

再審査報告書

令和2年11月16日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① オレンシア皮下注 125 mg シリンジ 1 mL ② オレンシア皮下注 125 mg オートインジェクター1 mL
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	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）※1
承 認 の 用 法 ・ 用 量	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。
承認年月日※2	① 平成 25 年 6 月 28 日 ② 平成 28 年 2 月 25 日（剤形追加）
再 審 査 期 間	① 6 年 ② ①の残余期間（平成 28 年 2 月 25 日～令和元年 6 月 27 日）
承 認 条 件	なし
備 考	※1 初回承認時の効能・効果は「関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限る）」であり、再審査申請後の令和 2 年 2 月 21 日付けで、効能・効果は「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）」に一部変更承認された。 ※2 再審査申請時までの承認について記載している。

提出された資料から、本品目について、カテゴリ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）。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

オレンシア皮下注 125 mg シリンジ 1 mL 及び同皮下注 125 mg オートインジェクター 1 mL (以下、「本剤」) については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す使用成績調査が実施された。

表 1 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	関節リウマチ患者に対し本剤を使用したときの安全性（特に局所投与部位反応）及び有効性に関する情報を収集する。
重点調査項目	皮下投与に伴う全身性及び注射部位反応、重篤な感染症、重篤な過敏症、自己免疫疾患、悪性腫瘍
調査方法	中央登録方式
対象患者	関節リウマチ患者（既存治療で効果不十分な場合に限る）
実施期間	平成 26 年 3 月～平成 28 年 7 月
目標症例数	370 例
観察期間	24 週間
実施施設数	118 施設
収集症例数	476 例
安全性解析対象症例数	465 例
有効性解析対象症例数	443 例
備考	本調査はオレンシア皮下注 125 mg シリンジ 1 mL を対象に開始され、平成 28 年 2 月 25 日以降、同皮下注 125 mg オートインジェクター 1 mL も調査対象となった。

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

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

安全性解析対象症例における副作用発現割合は 8.0% (37/465 例)、副作用発現件数は 46 件であった。これは承認時までの国内第 II/III 相試験における副作用発現割合 52.5% (31/59 例) を上回らず、また、副作用の種類及び発現傾向に著しい違いはなかったことから、新たな対応は不要と考えた。

本調査における主な副作用（基本語別で 2 件以上）の発現状況は表 2 のとおりであった。

表2 使用成績調査における主な副作用・感染症の発現状況

副作用名	発現症例数・件数*	発現割合%
感染症および寄生虫症	14	3.0
気管支炎	2	0.4
帯状疱疹	2	0.4
上咽頭炎	5	1.1
咽頭炎	2	0.4
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4	0.9
上気道の炎症	2	0.4
肝胆道系障害	3	0.6
肝機能異常	3	0.6

* 器官別大分類は発現症例数、基本語は発現件数を示す。

MedDRA/J version 22.0

4.1.2. 重点調査項目

重点調査項目とした副作用の発現状況は表3のとおりであり、承認時までの副作用発現割合を上回るものはなかった。また、これら副作用については、添付文書の「使用上の注意」に記載し注意喚起を行っていることから、新たな対応は不要と判断した。

表3 重点調査項目における副作用・感染症の発現状況

重点調査項目	発現症例数（発現割合%）
皮下投与に伴う全身性及び注射部位反応 ^{※1}	6 (1.3%)
重篤な感染症 ^{※2}	4 (0.9%)
重篤な過敏症 ^{※3}	1 (0.2%)
自己免疫疾患 ^{※4}	0 (0%)
悪性腫瘍 ^{※5}	2 (0.4%)

以下の定義において、MedDRAは省略し、器官別大分類をSOC、標準検索式をSMQとする。

^{※1} SOC：一般・全身障害及び投与部位の状態のうち社内医学専門家が該当すると判断した事象

^{※2} SOC：感染症および寄生虫症のうち重篤と評価された事象

^{※3} SMQ：過敏症（広域）のうち重篤と評価された事象

^{※4} 自社Global基準（BMS Custom SMQ: IM100 Autoimmuneに174の自己免疫疾患関連基本語を網羅）を参考に社内医学専門家が該当すると判断した事象

^{※5} 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）のうち社内医学専門家が該当すると判断した事象

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した副作用566例744件のうち、添付文書の「使用上の注意」から予測できない（以下、「未知」）重篤な副作用が199例252件、予測できる重篤な副作用が413例492件、未知・非重篤な副作用は464例591件であった。なお、感染症報告はなかった。転帰死亡37例53件のうち、主な副作用（基本語別で3件以上）は肺炎（5件）、死亡（4件）であった。肺炎については重篤な感染症に該当する事象であり、添付文書にて注意喚起しており、死亡については詳細情報が少なく、死因の特定が困難であったことから、新たな対応は不要と判断した。

再審査申請時点の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用（基本語別で総数10件以上）の発現状況は表4のとおりであった。いずれも原疾患、併用薬等の複数の要因が考えられる症例、あるいは情報不足により評価が困難な症例で、本剤投与との因果関係を明確にすることは困難であったことから、現時点では「使用上の注意」への追記は行わず、今後も同様の情報収集に努めることとした。

表4 「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	639	844	200	253	464	591
呼吸器、胸郭および縦隔障害	85	85	27	27	58	58
呼吸困難	17	17	0	0	17	17
筋骨格系および結合組織障害	116	116	35	35	81	81
関節リウマチ	20	20	11	11	9	9
関節腫脹	13	13	0	0	13	13
筋骨格痛	11	11	2	2	9	9
一般・全身障害および投与部位の状態	252	252	15	15	237	237
医療機器関連損傷	17	17	0	0	17	17
注射部位内出血	93	93	2	2	91	91
注射部位変色	11	11	0	0	11	11
末梢腫脹	13	13	0	0	13	13
疼痛	32	32	0	0	32	32
臨床検査	54	54	9	9	45	45
C-反応性蛋白増加	13	13	1	1	12	12
傷害、中毒および処置合併症	67	67	39	39	28	28
転倒	21	21	11	11	10	10

MedDRA/J version 22.0

* 同一症例において基本語が同一となる副作用が複数回発現した場合は1件として計算した。

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。

使用成績調査の有効性解析対象 443 例における疾患活動性スコア（DAS28-ESR(4)及び DAS28-CRP(4)¹⁾）の推移は表 5 のとおりであり、24 週時の DAS28-ESR(4)及び DAS28-CRP(4)を疾患活動性²⁾にしたがって算出した有効率はそれぞれ 41.5%（119/287 例）及び 48.0%（171/356 例）であった。承認時までの国内第 II/III 相試験における有効性は、ACR20、ACR50 及び ACR70 改善率³⁾を指標として、それぞれ、91.5%（54/59 例）66.1%（39/59 例）及び 37.3%（22/59 例）との結果が得

¹⁾ DAS28：DAS（Disease Activity Score in Rheumatoid Arthritis）は欧州リウマチ連盟（EULAR）提唱の 44 関節を指標にする臨床評価法であるが、煩雑であるため、28 関節の評価を行う簡易版 DAS28 も用いられる。

DAS28-ESR(4)：DAS28-ESR(4)は $0.56 \times \sqrt{(TJC)} + 0.28 \times \sqrt{(SJC)} + 0.7 \times \text{LN}(ESR) + 0.014 \times (VAS)$ の式で算出する（TJC：圧痛関節数、SJC：腫脹関節数、LN：自然対数、ESR：赤血球沈降速度(mm/hr)、VAS：患者による全般評価(0-100mm)）。

DAS28-CRP(4)：DAS28-CRP(4)は $0.56 \times \sqrt{(TJC)} + 0.28 \times \sqrt{(SJC)} + 0.36 \times \text{LN}((CRP) \times 10 + 1) + 0.014 \times (VAS) + 0.96$ の式で算出する（CRP：mg/dl、）。

²⁾ 下記の DAS28 による疾患活動性（Arthritis Rheumatol 2016; 68: 1-26、Ann Rheum Dis 2007; 66: 407-409）で、Remission 及び Low disease activity を有効として有効率を算出する。

	DAS28/ESR(4)	DAS28/CRP(4)
Remission	<2.6	<2.3
Low disease activity	$2.6 \leq \text{DAS28} < 3.2$	$2.3 \leq \text{DAS28} < 2.7$
Moderate disease activity	$3.2 \leq \text{DAS28} \leq 5.1$	$2.7 \leq \text{DAS28} \leq 4.1$
High disease activity	>5.1	>4.1

³⁾ ACR20、ACR50、ACR70：米国リウマチ学会（ACR）提唱の臨床評価法であり、疼痛関節数、腫脹関節数、及び以下の 5 項目中 3 項目における 20%以上、50%以上又は 70%以上の改善

a 医師による疾患活動性評価（視覚アナログ尺度、以下「VAS」）

b 患者による疾患活動性評価（VAS）

c 患者による疼痛度評価（VAS）

d 患者による身体機能評価（健康状態評価質問票）

e CRP

られており、患者背景及び評価指標等が異なるため直接比較はできないものの、今回の調査において疾患活動性スコアの減少が見られていることから、本剤の有効性に問題はないと判断した。

表 5 疾患活動性スコア (DAS28) の推移

評価時期	DAS28-ESR(4)			DAS28-CRP(4)		
	症例数	測定値*	変化量*	症例数	測定値*	変化量*
開始時	287	4.58±1.47	—	356	3.92±1.43	—
4 週後	230	4.07±1.38	-0.53±1.02	290	3.43±1.28	-0.52±0.98
12 週後	270	3.79±1.33	-0.77±1.19	338	3.12±1.24	-0.79±1.15
24 週後	287	3.65±1.39	-0.93±1.35	356	2.98±1.32	-0.94±1.33

* 平均値±標準偏差を示す。

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、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、本剤の回収、出荷停止等の措置は実施していない。

再審査期間中に機構に報告した外国の措置報告は 3 件、研究報告はなかった。その概要は表 6 のとおりであり、情報入手時点で添付文書改訂の可否等に係る検討を行い、対応は不要とした。

表 6 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"> ① 企業中核データシート (CCDS) に、子宮内で本剤に曝露された乳児への生ワクチン投与は、母親が妊娠中に本剤を最終投与されてから 10 週間後まで推奨されないとの注意喚起が追記され、これに伴い欧州リスク管理計画及び米国等の添付文書が改訂された (平成 27 年 1 月)。 ② スイス、オーストラリア等において、添付文書等の悪性腫瘍の記載内容の改訂と注意喚起のための医療従事者向けレターが発行された (平成 29 年 7 月)。 ③ CCDS に非メラノーマ性皮膚がんに関する注意喚起が追記された (平成 31 年 4 月)。
備考	

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。

以上