

## 再審査報告書

令和 5 年 3 月 3 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	ブリストル・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下記疾患 <u>1. 関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）</u> <u>2. 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎</u>												
承 認 の 用 法 ・ 用 量	<p>&lt;関節リウマチ&gt;          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" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <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>&lt;多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎&gt;  <u>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。</u>  <u>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。</u></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	<u>1a. 平成 22 年 7 月 23 日<sup>※1</sup></u> <u>2. 平成 30 年 2 月 23 日（効能・効果、用法・用量の追加）</u> <u>1b. 令和 2 年 2 月 21 日（関節の構造的損傷の防止の追加）</u>												
再 審 査 期 間	<u>1a. 8 年</u> <u>2. 4 年</u> <u>1b. 2.の残余期間（令和 2 年 2 月 21 日～令和 4 年 2 月 22 日）</u>												
承 認 条 件	<u>医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。※2</u>												
備 考	<sup>※1</sup> 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）」であった。 <sup>※2</sup> 承認事項一部変更承認時（平成 30 年 2 月 23 日）に承認条件が付された。												

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の今回の再審査対象の効能・効果及び用法・用量について、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）。

また、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施され、承認条件は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」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に、有効性に関する検討事項としていた関節の構造的損傷の防止は、関節リウマチ患者を対象とした製造販売後臨床試験が終了し、関節リウマチの一部変更承認申請に係る審査において評価されたため、削除された。また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動等が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 重篤な感染症（結核及び慢性閉塞性肺疾患患者での感染症を含む）</li> <li>● 重篤な過敏症</li> <li>● 間質性肺炎</li> <li>● B型肝炎ウイルスの再活性化</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 悪性腫瘍</li> <li>● 自己免疫疾患の誘発または悪化</li> <li>● 免疫原性</li> <li>● 慢性閉塞性肺疾患の悪化</li> <li>● 脱髄疾患</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 該当なし</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 該当なし</li> </ul>		

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 使用成績調査（皮下注/関節リウマチ）</li> <li>● 特定使用成績調査（点滴静注/関節リウマチ・多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 製造販売後臨床試験（点滴静注/関節リウマチ）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● <u>医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布（点滴静注、皮下注・オートインジェクター）</u></li> <li>● <u>患者及びその家族向け資材（オレンシアによる関節リウマチの治療を受ける方へ、自己注射ガイドブック皮下注・オートインジェクター、オレンシアによる若年性特発性関節炎の治療を受ける方へ）の作成、配布</u></li> <li>● <u>納入前の確実な情報提供</u></li> </ul>

下線部：今回の再審査対象

## 2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 3 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査（多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎（以下、「pJIA」））	
目的	pJIA 患者を対象に使用実態下における副作用発現状況、未知の副作用（特に重篤な副作用）及び安全性・有効性に影響を与えられようとする因子を検討する。
安全性検討事項	重要な特定されたリスク：重篤な感染症、重篤な過敏症、間質性肺炎、B型肝炎ウイルスの再活性化 重要な潜在的リスク：悪性腫瘍、自己免疫疾患の誘発または悪化、脱髄疾患
有効性に関する検討事項	該当なし
調査方法	全例調査方式

表3 特定使用成績調査の概要（続き）

対象患者	登録期間中に本剤を投与された全ての pJIA 患者
実施期間	平成 30 年 4 月から令和 3 年 7 月
目標症例数	80 例
観察期間	52 週間
実施施設数	40 施設
収集症例数	82 例
安全性解析対象症例数	82 例
有効性解析対象症例数	81 例
備考	重要な潜在的リスクのうち、免疫原性及び慢性閉塞性肺疾患の悪化は、本調査の安全性検討事項に設定していない。

### 3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 4～表 6 に示す追加のリスク最小化活動が実施された。

表 4 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布の概要

医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布	
目的	本剤の安全性の包括的な情報に加え、主に感染症の早期検出と適切な診断・治療のための情報を提供する。
安全性検討事項	重篤な感染症、重篤な過敏症、間質性肺炎、B 型肝炎ウイルス再活性化、悪性腫瘍、自己免疫疾患の誘発または悪化、免疫原性、慢性閉塞性肺疾患の悪化、脱髄疾患
具体的な方法	納入時に医薬品情報担当者（MR）等が情報を提供、説明し、資材の活用を依頼する。また、企業ホームページに資材を掲載する。
実施期間	平成 25 年 7 月 11 日より継続中
備考	

表 5 患者及びその家族向け資材の作成、配布の概要

患者向け資材（4 種）の作成、配布	
目的	本剤による副作用の早期発見につながる自覚症状について、患者又はその家族に確実な理解を促す。また、皮下投与製剤については、患者及び介護者に対して、日常生活の中でも自己投与に関する情報を確認できる資材を提供することで、医療従事者による患者指導の内容を自宅でも振り返り可能とし、より確実な本剤の投与を促す。
安全性検討事項	重篤な感染症、重篤な過敏症、間質性肺炎、B 型肝炎ウイルス再活性化、悪性腫瘍、自己免疫疾患の誘発または悪化、慢性閉塞性肺疾患の悪化、脱髄疾患
具体的な方法	納入時に MR 等が提供、説明し、資材の活用を依頼する。また、企業ホームページに資材を掲載する。
実施期間	平成 25 年 7 月 11 日より継続中
備考	資材名：オレンシアによる関節リウマチの治療を受ける方へ、自己注射ガイドブック 2 種、オレンシアによる若年性特発性関節炎の治療を受ける方へ

表 6 納入前の確実な情報提供の概要

納入前の確実な情報提供	
目的	本剤の適正使用を促進し、安全性を確保するため。
安全性検討事項	重篤な感染症、重篤な過敏症、間質性肺炎、B 型肝炎ウイルス再活性化、悪性腫瘍、自己免疫疾患の誘発または悪化、免疫原性、慢性閉塞性肺疾患の悪化、脱髄疾患
具体的な方法	緊急時の対応が十分可能な医療施設において、関節リウマチ又は pJIA の治療に精通した医師に使用されるよう、本剤を初めて使用する医師、医療機関に対して、使用前に適正使用に関する情報提供を確実にを行う。また、既に本剤が納入されている医療機関において、pJIA の治療を目的として本剤が投与される場合に確実な情報提供を実施するために、関連学会の協力のもと実施する教育研修会等で広く情報提供するとともに、本剤が新たな診療科で使用されることとなった場合には事前に連絡するよう徹底し、連絡を受けて適正使用に関する情報提供を確実にを行う。
実施期間	平成 30 年 2 月 9 日より継続中
備考	

## 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. 安全性検討事項

本剤の安全性検討事項のうち、重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクとされた副作用について、特定使用成績調査における副作用発現状況は表 7 のとおりであった。重篤症例は重篤な感染症の 2 例で、その内訳は気管支炎、肺炎（気管支炎と肺炎は同一症例）及び水痘が各 1 件であった。なお、重篤な感染症に関しては、既に添付文書の警告欄等で注意喚起しており、新たな対応は不要と考える。

表 7 特定使用成績調査における副作用発現状況

安全性解析対象症例数	82 例	
	重篤	非重篤
安全性検討事項	発現症例数（発現割合%）	発現症例数（発現割合%）
重要な特定されたリスク	—	—
重篤な感染症（結核及び慢性閉塞性肺疾患患者での感染症を含む）※ <sup>1</sup>	2 (2.4)	—
重篤な過敏症※ <sup>2</sup>	0 (0)	—
間質性肺炎※ <sup>3</sup>	0 (0)	0 (0)
B 型肝炎ウイルスの再活性化※ <sup>4</sup>	0 (0)	0 (0)
重要な潜在的リスク	—	—
悪性腫瘍※ <sup>5</sup>	0 (0)	0 (0)
自己免疫疾患の誘発または悪化※ <sup>6</sup>	0 (0)	1 (1.2)
脱髄疾患※ <sup>7</sup>	0 (0)	0 (0)

MedDRA/J version 24.0

各リスクの定義において、MedDRA を省略し、器官別大分類を SOC、基本語を PT、MedDRA 標準検索式を SMQ と略す。

※<sup>1</sup>：SOC「感染症および寄生虫症」のうち重篤と評価された事象

※<sup>2</sup>：SMQ「過敏症」のうち重篤と評価された事象

※<sup>3</sup>：SMQ「間質性肺疾患」に該当する事象

※<sup>4</sup>：収集された事象のうち、社内医学専門家が該当すると判断した事象

※<sup>5</sup>：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

※<sup>6</sup>：BMS Global 基準を参考に社内医学専門家が該当すると判断した事象

※<sup>7</sup>：SMQ「脱髄」に該当する事象

本調査において、小児（15 歳未満）における副作用発現割合は 17.4%（8/46 例）、成人（15 歳以上）における副作用発現割合は 27.8%（10/36 例）であり、小児で高くなることはなかった。また、患者背景等が異なるため、直接比較は困難なもの、メトトレキサート併用の有無による副作用発現割合（併用あり：19.6%（11/56 例）、併用なし：26.9%（7/26 例））に大きな差は認められなかった。

以上から、安全性検討事項を含めて、本剤の安全性に新たな懸念はなく、現時点では特段の対応は不要と判断した。

### 4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時点の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 47 例 56 件、予測できない（以下、「未知の」）重篤な副作用は 24 例 25 件、未知・非重篤な副作用は 40 例 45 件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時点における未知の副作用のうち、MedDRA 基本語別で総数 2 件以上の副作用の発現状況は表 8 のとおりであった。未知の副作用について、「使用上の注意」の改訂等の対応を検討した結果、いずれも件数が少なく、原疾患、本剤以外の要因、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等で、本剤との関連性が明確な症例の集積が認められていないことから、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 8 「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	59	70	24	25	40	45
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11	11	3	3	8	8
喘息	2	2	0	0	2	2
呼吸困難	5	5	0	0	5	5
皮膚および皮下組織障害	9	9	4	4	5	5
白斑	2	2	0	0	2	2
筋骨格系および結合組織障害	10	10	3	3	7	7
筋骨格硬直	2	2	0	0	2	2
一般・全身障害および投与部位の状態	11	12	1	1	10	11
疼痛	3	3	0	0	3	3
注入部位血管外漏出	3	3	0	0	3	3
臨床検査	7	7	1	1	6	6
C-反応性蛋白増加	2	2	1	1	1	1
傷害、中毒および処置合併症	4	5	3	3	2	2
転倒	2	2	0	0	2	2
骨折	2	2	2	2	0	0

MedDRA/J version 24.1

\*同一症例において基本語が同一となる副作用等が複数回発現した場合の「件数」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。

有効性解析対象症例における、Juvenile Arthritis Disease Activity Score (ESR) (以下、「JADAS (ESR)」) 及び JADAS (CRP)<sup>1)</sup>の結果は表 9、Disease Activity Score (ESR) (以下、「DAS28 (ESR)」) 及び DAS28 (CRP)<sup>2)</sup>の結果は表 10 のとおりであった。承認時までの国内臨床試験における有効性は ACR Pedi 30 達成割合で評価されており、患者背景、評価指標等が異なるため、直接比較は困難なものの、本調査において本剤投与後に JADAS (ESR)、JADAS (CRP)、DAS28 (ESR) 及び DAS28 (CRP) の減少が認められていることから、本剤の有効性に特段の問題は認められないと判断した。

<sup>1)</sup> JADAS (ESR) 及び JADAS (CRP) は、活動性関節数 (27 関節)、医師による全般評価 (視覚アナログ尺度、以下、「VAS」[0-10 cm])、患児又は親による全般評価 (VAS [10 cm]) 及び赤血球沈降速度 (ESR) 又は C 反応性蛋白質 (CRP) から算出するスコア。

<sup>2)</sup> DAS28 (ESR) 及び DAS28 (CRP) は、28 関節の圧痛関節数 (TJC)、腫脹関節数 (SJC)、ESR 又は CRP、及び患児又は親による全般評価 (VAS [0-100 mm]) を用いて、以下の計算式により算出されるスコア。

$$\text{DAS28 (ESR)} = 0.56 \times \sqrt{\text{TJC}} + 0.28 \times \sqrt{\text{SJC}} + 0.7 \times \ln(\text{ESR}) + 0.014 \times (\text{VAS}),$$

$$\text{DAS28 (CRP)} = 0.56 \times \sqrt{\text{TJC}} + 0.28 \times \sqrt{\text{SJC}} + 0.36 \times \ln((\text{CRP}) \times 10 + 1) + 0.014 \times (\text{VAS}) + 0.96$$

表9 JADAS (ESR) 及び JADAS (CRP) 並びにその変化量

評価時期	JADAS (ESR)			JADAS (CRP)		
	症例数	測定値*	変化量*	症例数	測定値*	変化量*
開始時	51	10.2±9.6	—	57	10.3±9.5	—
24 週後	48	5.5±7.2	-4.7±10.0	54	5.6±8.3	-4.7±10.3
52 週後	51	4.9±7.2	-5.3±10.3	57	5.1±8.1	-5.2±10.4

\* 平均値±標準偏差

表10 DAS28 (ESR) 及び DAS28 (CRP) 並びにその変化量

評価時期	DAS (ESR)			DAS (CRP)		
	症例数	測定値*	変化量*	症例数	測定値*	変化量*
開始時	52	3.1±1.7	—	58	2.9±1.4	—
24 週後	48	2.2±1.4	-0.8±1.7	54	2.0±1.2	-0.8±1.5
52 週後	52	2.2±1.5	-0.9±1.8	58	2.0±1.2	-0.9±1.6

\* 平均値±標準偏差

## 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、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

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」）に報告した外国の措置報告は3件であり、研究報告はなかった。その概要は表12のとおりであり、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12 措置報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"> <li>① 企業中核データシートに非メラノーマ性皮膚癌に関する注意喚起が追記された（平成31年4月）。</li> <li>② 米国添付文書（USPI）に皮膚癌に関する注意喚起が追記された（令和2年6月）。</li> <li>③ USPIに子宮内で本剤に曝露された乳児に生ワクチンを投与する際には、臨床的に考慮すべき事項がある旨が追記された（令和3年12月）。</li> </ul>
------	---

## 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。

また、機構は、本剤の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

以上