

## 審議結果報告書

平成 30 年 2 月 8 日  
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] オレンシア点滴静注用250 mg  
[一 般 名] アバタセプト（遺伝子組換え）  
[申 請 者 名] ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社  
[申 請 年 月 日] 平成 29 年 3 月 30 日

### [審 議 結 果]

平成 30 年 2 月 2 日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 4 年とされた。

### [承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告書

平成 30 年 1 月 16 日  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

[販 売 名] オレンシア点滴静注用 250 mg  
[一 般 名] アバタセプト（遺伝子組換え）  
[申 請 者] ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社  
[申請年月日] 平成 29 年 3 月 30 日  
[剤形・含量] 1 バイアル中にアバタセプト（遺伝子組換え）250 mg を含有する用時溶解注射剤  
[申 請 区 分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品  
[特 記 事 項] なし  
[審査担当部] 新薬審査第四部

### [審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の既存治療で効果不十分な多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、臨床試験で検討された例数は限られていることから、重篤な感染症の発現状況等について、更に検討が必要と考える。

[効能又は効果] 既存治療で効果不十分な下記疾患  
関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限る）  
多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎  
(下線部追加、取消線部削除)

[用法及び用量] 関節リウマチ  
通常、成人にはアバタセプト（遺伝子組換え）として以下の用量を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、4 週に投与し、以後 4 週間の間隔で投与を行うこと。

患者の体重	投与量	バイアル数
60 kg 未満	500 mg	2 バイアル
60 kg 以上 100 kg 以下	750 mg	3 バイアル
100 kg を超える	1 g	4 バイアル

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

通常、アバタセプト（遺伝子組換え）として1回10 mg/kg（体重）を点滴静注する。

初回投与後、2週、4週に投与し、以後4週間の間隔で投与を行うこと。

ただし、体重75 kg以上100 kg以下の場合は1回750 mg、体重100 kgを超える場合は1回1 gを点滴静注すること。

（下線部追加）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告 (1)

平成 29 年 12 月 14 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

## 申請品目

- [販売名] オレンシア点滴静注用 250 mg  
[一般名] アバタセプト (遺伝子組換え)  
[申請者] ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社  
[申請年月日] 平成 29 年 3 月 30 日  
[剤形・含量] 1 バイアル中にアバタセプト (遺伝子組換え) 250 mg を含有する用時溶解注射剤

- [申請時の効能・効果] 既存治療で効果不十分な下記疾患  
関節リウマチ (既存治療で効果不十分な場合に限る)  
多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎  
(下線部追加、取消線部削除)

- [申請時の用法・用量] 関節リウマチ  
通常、成人にはアバタセプト (遺伝子組換え) として以下の用量を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、4 週に投与し、以後 4 週間の間隔で投与を行うこと。

患者の体重	投与量	バイアル数
60 kg 未満	500 mg	2 バイアル
60 kg 以上 100 kg 以下	750 mg	3 バイアル
100 kg を超える	1 g	4 バイアル

- 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎  
通常、アバタセプト (遺伝子組換え) として、1 回 10 mg/kg (体重) を点滴静注する。初回投与後、2 週、4 週に投与し、以後 4 週間の間隔で投与を行うこと。  
ただし、体重 75 kg 以上 100 kg 以下の場合は 1 回 750 mg、体重 100 kg を超える場合は 1 回 1 g を点滴静注すること。

(下線部追加)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 .....	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	3
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	5
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	7
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 .....	22
9. 審査報告（1）作成時における総合評価 .....	22
10. その他 .....	22

[略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

「オレンシア点滴静注用 250 mg」の有効成分であるアバタセプト（遺伝子組換え）は、ヒト cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4（CTLA-4）の細胞外領域とヒト IgG1 の Fc 領域より構成される遺伝子組換え融合タンパクである。本薬は、抗原提示細胞表面の CD80 及び CD86 に結合することで、CD80/86 と CD28 の相互作用による共刺激シグナルを阻害し、T 細胞の活性化を抑制することから、自己免疫疾患に対する開発が進められ、本剤は 2010 年 7 月に「関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限る）」の効能・効果で承認されている。

JIA は、16 歳未満で発症する、6 週間以上持続する原因不明の関節炎と定義される自己免疫疾患であり、小児期リウマチ性疾患に分類される。今般の製造販売承認事項一部変更承認申請は、JIA のうち多関節に活動性を有するもの（pJIA）である。pJIA では、軟骨組織由来の自己抗原に対する T 細胞の異常反応により TNF- $\alpha$  及び IL-6 等の炎症性サイトカインが産生され、関節の炎症反応をきたすと考えられており（Autoimmun Rev 2011; 10: 482-9）、臨床症状、検査所見、遺伝的背景等は RA に類似するとされている。

pJIA の治療には、第一に NSAIDs が用いられ、リスクが高いと考えられる患者及び関節炎症状が改善しない場合には MTX が使用される。MTX でも効果不十分な場合には、抗 TNF- $\alpha$  製剤や抗 IL-6 製剤が用いられるが、これらの薬剤でも十分な有効性が得られない患者が存在していることが報告されている（Clin Rheumatol 2012; 31: 1713-21、Mod Rheumatol 2012; 22: 109-15）。また、海外において、本剤は、米国で 2008 年に、欧州で 2010 年に pJIA に関する効能・効果で承認され、2017 年 12 月現在、pJIA に関する効能・効果では 50 カ国以上で承認されている。

以上の背景を踏まえ、一般社団法人日本小児リウマチ学会より、「多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎（既存治療で効果不十分な場合に限る）の臨床開発に係る要望書」が厚生労働省に提出され、第 11 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議では医療上の必要性は高いとの評価がなされ、2012 年 4 月に厚生労働省から申請者に対し本剤の開発要請がなされた（「未承認薬・適応外薬の開発の要請について（平成 24 年 4 月 6 日付け医政研発 0406 第 1 号・薬食審査発 0406 第 1 号）」）。当該要請を踏まえ、本邦において、国内臨床試験が 2013 年 9 月より開始され、今般、当該試験成績等に基づき、製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、新たな資料は提出されていない。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

## 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

## 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請の毒性試験として、幼若ラットを用いた免疫毒性試験の成績が提出された。なお、本薬の幼若動物における全身毒性は初回承認時に評価済みである。

## 5.1 免疫毒性試験

本申請においては、幼若ラットを用いた免疫毒性試験成績が提出された。

### 5.1.1 幼若ラット 3 カ月間皮下投与免疫毒性試験 (CTD 4.2.3.5.4-1)

幼若ラット（各群雌雄各 20 例）に本薬 0（溶媒：生理食塩液）又は 0.03 mg/kg が 2 週間隔で 4 回皮下投与された。KLH に対する T 細胞依存性抗体反応（TDAR）、末梢血中制御性 T 細胞フェノタイピング等について評価され、試験 92 日に全例について剖検が行われた。死亡又は切迫屠殺例は認められず、いずれの評価項目においても本薬投与に関連した変化は認められなかった。

## 5.R 機構における審査の概略

申請者は、これまでに実施した毒性試験及び新たに実施した幼若ラット 3 カ月間皮下投与免疫毒性試験及び臨床試験成績を踏まえ、非臨床安全性試験で認められた自己免疫様反応のヒト小児への外挿性について、以下のとおり考察している。

本剤の初回申請時に提出した非臨床試験では、マウス、ラット及びサルいずれの動物種においても ADA 産生が認められ、幼若及び成熟ラット免疫毒性試験<sup>1)</sup>では甲状腺及び膵島の非リンパ性組織においてリンパ球性炎症性細胞浸潤（以下、自己免疫様反応）が認められた（平成 22 年 4 月 8 日付けオレンシア点滴静注用 250 mg 審査報告書）。その後、自己免疫様反応と ADA 産生の影響を検討する目的として、成熟ラットを用いた 3 カ月間皮下投与免疫毒性試験<sup>2)</sup>が、薬理作用が検出されず、かつ ADA が産生される投与条件で実施された。その結果、甲状腺及び膵島に異常所見は認められず、ラットに特異的な本薬の薬理作用に関連した所見であると判断されている（平成 25 年 4 月 15 日付けオレンシア皮下注 125 mg シリンジ 1 mL 審査報告書）。

新たに実施された幼若ラット 3 カ月間皮下投与免疫毒性試験においても、薬理作用が検出されず、かつ ADA 産生が認められる条件で実施され、自己免疫様反応は認められなかった。以上より、ラットで認められた自己免疫様反応は、幼若及び成熟動物ともに、本薬の薬理作用に関連した、ラットに特異的な変化と判断された。

さらに、pJIA 患者を対象とした臨床試験において、RA 患者を対象とした臨床試験と同様、ADA 産生と自己免疫様疾患の発現に明らかな関連性は示唆されていないこと等から、幼若ラットで認められた自己免疫様反応が小児で発生する可能性は低いと考える。

機構は、申請者の説明を了承するが、臨床使用における自己免疫様疾患の発現状況については引き続き注視していく必要があると考える。

<sup>1)</sup> 新生児ラットに本薬 0（生理食塩液）、20、65 及び 200 mg/kg を 3 日に 1 回、皮下又は静脈内投与（生後 4～28 日は皮下投与、生後 31～94 日は静脈内投与）した試験、及び成熟ラットに本薬 0（生理食塩液）、65 及び 200 mg/kg を 3 日に 1 回、3 カ月間静脈内投与した試験。

<sup>2)</sup> 本薬 0（生理食塩液）又は 0.03 mg/kg が試験 1 及び 29 日目に皮下投与された試験。

## 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

血清中本薬濃度は酵素免疫測定法（定量下限：1.0 ng/mL）により測定された。ヒト血清試料中の ADA は、海外試験では酵素免疫測定法<sup>3)</sup>により、国内試験では電気化学発光免疫測定法<sup>4)</sup>により測定された。

### 6.2 臨床薬理試験

評価資料として、国内及び海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2-1 及び 5.3.5.1-1）の成績、母集団薬物動態解析（CTD 5.3.3.5-3）が提出された。

なお、特に記載の無い限り、本剤の投与量は、アバタセプト（遺伝子組換え）としての用量を示す。

#### 6.2.1 pJIA 患者における検討

##### 6.2.1.1 国内試験（CTD 5.3.5.2-1：IM101-365 試験〔2013 年 9 月～継続中（2016 年 8 月データカットオフ）〕）

pJIA 患者（20 例）を対象とした国内非盲検非対照試験において、本剤 10 mg/kg を 0、2、4 週目、以後 4 週間隔で 16 週間反復点滴静脈内投与したときの血清中本薬濃度の推移は表 1 のとおりであった。投与 16 週以降に ADA が 1 例に認められた。

表 1 本剤を日本人 pJIA 患者（20 例）に反復点滴静脈内投与<sup>a)</sup>したときの血清中本薬濃度推移

	投与 2 週後	投与 4 週後	投与 8 週後	投与 12 週後	投与 16 週後
C <sub>30min</sub> (µg/mL)	—	—	163.1 (26.2)	172.4 (23.2)	167.9 (18.4)
C <sub>trough</sub> (µg/mL)	25.5 (27.6) <sup>b)</sup>	38.6 (29.1) <sup>c)</sup>	17.2 (36.6)	16.8 (40.0) <sup>b)</sup>	15.6 (36.6) <sup>d)</sup>

幾何平均値 (%CV)、a) 30 分かけて点滴静脈内投与、b) 18 例、c) 17 例、d) 19 例

##### 6.2.1.2 海外試験（CTD 5.3.5.1-1：IM101-033 試験〔2004 年 2 月～2011 年 11 月〕）

pJIA 患者（190 例）を対象とした海外試験（期間 A<sup>5)</sup>）において、本剤 10 mg/kg を 0、2、4 週目、以後 4 週間隔で 16 週間反復点滴静脈内投与したときの血清中本薬濃度の推移は表 2 のとおりであった。ADA について検討された 189 例のうち、本剤の投与期間中に ADA は、期間 A（投与 16 週まで）で 1/189 例に、期間 B でプラセボ群：22/54 例、本剤群：7/54 例に、期間 C で 19/148 例に認められた。期間 B におけるプラセボ群で本剤群より ADA の産生割合が高かった原因は不明であった。

表 2 本剤を外国人 pJIA 患者（190 例）に反復点滴静脈内投与<sup>a)</sup>したときの血清中本薬濃度推移

	投与 2 週後	投与 4 週後	投与 8 週後	投与 12 週後	投与 16 週後
C <sub>30min</sub> (µg/mL)	—	—	210.0 (33.6) <sup>b)</sup>	202.7 (38.4) <sup>c)</sup>	205.3 (27.4) <sup>d)</sup>
C <sub>trough</sub> (µg/mL)	18.2 (41.2) <sup>e)</sup>	25.7 (46.2) <sup>f)</sup>	10.5 (56.7) <sup>g)</sup>	9.0 (57.8) <sup>h)</sup>	7.9 (67.4) <sup>i)</sup>

幾何平均値 (%CV)、a) 30 分かけて点滴静脈内投与、b) 128 例、c) 142 例、d) 76 例、e) 156 例、f) 139 例、g) 135 例、h) 133 例、i) 137 例

<sup>3)</sup> アバタセプト分子全体に対する抗体を固相化した測定系とアバタセプト分子の CTLA-4 部位に対する抗体を固相化した測定系を用いて、いずれかの測定値が閾値を超えた場合、ADA 陽性と判断された。

<sup>4)</sup> 及び 及び いずれとも結合した場合に検出可能となる測定系を用いて、測定値が閾値を超えた場合、ADA 陽性と判断された。

<sup>5)</sup> IM101-033 試験は、全例が本剤を投与する期間 A（16 週間）、期間 A で ESR による ACR Pedi 30 を達成した患者を無作為化し盲検下でプラセボ又は本剤を投与する期間 B（再燃又は投与 24 週まで）、期間 A 又は期間 B から本剤を長期継続投与する期間 C から構成されている。

## 6.2.2 母集団薬物動態解析 (CTD 5.3.3.5-3)

RA 及び pJIA 患者を対象とした国内外の臨床試験（海外：IM103-002、IMI101-029、IM101-031、IM101-100、IM101-101、IM101-102、IM101-033 試験、国内：IM101-071、IM101-129、IM101-365 試験）から得られた血清中本薬濃度データ（計 937 例、6,566 測定点）を用いて、NONMEM（version 7.3）により PPK 解析が実施された。RA 及び海外での pJIA 開発時の PPK 解析を踏まえ、0 次吸収及び 1 次消失を伴う 2-コンパートメントモデルに CL 及び分布容積に対する共変量として体重が組み込まれ、基本モデルとされた。さらに、共変量選択の結果、CL に対する共変量として糸球体ろ過速度、アルブミン、年齢及び人種が選択され、最終モデルとされた。

最終モデルから推定された本剤の日本人及び外国人 pJIA 患者並びに日本人及び外国人 RA 患者における薬物動態パラメータは表 3 のとおりであった。

表 3 本剤<sup>a)</sup>を 4 週間隔で反復投与したときの薬物動態パラメータの推定値（母集団薬物動態解析）

	C <sub>max</sub> (µg/mL)	C <sub>trough</sub> (µg/mL)	AUC <sub>ss</sub> (µg · h/mL)	CL (mL/h/kg)	V <sub>ss</sub> (L/kg)	t <sub>1/2α</sub> (day)	t <sub>1/2β</sub> (day)
日本人 pJIA 患者 (20 例)	168 (17.9)	14.4 (33.7)	28,837 (23.6)	0.346 (26.3)	0.127 (19.0)	1.61 (24.4)	12.9 (17.3)
外国人 pJIA 患者 (185 例)	201 (23.1)	8.57 (57.1)	25,320 (29.5)	0.395 (35.4)	0.108 (25.1)	1.45 (24.4)	10.6 (30.5)
日本人 RA 患者 <sup>b)</sup> (277 例)	232 (16.7)	20.1 (43.7)	40,068 (25.8)	0.263 (28.3)	0.096 (12.7)	1.91 (12.0)	13.6 (21.3)
外国人 RA 患者 <sup>c)</sup> (240 例)	239 (17.8)	13.9 (49.0)	34,451 (26.4)	0.272 (27.9)	0.088 (18.8)	2.10 (14.5)	13.7 (25.2)

幾何平均値 (%CV)

a) pJIA 患者は 10 mg/kg、RA 患者は 10 mg/kg 又は 10 mg/kg 相当の体重別固定用量

b) CL、V<sub>ss</sub>、t<sub>1/2α</sub> 及び t<sub>1/2β</sub> は、2 mg/kg で投与された患者を含む 344 例

c) CL、V<sub>ss</sub>、t<sub>1/2α</sub> 及び t<sub>1/2β</sub> は、2 mg/kg で投与された患者を含む 388 例

## 6.R 機構における審査の概略

### 6.R.1 日本人及び外国人 pJIA 患者における薬物動態について

申請者は、日本人及び外国人 pJIA 患者の薬物動態について、以下のとおり説明している。

国内外臨床試験における血清中本薬濃度推移は、表 1 及び表 2 のとおりであり、外国人 pJIA 患者と比較して日本人 pJIA 患者においては血清中本薬トラフ濃度が高く推移する傾向が認められ、6.2.2 における PPK 解析から、日本人では外国人と比較して CL が低くなる傾向が認められている。しかし、海外 IM101-033 試験と比較して国内 IM101-365 試験で有効性及び安全性に特段懸念となる兆候は認められていないことから（7.1 及び 7.2 参照）、認められた差異は臨床的に影響を及ぼすものではないと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

### 6.R.2 抗本薬抗体の影響について

申請者は、ADA 発現による pJIA 患者の血清中本薬濃度、有効性及び安全性への影響について、以下のとおり説明している。

海外 IM101-033 試験の期間 B の本剤群の患者における ADA 陽性<sup>6)</sup>及び陰性患者集団の血清中本薬トラフ濃度は表 4 のとおりであり、ADA 陽性患者集団では本薬の曝露量が低い傾向が認められた。ただし、

<sup>6)</sup> 期間 B の評価期間において少なくとも 1 時点で ADA 陽性であった患者集団。

ADA 陽性患者集団の 7 例全例で期間 A の投与 16 週後には ADA 陰性であり、血清中本薬トラフ濃度（5.0 µg/mL [64.4]、幾何平均値 [%CV]）は期間 B と同程度であったことから、血清中本薬濃度に対する ADA 発現の影響を結論付けることは困難と考える。

表 4 期間 B において ADA 陽性であった患者における血清中本薬トラフ濃度

		期間 B 投与 12 週後	期間 B 投与 24 週後
ADA 陽性患者集団 <sup>a)</sup>	評価例数	6	7
	トラフ濃度 (µg/mL)	6.1 (85.0)	4.1 (97.1)
ADA 陰性患者集団	評価例数	35	34
	トラフ濃度 (µg/mL)	12.7 (47.4)	12.8 (46.9)

幾何平均値 (%CV)、a) 期間 B に少なくとも 1 時点で ADA 陽性となった患者

有効性への影響について、海外 IM101-033 試験の期間 B における本剤群の再燃割合は、ADA 陽性患者集団で 0% (0/7 例)、ADA 陰性患者集団で 14.9% (7/47 例) であり、ADA 発現により本剤の有効性が減弱する傾向は認められていない。安全性への影響について、海外 IM101-033 試験全期間における ADA 陽性患者集団の有害事象の発現状況は、表 5 のとおりであり、ADA 発現による安全性への影響は示唆されていない。

表 5 ADA 陽性患者における安全性

	ADA 陽性患者集団 <sup>a)</sup> (51 例)	ADA 陰性患者集団 (138 例)
全有害事象	45 (88.2)	127 (92.0)
重篤な有害事象	9 (17.6)	28 (20.3)
Acute infusional AEs <sup>b)</sup>	5 (9.8)	10 (7.2)
Peri infusional AEs <sup>c)</sup>	13 (25.5)	32 (23.2)
自己免疫疾患	3 (5.9)	5 (3.6)

発現例数 (発現割合%)

a) IM101-033 試験の試験期間中に少なくとも 1 時点で ADA 陽性となった患者

b) 治験薬投与開始 1 時間以内に発現した、投与に伴うと考えられる有害事象

c) 治験薬投与開始 24 時間以内に発現した、投与に伴うと考えられる有害事象

以上、現時点で ADA 発現による臨床的な影響は示唆されていないと考える。

機構は、現時点までに得られている情報からは、ADA 発現に伴う臨床上的問題は示唆されていないと考えるが、投与継続中に有効性が著しく減弱した患者や過敏症反応が認められた患者等における ADA の影響について、引き続き注視していく必要があると考える。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性の評価資料として、表 6 に示す 2 試験の成績が提出された。

表 6 提出された主な評価資料

実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
国内	IM101-365 試験	III	pJIA 患者	23 例	本剤 10 mg/kg (ただし、体重 75 kg 以上 100 kg 以下の場合は 750 mg、体重 100 kg 超の場合は 1 g) を 0、2、4 週目、以後 4 週間隔で点滴静脈内投与	有効性 安全性
海外	IM101-033 試験	III	pJIA 患者	214 例	本剤 10 mg/kg (ただし、体重 100 kg 超の場合は 1 g) を 0、2、4 週目、以後 4 週間隔で点滴静脈内投与	有効性 安全性

## 7.1 pJIA 患者を対象とした国内試験（CTD 5.3.5.2-1、IM101-365 試験〔2013 年 9 月～継続中（2016 年 8 月データカットオフ）〕）

生物製剤又は MTX で効果不十分又は不耐容であった、4～17 歳の pJIA 患者<sup>7)</sup>（目標例数 20 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が国内で実施された。

用法・用量は、本剤 10 mg/kg（ただし、体重 75 kg 以上 100 kg 以下の場合は 750 mg、100 kg 超の場合は 1 g）を 0、2、4 週、以後 4 週間隔で点滴静脈内投与することと設定された<sup>8)</sup>。本試験は、本邦における pJIA に対する承認取得又は治験依頼者が試験を中止するまで継続する計画とされた。

本試験に登録された 23 例のうち、治験薬が 1 回以上投与された 20 例全例が、安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた。中止例は、10.0%（2/20 例、有効性欠如及び患者からの申し出各 1 例）に認められた。

有効性の主要評価項目である投与 16 週後の ACR Pedi 30 達成割合<sup>9)</sup>及び副次評価項目である ACR Pedi 50、70 及び 90 達成割合は表 7 のとおりであった。

表 7 投与 16 週後の ACR Pedi 達成割合（有効性解析対象集団）

主要評価項目	ACR Pedi 30 達成割合	90 (18)
副次評価項目	ACR Pedi 50 達成割合	75 (15)
	ACR Pedi 70 達成割合	70 (14)
	ACR Pedi 90 達成割合	35 (7)

%（例数）、投与例数は 20 例  
中止例は非達成例とされた

有害事象は 100%（20/20 例）に認められ、主な事象は表 8 のとおりであった。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、20.0%（4/20 例、胃腸炎、若年性特発性関節炎、水痘、ウイルス性扁桃炎各 1 例）に認められ、胃腸炎は治験薬との因果関係が否定されなかったが、転帰は回復であった。中止に至った有害事象は認められなかった。

副作用は、30.0%（6/20 例）に認められた。

表 8 3 例以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団、累積投与期間）

事象名	本剤投与例 (20 例)	事象名	本剤投与例 (20 例)
鼻咽頭炎	14 (70)	悪心	4 (20)
咽頭炎	10 (50)	挫傷	4 (20)
インフルエンザ	7 (35)	季節性アレルギー	4 (20)
口内炎	5 (25)	上気道感染	3 (15)
上気道の炎症	5 (25)	ウイルス性咽頭炎	3 (15)
頭痛	5 (25)	靭帯捻挫	3 (15)
気管支炎	4 (20)	鼻出血	3 (15)
胃腸炎	4 (20)	発熱	3 (15)

例数 (%)

<sup>7)</sup> ①ILAR 基準で少関節炎、RF 陽性多関節炎、RF 陰性多関節炎又は全身型として発症し、多関節に活動性を有する JIA、②過去に活動性関節が少なくとも 5 関節あり、スクリーニング時に活動性関節が 2 関節以上かつ可動域制限関節が 2 関節以上ある患者。

<sup>8)</sup> 投与 16 週までは、併用薬として、固定用量の MTX（4～10 mg/m<sup>2</sup>/週）、全身性副腎皮質ステロイド（プレドニゾン換算で 10 mg/日又は 0.2 mg/kg/日まで）、NSAIDs が許容された。また、有効性評価まで 12 時間以上の時間がある場合には、アセトアミノフェン、局所 NSAIDs（坐剤を除く）、外用ステロイドの使用が許容された。

<sup>9)</sup> JIA コアセット 6 項目のうち、炎症反応の評価は CRP で評価した。

## 7.2 pJIA 患者を対象とした海外試験 (CTD 5.3.5.1-1 : IM101-033 試験 [2004 年 2 月～2011 年 11 月])

生物製剤又は csDMARDs で効果不十分又は不耐容であった、6～17 歳の pJIA 患者<sup>10)</sup>(目標例数 220 例)を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が米国、オーストリア等の 11 カ国で実施された。図 1 のとおり、3 期から構成され、期間 A 終了時に ACR Pedi 30 を達成した患者は期間 B へ移行し、期間 A 終了時に ACR Pedi 30 未達成の患者、並びに期間 B 中に再燃により中止した患者及び期間 B の 24 週間投与を完了した患者は期間 C へ移行可能とされた。

用法・用量は、期間 A では、非盲検下で本剤 10 mg/kg (ただし、体重 100 kg 超の場合は 1 g) を 0、2、4、8、12 週に点滴静脈内投与すること、期間 B では、二重盲検下で本剤 10 mg/kg (ただし、体重 100 kg 超の場合は 1 g) 又はプラセボを 4 週間隔で 24 週間又は再燃まで点滴静脈内投与すること、期間 C では、非盲検下で本剤 10 mg/kg (ただし、体重 100 kg 超の場合は 1 g) を 4 週間隔で点滴静脈内投与することと設定された<sup>11)</sup>。

本試験に登録された 214 例のうち、期間 A で 190 例に本剤が投与され、170 例が期間 A を完了した。期間 B へ移行し、無作為化された 122 例 (本剤群 60 例、プラセボ群 62 例) 全例が ITT 集団とされ、ITT 集団が有効性解析対象集団とされた。期間 C には、153 例 (期間 A から 36 例、期間 B の本剤群から 58 例、期間 B のプラセボ群から 59 例) が移行した。また、各期間において治験薬が投与された全ての患者が安全性の解析対象とされた (期間 A : 190 例、期間 B : 122 例、期間 C : 153 例)。

ITT 集団における中止例は、本剤群 18.3% (11/60 例、有効性欠如 10 例、同意撤回 1 例) 及びプラセボ群 50.0% (31/62 例、有効性欠如 31 例) に認められた。

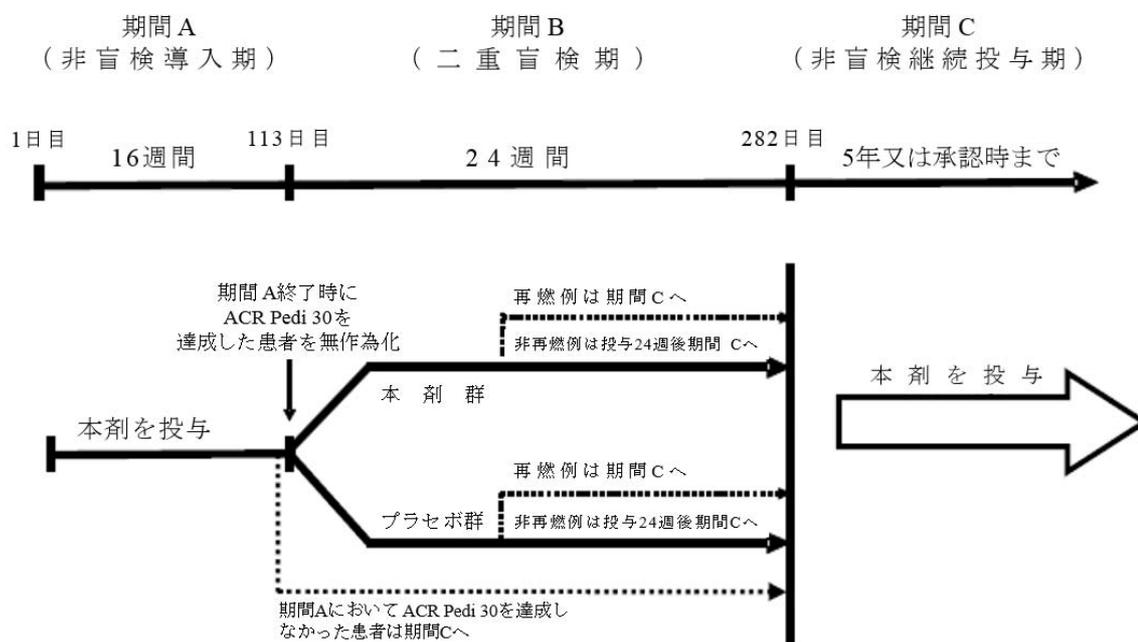


図 1 IM101-033 試験の試験デザイン

<sup>10)</sup> ①ACR 基準で少関節型、多関節型又は全身型として発症し、多関節に活動性を有する JRA、又は ILAR 基準で少関節炎進展型、RF 陽性多関節炎、RF 陰性多関節炎又は全身型として発症し、多関節に活動性を有する JIA、②過去に活動性関節が少なくとも 5 関節あり、スクリーニング時に活動性関節が 2 関節以上かつ可動域制限関節が 2 関節以上ある患者。

<sup>11)</sup> 期間 B 終了時までは、併用薬として、固定用量の MTX (10～30 mg/m<sup>2</sup>/週、最大で 40 mg/週)、全身性副腎皮質ステロイド (プレドニゾン換算で 10 mg/日又は 0.2 mg/kg/日まで)、1 種までの NSAIDs が許容された。試験組入れ時に MTX 以外の csDMARDs を使用していた患者は、治験薬投与 4 週間までに中止された。

有効性の主要評価項目である期間 B における再燃までの期間の Kaplan-Meier 曲線及び群間比較の結果は図 2 及び表 9 のとおりであり、プラセボ群と本剤群との比較において統計学的に有意な差が認められた (p=0.0002、有意水準両側 5%、ログランク検定)。

期間 A 終了時 (投与 16 週後) の ACR Pedi 30 達成割合<sup>12)</sup>は 64.7% (123/190 例) であった。

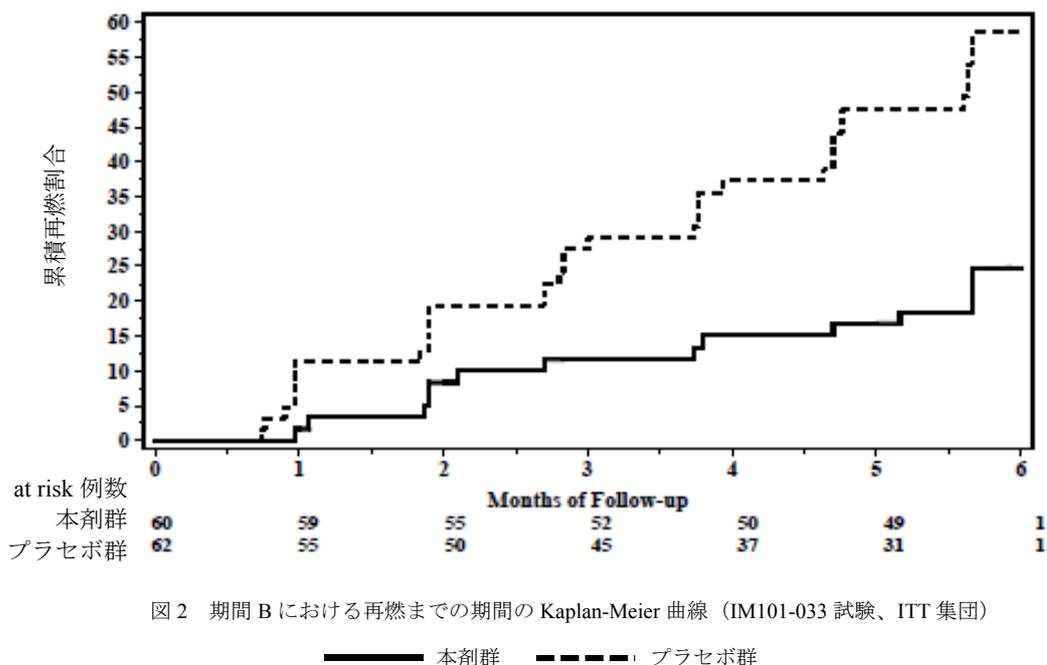


図 2 期間 B における再燃までの期間の Kaplan-Meier 曲線 (IM101-033 試験、ITT 集団)

— 本剤群    - - - - - プラセボ群

表 9 期間 B における再燃例の割合及び再燃までの期間 (ITT 集団)

	本剤群	プラセボ群
再燃例の割合	12/60 (20.0)	33/62 (53.2)
ハザード比 [95% CI] <sup>a)</sup>	0.31 [0.16, 0.59]	
p 値 <sup>b)</sup>	p=0.0002	

例数 (%)

a) 投与群を説明変数とした Cox 比例ハザードモデル

b) 有意水準両側 5%、ログランク検定

期間 A における有害事象は、70.0% (133/190 例) に認められ、主な事象は表 10 のとおりであった。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、3.2% (6/190 例、関節リウマチ 2 例、卵巣嚢胞、水痘、関節障害、急性リンパ性白血病各 1 例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。中止に至った有害事象は、0.5% (1/190 例、急性リンパ性白血病) に認められた。

副作用は、27.4% (52/190 例) に認められた。

<sup>12)</sup> JIA コアセット 6 項目のうち、炎症反応の評価は ESR で評価した。

表 10 3%以上に認められた有害事象（期間 A で治験薬が投与された集団）

事象名	本剤投与例 (190 例)	事象名	本剤投与例 (190 例)
頭痛	25 (13.2)	鼻炎	8 (4.2)
悪心	19 (10.0)	咽喉頭疼痛	8 (4.2)
下痢	17 (8.9)	インフルエンザ	7 (3.7)
咳嗽	17 (8.9)	嘔吐	7 (3.7)
上気道感染	14 (7.4)	浮動性めまい	7 (3.7)
発熱	12 (6.3)	咽頭炎	6 (3.2)
鼻咽頭炎	11 (5.8)	副鼻腔炎	6 (3.2)
上腹部痛	10 (5.3)	アフタ性口内炎	6 (3.2)
腹痛	9 (4.7)	口腔内潰瘍形成	6 (3.2)

例数 (%)

期間 B における有害事象は、本剤群 61.7% (37/60 例) 及びプラセボ群 54.8% (34/62 例) に認められ、主な事象は表 11 のとおりであった。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群 3.2% (2/62 例、血腫、水痘/脳炎各 1 例) に認められ、水痘及び脳炎は治験薬との因果関係は否定されなかったが、転帰は回復であった。中止に至った有害事象は認められなかった。

副作用は、本剤群 15.0% (9/60 例)、プラセボ群 21.0% (13/62 例) に認められた。

表 11 いずれかの群で 3%以上に認められた有害事象（期間 B で治験薬が投与された集団）

事象名	本剤群 (60 例)	プラセボ群 (62 例)	事象名	本剤群 (60 例)	プラセボ群 (62 例)
インフルエンザ	5 (8.3)	4 (6.5)	喘息	2 (3.3)	0
上気道感染	4 (6.7)	5 (8.1)	鼻漏	2 (3.3)	0
発熱	4 (6.7)	5 (8.1)	糞疹	2 (3.3)	0
鼻咽頭炎	4 (6.7)	3 (4.8)	排尿困難	2 (3.3)	0
細菌尿	4 (6.7)	0	鼻炎	1 (1.7)	4 (6.5)
副鼻腔炎	3 (5.0)	2 (3.2)	嘔吐	1 (1.7)	2 (3.2)
胃腸炎	3 (5.0)	1 (1.6)	咳嗽	0	2 (3.2)
腹痛	3 (5.0)	1 (1.6)	湿疹	0	2 (3.2)
頭痛	3 (5.0)	1 (1.6)	好酸球増加症	0	2 (3.2)
悪心	2 (3.3)	4 (6.5)	白血球減少症	0	2 (3.2)
口腔内潰瘍形成	2 (3.3)	1 (1.6)	関節損傷	0	2 (3.2)
咽喉頭疼痛	2 (3.3)	1 (1.6)			

例数 (%)

期間 C における有害事象は、91.5% (140/153 例) に認められ、主な事象は表 12 のとおりであった。

死亡例は、1 例（交通事故）認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、19.6% (30/153 例、関節炎 3 例、細菌性関節炎 2 例、関節リウマチ 2 例、関節痛、食物アレルギー、関節脱臼、関節炎/関節痛、胃腸炎/疲労、自殺企図、虫垂炎、若年性関節炎、多発性外傷、状態悪化/带状疱疹/腎盂腎炎、関節炎/関節痛/歯膿瘍、腹痛/発熱/嘔吐、側頭葉てんかん/多発性硬化症、滑液嚢腫/丹毒、関節炎/斜頸、悪心/発熱/嘔吐、過量投与/虫垂炎/腎盂腎炎、細菌性髄膜炎、過敏症、足変形/1 型糖尿病、足変形、乳腺線維腺腫、デング熱/四肢膿瘍/皮膚潰瘍各 1 例) に認められ、側頭葉てんかん、多発性硬化症、四肢膿瘍、皮膚潰瘍、带状疱疹、過敏症、乳腺線維腺腫、虫垂炎、歯膿瘍、細菌性関

節炎各 1 例は因果関係が否定されなかったが、側頭葉てんかん/多発性硬化症<sup>13)</sup>、細菌性関節炎<sup>14)</sup>を除き、転帰は回復であった。

中止に至った有害事象は、3.9% (6/153 例、蕁麻疹/気管支痙攣、多発性硬化症、虫垂炎、細菌性関節炎、尋常性白斑、皮膚病変各 1 例) に認められた。

副作用は、46.4% (71/153 例) に認められた。

表 12 3%以上に認められた有害事象 (期間 C で治験薬が投与された集団)

事象名	本剤投与例 (153 例)	事象名	本剤投与例 (153 例)	事象名	本剤投与例 (153 例)
鼻咽頭炎	41 (26.8)	扁桃炎	12 (7.8)	皮膚真菌感染	6 (3.9)
上気道感染	27 (17.6)	口腔咽頭痛	12 (7.8)	膿痂疹	6 (3.9)
嘔吐	27 (17.6)	気管支炎	11 (7.2)	水痘	6 (3.9)
発熱	25 (16.3)	浮動性めまい	11 (7.2)	ウイルス感染	6 (3.9)
インフルエンザ	24 (15.7)	結膜炎	10 (6.5)	消化不良	6 (3.9)
下痢	22 (14.4)	背部痛	9 (5.9)	発疹	6 (3.9)
咽頭炎	21 (13.7)	血尿	9 (5.9)	シラミ寄生	5 (3.3)
咳嗽	21 (13.7)	関節炎	8 (5.2)	咽頭扁桃炎	5 (3.3)
頭痛	21 (13.7)	関節痛	8 (5.2)	帯状疱疹	5 (3.3)
悪心	20 (13.1)	貧血	8 (5.2)	胸痛	5 (3.3)
鼻炎	18 (11.8)	排尿困難	8 (5.2)	湿疹	5 (3.3)
副鼻腔炎	17 (11.1)	外陰部膿炎	7 (4.6)	関節損傷	5 (3.3)
胃炎	16 (10.5)	爪囲炎	7 (4.6)	四肢痛	5 (3.3)
上腹部痛	16 (10.5)	細菌尿	7 (4.6)	筋肉痛	5 (3.3)
胃腸炎	14 (9.2)	口腔内潰瘍形成	7 (4.6)	月経困難症	5 (3.3)
腹痛	14 (9.2)	アレルギー性鼻炎	7 (4.6)	皮膚乳頭腫	5 (3.3)
好酸球増加症	14 (9.2)	白血球減少症	7 (4.6)		
尿路感染	13 (8.5)	ALT 増加	7 (4.6)		

例数 (%)

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 臨床データパッケージについて

申請者は、本申請における臨床データパッケージについて、以下のように説明している。

本剤は T 細胞の活性化を抑制する薬理作用を有し、RA に対する有効性が認められていること、JIA の病態には、RA と同様に抗原刺激による T 細胞の活性化が関与していると考えられていることを踏まえ、本剤の臨床開発においては、関節炎症状を主とする全身型 (全身症状を伴う場合は除く)、少関節炎 (進展型)、RF 陰性多関節炎及び RF 陽性多関節炎に該当する患者を対象とした。

本邦における pJIA の治療体系は、第一に NSAIDs 使用下で病型診断を進め、確定診断後にリスク判定を行うこととなっており、リスクが高いと判断される場合<sup>15)</sup>には MTX が投与され、それ以外の場合には、NSAIDs の使用を 2 週間程度継続しても関節炎が改善しない症例に対して MTX が投与される。これらの治療で効果不十分な場合は、TNF- $\alpha$  阻害薬、IL-6 阻害薬が適用される (一般社団法人日本リウマチ学会編纂 若年性特発性関節炎初期診療の手引き 2015. メディカルレビュー社, 2015)。以上の治療体系を踏まえ、本剤の国内試験では、MTX 又は生物製剤を使用しても効果不十分な pJIA 患者を対象とした。

<sup>13)</sup> 治験薬投与開始時 12 歳の男性。試験開始 593 日目の期間 C (期間 B はプラセボ群) において発作が認められ、検査の結果、599 日目に中等度の側頭葉てんかんと診断され、治験薬投与は中止された。髄液検査を含む詳細な検査により、患者は 631 日目に軽度の多発性硬化症と診断された。いずれの事象も治験薬との関連はあるかもしれないと判断された。転帰は未回復であった。患者に多発性硬化症の既往歴、家族歴はなかった。なお、85 日目の時点で ADA 陽性であった。

<sup>14)</sup> 治験薬投与開始時 9 歳の女性。試験開始 2016 日目の期間 C (期間 B ではプラセボ群) において、発熱、浮腫及び激しい疼痛を訴え、重度の細菌性関節炎と診断された。治験薬投与は中止され、治験薬との関連は多分関連ありと判断された。転帰は不明であった。

<sup>15)</sup> ①抗 CCP 抗体又は RF 陽性、②炎症マーカーの高値 (CRP、ESR が正常上限の 2 倍以上) を伴う手関節炎又は足関節炎を有する、③頸椎又は股関節病変を有する、④画像所見により骨破壊や骨髄浮腫が認められる。

本邦において、MTX 又は生物製剤で効果不十分な pJIA 患者は非常に限られており、本邦でプラセボ対照比較試験を実施することは困難であったが、以下の点を踏まえると、海外 IM101-033 試験の試験成績も含めて日本人 pJIA 患者における有効性及び安全性の評価をすることは可能と考えた。以上から、本申請においては、国内 IM101-365 試験に加えて海外 IM101-033 試験の成績を含めて臨床データパッケージを構築する計画とした。

- 本邦及び欧米における JIA の病型分類毎の割合については表 13 のとおりであり、本邦においては、全身型及び多関節炎の割合が高く、少関節炎の割合が低い等の傾向が認められているものの、各病型の病態に民族間差は知られておらず、国内外の診断基準も病型に関わらず同様であること (Textbook of Pediatric Rheumatology, 7th edition. Philadelphia Elsevier; 2016、一般社団法人日本リウマチ学会編纂 若年性特発性関節炎初期診療の手引き 2015. メディカルレビュー社, 2015)。
- 日本リウマチ学会による診療の手引き、米国リウマチ学会の診療ガイドラインのいずれにおいても、NSAIDs、MTX 及び副腎皮質ステロイド等により初期治療を行った後に生物製剤を用いることとされており、承認されている薬剤に差異はあるものの、国内外で概ね同様の治療体系がとられていること (一般社団法人日本リウマチ学会編纂 若年性特発性関節炎初期診療の手引き 2015. メディカルレビュー社, 2015、Arthritis Care Res (Hoboken) 2011; 63: 465-82)。

表 13 本邦及び欧米における国際リウマチ学会 (ILAR) による JIA 病型分類の構成比

病型分類	欧米	本邦
全身型	5～15%	41.7%
少関節炎	50～80%	20.2%
多関節炎 (RF 陰性)	17%	13.7%
多関節炎 (RF 陽性)	3%	18.2%
乾癬性関節炎	0～11%	0%
付着部炎関連関節炎	1～10%	1.6%
その他	11～21%	4.7%

機構は、本邦において MTX 等で効果不十分な pJIA 患者は非常に限られていることから、プラセボを対象とした検証的試験の実施が困難であることは理解でき、海外試験も含めて、既存治療で効果不十分な pJIA 患者での有効性及び安全性について評価することは可能と判断した。

## 7.R.2 有効性について

申請者は、pJIA に対する本剤の有効性について、以下のように説明している。

海外 IM101-033 試験の期間 B における再燃までの期間について、本剤群とプラセボ群との間で統計学的に有意な差が示された (7.2 参照)。また、海外 IM101-033 試験の期間 A と国内 IM101-365 試験における各評価項目の結果は表 14 のとおりであり、海外 IM101-033 試験と比較し国内 IM101-365 試験で劣る傾向は認められなかった。また、国内 IM101-365 試験において投与 52 週後まで本剤の有効性が持続する傾向も認められた。

表 14 CRP による ACR Pedi 達成割合の経時推移 (海外 IM101-033 試験期間 A 及び国内 IM101-365 試験)

評価項目	試験	4 週後	8 週後	16 週後	52 週後
ACR Pedi 30 達成割合	国内 IM101-365 試験	55 (11/20)	85 (17/20)	90 (18/20)	89 (16/18)
	海外 IM101-033 試験	51.1 (97/190)	58.4 (111/190)	63.7 (121/190)	
ACR Pedi 50 達成割合	国内 IM101-365 試験	30 (6/20)	70 (14/20)	75 (15/20)	89 (16/18)
	海外 IM101-033 試験	29.5 (56/190)	41.1 (78/190)	49.5 (94/190)	
ACR Pedi 70 達成割合	国内 IM101-365 試験	15 (3/20)	35 (7/20)	70 (14/20)	83 (15/18)
	海外 IM101-033 試験	10.5 (20/190)	21.6 (41/190)	32.1 (61/190)	
ACR Pedi 90 達成割合	国内 IM101-365 試験	5 (1/20)	15 (3/20)	35 (7/20)	67 (12/18)
	海外 IM101-033 試験	2.6 (5/190)	6.8 (13/190)	14.7 (28/190)	

% (例数)

国内 IM101-365 試験及び海外 IM101-033 試験 (期間 A) の投与 16 週後の ACR Pedi 達成割合、並びに海外 IM101-033 試験の期間 B における再燃割合について、背景因子毎の部分集団解析結果は表 15 のとおりであり、海外 IM101-033 試験の期間 B における再燃割合の結果から、いずれの部分集団においてもプラセボ群に比べて本剤群で再燃割合が低かった。また、国内 IM101-365 試験及び海外 IM101-033 試験 (期間 A) の投与 16 週後の ACR Pedi 達成割合について、MTX 非併用例 (本剤単独投与) の部分集団では MTX 併用例の部分集団と比較して、生物製剤の前治療歴ありの部分集団ではなしの部分集団と比較して、それぞれ有効性が低い傾向が認められたものの、これらの因子を有している患者集団でも ACR Pedi 30 を達成した患者も認められているため、いずれの JIA 患者においても一定の有効性は期待できると考える。

また、IM101-365 試験と IM101-033 試験に組み入れられた患者集団の患者背景を比較したところ、IM101-365 試験で MTX の投与量が低い (IM101-365 試験 :  $8.7 \pm 1.1 \text{ mg/m}^2/\text{週}$ 、IM101-033 試験 :  $13.2 \pm 4.7 \text{ mg/m}^2/\text{週}$ 、以下同順)、ベースラインの疾患活動性が低い (活動性関節数 [ $7.1 \pm 4.7$ 、 $16.2 \pm 12.7$ ]、可動域制限を有する関節数 [ $4.1 \pm 1.9$ 、 $16.3 \pm 14.5$ ] が少ない等) 傾向が認められたが、背景因子毎の部分集団解析結果ではこれらの因子による有効性への影響は少ないと考えられた。また、両試験において認められた安全性プロファイルに、明らかな差異は認められなかった。

以上より、本剤の多関節に活動性を有する日本人 pJIA 患者に対する有効性は期待できると考える。

表 15 患者背景毎の部分集団における ACR Pedi 30 達成割合及び再燃割合

背景因子		投与 16 週後の ACR Pedi 30 達成割合 <sup>a)</sup>		海外 IM101-033 試験期間 B での再燃割合	
		国内 IM101-365 試験 (20 例)	海外 IM101-033 試験 期間 A (190 例)	本剤群 (60 例)	プラセボ群 (62 例)
年齢	12 歳以上	89 (8/9)	63.0 (80/127)	28 (11/40)	51 (20/39)
	12 歳未満	91 (10/11)	68.3 (43/63)	5 (1/20)	57 (13/23)
性別	男性	100 (5/5)	64.2 (34/53)	24 (4/17)	59 (10/17)
	女性	87 (13/15)	65.0 (89/137)	19 (8/43)	51 (23/45)
体重	20 kg 以下	100 (4/4)	83.3 (10/12)	0 (0/6)	50 (2/4)
	20 kg 超、35 kg 以下	60 (3/5)	63.5 (33/52)	31 (4/13)	55 (11/20)
	35 kg 超、48 kg 以下	100 (7/7)	70.5 (43/61)	19 (4/21)	62 (13/21)
	48 kg 超	100 (4/4)	56.5 (35/62)	21 (4/19)	44 (7/16)
JIA による 病型分類	全身型	—	64.9 (24/37)	55 (6/11)	75 (9/12)
	少関節炎進展型	100 (2/2)	59.3 (16/27)	11 (1/9)	14 (1/7)
	少関節炎持続型	—	—	—	100 (2/2)
	RF 陽性多関節炎	90 (9/10)	68.4 (26/38)	14 (2/14)	100 (12/12)
	RF 陰性多関節炎	88 (7/8)	64.3 (54/84)	12 (3/26)	32 (9/28)
活動性関節数	13 未満	88 (15/17)	63.9 (62/97)	9 (2/22)	56 (22/39)
	13 以上	100 (3/3)	65.6 (61/93)	26 (10/38)	48 (11/23)
可動域制限を有する 関節数	12 未満	90 (18/20)	66.0 (64/97)	15 (4/26)	58 (22/38)
	12 以上	—	63.4 (59/93)	24 (8/34)	46 (11/24)
MTX の併用	併用例	94 (15/16)	69.3 (97/140)	18 (9/49)	51 (24/47)
	非併用例	75 (3/4)	52.0 (26/50)	27 (3/11)	60 (9/15)
副腎皮質ステロイド の併用	併用例	85 (11/13)	61.8 (55/89)	26 (7/27)	59 (16/27)
	非併用例	100 (7/7)	67.3 (68/101)	15 (5/33)	49 (17/35)
生物製剤による前 治療歴	あり	75 (3/4)	38.6 (22/57)	25 (2/8)	62 (8/13)
	なし	94 (15/16)	75.9 (101/133)	19 (10/52)	51 (25/49)

% (例数)

a) JIA コアセット 6 項目のうち、炎症反応の評価は国内 IM101-365 試験では CRP、海外 IM101-033 試験では ESR に基づいて評価

機構は、以下のように考える。

海外 IM101-033 試験の期間 B の再燃までの期間について、プラセボ群と本剤群との比較で統計学的に有意な差が認められた。国内 IM101-365 試験における評価例数は限られており、当該成績から本剤の日本人 pJIA 患者に対する有効性について評価することには限界がある。しかしながら、国内 IM101-365 試験でも海外 IM101-033 試験の期間 A と同様に本剤投与開始後から一定の ACR Pedi 達成割合が得られたことを踏まえると、本剤の日本人 pJIA に対する一定の有効性は期待できると判断した。ただし、国内臨床試験における評価例数は極めて限られていることから、製造販売後の調査等において pJIA に対する本剤の有効性について、さらに検討する必要があると考える。また、国内 IM101-365 試験及び海外 IM101-033 試験（期間 A）の投与 16 週後の ACR Pedi 達成割合の結果より、本剤単独投与よりも MTX 併用により効果が高まる可能性が示唆されているが、症例数は限られていることから、MTX 併用の臨床的意義を結論付けることは困難である。そのため、製造販売後の調査等で MTX の併用が本剤の安全性及び有効性に与える影響を引き続き検討し、医療現場に適切に情報提供する必要がある。

### 7.R.3 安全性について

申請者は、pJIA 患者における本剤の安全性について、既承認の RA の安全性成績と比較して、以下のように説明している。

pJIA 患者を対象とした国内 IM101-365 試験及び海外 IM101-033 試験、RA 患者を対象とした国内長期投与試験（IM101-129 試験）及び海外第Ⅲ相試験（IM101-102 試験）における有害事象及び本剤で注意を要するリスクと考えられた有害事象の発現割合の比較は表 16 及び表 17 のとおりであった。国内 IM101-365 試験では RA 患者を対象とした臨床試験と比較して、感染症の発現割合の高い傾向が認められたが、

重篤な感染症の発現割合については同程度であり、pJIA 患者で主に認められた事象（軽度又は中等度の咽頭炎及びインフルエンザ）は一般的に成人と比較して小児で多く認められる事象であった。また、感染症以外の事象については pJIA 患者に認められた事象は概ね RA 患者で認められた事象と類似していた。

以上より、RA 患者と比較して pJIA 患者における安全性に本質的な差異は認められていないと考える。

表 16 pJIA 及び RA の国内外臨床試験における有害事象の発現状況の比較（安全性解析対象集団）

	pJIA		RA	
	国内 IM101-365 試験 (20 例)	海外 IM101-033 試験 (190 例)	国内 IM101-129 試験 <sup>a)</sup> (178 例)	海外 IM101-102 試験 <sup>b)</sup> (539 例)
全有害事象	20 (100)	173 (91.1)	177 (99.4)	518 (96.1)
重篤な有害事象	4 (20)	35 (18.4)	50 (28.1)	215 (39.9)
死亡に至った有害事象	0	1 (0.5)	1 (0.6)	17 (3.2) <sup>c)</sup>
中止に至った有害事象	0	7 (3.7)	18 (10.1)	52 (9.6)
副作用	6 (30)	101 (53.2)	170 (95.5)	323 (59.9)
感染症	20 (100)	147 (77.4)	140 (78.7)	452 (83.9)
総曝露期間 (人・年)	36.8	695.2	533.4	2,063.2

例数 (%)

a) IM101-071 試験からの移行例

b) 長期継続投与期

c) 最終投与後 56 日目までの死亡は 15 例

表 17 pJIA 及び RA の国内外臨床試験における注意を要するリスクと考えられた有害事象の発現状況の比較（安全性解析対象集団）

	pJIA		RA	
	国内 IM101-365 試験 (20 例)	海外 IM101-033 試験 (190 例)	国内 IM101-129 試験 <sup>a)</sup> (178 例)	海外 IM101-102 試験 <sup>a)</sup> (539 例)
重篤な感染症および寄生虫症 (SOC)	3 (15) 9.1 (33.0)	11 (5.8) 1.7 (666.5)	11 (6.2) 2.1 (524.3)	53 (9.8) 2.7 (1,952.3)
悪性腫瘍 <sup>b)</sup>	0 0	1 (0.5) 0.1 (695.1)	9 (5.1) 1.7 (532.3)	29 (5.4) 1.4 (2,026.2)
自己免疫疾患 <sup>c)</sup>	1 (5) 2.8 (36.3)	8 (4.2) 1.2 (678.6)	7 (3.9) 1.3 (523.3)	52 (9.6) 2.7 (1,948.4)
結核感染 (HLT)	0 0	0 0	0 0	3 (0.6) 0.2 (2,062.6)
アナフィラキシー反応 (SMQ)	3 (15) 9.6 (31.2)	54 (28.4) 10.6 (509.0)	58 (32.6) 13.7 (422.7)	175 (32.5) 10.8 (1,614.8)
心不全 (SMQ)	0 0	3 (1.6) 0.4 (686.8)	9 (5.1) 1.7 (523.2)	46 (8.5) 2.3 (1,966.1)
脱髄 (SMQ)	0 0	1 (0.5) 0.1 (695.5)	1 (0.6) 0.2 (530.4)	2 (0.4) 0.1 (2,060.1)
乾癬状態 (HLT)	0 0	1 (0.5) 0.1 (695.0)	2 (1.1) 0.4 (530.4)	17 (3.2) 0.8 (2,024.1)
間質性肺疾患 (SMQ)	0 0	2 (1.1) 0.3 (692.2)	1 (0.6) 0.2 (533.3)	11 (2.0) 0.5 (2,040.4)
胆道系障害 (SMQ)	0 0	0 0	17 (9.6) 3.4 (497.6)	20 (3.7) 1.0 (2,021.0)
Acute infusional AEs <sup>d)</sup>	1 (5) 2.8 (35.4)	15 (7.9) 2.3 (653.8)	34 (19.1) 7.5 (452.5)	30 (5.6) 1.5 (1,989.0)
Peri-infusional AEs <sup>e)</sup>	5 (25) 17.2 (29.2)	45 (23.7) 8.0 (561.5)	39 (21.9) 8.9 (437.6)	86 (16.0) 4.7 (1,837.6)

上段：例数 (%)

下段：100 人・年あたりの発現率（曝露期間：日）、曝露期間は各患者の当該事象が初めて発現するまでの期間（当該事象を発現しなかった患者は全曝露期間）を合計し算出

a) 129 試験：IM101-071 試験からの移行例、102 試験：長期継続投与期

b) 365 試験及び 033 試験：悪性腫瘍 (SMQ) に基づく集計、129 試験：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）(SOC) に含まれ、かつ良性と考えられない事象に基づき集計、102 試験：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）(SOC) に含まれ、かつ良性と考えられない事象、及び前立腺特異性抗原増加 (PT) に基づく集計

c) 申請者により事象を定義

d) 治験薬投与開始 1 時間以内に発現した、投与に伴うと考えられる有害事象

e) 治験薬投与開始 24 時間以内に発現した、投与に伴うと考えられる有害事象

また、pJIA 治療において併用が想定される薬剤である MTX 及び副腎皮質ステロイドの併用の有無別の安全性について、海外 IM101-033 試験期間 A における有害事象の発現割合は、MTX 併用例 64% (32/50 例)、非併用例 72.1% (100/140 例)、副腎皮質ステロイド併用例 67.3% (68/101 例)、非併用例 73% (65/89 例)、国内 IM101-365 試験における有害事象の発現割合は、MTX 併用例 100% (16/16 例)、非併用例 100% (4/4 例)、副腎皮質ステロイド併用例 100% (13/13 例)、非併用例 100% (7/7 例) と概ね同様であり、発現した有害事象の種類にも明らかな差異は認められなかった。以上より、本剤投与時に MTX 及び副腎皮質ステロイドの併用による安全性への影響は示唆されていないと考える。

機構は、以下のように考える。

現時点で、pJIA 患者における本剤の安全性について既承認の RA と明らかに異なる兆候を示唆する成績は示されていない。本剤の投与に際しては、RA と同様に、重篤な感染症等の既知の副作用の発現に留意する必要がある。本剤に関する知識と JIA に対する治療の知識と経験を有する医師による使用を前提とする等の安全対策を講じる必要がある。また、国内臨床試験で検討された症例数は非常に限られており、また、未発達な小児と成人で感染症等の有害事象の発現傾向や種類が異なる可能性も否定できないことから、pJIA 患者の安全性について、製造販売後の調査等で情報を集積し、医療現場に適切に情報提供する必要がある。

#### 7.R.4 効能・効果について

機構は、以下のように考える。

提出された資料、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項における検討より、国内外臨床試験において既存治療で効果不十分な全身型(全身症状を伴う場合は除く)、少関節炎(進展型)、RF 陰性多関節炎及び RF 陽性多関節炎の患者を対象とした臨床試験で、本剤の有効性及び安全性が示されており、これらの患者に対する治療選択肢の一つと位置づけることは可能である。以上より、本剤の効能・効果を、申請のとおり「既存治療で効果不十分な多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎」と設定することは適切と判断した。また、添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意の項において、過去に少なくとも 1 剤の抗リウマチ薬による適切な治療を行っても効果が不十分である場合に投与すること、及び全身型 JIA については、全身症状が安定し、多関節炎が主症状の場合に投与する旨を注意喚起する必要がある。

#### 7.R.5 用法・用量について

申請者は、本剤の pJIA の申請用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

JIA の類似疾患である RA において、本剤 10 mg/kg に相当する体重別固定用量を 0、2、4 週、以降 4 週間隔で投与したときの有効性及び安全性が確認されていることから、pJIA においても同程度の曝露量により良好な有効性及び安全性が得られると考え、海外 IM101-033 試験の用法・用量は、本剤 10 mg/kg (ただし、体重 100 kg 超の場合は 1 g) を 0、2、4 週、以降 4 週間隔で投与することと設定した。なお、RA では投与量が概ね 10 mg/kg $\pm$ 25%となるように体重別の固定用量としたが、成人と比較して小児ではより低体重の患者も想定されることを考慮し、体重あたりの用量とした。

海外 IM101-033 試験において本剤の有効性が示され、安全性に関して新たな懸念は認められなかった。ただし、同試験において、75 kg 以上の患者数は限られていたことから、RA の 75 kg 以上の患者では本剤 750 mg 投与、100 kg 超えの患者では本剤 1 g 投与で有効性及び安全性は確認されていることも踏まえ、

海外での 75 kg 以上の pJIA の承認用法・用量は、RA と同様に、1 回投与量を体重 75～100 kg の場合は本剤 750 mg を、体重 100 kg を超える場合は本剤 1 g とすることとされた。

本剤の RA に対する国内外の承認用法・用量は同様であることから、海外の pJIA に対する承認用法・用量と同様の用法・用量を国内 IM101-365 試験では設定し、当該試験で日本人 pJIA 患者における有効性が示唆され、新たに懸念される安全性上の問題は認められなかった。

また、国内 IM101-365 試験において 75 kg 以上の患者は組み入れられなかったが、PPK 解析から RA と pJIA の疾患の違いによる薬物動態パラメータへの影響は示唆されていないこと、75 kg 以上の RA 患者で特段安全性上の問題は示されていないことから、75 kg 以上の pJIA 患者に対しても、RA と同様の用量とすることは可能と考える。さらに、国内外の臨床試験で組み入れられた 50～60 kg の pJIA 患者層では、RA の用量である 500 mg を超える投与量となるが、PPK 解析より推定した国内外臨床試験に組み入れられた 50～60 kg の pJIA 患者における血清中本薬トラフ濃度（幾何平均値 [範囲]）は、10 mg/kg 投与時で 9.2 [1.5, 21.6] µg/mL、500 mg 投与時で 8.6 [1.4, 21.4] µg/mL と概ね同様であったこと、臨床試験において安全性上の問題は示されていないことから、50～60 kg の患者に対して本剤 10 mg/kg を投与量として設定することは可能と考える。

以上の検討を踏まえ、本剤の用法・用量を「1 回 10 mg/kg（体重）を点滴静注する。初回投与後、2 週、4 週に投与し、以後 4 週間の間隔で投与を行うこと。ただし、体重 75 kg 以上 100 kg 以下の場合は 1 回 750 mg、体重 100 kg を超える場合は 1 回 1 g を点滴静注すること」と設定した。

機構は、申請者の説明を了承し、「1 回 10 mg/kg（体重）を初回、2 週、4 週に投与し、以後 4 週間の間隔で点滴静注すること、ただし、体重 75 kg 以上 100 kg 以下の場合は 1 回 750 mg、体重 100 kg を超える場合は 1 回 1 g を点滴静注する」との用法・用量を設定することは可能と考える。ただし、臨床試験で検討された例数は限られていることから、高体重の患者も含め、当該用法・用量における安全性及び有効性について製造販売後も引き続き情報収集する必要があると考える。

#### 7.R.6 本剤と既存の生物製剤との比較及び臨床的位置付けについて

申請者は、pJIA に対して使用される既承認の生物製剤と本剤との比較及び臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

pJIA の効能・効果で承認されている生物製剤における有効性及び安全性は表 18 のとおりであり、評価時期、患者背景及び併用薬等が厳密には異なることから、結果解釈には限界があるが、有効性及び安全性について大きく異なる傾向は認められず、生物製剤の投与対象となる pJIA 患者に対して、既存薬と作用機序の異なる新たな治療選択肢の一つとなると考える。

表 18 国内臨床試験における本剤と既承認の生物製剤の有効性及び安全性の比較

薬剤	本剤	トシリズムブ (遺伝子組換え)	エタネルセプト (遺伝子組換え)	アダリムマブ (遺伝子組換え)
試験名	IM101-365	MRA318JP/319JP <sup>b)</sup>	204	M10-240
有効性評価時期	16 週	12 週	12 週	16 週
評価例数	20 例	19 例	22 例	25 例
MTX 併用例	16 例 (80.0%)	なし	なし	20 例 (80.0%)
用量	10 mg/kg 75～100 kg : 750 mg 100 kg 超 : 1 g	8 mg/kg	0.4 mg/kg	30 kg 未満 : 20 mg 30 kg 以上 : 40 mg
用法	0、2、4 週以降 4 週間隔	4 週間隔	週に 2 回	2 週間隔
投与方法	点滴静注	点滴静注	皮下	皮下
有効性の概略				
ACR Pedi 30 達成割合 <sup>a)</sup>	90%	95%	91%	96%
ACR Pedi 50 達成割合 <sup>a)</sup>	75%	95%	91%	92%
ACR Pedi 70 達成割合 <sup>a)</sup>	70%	58%	77%	63%
安全性の概略				
全有害事象	100% (20/20 例)	100% (19/19 例)	100% (22/22 例)	100% (25/25 例)
重篤な有害事象	20% (4/20 例)	21% (4/19 例)	27% (6/22 例)	24% (6/25 例)
死亡に至った有害事象	0%	0%	0%	0%
中止に至った有害事象	0%	5% (1/19 例)	0%	4% (1/25 例)
感染症	100% (20/20 例)	95% (18/19 例)	100% (22/22 例)	84% (21/25 例)
悪性腫瘍	0%	0%	0%	0%

a) トシリズムブ及びエタネルセプトは JIA/JRA コアセット 30/50/70 の達成割合

b) 安全性については、MRA318JP の長期継続試験 (MRA319JP) の結果に基づく

機構は、現時点までに得られている本剤の有効性及び安全性プロファイルを踏まえると、本剤は pJIA に対して使用される既承認の生物製剤と同様の臨床的位置付けのものとする。

### 7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本剤の安全性及び有効性を確認することを目的とした製造販売後の調査を実施すること等を予定している。

また、pJIA での使用に際して、本剤の適正使用が推進されるよう、既承認の RA と同様に、本剤に関する知識と JIA の診断及び治療に精通した医師が使用するとともに、有害事象に対する緊急対応可能な医療機関での使用が徹底されるような安全対策を講ずる。また、医師等の医療関係者に対する詳細な資料、リスク・ベネフィットを適切かつ分かりやすく記載した患者向け資材を作成し、情報提供を行う予定である。

機構は、以下のように考える。

7.R.3 の項における検討のとおり、現時点で本剤の臨床試験成績からは本剤の pJIA の安全性について既承認の RA を上回る懸念は示唆されていないと判断した。しかしながら、本剤投与による重篤な感染症等の重篤な事象の発現状況、高体重を含めた日本人 pJIA 患者における長期投与時の安全性等を中心に、使用実態下における pJIA 患者に対する本剤の安全性及び有効性等を検討する製造販売後の調査等を実施する必要がある。また、本剤投与に際しては、本剤の知識と JIA 治療の知識・経験を有する医師のもとで個々の pJIA 患者に対するリスク・ベネフィットが慎重に判断され、適正使用が遵守されることが重要であり、既承認の効能・効果と同様の安全対策を実施することが適切と考える。

以上の 7.R の項に示した機構の判断については、専門協議で議論することとしたい。

## 8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

## 9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の既存治療で効果不十分な多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断した。本品目は、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎の治療における新たな治療選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。本剤は重篤な感染症等の発現の可能性があり、本剤の臨床試験における評価例数及び pJIA 患者に対する長期投与例は限られていることから、製造販売後には、使用実態下での本剤の安全性等について更に検討する必要がある。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

## 10. その他

本品目の臨床試験における有効性評価方法、評価項目の定義は、以下のとおりである。

項目	定義
JIA コアセット	①活動性関節数、②可動域制限を有する関節数、③VAS による医師による疾患活動性に関する総合評価、④VAS による家族又は実施可能な患者による患者の全身状態の総合評価、⑤小児の健康評価に関する質問票、⑥ESR 又は CRP
ACR Pedi 30、50、70 又は 90 達成割合	JIA コアセット 6 項目のうち、3 項目以上でそれぞれ 30%、50%、70%又は 90%以上の改善が認められ、かつ 30%以上の悪化が 1 項目以下であった患者の割合。
再燃	JIA コアセット 6 項目のうち、3 項目以上で 30%以上の悪化が認められ、かつ、2 項目以上で 30%以上改善している項目が認められない状態。

VAS : visual analog scale

以上

## 審査報告 (2)

平成 30 年 1 月 16 日

### 申請品目

[販 売 名] オレンシア点滴静注用 250 mg  
[一 般 名] アバタセプト (遺伝子組換え)  
[申 請 者] ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社  
[申請年月日] 平成 29 年 3 月 30 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

### 1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

#### 1.1 有効性、効能・効果及び用法・用量について

専門協議では、審査報告 (1) に記載した本剤の有効性、効能・効果及び用法・用量に関する機構の判断は専門委員に支持された。

#### 1.2 安全性について

専門協議では、審査報告 (1) に記載した本剤の安全性に関する機構の判断は専門委員に支持され、専門委員からは以下の意見が出された。

- 本剤を小児へ長期的に投与したときの成長及び発達(身長等)への影響について確認・考察しておく必要がある。

機構は、専門協議での議論も踏まえ、本剤を小児へ長期的に投与したときの影響について、申請者に説明を求め、申請者は以下のとおり説明した。

IM101-033 試験では、世界保健機関が公表している The WHO Child Growth Standards 2007 (<http://www.who.int/childgrowth/en/>) を用いて、同性・同年齢の集団との身長乖離の程度を示す Z スコアを算出し、身長への影響を評価した。一般的に pJIA 患者で知られているとおり、非盲検投与期である期間 C 開始時には、Z スコアは低い傾向にあった(表 19)。しかしながら、期間 C の評価時点別 Z スコアの変化量は、本剤が投与された約 5 年の間に、身長乖離が明確に大きくなる等の影響は認められなかった(表 19)。

表 19 期間 C における身長 の Z スコア 及び 変化量 (IM101-033 試験、治験薬投与例)

期間 C の評価時点	365 日	729 日	1,093 日	1,457 日	1,821 日
対象例数	124 例	95 例	75 例	56 例	31 例
開始時	-1.30 ± 1.56	-1.28 ± 1.53	-1.27 ± 1.52	-1.06 ± 1.32	-1.02 ± 1.32
評価時	-1.27 ± 1.60	-1.20 ± 1.55	-1.15 ± 1.58	-1.01 ± 1.58	-0.77 ± 1.45
変化量	0.03 [-0.03, 0.08]	0.08 [-0.01, 0.18]	0.12 [-0.03, 0.26]	0.05 [-0.15, 0.26]	0.25 [0.02, 0.48]

開始時及び評価時：平均値 ± 標準偏差、変化量：平均変化量 [95% CI]

また、pJIA 患者を対象とした臨床試験及び製造販売後の安全性報告で、発達障害に関連する有害事象として、IM101-033 試験の胃腸奇形 1 例が認められたが、当該事象は本剤との因果関係が否定された。さらに、ラット幼若動物を用いた非臨床試験で成長・発達への影響を示唆する所見は認められていない。

以上の結果から、本剤の投与に伴う成長・発達へ明らかな影響は認められていないと考える。しかしながら、国内 pJIA 患者への本剤の投与経験は限られていることも踏まえ、引き続き使用成績調査等において情報収集する予定である。

機構は、申請者の回答を了承し、現時点では小児における成長に対して明らかな影響は示されていないと判断するが、本剤の成長等に対する影響について文献報告等を含めて今後も引き続き情報収集する必要があると考える。

### 1.3 医薬品リスク管理計画 (案) について

専門協議では、審査報告 (1) に記載した本剤の製造販売後の検討事項に関する機構の判断は専門委員に支持され、専門委員から以下の意見が出された。

- 臨床試験において本剤との因果関係が否定されない多発性硬化症が認められていることを踏まえ、製造販売後にも引き続き当該事象の発現状況について情報収集する必要がある。
- 本剤の使用時には他の生物製剤と同様に重篤な感染症等の発現に注意すべきであり、類薬と同様の安全性対策を講ずる必要がある。

機構は、審査報告 (1) の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画 (案) について、表 20 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 21 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断し、これらの事項を検討可能な製造販売後の調査の実施を申請者に指示した。

申請者は、表 22 のとおり、既存治療で効果不十分な pJIA 患者を対象に、本剤が投与された症例のデータが一定数 (目標例数 80 例 [安全性解析対象症例として]) 集積されるまでの間は、投与症例全例を対象に観察期間を 52 週間とする特定使用成績調査を実施し、重篤な感染症及び重篤な過敏症を重点調査項目として、使用実態下での本剤の安全性及び有効性について検討する旨を説明した。

表 20 医薬品リスク管理計画（案）における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"> <li>重篤な感染症（結核及び慢性閉塞性肺疾患患者での感染症を含む）</li> <li>重篤な過敏症</li> <li>間質性肺炎</li> <li>B型肝炎ウイルスの再活性化</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>悪性腫瘍</li> <li>自己免疫疾患の誘発又は悪化</li> <li>免疫原性</li> <li>慢性閉塞性肺疾患の悪化</li> <li>脱髄疾患</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>なし</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>関節の構造的損傷の防止</li> <li>使用実態下における有効性</li> </ul>		

表 21 医薬品リスク管理計画（案）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の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査（pJIA）</li> <li>オレンシア点滴静注用 250 mg 特定使用成績調査（RA・長期）</li> <li>オレンシア点滴静注用 250 mg 特定使用成績調査（pJIA）</li> <li>オレンシア皮下注 125 mg シリンジ 1 mL 使用成績調査</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査による情報提供（pJIA）</li> <li>納入前の確実な情報提供</li> <li>医療従事者向け資材の作成、配布（適正使用ガイド）</li> <li>患者向け資材の作成、配布（オレンシアによる治療を受ける方へ、自己注射ガイドブック・RA、オレンシアによる若年性特発性関節炎の治療を受ける方へ・pJIA）</li> </ul>

表 22 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目的	本剤を pJIA 患者に使用した時の安全性及び有効性に関する情報収集
調査方法	全例調査方式
対象患者	既存治療で効果不十分な pJIA 患者
観察期間	52 週間
予定症例数	80 例（安全性解析対象症例として）
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>重点調査項目：重篤な感染症、重篤な過敏症</li> <li>患者背景（体重、年齢、性別、病型、罹病期間、重症度、合併症・既往歴等）</li> <li>前治療歴</li> <li>本剤の投与状況</li> <li>併用薬剤/併用療法</li> <li>有害事象（臨床検査含む）</li> <li>有効性評価</li> </ul>

機構は、これらの対応を了承し、得られた安全性情報等について、医療関係者及び患者に対して適切かつ迅速に提供される必要があると考える。

### 3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は新効能及び新用量医薬品としての申請であることから、本申請に係る効能・効果及びその用法・用量の再審査期間は 4 年間と設定することが適切と判断する。

#### [効能・効果]

既存治療で効果不十分な下記疾患

関節リウマチ

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

[用法・用量]

関節リウマチ

通常、成人にはアバタセプト（遺伝子組換え）として以下の用量を1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、4週に投与し、以後4週間の間隔で投与を行うこと。

患者の体重	投与量	バイアル数
60 kg 未満	500 mg	2 バイアル
60 kg 以上 100 kg 以下	750 mg	3 バイアル
100 kg を超える	1 g	4 バイアル

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

通常、アバタセプト（遺伝子組換え）として1回 10 mg/kg（体重）を点滴静注する。初回投与後、2週、4週に投与し、以後4週間の間隔で投与を行うこと。

ただし、体重 75 kg 以上 100 kg 以下の場合は1回 750 mg、体重 100 kg を超える場合は1回 1 g を点滴静注すること。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
ACR	American College of Rheumatology	米国リウマチ学会
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
AUC <sub>ss</sub>	Area under the serum concentration-time curve at steady state	定常状態の血清中濃度－時間曲線下面積
csDMARDs	Conventional synthetic disease modifying antirheumatic drugs	従来型合成疾患修飾性抗リウマチ薬
CL	Clearance	クリアランス
C <sub>max</sub>	Maximum serum concentration	最高血清中濃度
C <sub>trough</sub>	Trough serum concentration	血清中トラフ濃度
C <sub>30min</sub>	Serum concentration at 30 minutes	投与 30 分後の血清中濃度
抗 CCP 抗体	Anti-cyclic citrullinated peptide antibody	抗環状シトルリン化ペプチド抗体
CRP	C-reactive protein	C 反応性蛋白質
CV	Coefficient of variation	変動係数
ESR	Erythrocyte sedimentation rate	赤血球沈降速度
HLT	High level term	高位語
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
ILAR	International League of Associations for Rheumatology	国際リウマチ学会
IL-6	Interleukin-6	インターロイキン-6
ITT	Intent-to-treat	－
JIA	Juvenile idiopathic arthritis	若年性特発性関節炎
JRA	Juvenile rheumatoid arthritis	若年性関節リウマチ
KLH	Keyhole limpet hemocyanin	キーホールリンペットヘモシアニン
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	国際医薬用語集
MTX	Methotrexate	メトトレキサート
NONMEM	Nonlinear Mixed Effect Model	非線形混合効果モデル
NSAIDs	Non-steroidal anti-inflammatory drugs	非ステロイド性抗炎症薬
pJIA	Polyarticular juvenile idiopathic arthritis	多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎
PT	Preferred term	基本語
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
RA	Rheumatoid arthritis	関節リウマチ
RF	Rheumatoid factor	リウマトイド因子
SMQ	Standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
TNF- $\alpha$	Tumor necrosis factor-alpha	腫瘍壊死因子アルファ
t <sub>1/2<math>\alpha</math></sub>	Elimination half-life alpha	$\alpha$ 相における消失半減期
t <sub>1/2<math>\beta</math></sub>	Elimination half-life beta	$\beta$ 相における消失半減期
V <sub>ss</sub>	Volume of distribution at steady state	定常状態の分布容積
機構	－	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
本剤	－	オレンシア点滴静注用 250 mg
本薬	－	アバタセプト（遺伝子組換え）