

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	ブリストル・マイヤーズ株式会社	
要望された医薬品	要望番号	II-20
	成分名 (一般名)	アバタセプト (遺伝子組換え)
	販売名	オレンシア点滴静注用 250mg
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎 (既存治療で効果不十分な場合に限る)
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎 体重 75kg 未満の患者には 10mg/kg、75kg 以上の患者には下記の体重別用量*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。(1 回投与量は 1000mg を上限とすること) *75kg 以上 100 kg 以下 : 750mg (3 バイアル) 100 kg 超 : 1000mg (4 バイアル)
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
現在の国内の開発状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 [<input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中] <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない [<input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし] (特記事項等)	
企業としての開発の意思	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (開発が <u>困難</u> とする場合、その <u>特段の理由</u>)	
「医療上の必要性」	1. 適応疾病の重篤性 <input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)	

に係る基準」への該当性
(該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。)

- イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患
- ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患
- エ 上記の基準に該当しない

(上記に分類した根拠)

若年性特発性関節炎 (JIA) は、16 歳未満に発症した原因不明の慢性関節炎を中核症状とする一連の症候群であり、小児に重篤な運動器障害をもたらす疾患である。JIA は発症 6 カ月までの臨床像から全身型、小関節型、リウマトイド因子 (RF) 陽性多関節型、RF 陰性多関節型、付着部炎関連関節炎、乾癬性関節炎、その他関節炎の 7 病型に分類されており、多関節型の関節症状は経過によっては関節の破壊・変形などの重篤な関節障害を残す危険性があり、特に発育途上にある小児に発症するため成長への影響も深刻である。

以上より、適応疾病の重篤性は、判断基準「イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」に該当すると考える。

2. 医療上の有用性

- ア 既存の療法が国内にない
- イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている
- ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考
- エ 上記の基準に該当しない

(上記に分類した根拠)

(1) 日本人における JIA の病型、患者数 (国内外の異同) について

JIA の頻度は、本邦では小児人口 10 万人対 10-15 人であり、欧米の頻度と変わりはない。しかし病型ごとの頻度は、本邦と欧米とでは異なる。全身型関節炎は、本邦では約 20%、欧米では約 10%、関節型関節炎はわが国では多関節型が多く、欧米では少関節型が多い。

(2) 国内で現在使用されている関節型 JIA の治療薬について

JIA は病態の多様性から、治療方針は全身型と関節型に分けて策定される。関節型では第 1 段階の治療では NSAID が用いられ、NSAID 不応例には第 2 段階として MTX のパルス療法が行われ、MTX に治療抵抗性を示す場合には生物学的製剤 (TNF 阻害薬・IL-6 阻害薬) が適用される。

(3) 要望医薬品の有用性について

関節型 JIA に対する治療法として、MTX や TNF 阻害薬、IL-6 阻害薬などの生物学的製剤の導入により、関節予後は改善してきているが、それ

らの治療になお抵抗性の症例や副作用などにより治療継続が困難な症例も存在する。また、患者が小児であることから、治療薬の投与方法は治療継続性を考慮する上で重要な事項である。

要望医薬品アバタセプトは、これまでの炎症性サイトカインを標的とした生物学的製剤とは異なり、免疫の上流に位置する T 細胞を標的とした薬剤である。T 細胞表面の CD80/86 と高い結合力を有する CTLA4 の細胞外領域を含む可溶性融合蛋白であり、CD80/86 と強く結合することで共刺激シグナルを選択的に阻害し、T 細胞活性化を抑制する。この新規の作用機序により、既存の治療で効果を認めなかった症例にも有効性を発揮することが期待される。

アバタセプトは海外において、多関節に活動性を有する JIA の効能・効果を取得しており、米国においては第一選択薬、英国、独国、仏国、加国、豪国においては DMARD 不応例への第二選択薬として承認されている。また、米国 ACR のガイドラインにおいては、TNF 阻害薬の治療を受けた多関節型 JIA 患者に対し、中等度以上の疾患活動性を有する場合、または予後不良で低疾患活動性を有する場合の治療薬として推奨されている。なお、少なくとも 1 つの抗リウマチ薬 (TNF 阻害薬を含む) に不応または不耐容であった活動性の JIA 患者 190 名を対象に、欧米で実施された多施設二重盲検ランダム化比較試験 (最初の 4 カ月のオープン期間にアバタセプト 10mg/kg を投与し、オープン期間終了時に ACR Pedi30 を達成した患者をアバタセプト群とプラセボ群にランダム割り付けし、6 カ月間投与した臨床試験) の結果が Lancet 372(9636)383-391,2008 に報告されている。オープン期間での ACR Pedi30、50、70 改善率は、それぞれ 65%、50%、28%であり、6 カ月間のランダム化試験期間における再燃率は、アバタセプト群 20%、プラセボ群 53%であり、アバタセプト群が有意に低値であった。オープン期間での副作用は 70%に認められたが、そのほとんどは上気道炎などの感染症や胃腸症状などであり、重篤な有害事象が 6 名に発現したが、そのうち 3 名は JIA そのものに関連した症状であった。二重盲検期間中のアバタセプト群の有害事象は 62%に認められたが、プラセボ群 55%と有意差は認められず重篤な副作用も認めなかった。以上の結果より、活動性の JIA に対してアバタセプトは有効で、忍容性も良好であることが示唆された。

また、アバタセプトは成人の関節リウマチの治療薬として、2005 年 12 月に米国にて承認され、現時点では世界 50 カ国以上で承認・発売されている。本邦においても 2010 年 7 月に承認、9 月に発売され、2011 年 7 月現在、全例調査の登録数は 4500 名に到達しており、日本人の関節リウマチ患者における実地臨床下での使用が進んでいる。

さらに投与方法に関して、現在、本邦で利用可能な生物学的製剤は 1 ヶ月に複数回の皮下注射 (自己注射を含む) が必要な製剤 (アダリムマブ

	<p>及びエタネルセプト)又は、毎月、約1時間の点滴静注が必要な製剤(アクテムラ)のいずれかとなる。これらの治療薬に対して、アバタセプトは30分間の点滴静注を月1回と投与回数が最も少なく、点滴時間も短い製剤であり、投与方法の観点からも、小児の治療薬として有用と考えられる。</p> <p>(4) 医療上の有用性の判断基準への該当性について 以上より、要望医薬品アバタセプトは、医療上の有用性の判断基準「ウ欧米において標準的医療に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる」に該当すると考える。</p>
備考	本品目については小野薬品工業株式会社との共同開発である。

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等6か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州																																				
	[欧米等6か国での承認内容]																																				
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="408 1265 504 1301"></th> <th colspan="2" data-bbox="504 1265 1372 1301">欧米各国での承認内容(要望内容に関連する箇所を下線)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="408 1301 504 1496" rowspan="4">米国</td> <td data-bbox="504 1301 762 1352">販売名(企業名)</td> <td data-bbox="762 1301 1372 1352"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 1352 762 1404">効能・効果</td> <td data-bbox="762 1352 1372 1404"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 1404 762 1456">用法・用量</td> <td data-bbox="762 1404 1372 1456"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 1456 762 1496">備考</td> <td data-bbox="762 1456 1372 1496"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="408 1496 504 1691" rowspan="4">英国</td> <td data-bbox="504 1496 762 1547">販売名(企業名)</td> <td data-bbox="762 1496 1372 1547"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 1547 762 1599">効能・効果</td> <td data-bbox="762 1547 1372 1599"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 1599 762 1650">用法・用量</td> <td data-bbox="762 1599 1372 1650"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 1650 762 1691">備考</td> <td data-bbox="762 1650 1372 1691"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="408 1691 504 1886" rowspan="4">独国</td> <td data-bbox="504 1691 762 1742">販売名(企業名)</td> <td data-bbox="762 1691 1372 1742"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 1742 762 1794">効能・効果</td> <td data-bbox="762 1742 1372 1794"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 1794 762 1845">用法・用量</td> <td data-bbox="762 1794 1372 1845"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 1845 762 1886">備考</td> <td data-bbox="762 1845 1372 1886"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="408 1886 504 2027" rowspan="3">仏国</td> <td data-bbox="504 1886 762 1937">販売名(企業名)</td> <td data-bbox="762 1886 1372 1937"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 1937 762 1989">効能・効果</td> <td data-bbox="762 1937 1372 1989"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 1989 762 2027">用法・用量</td> <td data-bbox="762 1989 1372 2027"></td> </tr> </tbody> </table>		欧米各国での承認内容(要望内容に関連する箇所を下線)		米国	販売名(企業名)		効能・効果		用法・用量		備考		英国	販売名(企業名)		効能・効果		用法・用量		備考		独国	販売名(企業名)		効能・効果		用法・用量		備考		仏国	販売名(企業名)		効能・効果		用法・用量	
	欧米各国での承認内容(要望内容に関連する箇所を下線)																																				
米国	販売名(企業名)																																				
	効能・効果																																				
	用法・用量																																				
	備考																																				
英国	販売名(企業名)																																				
	効能・効果																																				
	用法・用量																																				
	備考																																				
独国	販売名(企業名)																																				
	効能・効果																																				
	用法・用量																																				
	備考																																				
仏国	販売名(企業名)																																				
	効能・効果																																				
	用法・用量																																				

		備考	
	加国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	

欧米等6か国での標準的使用状況
 （欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。）

米国 英国 独国 仏国 加国 豪州

〔欧米等6か国での標準的使用内容〕

	欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）	
米国	ガイドライ ン名	
	効能・効果 （または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所）	
	用法・用量 （または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所）	
	ガイドライン の根拠論文	
	備考	
英国	ガイドライ ン名	
	効能・効果 （または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所）	
	用法・用量 （または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所）	
	ガイドライン の根拠論文	
	備考	
独国	ガイドライ ン名	
	効能・効果 （または効能・	

		効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	豪州	ガイドライン名	
効能・効果 (または効能・効果に関連			

	のある記載箇所)	
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
	ガイドラインの根拠論文	
	備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法(検索式や検索時期等)、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

1)

<海外における臨床試験等>

1)

<日本における臨床試験等>

1)

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1)

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1)

<日本における教科書等>

1)

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1)

<日本におけるガイドライン等>

1)

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

1)

(6) 上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

1) 要望効能・効果「多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎（既存治療で効果不十分な場合に限る）」は以下の点から適切と考える。

- 海外で実施された小児及び若年者の活動性多関節型若年性突発性関節炎患者を対象とした多施設共同二重盲検ランダム化比較試験 IM101-033 で、本剤の有用性が確認されている。
- 米国および欧州における承認効能・効果は下表に示すように「多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎」に対するものである。

米 国	欧 州
<u>ORENCIA は、6 歳以上の中等度から重度の多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者における、疾病の徴候及び症状の緩和を適応とする。ORENCIA は単独投与又はメトトレキサート（MTX）と併用投与が可能である。</u>	<u>ORENCIA とメトトレキサートの併用は、少なくとも 1 剤の TNF 阻害薬を含む他の疾患修飾性抗リウマチ薬(DMARDs)で効果不十分な 6 歳以上の小児患者の中等度から重度の多関節若年性特発性関節炎（JIA）の治療を適応とする。ORENCIA は 6 歳未満の小児における試験を行っていない。</u>

- 本邦で既に承認されている類薬エタネルセプト、アダリムマブの効能・効果は「既存治療で効果不十分な多関節型に活動性を有する若年性特発性関節炎」であり、アバタセプトの作用機序において同様の効果が期待できること。

<要望用法・用量について>

1) 要望用法・用量「体重 75kg 未満の患者には 10mg/kg、75kg 以上の患者には成人の体重別用量を 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。（1 回投与量は 1000mg を上限とすること）」は以下の点から適切と考える。

- 海外で実施された小児及び若年者の活動性多関節型若年性突発性関節炎患者を対象とした多施設共同二重盲検ランダム化比較試験 IM101-033 の結果、本用法・用量にて欧米で承認されている。
- 本邦の成人関節リウマチに対する承認用法・用量は、10mg/kg を目安にした体重別固定用量を 1 回の投与量とし、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、となっている。これは欧米での承認用法・用量と同一である。JIA においても海外と同様の用法・用量で本剤の有用性

が期待できる。

<臨床的位置づけについて>

- 1) アバタセプトは、免疫の上流に位置する T 細胞を標的とした T 細胞選択的共刺激調整剤であり、T 細胞表面の CD80/86 と強く結合することで共刺激シグナルを選択的に阻害し T 細胞活性化を抑制するという、既存の生物学的製剤とは異なる新規の作用機序を有している。海外臨床試験 IM101-033 は、TNF 阻害薬を含む疾患修飾抗リウマチ薬 (DMARD) の少なくとも 1 剤に効果が不十分か耐性を示した JIA 患者を対象に実施され、本剤の有用性が認められている。よって、既存の生物学的製剤で効果を認めなかった症例にも有効性を発揮することが期待される。また、本剤の効能・効果は既承認の類薬エタネルセプト、アダリムマブと同じ「既存治療で効果不十分な多関節型に活動性を有する若年性特発性関節炎」を予定している。よって既存治療で効果不十分な多関節型の JIA 対して類薬と同じ位置付けで使用されるものと考えられる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

下記に述べる点から、日本人 JIA を対象とした臨床試験を実施することなく、海外臨床試験成績を基に JIA 適応の承認取得は可能と考えている。

- 多関節に活動性を有する JIA に対して海外で実施された多施設共同二重盲検ランダム化比較試験 IM101-033 において、本剤の有効性及び安全性が認められ、その結果、欧米で承認を取得している。
- 成人関節リウマチ (RA) 患者における日本人と外国人の薬物動態は類似していた。有効性に関しては、海外第 2 相試験を対象試験として日本人 RA 患者におけるブリッジング試験を実施した結果、主要評価項目である 6 ヶ月後の ACR20% 改善率における用量反応関係は両試験間でおおむね類似しており、その他複数の副次評価項目でも両試験における用量反応性の類似は一貫して認められた。また安全性に関しては、両試験におけるアバタセプトの有害事象発現状況に大きな違いはなく、両試験で認められた有害事象の発現状況はおおむね同様であった。以上のことから、海外臨床試験成績を日本人に外挿し臨床データパッケージとし本邦で製造販売承認申請を行い、2010 年 7 月に承認された。多関節に活動性を有する JIA は、16 歳以下の小児に発症する慢性の関節炎であり、成人 RA と病態が類似しており、海外で承認されている用法・用量は成人 RA と同じであるため、海外の臨床試験成績を日本人患者に外挿することは可能と考える。従って、多関節に活動性を有する JIA においても海外と同じ用法・用量で日本人と外国人で同様の有効性と安全性を示すことが期待される。

5. 備考

<その他>

- 1) 本品目については小野薬品工業株式会社との共同開発である。

6. 参考文献一覽

1)