Table of Contents

用語及び略号一覧 4
1 製品開発の根拠 5
1.1 JIAの病態及び疫学 5
1.2 JIAに対する治療の現状 7
1.3 臨床開発計画 8
1.3.1 臨床開発の経緯 8
1.3.2 臨床データパッケージ 8
1.3.3 規制当局との協議結果 10
1.4 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守 10
1.5 参考文献（1章） 10
2 生物薬剤学に関する概括評価 12
3 臨床薬理に関する概括評価 13
3.1 薬物動態 13
3.2 母集団薬物動態 13
3.3 免疫原性 14
4 有効性の概括評価 15
4.1 試験デザインの特徴 15
4.1.1 海外第3相試験（IM101-033） 15
4.1.2 国内第3相試験（IM101-365） 16
4.2 主な有効性評価項目及び統計学的考察 16
4.3 試験対象集団 17
4.4 有効性の結果 18
4.4.1 再燃 18
4.4.1.1 再燃までの期間 18
4.4.1.2 再燃率 18
4.4.2 16週間投与における有効性 18
4.4.2.1 ACR Pedi改善率及びinactive disease達成率 18
4.4.2.2 JIAコアセット 19
4.4.3 部分集団での有効性 20
4.4.4 長期投与時の有効性 21
4.5 他地域で得られた臨床データの利用 21
4.6 関節リウマチとの有効性の比較 21

4.7 参考文献（4章） 22
5 安全性の概括評価 23
5.1 安全性の評価項目及び評価方法 23
5.2 全体的な曝露状況 23
5.3 安全性の結果 24
5.3.1 比較的よくみられた有害事象 25
5.3.2 死亡 27
5.3.3 その他の重篤な有害事象 27
5.3.4 投与中止に至った有害事象 28
5.3.5 特に注目した有害事象 28
5.3.5.1 感染症 28
5.3.5.2 悪性腫瘍 30
5.3.5.3 自己免疫疾患 30
5.3.5.4 Infusional adverse event 31
5.3.6 臨床検査値 33
5.3.7 特別な患者集団及び状況下における安全性 34
5.4 海外と国内の比較 34
5.5 RA患者との安全性の比較 35
5.6 市販後の安全性 36
6 ベネフィットとリスクに関する結論 38
6.1 治療の背景 38
6.1.1 疾患又は症状 38
6.1.2 現行の治療 38
6.2 ベネフィット 38
6.3 リスク 39
6.4 ベネフィット・リスク評価 39
6.5 参考文献（6章） 40
7 参考文献 41
7.1 1章で引用した参考文献 41
7.2 2章で引用した参考文献 41
7.3 3章で引用した参考文献 41
7.4 4章で引用した参考文献 41
7.5 5章で引用した参考文献 41
7.6 6章で引用した参考文献 41

List of in-text Tables

Table 1.1-1: JIAの分類基準（ILAR 2001年1） 6
Table 1.3.2-1: 臨床データパッケージに含めた臨床試験一覧 9
Table 4.4.2.1-1: Day 113のACR pedi改善率（CRP）及びinactive disease達成率（CRP）（033試験のPeriod A及び365試験の試験前期、治験薬投与例） 19
Table 4.4.2.1-2: 033試験及び365試験におけるDay 113までのACR Pedi 30%改善率の経時推移（033試験のPeriod A及び365試験の試験前期、治験薬投与例） 19
Table 5.3-1: 海外第3相試験（IM101-033）及び国内第3相試験（IM101-365）の安全性の概要 24
Table 5.5-1: 国内JIA及びRA患者の安全性の概要（IM101-365試験、IM101-071試験及びIM101-129試験） 35

List of in-text Figures

Figure 4.1.1-1: 試験デザイン図（IM101-033試験） 16

用語及び略号一覧

略号	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
AE	Adverse event	有害事象
CHAQ- DI	Childhood Health Assessment Questionnaire disability index	小児の健康評価に関する質問票による機能障害指数
CL	Clearance	クリアランス
CRP	C-reactive protein	C 反応性蛋白
CSR	Clinical study report	治験総括報告書
DMARDs	Disease-modifying antirheumatic drugs	疾患修飾性抗リウマチ薬
ESR	Erythrocyte sedimentation rate	赤血球沈降速度
ICH	International Council on Harmonisation	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
IL	Interleukin	インターロイキン
ILAR	International League of Associations for Rheumatology	国際リウマチ学会
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
LOM	Limitation of motion	可動域制限を有する
MA	Marked abnormality	著しい異常
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	国際医薬用語集
MTX	Methotrexate	メトトレキサート
NSAIDs	Non-steroidal anti-inflammatory drugs	非ステロイド性抗炎症薬
Pedi	Pediatric	-
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PT	Preferred Term	基本語
RA	Rheumatoid arthritis	関節リウマチ
RF	Rheumatoid factor	リウマトイド因子
SAE	Serious adverse event	重篤な有害事象
SMQ	Standardised MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System Organ Class	器官別大分類
TNF	Tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
VAS	Visual analog scale	-

1 製品開発の根拠

アバタセプトは自己免疫疾患を治療対象に臨床開発を進めている T 細胞選択的共刺激調節剤であり、点滴静注用製剤（以下、本剤）として、関節リウマチ（以下、RA）に対して 2005 年 12 月に米国で最初に承認された。本剤は本邦においても、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）」を効能・効果として承認されている。米国及び EU 等の諸外国では、若年性特発性関節炎（以下、JIA）に対しても承認を取得している。

アバタセプトはヒト Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4（CTLA-4）の細胞外ドメインとヒト IgG1 の Fc ドメイン（ヒンジ-CH2-CH3 ドメイン）より構成された遺伝子組換え可溶性融合蛋白である。アバタセプトは免疫応答において、抗原提示細胞表面の CD80 及び CD86 に結合することで、T 細胞の活性化に必要な CD28 を介する共刺激シグナルを阻害する薬剤である。RA 同様、多関節に活動性を有する JIA においても、免疫応答は共刺激 T 細胞の活性化に依存しているため、アバタセプトは、疾患メカニズムにその作用機序が一致している。

なお、アバタセプトは皮下注製剤としても開発されており、本邦では、皮下注 125mg シリンジ 1mL 及び皮下注 125mg オートインジェクター1mL が、それぞれ 2013 年 6 月及び 2016 年 2 月に「関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限る）」を効能・効果として承認されている。海外では JIA に対しても皮下注製剤を開発しており、新たに用意した 87.5 mg シリンジ 0.7 mL 及び 50 mg シリンジ 0.4 mL 製剤を用い、米国を含む 12 ヵ国で第 3 相試験（IM101-301、以下 301 試験）を実施している。本試験の成績に基づき、米国では 2017 年 3 月に皮下注製剤も JIA に対する承認を取得した。

1.1 JIA の病態及び疫学

JIA は「16 歳未満で発症し、少なくとも 6 週間以上持続する原因不明の関節炎。他の病因によるものは除外する。」と国際リウマチ学会（以下、ILAR）により定義されている[1]。臨床像に基づき、全身型、少関節炎（持続型、進展型）、リウマトイド因子（以下、RF）陰性多関節炎、RF 陽性多関節炎、乾癬性関節炎、付着部炎関連関節炎及び未分類関節炎の 7 つの病型に分類される。ILAR より示されている JIA 分類基準を Table 1.1-1 に示す。この定義及び分類は国内外で同一である。

分類基準が示すとおり、JIA は単一の疾患ではない。例えば全身型 JIA は、自然免疫の異常を背景に全身性の炎症を繰り返す自己炎症性疾患と考えられ、インターロイキン（以下、IL）-6、IL-1 及び IL-18 等の炎症性サイトカインの過剰産生が病態に関与していることが示唆されている[2]。また、少関節炎及び多関節炎は、獲得免疫の異常を背景とした軟骨由来の自己抗原に対する自己免疫疾患と考えられ[3]、関節の炎症反応に、腫瘍壊死因子（以下、TNF）-α 及び IL-6 などの炎症性サイトカインが関与していることが示唆されている[4]。近年、JIA の病態生理についての理解が進み、バイオマーカーや新規治療法等の新たな知見が得られてきているが、いまだ原因不明の疾患である。

本剤の作用機序を踏まえ、本申請で評価資料とした臨床試験では、JIA の 7 つの病型のうち 4 つ［全身型（ただし、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ている。関節炎症状を主とするこれらの JIA は、適切に治療

されない場合、経過によっては関節の破壊・変形などの重篤な関節障害を残す危険性があり、発育途上にある小児に発症するため、成長への影響も深刻である。

本邦における JIA の有病率は、小児人口 10 万人あたり 10～15 人であり、欧米の有病率とあまり差はない[5]。しかし、病型ごとの頻度は本邦と欧米では異なり、全身型の割合は欧米に比べ本邦で高い（本邦 41.7%、欧米 5～15%）。本邦では欧米と比較して多関節炎の頻度が高く、少関節炎は低い［多関節炎（RF 陰性／RF 陽性）：本邦 13.7%／18.2%及び欧米 17%／3%、少関節炎：本邦 20.2%及び欧米 50～80%］。また、性差は、全身型では認められないが、少関節炎及び多関節炎は女性に多い［男性 1 に対する女性の比：少関節炎は本邦 2.5 及び欧米 3、多関節炎（RF 陰性／RF 陽性）は本邦 2.2／8.0 及び欧米 4］[5,6]。

Table 1.1-1: JIA の分類基準（ILAR 2001 年 [1]）

分類	定義	除外
全身型	少なくとも 2 週間続く（そのうち 3 日間は連続）発熱を伴い、または発熱が先行し、次の 1 項目以上の症状を伴う 1 関節以上の関節炎。 1）一過性、非固定性の紅斑 2）全身性リンパ節腫脹 3）肝腫大及び／又は脾腫大 4）漿膜炎	a,b,c,d
少関節炎	発症 6 ヵ月以内に 1 から 4 ヵ所の関節に限局する関節炎。2 つの型を区別する。 1）持続型：全期間を通じて罹患関節が 4 関節以下。 2）進展型：発症 6 ヵ月以降に罹患関節が 5 関節以上に及ぶ。	a,b,c,d,e
リウマトイド因子陰性多関節炎	発症 6 ヵ月以内に罹患関節が 5 関節以上に及び、リウマトイド因子が陰性を示す型。	a,b,c,d,e
リウマトイド因子陽性多関節炎	発症 6 ヵ月以内に罹患関節が 5 関節以上に及び、リウマトイド因子が 3 ヵ月以上の間隔で測定して 2 回以上陽性を示す型。	a,b,c,e
乾癬性関節炎	乾癬に伴う関節炎又は以下のうち 2 項目以上を伴う関節炎。 1）指関節炎 2）爪の陥没または爪剥離 3）1 親等に乾癬患者がいる	b,c,d,e

分類	定義	除外
付着部炎関連関節炎	付着部炎に伴う関節炎または以下のうち 2 項目以上を伴う付着部炎もしくは関節炎。 1）仙腸関節の圧痛または腰仙骨の炎症性疼痛が存在もしくは既往歴がある 2）HLA-B27 陽性 3）6 歳以上で関節炎発症の男児 4）急性（症候性）前部ぶどう膜炎 5）1 親等に強直性脊椎炎・付着部炎関連関節炎・炎症性腸疾患に伴う仙腸関節炎・Reiter 症候群・急性（症候性）前部ぶどう膜炎のいずれかの既往歴がある	a,d,e
未分類関節炎	他のカテゴリーにあてはまらない関節炎又は 2 つ以上のカテゴリーにあてはまる関節炎。	

除外：それぞれの病型はお互いに独立しており、ひとつの病型の可能性があるものは除外条件として設定する。
a. 乾癬の合併または既往が患者本人もしくは 1 親等にある
b. 6 歳の誕生日以降発症の HLA-B27 陽性の男性
c. 強直性脊椎炎、付着部炎関連関節炎、炎症性腸疾患に伴う仙腸関節炎、Reiter 症候群、急性前部ぶどう膜炎のいずれかに罹患しているか、1 親等に罹患歴がある
d. 少なくとも 3 ヵ月以上の間隔で 2 回の IgM リウマトイド因子陽性
e. 全身型 JIA である

1.2 JIA に対する治療の現状

JIA の治療は全身型と全身型以外で異なり、日本リウマチ学会小児リウマチ調査検討小委員会より作成された治療アルゴリズムに従って行われる[5]。全身型 JIA では、非ステロイド性抗炎症薬（以下、NSAIDs）及びメチルプレドニゾロンパルス療法による寛解導入後、プレドニゾロンによる後治療が行われる。一方、全身型以外の JIA に対しては、NSAIDs を使用しつつ鑑別診断を進め、診断がつき次第リスク判定を行う。ハイリスク群と判断される場合はメトトレキサート（以下、MTX）経口療法が追加され、ハイリスク群以外では、NSAIDs の使用を 2 週間程度継続し、関節炎が改善しない場合に MTX 経口療法が追加される。なお、ハイリスク群とは、以下 1 つ以上該当する場合である：1）抗環状化シトルリン化ペプチド（CCP）抗体又は RF 陽性、2）手関節炎又は足関節炎に炎症マーカー［C 反応性蛋白（以下、CRP）・赤血球沈降速度（以下、ESR）］高値を伴う、3）頸椎又は股関節病変がある、4）画像で骨破壊や骨浮腫を認める）。

上述した治療で効果不十分な場合は、生物学的製剤（TNF 阻害薬、IL-6 阻害薬）が適用される。現在本邦では、エタネルセプト及びアダリムマブが多関節に活動性を有する JIA に対して、トシリズマブが全身型 JIA 及び多関節に活動性を有する JIA に対して承認されている。これらの生物学的製剤は JIA 治療に画期的な進歩をもたらしたが、必ずしもすべての患者において有効ではなく[7,8,9]、副作用により投与を継続できない患者も存在し、既存薬剤の作用メカニズムと異なる新たな治療選択肢の必要性は高い。

海外においては、米国リウマチ学会（以下、ACR）により JIA 治療のリコメンデーションが示されており、日本リウマチ学会の治療アルゴリズム同様、全身型と全身型以外で異なっている[10,11]。全身型以外の JIA では活動性関節数、全身型 JIA では全身症状の有無によりそれぞれアルゴリズムが設定されていること、並びにレフルノミド及び anakinra 等、本邦で未承認の薬剤が使用されることがあることなどの詳細に違いはあるものの、NSAIDs、副腎皮質ステロイド薬及び MTX 等の治療で効果不十分な場合に生物学的製剤が適用される JIA 治療の現状は、国内外で類似している。

1.3 臨床開発計画

1.3.1 臨床開発の経緯

多関節に活動性を有する JIA に対する本剤の臨床開発は海外で先行し、海外第 3 相試験（IM101-033、以下 033 試験）の結果、本剤の有効性及び安全性が確認された。本邦での JIA に対する臨床開発は、平成 24 年（2012 年）4 月 6 日付「未承認薬・適応外薬の開発の要請について（医政研発 0406 第 1 号・薬食審査発 0406 第 1 号）」により開発要請を受け着手し、国内臨床試験（IM101-365、以下 365 試験）を計画した。JIA の定義及び分類は国内外で同一で、本剤の治療対象となる多関節に活動性を有する JIA の治療は国内外で類似していること、並びに、本剤は JIA の類縁疾患である RA の患者を対象とした国内外の試験で臨床成績の類似性が確認されたことから、JIA においても RA と同様に本剤の有効性及び安全性は国内外で類似していることが期待された。さらに、033 試験の成績から JIA に対する本剤の有効性及び安全性が確認され、欧米諸国で承認されている状況下で、本邦においてプラセボを用いた二重盲検比較試験を実施することは倫理的に許容出来ないと考えられたこと、並びに本邦での JIA 患者数は少なく本試験の対象となる患者はさらに限定され、有効性を検証する試験の実施は困難であることから、365 試験は非対照試験として実施した。

1.3.2 臨床データパッケージ

本申請の臨床データパッケージを Table 1.3.2-1 に示す。本承認申請では、海外第 3 相試験（033 試験）及び国内第 3 相試験（365 試験）を評価資料とした。また、海外で JIA 患者を対象に皮下注製剤を用いて実施した第 3 相試験（301 試験）を、安全性評価の参考として臨床データパッケージに含めた。さらに、JIA の類縁疾患と考えられる RA との有効性及び安全性の比較検討のため、RA 患者を対象に国内で実施した本剤の長期継続投与試験（IM101-129、以下 129 試験）も参考資料に含めた。なお、RA 患者を対象とした第 2 相試験（IM101-071、以下 071 試験）の結果も比較に用いたが、本試験の成績はすべて本剤（点滴静注製剤）の RA を適応とした初回承認申請時に提出済みである（「オレンシア点滴静注用 250mg」承認申請 CTD モジュール 5.3.5.1-1 参照）ため、参考資料には含めなかった。

Table 1.3.2-1:　　臨床データパッケージに含めた臨床試験一覧

国内／海外 開発の相 試験番号 資料番号	試験 デザイン	用法・用量及び試験期間	試験対象 被験者数（治験薬投与例数）
≪評価資料≫			
海外試験 第 3 相 IM101-033 M5.3.5.1-1	多施設共同 ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 （試験デザイン詳細は 4.1.1 項参照）	用法・用量 本剤 10 mg/kg（Period B では本剤又はプラセボ）を Day 1、15、29、以降 4 週間の間隔で点滴静注する（体重 100 kg 超の被験者は 1000 mg） 試験期間 ・Period A：16 週間（Day 113 まで） ・Period B：24 週間又は再燃まで ・Period C：5 年又は実施国での JIA に対する承認取得まで	試験対象 6～17 歳の多関節に活動性を有する JIA*患者 被験者数 ・Period A：190 例 ・Period B： 本剤群 60 例 プラセボ群 62 例 ・Period C：153 例
国内試験 第 3 相 IM101-365 M5.3.5.2-1 （継続中）	多施設共同 非盲検 非対照	用法・用量 本剤を体重 75 kg 未満の被験者は 10 mg/kg、75 kg 以上 100 kg 以下の被験者は 750 mg、100 kg 超の被験者は 1000 mg を、Day 1、15、29、以降 4 週間の間隔で点滴静注する 試験期間 ・試験前期：16 週間（Day 113 まで） ・長期継続投与期：JIA に対する承認取得又は治験依頼者による試験中止まで	試験対象 4～17 歳の多関節に活動性を有する日本人 JIA 患者 被験者数 20 例
≪参考資料≫			
海外試験 第 3 相 IM101-301 M5.3.5.2-2	多施設共同 非盲検 非対照	用法・用量 以下の体重別固定用量の皮下注製剤を週 1 回皮下注射する ・10 kg 以上 25 kg 未満：50 mg/0.4 mL PFS ・25 kg 以上 50 kg 未満：87.5 mg/0.7 mL PFS ・50 kg 以上：125 mg/1 mL PFS 試験期間 ・試験前期：16 週間（Day 113 まで） ・長期継続投与期：20 ヵ月（80 週間）	試験対象 2～17 歳の多関節に活動性を有する JIA 患者** 被験者数 6～17 歳コホート 173 例 2～5 歳コホート 32 例
国内試験 第 3 相 IM101-129 M5.3.5.4-1	多施設共同 非盲検 非対照	用法・用量 本剤を体重 60 kg 未満の被験者は 500 mg、60 kg 以上 100 kg 以下の被験者は 750 mg、100 kg 超の被験者は 1000 mg を Day 1、15、29、以降 4 週間の間隔で点滴静注する 試験期間 RA に対する承認取得まで	試験対象 RA 患者（20 歳以上） 被験者数 217 例（第 1 相試験参加例 13 例、第 2 相試験参加例 178 例、新規組入れ例 26 例）

*試験対象とした疾患の名称については 4.3 項参照
**乾癬性関節炎及び付着部炎関連関節炎等も対象に含めた
PFS：プレフィルドシリンジ

1.3.3 規制当局との協議結果

国内第 3 相試験（365 試験）の開始に際し、医薬品[redacted]相談[redacted]を実施した。[redacted]について協議した。[redacted]と考えるとの医薬品医療機器総合機構（以下、機構）の見解を得た。[redacted]との機構見解が得られたことを踏まえ、2013 年 9 月より本試験を開始した。さらに、本相談では、[redacted]と考えるとの機構見解が得られた。以上を踏まえ Table 1.3.2-1 に示す臨床データパッケージにて本承認申請を行うこととした。

1.4 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守

評価及び参考資料として添付した国内臨床試験は、いずれも薬事法第 14 条第 3 項の規定に基づく「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」又は日米 EU 医薬品規制調和国際会議（以下、ICH）ガイドラインに則って実施された。また、海外臨床試験も、ICH ガイドライン及び実施国の法律及び規制要件を遵守し実施された。

1.5 参考文献（1 章）

[1] Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology Classification of Juvenile Idiopathic Arthritis: Second Revision, Edmonton, 2001. J Rheumatol. 2004; 31: 390-2

[2] Mellins ED, Macaubas C, Grom AA. Pathogenesis of systemic juvenile idiopathic arthritis: some answers, more questions. Nat Rev Rheumatol. 2011; 7: 416-26

[3] Lin YT, Wang CT, Gershwin ME, et al. The pathogenesis of oligoarticular/polyarticular vs systemic juvenile idiopathic arthritis. Autoimmun Rev. 2011; 10: 482-9

[4] de Jager W, Hoppenreijs EP, Wulffraat NM, et al. Blood and synovial fluid cytokine signatures in patients with juvenile idiopathic arthritis: a cross‐sectional study. Ann Rheum Dis. 2007; 66: 589-98

[5] 一般社団法人 小児リウマチ調査検討小委員会（編）.若年性特発性関節炎 初期診療の手引き 2015. メディカルビュー社

[6] 武井修治. 小慢データを利用した若年性特発性関節炎 JIA の二次調査. 厚生労働科学研究費助成金（子供家庭総合研究事業）分担研究報告, 2008; 102-13

[7] Mori M, Takei S, Imagawa T, et al. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of short-term (12 weeks) etanercept for methotrexate-refractory polyarticular juvenile idiopathic arthritis in Japan. Mod Rheumatol. 2005; 15: 397–404

[8] Imagawa T, Takei S, Umebayashi H, et al. Efficacy, pharmacokinetics, and safety of adalimumab in pediatric patients with juvenile idiopathic arthritis in Japan. Clin Rheumatol. 2012; 31: 1713–21

[9] Imagawa T, Yokota S, Mori M, et al. Safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6-receptor monoclonal antibody, in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis. Mod Rheumatol. 2012; 22: 109–15

[10] Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, et al. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. Arthritis Care Res (Hoboken). 2011; 63: 465–82

[11] Ringold S, Weiss PF, Beukelman T, et al. 2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications. Arthritis & Rheumatism. 2013; 65: 2499–512

2 生物薬剤学に関する概括評価

日本人 JIA 患者を対象とした 365 試験で使用したプロセス F 製剤は、本邦において RA の治療薬として承認されている点滴静注用市販製剤と同一である。また、日本人以外の JIA 患者を対象とした 033 試験で使用したプロセス E 製剤は、365 試験で使用したプロセス F 製剤と生物学的同等性が認められている【「オレンシア点滴静注用 250 mg」承認申請 CTD モジュール 2.7.1、2.2 項】。本剤の開発プログラムにおいて血清中アバタセプトの定量並びにアバタセプトに対する抗体（抗薬物抗体、以下 ADA）及び中和抗体の検出に用いた分析法は、十分な真度及び精度を示し、優れた選択性及び特異性を有していた。

本製剤の開発の概要及び生体試料分析法の詳細は【モジュール 2.7.1】に示した。

3 臨床薬理に関する概括評価

本項では、本剤を JIA 患者に点滴静注したときの薬物動態（以下、PK）及び免疫原性並びに母集団薬物動態（以下、PPK）解析の結果を記述する。

JIA 患者における本剤の臨床薬理学的特性は、2 つの第 3 相試験（033 試験及び 365 試験）の結果に基づいて評価した。また、日本人 JIA 患者における本剤の PK 特性及び本患者集団に対する推奨用法・用量を検討するために PPK 解析を実施した。PPK 解析では、本剤の PK に影響を及ぼす可能性のある共変量を特定し、対象患者集団での本剤曝露量に変化をもたらす要因や関連因子を検討した。

3.1 薬物動態

033 試験及び 365 試験のいずれでも、アバタセプトの血清中濃度は、初回投与後 Day 15 及び Day 29 の負荷投与により速やかに定常状態を超える濃度に達し、Day 57 までに定常状態に到達した。Day 113 までの定常状態のトラフ濃度の幾何平均値は、033 試験で約 7～10 μg/mL、365 試験で約 15～17 μg/mL であった。いずれの試験でも Day 57 から Day 113 までの最高血清中濃度の幾何平均値は比較的一定であった【モジュール 2.7.2、2 章】。

3.2 母集団薬物動態

本申請に際し、日本人以外の RA 及び JIA 患者を対象とした海外 7 試験に、日本人 RA 及び JIA 患者を対象とした国内 3 試験（071 試験、129 試験及び 365 試験）を加えた計 10 試験のデータを用いて、新たに PPK 解析を実施した【モジュール 2.7.2、3.2 項】。

日本人 JIA 患者に本剤を点滴静注したときのアバタセプト血清中濃度推移は、線形の 2 コンパートメントモデルによって表現された。これまでの PPK 解析において、ベースラインの体重はクリアランス（以下、CL）及び分布容積に対して臨床的に重要な共変量であったため、今回の PPK 解析ではベースラインの体重を基本モデルに組み込むこととした。今回の PPK 解析で得られた PK パラメータ推定値は、過去の PPK 解析のパラメータ推定値と比較して大きな違いはなかった。共変量探索の結果、CL に対する統計学的に有意な連続共変量は、ベースラインの糸球体ろ過速度、アルブミン及び年齢であった。最終モデルに組み込まれた共変量の影響を評価したところ、過去の PPK 解析結果同様、ベースラインの体重は臨床的に重要な共変量であった。一方、ベースラインの糸球体ろ過速度、アルブミン及び年齢の影響は代表値の 80%～125%の範囲内であったことから、これらの連続共変量は臨床的に重要ではないと考えられた。また、CL に対する統計学的に有意なカテゴリカル共変量は、人種（日本人又は日本人以外）のみであった。日本人患者の CL は日本人以外の患者と比較して約 21%低くなると推定されたが、日本人と日本人以外の JIA 患者の曝露量推定値の分布は重なっており、人種により用量調整するほどの違いではないと考えた。疾患（JIA 又は RA）は CL に対して統計学的に有意な共変量ではなく、日本人 JIA 患者と RA 患者の曝露量推定値の分布も重なっていたことから、疾患による曝露量への影響はないと考えられた。すべての日本人 JIA 患者で Day 15 には目標血清中濃度（定常状態のトラフ濃度が 10 μg/mL 以上）に達し、70%の患者で投与期間を通して目標とする曝露量が維持されると予測された。また、併用薬（ベースラインの MTX、

NSAIDs 及び副腎皮質ステロイド）及び生物学的製剤による前治療歴の有無は CL に対して統計学的に有意な共変量ではなかった。

以上の通り、日本人 RA 及び JIA 患者並びに日本人及び日本人以外の JIA 患者で、臨床的に重要な PK の違いは認められなかった。

その他の臨床薬理に関する詳細は臨床薬理試験の概要【モジュール 2.7.2、3 章】に示した。

3.3 免疫原性

日本人以外の JIA 患者を対象とした 033 試験で免疫原性評価が可能であった 189 例のうち、試験期間中の少なくとも 1 時点で ADA が陽性であった被験者の割合は 27.0%（51/189 例）であった。本剤投与期間中の ADA の発現割合は全体で 12.7%（24/189 例）と低かった。また、Period A の非盲検投与期間の後に Period B で本剤の投与を中断した（すなわち、Period B でプラセボ群に割り付けられた）被験者における ADA の発現割合は 40.7%（22/54 例）であり、Period B で本剤の投与を継続した（Period B で本剤群に割り付けられた）被験者の ADA の発現割合（13.0%、7/54 例）よりも高かった。試験中止後又は投与中断後に ADA の発現割合が高い傾向を示した理由は不明であるが、作用機序に基づき、アバタセプトが自身への抗体産生反応を抑制した可能性がある。しかしながら、ADA 陽性の被験者では評価時点における ADA の有無にかかわらず、試験全体を通してアバタセプトの血清中濃度は比較的一定であったため、ADA の発現は安全性及び有効性並びに本剤の PK に影響を及ぼさないと考えられた。365 試験の試験前期では ADA 陽性例はいなかった。長期継続投与期に 20 例中 1 例（5.0%）で ADA が検出され、365 試験における ADA の発現割合は 033 試験の Period C で長期にわたって本剤の投与を継続した被験者での発現割合と大きく異ならなかった（12.8%、19/148 例）。全体として、ADA の発現はおおむね一過性であり、ADA の発現がアバタセプトの血清中濃度、有効性及び安全性に影響を及ぼすことはなかった。

免疫原性についての詳細は臨床薬理試験の概要【モジュール 2.7.2、4 章】に示した。

4 有効性の概括評価

多関節に活動性を有する JIA に対する本剤の有効性は、海外第 3 相試験（033 試験）及び国内第 3 相試験（365 試験）の結果に基づいて評価した。また、JIA の類縁疾患と考えられる RA の患者を対象とした国内第 2 相試験（071 試験）を有効性評価の参考として用い、365 試験との比較を 4.6 項に示す。

4.1 試験デザインの特徴

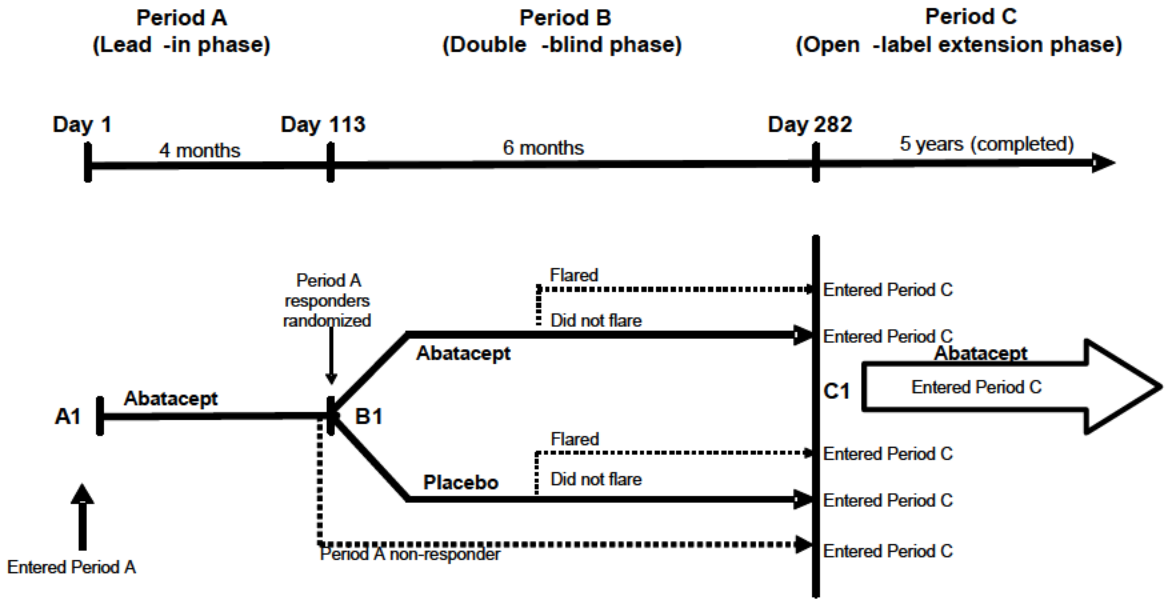
4.1.1 海外第 3 相試験（IM101-033）

033 試験は、多関節に活動性を有する JIA*患者を対象とした海外第 3 相試験であり、主要目的は 16 週間の非盲検下での本剤投与により ESR に基づく［ESR を用いた結果を以下“（ESR）”と表記する］ACR Pedi 30%改善を達成した被験者を対象に、本剤の有効性をプラセボと比較することであった。有効性の主要評価項目は、二重盲検期における再燃までの期間とした。本試験は、Period A、Period B 及び Period C により構成された（Figure 4.1.1-1）。Period A は導入期として非盲検下で本剤を 16 週間投与した。Period B は二重盲検期として、Period A 完了時（Day 113）に ACR Pedi 30%改善（ESR）を達成した被験者を、本剤群とプラセボ群に 1：1 でランダム化し、本剤又はプラセボを 24 週間又は再燃を認めるまで盲検下で投与した。Period C は長期継続投与期間として、Period A 完了時（Day 113）に ACR Pedi 30%改善を達成しなかった被験者（以下、A 未達成例）及び Period B を終了した（完了又は再燃）被験者は、非盲検下で本剤を 5 年間又は治験実施国での JIA を適応とした承認取得まで継続投与可能とした（Period B でプラセボ群であった被験者は本剤の投与を再開）。

本剤（Period B では本剤又はプラセボ）の用量は 1 回 10 mg/kg（ただし、体重 100 kg 超の被験者は 1000 mg の固定用量）とし、Period A の Day 1、15、29、以降 4 週間の間隔で点滴静注した。本剤投与開始 4 週間前から Period B 終了まで、MTX は一定の用法・用量（10～30 mg/m^2/週、最大 40 mg/週）で投与可能とし、MTX 以外の疾患修飾性抗リウマチ薬（以下、DMARDs）は使用禁止とした。Period C では、治験担当医師の判断により従来型合成 DMARDs（ヒドロキシクロロキン、サラゾスルファピリジン又はアザチオプリン）の追加を可能とし、MTX の用法・用量変更又は追加投与も可能とした。

* 試験対象とした疾患の名称については4.3 項参照

Figure 4.1.1-1:　　試験デザイン図（IM101-033 試験）



4.1.2　　国内第 3 相試験（IM101-365）

365 試験は、多関節に活動性を有する日本人 JIA 患者を対象とした国内第 3 相試験であり、主要目的は 16 週における CRP に基づく［CRP を用いた結果を以下“（CRP）”と表記する］ACR Pedi 30%改善率を検討することであった。本試験は、試験前期、長期継続投与期及び追跡期間により構成される非対照試験であった。試験前期は有効性の主要評価期間として、本剤を 16 週間投与した。試験前期完了後、被験者は長期継続投与期へ移行し、本邦での JIA を適応とした承認取得まで又は治験依頼者が試験を中止するまで、本剤投与を継続可能とした。長期継続投与期終了又は早期中止後は追跡期間へ移行し、治験薬の最終投与 28、84 及び 168 日後に追跡調査を実施することとした。ただし、長期継続投与期終了後に市販のアバタセプトの投与を開始した場合は、市販製剤の投与開始直前までを追跡期間とした。

本剤の用量は 1 回 10 mg/kg（ただし、体重 75 kg 以上 100 kg 以下では 750 mg、100 kg 超では 1000 mg の固定用量）とし、Day 1、15、29、以降 4 週間の間隔で点滴静注した。MTX は本剤投与開始 4 週間前から試験前期終了まで一定の用法・用量［本邦での JIA に対する承認用法・用量の範囲内（4～10 mg/m^2/週）］で投与可能とした。MTX の用量は有害事象を認めた場合に限り減量可能とした。長期継続投与期は、治験責任医師又は治験分担医師の判断により、MTX の用法・用量変更又は追加投与可能とした。MTX 以外の DMARDs は試験期間を通して併用禁止とした。

4.2　　主な有効性評価項目及び統計学的考察

033 試験の主要評価項目は、Period A 完了時（Day 113）に ACR Pedi 30%改善を達成した被験者を対象に実施した二重盲検期（Period B）における再燃までの期間とした。再燃までの期間は、ログラン

ク検定を用いて本剤群とプラセボ群で比較した。再燃の定義は、ACR Pedi 改善の評価に用いる JIA コアセットを用い、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ること、かつ 30%以上改善している項目が 2 つ以上認められないこととした。また、医師又は家族による総合評価を用いて再燃と判定する場合は visual analog scale（以下、VAS）が 2 cm 以上悪化していること、活動性関節数又は可動域制限を有する（以下、LOM）関節の数を用いる場合は 2 関節以上悪化していることとした。ACR Pedi 30%改善の定義及び JIA コアセットの各項目は【モジュール 2.7.3、1.2 項】に示した。

365 試験の主要評価項目は、033 試験との比較が可能な Day 113 の ACR Pedi 30%改善率とし、点推定値と正確な 95% CI（両側）を共に示した。なお、033 試験では、Day 113 の ACR Pedi 30%改善率は探索的評価項目として評価した。

再燃及び ACR Pedi 30%改善は EMA 又は FDA のガイダンスで示され[1,2]、JIA を対象とした臨床試験において効果の指標として広く用いられている。

4.3 試験対象集団

033 試験の対象は、少なくとも 1 剤の DMARDs に対して効果不十分又は不耐容であった、多関節に活動性を有する 6～17 歳の若年性関節リウマチ（以下、JRA）又は JIA 患者とした。365 試験では、少なくとも 1 剤の生物学的製剤又は MTX に対して効果不十分又は不耐容であった、多関節に活動性を有する 4～17 歳の JIA 患者を対象とした。両試験の対象疾患について、疾患名は一部異なるが、組入れ基準で設定した対象に違いはない。033 試験の実施当時は、疾患名として JRA（ACR 基準）又は JIA（ILAR 基準）が用いられていたことから、欧米各国で国際共同試験を実施するにあたり、試験対象の疾患名として JRA 又は JIA としていた。現在は ILAR 及び世界保健機関が提案した名称である JIA が一般的であり、365 試験では対象疾患名を JIA とした。

033 試験及び 365 試験で治験薬の投与を受けた 190 例及び 20 例において、両試験とも被験者の多くは女性であった（033 試験 72.1%及び 365 試験 75.0%、以下同順）。年齢の中央値は 13.0 歳及び 10.5 歳、体重の中央値は 41.0 kg 及び 37.9 kg であった。両試験の人口統計学的特性に大きな違いは認められなかった。

JIA 分類は、両試験とも多くの被験者が多関節型であった（033 試験：RF 陽性多関節炎 20.0%、RF 陰性多関節炎 44.2%、365 試験：RF 陽性多関節炎 50.0%、RF 陰性多関節炎 40.0%）。罹病期間の中央値は 033 試験及び 365 試験でそれぞれ 3.0 年及び 0.75 年であり、033 試験と比較して 365 試験で短かった。試験開始時点で MTX を使用していた被験者の割合は両試験で同程度であった（73.7%及び 80.0%）。MTX 投与量の中央値は 12.2 mg/m^2/週及び 8.9 mg/m^2/週であり、033 試験と比較して 365 試験では少なかったが、これは各治験実施計画書で規定した用量が異なることによると考えられた。生物学的製剤による前治療歴のある被験者の割合は 30.0%及び 20.0%であった。

ベースラインの活動性関節数の中央値は 033 試験及び 365 試験でそれぞれ 12.0 及び 6.0、LOM 関節数の中央値は 11.0 及び 4.0 であり、いずれも 365 試験では 033 試験よりも少なかった。ベースライ

ンの小児の健康評価に関する質問票による機能障害指数（以下、CHAQ-DI）の中央値は 1.2 及び 0.63 であった。

033 試験 Period B

033 試験の Period B でランダムに割り付けられ治験薬を 1 回以上投与された被験者（intent-to-treat 集団）の人口統計学的特性は、本剤群（60 例）及びプラセボ群（62 例）でおおむね類似していた［女性の割合（本剤群及びプラセボ群、以下同順）：71.7%及び 72.6%、年齢の中央値：13.0 歳及び 12.5 歳、体重の中央値：41.0 kg 及び 37.9 kg］。

ベースラインの活動性関節数は、中央値では本剤群及びプラセボ群で異なっていたが、平均値に大きな違いは認められなかった（中央値：17.0 及び 9.0、平均値：18.2 及び 14.7）。LOM 関節数も活動性関節数と同様の傾向が認められた（中央値：14.0 及び 9.0、平均値：17.3 及び 14.3）。CHAQ-DI の中央値は、両群で同程度であった（1.3 及び 1.1）。

4.4 有効性の結果

4.4.1 再燃

4.4.1.1 再燃までの期間

033 試験の Period B における再燃までの期間（ESR）に、投与群間で統計学的に有意な差が認められた（ログランク検定：p = 0.0002）。ハザード比は 0.31（95% CI：0.16, 0.59）であり、本剤投与を継続した被験者（本剤群）の再燃リスクは、本剤を中断した被験者（プラセボ群）の 3 分の 1 未満であった。再燃までの期間（CRP）の結果も同様であった［p = 0.0012、ハザード比：0.36（95% CI：0.19, 0.69）］。

4.4.1.2 再燃率

033 試験の Period B における再燃率（ESR）は、本剤群 20.0%（12/60 例）及びプラセボ群 53.2%（33/62 例）であり、プラセボ群に比べ本剤群で有意に低かった［群間差：-33.2%（95% CI：-52.0, -14.5）、連続修正済みカイ二乗検定：p < 0.001］。本結果は、主要評価項目の解析結果を裏付けるものであった。

4.4.2 16 週間投与における有効性

4.4.2.1 ACR Pedi 改善率及び inactive disease 達成率

033 試験及び 365 試験の Day 113（16 週：033 試験の Period A 及び 365 試験の試験前期）の ACR Pedi 改善率（CRP）及び inactive disease 達成率（CRP）を Table 4.4.2.1-1 に示す。また、両試験における Day 113 までの ACR Pedi 30%改善率の経時推移を Table 4.4.2.1-2 に示す。

Day 113 の ACR Pedi 30%改善率（CRP）は、033 試験では 63.7%（121/190 例）、365 試験では 90.0%（18/20 例）であり、いずれの試験でも多くの被験者が ACR Pedi 30%改善を達成した。

Table 4.4.2.1-1: Day 113 の ACR pedi 改善率（CRP）及び inactive disease 達成率（CRP）（033 試験の Period A 及び 365 試験の試験前期、治験薬投与例）

	IM101-033 N = 190	IM101-365 N = 20
ACR Pediatric 30 (CRP)	121 (63.7)	18 (90.0)
ACR Pediatric 50 (CRP)	94 (49.5)	15 (75.0)
ACR Pediatric 70 (CRP)	61 (32.1)	14 (70.0)
ACR Pediatric 90 (CRP)	28 (14.7)	7 (35.0)
Inactive disease (CRP)	Not assessed	5 (25.0)

n (%)
Source: IM101-033 study CSR (IM101033A) Table S.5.1, Addendum (IM101033B) Table S.2.1.1B, IM101-365 study CSR Table S.5.1 and Table S.5.2

いずれの試験でも初回の評価時点である Day 15 には、一定割合の被験者が ACR Pedi 30%改善（CRP）を達成し、改善率は Day 57 にかけて経時的に上昇した。その後 Day 113 まで緩やかに上昇した。ACR Pedi 50%、70%及び 90%改善率（CRP）も経時的な上昇を認め、推移は両試験で類似していた（【モジュール 2.7.3、3.2.3 項】参照）。

365 試験における inactive disease 達成率（CRP）も、16 週間の試験前期期間中、経時的に上昇した（【モジュール 2.7.3、3.2.3.2 項】参照）。

Table 4.4.2.1-2: 033 試験及び 365 試験における Day 113 までの ACR Pedi 30%改善率の経時推移（033 試験の Period A 及び 365 試験の試験前期、治験薬投与例）

	IM101-033 N = 190	IM101-365 N = 20
ACR Pediatric 30 (CRP)		
Day 15	68 (35.8)	9 (45.0)
Day 29	97 (51.1)	11 (55.0)
Day 57	111 (58.4)	17 (85.0)
Day 85	119 (62.6)	16 (80.0)
Day 113	121 (63.7)	18 (90.0)

n (%)
Source: IM101-033 study CSR (IM101033A) Table S.5.1, and IM101-365 study CSR Table S.5.3

4.4.2.2 JIA コアセット

各評価時点における JIA コアセットの各コンポーネントの詳細は【モジュール 2.7.3、3.2.4 項】に示した。033 試験の Period A 及び 365 試験の試験前期の各コンポーネントの Day 113 におけるベースラインからの改善率（中央値）は、活動性関節数はそれぞれ 67.3%及び 62.3%、LOM 関節数は 40.0%及び 73.3%、医師による疾患活動性に関する総合評価（VAS）は 67.3%及び 81.0%、家族又は実施可

能な被験者による被験者の全身状態の総合評価（VAS）は 42.9%及び 57.1%、CHAQ-DI は 26.1%及び 43.2%、CRP は 19.1%及び 58.0%であった。

いずれの試験においても各コンポーネントの改善を認め、本剤投与により症候及び症状、並びに身体機能が改善することが示された。

4.4.3 部分集団での有効性

033 試験の Period B における再燃率（ESR）及び Period A Day 113 の ACR Pedi 30%改善率（ESR）、並びに 365 試験 Day 113 の ACR Pedi 30%改善率（CRP）について、年齢（12 歳未満／12 歳以上）、性別、JIA 分類、MTX 併用の有無及び生物学的製剤による前治療歴の有無別に部分集団解析を実施した。

MTX 併用の有無及び生物学的製剤による前治療歴の有無別の部分集団解析結果を以下に示す（その他の詳細は【モジュール 2.7.3、3.3 項】参照）。

MTX 併用の有無別

033 試験の Period B における再燃率（ESR）は、MTX 併用例では本剤群及びプラセボ群で 18.4%（9/49 例）及び 51.1%（24/47 例）、MTX 非併用例ではそれぞれ 27.3%（3/11 例）及び 60.0%（9/15 例）であった。Period A Day 113 の ACR Pedi 30%改善率（ESR）は、MTX 併用例 69.3%（97/140 例）、MTX 非併用例 52.0%（26/50 例）であった。

365 試験の試験前期 Day 113 の ACR Pedi 30%改善率（CRP）は、MTX 併用例 93.8%（15/16 例）、MTX 非併用例 75.0%（3/4 例）であった。

生物学的製剤による前治療歴の有無別

033 試験の Period B における本剤群の再燃率（ESR）は、生物学的製剤による前治療歴のある被験者では本剤群及びプラセボ群で 25.0%（2/8 例）及び 61.5%（8/13 例）、生物学的製剤による前治療歴のない被験者ではそれぞれ 19.2%（10/52 例）及び 51.0%（25/49 例）であった。Period A Day 113 の ACR Pedi 30%改善率（ESR）は、生物学的製剤前治療歴のある被験者 38.6%（22/57 例）、生物学的製剤前治療歴のない被験者 75.9%（101/133 例）であった。

365 試験の試験前期 Day 113 の ACR Pedi 30%改善率（CRP）は、生物学的製剤前治療歴のある被験者 75.0%（3/4 例）、生物学的製剤前治療歴のない被験者 93.8%（15/16 例）であった。

いずれの試験でも、MTX を併用せず本剤を単剤投与した被験者又は生物学的製剤による前治療歴のある被験者においても本剤の有効性が認められた。また、年齢、性別及び JIA 分類による部分集団間で、各評価項目の結果に大きな違いは認められなかった。

4.4.4 長期投与時の有効性

長期投与データとしては、033 試験の Period C で約 5 年間本剤を投与した成績及び 365 試験の投与開始 52 週後までの結果が得られている。033 試験において、Period B で本剤の投与を受け、Period C の Day 1765 の評価が可能であった 33 例（B 本剤コホート）における ACR Pedi 30%、50%、70%及び 90%改善率（CRP）は、それぞれ 93.9%、90.9%、75.8%及び 63.6%、inactive disease 達成率（ESR）は 51.5%であった。365 試験で Day 365 の評価が可能であった 18 例における ACR Pedi 30%、50%、70%及び 90%改善率（CRP）は、それぞれ 88.9%、88.9%、83.3%及び 66.7%、inactive disease 達成率（CRP）は 44.4%であった。両試験の結果、長期投与時の本剤の効果は持続的であった。また、ACR Pedi 70%及び 90%改善率並びに inactive disease 改善率は、両試験ともに 16 週以降も上昇傾向が見られた。

033 試験の Period B でプラセボ群であった被験者（B プラセボコホート）及び Period A から Period C へ移行した被験者（A 未達成コホート）においても本剤の効果は持続的であった（【モジュール 2.7.3、3.2.2.1 項】参照）。

4.5 他地域で得られた臨床データの利用

JIA の類縁疾患と考えられる RA に対して既承認である本剤は、これまでに得られている RA 患者を対象とした臨床試験で有効性及び安全性が確認されており、国内外で大きな違いは認められていない。また、PK についても日本人と外国人の間で類似性が示された。多関節に活動性を有する JIA に対しては、海外で実施された第 3 相試験（033 試験）の結果から、当該適応においても本剤の有効性及び安全性が確認されている。

多関節に活動性を有する JIA 患者を対象とした国内第 3 相試験（365 試験）は、033 試験との比較ができるよう組入れ基準及び評価項目を可能な限り同様に設定し、これらの試験成績から、PK プロファイルが類似し、16 週投与における有効性に臨床的に類似性が認められた場合、033 試験で得られた臨床データの日本人への外挿が可能であると考えた。365 試験の結果、Day 113（16 週）の ACR Pedi 30%改善率及び投与開始から 16 週までの ACR Pedi 30%改善率の推移に、033 試験との類似性が認められた。PK プロファイルに関しても、033 試験と比較して臨床的に意味のある違いは認められなかった（3.2 項参照）。

以上のことから、海外第 3 相試験で得られたデータは日本人患者へ外挿可能と考えられた。

4.6 関節リウマチとの有効性の比較

JIA の類縁疾患と考えられる RA の国内臨床試験（071 試験）と 365 試験の成績を比較した（【モジュール 2.7.3、6 章】参照）。

JIA 患者を対象とした 365 試験の主要評価項目は、Day 113 の ACR Pedi 30%改善率とした。一方、RA 患者を対象とした 071 試験の主要評価項目は、Day 169 の ACR 20%改善率であった。ACR Pedi

30%改善率及び ACR 20%改善率は、それぞれ JIA 及び RA を対象とした臨床試験において効果の指標として広く用いられている。

365 試験における Day 113 の ACR Pedi 30%改善率は 90.0%（18/20 例）、071 試験における Day 169 の ACR 20%改善率は 77.0%（47/61 例）であり、いずれの試験でもほとんどの被験者が各試験の主要評価項目を達成した。本剤投与開始後 ACR Pedi 30%改善率又は ACR 20%改善率はいずれも経時的に上昇し、多関節に活動性を有する JIA 患者においても、RA 患者を対象とした試験と同様に本剤の有効性が示された。

4.7 参考文献（4 章）

[1] European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of juvenile idiopathic arthritis (EMA/CHMP/239770/2014 Rev. 2). 19-Nov-2015.

[2] U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Guidance for industry: Clinical development programs for drugs, devices, and biological products for the treatment of rheumatoid arthritis (RA). Rockville, MD. February 1999.

5 安全性の概括評価

多関節に活動性を有する JIA 患者に対する本剤の安全性は、主に海外第 3 相試験（033 試験）及び国内第 3 相試験（365 試験）の結果に基づいて評価した。また、安全性評価の参考として、JIA 患者を対象にアバタセプト皮下注製剤の安全性を検討した海外第 3 相試験（301 試験）の結果を用いた。本項では、主に 033 試験及び 365 試験の成績を示し、301 試験についてはモジュール 2.7.4 に示す。さらに、JIA の類縁疾患と考えられる RA 患者を対象とした国内第 2 相試験（071 試験）及び国内第 3 相長期継続投与試験（129 試験）を安全性評価の参考として用いた。JIA 患者と RA 患者の比較は 5.5 項に示す。

5.1 安全性の評価項目及び評価方法

033 試験及び 365 試験のデザインの特徴は 4.1 項に記載した。033 試験及び 365 試験とも、安全性解析対象集団は治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者とし、解析対象期間は各期間の治験薬投与開始から次の試験期間の開始又は最終投与後 56 日目のいずれか早い方までとした。また、各期間での集計に加えて、033 試験では Period A、Period B 及び Period C の本剤投与期間（Period B でプラセボ群に割り付けられた被験者の Period A の最終投与後 56 日目を超えて Period C の初回投与までの期間に発現した事象及び当該期間でのプラセボへの曝露のデータを除く）、365 試験では試験前期及び長期継続投与期（2016 年 9 月 13 日のデータベースロック時点）をそれぞれ統合し、累積投与期間として評価した。安全性評価項目は、すべての有害事象、死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、特に注目した有害事象［感染症、悪性腫瘍、自己免疫疾患及び Infusional adverse event（以下、Infusional AE）］、臨床検査値及びバイタルサインとした。

5.2 全体的な曝露状況

海外第 3 相試験（IM101-033 試験）

Period A、Period B の本剤群及びプラセボ群、並びに Period C の解析対象被験者数は、それぞれ 190 例、60 例及び 62 例、並びに 153 例であった。本剤への曝露期間の中央値（範囲）は、Period A、Period B の本剤群及び Period C でそれぞれ 112.0（56.0～151.0）日、168.0（28.0～196.0）日及び 60.5（1.9～80.5）ヵ月であった。Period C に移行した被験者における全試験期間を通じた本剤の曝露期間の中央値（範囲）は、64.4（5.6～85.6）ヵ月であった。

国内第 3 相試験（IM101-365 試験）

365 試験の試験前期及び累積投与期間の解析対象被験者数は 20 例であった。本剤の曝露期間の中央値（範囲）は、試験前期で 112.0（106～119）日であり、033 試験の Period A と同程度であった。

累積投与期間における本剤の曝露期間の中央値（範囲）は 23.4（7～35）ヵ月であった。

5.3 安全性の結果

033 試験及び 365 試験の安全性の概要を Table 5.3-1 に示す。

Table 5.3-1: 海外第 3 相試験（IM101-033）及び国内第 3 相試験（IM101-365）の安全性の概要

	IM101-033					IM101-365		
	Period A	**Period B (abatacept)**	**Period B (placebo)**	**Period C**	**Cumulative period**	**Short-term period**	**Cumulative period**	**Cumulative period**
	N = 190	N = 60	N = 62	N = 153	N = 190	N = 20	N = 20	N = 20
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	events (rate[a])	n (%)	n (%)	events (rate[a])
Death	0	0	0	1 (0.7)	NA	0	0	NA
SAEs	6 (3.2)	0	2 (3.2)	30 (19.6)	35 (5.62)	2 (10.0)	4 (20.0)	4 (12.30)
AEs leading to discontinuation	1 (0.5)	0	0	6 (3.9)	NA	0	0	NA
AEs of special interest								
Infections[b]	68 (35.8)	27 (45.0)	27 (43.5)	120 (78.4)	147 (83.80)	16 (80.0)	20 (100.0)	20 (388.77)
Malignancies[c]	3 (1.6)	0	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.14)	0	0	0
Autoimmune Disorders	2 (1.1)	0	0	7 (4.6)	8 (1.18)	1 (5.0)	1 (5.0)	1 (2.75)
Acute infusional AEs	8 (4.2)	1 (1.7)	2 (3.2)	6 (3.9)	15 (2.29)	0	1 (5.0)	1 (2.83)
Peri-infusional AEs	30 (15.8)	2 (3.3)	2 (3.2)	22 (14.4)	45 (8.01)	2 (10.0)	5 (25.0)	5 (17.15)
Overall AEs	133 (70.0)	37 (61.7)	34 (54.8)	140 (91.5)	173 (209.11)	20 (100.0)	20 (100.0)	20 (1137.85)
Intensity of AEs								
Mild	75 (39.5)	18 (30.0)	21 (33.9)	43 (28.1)	NA	18 (90.0)	12 (60.0)	NA
Moderate	46 (24.2)	19 (31.7)	8 (12.9)	61 (39.9)	NA	2 (10.0)	7 (35.0)	NA
Severe	10 (5.3)	0	4 (6.5)	32 (20.9)	NA	0	1 (5.0)	NA
Very Severe	2 (1.1)	0	1 (1.6)	4 (2.6)	NA	0	0	NA

[a] Rate: (incidence/100 person-years) = number of subjects with event * 100 /exposure (person-years)
[b] 国際医薬用語集（以下、MedDRA）の器官別大分類（以下、SOC）の「感染症および寄生虫症」に該当する用語を用いて集計した有害事象と定義した。

[c] 033 試験の Period A 及び B では、SOC「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）」に該当する用語を悪性腫瘍として集計し、033 試験の Period C 及び累積投与期間並びに 365 試験では、MedDRA 標準検索式（以下、SMQ）を用いて集計した。
AE: Adverse event, NA: Not applicable, SAE: Serious adverse event

Source: IM101-033 study CSR (IM101033A) Table S.6.1, Table S.6.2, Table S.6.3, Table S.6.4, Table S.6.5, Table S.6.6, Table S.6.8, Table S.6.10, Table S.6.12, Table S.6.14, Table S.6.16, Table S.6.17, Table S.6.20, Table S.6.21, Appendix 6.1, Appendix 6.2, Appendix 6.3, Appendix 6.4; IM101-033 study CSR (IM101033E) Table 8.4, Table 8.5.4.1, Table S.6.2, Table S.6.6, Table S.6.10, Table S.6.12, Table S.6.20, Table S.6.24, Table S.6.26, Table S.6.28, Table S.6.30, Table S.6.32; IM101-365 CSR Table S.6.3, Table S.6.4, Table S.6.5, Table S.6.6, Table S.6.11, Table S.6.12, Table S.6.13, Table S.6.14, Table S.6.15, Table S.6.16, Table S.6.17, Table S.6.18, Table S.6.19, Appendix 6.2; rt-ae-pyapi-im101033cum.lst, rt-ae-pypi-im101033cum.lst, rt-ae-pyapi-im101365cum.lst, rt-ae-pypi-im101365cum.lst

5.3.1 比較的よくみられた有害事象

海外第 3 相試験（IM101-033 試験）

Period A では 70.0%（133/190 例）の被験者に 1 件以上の有害事象が認められた。最もよくみられた SOC 別の有害事象は「感染症および寄生虫症」（35.8%）、次いで「胃腸障害」（34.7%）であった。比較的よくみられた（5%以上）基本語（以下、PT）別の有害事象は、頭痛（13.2%）、悪心（10.0%）、咳嗽及び下痢（各 8.9%）、上気道感染（7.4%）、発熱（6.3%）、鼻咽頭炎（5.8%）並びに上腹部痛（5.3%）であった。ほとんどの有害事象は軽度又は中等度であり、最も重症度が高い有害事象が高度及び非常に高度であった被験者はそれぞれ 10 例（5.3%）及び 2 例（1.1%）であった。

Period B において、1 件以上の有害事象が認められた被験者の割合は、本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 61.7%（37/60 例）及び 54.8%（34/62 例）であった（以下同順）。最もよくみられた SOC 別の有害事象は本剤群及びプラセボ群ともに「感染症および寄生虫症」（45.0%、43.5%）であった。比較的よくみられた（いずれかの群で 5%以上）PT 別の有害事象は、インフルエンザ（8.3%、6.5%）、細菌尿（6.7%、0%）、鼻咽頭炎（6.7%、4.8%）、上気道感染（6.7%、8.1%）、発熱（6.7%、8.1%）、胃腸炎（5.0%、1.6%）、副鼻腔炎（5.0%、3.2%）、腹痛（5.0%、1.6%）、頭痛（5.0%、1.6%）、鼻炎（1.7%、6.5%）及び悪心（3.3%、6.5%）であった。本剤群で認められた有害事象はすべて軽度又は中等度であり、プラセボ群で最も重症度が高い有害事象が高度及び非常に高度であった被験者はそれぞれ 4 例（6.5%）及び 1 例（1.6%）であった。

Period C では 91.5%（140/153 例）の被験者に 1 件以上の有害事象が認められた。最もよくみられた SOC 別の有害事象は「感染症および寄生虫症」（78.4%）、次いで「胃腸障害」（51.6%）であった。比較的よくみられた（10%以上）PT 別の有害事象は、鼻咽頭炎（26.8%）、上気道感染及び嘔吐（各 17.6%）、発熱（16.3%）、インフルエンザ（15.7%）、下痢（14.4%）、咽頭炎、咳嗽及び頭痛（各 13.7%）、悪心（13.1%）、鼻炎（11.8%）、副鼻腔炎（11.1%）並びに上腹部痛及び胃炎（各 10.5%）であった。最も重症度が高い有害事象が高度及び非常に高度であった被験者の割合は、それぞれ 20.9%（32 例）及び 2.6%（4 例）であった。非常に高度の有害事象の内訳は、下痢、嘔吐、多発性外傷、関節痛及びうつ病（各 1 例）であり、いずれも治験薬との関連は否定された。下痢及び嘔吐は同一被験者に認められた。2 例（1.3%）以上に認められた高度の有害事象は、悪心（4 例、

2.6%）、膿痂疹、鼻咽頭炎、虫垂炎、腎盂腎炎、嘔吐、関節痛、頭痛及び月経困難症（各 2 例、1.3%）であった。治験薬と関連のある高度の有害事象は 10 例（6.5%）に認められ、内訳は気管支痙攣、蕁麻疹、帯状疱疹、膿痂疹、虫垂炎、細菌性関節炎、下痢、齲歯、湿疹、尋常性白斑及び過敏症（各 1 例）であった。気管支痙攣及び蕁麻疹は同一の被験者に認められた。

累積投与期間において、100 人年あたりの有害事象の発現率は 209.11 であった。最も発現率の高かった SOC 別の有害事象は「感染症および寄生虫症」（83.80）であり、次いで「胃腸障害」（34.93）であった。発現率が 5.00 以上であった PT 別の有害事象は、鼻咽頭炎（8.85）、頭痛（7.40）、上気道感染（6.81）、下痢（6.22）、咳嗽（5.91）、発熱（5.83）、インフルエンザ（5.58）、嘔吐（5.43）及び悪心（5.34）であった。長期投与に伴い、発現割合が顕著に増加する有害事象又は新たに問題となる有害事象の発現は認められなかった。

国内第 3 相試験（IM101-365 試験）

試験前期において、20 例全例に有害事象が認められた。最もよくみられた SOC 別の有害事象は「感染症および寄生虫症」（80.0%）、次いで「胃腸障害」（35.0%）であった。10%以上に認められた PT 別の有害事象は、鼻咽頭炎及び咽頭炎（各 25.0%）並びに胃腸炎、インフルエンザ、上気道感染、悪心、上気道の炎症、関節炎及び頭痛（各 10.0%）であった。有害事象の重症度はすべて軽度又は中等度であった。

累積投与期間において、最もよくみられた SOC 別の有害事象は「感染症および寄生虫症」（100.0%）、次いで「胃腸障害」（65.0%）、「皮膚および皮下組織障害」（60.0%）、「傷害、中毒および処置合併症」及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（50.0%）であった。20.0%以上に認められた PT 別の有害事象は、鼻咽頭炎（70.0%）、咽頭炎（50.0%）、インフルエンザ（35.0%）、口内炎、上気道の炎症及び頭痛（各 25.0%）、気管支炎、胃腸炎、悪心、挫傷及び季節性アレルギー（各 20.0%）であった。有害事象の重症度は、1 例（5.0%）に認められた高度の胃腸炎を除き、すべて軽度又は中等度であった。

累積投与期間における 100 人年あたりの有害事象の発現率は、1137.85 であった。最も発現率の高かった SOC 別の有害事象は「感染症および寄生虫症」（388.77）、次いで「胃腸障害」（64.28）、「皮膚および皮下組織障害」（62.28）、「傷害、中毒および処置合併症」（43.67）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（47.75）、「筋骨格系および結合組織障害」（32.04）であった。発現率が 10.00 以上であった PT 別の有害事象は鼻咽頭炎（64.83）、咽頭炎（45.66）、インフルエンザ（26.22）、上気道の炎症（18.13）、口内炎（15.52）、頭痛（15.49）、胃腸炎（13.34）、悪心（12.97）、季節性アレルギー（12.22）、気管支炎（11.94）及び挫傷（11.77）であった。長期投与に伴い、発現割合が顕著に増加する有害事象又は新たに問題となる有害事象の発現は認められなかった。

5.3.2 死亡

033 試験では試験期間中に 1 例が死亡した。Period C に認められた交通事故による死亡であり、治験薬との関連は否定された。365 試験では死亡例は認められなかった。

5.3.3 その他の重篤な有害事象

海外第 3 相試験（IM101-033 試験）

Period A で重篤な有害事象は 3.2%（6 例）の被験者に認められた。この内訳は、関節リウマチ（2 例）、並びに卵巣嚢胞、水痘、関節障害及び急性リンパ性白血病（各 1 例）であった。治験薬と関連のある重篤な有害事象は認められなかった。重篤な有害事象により投与中止に至った被験者は、急性リンパ性白血病を発現した 1 例のみであった。

Period B の本剤群では重篤な有害事象は認められなかった。プラセボ群では重篤な有害事象が 3.2%（2 例）に認められ、内訳は血腫、水痘及び脳炎（各 1 例）であった。水痘及び脳炎はいずれも治験薬と関連のある重篤な有害事象であり、同一の被験者に認められた。重篤な有害事象により投与中止に至った被験者はいなかった。

Period C で重篤な有害事象は 19.6%（30 例）の被験者に認められた。Period C で 2%以上の被験者に認められた重篤な有害事象は関節炎（3.9%）及び関節痛（2.0%）であり、いずれも原疾患の悪化に関連する事象であった。治験薬に関連のある重篤な有害事象は 8 例に認められ、内訳は側頭葉てんかん、多発性硬化症、四肢膿瘍、皮膚潰瘍、帯状疱疹、本剤に対する過敏症、乳腺線維腺腫、虫垂炎、歯膿瘍、細菌性関節炎（各 1 例）であった。側頭葉てんかん及び多発性硬化症、並びに、四肢膿瘍及び皮膚潰瘍はそれぞれ同一の被験者に認められた。重篤な有害事象により投与中止に至った被験者は 3 例であり、内訳は多発性硬化症、虫垂炎及び細菌性関節炎（各 1 例）であった。

累積投与期間における 100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率は 5.62 であった。発現率が高かった SOC 別の重篤な有害事象は、「筋骨格系および結合組織障害」（2.41）及び「感染症および寄生虫症」（1.65）であった。発現率が 0.20 以上であった PT 別の重篤な有害事象は、関節炎（0.88）、関節リウマチ（0.58）、関節痛（0.44）、足変形、虫垂炎、細菌性関節炎、腎盂腎炎、発熱及び嘔吐（各 0.29）であり、発現率が比較的高かった事象は原疾患の悪化に関連するものが多かった。累積投与期間における発現時期別（1 年ごと）の重篤な有害事象の発現率（100 人年あたり）では、長期投与に伴って新規の発現が顕著に多くなる重篤な有害事象は認められなかった。

国内第 3 相試験（IM101-365 試験）

試験前期で重篤な有害事象は 10.0%（2 例）の被験者に認められた。内訳は、胃腸炎及び若年性特発性関節炎（各 1 例）であった。胃腸炎は軽度で、発現から 2 日後に回復し、治験薬と「関連あり」と判断された。

重篤な有害事象は試験前期で認められた 2 例を含め、累積投与期間で 20.0%（4 例）に認められた。長期継続投与期で認められた重篤な有害事象は、水痘及びウイルス性扁桃炎（各 1 例）、並びに試験前期と同一の被験者に認められた胃腸炎であった。胃腸炎は高度で、発現から 3 日後に回復し、治験薬と「関連あり」と判断された。胃腸炎以外の重篤な有害事象と治験薬との関連は否定された。

100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率は 12.30 であり、SOC「感染症および寄生虫症」で 9.10、「筋骨格系および結合組織障害」で 2.75 であった。

5.3.4 投与中止に至った有害事象

海外第 3 相試験（IM101-033 試験）

Period A で投与中止に至った有害事象は、重篤な有害事象として報告された急性リンパ性白血病（1 例、0.5%）であった。

Period B では投与中止に至った有害事象は認められなかった。

Period C では、投与中止に至った有害事象は 3.9%（6 例）の被験者に認められた。この内訳は、蕁麻疹、気管支痙攣、多発性硬化症、虫垂炎、細菌性関節炎、尋常性白斑及び皮膚病変（各 1 例）であった。蕁麻疹及び気管支痙攣は同一の被験者に認められた。6 例のうち、重篤な有害事象により投与中止に至った被験者は 3 例（多発性硬化症、虫垂炎及び細菌性関節炎）であった。

国内第 3 相試験（IM101-365 試験）

365 試験では、投与中止に至った有害事象は認められなかった。

5.3.5 特に注目した有害事象

033 試験及び 365 試験において、本剤について知られている免疫抑制作用と作用機序に基づき選択した有害事象を「特に注目した有害事象」とし、感染症、悪性腫瘍、自己免疫疾患及び Infusional AE の項目ごとに評価した（【モジュール 2.7.4、1.1.2.4 項】参照）。

5.3.5.1 感染症

特に注目した有害事象としての感染症は、033 試験及び 365 試験のいずれにおいても SOC「感染症および寄生虫症」に該当する用語を用いて評価した。

海外第 3 相試験（IM101-033 試験）

Period A では、感染症は 35.8%の被験者に認められた。2%以上の被験者に発現した感染症は、上気道感染（7.4%）、鼻咽頭炎（5.8%）、鼻炎（4.2%）、インフルエンザ（3.7%）、咽頭炎及び副鼻腔炎（各 3.2%）、並びに気管支炎、爪囲炎及び扁桃炎（各 2.1%）であった。感染症のほとんどは軽度又は中等度であった。非常に高度の感染症は認められず、高度の感染症は単純ヘルペス及び尿路

感染（各 1 例）のみであった。重篤な感染症は 1 例（0.5%）に報告された軽度の水痘のみであり、治験薬との関連は否定された。投与中止に至った感染症は認められなかった。

Period B では、感染症は本剤群及びプラセボ群のそれぞれ 45.0%及び 43.5%に認められた。いずれかの群で 2%以上に発現した感染症は、インフルエンザ（本剤群：8.3%、プラセボ群：6.5%、以下同順）、細菌尿（6.7%、0%）、鼻咽頭炎（6.7%、4.8%）、上気道感染（6.7%、8.1%）、副鼻腔炎（5.0%、3.2%）、胃腸炎（5.0%、1.6%）及び鼻炎（1.7%、6.5%）であった。感染症の重症度は、本剤群ではすべて軽度又は中等度であり、プラセボ群では高度の胃腸炎及び高度の水痘（各 1 例）を除き、すべて軽度又は中等度であった。治験薬と関連のある重篤な感染症はプラセボ群の 1 例に認められた高度の水痘のみであり、本事象以外に重篤な感染症は認められなかった。Period B において投与中止に至った感染症は認められなかった。

Period C では、感染症は 78.4%の被験者に認められた。10%以上の被験者に発現した感染症は、鼻咽頭炎（26.8%）、上気道感染（17.6%）、インフルエンザ（15.7%）、咽頭炎（13.7%）、鼻炎（11.8%）及び副鼻腔炎（11.1%）であった。感染症のほとんどは軽度又は中等度であった。非常に高度の感染症は認められず、高度の感染症は 7.8%（12 例）に認められた。高度の感染症の内訳は、鼻咽頭炎、膿痂疹、虫垂炎及び腎盂腎炎（各 2 例）、扁桃炎、細菌性髄膜炎、水痘、帯状疱疹、急性中耳炎及び細菌性関節炎（各 1 例）であった。扁桃炎及び鼻咽頭炎、並びに、虫垂炎及び腎盂腎炎はそれぞれ同一の被験者に認められた。重篤な感染症は 6.5%（10 例）に認められ、内訳は腎盂腎炎、細菌性関節炎及び虫垂炎（各 2 例）、四肢膿瘍、デング熱、帯状疱疹、細菌性髄膜炎、歯膿瘍、丹毒及び胃腸炎（各 1 例）であった。帯状疱疹及び腎盂腎炎、虫垂炎及び腎盂腎炎、並びにデング熱及び四肢膿瘍はそれぞれ同一の被験者に認められた。治験薬と関連のある重篤な感染症は 5 例に認められ、内訳は、四肢膿瘍、虫垂炎、帯状疱疹、細菌性関節炎及び歯膿瘍（各 1 例）であった。投与中止に至った感染症は 2 例（1.3%）に認められた。この内訳は虫垂炎及び細菌性関節炎（各 1 例）であり、いずれも治験薬と関連のある重篤な感染症であった。

累積投与期間における 100 人年あたりの感染症の発現率は 83.80 であり、発現率が 2.00 以上の感染症は、鼻咽頭炎（8.85）、上気道感染（6.81）、インフルエンザ（5.58）、咽頭炎（4.16）、副鼻腔炎（4.06）、鼻炎（3.66）、胃腸炎（2.65）、扁桃炎（2.51）及び尿路感染（2.31）及び気管支炎（2.15）であった。累積投与期間における発現時期別（1 年ごと）の感染症の発現率（100 人年あたり）では、長期投与に伴って新たな発現が顕著に多くなる感染症は認められなかった。

国内第 3 相試験（IM101-365 試験）

試験前期において感染症は 80.0%の被験者に認められた。10%以上の被験者に認められた感染症は、鼻咽頭炎及び咽頭炎（各 25.0%）並びに胃腸炎、インフルエンザ及び上気道感染（各 10.0%）であった。感染症の重症度はすべて軽度又は中等度であった。重篤な感染症は 1 例に認められた軽度の胃腸炎であった。本事象は治験薬と「関連あり」と判断されたが、治験薬の投与を中止することなく発現から 2 日後に回復した。

累積投与期間では、20 例全例（100.0%）に感染症が認められた。10%以上の被験者に認められた感染症は、鼻咽頭炎（70.0%）、咽頭炎（50.0%）、インフルエンザ（35.0%）、気管支炎及び胃腸炎（各 20.0%）、上気道感染及びウイルス性咽頭炎（各 15.0%）、口角口唇炎及び鼻炎（各 10.0%）であった。重症度は、長期継続投与期において 1 例（5.0%）に認められた高度の胃腸炎を除き、すべて軽度又は中等度であった。累積投与期間における 100 人年あたりの感染症（SOC「感染症および寄生虫症」）の発現率は 388.77 で、発現率が 5.00 以上であった感染症は、鼻咽頭炎（64.83）、咽頭炎（45.66）、インフルエンザ（26.22）、胃腸炎（13.34）、気管支炎（11.94）、ウイルス性咽頭炎（9.28）、上気道感染（8.89）、鼻炎（5.82）及び口角口唇炎（5.57）であった。累積投与期間において重篤な感染症は 3 例に認められ、内訳は胃腸炎、水痘及びウイルス性扁桃炎（各 1 例）であった。胃腸炎が認められた 1 例では、試験前期に軽度の胃腸炎及び長期継続投与期に高度の胃腸炎が重篤な感染症として報告された。高度の胃腸炎は発現から 3 日後に回復した。いずれの胃腸炎も治験薬と「関連あり」と判断されたが、治験薬の投与は中止されなかった。胃腸炎以外の重篤な感染症と治験薬との関連は否定された。

5.3.5.2 悪性腫瘍

特に注目した有害事象としての悪性腫瘍は、033 試験の Period A 及び B では SOC「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）」に該当する用語を集計し、033 試験の Period C 及び累積投与期間並びに 365 試験では、SMQ を用いて集計した。

<u>海外第 3 相試験（IM101-033 試験）</u>

Period A で悪性腫瘍（SOC「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）」）は 3 例（1.6%）に認められ、内訳は、良性の皮膚乳頭腫（2 例）及び急性リンパ性白血病（1 例）であった。急性リンパ性白血病は重篤な有害事象として報告され、投与中止に至った。治験薬との関連は否定された。

Period B の本剤群では悪性腫瘍（SOC「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）」）は認められなかった。プラセボ群では皮膚乳頭腫が 1 例（1.6%）に認められた。

Period C において悪性腫瘍に該当する有害事象は認められなかった。

累積投与期間において悪性腫瘍に該当する有害事象は、Period A で発現した急性リンパ性白血病の 1 例のみであり、100 人年あたりの発現率は 0.14 であった。

<u>国内第 3 相試験（IM101-365 試験）</u>

365 試験では、悪性腫瘍に該当する有害事象は認められなかった。

5.3.5.3 自己免疫疾患

特に注目した有害事象としての自己免疫疾患は、事前に規定した MedDRA 用語を用いて評価した。

海外第 3 相試験（IM101-033 試験）

Period A で自己免疫疾患は 1.1%（2 例）の被験者に認められた。この内訳は、結節性紅斑及び尋常性白斑（各 1 例）であった。いずれの事象も重症度は中等度であり、重篤な有害事象又は投与中止に至った有害事象には該当しなかった。

Period B では、自己免疫疾患は認められなかった。

Period C では、自己免疫疾患は 4.6%（7 例）の被験者に認められた。この内訳は、尋常性白斑、皮膚血管炎、多発性硬化症、乾癬、ブドウ膜炎、1 型糖尿病及びレイノー現象（各 1 例）であった。重症度は、1 例に認められた高度の尋常性白斑を除き、すべて軽度又は中等度であった。重篤な自己免疫疾患は多発性硬化症及び 1 型糖尿病（各 1 例）で、多発性硬化症は治験薬と「関連あるかもしれない」と判断された。1 型糖尿病と治験薬の関連は否定された。投与中止に至った自己免疫疾患は 2 例に認められ、内訳は多発性硬化症及び尋常性白斑（各 1 例）であった。

累積投与期間における 100 人年あたりの自己免疫疾患の発現率は、1.18 であった。PT 別の自己免疫疾患の発現率は、皮膚血管炎、結節性紅斑、乾癬、尋常性白斑、多発性硬化症、ブドウ膜炎、1 型糖尿病及びレイノー現象が各 0.14 であった。累積投与期間における発現時期別（1 年ごと）の自己免疫疾患の発現率（100 人年あたり）では、長期投与に伴って新たな発現が顕著に多くなる自己免疫疾患は認められなかった。

国内第 3 相試験（IM101-365 試験）

試験前期に認められた自己免疫疾患は、1 例（5.0%）に発現した若年性特発性関節炎であり、原疾患の悪化であった。本事象は Day 58 に発現し、重篤な有害事象として報告された。発現から 40 日後に回復し、治験薬投与は中止されなかった。治験薬との関連は否定された。

累積投与期間で認められた自己免疫疾患は、試験前期で 1 例に発現した若年性特発性関節炎のみであり、100 人年あたりの自己免疫疾患の発現率は 2.75 であった。

5.3.5.4 Infusional adverse event

特に注目した有害事象としての Infusional AE は、事前に規定した MedDRA 用語を用いて評価した。規定した MedDRA 用語のうち、治験薬投与開始後 1 時間以内に発現した事象を Acute infusional adverse event（以下、Acute infusional AE）、治験薬投与開始後 24 時間以内に発現した事象を Peri-infusional adverse event（以下、Peri-infusional AE）と定義した。

海外第 3 相試験（IM101-033 試験）

- Acute infusional AE

Period A では、Acute infusional AE は 4.2%（8 例）の被験者に認められた。2 例（1.1%）以上に認められた Acute infusional AE は頭痛（4 例、2.1%）及び浮動性めまい（2 例、1.1%）であり、1 例に認

められた中等度の頭痛を除き、すべて軽度であった。いずれの Acute infusional AE も重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象に該当しなかった。

Period B では、Acute infusional AE は本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 1.7%（1 例）及び 3.2%（2 例）に認められた。この内訳は本剤群が軽度の低血圧、プラセボ群が軽度の悪心及び中等度の頭痛であった。いずれの Acute infusional AE も重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象に該当しなかった。

Period C では、Acute infusional AE は 3.9%（6 例）の被験者に認められた。この内訳は、過敏症（2 例）、悪心、浮動性めまい、高血圧、そう痒症、蕁麻疹、気管支痙攣、注入に伴う反応及び関節痛（各 1 例）であった。悪心及び浮動性めまい、並びに、高血圧、そう痒症、蕁麻疹及び気管支痙攣はそれぞれ同一の被験者に認められた。重症度は 2 例に認められた高度の Acute infusional AE を除き、すべて軽度又は中等度であった。非常に高度の Acute infusional AE は認められなかった。高度の Acute infusional AE の内訳は、蕁麻疹、気管支痙攣及び過敏症（各 1 例）であり、蕁麻疹及び気管支痙攣は同一の被験者に認められた。治験薬と関連のある重篤な Acute infusional AE として中等度の過敏症が 1 例に認められた。本事象以外に重篤な Acute infusional AE は認められなかった。投与中止に至った Acute infusional AE は、1 例に認められた蕁麻疹及び気管支痙攣（いずれも高度）であった。

累積投与期間の Acute infusional AE の発現率（100 人年あたり）は 2.29 であった。累積投与期間における発現時期別（1 年ごと）の Acute infusional AE の発現率（100 人年あたり）では、長期投与に伴って新たな発現が顕著に多くなる Acute infusional AE は認められなかった。

- Peri-infusional AE

Period A では、Peri-infusional AE は 15.8%の被験者に認められた。3 例（1.6%）以上に認められた Peri-infusional AE は頭痛（13 例、6.8%）、悪心（7 例、3.7%）及び浮動性めまい（5 例、2.6%）であった。重症度は、1 例に認められた高度の胸痛を除き、すべて軽度又は中等度であった。重篤な Peri-infusional AE 及び投与中止に至った Peri-infusional AE は認められなかった。

Period B では、Peri-infusional AE は本剤群及びプラセボ群のそれぞれ 3.3%（2 例）及び 3.2%（2 例）に認められた。本剤群では Acute infusional AE として報告された低血圧の他に中等度の悪心が 1 例（1.7%）に認められた。プラセボ群では Acute infusional AE 以外に Peri-infusional AE として報告された有害事象はなかった。いずれの群においても重篤な Peri-infusional AE 及び投与中止に至った Peri-infusional AE は認められなかった。

Period C では、Peri-infusional AE は 14.4%の被験者に認められた。3 例（2.0%）以上に認められた Peri-infusional AE は浮動性めまい、悪心及び嘔吐（各 4 例、2.6%）、頭痛及び関節痛（各 3 例、2.0%）であった。重症度はほとんどが軽度又は中等度であり、最も重症度が高い Peri-infusional AE が高度及び非常に高度であった被験者はそれぞれ 2 例（1.3%）及び 1 例（0.7%）であった。非常に高度の Peri-infusional AE は関節痛（1 例）であり、治験薬との関連は否定された。高度の Peri-infusional AE の内訳は、過敏症、蕁麻疹及び気管支痙攣（各 1 例）であり、蕁麻疹及び気管支痙攣

は同一の被験者に認められた。高度の Peri-infusional AE はいずれも Acute infusional AE として報告された。重篤な Peri-infusional AE は非常に高度の関節痛及び中等度の過敏症（各 1 例）で、中等度の過敏症は治験薬と「関連あるかもしれない」と判断された。投与中止に至った Peri-infusional AE は蕁麻疹及び気管支痙攣で、同一の被験者に認められた。

累積投与期間の Peri-infusional AE の発現率（100 人年あたり）は、8.01 であった。累積投与期間における発現時期別（1 年ごと）の Peri-infusional AE の発現率（100 人年あたり）では、長期投与に伴って新たな発現が顕著に多くなる Peri-infusional AE は認められなかった。

国内第 3 相試験（IM101-365 試験）

- Acute infusional AE

試験前期では、Acute infusional AE は認められなかった。

累積投与期間で認められた Acute infusional AE は軽度の発熱（1 例、5.0%）のみであった。累積投与期間における 100 人年あたりの Acute infusional AE の発現率は 2.83 であった。

- Peri-infusional AE

試験前期では、Peri-infusional AE は 10.0%（2 例）の被験者に認められた。2 例とも軽度の悪心であり、いずれも初回投与時に発現した。

累積投与期間では、Peri-infusional AE は 25.0%（5/20 例）に認められた。最もよくみられた Peri-infusional AE は悪心であり、試験前期の 2 例を含め、累積投与期間で 3 例（15.0%）に認められた。365 試験で認められた Peri-infusional AE はすべて軽度であった。

累積投与期間の 100 人年あたりの Peri-infusional AE の発現率は 17.15 であった。発現率が最も高かった Peri-infusional AE は、悪心（9.61）であった。

5.3.6 臨床検査値

海外第 3 相試験（IM101-033 試験）

血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査の「著しい異常（以下、MA）」に該当する検査値を事前に規定し、MA の基準に該当した臨床検査値とベースライン（Day 1）からの検査値の変化を評価した。Period A、Period B 及び Period C のいずれの試験期間においても、MA に該当した臨床検査値異常に臨床上問題となるようなものは認められなかった。

国内第 3 相試験（IM101-365 試験）

血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査の MA の基準に該当した臨床検査値とベースライン（Day 1）からの検査値の変化を評価した。累積投与期間において、MA に該当した臨床検査値異常に臨床上問題となるようなものは認められなかった。

5.3.7 特別な患者集団及び状況下における安全性

年齢別及び性別の有害事象の部分集団解析を 033 試験の Period C 及び 365 試験の累積投与期間について実施した。また、365 試験では、ベースライン（Day 1）時の MTX 併用有無別及び生物学的製剤による前治療歴有無別の有害事象の部分集団解析も実施した。

海外第 3 相試験（IM101-033 試験）

Period C において、年齢別の有害事象の発現割合及び種類に特筆すべき違いは認められなかった。性別による部分集団では、悪心（PT）の発現割合が女性で男性より高かったが、悪心により投与を中止した被験者はいなかった。悪心を除き、個々の有害事象の発現割合及び種類に大きな違いは認められなかった。

国内第 3 相試験（IM101-365 試験）

被験者数が限られていることを考慮する必要があるものの、365 試験の累積投与期間において、年齢別、性別、ベースライン（Day 1）時の MTX 併用有無別及び生物学的製剤による前治療歴有無別による部分集団間では、個々の有害事象の発現割合及び種類に特筆すべき違いは認められなかった。

5.4 海外と国内の比較

033 試験及び 365 試験の安全性の概要は 5.3 項 Table 5.3-1 に示した。

海外 033 試験及び国内 365 試験において、16 週まで（033 試験 Period A 及び 365 試験前期）の有害事象の発現割合及び累積投与期間における 100 人年あたりの有害事象の発現率は、いずれも国内の方が高かった［16 週まで：海外 70.0%（133/190 例）vs 国内 100.0%（20/20 例）（以下同順）、100 人年：209.11 vs 1137.85］。しかしながら、海外及び国内のいずれにおいても最も多く認められた有害事象は感染症で、比較的よくみられた有害事象の種類は海外と国内でおおむね類似していた。有害事象の重症度は、海外及び国内のいずれにおいてもほとんどが軽度又は中等度であった。

重篤な有害事象の発現頻度は国内で高かったが［16 週まで：3.2%（6/190 例）vs 10.0%（2/20 例）、100 人年：5.62 vs 12.30］、発現例数が少ないことに加え、国内の 2 例に認められた事象は軽度の胃腸炎及び原疾患の悪化（若年性特発性関節炎）であり、日本人患者に特有の懸念はないと考えられた。投与中止に至った有害事象は海外で 1 例のみ（0.5%）で、国内では認められなかった。

特に注目した有害事象として、感染症は 16 週までの発現割合及び累積投与期間の 100 人年あたりの発現率のいずれも海外に比べて国内で高かった［16 週まで：35.8%（68/190 例） vs 80.0%（16/20 例）、100 人年：83.80 vs 388.77］。しかしながら、国内で認められた感染症の種類は海外とおおむね類似しており、国内及び海外で認められた感染症の重症度はほとんどが軽度又は中等度であった。

悪性腫瘍は国内では認められず、海外では 1 例（急性リンパ性白血病）に認められた。自己免疫疾患は海外及び国内で少数例に認められ、100 人年あたりの発現率は海外及び国内で同程度であった。Infusinal AE は、16 週までの発現割合及び累積投与期間における 100 人年あたりの発現率ともに海外

及び国内で大きな違いは認められなかった。Infusinal AE の重症度は海外及び国内のいずれにおいてもほとんどが軽度又は中等度であった。

以上より、国内 365 試験及び海外 033 試験の有害事象の発現頻度、種類及び重症度を比較した結果、被験者数及び投与期間の違いを考慮する必要はあるものの、感染症の発現割合が海外よりも国内で高かった。感染症は本剤のこれまでに特定されたリスクであり、国内の多関節に活動性を有する JIA 患者に特有のリスクではないと考えられた。その他、海外 JIA 患者と比較して特筆すべき違いは認められず、国内の多関節に活動性を有する JIA 患者に特有の新たな安全性の懸念はないと考えられた。

5.5 RA 患者との安全性の比較

JIA の類縁疾患と考えられる RA 患者を対象とした国内第 2 相試験（071 試験）及び国内第 3 相長期継続投与試験（129 試験）の安全性結果と 365 試験を比較した。本比較には、071 試験の本剤 10 mg/kg 投与群（61 例）の治験薬投与後 24 週（Day 169）まで、及び 129 試験の 071 試験からの移行例（178 例）における 129 試験での治験薬投与開始から試験完了までの安全性データを用いた。

本剤の曝露期間の平均値（標準偏差）は、071 試験の本剤 10 mg/kg 群で 170.0（3.0）日、129 試験の 071 試験移行例で 35.0（9.5）ヵ月であった。

JIA 患者と RA 患者の安全性の比較にあたっては、365 試験の試験前期（16 週）と 071 試験の結果（24 週）を比較し、さらに長期投与の安全性を検討するため、365 試験の累積投与期間と長期継続投与試験である 129 試験の結果を比較した。国内 JIA 患者と RA 患者における安全性の概要を Table 5.5-1 に示す。

Table 5.5-1: 国内 JIA 及び RA 患者の安全性の概要（IM101-365 試験、IM101-071 試験及び IM101-129 試験）

	JIA		RA	
	IM101-365		IM101-071[a] 10 mg/kg	IM101-129[a] 071 試験からの移行例
	試験前期 16-week N=20	累積投与期間[b] N=20	24-week N=61	LT 最終 CSR[c] N=178
AEs	20 (100.0)	20 (100.0)	50 (82.0)	177 (99.4)
Related AEs[d]	5 (25.0)	6 (30.0)	36 (59.0)	170 (95.5)
SAEs	2 (10.0)	4 (20.0)	5 (8.2)	50 (28.1)
AEs leading to discontinuation	0	0	0	18 (10.1)
Infections (SOC)	16 (80.0)	20 (100.0)	20 (32.8)	141 (79.2)

n (%)

[a] 071 試験及び 129 試験の結果は、「自他覚的有害事象」（臨床検査値異常を含まない有害事象）の結果に「臨床検査値異常変動」の結果を統合した。
[b] 365 試験の累積投与期間における本剤の曝露期間の中央値（範囲）は 23.4（7～35）ヵ月であった。
[c] 129 試験最終 CSR 作成時点で本剤の曝露期間の中央値（範囲）は 37.7（3.6～45.1）ヵ月であった。
[d] 365 試験は「関連あり」又は「関連なし」の 2 段階で判定した。071 及び 129 試験は 1.「関連あり」、2.「多分関連あり」、3.「関連あるかもしれない」、4.「関連ないらしい」、5.「関連なし」の 5 段階で判定し、1～3 と判断された有害事象を治験薬と関連のある有害事象として集計した。
AE: Adverse event, CSR: Clinical Study Report, LT: Long-term, SAE: Serious adverse event, SOC: System Organ Class

JIA 患者を対象とした 365 試験の 16 週まで及び RA 患者を対象とした 071 試験の 24 週までの結果において、有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合は同程度であった。長期投与時の結果においても JIA 患者と RA 患者の有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合に大きな違いは認められなかった。

特に注目した有害事象としての感染症の発現割合は、JIA 患者の 16 週で RA 患者の 24 週よりも高く、長期投与時でも JIA 患者の方が高かった。しかしながら、よくみられた感染症は JIA 患者及び RA 患者のいずれにおいても鼻咽頭炎及び咽頭炎であり、JIA 患者において RA 患者と比べて発現割合が著しく高い事象は認められなかった。感染症の重症度は JIA 患者及び RA 患者のいずれにおいてもほとんどが軽度又は中等度であり、重篤な感染症の発現割合は JIA 患者及び RA 患者で同程度であった。悪性腫瘍は JIA 患者では認められなかった。自己免疫疾患の発現割合は JIA 患者及び RA 患者で同程度であった。また、JIA 患者における Peri-infusional AE 及び RA 患者における投与直後の自覚症状及び他覚所見に関する有害事象の発現状況に特筆すべき違いは認められなかった。

以上より、JIA 患者及び RA 患者において認められた有害事象を比較した結果、被験者数が限られていること及び投与期間が異なることを考慮する必要はあるものの、感染症を除き、JIA 患者で認められた有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び特に注目した有害事象は RA 患者とおおむね類似していた。感染症の発現割合は RA 患者よりも JIA 患者で高かったが、よくみられた感染症は JIA 患者及び RA 患者のいずれにおいても鼻咽頭炎及び咽頭炎であり、重篤な感染症の発現割合は同程度で、認められた感染症の重症度も同様であった。したがって、多関節に活動性を有する JIA 患者の安全性プロファイルは RA 患者と大きな違いはないものと考えられた。感染症は本剤のこれまでに特定されたリスクであり、RA 患者に対して添付文書等で注意喚起している。JIA 患者に対しても同様の対応が必要と考えられる。

5.6 市販後の安全性

アバタセプト（販売名：オレンシア®）は、RA を適応とした点滴静注用製剤として 2005 年 12 月に米国で最初に承認され、本邦では 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）」を効能・効果として承認された。米国及び EU 等の諸外国では、JIA に対しても承認を取得している。アバタセプトは皮下注製剤（シリンジ及びオートインジェクター）としても開発されており、本邦では、点滴静注用製剤と同適応にて 2013 年 6 月に皮下注シリンジ、2016 年 2 月に皮下注オ

ートインジェクターが承認されている。RA 患者及び JIA 患者における本剤の安全性プロファイルは良好であり、これまでに市販後において本剤のベネフィット・リスクに影響を及ぼす安全性に関する問題は認められていない。

6 ベネフィットとリスクに関する結論

6.1 治療の背景

6.1.1 疾患又は症状

JIA は、16 歳未満に発症し、6 週間以上持続する原因不明の慢性関節炎（他の病因によるものは除外）とされており、臨床像に基づき、7 つの病型に分類されている（1.1 項参照）。この定義及び分類は国内外で同一である。本剤の作用機序を踏まえ、033 試験及び 365 試験では、7 つの病型のうち 4 つ［全身型（ただし、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ている。関節炎症状を主とするこれらの JIA は、適切に治療されない場合、経過によっては関節の破壊・変形などの重篤な関節障害を残す危険性があり、特に発育途上にある小児に発症するため成長への影響も深刻である。

6.1.2 現行の治療

JIA に対する現行の治療の詳細は 1.2 項に示した。既存治療で効果不十分な場合は、生物学的製剤（TNF 阻害薬、IL-6 阻害薬）が適用される。現在本邦では、3 剤の生物学的製剤（トシリズマブ、エタネルセプト及びアダリムマブ）が承認されているが、必ずしもすべての患者において有効ではなく、副作用により投与を継続できない患者も存在する。また、小児患者にとって治療を選択する上で治療薬の投与方法（投与経路、頻度及び自己注射か否か）は重要であるが、本邦で既承認の生物学的製剤として皮下注製剤は 2 剤あるものの点滴静注製剤はトシリズマブ 1 剤のみである。このように JIA の治療選択肢はいまだ限られており、既存薬剤の作用メカニズムと異なる新たな選択肢となる薬剤が必要とされている。なお、関節炎症状に対して生物学的製剤と併用されることの多い MTX は、有効である一方で、胃腸障害及び骨髄抑制等の副作用があらわれ、しばしば至適用量による治療が困難であり、治療の中断や減量を余儀なくさせている。そのため、新たな薬剤には、MTX 非併用でも有効性を示すことが望まれている。

1.3.1 項で説明したとおり、本剤は平成 24 年（2012 年）4 月 6 日付「未承認薬・適応外薬の開発の要請について（医政研発 0406 第 1 号・薬食審査発 0406 第 1 号）」により開発要請を受けている。既承認の生物学的製剤とは異なる作用機序をもつ本剤は、多関節に活動性を有する JIA 治療における新たな治療選択肢の一つとして早期承認が望まれている。

6.2 ベネフィット

海外第 3 相試験（033 試験）の主要評価項目である Period B における再燃までの期間（ESR）はプラセボ群に比べて本剤群で統計学的に有意に延長し（ハザード比：0.31、p = 0.0002）、多関節に活動性を有する JIA に対する本剤の有効性が確認された。再燃率、ACR Pedi 改善率、JIA コアセットの各コンポーネント及び inactive disease 等でも有効性が示され、本剤投与により症候及び症状、並びに身体機能の改善をもたらすことが可能と考えられる。国内第 3 相試験（365 試験）の結果、ACR Pedi 30%改善率（CRP）は 033 試験と同様に本剤投与開始後早期に上昇を認め、16 週の ACR Pedi 30%改善率（CRP）は 90.0%であった。365 試験のその他の評価項目の結果も 033 試験の成績と大き

く異なるものではなく、日本人患者への本剤の有効性を示唆するものであった。これらの試験結果より、033 試験の成績から明らかである本剤の臨床的ベネフィットは、日本人の多関節に活動性を有する JIA 患者においても期待できると考えられる。

また、いずれの試験においても、MTX を併用せず本剤を単剤投与した被験者又は生物学的製剤による前治療歴のある被験者に対しても本剤の有効性が認められた。よって本剤は、これらの患者に対しても、臨床的ベネフィットを提供できると考えられる。

6.3 リスク

多関節に活動性を有する JIA 患者を対象とした海外第 3 相試験（033 試験）及び国内第 3 相試験（365 試験）において、本剤の忍容性は良好であった。両試験とも最も多く認められた有害事象は感染症であった。365 試験では 033 試験又は RA 患者を対象とした試験（071 試験及び 129 試験）に比べて感染症の発現割合が高かったが、認められた感染症の種類及び重症度はいずれの試験でもおおむね同様であった。また、365 試験で投与中止に至った感染症は認められなかった。感染症は本剤の重要な特定されたリスクであり、医療現場に対して今後も同様の注意喚起が必要であると考える。感染症と共に重要な特定されたリスクである重篤な過敏症に関連する有害事象としては、高度又は重篤な Acute infusional AE が 033 試験で 3 例に認められた。感染症と共に重篤な過敏症に関しても、継続した注意喚起が必要である。これらの既に明らかとなっている本剤のリスク以外に 033 試験及び 365 試験の結果から新たな安全性上の問題は認められず、多関節に活動性を有する JIA 患者と RA 患者とで本剤の安全性プロファイルに特筆すべき違いはないと考えられた。したがって、これまで同様、感染症及び重篤な過敏症を始めとした本剤の添付文書に記載している副作用への注意喚起を行い、潜在的なリスク（悪性腫瘍、自己免疫疾患等）も含め、医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を継続することが必要である。

なお、365 試験の投与例数は 20 例と少なく多関節に活動性を有する日本人 JIA 患者への投与経験は十分ではないことから、すべての患者を対象とした使用成績調査の実施を計画している。

また、本邦では、既存治療で効果不十分な JIA 患者に対する生物学的製剤の使用に当たっては、使用方法の研修を受けた医師に限って使用されるべきとされている[1,2,3]。他の生物学的製剤と同様に本剤も、研修を受けた医師に限定した使用が推奨される。

6.4 ベネフィット・リスク評価

多関節に活動性を有する JIA に対して本剤は明らかな有効性を示し、臨床的に意味のあるベネフィットが確認された。感染症を始めとした本剤でこれまでに明らかとなっているリスクは同様にあるものの、多関節に活動性を有する JIA 患者において新たに懸念される安全性上の問題は認められなかった。したがって、本剤のベネフィットはリスクを上回ると判断できる。

以上より、いまだ選択肢が限られている多関節に活動性を有する JIA に対して、本剤は重要な治療選択肢になり得ると考えられる。

6.5 参考文献（6 章）

[1] 横田俊平、今川智之、武井修治、他. 若年性特発性関節炎に対する生物学的製剤治療の手引き（2008）I. トシリズマブ. 日本小児学会雑誌.2008; 112: 911-23

[2] 横田俊平、森雅亮、今川智之、他. 若年性特発性関節炎に対する生物学的製剤治療の手引き 2009 II. エタネルセプト. 日本小児学会雑誌.2009; 113: 1344-52

[3] 横田俊平、今川智之、村田卓士、他. 若年性特発性関節炎に対する生物学的製剤治療の手引き 2011 III. アダリムマブ. 日本小児学会雑誌.2011; 115: 1836-45

7 参考文献

7.1 1 章で引用した参考文献

1.5 項を参照のこと。

7.2 2 章で引用した参考文献

該当なし

7.3 3 章で引用した参考文献

該当なし

7.4 4 章で引用した参考文献

4.7 項を参照のこと。

7.5 5 章で引用した参考文献

該当なし

7.6 6 章で引用した参考文献

6.5 項を参照のこと。