

## ワーキンググループ検討結果報告書

平成 18 年 4 月 27 日

|   |  |
|---|--|
| 医薬品名  | アバタセプト（米国での販売名：Orencia）  |
| 概要  | 抗リウマチ薬（注射剤）  |
| 対象疾病  | 中等度又は重度の活動性の関節リウマチ   |
| 外国承認状況  | 米国（1つ以上のDMARDs <sup>注1</sup> ）又はTNF <sup>注2</sup> 拮抗薬に十分に反応しない中等度又は重度の活動性の関節リウマチ）<br>（注1：Disease Modifying Antirheumatic Drugs、注2：Tumor Necrosis Factor） |
| <p>[対象疾病について]</p> <p>関節リウマチとは、主に関節滑膜を炎症の主座とし、関節の疼痛、腫脹から、関節の変形および破壊を生じる疾患であり、リウマチ関連疾患（膠原病あるいは自己免疫疾患）の代表的な疾患である。疾患の原因として、免疫異常が関わっているとされるものの原因は解明されていない。関節炎は手指および手首、肘、肩、膝、股、頸椎など全身の関節に及び、関節炎による軟骨・骨破壊の進行の結果、生活の質の低下をもたらす。更に、関節外症状として、呼吸器、循環器、皮膚にも症状が出現することもある。対象となる患者数は70万から100万人といわれ、男女比は1対4、発症年齢は30-50歳代が中心である。関節破壊は発症後1年以内の進行が最も早いという観察結果より、米国リウマチ学会のガイドラインでは、発症3ヶ月以内に抗リウマチ薬を開始し、無効ならばメトトレキサート（MTX）（リウマトレックス）を中心とした強力な抗リウマチ薬の投与が推奨されている。本邦でもMTXが関節リウマチの標準治療薬として位置づけられている。さらに、MTX等に治療抵抗性の場合には生物学的製剤が使用されている。</p> <p>[本剤の医療上の有用性について]</p> <p>最近使用されている生物学的製剤には、抗腫瘍壊死因子-<math>\alpha</math>（tumor necrosis factor-<math>\alpha</math>：TNF-<math>\alpha</math>）作用を有する関節リウマチ治療薬としてインフリキシマブ（レミケード）やエタネルセプト（エンブレル）がある。また、この他に本邦発の生物学的製剤である抗インターロイキン6（IL-6）作用を有するトシリズマブの開発も進んでいる。これらの生物学的製剤は、MTX抵抗性の関節リウマチに対し有効であり、関節破壊の進展阻止、生活の質の改善などに優れた効果を示している。しかし、一方でインフリキシマブの有効性（アメリカリウマチ学会判定基準で20%改善率：ACR20）はおよそ40-60%であり必ずしも全ての患者さんに有効ではなく、治療抵抗性の場合の新たな治療方法が必要とされている。</p> <p>本剤は、細胞傷害性Tリンパ球抗原4免疫グロブリン融合蛋白（CTLA4Ig）ともいわれ、主にT細胞のシグナルを抑制する作用をし、前述の生物学的製剤が、TNF<math>\alpha</math>やIL-6などのサイトカインに作用することとは異なる作用機序を有する薬剤であり、既存の生物学的製剤に治療抵抗性の関節リウマチへの新たな治療方法として期待されている。</p> <p>本剤は、ヒトCTLA4の細胞外ドメインとヒトIgGのFcドメインから構成されており、抗原提示細胞(Antigen-presenting cells: APCs)のCD80やCD86に結合し、CD80やCD86がT細胞上のCD28と結合することを阻害する。通常、T細胞レセプター（T cell receptor: TCR）が抗原提示細胞上の主要組織適合遺伝子複合体（major histocompatibility complex: MHC）に提示された抗原ペプチドを認</p> |  |

識しそこから T 細胞にシグナルが伝わる。さらに、CD80 や CD86 と CD28 を介した共刺激シグナルによる T 細胞の活性化が生じるのだが、本剤により共刺激シグナルを阻害することにより、T 細胞の活性化を抑制するとともに、免疫応答下流の炎症性サイトカイン (TNF- $\alpha$  など) の産生を抑制し、疾患活動性を抑える。

米国の添付文書によると、本剤の有効性を示す主要な臨床試験として Study I から V のプラセボ対照二重盲検比較臨床試験の結果が示されている。特筆すべき事項は Study III (MTX に対し効果不十分であった活動性関節リウマチ患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験) において有効性の主要評価項目である ACR50 は本剤群 12 ヶ月で 48%、プラセボ群 18% と有意差を示すとともに、びらんスコア、関節裂隙狭小化スコア、シャープスコアなどの副次的評価項目では、関節破壊の進行が本剤群においてプラセボ群 (MTX 単剤) と比較し抑制されたことが示された。さらに、Study IV では抗 TNF $\alpha$  治療薬に対し効果不十分であった関節リウマチ患者に対する本剤の有効性が示されている。

一方、安全性については、感染症、悪性腫瘍、投与時反応、過敏性反応などが報告されている。特に本剤と抗 TNF $\alpha$  治療薬の併用に関しては重篤な感染症の発生する可能性があるため併用すべきでなく、薬剤を抗 TNF $\alpha$  治療薬から本剤へ変更する時には感染症に関して十分な監視が必要であるとされている。

#### [検討結果]

本剤の米国における適応疾患は、一つあるいは複数の抗リウマチ薬つまり MTX や抗 TNF $\alpha$  治療薬に対し効果不十分の中等度以上の活動性関節リウマチである。抗 TNF $\alpha$  治療薬に対し効果不十分の活動性関節リウマチに対し、本剤の臨床的な期待は高いものの、一方で安全性に関しては十分な検討が必要であると考えられる。現在、国内で承認申請に向けた治験が進行中であり、その円滑な実施とともに、国内外のデータの厳密な評価を通じた有効性と安全性の確認が必要と考えられ、当面は国内で進行中の治験を見守ることが適当である。