ 0.8 mL、同皮下注 40 mg ペン 0.4 mL 及び同皮下注 80 mg ペン 0.8 mL（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動等が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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

下線部：今回の再審査対象

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ● 特定使用成績調査（非感染性ぶどう膜炎患者を対象とした長期使用に関する調査） ● 特定使用成績調査（腸管型パーチェット病に関する全例調査） ● 特定使用成績調査（潰瘍性大腸炎患者に関する長期調査） ● 特定使用成績調査（強直性脊椎炎に関する全例調査） ● 特定使用成績調査（多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎に関する全例調査） ● 特定使用成績調査（クローン病を対象とした長期使用に関する調査） ● 特定使用成績調査（関節リウマチ患者を対象とした高用量メトトレキサート併用時における安全性及び有効性の調査） ● 特定使用成績調査（賃金労働就労に従事する関節症性乾癬患者を対象とした WPAI* 調査） ● 特定使用成績調査（化膿性汗腺炎患者を対象とした長期使用に関する調査） 	<ul style="list-style-type: none"> ● 特定使用成績調査（非感染性ぶどう膜炎患者を対象とした長期使用に関する調査） ● 特定使用成績調査（腸管型パーチェット病に関する全例調査） ● 特定使用成績調査（潰瘍性大腸炎患者に関する長期調査） ● 特定使用成績調査（強直性脊椎炎に関する全例調査） ● 特定使用成績調査（多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎に関する全例調査） ● 特定使用成績調査（クローン病を対象とした長期使用に関する調査） 	<ul style="list-style-type: none"> ● 医療関係者向け資料（適正使用ガイド）の作成と提供 ● 納入前の確実な情報提供 ● 自己投与に関する資料の作成及び提供

* WPAI：Work Productivity and Activity Impairment

下線部：今回の再審査対象

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 3 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査（長期使用に関する調査）	
目的	非感染性ぶどう膜炎患者に長期使用した際の使用実態下における安全性及び有効性を把握する。
安全性検討事項	重篤な感染症、B 型肝炎の再活性化、結核、脱髄疾患、ループス様症候群、重篤なアレルギー反応、間質性肺炎、重篤な血液障害、劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全、悪性腫瘍、乾癬の悪化及び新規発現、サルコイドーシスの悪化、免疫原性
有効性に関する検討事項	非感染性ぶどう膜炎患者を対象とした長期使用に関する有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤を初めて投与する非感染性の中間部、後部、又は汎ぶどう膜炎患者
実施期間	平成 28 年 10 月から令和 2 年 6 月
目標症例数	250 例
観察期間	投与開始から 52 週間。52 週以内に投与を中止した場合は、投与中止までとした。52 週時投与継続患者に対し、投与開始 104 週までを追跡調査期間として設定し、悪性腫瘍の発現に関する追跡調査を実施。
実施施設数	60 施設
収集症例数	259 例
安全性解析対象症例数	251 例
有効性解析対象症例数	246 例
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 4～表 6 に示す追加のリスク最小化活動が実施された。

表 4 医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供の概要

医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供	
目的	安全性検討項目に関する注意喚起、及び適切な診断・治療のための本剤の使用方法に関する情報を提供する。
安全性検討事項	重篤な感染症、B 型肝炎の再活性化、結核、脱髄疾患、ループス様症候群、重篤なアレルギー反応、間質性肺炎、重篤な血液障害、劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全、悪性腫瘍、乾癬の悪化及び新規発現、サルコイドーシスの悪化、免疫原性、腸管狭窄（クローン病の場合）
具体的な方法	本剤を使用、あるいは今後使用予定の医療関係者等に医薬情報担当者（MR）が提供、説明し、本剤の適正使用を推進する。
実施期間	販売開始時より継続中
備考	

表 5 納入前の確実な情報提供の概要

納入前の確実な情報提供	
目的	本剤の適正使用を促進し、安全性を確保する。
安全性検討事項	重篤な感染症、B 型肝炎の再活性化、結核、脱髄疾患、ループス様症候群、重篤なアレルギー反応、間質性肺炎、重篤な血液障害、劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全、悪性腫瘍、乾癬の悪化及び新規発現、サルコイドーシスの悪化、免疫原性、腸管狭窄（クローン病の場合）

表 5 納入前の確実な情報提供の概要（続き）

具体的な方法	本剤を始めて使用する医師、医療機関に対して、本剤を投与する前には安全対策資材を用いて情報提供を行う。特に、既に本剤が納入されている医療機関に対しては、非感染性ぶどう膜炎の治療を目的として眼科で本剤が投与される場合に、確実な情報提供がなされるよう、日本眼炎症学会が作成を予定しているガイドライン等で設定する医師及び施設要件を、承認時の医療機関向けのダイレクトメール、眼科関連雑誌への広告掲載及び同学会セミナー等でのアナウンスにより、眼科領域に広く情報提供を行い、当該ガイドラインの遵守及びぶどう膜炎に対する本剤の適正使用を依頼する。その上で、本剤が納入されている眼科のある施設では、薬剤部等に対して、ぶどう膜炎に関するガイドラインが作成される予定であることを書面にて説明するとともに、ぶどう膜炎に対して本剤が使用される予定が判明した場合には、MR等への連絡依頼を徹底する。連絡を受けた場合には、MRが当該施設の眼科を訪問し、安全対策資材を用いて確実に情報提供を実施する。 なお、本剤がぶどう膜炎患者に使用される際の医師要件及び施設要件に該当しない場合には、ガイドラインを遵守した形での使用を行うよう依頼する。
実施期間	平成 28 年 9 月より継続中
備考	

表 6 自己投与に関する資材の作成及び提供の概要

自己投与に関する資材の作成及び提供	
目的	患者が、本剤の自己注射の安全性に関する情報の理解と、自己注射の方法を理解することを目的とする。
安全性検討事項	該当なし
具体的な方法	「ヒュミラ®自己注射のためのガイドブック」を作成・配布し、医療機関に資材の活用を依頼する。
実施期間	販売開始時より継続中
備考	

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. 安全性検討事項

本剤の安全性検討事項のうち、重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクとされた副作用について、特定使用成績調査における副作用発現状況は、表 7 のとおりであった。重篤な感染症、結核、間質性肺炎及び悪性腫瘍の発現については添付文書でも注意喚起しており、新たな安全対策は不要と考えるが、引き続き安全性検討事項については留意し、引き続き適正使用の推進に努める。

表 7 特定使用成績調査における副作用・感染症発現状況

安全性解析対象症例数	251	
	重篤	非重篤
安全性検討事項	発現症例数（発現割合%）	発現症例数（発現割合%）
重要な特定されたリスク	—	—
重篤な感染症 ^{*1}	8 (3.2)	0 (0)
B 型肝炎の再活性化 ^{*2}	0 (0)	0 (0)
結核 ^{*3}	4 (1.6)	0 (0)
脱髄疾患 ^{*4}	0 (0)	0 (0)
ループス様症候群 ^{*5}	0 (0)	0 (0)
重篤なアレルギー反応 ^{*6}	0 (0)	0 (0)
間質性肺炎 ^{*7}	1 (0.4)	0 (0)
重篤な血液障害 ^{*8}	0 (0)	0 (0)
劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全 ^{*9}	0 (0)	0 (0)

表 7 特定使用成績調査における副作用・感染症発現状況（続き）

重要な潜在的リスク	—		—	
悪性腫瘍※10	2	(0.8)	0	(0)
乾癬の悪化及び新規発現※11	0	(0)	1	(0.4)
サルコイドーシスの悪化※12	0	(0)	0	(0)
免疫原性※13	0	(0)	0	(0)

MedDRA/J version 23.0

下記各リスクの定義において、標準検索式を SMQ、Company MedDRA Queries（企業が作成した MedDRA 検索式）を CMQ、Product MedDRA Queries（特定の製品に関連した MedDRA 検索式）を PMQ、器官別大分類を SOC、基本語を PT とし、MedDRA は省略する。

- ※1：CMQ「Infections, v23.0.0」の PT（2,536 項目）に該当し、重篤である事象
- ※2：PMQ「Reactivation Hepatitis B Viral Infection, v23.0.0」の PT（32 項目）に該当する事象
- ※3：セカンダリーを含む SOC「感染症および寄生虫症」のうち、PT 日本語名に結核の文字が含まれる事象
- ※4：SMQ「脱髄」（狭域）に含有される事象
- ※5：SMQ「全身性エリテマトーデス」（狭域）に含有される事象
- ※6：SMQ「アナフィラキシー反応」（狭域）に含有され、重篤である事象
- ※7：PT 間質性肺疾患に該当する事象
- ※8：SMQ「造血障害による血球減少症」（狭域）に含有され、重篤である事象
- ※9：セカンダリーを含む SOC「肝胆道系障害」のうち、PT 日本語名に劇症肝炎、黄疸、肝不全のいずれかの文字が含まれる事象、又は SMQ「肝障害」（狭域）に含有され、重篤である事象
- ※10：SMQ「悪性疾患」（狭域）に含有される事象
- ※11：CMQ「Humira Psoriatic Conditions (Humira Product Specific), v23.0.0」として、PT インターロイキン 36 受容体アンタゴニスト欠損症、乾癬様皮膚炎、乾癬性紅皮症、滴状乾癬、若年性乾癬性関節炎、ケブナー現象、爪乾癬、掌蹠膿疱症、乾癬、乾癬病巣範囲重症度指数低下、乾癬病巣範囲重症度指数上昇、乾癬性関節症、膿疱性乾癬又はリバウンド乾癬のいずれかに該当する事象
- ※12：CMQ「Sarcoidosis and Non-infective Non-necrotizing Granulomas, v23.0.0」の PT（25 項目）に該当する事象
- ※13：PT 薬物特異性抗体陽性に該当する事象

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時点の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 687 例 872 件、予測できない（以下、「未知の」）重篤な副作用は 199 例 236 件、未知の非重篤な副作用は 332 例 377 件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時点における未知の副作用のうち、基本語別で総数 5 件以上の副作用の発現状況は表 8 のとおりであった。死亡 6 件のうち 2 件は報告者の調査協力が得られなかったため、患者情報等の詳細が不明であった。他 4 件は死亡時の情報が入手不可能であった。その他の未知の副作用について、「使用上の注意」の改訂等の対応を検討した結果、いずれも原疾患、併用薬等本剤以外の要因が考えられる症例、情報不足により評価が困難な症例等であり、本剤との関連性が明確な症例の集積が認められていないことから、現時点では「使用上の注意」への追記は行わず、今後も同様の情報収集に努めることとした。

表 8 「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	507	613	199	236	332	377
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）	40	43	31	34	9	9
骨髄異形成症候群	5	5	5	5	0	0
リンパ増殖性障害	12	12	6	6	6	6
眼障害	22	25	5	5	18	20
ぶどう膜炎	5	5	0	0	5	5
血管障害	26	27	16	17	10	10
ベーチェット症候群	6	6	4	4	2	2
高安動脈炎	6	6	6	6	0	0

表 8 「使用上の注意」から予測できない主な副作用（続き）

胃腸障害	91	94	27	27	64	67
潰瘍性大腸炎	36	36	15	15	21	21
クローン病	28	28	6	6	22	22
皮膚および皮下組織障害	53	54	14	14	39	40
類天疱瘡	7	7	2	2	5	5
皮膚変色	5	5	0	0	5	5
掌蹠膿疱症	14	14	2	2	12	12
筋骨格系および結合組織障害	37	38	7	7	30	31
関節リウマチ	7	7	0	0	7	7
腎および尿路障害	28	29	13	13	16	16
尿細管間質性腎炎	5	5			5	5
一般・全身障害および投与部位の状態	41	43	15	15	26	28
死亡	6	6	6	6	0	0
炎症	9	9	0	0	9	9
臨床検査	52	57	5	5	47	52
細胞マーカー増加	19	20	0	0	19	20
外科および内科処置	24	25	20	20	4	5
入院	13	13	13	13	0	0

MedDRA/J version 23.0

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。

特定使用成績調査の有効性解析対象症例において、全般改善度を指標とした最終評価時の有効割合¹⁾は95.1%（234/246例）であった。ぶどう膜炎の再燃状況は表9のとおりであり、病因別ではサルコイドーシスの再燃症例の割合が高かった。承認時までの国際共同第III相試験における有効性²⁾とは、評価指標、患者背景等も異なるため、比較は困難であるものの、本調査結果における有効割合が約95%であったこと等から、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 9 特定使用成績調査におけるぶどう膜炎の再燃状況

	対象症例数	再燃症例数*	再燃症例割合 (%)
調査全体	246	61	24.8
病因別	—	—	—
サルコイドーシス	27	10	37.0
Vogt-小柳-原田病	64	18	28.1
ベーチェット病	68	16	23.5
原因不明（特発性）	56	12	21.4
その他	31	5	16.1

*本剤投与開始以降に一度でも左右いずれかの眼で再燃「有」が選択された症例を再燃症例とした。

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、出荷停止等の重大な措置は実施していない。また、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」）

¹⁾ 全般改善度は、主治医が最終評価時（52週時又は中止時）の症状を投与開始前と比較し、改善、不変、悪化、判定不能の4区分で判定し、改善及び不変の症例を有効とし、有効症例の占める割合を有効割合とした。

²⁾ 国際共同第III相試験（M10-877試験）において、投与6週以降（最長80週まで投与）の再燃割合は、本剤群57.6%（68/118例）、プラセボ群78.3%（90/115例）であり、また、再燃までの期間の中央値は、本剤群4.8月、プラセボ群3.0月であった。

に報告した外国の措置報告及び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、本剤の医薬品リスク管理計画に策定された今回の再審査対象の効能効果等に関する安全性検討事項及び有効性に関する検討事項について、製造販売後における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

以上