

審査報告書

令和2年1月9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] ①オレンシア点滴静注用 250 mg
②オレンシア皮下注 125 mg シリンジ 1 mL、同皮下注 125 mg オートインジェクター1 mL
- [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31年3月11日
- [剤形・含量] ①1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
②1シリンジ（1 mL）中にアバタセプト（遺伝子組換え）125 mg を含有する注射剤
- [申請区分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品
- [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、本品目の関節リウマチ患者における関節の構造的損傷の進展防止についての有効性は示され、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、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。

[効能又は効果]

①既存治療で効果不十分な下記疾患

関節リウマチ （関節の構造的損傷の防止を含む）

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

②既存治療で効果不十分な 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場合に限る）~~

（下線部追加、取消線部削除）

[用法及び用量]

①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。

- ②通常、成人には、投与初日に負荷投与としてアバタセプト（遺伝子組換え）点滴静注用製剤の点滴静注を行った後、同日中に本剤 125 mg の皮下注射を行い、その後、本剤 125 mg を週1回、皮下注射する。また、本剤 125 mg の週1回皮下注射から開始することもできる。

（変更なし）

また、提出された国内製造販売後臨床試験成績から、点滴静注用製剤の承認条件「本剤の有効性（関節破壊の進展防止に関する評価を含む）及び安全性等を確認するため、適切な対照群をおいた二重盲検比較臨床試験を製造販売後に実施すること。」の内容について確認できたものとする。

審査報告 (1)

令和元年 12 月 10 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] ①オレンシア点滴静注用 250 mg
②オレンシア皮下注 125 mg シリンジ 1 mL、同皮下注 125 mg オートインジェクター1 mL
- [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 31 年 3 月 11 日
- [剤形・含量] ①1 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
②1 シリンジ (1 mL) 中にアバタセプト (遺伝子組換え) 125 mg を含有する注射剤

[申請時の効能・効果]

- ①既存治療で効果不十分な下記疾患
関節リウマチ (関節の構造的損傷の防止を含む)
多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎
- ②既存治療で効果不十分な関節リウマチ (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場合に限る)—~~

(下線部追加、取消線部削除)

[申請時の用法・用量]

①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。

②通常、成人には、投与初日に負荷投与としてアバタセプト（遺伝子組換え）点滴静注用製剤の点滴静注を行った後、同日中に本剤 125 mg の皮下注射を行い、その後、本剤 125 mg を週 1 回、皮下注射する。また、本剤 125 mg の週 1 回皮下注射から開始することもできる。

(変更なし)

[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	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
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	4
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	5
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	17
9. 審査報告(1) 作成時における総合評価	17
10. その他	17

[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」（点滴静注用製剤）及び「オレンシア皮下注 125 mg シリンジ 1 mL、同皮下注 125 mg オートインジェクター 1 mL」（皮下注製剤）の有効成分であるアバタセプト（遺伝子組換え）（本薬）は、米国 Bristol-Myers Squibb 社により創製された、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 と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。本邦において、点滴静注用製剤は 2010 年 7 月に関節リウマチ（RA）及び 2018 年 2 月に多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎に係る効能・効果で、皮下注製剤は 2013 年 6 月に RA に係る効能・効果でそれぞれ承認されている。海外においては、RA について、米国では点滴静注用製剤が 2005 年 12 月に、皮下注製剤が 2011 年 7 月に、欧州では点滴静注用製剤が 2007 年 5 月に、皮下注製剤が 2012 年 7 月に、関節の構造的損傷の進展防止効果も含めてそれぞれ承認されて以降、2019 年 12 月現在、点滴静注用製剤は 59 の国又は地域で、皮下注製剤は 58 の国又は地域でそれぞれ承認されている。

本邦における RA の初回申請時において、機構は、日本人 RA 患者における関節痛等の症状の軽減に対する点滴静注用製剤の有効性は示されていると判断したが、関節の構造的損傷の抑制効果は外国人 RA 患者で有効性は確認されていたものの日本人 RA 患者では検討されていなかった。また、関節の構造的損傷の抑制効果と症状軽減効果は必ずしも相関しないことも踏まえ、外国人 RA 患者の成績に基づき日本人 RA 患者における関節の構造的損傷の抑制効果を適切に評価することは困難と判断した（平成 22 年 4 月 8 日付け審査報告書「オレンシア点滴静注用 250 mg」参照）。加えて、RA 治療の最終目的には関節の構造的損傷の進展防止効果も含まれること等から、日本人 RA 患者における関節の構造的損傷の抑制効果も確認すべきと判断し、「本剤の有効性（関節破壊の進展防止に関する評価を含む）及び安全性等を確認するため、適切な対照群をおいた二重盲検比較臨床試験を製造販売後に実施すること。」との承認条件が付され、関節の構造的損傷の進展防止効果を比較検討するための製造販売後臨床試験の実施を申請者に求めた。

当該承認条件を踏まえ、RA 治療薬の第一選択薬として位置付けられている MTX で効果不十分な RA 患者を対象に点滴静注用製剤の関節の構造的損傷の進展防止効果を検討する国内試験が 2013 年 4 月より実施され、今般、当該試験成績及び MTX で効果不十分な RA 患者を対象として皮下注製剤の関節の構造的損傷の進展防止効果を含む有効性を検討した海外試験成績等に基づき、RA の効能・効果に関節の構造的損傷の進展防止効果を追加するための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

本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」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。

¹⁾ 諸外国では、初回承認時より関節の構造的損傷の進展防止効果を含む RA 適応で承認されている

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

本申請は新効能に係るものであるが、「非臨床薬物動態に関する資料」は過去の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

本申請は新効能に係るものであるが、「毒性試験に関する資料」は過去の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。

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吸着測定法（定量下限：1 ng/mL）、抗本薬抗体として抗 CTLA-4/Ig 様抗体²⁾、抗 Ig 又は結合領域抗体³⁾は電気化学発光免疫測定法により測定された。また、中和抗体活性は、*in vitro* 細胞アッセイ法を用いて分析された。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、MTX で効果不十分な RA 患者を対象とした国内製造販売後臨床試験（IM101-338 試験 [CTD 5.3.5.1-1]）、参考資料として、MTX を含む cDMARDs 未治療の RA 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（IM101-550 試験 [CTD 5.3.5.1-3]）の成績が提出された。IM101-338 試験では、血清中本薬濃度は測定されず、抗本薬抗体産生に関連すると考えられる有害事象を発現したと治験担当医師が判断した場合に免疫原性が評価され、本薬 IV 群 7 例、プラセボ群 9 例の検体が得られたが、いずれも抗本薬抗体陰性であった。

なお、薬物動態パラメータは幾何平均（CV%）で示す。

6.2.1 国際共同第 III 相試験（CTD 5.3.5.1-3：IM101-550 試験 [2015 年 9 月～継続中（2020 年 12 月データカットオフ）]、参考資料）

MTX を含む cDMARDs 未治療の RA 患者を対象とした国際共同第 III 相試験において、MTX 併用⁴⁾で皮下注製剤 125 mg を 1 週間隔で反復皮下投与したときの血清中本薬トラフ濃度の推移は表 1 のとおりであった。抗本薬抗体陽性例は 3.2%（14/442 例 [抗 CTLA-4/Ig 様抗体陽性例 9 例、抗 Ig 又は結合領域抗体陽性例 5 例]）に認められ、このうち 2/6 例⁵⁾に中和抗体が認められたが、いずれの抗本薬抗体陽性例においても注射部位反応等の抗本薬抗体産生に関連すると考えられる有害事象は認められず、血清中本薬濃度の低下傾向及び有効性の減弱も認められなかった。

表 1 皮下注製剤 125 mg 反復皮下投与時の RA 患者の血清中本薬トラフ濃度推移（ $\mu\text{g/mL}$ ）

集団	投与 4 週後	投与 8 週後	投与 12 週後	投与 24 週後	投与 40 週後	投与 52 週後
全体集団	18.9 (44) [383]	24.0 (41) [386]	27.3 (40) [372]	28.7 (39) [339]	27.7 (43) [342]	29.4 (42) [345]
日本人部分集団	19.0 (42) [62]	23.7 (40) [58]	26.0 (48) [57]	30.6 (45) [56]	29.8 (46) [50]	28.4 (47) [52]

幾何平均（CV%） [測定例数]

²⁾ アバタセプト分子の CTLA-4 部位及び Ig 様構造に対する抗体

³⁾ アバタセプト分子の Ig 構造又は CTLA-4 と Fc 領域の結合部位に対する抗体

⁴⁾ 各国の規制の範囲内で、初回は 7.5～15 mg/週を投与し、忍容性を確認しながら 8 週までに 15 mg/週以上に増量することとし、安全性上の理由により 10 mg/週までの減量を可能としたが、それ以外においては 12 週以降の用量は一定とした

⁵⁾ 抗 CTLA-4/Ig 様抗体陽性例 9 例のうち血清中本薬濃度が 1 $\mu\text{g/mL}$ 以下であった 6 例で中和抗体活性の評価が行われた

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料を踏まえ、本薬の薬物動態及び免疫原性は従来⁶⁾の知見と同様であり、臨床薬理の観点から新たな懸念は示されていないと判断した。

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

主な有効性及び安全性に関する評価資料として、表 2 に示す試験成績が提出された。

表 2 主な有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

実施地域	試験名	相	対象患者	投与例数	用法・用量の概略	主な評価項目
国内	IM101-338	IV	MTX 効果不十分な RA 患者	① 203 ② 202	①又は②を 4 週後まで 2 週間隔、以降 4 週間隔で点滴静脈内投与 ① 点滴静注用製剤 500 mg (体重 60 kg 未満の場合)、750 mg (体重 60 kg 以上 100 kg 以下の場合)、1,000 mg (体重 100 kg 超の場合) ② プラセボ	有効性 安全性
海外	IM101-235	III	MTX 効果不十分な RA 患者	① 318 ② 328	① 皮下注製剤 125 mg を 1 週間隔皮下投与 ② アダリムマブ 40 mg を 2 週間隔皮下投与	有効性 安全性

7.1 国内製造販売後臨床試験 (CTD 5.3.5.1-1 : IM101-338 試験 [2013 年 4 月～2016 年 12 月])

MTX で効果不十分な RA 患者⁶⁾ (目標例数 400 例 [各群 200 例]) を対象に、点滴静注用製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実施された。

用法・用量は、点滴静注用製剤 500 mg (体重 60 kg 未満の場合)、750 mg (体重 60 kg 以上 100 kg 以下の場合) 若しくは 1,000 mg (体重 100 kg 超の場合) 又はプラセボを 0、2、4 週、以後 4 週間隔で 52 週間点滴静脈内投与することと設定され、投与 16 週後以降に効果不十分⁷⁾と判定された患者は、救済治療として、非盲検下での点滴静注用製剤 500 mg (体重 60 kg 未満の場合)、750 mg (体重 60 kg 以上 100 kg 以下の場合) 又は 1,000 mg (体重 100 kg 超の場合) の 4 週間隔点滴静脈内投与へ変更可能とされた。また、ベースラインの 4 週間以上前から試験期間を通して一定用量⁸⁾ (6 mg/週以上) で MTX を併用することと設定された。

無作為化された 406 例のうち、治験薬未投与 1 例を除く 405 例 (本薬 IV 群 203 例、プラセボ群 202 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。ITT 集団全例に割付けどおりの治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。中止例は、本薬 IV 群 5.4% (11/203 例)、プラセボ群 8.9% (18/202 例) に認められ、主な中止理由は、有害事象 (本薬 IV 群 3.4% [7/203 例]、プラセボ群 3.0% [6/202 例])、効果不十分 (本薬 IV 群 1.0% [2/203 例]、プラセボ群 4.0% [8/202 例]) 等であった。効果不十分のため投与 16 週後以降に救済治療として非盲検下での点滴静注用製剤投与へ変更された患者は、本薬 IV 群 18.2% (37/203 例)、プラセボ群 68.3% (138/202 例) であった。

有効性の主要評価項目は投与 16 週後の ACR20%改善率 (定義は 10 項参照) 及び投与 24 週後の mTSS (定義は 10 項参照) のベースラインからの変化量の co-primary endpoint とされた。結果は表 3 及び表 4 の

⁶⁾ 主な選択基準 : ①ACR の 1987 年分類基準又は 2010 年の ACR/EULAR 分類基準により RA と診断された、②罹病期間 5 年未満、③ベースライン時の 3 カ月以上前から 6 mg/週以上の MTX を継続使用している、④生物製剤未治療、⑤腫脹及び疼痛関節数が 6 関節以上、⑥高感度 CRP が 2.0 mg/dL 以上又は赤血球沈降速度が 28 mm/時以上、⑦抗シトルリン化ペプチド抗体陽性、⑧1991 年 ACR 機能分類基準で Class I～III、⑨骨びらんが確認されている、⑩20 歳以上の患者

⁷⁾ 腫脹関節数及び疼痛関節数について、それぞれベースラインから 20%以上の改善が認められない場合

⁸⁾ 有害事象による減量及び有害事象による減量後の開始用量までの再増量は可能とされた

とおりであり、本薬 IV 群とプラセボ群の対比較において、いずれの評価項目についても統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する点滴静注用製剤の優越性が検証された。

表3 投与16週後のACR20%改善率 (ITT集団、NRI)

	本薬 IV 群	プラセボ群
ACR20%改善率	75.4 (153/203)	27.7 (56/202)
プラセボ群との差 [95%信頼区間]	47.6 [38.6, 56.7]	
p 値 ^{a)}	<0.001	

% (例数)

a) 有意水準両側 5%、連続修正したカイニ乗検定

表4 投与24週後のmTSSのベースラインからの変化量 (ITT集団、線形外挿法)

	本薬 IV 群	プラセボ群
ベースライン	11.34 ± 19.87 (203)	10.73 ± 14.37 (202)
投与24週後	12.23 ± 20.42 (201)	12.02 ± 15.08 (199)
ベースラインからの変化量	0.84 ± 3.48 (201)	1.26 ± 3.61 (199)
プラセボ群との差 [95%信頼区間]	-0.42 [-1.12, 0.27]	
p 値 ^{a)b)}	0.017	

平均値±標準偏差 (例数)

a) ベースラインからの変化量の順位を Van der Waerden の正規化変換した値を目的変数とし、投与群、ベースライン値の順位を説明変数とした共分散分析モデル

b) 有意水準両側 5%

有害事象は、本薬 IV 群 85.7% (174/203 例)、プラセボ群 (救済治療前)⁹⁾ 63.9% (129/202 例)、プラセボ群 (救済治療後)¹⁰⁾ 81.2% (112/138 例) に認められ、主な事象は表 5 のとおりであった。

死亡は、本薬 IV 群 1 例 (ニューモシスチス・イロベチイ肺炎) 及びプラセボ群 (救済治療前) 1 例 (自殺既遂) に認められ、このうちニューモシスチス・イロベチイ肺炎は治験薬との因果関係が否定されなかった。

重篤な有害事象は、本薬 IV 群 7.4% (15/203 例)、プラセボ群 (救済治療前) 4.0% (8/202 例)、プラセボ群 (救済治療後) 1.4% (2/138 例) に認められ、このうち本薬 IV 群 8 例 (ニューモシスチス・イロベチイ肺炎 2 例、結腸癌、卵巣嚢胞/子宮平滑筋腫、間質性肺疾患、リンパ腫、処置後感染、急性腎盂腎炎各 1 例)、プラセボ群 (救済治療前) 1 例 (ニューモシスチス・イロベチイ肺炎)、プラセボ群 (救済治療後) 1 例 (アナフィラキシーショック) は治験薬との因果関係が否定されなかった。

中止に至った有害事象は、本薬 IV 群 3.9% (8/203 例)、プラセボ群 (救済治療前) 1.0% (2/202 例)、プラセボ群 (救済治療後) 2.9% (4/138 例) に認められた。

副作用は、本薬 IV 群 42.9% (87/203 例)、プラセボ群 (救済治療前) 21.8% (44/202 例)、プラセボ群 (救済治療後) 34.1% (47/138 例) に認められた。

⁹⁾ 救済治療として点滴静注用製剤を投与する前までの期間 (救済治療を行わなかった症例については全試験期間) を集計

¹⁰⁾ プラセボ群のうち投与16週後以降に救済治療として点滴静注用製剤を投与した症例における、点滴静注用製剤を投与した後の期間を集計

表5 いずれかの群で3.0%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	本薬 IV 群 (203 例)	プラセボ群	
		救済治療前 ^{a)} (202 例)	救済治療後 ^{b)} (138 例)
鼻咽頭炎	50 (24.6)	39 (19.3)	36 (26.1)
口内炎	36 (17.7)	7 (3.5)	20 (14.5)
肝機能異常	31 (15.3)	7 (3.5)	7 (5.1)
咽頭炎	9 (4.4)	5 (2.5)	4 (2.9)
肝機能検査値上昇	9 (4.4)	1 (0.5)	2 (1.4)
口腔咽頭痛	8 (3.9)	3 (1.5)	4 (2.9)
インフルエンザ	8 (3.9)	3 (1.5)	2 (1.4)
高血圧	8 (3.9)	3 (1.5)	0
湿疹	7 (3.4)	4 (2.0)	1 (0.7)
上気道の炎症	7 (3.4)	1 (0.5)	2 (1.4)
胃腸炎	7 (3.4)	0	2 (1.4)
上気道感染	6 (3.0)	6 (3.0)	2 (1.4)
悪心	6 (3.0)	3 (1.5)	3 (2.2)
膀胱炎	6 (3.0)	2 (1.0)	3 (2.2)
歯肉炎	6 (3.0)	2 (1.0)	1 (0.7)
不眠症	6 (3.0)	2 (1.0)	0
発疹	4 (2.0)	6 (3.0)	2 (1.4)
腹部不快感	3 (1.5)	6 (3.0)	1 (0.7)
咳嗽	3 (1.5)	3 (1.5)	5 (3.6)
下痢	2 (1.0)	6 (3.0)	2 (1.4)

例数 (%)

- a) 救済治療として点滴静注用製剤を投与する前までの期間（救済治療を行わなかった症例については全試験期間）を集計
 b) プラセボ群のうち投与 16 週後以降に救済治療として点滴静注用製剤を投与した症例における、点滴静注用製剤を投与した後の期間を集計

7.2 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-2 : IM101-235 試験 [2009 年 10 月～2012 年 11 月]）

MTX で効果不十分な RA 患者¹¹⁾（目標例数 648 例 [各群 324 例]）を対象に、皮下注製剤の有効性及び安全性を検討するため、アダリムマブを対照とした無作為化単盲検¹²⁾並行群間比較試験が米国、カナダ、アルゼンチン、チリ、ペルーの 5 カ国で実施された。

用法・用量は、皮下注製剤 125 mg を 1 週間隔又はアダリムマブ 40 mg を 2 週間隔で 104 週間皮下投与することと設定された。また、試験期間を通して一定用量¹³⁾（15～25 mg/週）で MTX を併用することと設定された。

無作為化¹⁴⁾された 648 例のうち、治験薬未投与 2 例を除く 646 例（本薬 SC 群 318 例、アダリムマブ群 328 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。ITT 集団全例に割付けどおりの治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。

中止例は、本薬 SC 群 20.8%（66/318 例）、アダリムマブ群 25.3%（83/328 例）に認められ、主な中止理由は有害事象（本薬 SC 群 3.5% [11/318 例]、アダリムマブ群 9.1% [30/328 例]）、効果不十分（本薬 SC 群 6.0% [19/318 例]、アダリムマブ群 4.9% [16/328 例]）同意撤回（本薬 SC 群 6.3% [20/318 例]、アダリムマブ群 2.7% [9/328 例]）等であった。

¹¹⁾ 主な選択基準：①ACR の 1987 年分類基準により RA と診断された、②罹病期間 5 年以下、③DAS28-CRP が 3.2 以上、④一定用量（7.5～25 mg/週）の MTX に対して忍容性のある、⑤生物製剤未治療の、⑥18 歳以上の患者

¹²⁾ すべての評価項目（腫脹及び圧痛関節数、医師による疾患活動性の全般評価、並びに治験薬と有害事象との関連性の評価を含む）について、治験薬の割付けに対して盲検化された臨床評価者が評価した

¹³⁾ 安全性を理由とする減量は試験期間を通して可能とされたが、有効性を理由とする減量は投与 52 週後まで不可とされた

¹⁴⁾ スクリーニング時の DAS28-CRP（3.2～5.1 又は 5.1 超）が層別因子とされた

有効性¹⁵⁾の主要評価項目である投与 52 週後の ACR20%改善率は、表 6 のとおりであり、本薬 SC 群とアダリムマブ群との差の 95%信頼区間の下限が事前に定義された非劣性マージンである -12%を上回ったことから、アダリムマブに対する皮下注製剤の非劣性が検証された。

表 6 投与 52 週後の ACR20%改善率 (ITT、NRI)

	本薬 SC 群	アダリムマブ群
ACR20%改善率	64.8 (206/318)	63.4 (208/328)
アダリムマブ群との差 [95%信頼区間] ^{a)}	1.8 [-5.6, 9.2]	

% (例数)

a) 非劣性マージンは -12%と設定された

有害事象は、本薬 SC 群 92.8% (295/318 例)、アダリムマブ群 91.5% (300/328 例) に認められ、主な事象は表 7 のとおりであった。

死亡は、本薬 SC 群 1 例 (心停止)、アダリムマブ群 1 例 (急性冠動脈症候群) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、本薬 SC 群 13.8% (44/318 例)、アダリムマブ群 16.5% (54/328 例) に認められ、このうち本薬 SC 群 11 例 (尿路感染 2 例、口腔カンジダ症、胃腸炎、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、急性胆嚢炎/肺炎、四肢膿瘍/尿路感染、肺炎、扁桃周囲膿瘍/白血病、マイコプラズマ性肺炎/気管支痙攣、急性胆嚢炎各 1 例)、アダリムマブ群 20 例 (肺炎 4 例、細菌性関節炎 3 例、憩室炎 2 例、悪性黒色腫、播種性ヒストプラズマ症、気管支炎/慢性閉塞性肺疾患、ブドウ球菌感染性滑液包炎、胃腸炎、髄膜炎/肺結核、胸壁膿瘍、乳癌、播種性結核、基底細胞癌、心筋症各 1 例) は治験薬との因果関係が否定されなかった。

中止に至った有害事象は、本薬 SC 群 3.8% (12/318 例)、アダリムマブ群 9.5% (31/328 例) に認められた。

副作用は本薬 SC 群 41.5% (132/318 例)、アダリムマブ群 50.0% (164/328 例) に認められた。

¹⁵⁾ 有効性にかかる副次評価項目で関節の構造的損傷の進展防止効果も評価されていたため (7.R.1 参照)、当該試験成績が評価資料として提出された

表7 いずれかの群で3.0%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	本薬 SC 群 (318 例)	アダリムマブ群 (328 例)	事象名	本薬 SC 群 (318 例)	アダリムマブ群 (328 例)
上気道感染	64 (20.1)	55 (16.8)	副鼻腔うっ血	12 (3.8)	12 (3.7)
鼻咽頭炎	61 (19.2)	57 (17.4)	呼吸困難	12 (3.8)	8 (2.4)
副鼻腔炎	51 (16.0)	37 (11.3)	嘔吐	11 (3.5)	18 (5.5)
気管支炎	49 (15.4)	43 (13.1)	腹痛	11 (3.5)	11 (3.4)
尿路感染	42 (13.2)	32 (9.8)	ビタミン D 不足	11 (3.5)	7 (2.1)
背部痛	39 (12.3)	39 (11.9)	関節痛	10 (3.1)	17 (5.2)
頭痛	32 (10.1)	38 (11.6)	肺炎	10 (3.1)	12 (3.7)
下痢	29 (9.1)	23 (7.0)	腱炎	10 (3.1)	9 (2.7)
悪心	26 (8.2)	28 (8.5)	口腔咽頭痛	9 (2.8)	16 (4.9)
咳嗽	22 (6.9)	27 (8.2)	筋痙縮	9 (2.8)	12 (3.7)
末梢性浮腫	22 (6.9)	17 (5.2)	胃炎	9 (2.8)	12 (3.7)
高血圧	21 (6.6)	25 (7.6)	貧血	8 (2.5)	15 (4.6)
疲労	21 (6.6)	20 (6.1)	耳感染	8 (2.5)	11 (3.4)
インフルエンザ	21 (6.6)	18 (5.5)	胃食道逆流性疾患	8 (2.5)	10 (3.0)
咽頭炎	17 (5.3)	20 (6.1)	蜂巣炎	7 (2.2)	13 (4.0)
うつ病	17 (5.3)	14 (4.3)	ALT 増加	7 (2.2)	13 (4.0)
胃腸炎	16 (5.0)	14 (4.3)	斑状出血	7 (2.2)	11 (3.4)
四肢痛	15 (4.7)	13 (4.0)	筋骨格痛	7 (2.2)	10 (3.0)
浮動性めまい	15 (4.7)	13 (4.0)	靭帯捻挫	7 (2.2)	10 (3.0)
挫傷	14 (4.4)	15 (4.6)	鼻閉	6 (1.9)	13 (4.0)
消化不良	14 (4.4)	13 (4.0)	頸部痛	6 (1.9)	10 (3.0)
不眠症	14 (4.4)	12 (3.7)	AST 増加	6 (1.9)	10 (3.0)
不安	14 (4.4)	8 (2.4)	擦過傷	4 (1.3)	10 (3.0)
発疹	13 (4.1)	27 (8.2)	注射部位紅斑	3 (0.9)	14 (4.3)
上腹部痛	13 (4.1)	11 (3.4)	鼻炎	3 (0.9)	10 (3.0)
滑液包炎	13 (4.1)	11 (3.4)	注射部位そう痒感	1 (0.3)	10 (3.0)
肝機能検査異常	13 (4.1)	10 (3.0)	注射部位疼痛	0	10 (3.0)
口腔内潰瘍形成	13 (4.1)	6 (1.8)			

例数 (%)

ALT : アラニンアミノトランスフェラーゼ

AST : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 関節の構造的損傷の進展防止効果について

申請者は、既存治療で効果不十分な RA 患者における点滴静注用製剤及び皮下注製剤の関節の構造的損傷の進展防止効果について、以下のように説明している。

- 点滴静注用製剤における関節の構造的損傷の進展防止効果について

以下に示す MTX で効果不十分な RA 患者を対象とした国内臨床試験 (IM101-338 試験) の成績等を踏まえ、既存治療で効果不十分な日本人 RA 患者における点滴静注用製剤の関節の構造的損傷の進展防止効果は示されていると考える。

- 主要評価項目の一つである投与 24 週後の mTSS のベースラインからの変化量について、本薬 IV 群ではプラセボ群と比較し有意に変化量が小さかった (7.1 参照)。
- mTSS、Erosion スコア及び JSN スコアのベースラインからの変化量 (各スコアの定義は 10 項参照) 並びに関節の構造的損傷の進展が認められなかった患者割合の経時推移は表 8 のとおりであり、関節の構造的損傷の進展に関するいずれの評価項目についても、本薬 IV 群においてプラセボ群を上回る改善傾向が認められ、また、投与期間を通じてその有効性は維持された。なお、投与 24 週後及び 52 週後における mTSS のベースラインからの変化量の累積確率分布は図 1 及び図 2 のとおりであった。

● 皮下注製剤における関節の構造的損傷の進展防止効果について

以下の臨床試験成績等を踏まえ、既存治療で効果不十分な日本人 RA 患者における皮下注製剤の関節の構造的損傷の進展防止効果は期待できると考える。

- MTX で効果不十分な RA 患者を対象とした海外臨床試験（IM101-235 試験）における mTSS、Erosion スコア及び JSN スコアのベースラインからの変化量並びに関節の構造的損傷の進展が認められなかった患者割合の経時推移は表 8 のとおりであり、関節の構造的損傷の進展に関するいずれの評価項目についても、本薬 SC 群においてアダリムマブ群と同様の改善傾向が認められ、また、投与期間を通じてその有効性は維持された。なお、投与 52 週後及び 104 週後における mTSS のベースラインからの変化量の累積確率分布は図 3 及び図 4 のとおりであった。
- MTX を含む cDMARDs 未治療の RA 患者を対象として皮下注製剤の有効性及び安全性を検討した国際共同第Ⅲ相試験（IM101-550 試験）¹⁶⁾において、投与 52 週後の mTSS のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、本薬 SC 群 0.53 ± 2.28 （401 例）及びプラセボ群 2.52 ± 6.21 （249 例）であり、皮下注製剤における関節の構造的損傷の進展防止効果が示唆された¹⁷⁾。また、当該試験の日本人部分集団における投与 52 週後の mTSS のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、本薬 SC 群 0.76 ± 2.65 （61 例）及びプラセボ群 4.91 ± 11.37 （40 例）であり、全体集団と同様の結果であった。
- 先に述べたとおり、IM101-338 試験の成績から、既存治療で効果不十分な日本人 RA 患者における点滴静注用製剤の関節の構造的損傷の進展防止効果が示された。
- MTX で効果不十分な RA 患者を対象として点滴静注用製剤を対照に皮下注製剤の有効性及び安全性を検討した国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（IM101-250 試験）¹⁸⁾及び海外第Ⅲ相試験（IM101-174 試験）¹⁹⁾において、点滴静注用製剤及び皮下注製剤の有効性及び安全性は同様であり、国内外で概ね同様の結果であった（平成 25 年 4 月 15 日付け審査報告書「オレンシア皮下注 125 mg シリンジ 1 mL」参照）。

¹⁶⁾ MTX を含む cDMARDs 未治療で罹病期間 6 カ月以内の早期 RA 患者（目標例数 750 例〔本薬 SC 群 450 例、プラセボ群 300 例〕）を対象に皮下注製剤の有効性及び安全性を検討した、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験であり、用法・用量は、皮下注製剤 125 mg 又はプラセボを 1 週間隔皮下投与することと設定され、一定用量（各国の規制範囲内で、初回は 7.5～15 mg/週を投与し、忍容性を確認しながら 8 週までに 15 mg/週以上に増量することとし、安全性上の理由により 10 mg/週までの減量を可能としたが、それ以外においては 12 週以降の用量は一定とした）で MTX を併用することとされた

¹⁷⁾ 今回の申請効能・効果と異なる患者背景の RA 患者を対象とした臨床試験であるが、皮下注製剤を反復投与したときの血清中本薬トラップ濃度の推移（6.2 参照）が、MTX 効果不十分な RA 患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（IM101-250 試験）及び海外第Ⅲ相試験（IM101-174 試験）における結果（平成 25 年 4 月 15 日付け審査報告書「オレンシア皮下注 125 mg シリンジ 1 mL」参照）と同様であったことから、IM101-550 試験の成績を、MTX 効果不十分な RA 患者における皮下注製剤の関節の構造的損傷の進展防止効果の考察に利用できると判断した

¹⁸⁾ MTX 効果不十分な日本人 RA 患者（目標例数 110 例〔各群 55 例〕）を対象に皮下注製剤の有効性及び安全性等を検討した、点滴静注用製剤を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験であり、用法・用量は、投与初日に負荷投与として点滴静注用製剤の体重別固定用量（500 mg〔体重 60 kg 未満の場合〕、750 mg〔体重 60 kg 以上 100 kg 以下の場合〕、1,000 mg〔体重 100 kg 超の場合〕）を点滴静注内投与し、以後、皮下注製剤 125 mg を投与初日から 1 週間隔皮下投与、又は点滴静注用製剤の体重別固定用量を 2、4 週、以後 4 週間隔で点滴静注内投与することと設定され、一定用量（6～8 mg/週）で MTX を併用することとされた

¹⁹⁾ MTX 効果不十分な外国人 RA 患者（目標例数 1,440 例〔各群 720 例〕）を対象に皮下注製剤の有効性及び安全性を検討した、点滴静注用製剤を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験であり、用法・用量は、投与初日に負荷投与として点滴静注用製剤の体重別固定用量（500 mg〔体重 60 kg 未満の場合〕、750 mg〔体重 60 kg 以上 100 kg 以下の場合〕、1,000 mg〔体重 100 kg 超の場合〕）を点滴静注内投与し、以後、皮下注製剤 125 mg を投与初日から 1 週間隔皮下投与、又は点滴静注用製剤の体重別固定用量を 2、4 週、以後 4 週間隔で点滴静注内投与することと設定され、一定用量（15 mg/週）で MTX を併用することとされた

表 8 関節の構造的損傷の進展に関する評価項目のベースラインからの変化量及び達成率 (ITT 集団、線形外挿法)

評価項目	評価時点	IM101-338 試験		IM101-235 試験		
		本薬 IV 群	プラセボ群	本薬 SC 群	アダリムマブ群	
mTSS	ベースライン値	11.3 ± 19.9 (203)	10.7 ± 14.4 (202)	19.8 ± 33.0 (305)	19.4 ± 28.9 (319)	
	ベースラインからの変化量	24 週後	0.8 ± 3.5 (201)	1.3 ± 3.6 (199)	—	—
		52 週後	1.5 ± 7.1 (201)	2.6 ± 7.1 (199)	0.6 ± 2.6 (295)	0.7 ± 6.6 (297)
		104 週後	—	—	0.9 ± 4.1 (257)	1.1 ± 8.7 (260)
Erosion スコア	ベースライン値	5.4 ± 10.1 (203)	5.6 ± 7.5 (202)	10.5 ± 17.9 (305)	10.6 ± 15.6 (319)	
	ベースラインからの変化量	24 週後	0.4 ± 1.1 (201)	0.7 ± 2.5 (199)	—	—
		52 週後	0.6 ± 2.2 (201)	1.5 ± 4.7 (199)	0.2 ± 1.8 (295)	0.3 ± 3.8 (297)
		104 週後	—	—	0.4 ± 2.6 (257)	0.4 ± 5.0 (260)
JSN スコア	ベースライン値	5.9 ± 10.7 (203)	5.1 ± 7.7 (202)	9.3 ± 16.2 (305)	8.8 ± 15.1 (319)	
	ベースラインからの変化量	24 週後	0.5 ± 3.1 (201)	0.5 ± 1.9 (199)	—	—
		52 週後	0.9 ± 6.3 (201)	1.1 ± 4.1 (199)	0.4 ± 1.7 (295)	0.5 ± 3.0 (297)
		104 週後	—	—	0.5 ± 2.2 (257)	0.7 ± 3.8 (260)
関節の構造的損傷の進展が認められなかった患者割合	mTSS のベースラインからの変化量が SDC 以下	24 週後	88.1 (177/201)	75.4 (150/199)	—	—
		52 週後	83.6 (168/201)	68.3 (136/199)	87.8 (259/295)	88.6 (263/297)
		104 週後	—	—	84.8 (218/257)	83.8 (218/260)
	mTSS のベースラインからの変化量が 0.5 以下	24 週後	76.6 (154/201)	61.8 (123/199)	—	—
		52 週後	71.1 (143/201)	56.3 (112/199)	71.2 (210/295)	77.8 (231/297)
		104 週後	—	—	70.8 (182/257)	73.1 (190/260)
	mTSS のベースラインからの変化量が 0 以下	24 週後	66.2 (133/201)	54.3 (108/199)	—	—
		52 週後	60.2 (121/201)	51.3 (102/199)	61.7 (182/295)	69.7 (207/297)
		104 週後	—	—	59.9 (154/257)	64.6 (168/260)

平均値 ± 標準偏差 (例数) 又は % (例数)

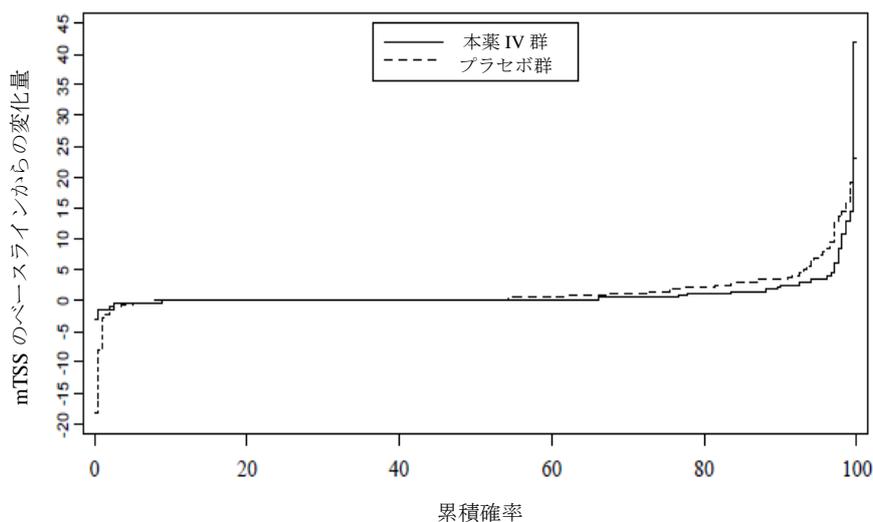


図 1 投与 24 週後における mTSS のベースラインからの変化量の累積確率分布 (IM101-338 試験、ITT 集団、線形外挿法)

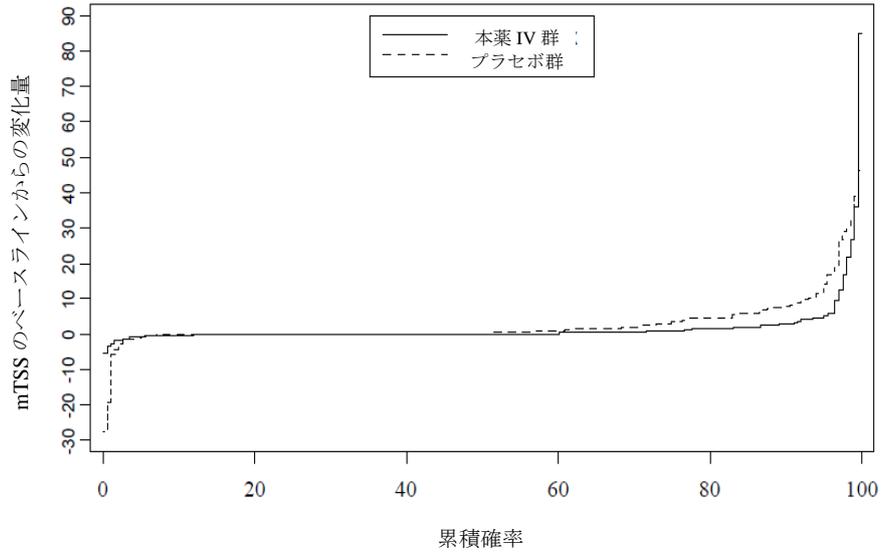


図2 投与52週後におけるmTSSのベースラインからの変化量の累積確率分布 (IM101-338試験、ITT集団、線形外挿法)

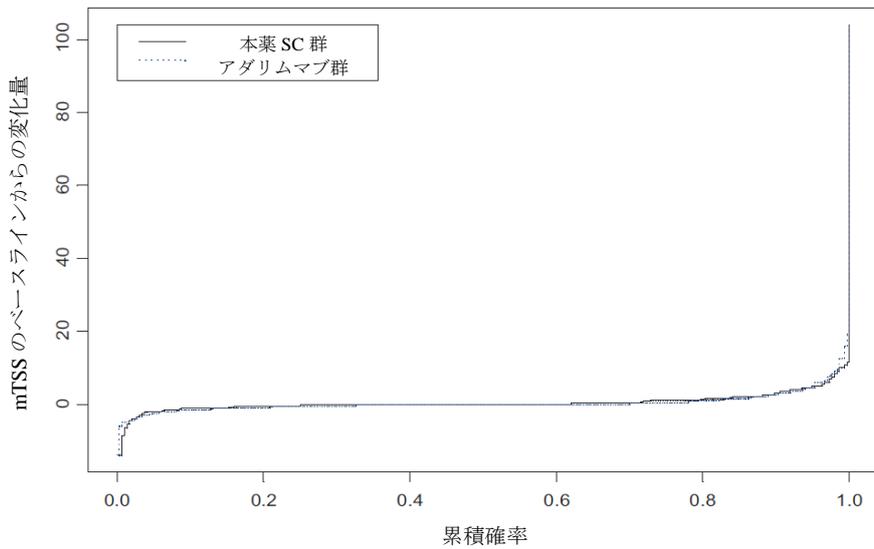


図3 投与52週後におけるmTSSのベースラインからの変化量の累積確率分布 (IM101-235試験、ITT集団、線形外挿法)

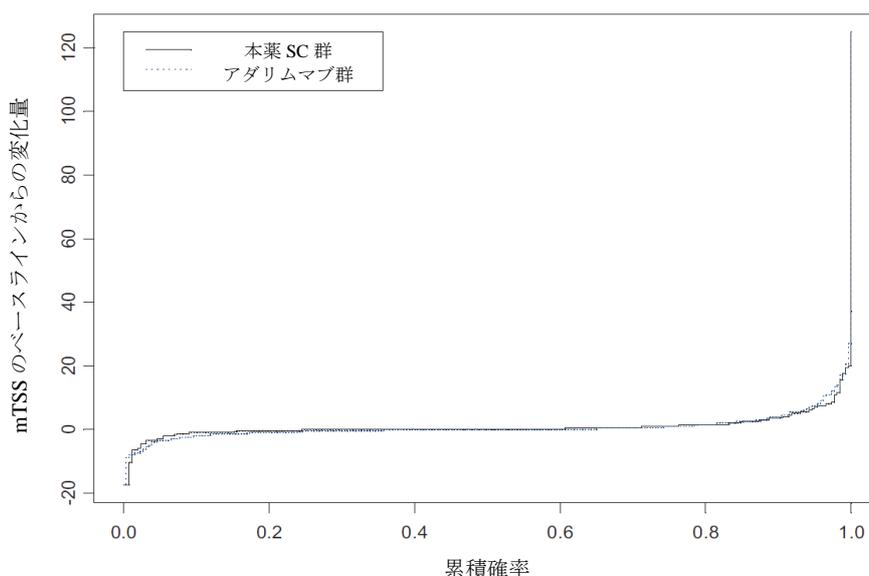


図4 投与104週後におけるmTSSのベースラインからの変化量の累積確率分布
(IM101-235試験、ITT集団、線形外挿法)

● MTX非併用時の関節の構造的損傷の進展防止効果について

以下の研究報告、臨床試験成績等を踏まえ、MTXを併用せずに点滴静注用製剤又は皮下注製剤を単独投与した場合も、関節の構造的損傷の進展防止効果は期待できると考える。

- 日本人RA患者を対象に点滴静注用製剤の有効性が検討された後ろ向き研究 (Mod Rheumatol 2016; 26: 499-506) において、構造的寛解²⁰⁾を達成した患者はMTX併用例68.0%及びMTX非併用例59.3%であり、MTXの併用の有無にかかわらず約6割の患者で構造的寛解が認められた。
- 国内で実施された点滴静注用製剤の使用成績調査 (全例調査)²¹⁾において、MTX併用有無別の投与24週後のDAS28-CRP (定義は10項参照) のベースラインからの変化量 (平均値及び95%信頼区間) は、MTX併用例 -1.25 [$-1.31, -1.19$] (2,112例) 及びMTX非併用例 -1.15 [$-1.24, -1.06$] (995例) であり、MTXの併用の有無で大きな差異は認められなかった。
- MTXで効果不十分なRA患者を対象として皮下注製剤の有効性及び安全性を検討した海外第Ⅲ相試験 (IM101-173試験) において、本薬SC群におけるMTX併用有無別の投与16週後のDAS28-CRPのベースラインからの変化量 (平均値及び95%信頼区間) は、MTX併用例 -1.67 [$-2.06, -1.28$] (48例) 及びMTX非併用例 -1.94 [$-2.46, -1.42$] (49例)、DAS28-CRPについて臨床的意義のある改善²²⁾が認められた患者割合は、MTX併用例62.5% (30/48例) 及びMTX非併用例66.7% (30/45例) であり、MTXの併用の有無で大きな差異は認められなかった。
- IM101-338試験及びIM101-235試験において、投与12週後及び24週後におけるDAS28-CRP寛解²³⁾の達成有無別の投与52週後のmTSSのベースラインからの変化量が最小検出限界 (SDC) 以下の患者割合は表9のとおりであり、DAS28-CRP寛解が未達成であった集団と比較し、DAS28-CRP寛解を達成していた集団で、mTSSのベースラインからの変化量がSDC以下、すなわち投与52週後に構造的損傷の進行が認められなかった患者の割合に高い傾向が認められた。

²⁰⁾ mTSSのベースラインからの変化量が0.5未満

²¹⁾ 本邦において点滴静注用製剤が使用された全例 (目標例数3,000例) を対象に、点滴静注用製剤の使用実態下における安全性及び有効性を調査した使用成績調査 (調査期間: 2010年9月~2013年5月)

²²⁾ ベースラインからの1.2以上の改善

²³⁾ DAS28-CRP 2.6未満

表9 投与 52 週後の mTSS のベースラインからの変化量が SDC 以下の患者割合 (ITT 集団)

DAS28-CRP 寛解の達成状況		IM101-338 試験		IM101-235 試験	
		本薬 IV 群	プラセボ群	本薬 SC 群	アダリムマブ群
投与 12 週後に	達成	92.6 (75/81)	79.3 (23/29)	94.9 (75/79)	98.7 (77/78)
	未達成	77.5 (93/120)	66.5 (113/170)	85.2 (184/216)	84.9 (186/219)
投与 24 週後に	達成	91.7 (99/108)	80.0 (24/30)	92.9 (79/85)	96.3 (105/109)
	未達成	74.2 (69/93)	66.3 (112/169)	85.7 (180/210)	84.0 (158/188)

% (例数)

機構は、以下のように考える。

過去の承認時に評価済みである IM101-250 試験及び IM101-174 試験等の成績に加え、新たに提出された以下の試験成績から、既存治療で効果不十分な日本人 RA 患者に対する点滴静注用製剤の関節の構造的損傷の進展防止効果は示され、皮下注製剤についても一定の効果は期待できる。

- MTX で効果不十分な日本人 RA 患者を対象とし、点滴静注用製剤の有効性及び安全性を検討した IM101-338 試験において、投与 16 週後の ACR20%改善率とともに co-primary endpoint に設定された投与 24 週後の mTSS のベースラインからの変化量について、プラセボに対する点滴静注用製剤の優越性が検証され、その他の関節の構造的損傷の進展に関する副次評価項目についても、本薬 IV 群がプラセボ群を上回る改善傾向が認められた。
- MTX で効果不十分な外国人 RA 患者を対象とし、皮下注製剤の有効性及び安全性を検討した IM101-235 試験において、mTSS のベースラインからの変化量をはじめとする関節の構造的損傷の進展に関する各有効性評価項目で、本薬 SC 群においてアダリムマブ群と同様の改善傾向が認められた。
- MTX を含む cDMARDs 未治療の RA 患者を対象とした皮下注製剤の IM101-550 試験において、プラセボ群と比較し本薬 SC 群で投与 52 週後の mTSS のベースラインからの変化量が小さく、日本人部分集団においても全体集団と同様の結果であった。

なお、MTX 非併用下において対照群と関節の構造的損傷の進展防止効果について比較した成績がないことから、MTX 非併用時の点滴静注用製剤又は皮下注製剤の関節の構造的損傷の進展防止効果に関する評価には限界があるものの、本薬投与時の関節の構造的損傷の進展防止効果は MTX の併用の有無にかかわらず期待できるとの申請者の説明は一定程度理解できる。ただし、関節の構造的損傷の進展の完全な抑制（構造的寛解）も RA における重要な治療目標とされており、以下の点等を踏まえると、MTX の投与が可能な患者に対しては、点滴静注用製剤又は皮下注製剤の単独投与よりも MTX と併用することが望ましい。

- 他の生物製剤では関節の構造的損傷の進展防止効果は単独投与よりも MTX 併用で大きくなるとの報告があること (Lancet 2004; 363: 675-81、Arthritis Rheumatol 2011; 63: 1200-10)
- 点滴静注用製剤の有効性が検討された後ろ向き研究で構造的寛解を達成した患者割合は MTX 非併用例と比較し MTX 併用例で高い傾向が認められており、投与 52 週後の mTSS のベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) についても MTX 非併用例 (1.00±3.28) と比較し MTX 併用例 (0.40±1.40) で小さい傾向が認められていること (Mod Rheumatol 2016; 26: 499-506)
- MTX で効果不十分な RA 患者における MTX 非併用下での皮下注製剤の関節の構造的損傷の進展防止効果は検討されていないこと

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.2 安全性について

申請者は、最新の安全性情報を踏まえた RA 患者における点滴静注用製剤及び皮下注製剤の安全性について、以下のように説明している。

新たに提出された RA 患者対象の国内臨床試験（IM101-338 試験）及び海外第Ⅲ相試験（IM101-235 試験）並びに過去の審査において評価済みである RA 患者対象の国内外の臨床試験 10 試験（IM101-173 試験、IM101-167 試験、IM101-174 試験、IM101-063 試験、IM101-043 試験、IM101-031 試験、IM101-029 試験、IM101-102 試験、IM101-101 試験、IM101-100 試験）のデータを併合した安全性成績（10 試験併合データ）における点滴静注用製剤及び皮下注製剤の安全性の概要は、表 10 のとおりであり、M101-338 試験及び IM101-235 試験における各事象の発現率は、評価済みの試験における発現率を明らかに上回るものではなかった。定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER、2017 年 12 月 23 日～2018 年 12 月 22 日）を踏まえた安全性プロファイルとの比較においても、現時点で新たな安全性上の懸念は認められていない。

表 10 RA 患者における点滴静注用製剤及び皮下注用製剤の安全性の概要（安全性解析対象集団）

対象試験	IM101-338 試験		IM101-235 試験		10 試験併合データ		
投与群 (例数)	本薬 IV 群 (203 例)	プラセボ群 ^{a)} (202 例)	本薬 SC 群 (318 例)	アダリムマブ群 (328 例)	本薬 IV 群 (2,842 例)	本薬 SC 群 (1,062 例)	プラセボ群 (1,116 例)
総曝露期間 (人・年)	212.93	108.69	599.66	588.19	2,169.34	468.80	906.06
有害事象の概略							
有害事象	174 (85.7) 217.92	129 (63.9) 251.57	295 (92.8) 250.60	300 (91.5) 235.96	2,359 (83.0) 346.24	714 (67.2) 289.48	951 (85.2) 355.45
重篤な有害事象	15 (7.4) 7.20	8 (4.0) 7.59	44 (13.8) 7.94	54 (16.5) 9.85	322 (11.3) 15.66	43 (4.0) 9.32	144 (12.9) 16.93
死亡	1 (0.5) 0.47	1 (0.5) 0.92	1 (0.3) 0.17	1 (0.3) 0.17	15 (0.5) 0.69	2 (0.2) 0.43	8 (0.7) 0.88
中止に至った有害事象	8 (3.9) 3.78	2 (1.0) 1.84	12 (3.8) 2.01	31 (9.5) 5.32	141 (5.0) 6.56	23 (2.2) 4.95	40 (3.6) 4.44
副作用	87 (42.9) 56.53	44 (21.8) 49.66	132 (41.5) 31.98	164 (50.0) 43.72	1,307 (46.0) 95.08	284 (26.7) 74.12	514 (46.1) 88.70
注目すべき有害事象							
感染症	102 (50.2) 70.26	73 (36.1) 95.49	242 (76.1) 90.77	234 (71.3) 88.62	1,383 (48.7) 93.29	348 (32.8) 90.68	558 (50.0) 92.86
重篤な感染症	4 (2.0) 1.89	1 (0.5) 0.92	12 (3.8) 2.04	19 (5.8) 3.29	70 (2.5) 3.26	9 (0.8) 1.93	23 (2.1) 2.56
結核	0	0	0	2 (0.6) 0.34	1 (0.0) 0.05	0	1 (0.1) 0.11
過敏症	19 (9.4) 9.40	17 (8.4) 16.90	50 (15.7) 9.24	61 (18.6) 11.94	303 (10.7) 14.98	61 (5.7) 13.41	119 (10.7) 14.12
重篤な過敏症	0	0	1 (0.3) 0.17	0	3 (0.1) 0.14	1 (0.1) 0.21	1 (0.1) 0.11
Infusional AE	Acute Infusional AE ^{b)} 1 (0.5) 0.47	0	/	/	313 (11.0) 15.91	/	123 (11.0) 14.93
	Peri-infusional AE ^{c)} 4 (2.0) 1.91	5 (2.5) 4.71	/	/	370 (13.0) 19.19	/	166 (14.9) 20.84
皮下投与に伴う有害事象	/	/	13 (4.1) 2.24	34 (10.4) 6.38	/	40 (3.8) 8.75	4 (0.4) 0.44
全身性の有害事象	/	/	39 (12.3) 7.17	32 (9.8) 5.92	/	56 (5.3) 12.35	1 (0.1) 0.11
間質性肺炎	4 (2.0) 1.89	0	0	2 (0.6) 0.34	6 (0.2) 0.28	2 (0.2) 0.43	0
B 型肝炎ウイルスの再活性化	1 (0.5) 0.47	0	0	0	0	0	0
悪性腫瘍	2 (1.0) 0.94	0	7 (2.2) 1.17	8 (2.4) 1.37	32 (1.1) 1.48	2 (0.2) 0.43	12 (1.1) 1.33
自己免疫疾患	1 (0.5) 0.47	0	12 (3.8) 2.05	5 (1.5) 0.86	196 (6.9) 9.46	7 (0.7) 1.50	106 (9.5) 12.41
慢性閉塞性肺疾患の悪化	0	0	1 (0.3) 0.17	3 (0.9) 0.51	14 (0.5) 0.65	1 (0.1) 0.21	1 (0.1) 0.11
脱髄疾患	0	0	1 (0.3) 0.17	0	0	0	1 (0.1) 0.11

上段：例数 (%)

下段：曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現率、曝露期間は初回のイベント発現までの期間（イベントが認められなかった症例については全曝露期間）を集計

a) 救済治療として点滴静注用製剤を投与する前までの期間（救済治療を行わなかった症例については全試験期間）を集計

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

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

以上より、RA 患者における点滴静注用製剤及び皮下注製剤の安全性プロファイルについて新たな懸念は示唆されておらず、現在実施されている安全対策を引き続き実施することにより、安全性リスクは管理可能と考える。

機構は、以下のように考える。

M101-338 試験及び IM101-235 試験で示された安全性プロファイルは従来知見と同様であり、新たな懸念は示唆されていない。したがって、既知の副作用の発現に留意するとともに、現在実施されている安全対策を引き続き実施する必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.3 効能・効果について

機構は、提出された資料、7.R.1 及び 7.R.2 の項における検討を踏まえ、点滴静注用製剤及び皮下注製剤の効能・効果を申請のとおり、「既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）」と設定することは可能と判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

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（CTD 5.3.5.1-1）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、点滴静注用製剤及び皮下注製剤の既存治療で効果不十分な RA に対する関節の構造的損傷の進展防止効果についての有効性は示され、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考える。点滴静注用製剤及び皮下注製剤は、既存治療で効果不十分な RA における関節の構造的損傷の進展防止の治療選択肢の一つを提供するものであり、臨床的意義があると考えられる。

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
ACR20%改善率	68 関節における圧痛関節数及び 66 関節における腫脹関節数が 20%以上減少し、かつ、患者による VAS（0～100 mm）を用いた疼痛評価、患者による VAS（0～100 mm）を用いた全般評価、医師による VAS（0～100 mm）を用いた全般評価、日常生活動作の評価（HAQ：RA 特有の健康評価に関する質問票）、又は C-反応性タンパク（CRP）のうち 3 項目以上が、20%以上改善した患者割合
DAS28-CRP	疾患活動性を評価する指標であり、28 関節における圧痛関節数（TJC）及び腫脹関節数（SJC）、患者による VAS（0～100 mm）を用いた全般評価（GH）、並びに炎症期反応物質（CRP mg/L）を要素とし、以下の計算式により算出されるスコア $\text{DAS28-CRP} = 0.56\sqrt{\text{TJC}} + 0.28\sqrt{\text{SJC}} + 0.36\{\ln(\text{CRP} + 1)\} + 0.014 \times \text{GH} + 0.96$

項目	定義
Erosion スコア	関節の骨びらの程度を評価する指標であり、X 線画像に基づき両手／両手首の 32 関節について 0～5 で、両足の 12 関節について 0～10 で、それぞれ骨びらの程度をスコア化したときの合計値（範囲 0～280：高値ほど重症）
JSN スコア	関節の裂隙狭小化の程度を評価する指標であり、X 線画像に基づき両手／両手首の 30 関節及び両足の 12 関節について、それぞれ 0（正常）～4（骨性強直又は完全脱臼）で関節裂隙の狭小化、関節強直、脱臼の程度を基にスコア化したときの合計値（範囲 0～168：高値ほど重症）
mTSS	関節の構造的損傷の程度を評価する指標であり、Erosion スコア及び JSN スコアの合計値（範囲 0～448：高値ほど関節破壊が高度）

VAS：Visual analog scale

以上

審査報告 (2)

令和2年1月9日

申請品目

- [販売名] ①オレンシア点滴静注用 250 mg
②オレンシア皮下注 125 mg シリンジ 1 mL、同皮下注 125 mg オートインジェクター1 mL
- [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31年3月11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 関節の構造的損傷の進展防止効果、安全性及び効能・効果について

専門協議において、審査報告(1)に記載した既存治療で効果不十分なRA患者における点滴静注用製剤及び皮下注製剤の関節の構造的損傷の進展防止効果、安全性及び効能・効果に関する機構の判断は専門委員から支持されるとともに、以下の意見も出された。

- 本薬は、他の生物製剤と同様に感染症、その他の安全性に係るリスクがあり、実臨床においては、TNF阻害薬で効果不十分な患者や、高齢者、複数の合併症を有する患者等に使用される傾向があることも踏まえ、現在実施されている安全対策を徹底していくことが重要である。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、点滴静注用製剤の再審査期間は残余期間(令和4年2月22日まで)と設定する。

[効能・効果]

- ①既存治療で効果不十分な下記疾患
関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む)
多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎
- ②既存治療で効果不十分な関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む)

[用法・用量]

①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。

②通常、成人には、投与初日に負荷投与としてアバタセプト（遺伝子組換え）点滴静注用製剤の点滴静注を行った後、同日中に本剤 125 mg の皮下注射を行い、その後、本剤 125 mg を週1回、皮下注射する。また、本剤 125 mg の週1回皮下注射から開始することもできる。

また、提出された国内製造販売後臨床試験成績から、点滴静注用製剤の承認条件「本剤の有効性（関節破壊の進展防止に関する評価を含む）及び安全性等を確認するため、適切な対照群をおいた二重盲検比較臨床試験を製造販売後に実施すること。」の内容について確認できたものとする。

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
cDMARDs	Conventional disease-modifying antirheumatic drugs	従来型疾患修飾性抗リウマチ薬
CRP	C-reactive protein	C-反応性タンパク
CTLA-4	Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4	—
CV	Coefficient of variation	変動係数
DAS28	Disease activity score based on 28 joint counts	28 関節による疾患活動性スコア
EULAR	European league against rheumatism	欧州リウマチ学会
Ig	Immunoglobulin	免疫グロブリン
ITT	Intent-to-treat	—
JSN	Joint space narrowing	関節裂隙狭小化
mTSS	Modified total sharp score	—
MTX	Methotrexate	メトトレキサート
NRI	Non-responder imputation	ノンレスポonder補完法
RA	Rheumatoid arthritis	関節リウマチ
SDC	Smallest detectable change	最小検出限界
TNF	Tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
アダリムマブ	—	アダリムマブ (遺伝子組換え)
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
点滴静注用製剤	—	オレンシア点滴静注用 250 mg
皮下注製剤	—	オレンシア皮下注 125 mg シリンジ 1 mL、 同皮下注 125 mg オートインジェクター 1 mL
本薬	—	アバタセプト (遺伝子組換え)