

再審査報告書

令和2年2月4日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

| 販売名 | オレンシア点滴静注用 250 mg | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------|---|--------|-------|-----|-------|----------|--------|--------|--------------------|--------|--------|-------------|-----|--------|
| 有効成分名 | アバタセプト（遺伝子組換え） | | | | | | | | | | | | | |
| 申請者名 | ブリistol・マイヤーズ スクイブ株式会社 | | | | | | | | | | | | | |
| 承認の 効能・効果 | <p>既存治療で効果不十分な下記疾患</p> <p>1. 関節リウマチ</p> <p>2. 多関節に活動性を有する若年性突発性関節炎</p> | | | | | | | | | | | | | |
| 承認の 用法・用量 | <p>関節リウマチ</p> <p>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。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>患者の体重</th> <th>投与量</th> <th>バイアル数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>60 kg 未満</td> <td>500 mg</td> <td>2 バイアル</td> </tr> <tr> <td>60 kg 以上 100 kg 以下</td> <td>750 mg</td> <td>3 バイアル</td> </tr> <tr> <td>100 kg を超える</td> <td>1 g</td> <td>4 バイアル</td> </tr> </tbody> </table> <p>多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎</p> <p>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。</p> <p>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。</p> | | 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 |
| 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 | | | | | | | | | | | | |
| 承認年月日 | <p>1. 平成 22 年 7 月 23 日*</p> <p>2. 平成 30 年 2 月 23 日（効能追加）</p> | | | | | | | | | | | | | |
| 再審査期間 | <p>1. 8 年</p> <p>2. 4 年</p> | | | | | | | | | | | | | |
| 承認条件** | <p>医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</p> <p>関節リウマチ</p> <p>(1) 大規模な製造販売後調査を実施し、本剤の安全性について十分に検討するとともに、長期投与時の安全性、感染症等の発現について検討すること。</p> <p>(2) 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。</p> | | | | | | | | | | | | | |
| 備考 | <p>*初回承認時の用法・用量は、以下のとおり。</p> <p>「関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限る）」</p> <p>**「関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限る）」の承認時に付与された承認条件「製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講ずること。」については、当該承認条件に係る報告書が厚生労働省医薬食品局審査管理課（現 医薬・生活衛生局医薬品審査管理課）に提出され、審査の結果、満たしたものと判断されている（平成 25 年 5 月 27 日付け事務連絡）。</p> | | | | | | | | | | | | | |

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の再審査対象の効能・効果について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

承認条件に関して、承認条件(2)については、本品目の関節リウマチに係る効能・効果を「関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）」とする承認事項一部変更承認申請の承認審査において評価され、満たされたものと判断している [オレンシア点滴静注用 250mg 審査報告書（令和2年1月9日付け）]。また、承認条件(1)については、今回の再審査対象に係る製造販売後調査等の実施状況及び申請者の説明等を踏まえ、満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

オレンシア点滴静注用 250 mg（以下、「本剤」）の今回の再審査対象については、医薬品リスク管理計画が策定される以前に承認された。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す使用成績調査、表 2 に示す特定使用成績調査、表 3 及び表 4 に示す製造販売後臨床試験が実施された。

表 1 使用成績調査の概要

| 使用成績調査 | |
|------------|---|
| 目的 | 本剤が投与された症例の臨床経過を調査し、未知の副作用、医薬品の使用実態下における副作用の発生状況の把握、安全性及び有効性等に影響を与えられと考えられる要因を調査すること。 |
| 調査方法 | 中央登録による全例調査方式 |
| 重点調査項目 | 重篤な感染症、重篤な過敏症、自己免疫疾患、悪性腫瘍 |
| 対象患者 | (1) 承認に係る効能又は効果、用法及び用量に従って本剤を使用する患者 (2) 製造販売後臨床試験（長期継続投与試験）終了後、継続的に本剤を投与する患者 |
| 実施期間 | 平成 22 年 9 月～平成 25 年 5 月 |
| 目標症例数 | 3,000 例 |
| 観察期間 | 投与開始日から 24 週間 |
| 実施施設数 | 748 施設 |
| 収集症例数 | 3,981 例 |
| 安全性解析対象症例数 | 3,967 例 |
| 有効性解析対象症例数 | 3,711 例 |

表 2 特定使用成績調査の概要

| 特定使用成績調査（長期使用） | |
|----------------|--|
| 目的 | 関節リウマチ患者に対し本剤を長期使用した時の安全性（特に重篤な感染症及び悪性腫瘍）及び有効性に関する情報を収集すること。 |
| 調査方法 | 中央登録方式 |
| 重点調査項目 | 重篤な感染症、悪性腫瘍 |
| 対象患者 | 本剤の使用理由が効能及び効果に従っており、投与開始時に以下の条件を満たす患者 (1) HAQ ^{※1} 実施 (2) DAS28 ^{※2} /ESR ^{※3} 又は DAS28/CRP ^{※4} 実施 (3) 既往歴及び合併症に悪性腫瘍がない (4) 3 年間の経過観察が見込める |
| 実施期間 | 平成 23 年 7 月～平成 28 年 7 月 |
| 目標症例数 | 600 例（目安として 3 年間の観察症例を 300 例程度） |
| 観察期間 | 3 年間 ^{※5} |
| 実施施設数 | 113 施設 |
| 収集症例数 | 665 例 |
| 安全性解析対象症例数 | 647 例 |
| 有効性解析対象症例数 | 596 例 |
| 備考 | ※1 被験者による日常生活動作の評価（Health Assessment Questionnaire） ※2 28 関節評価（疼痛関節数、腫脹関節数）（Disease Activity Score 28） ※3 血液沈降速度（erythrocyte sedimentation rate） ※4 C 反応性蛋白（C-reactive protein） ※5 観察期間の途中に本剤からオレンシア皮下注 125 mg シリンジ 1 mL（以下、「皮下注製剤」）に切り替えた場合にも、本剤投与開始 3 年後まで観察を継続した。 |

表 3 製造販売後臨床試験の概要

| 製造販売後臨床試験（長期（継続）投与試験） | |
|-----------------------|---|
| 目的 | 第Ⅰ相試験及び第Ⅱ相試験に参加した被験者、並びに疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARDs）効果不十分な関節リウマチ患者を対象としたアバタセプト長期投与時の安全性の検討を行うことを主要目的とする。 |
| 試験デザイン | 多施設共同、オープンラベル、長期（継続）投与試験 |
| 対象 | 1) 国内第Ⅱ相試験を完了した被験者 2) 国内第Ⅰ相試験を終了した被験者 3) メトトレキサート（以下、「MTX」）が安全性上の理由により投与できず、MTX以外のDMARDs又は生物学的製剤に対して効果不十分な関節リウマチ患者 |
| 実施期間 ^{※6} | 平成18年12月～平成22年12月 |
| 用法・用量 | 用量：本剤10 mg/kg相当の体重別固定用量とし、60 kg未満は500 mg、60 kg以上～100 kg以下は750 mg、100 kgを超える場合は1000 mgとする。 投与方法：本剤を5%ブドウ糖注射液又は0.9%生理食塩液に混和し、総液量100 mLとして、0、2、4週目、以降は4週ごとに、30分間かけて点滴静脈内投与する。 |
| 観察期間 | 治験時：本剤が国内で承認される日まで 製造販売後：本剤の国内承認日より市販品に移行完了するまで |
| 予定症例数 | 約180例 |
| 評価項目 | 安全性； 自覚症状・他覚所見及び臨床検査に関する有害事象、臨床検査値 有効性及び薬力学； ACR ^{※7} 改善率 ^{※8} 、DAS28、健康度評価質問票（HAQ）、SF-36 ^{※9} 、リウマトイド因子（RF）及びC反応蛋白（CRP） |
| 投与症例数 | 217例 |
| 安全性解析対象症例数 | 217例 |
| 有効性解析対象症例数 | 217例 |
| 備考 | ^{※6} 本剤承認前の第Ⅲ相試験期間を含む。 ^{※7} 米国リウマチ学会（American College of Rheumatology） ^{※8} 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%（50%、70%）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（0～100mm）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%（50%、70%）以上改善した患者割合をACR20%（50%、70%）改善率とする。 ^{※9} 健康関連QOL尺度（Medical Outcomes Study Short Form 36） |

表 4 製造販売後臨床試験の概要

| 製造販売後臨床試験（有効性（関節の構造的損傷の防止）検証試験） | |
|---------------------------------|--|
| 目的 | MTXで効果不十分な活動性関節リウマチ患者を対象に、MTX併用下における本剤の有効性及び安全性を検討すること。 |
| 試験デザイン | 多施設共同、プラセボ対照、二重盲検試験 |
| 対象 | MTXで効果不十分な活動性関節リウマチ患者 |
| 実施期間 | 平成25年4月～平成28年12月 |
| 用法・用量 | 本剤群： 本剤の体重別固定用量（60 kg未満：500 mg、60 kg以上100 kg以下：750 mg、100 kg超：1 g）を初回投与後、2週目、4週目、以後4週間ごとに48週目まで30分かけて点滴静脈内投与する。 プラセボ群： 本剤のプラセボとして生理食塩液を初回投与後、2週目、4週目、以後4週間ごとに48週目まで30分かけて点滴静脈内投与する。 |
| 観察期間 | 12カ月間（52週間） |
| 予定症例数 | 400例 |
| 評価項目 | 主要評価； 投与開始4カ月後（16週目）におけるACR20%改善率及び投与開始6カ月後（24週目）におけるvan der Heijde法によるmodified Total Sharp Score（mTSS）のベースラインからの変化量とする。 |

| | |
|------------|-------------------------------------|
| | 安全性評価； 有害事象、診察、身体所見、バイタルサイン、臨床検査 |
| 投与症例数 | 405 例（本剤群：203 例、プラセボ群：202 例） |
| 安全性解析対象症例数 | 405 例（本剤群：203 例、プラセボ群：202 例） |
| 有効性解析対象症例数 | 405 例（本剤群：203 例、プラセボ群：202 例） |

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤の今回の再審査対象については、医薬品リスク管理計画が策定される以前に承認された。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 使用成績調査

4.1.1 副作用発現状況

安全性解析対象 3,967 例のうち、589 例に 782 件の副作用が認められ、主な副作用（基本語別で 10 件以上）は表 5 のとおりであった。副作用発現割合は 14.8%（589/3,967 例）であり、承認時までの臨床試験（第Ⅱ相試験、第Ⅲ相長期投与試験）における副作用発現割合 83.4%（186/223 例）より高くなかった。

表 5 使用成績調査における主な副作用

| 副作用等の種類 | 副作用等の種類別発現症例数 (発現割合 (%)) | |
|-------------------|-----------------------------|-------|
| 感染症および寄生虫症 | 224 | (5.6) |
| 気管支炎 | 34 | (0.9) |
| 帯状疱疹 | 36 | (0.9) |
| 上咽頭炎 | 33 | (0.8) |
| 咽頭炎 | 17 | (0.4) |
| 肺炎 | 20 | (0.5) |
| 神経系障害 | 40 | (1.0) |
| 浮動性めまい | 18 | (0.5) |
| 頭痛 | 11 | (0.3) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 79 | (2.0) |
| 間質性肺疾患 | 11 | (0.3) |
| 上気道の炎症 | 44 | (1.1) |
| 胃腸障害 | 73 | (1.8) |
| 口内炎 | 35 | (0.9) |
| 肝胆道系障害 | 40 | (1.0) |
| 肝機能異常 | 29 | (0.7) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 83 | (2.1) |
| そう痒症 | 16 | (0.4) |
| 発疹 | 23 | (0.6) |
| 蕁麻疹 | 14 | (0.4) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 49 | (1.2) |
| 倦怠感 | 10 | (0.3) |

| | | |
|----|----|-------|
| 発熱 | 24 | (0.6) |
|----|----|-------|

MedDRA/J version 21.0

4.1.2 重点調査項目

重篤な感染症に関連する副作用¹⁾の発現割合は0.9% (37/3,967例)であり、その内訳は肺炎10件、細菌性肺炎5件、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎4件等であった。重篤な過敏症に関連する副作用²⁾の発現割合は0.4% (17/3,967例)であり、その内訳は間質性肺疾患10件、注入に伴う反応2件等であった。重篤な感染症については本剤の添付文書の「警告」等で注意喚起しており、承認時までの状況と比べて上昇は認められていないこと、重篤な過敏症に関連する副作用のうち間質性肺疾患については添付文書の「重大な副作用」の項等で注意喚起しており、他の事象の転帰はすべて回復であったことから、現時点で新たな安全対策は必要ないと判断した。

自己免疫疾患に関連する副作用³⁾の発現割合は0.3% (10/3,967例)で、非重篤な副作用6件はいずれも乾癬であり、重篤な副作用4件の内訳はリウマチ性血管炎、潰瘍性大腸炎、乾癬及び関節リウマチ各1件であった。乾癬の悪化又は新規発現については、添付文書の「重要な基本的注意」の項で注意喚起していること、他の事象は各1件で特定の事象が多く発現する傾向はなかったことから、現時点で新たな安全対策は必要ないと判断した。

悪性腫瘍に関連する副作用⁴⁾6件はいずれも重篤で、内訳はリンパ腫2件、境界悪性卵巣腫瘍、結腸癌、胃癌及び肺の悪性新生物各1件であった。本調査での悪性腫瘍に関連する副作用の発現割合は0.2% (6/3,967例)で、承認時までの臨床試験における発現割合0.9% (2/223例)を上回るものではなかった。

4.2. 特定使用成績調査

4.2.1 副作用発現状況

安全性解析対象647例のうち、148例に234件の副作用が認められ、副作用発現割合は22.9% (148/647例)であった。本調査で認められた主な副作用（基本語別で5件以上）は表6のとおりであり、使用成績調査と同様の傾向であった。

表6 特定使用成績調査における主な副作用

| 副作用等の種類 | 副作用等の種類別発現症例数 (発現割合 (%)) | |
|------------|-----------------------------|--------|
| 感染症および寄生虫症 | 95 | (14.7) |
| 気管支炎 | 10 | (1.5) |
| 蜂巣炎 | 6 | (0.9) |
| 帯状疱疹 | 16 | (2.5) |
| 上咽頭炎 | 12 | (1.9) |
| 咽頭炎 | 16 | (2.5) |
| 肺炎 | 16 | (2.5) |

¹⁾ MedDRA/Jの器官別大分類(SOC)が「感染症および寄生虫症」のうち、重篤と評価された副作用

²⁾ MedDRA/Jで標準検索式(SMQ)「Hypersensitivity (広域)」のうち重篤と評価された副作用

³⁾ MedDRA/Jの申請者社内基準を参考に申請者の社内医学専門家が該当すると判断した副作用

⁴⁾ MedDRA/JのSOCが「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)」のうち申請者の社内医学専門家が該当すると判断した副作用

| | | |
|---------------|----|-------|
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 20 | (3.1) |
| 間質性肺疾患 | 5 | (0.8) |
| 上気道の炎症 | 10 | (1.5) |
| 胃腸障害 | 15 | (2.3) |
| 口内炎 | 7 | (1.1) |
| 臨床検査 | 12 | (1.9) |
| 白血球数減少 | 6 | (0.9) |

MedDRA/J version 21.0

副作用の発現時期別では、投与開始から「6カ月以内」、「6カ月超12カ月以内」、「12カ月超18カ月以内」、「18カ月超24カ月以内」、「24カ月超30カ月以内」、「30カ月超36カ月以内」及び「36カ月超」の副作用発現割合はそれぞれ11.4% (74/647例)、7.5% (40/532例)、5.8% (26/446例)、6.6% (25/376例)、4.6% (16/345例)、4.5% (14/312例) 及び0% (0/1例) であり、長期投与に伴い、副作用発現割合が上昇する傾向は認められなかった。

4.2.2 重点調査項目

重篤な感染症に関連する副作用¹⁾の発現割合は3.7% (24/647例) であり、その内訳は肺炎10件、帯状疱疹4件等であった。本調査での100人年あたりの重篤な感染症の発現頻度は1.95であり、使用成績調査での発現頻度2.42を上回るものではなく、長期投与により発現頻度の増加は認められていないこと、及び重篤な感染症については本剤の添付文書の「警告」等で注意喚起していることから、現時点で新たな安全対策は必要ないと判断した。

悪性腫瘍に関連する副作用⁴⁾の発現割合は1.1% (7/647例) であり、その内訳は結腸癌2件、胃癌、リンパ腫、直腸癌、皮膚有棘細胞癌及び食道新生物 各1件であった。本調査での100人年あたりの悪性腫瘍の発現頻度は0.55であり、使用成績調査での発現頻度0.35と比べて著しい上昇は認められなかったことから、長期投与に関して現時点で新たな安全対策は必要ないと判断した。

4.3. 製造販売後臨床試験（長期（継続）投与試験）

本剤が投与された217例における観察期間中に認められた副作用の発現割合は、93.1% (202/217例) であった。主な副作用は鼻咽頭炎113件、口内炎36件、上気道の炎症35件等であり、これまでに得られた本剤の安全性プロファイルと異なる傾向はみられなかった。

4.4. 製造販売後臨床試験（有効性（関節の構造的損傷の防止）検証試験）

観察期間中に認められた副作用の発現割合は、本剤群で42.9% (87/203例)、プラセボ群で21.8% (44/202例)、またプラセボ群のうち本剤によるレスキュー治療を受けた症例で34.1% (47/138例) であった。

4.5. 副作用及び感染症

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）へ報告した重篤な副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は563例688件、予測できない重篤な副作用は200例258件であった。また、再審査期間中に収集した再審査申請時の添

付文書の「使用上の注意」から予測できない非重篤な副作用は 212 例 267 件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で総数 5 件以上収集された副作用は表 7 のとおりであった。関節リウマチ、転倒、疼痛、関節腫脹等は、原疾患である関節リウマチの影響が考えられた。心不全については、発現した症例の多くが高齢で、糖尿病等の合併症や併用薬の影響も考えられた。B 型肝炎については、いずれも B 型肝炎ウイルスキャリア又は既往感染患者であることが確認された。その他の副作用に関しても、本剤との関連性が明確である症例は集積していないことから、現時点で新たな対応は必要ないと判断した。

表 7 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

| 副作用等の種類 | 総数 | | 重篤 | | 非重篤 | |
|-------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | 症例数 | 件数 | 症例数 | 件数 | 症例数 | 件数 |
| 合計 | 397 | 525 | 200 | 258 | 212 | 267 |
| 感染症および寄生虫症 | 11 | 11 | 10 | 10 | 1 | 1 |
| B 型肝炎 | 7 | 7 | 7 | 7 | 0 | 0 |
| 心臓障害 | 25 | 26 | 24 | 25 | 1 | 1 |
| 心不全 | 9 | 9 | 9 | 9 | 0 | 0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 51 | 56 | 19 | 22 | 32 | 34 |
| 喘息 | 6 | 7 | 2 | 2 | 4 | 5 |
| 発声障害 | 5 | 5 | 0 | 0 | 5 | 5 |
| 呼吸困難 | 6 | 6 | 2 | 2 | 4 | 4 |
| 胸膜炎 | 6 | 6 | 4 | 4 | 2 | 2 |
| 胃腸障害 | 48 | 53 | 29 | 33 | 19 | 20 |
| 潰瘍性大腸炎 | 5 | 5 | 5 | 5 | 0 | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 66 | 75 | 26 | 28 | 40 | 47 |
| 関節障害 | 5 | 5 | 3 | 3 | 2 | 2 |
| 関節腫脹 | 7 | 7 | 0 | 0 | 7 | 7 |
| 関節リウマチ | 14 | 14 | 7 | 7 | 7 | 7 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 51 | 55 | 11 | 11 | 40 | 44 |
| 悪寒 | 5 | 6 | 1 | 1 | 4 | 5 |
| 歩行障害 | 6 | 6 | 1 | 1 | 5 | 5 |
| 疼痛 | 10 | 10 | 3 | 3 | 7 | 7 |
| 臨床検査 | 44 | 51 | 8 | 10 | 36 | 41 |
| C-反応性蛋白増加 | 5 | 5 | 1 | 1 | 4 | 4 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 28 | 34 | 19 | 24 | 9 | 10 |
| 転倒 | 11 | 11 | 5 | 5 | 6 | 6 |

MedDRA/J version 21.0

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1. 使用成績調査

本剤投与前後の圧痛関節数（28 関節）、腫脹関節数（28 関節）、患者による全般健康状態（Pt-

VAS) と ESR (1 時間値) 又は CRP 値を用いて算出した DAS28/ESR(4)、DAS28/CRP(4)の分布、算出値及び変化量は、それぞれ表 8、表 9 に示すとおりであり、本剤投与後の改善が認められた。

表 8 DAS28/ESR(4)の分布、算出値及び変化量

| | | 投与前 | | 投与 4 週 | | 投与 12 週 | | 投与 24 週 | |
|-----------------|---------------|-----------|------|------------|------|------------|------|------------|------|
| | | 症例数 | % | 症例数 | % | 症例数 | % | 症例数 | % |
| DAS28/ESR(4) 分布 | 2.6 未満 | 77 | 3.0 | 188 | 8.1 | 309 | 12.1 | 462 | 17.7 |
| | 2.6 以上 3.2 未満 | 128 | 4.9 | 228 | 9.8 | 345 | 13.5 | 393 | 15.1 |
| | 3.2 以上 5.1 以下 | 1,155 | 44.3 | 1,213 | 52.1 | 1,333 | 52.3 | 1,261 | 48.3 |
| | 5.1 超 | 1,250 | 47.9 | 701 | 30.1 | 564 | 22.1 | 494 | 18.9 |
| 算出値 | 症例数 | 2,610 | | 2,330 | | 2,551 | | 2,610 | |
| | 平均値±標準偏差 | 5.05±1.31 | | 4.43±1.33 | | 4.13±1.33 | | 3.92±1.40 | |
| 変化量 | 症例数 | - | | 2,330 | | 2,551 | | 2,610 | |
| | 平均値±標準偏差 | - | | -0.61±1.04 | | -0.92±1.27 | | -1.13±1.40 | |

表 9 DAS28/CRP(4)の分布、算出値及び変化量

| | | 投与前 | | 投与 4 週 | | 投与 12 週 | | 投与 24 週 | |
|-----------------|---------------|-----------|------|------------|------|------------|------|------------|------|
| | | 症例数 | % | 症例数 | % | 症例数 | % | 症例数 | % |
| DAS28/CRP(4) 分布 | 2.3 未満 | 115 | 3.7 | 377 | 13.3 | 602 | 19.8 | 827 | 26.6 |
| | 2.3 以上 2.7 未満 | 110 | 3.5 | 241 | 8.5 | 345 | 11.3 | 356 | 11.5 |
| | 2.7 以上 4.1 以下 | 1,039 | 33.4 | 1,178 | 41.6 | 1,261 | 41.5 | 1,186 | 38.2 |
| | 4.1 超 | 1,843 | 59.3 | 1,035 | 36.6 | 834 | 27.4 | 738 | 23.8 |
| 算出値 | 症例数 | 3,107 | | 2,831 | | 3,042 | | 3,107 | |
| | 平均値±標準偏差 | 4.45±1.24 | | 3.72±1.27 | | 3.43±1.27 | | 3.24±1.32 | |
| 変化量 | 症例数 | - | | 2,831 | | 3,042 | | 3,107 | |
| | 平均値±標準偏差 | - | | -0.73±1.04 | | -1.02±1.23 | | -1.22±1.34 | |

また、表 10 に示す DAS28 による疾患活動性 (Arthritis Rheumatol 2016; 68: 1-26) で「Remission」及び「Low disease activity」であった症例を有効例としたとき、DAS28/ESR(4)及び DAS28/CRP(4)による 24 週時点での有効率(有効例の割合)はそれぞれ 32.8%(855/2,610 例)及び 38.1%(1,183/3,107 例)であった。承認時までの国内第 II 相試験における有効性の主要評価項目は ACR20 改善率を用いているが、本調査で得られた本剤の有効性に特段の問題は認められないと判断した。

表 10 DAS28 による疾患活動性

| | DAS28/ESR(4) | DAS28/CRP(4) |
|---------------------------|-------------------|-------------------|
| Remission | < 2.6 | < 2.3 |
| Low disease activity | 2.6 ≤ DAS28 < 3.2 | 2.3 ≤ DAS28 < 2.7 |
| Moderate disease activity | 3.2 ≤ DAS28 < 5.1 | 2.7 ≤ DAS28 < 4.1 |
| High disease activity | > 5.1 | > 4.1 |

5.2. 特定使用成績調査

本剤投与前及び投与後の DAS28/ESR(4)、DAS28 /CRP(4)の分布、算出値及び変化量は、それぞれ表 11、表 12 に示すとおりであり、DAS28/ESR(4)、DAS28/CRP(4)ともに、本剤投与 6 カ月後から改善する傾向が示唆された。

表 11 DAS28/ESR(4)の分布、算出値及び変化量

| | | 投与前 | | 投与6カ月 | | 投与1年 | | 投与2年 | | 投与3年 | |
|-----------------|---------------|-----------|------|------------|------|------------|------|------------|------|------------|------|
| | | 症例数 | % | 症例数 | % | 症例数 | % | 症例数 | % | 症例数 | % |
| DAS28/ESR(4) 分布 | 2.6 未満 | 24 | 5.4 | 92 | 22.8 | 112 | 25.9 | 129 | 29.3 | 134 | 30.3 |
| | 2.6 以上 3.2 未満 | 24 | 5.4 | 74 | 18.4 | 86 | 19.9 | 82 | 18.6 | 80 | 18.1 |
| | 3.2 以上 5.1 以下 | 203 | 45.9 | 195 | 48.4 | 193 | 44.6 | 179 | 40.7 | 182 | 41.2 |
| | 5.1 超 | 191 | 43.2 | 42 | 10.4 | 42 | 9.7 | 50 | 11.4 | 46 | 10.4 |
| 算出値 | 症例数 | 442 | | 403 | | 433 | | 440 | | 442 | |
| | 平均値±標準偏差 | 4.88±1.32 | | 3.55±1.25 | | 3.47±1.25 | | 3.43±1.34 | | 3.43±1.33 | |
| 変化量 | 症例数 | - | | 403 | | 433 | | 440 | | 442 | |
| | 平均値±標準偏差 | - | | -1.32±1.31 | | -1.41±1.38 | | -1.45±1.50 | | -1.45±1.49 | |

表 12 DAS28/CRP(4)の分布、算出値及び変化量

| | | 投与前 | | 投与6カ月 | | 投与1年 | | 投与2年 | | 投与3年 | |
|-----------------|---------------|-----------|------|------------|------|------------|------|------------|------|------------|------|
| | | 症例数 | % | 症例数 | % | 症例数 | % | 症例数 | % | 症例数 | % |
| DAS28/CRP(4) 分布 | 2.3 未満 | 34 | 6.9 | 164 | 36.4 | 193 | 39.8 | 217 | 44.3 | 218 | 44.2 |
| | 2.3 以上 2.7 未満 | 25 | 5.1 | 61 | 13.5 | 74 | 15.3 | 60 | 12.2 | 63 | 12.8 |
| | 2.7 以上 4.1 以下 | 164 | 33.3 | 170 | 37.7 | 155 | 32.0 | 149 | 30.4 | 144 | 29.2 |
| | 4.1 超 | 270 | 54.8 | 56 | 12.4 | 63 | 13.0 | 64 | 13.1 | 68 | 13.8 |
| 算出値 | 症例数 | 493 | | 451 | | 485 | | 490 | | 493 | |
| | 平均値±標準偏差 | 4.23±1.25 | | 2.83±1.15 | | 2.74±1.19 | | 2.70±1.24 | | 2.69±1.27 | |
| 変化量 | 症例数 | - | | 451 | | 485 | | 490 | | 493 | |
| | 平均値±標準偏差 | - | | -1.39±1.29 | | -1.49±1.36 | | -1.53±1.47 | | -1.54±1.48 | |

5.3. 製造販売後臨床試験（長期（継続）投与試験）

有効性の評価対象 217 例について、本剤投与 3 年（144 週）までの ACR20%、ACR50%及び ACR70%改善率は表 13 のとおりであり、いずれの指標も投与 6 カ月後から改善する傾向を示した。

表 13 長期（継続）投与試験における ACR 改善率

| 項目 | 投与6カ月（212例 [※] ） | 投与1年（201例 [※] ） | 投与2年（190例 [※] ） | 投与3年（167例 [※] ） |
|-----------|---------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| ACR20%改善率 | 62.7%（133例） | 65.7%（132例） | 65.8%（125例） | 70.1%（117例） |
| ACR50%改善率 | 28.3%（60例） | 40.3%（81例） | 38.9%（74例） | 47.3%（79例） |
| ACR70%改善率 | 11.8%（25例） | 16.4%（33例） | 18.9%（36例） | 20.4%（34例） |

改善率%（改善した症例数）、[※]：各評価時点で評価した症例数

5.4. 製造販売後臨床試験（有効性（関節の構造的損傷の防止）検証試験）

有効性の主要評価項目は投与 16 週後の ACR20%改善率及び投与 24 週後の mTSS 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 14 及び表 15 のとおりであり、本剤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、プラセボに対する本剤の優越性が検証された。

表 14 投与 16 週後の ACR20%改善率 (Intent-to-treat 集団、ノンレスポonder補完法)

| | 本剤群 | 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 15 投与 24 週後の mTSS のベースラインからの変化量 (Intent-to-treat 集団、線形外挿法)

| | 本剤群 | 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] ^{a)} | -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%

6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に機構へ報告した研究報告はなく、外国の措置報告は 2 件であった (表 16)。いずれも情報入手時点で添付文書改訂の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 16 措置報告の概要

| | |
|------|--|
| 措置報告 | <p>① 子宮内で本剤に曝露された乳児への生ワクチン投与に関する注意喚起が企業中核データシートに追加され、当改訂に伴い米国添付文書等を改訂 (平成 27 年 1 月)</p> <p>② 悪性腫瘍に関する記載内容と記載箇所を欧州製品概要の記載に統一することを目的として、スイス医薬品局の要請を受けて医療従事者向けレター (DHCP レター) を発行し、スイスの添付文書を改訂 (平成 29 年 7 月)</p> |
|------|--|

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

承認条件に関して、承認条件(2)については、本品目の関節リウマチに係る効能・効果を「関節リウマチ (関節の構造的損傷の防止を含む)」とする承認事項一部変更承認申請の承認審査において評価され、満たされたものと判断している [オレンシア点滴静注用 250 mg 審査報告書 (令和 2 年 1 月 9 日付け)]。また、承認条件(1)については、今回の再審査対象に係る製造販売後調査等の実施状況及び申請者の説明等を踏まえ、満たされたものと判断した。

以上