

アッヴィとエーザイ、ヒト型抗ヒトTNF α モノクローナル抗体「ヒュミラ®」の非感染性ぶどう膜炎に関する効能・効果の承認取得

September 28, 2016

アッヴィとエーザイ、ヒト型抗ヒトTNF α モノクローナル抗体「ヒュミラ®」の非感染性ぶどう膜炎に関する効能・効果の承認取得

－原疾患を問わず使用可能な初めての生物学的製剤－

アッヴィ合同会社（本社：東京都、社長：ジェームス・フェリシアーノ、以下アッヴィ）とエーザイ株式会社（本社：東京都、代表執行役CEO：内藤晴夫、以下エーザイ）は、このたび、ヒト型抗ヒトTNF α モノクローナル抗体「ヒュミラ®」（一般名：アダリムマブ〈遺伝子組換え〉、以下「ヒュミラ」）について、既存治療で効果不十分な非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎に関する効能・効果の承認を取得しました。今回の承認取得により、「ヒュミラ」は非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎に対し、原疾患を問わず使用可能な初めての生物学的製剤となります。

非感染性ぶどう膜炎は、眼の中間層であるぶどう膜の炎症を特徴とする疾患群で¹、視力の低下または失明につながる場合があり、予防可能な失明の原因のうち世界で3番目に多い疾病とされています¹⁻⁵。

しかし、非感染性ぶどう膜炎の診断および治療は複雑であり^{6,7}、本疾病の治療に関して広く普及したガイドラインはありません^{8,9}。現在のところ、非感染性であることが確認されたぶどう膜炎の治療には、副腎皮質ステロイドが主に用いられますが¹⁰、副腎皮質ステロイドはすべての患者さんに有効とは限らず、緑内障や白内障などの眼に関する重篤な長期副作用を伴う可能性があります^{11,12}。また、一部の患者さんでは、原疾患のために副腎皮質ステロイドが使用できない場合があります。

「ヒュミラ」は、ぶどう膜炎に関与している可能性があると考えられている炎症の原因物質の一つであるTNF- α を標的とし、これを阻害します^{13,14}。今回の承認は、2つのピボタルな第3相試験VISUAL-I、IIと継続投与試験VISUAL-IIIの結果に基づいています。これらの試験では、活動性または非活動性の非感染性の中間部、後部または汎ぶどう膜炎の患者さんに「ヒュミラ」を投与したところ、プラセボと比較して、再燃（ぶどう膜炎の再燃および視力低下の複合）のリスクが有意に低減したことが示されました。「ヒュミラ」を投与した非感染性ぶどう膜炎の患者さんにおいて、新たに特定された安全性のリスクはありませんでした¹⁵。

日本において「ヒュミラ」は、アッヴィが製造販売し、エーザイが販売しています。新たに承認を受けた非感染性ぶどう膜炎のほか、関節リウマチ、尋常性乾癬、関節症性乾癬、強直性脊椎炎、若年性特発性関節炎に係る適応症については、アッヴィとエーザイが、消化器疾患領域の潰瘍性大腸炎、クローン病、腸管型ベーチェット病に係る適応症については、アッヴィと、エーザイからの委託を受けたEAファーマ株式会社が共同プロモーションを行っています。

アッヴィとエーザイは、引き続き本剤の適正使用の推進、情報提供に努め、非感染性ぶどう膜炎患者さんのQOL向上に貢献してまいります。

以上

参考資料

1. 製品概要（関連項目の抜粋、下線部が今回の追記部分）

1) 製品名：

ヒュミラ[®]皮下注 20mgシリンジ 0.4mL

ヒュミラ[®]皮下注40mgシリンジ 0.8mL

ヒュミラ[®]皮下注40mgシリンジ 0.4mL *

ヒュミラ[®]皮下注80mgシリンジ 0.8mL *

*本剤形は未発売です。

2) 一般名：

アダリムマブ (遺伝子組換え)

3) 効能又は効果：

ヒュミラ皮下注20mgシリンジ 0.4mL

ヒュミラ皮下注40mgシリンジ 0.8mL

ヒュミラ皮下注40mgシリンジ 0.4mL

既存治療で効果不十分な下記疾患

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

ヒュミラ皮下注40mgシリンジ 0.8mL

ヒュミラ皮下注40mgシリンジ 0.4mL

ヒュミラ皮下注80mgシリンジ 0.8mL

関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬，関節症性乾癬

強直性脊椎炎

腸管型ベーチェット病

非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎

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

中等症又は重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）

4) 用法及び用量：

ヒュミラ皮下注20mgシリンジ 0.4mL

ヒュミラ皮下注40mgシリンジ 0.8mL

ヒュミラ皮下注40mgシリンジ 0.4mL

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

通常、アダリムマブ（遺伝子組換え）として、体重15kg以上30kg未満の場合は20mgを

体重30kg以上の場合は40mgを2週に1回、皮下注射する。

ヒュミラ皮下注40mgシリンジ 0.8mL

ヒュミラ皮下注40mgシリンジ 0.4mL

ヒュミラ皮下注80mgシリンジ 0.8mL

関節リウマチ

通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として40mgを2週に1回、皮下注射する。

なお効果不十分な場合、1回80mgまで増量できる。

尋常性乾癬及び関節症性乾癬

通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に80mgを皮下注射し

以後2週に1回40mgを皮下注射する。なお、効果不十分な場合には1回80mgまで増量できる。

強直性脊椎炎

通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として40mgを2週に1回、皮下注射する。

なお効果不十分な場合、1回80mgまで増量できる。

腸管型ベーチェット病

通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に160mgを、初回投与2週間後に80mgを皮下注射する。

初回投与4週間後以降は、40mgを2週に1回、皮下注射する。

クローン病

通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に160mgを、初回投与2週間後に80mgを皮下注射する。

初回投与4週間後以降は、40mgを2週に1回、皮下注射する。なお、効果が減弱した場合には1回80mgに増量できる。

潰瘍性大腸炎

通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に160mgを、初回投与2週間後に80mgを皮下注射する。

初回投与4週間後以降は、40mgを2週に1回、皮下注射する。

非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎

通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に80mgを、初回投与1週間後に40mgを皮下注射する。

初回投与3週間後以降は、40mgを2週に1回、皮下注射する。

2. 安全性情報の概要

禁忌

重篤な感染症（敗血症等）の患者さん、活動性結核の患者さん、本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者さん、脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者さん、うつ血性心不全の患者さんには使用しないでください。

使用上の注意（ぶどう膜炎に関連したもの）

過去の治療において、既存治療薬（ベーチェット病によるぶどう膜炎ではシクロスポリン等、その他の非感染性ぶどう膜炎では経口ステロイド剤等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与して下さい。

副作用

主な副作用としては、鼻咽頭炎（30.0%）、注射部位紅斑（9.7%）、注射部位反応（8.6%）、発疹（7.6%）、上気道感染（6.4%）等が認められています。

3. VISUAL-I、II、IIIについて

VISUAL-IおよびVISUAL-II試験は、それぞれ活動性および非活動性の非感染性の中間部、後部および汎ぶどう膜炎の患者さんを対象に行われました。両試験ともに、二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験でした。VISUAL-IおよびVISUAL-II試験では、1:1の比で無作為割り付けがなされ、ヒュミラ群の患者さんにはベースライン時にヒュミラ80 mgを負荷投与し、その1週間後以降、40 mgを隔週で最長80週間皮下注射により投与しました。VISUAL-IおよびVISUAL-II試験における主要評価項目は、再燃までの期間でした。少なくとも片方の眼において前房内細胞の増加、硝子体混濁の増加、新たな脈絡網膜病変または血管病変の出現、視力低下の4つのうちいずれか1つ以上が観察された場合、再燃とみなしました。

VISUAL-III試験は、VISUAL-IおよびVISUAL-II試験において再燃した被験者または各試験終了時に再燃していなかった被験者が組み入れられ、承認時までヒュミラ40mgを隔週投与する非盲検継続投与試験で、現在も進行中です。

VISUAL-I試験では、プラセボと比較してヒュミラを投与された患者さんでは再燃までの期間が長かったことが示されました（ハザード比=0.56、95%CI: 0.40~0.76、 $P < 0.001$ ）。再燃までの期間の中央値は、プラセボ群での3.0カ月に対して、ヒュミラ群では4.8カ月でした¹⁵。VISUAL-II試験でも、プラセボと比較してヒュミラを投与された患者さんでは再燃までの期間が長かったことが示されました（ハザード比=0.52、95%CI: 0.37~0.74、 $P < 0.001$ ）。再燃までの期間の中央値はプラセボ群で5.6カ月であり、ヒュミラ群では患者さんの半数以上が18カ月の投与において再燃に至らなかったため推定不能でした（ハザード比=0.52、95%CI: 0.37~0.74、 $P < 0.001$ ）¹⁵。

4. ぶどう膜炎について

ぶどう膜炎は、虹彩、毛様体および脈絡膜からなる眼球血管膜の炎症による視力障害および眼痛を伴う重大な消耗性疾患です¹⁶。ぶどう膜炎は、感染の有無により、感染性ぶどう膜炎と非感染性ぶどう膜炎に分類されます。非感染性ぶどう膜炎は、サルコイドーシス、フォークト・小柳・原田病、ベーチェット病、強直性脊椎炎、若年性特発性関節炎、関節症性乾癬、関節リウマチなどのような原疾患が特定できるものと、特定の診断を示唆する特徴的な病型や全身性の病変がみられない特発性ぶどう膜炎に分類されます。また、主要な炎症部位によって、前部、中間部、後部および汎ぶどう膜炎（すべての部位での炎症）に分類されます¹⁷。ぶどう膜炎による視力障害の症状が長期化すると、患者さんの心身の健康、労働能力および生活の質全般にも悪影響が生じるおそれがあり¹⁸⁻²³、特に中間部、後部および汎ぶどう膜炎は、医学的にも社会的にも重大な疾患であり、未治療のまま放置すると失明のリスクを含め、日常生活機能と眼障害の進行の両方に深刻な影響を及ぼす危険性があります。

5. アッヴィについて

アッヴィは、アボットラボラトリーズからの分社を経て2013年に設立された、研究開発型のグローバルなバイオ医薬品企業です。専門知識や献身的な社員・イノベーション実現に向けた独自の手法を通じて、世界で最も複雑かつ深刻な疾患領域における先進的な治療薬を開発・提供することをミッションに掲げています。アッヴィは、100%子会社のファーマサイクリクス社を含めて世界で28,000人以上を雇用し、170カ国以上で医薬品を販売しています。当社の概要や人材・製品群・コミットメントに関する詳細はwww.abbvie.comをご覧ください。よろしければTwitterアカウント@abbvieもフォローください。また、人材情報はFacebookやLinkedInページをご参照ください。

日本においては、アッヴィ合同会社の約1,000人の社員が、医療用医薬品の研究・開発や販売に従事しています。自己免疫疾患・新生児・肝疾患・ニューロサイエンスの各領域を中心に、患者さんの生活に大きく貢献できることを願っています。詳しくは、www.abbvie.co.jpをご覧ください。

アツヴィ 今後の見通しに関する記述

本リリースにおける記載には、1995年米国私募証券訴訟改革法に示される「今後の見通しに関する陳述」が含まれています。「確信」「期待」「予測」「計画」という言葉およびそれに類する表現は、一般に将来予想に関する陳述となります。当社からの注意喚起として、このような将来予想に関する陳述はリスクおよび不確実性による影響を受け、実際の結果と将来予想に関する陳述での予測との間に大幅な相違が生じる可能性があります。このようなリスクおよび不確実性には、知的財産に対する脅威、他社製品との競合、研究および開発プロセスに特有の困難、敵対的訴訟または政府による介入、業界に関連する法律および規制の変更などがあります。

アツヴィの経営に影響を及ぼす可能性のある経済、競合状況、政府、科学技術およびその他の要因については、Securities and Exchange Commission（米国証券取引委員会）に提出済みのアツヴィの2015年度アニュアルレポート（10-K書式）の1A項「リスク要因」に記載しています。アツヴィは、法律で要求される場合を除き、本リリースの発表後に発生した出来事または変化によって、今後の見通しに関する陳述を更新する義務を負わないものとします。

6. エーザイについて

エーザイ株式会社は、本社を日本に置く研究開発型グローバル製薬企業です。患者様とご家族の喜怒哀楽を第一義に考え、そのベネフィット向上に貢献する「ヒューマン・ヘルスケア（hhc）」を企業理念としています。グローバルな研究開発・生産・販売拠点ネットワークを持ち、戦略的重要領域と位置づける「がん」「神経領域」を中心とするアンメット・メディカル・ニーズの高い疾患領域において、世界で約1万人の社員が革新的な新薬の創出と提供に取り組んでいます。

エーザイ株式会社の詳細情報は、www.eisai.co.jpをご覧ください。

- ¹ Durrani OM, Tehrani NN, Marr JE, Moradi P, Stavrou P, Murray PI. Degree, duration, and causes of visual loss in uveitis. *Br J of Ophthalmol*. 2004;88(9):1159-1162.
- ² Siddique SS, Suelves AM, Baheti U. Glaucoma and Uveitis. *Survey of Ophthalmology* 58(1-10).
- ³ Wakefield D, Chang JH. Epidemiology of Uveitis. *International Ophthalmology Clinics*. 2005;45(2):1-13. doi:10.1097/01.iio.0000155938.83083.94.
- ⁴ Nussenblatt RB. The natural history of uveitis. *Int Ophthalmol*. 1990;14:303-308.
- ⁵ Rothova A, Suttorp-van Schulten MS, Frits Treffers W, et al. Causes and frequency of blindness in patients with intraocular inflammatory disease. *Br J Ophthalmol*. 1996;80:332-336.
- ⁶ Jabs DA., Busingye J. Approach to Diagnosis of Uveitides. *Am J Ophthal*. 2013; 156(2):228-236.
- ⁷ Barsani-Asenbauer T, Maca SM, Mejdoubi L, Emminger W, Machold K, Auer H. Uveitis- a rare disease often associated with systemic diseases and infections- a systematic review of 2619 patients. *Orphanet J Rare Diseases*. 2012; 7(57).
- ⁸ Jabs DA, Rosenbaum JT, Foster CS, et al. Guidelines for the use of immunosuppressive drugs in patients with ocular inflammatory disorders: recommendations of an expert panel. *Am J Ophthalmol*. 2000;130(4):492-513.
- ⁹ Harman LE, Margo CE, Roetzheim RG. Uveitis: the collaborative diagnostic evaluation. *Am Fam Physician*. 2014;90(10):711-716.
- ¹⁰ LeHoang P. The gold standard of noninfectious uveitis: corticosteroids. *Dev Ophthalmol*. 2012;51:7-28.
- ¹¹ Agrawal RV, Murthy S, Sangwan V, et al. Current approach in diagnosis and management of anterior uveitis. *Indian J Ophthalmol*. 2010;58(1):1-23.
- ¹² Lee FF, Foster CS. Pharmacotherapy of uveitis. *Expert Opin Pharmacother*. 2010;11(7):1135-1146.
- ¹³ Brezin AP, Kestelyn P, Van Calster J, Jaffe GJ, Thorne JE, Scales D, Franco P, Dick AD, Nguyen QD, Suhler EB, Camez A, Song AP, Kron M, Tari S, Rosenbaum JT, Heiligenhaus A. Adalimumab in Patients with Active, Noninfectious Uveitis Using High-Dose Corticosteroids [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2015; 67 (suppl 10). <http://acrabstracts.org/abstract/adalimumab-in-patients-with-active-noninfectious-uveitis-using-high-dose-corticosteroids/>. Accessed May 26, 2016.
- ¹⁴ Nguyen QD, Kurup SK, Merrill P, Sheppard J, Van Calster J, Dick AD, Jaffe G, Mackensen F, Rosenbaum JT, Schlaen A, Camez A, Tari S, Kron M, Song A, Brezin A. Adalimumab in Patients with Inactive, Non-Infectious Uveitis Requiring Systemic Treatment [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2015; 67(suppl 10). <http://acrabstracts.org/abstract/adalimumab-in-patients-with-inactive-non-infectious-uveitis-requiring-systemic-treatment/>. Accessed May 26, 2016.
- ¹⁵ ヒュミラ添付文書
- ¹⁶ Gery I, Chan CC. Mechanisms of uveitis. In: Yanoff M and Duker JS, editors. *Ophthalmology*, 3rd ed. Elsevier Health Sciences; 2009. p. 777-82.
- ¹⁷ Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT, et al. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol*. 2005;140(3):509-16.
- ¹⁸ Chu DS, Johnson SJ, Mallya UG, et al. Healthcare costs and utilization for privately insured patients treated for non-infectious uveitis in the USA. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2013;3(1):64.
- ¹⁹ Murphy CC, Greiner K, Plskova J, et al. Validity of using vision-related quality of life as a treatment end point in intermediate and posterior uveitis. *Br J Ophthalmol*. 2007;91(2):154-6.
- ²⁰ Murphy CC, Hughes EH, Frost NA, et al. Quality of life and visual function in patients with intermediate uveitis. *Br J Ophthalmol*. 2005;89(9):1161-5.
- ²¹ Miserocchi E, Modorati G, Mosconi P, et al. Quality of life in patients with uveitis on chronic systemic immunosuppressive treatment. *Ocul Immunol Inflamm*. 2010;18(4):297-304.
- ²² Qian Y, Glaser T, Esterberg E, et al. Depression and visual functioning in patients with ocular inflammatory disease. *Am J Ophthalmol*. 2012;153(2):370-8.e2.
- ²³ Schiffman RM, Jacobsen G, Whitcup SM. Visual functioning and general health status in patients with uveitis. *Arch Ophthalmol*. 2001;119(6):841-9.