

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名 ; 日本小児リウマチ学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ;) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ;)	
優先順位	第2位 (全4 要望中)	
要望する 医薬品	成分名 (一般名)	アバタセプト
	販売名	オレンシア点滴静注用 250mg
	会社名	ブリストル・マイヤーズ株式会社
	国内関連学会	なし
	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 (要望する効能・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 (要望する用法・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 k g 以下 : 750m g (3 バイアル) 100 k g 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)

<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 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</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米等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</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米等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えられる</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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</p>
---	---

	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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>
--	---

	<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	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>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。)</p>	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州																					
	<p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p>																					
	<p>欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</p>																					
	<p>米国</p>	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="513 1111 762 1211">販売名 (企業名)</td> <td colspan="2" data-bbox="762 1111 1372 1211"> ORENCIA (abatacept) Lyophilized Powder for Intravenous Infusion (Bristol-Myers Squibb Company) </td> </tr> <tr> <td data-bbox="513 1211 762 1659">効能・効果</td> <td colspan="2" data-bbox="762 1211 1372 1659"> 成人関節リウマチ ORENCIA は、中等度から重度の成人活動性関節リウマチ患者における、疾病の徴候及び症状の緩和、著明な臨床効果の誘導、構造的損傷の防止、並びに身体機能の改善を適応とする。 ORENCIA は単独投与又は TNF 阻害薬以外の疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARDs) と併用投与が可能である。 <u>多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎</u> ORENCIA は、<u>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</u>における、<u>疾病の徴候及び症状の緩和を適応とする。</u> 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。 </td> </tr> <tr> <td data-bbox="513 1659 762 2022">用法・用量</td> <td colspan="2" data-bbox="762 1659 1372 2022"> 成人関節リウマチ ORENCIA は、下表に示す用量で 30 分かけて点滴静注する。ORENCIA は、初回投与後、2 週間及び 4 週後に投与し、その後は 4 週間ごとに投与する。 <u>ORENCIA の用量</u> <table border="1" data-bbox="774 1854 1257 2022"> <thead> <tr> <th>患者の体重</th> <th>用量</th> <th>バイアル数^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>< 60 kg</td> <td>500 mg</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>60~100 kg</td> <td>750 mg</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>> 100 kg</td> <td>1 g</td> <td>4</td> </tr> </tbody> </table> </td> </tr> </table>	販売名 (企業名)	ORENCIA (abatacept) Lyophilized Powder for Intravenous Infusion (Bristol-Myers Squibb Company)		効能・効果	成人関節リウマチ ORENCIA は、中等度から重度の成人活動性関節リウマチ患者における、疾病の徴候及び症状の緩和、著明な臨床効果の誘導、構造的損傷の防止、並びに身体機能の改善を適応とする。 ORENCIA は単独投与又は TNF 阻害薬以外の疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARDs) と併用投与が可能である。 <u>多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎</u> ORENCIA は、 <u>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</u> における、 <u>疾病の徴候及び症状の緩和を適応とする。</u> 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。		用法・用量	成人関節リウマチ ORENCIA は、下表に示す用量で 30 分かけて点滴静注する。ORENCIA は、初回投与後、2 週間及び 4 週後に投与し、その後は 4 週間ごとに投与する。 <u>ORENCIA の用量</u> <table border="1" data-bbox="774 1854 1257 2022"> <thead> <tr> <th>患者の体重</th> <th>用量</th> <th>バイアル数^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>< 60 kg</td> <td>500 mg</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>60~100 kg</td> <td>750 mg</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>> 100 kg</td> <td>1 g</td> <td>4</td> </tr> </tbody> </table>		患者の体重	用量	バイアル数 ^a	< 60 kg	500 mg	2	60~100 kg	750 mg	3	> 100 kg	1 g
販売名 (企業名)	ORENCIA (abatacept) Lyophilized Powder for Intravenous Infusion (Bristol-Myers Squibb Company)																					
効能・効果	成人関節リウマチ ORENCIA は、中等度から重度の成人活動性関節リウマチ患者における、疾病の徴候及び症状の緩和、著明な臨床効果の誘導、構造的損傷の防止、並びに身体機能の改善を適応とする。 ORENCIA は単独投与又は TNF 阻害薬以外の疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARDs) と併用投与が可能である。 <u>多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎</u> ORENCIA は、 <u>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</u> における、 <u>疾病の徴候及び症状の緩和を適応とする。</u> 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。																					
用法・用量	成人関節リウマチ ORENCIA は、下表に示す用量で 30 分かけて点滴静注する。ORENCIA は、初回投与後、2 週間及び 4 週後に投与し、その後は 4 週間ごとに投与する。 <u>ORENCIA の用量</u> <table border="1" data-bbox="774 1854 1257 2022"> <thead> <tr> <th>患者の体重</th> <th>用量</th> <th>バイアル数^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>< 60 kg</td> <td>500 mg</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>60~100 kg</td> <td>750 mg</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>> 100 kg</td> <td>1 g</td> <td>4</td> </tr> </tbody> </table>		患者の体重	用量	バイアル数 ^a	< 60 kg	500 mg	2	60~100 kg	750 mg	3	> 100 kg	1 g	4								
患者の体重	用量	バイアル数 ^a																				
< 60 kg	500 mg	2																				
60~100 kg	750 mg	3																				
> 100 kg	1 g	4																				

		<p>a) 1 バイアルあたりアバタセプト 250 mg が充填されている。</p> <p><u>多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎 6～17 歳の多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎の患者の推奨用量は、体重に応じて設定する。75 kg 未満の場合は 1 kg あたり 10 mg の用量を投与すること。75 kg 以上の場合は成人関節リウマチの投与量に従って投与すること。ただし、1000 mg は超えないこと。</u></p> <p><u>ORENCIA は、30 分間の点滴静注する。初回投与後、2 週後及び 4 週後に投与し、その後は 4 週間ごとに投与する。バイアル内に残った未使用分は直ちに廃棄すること。</u></p>												
	備考	バイアル中の ORENCIA 粉末は、本剤に添付されているシリコーン油を塗布していないディスポーザブルシリンジを用いて溶解、希釈する。												
英国	販売名（企業名）	ORENCIA 250 mg powder for concentrate for solution for infusion (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG)												
	効能・効果	<p>関節リウマチ</p> <p>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)で効果不十分な中等度から重度の成人活動性関節リウマチの治療を適応とする。アバタセプトとメトトレキサートの併用療法によって構造的損傷が防止され、身体機能が改善することが確認されている。</p> <p><u>多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎 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></p>												
	用法・用量	<p>関節リウマチの診断及び治療の経験のある専門医師が治療の開始及び管理をすること。</p> <p>アバタセプトによる治療開始後 6 ヶ月以内に症状改善が見られない場合は、治療継続を再検討すること。</p> <p>成人</p> <p>下表に示す用量で 30 分間点滴静注する。</p> <p>ORENCIA は、初回投与後、2 週後及び 4 週後に投与し、その後は 4 週間ごとに投与する。</p> <p>表： ORENCIA の用量^a</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>患者の体重</th> <th>用量</th> <th>バイアル数^b</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>< 60 kg</td> <td>500 mg</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>60～100 kg</td> <td>750 mg</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>> 100 kg</td> <td>1,000 mg</td> <td>4</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) 約 10 mg/kg</p> <p>b) 1 バイアルあたりアバタセプト 250 mg が充填されている。</p> <p>他の DMARDs、副腎皮質ステロイド、サリチル酸塩、非ステロイド抗炎症薬 (NSAIDs)、又は鎮痛薬と併用する場合は、用量調節の必要はない。</p>	患者の体重	用量	バイアル数 ^b	< 60 kg	500 mg	2	60～100 kg	750 mg	3	> 100 kg	1,000 mg	4
患者の体重	用量	バイアル数 ^b												
< 60 kg	500 mg	2												
60～100 kg	750 mg	3												
> 100 kg	1,000 mg	4												

		<p>高齢患者 用量調節は不要である。</p> <p>小児患者 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 6 歳から 17 歳の若年性特発性関節炎の患者の ORENCIA の推奨用量は 10mg/kg であり、投与毎に患者の体重に基づき計算すること。体重 75kg 以上の小児患者には、成人患者の用量に基づき投与することとし、1 回の投与量が最大 1000mg を超えないこと。ORENCIA は 30 分かけて点滴静注する。ORENCIA は、初回投与後、2 週後及び 4 週後に投与し、その後は 4 週間ごとに投与する。6 歳未満の小児患者における ORENCIA の安全性と有効性は確立されていないため、6 歳未満の小児患者への ORENCIA の投与は推奨しない。</p>
	備考	バイアル中の ORENICA 粉末は、本剤に添付されているシリコーン油を塗布していないディスポーザブルシリンジを用いて溶解、希釈する。
独国	販売名 (企業名)	ORENCIA 250 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. (BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & CO. KGAA)
	効能・効果	英国と同じ
	用法・用量	英国と同じ
	備考	各バイアル中の ORENICA 粉末は、添付のシリコーン油を塗布していないディスポーザブルシリンジ及び 18~21 ゲージの注射針を用いて 10mL の注射用水 (USP) で溶解すること。溶解後、25mg/mL に希釈すること。
仏国	販売名 (企業名)	ORENCIA 250 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion. (BRISTOL-MYERS SQUIBB SARL)
	効能・効果	英国と同じ
	用法・用量	英国と同じ
	備考	バイアル中の ORENICA 粉末は、本剤に添付されているシリコーン油を塗布していないディスポーザブルシリンジを用いて溶解、希釈する。
加国	販売名 (企業名)	ORENCIA(abatacept)Intravenous Injection250 mg / 15 mL vial (Bristol-Myers Squibb Company)
	効能・効果	<p>成人関節リウマチ</p> <p>ORENCIA は、1 剤以上の DMARDs あるいは TNF 阻害薬、またはその両方に効果不十分な中等度から重度の成人活動性関節リウマチ患者における、疾病の徴候及び症状の緩和、臨床効果の誘導、構造的損傷の防止、並びに身体機能の改善を適応とする。ORENCIA は単独投与又は TNF 阻害薬以外の疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARDs) と併用投与が可能である。</p> <p>多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎、若年性関節リウマチ</p> <p>ORENCIA は、1 剤以上の MTX のような</p>

		<p><u>DMARDs に効果不十分な 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、若年性関節リウマチの小児患者における、疾病の徴候及び症状の緩和を適応とする。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></p>												
	用法・用量	<p>成人関節リウマチ</p> <p>ORENCIA は、下表に示す用量で 30 分かけて点滴静注する。ORENCIA は、初回投与後、2 週後及び 4 週後に投与し、その後は 4 週間ごとに投与する。</p> <p>ORENCIA の用量</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>患者の体重</th> <th>用量</th> <th>バイアル数^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>< 60 kg</td> <td>500 mg</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>60~100 kg</td> <td>750 mg</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>> 100 kg</td> <td>1 g</td> <td>4</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) 1 バイアルあたりアバタセプト 250 mg が充填されている。</p> <p>ORENCIA は単独投与又は DMARDs と併用投与が可能である。</p> <p><u>多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎、若年性関節リウマチ</u></p> <p><u>多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎、若年性関節リウマチの小児と青年期の患者の用量は、体重に応じて設定する。6~17 歳の 75 kg 未満の患者には 1 kg あたり 10 mg の用量を投与すること。75 kg 以上の場合は成人関節リウマチの投与量に従って投与すること。ただし、1000 mg は超えないこと。</u></p> <p><u>ORENCIA は、30 分間の点滴静注する。初回投与後、2 週後及び 4 週後に投与し、その後は 4 週間ごとに投与する。バイアル内に残った未使用分は直ちに廃棄すること。</u></p>	患者の体重	用量	バイアル数 ^a	< 60 kg	500 mg	2	60~100 kg	750 mg	3	> 100 kg	1 g	4
患者の体重	用量	バイアル数 ^a												
< 60 kg	500 mg	2												
60~100 kg	750 mg	3												
> 100 kg	1 g	4												
	備考	<p>バイアル中の ORENCIA 粉末は、本剤に添付されているシリコーン油を塗布していないディスプレイザブルシリンジを用いて溶解、希釈する。</p>												
豪国	販売名（企業名）	<p>ORENCIA® (abatacept)(LYOPHILIZED POWDER FOR IV INFUSION) (Bristol-Myers Squibb Australia Pty Ltd)</p>												
	効能・効果	<p>関節リウマチ</p> <p>ORENCIA とメトトレキサートの併用は、メトトレキサートや TNF 阻害薬のような他の疾患修飾性抗リウマチ薬(DMARDs)に効果不十分で不耐容な中等度から重度の成人活動性関節リウマチの治療を適応とする。ORENCIA とメトトレキサートの併用療法によって構造的損傷が防止され、身体機能が改善することが確認されている。ORENCIA とメトトレキサートの併用は、メトトレキサートの前治療を受けていない重度で活動性の進行性成人関節リウマチに適用される。</p> <p><u>多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎</u></p> <p><u>ORENCIA とメトトレキサートの併用は、1 剤以上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</u></p>												

			<p>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 は単独投与又はメトトレキサートと併用投与が可能である。ORENCIA は 6 歳未満の小児における試験を行っていない。ORENCIA は他の生物製剤（TNF 阻害薬、rituximab、anakinra 等）と併用しないこと。</p>												
		<p>用法・用量</p>	<p>成人関節リウマチに、ORENCIA は、下表に示す用量で 30 分かけて点滴静注する。ORENCIA は、初回投与後、2 週後及び 4 週後に投与し、その後は 4 週間ごとに投与する。メトトレキサート、非生物学的 DMARDs、コルチコステロイド、サリチル酸塩、非ステロイド系抗炎症薬（NSAIDs）、鎮痛薬は ORENCIA による治療中に投与してもよい。</p> <p>ORENCIA の用量</p> <table border="1" data-bbox="775 703 1257 869"> <thead> <tr> <th>患者の体重</th> <th>用量</th> <th>バイアル数^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>< 60 kg</td> <td>500 mg</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>60～100 kg</td> <td>750 mg</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>> 100 kg</td> <td>1 g</td> <td>4</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) 1 バイアルあたりアバタセプト 250 mg が充填されている。</p> <p><u>体重 75kg 未満の 6 歳から 17 歳の若年性特発性関節炎の患者の ORENCIA の推奨用量は 10mg/kg であり、投与毎に患者の体重に基づき計算すること。体重 75kg 以上の小児患者には、成人患者の用量に基づき投与することとし、1 回の投与量が最大 1000mg を超えないこと。ORENCIA は 30 分かけて点滴静注する。ORENCIA は、初回投与後、2 週後及び 4 週後に投与し、その後は 4 週間ごとに投与する。バイアル内に残った未使用分は直ちに廃棄すること。</u></p>	患者の体重	用量	バイアル数 ^a	< 60 kg	500 mg	2	60～100 kg	750 mg	3	> 100 kg	1 g	4
患者の体重	用量	バイアル数 ^a													
< 60 kg	500 mg	2													
60～100 kg	750 mg	3													
> 100 kg	1 g	4													
		<p>備考</p>	<p>バイアル中の ORENCIA 粉末は、本剤に添付されているシリコーン油を塗布していないディスプレイブルシリンジを用いて溶解、希釈する。</p>												
<p>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。)</p>	<p><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</p> <p>[欧米等 6 か国での標準的使用内容]</p> <table border="1" data-bbox="406 1559 1380 2022"> <thead> <tr> <th colspan="2">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）</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">米国</td> <td>ガイドライ ン名</td> </tr> <tr> <td>効能・効果 (または効能・ 効果に関連のある記載箇所)</td> </tr> <tr> <td>用法・用量 (または用法・ 用量に関連のある記載箇所)</td> </tr> <tr> <td>ガイドライン</td> </tr> </tbody> </table>			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					
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) 文献の検索は米国国立医学図書館の Medline data base を対象に、下記の検索式を用いて行った。検索期間は 1946 年～2011 年とし、無作為化比較試験に関する公表論文を調査した。

検索式 1 : “abatacept” AND ”Arthritis, Juvenile Rheumatoid” (33 件)

検索式 2 : 検索式 1 AND “Limits:Randomized Controlled Trial” (3 件)

<海外における臨床試験等>

1) 上記検索結果より、以下の文献が抽出された。

- ① Ruperto N. et al. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial. *Lancet*. 372(9636): 383-91, 2008

<要約>少なくとも 1 回の疾患修飾性抗リウマチ薬(エタネルセプト、インフリキシマブ、アダリムマブなどの生物学的製剤を含む)による治療に効果不十分または不耐容であった活動性の若年性特発性関節炎(少なくとも 5 カ所の活動性の関節がある)の既往を有する 6~17 歳の患者 190 名を対象にした二重盲検ランダム化比較対象治療中止試験を実施した。登録された全患者に 4 ヶ月(1~113 日)の非盲検導入期間中アバタセプト 10mg/kg を静脈内投与した(最大投与量 1,000mg)。メトトレキサートを除く全ての疾患修飾性抗リウマチ薬は投与を中止し、試験期間中の投与を禁止した。この導入期間を完了し、アバタセプトが奏効した患者をアバタセプト 10mg/kg 投与群(28 日間隔で 6 ヶ月間または関節炎の再燃時までの期間)またはプラセボ投与群の 2 群に無作為に割付けた。主要評価項目は若年性特発性関節炎の再燃までの期間とした。結果、登録患者 190 名のうち 90%が非盲検導入期間を完了した。完了した 170 名中 47 名では ACR Pedi 30 を満たさず除外となった。ACR Pedi 30 を満たした患者をアバタセプト 10mg/kg 群に 60 名、プラセボ群 62 名の二群に無作為に割付けた。関節炎の再燃までの期間の中央値はプラセボ群で 6 ヶ月であった。アバタセプト群では再燃までの期間の中央値は得られていない(p=0.0002;ログランク検定、図 4)。関節炎の再燃は二重盲検期間中にプラセボ群の 62 名中 33 名(53%)に発現した。これに対してアバタセプト群では 60 名中 12 名のみであった(0.0003)。導入期間中に重篤な有害事象が 6 名に発現した。3 名は原疾患の若年性特発性関節炎に関連した重篤な有害事象であった(再燃 2 名、関節症 1 名)。また、水痘、卵巣嚢胞、急性リンパ性白血病が各 1 件であった。その他 133 名(70%)で有害事象が報告され、頭痛 25 名(13%)、悪心 19 名(10%)、咳嗽 17 名(9%)、上気道感染 14 名(7%)、発熱 12 名(6%)であった。8 名(4%)に急速注入に関する有害事象が発現したが 1 名を除くすべての患者の重症度は軽度であり、重篤な患者はいなかつ

た。急速注入に関する有害事象の多くが各患者に1回発現し、再発は無く、4名は頭痛、2名は浮動性めまいを有した。二重盲検期間中にアバタセプト群では重篤な有害事象は認められなかった。プラセボ群では2名(3件)の重篤な有害事象が発現した(治験薬との関連がないと判定された血腫1名、関連があるかもしれないと判定された水痘および脳炎の1名)。有害事象の発現頻度はアバタセプト群とプラセボ群で差はなかった。結論として、非盲検期間の治療に奏効した活動性の若年性特発性関節炎の患者に対してアバタセプトによる治療が改善をもたらし、忍容性は良好であった。アバタセプトが使用可能になることにより、臨床現場ではメトトレキサート抵抗性患者に対する代替療法が追加される。さらに本データからアバタセプトが抗TNF剤による前治療が無効であった患者においても有効であることが示された。

注) ACR Pedi 30 : American College of Rheumatology Pediatric 30 の略であり、米国リウマチ学会の小児基準を30%改善していることを表しており、世界的に用いられているJIA治療の改善評価基準。個々の患者において、以下の6項目のうち、3項目以上で30%以上の改善が認められた場合にACR Pedi 30%以上の改善ありと判定される。同様に50%以上、70%以上の改善をACR50%改善、ACR70%改善とする。

(1) 医師による全般評価 (2) 患児および親による全般評価 (3) 機能的な能力評価
(4) 活動性関節数 (5) 運動制限関節数 (6) ESR(赤血球沈降速度)
(Arthritis Rheum. 40(7): 1202-9, 1997)

② Ruperto N. et al. Long-term safety and efficacy of abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 62(6): 1792-802, 2010

<要約> 6~17歳のJIA患者190名を対象とした二重盲検ランダム化比較試験の長期非盲検継続試験(LTE)の結果を報告する。小児はメトトレキサートと併用または非併用で4週毎のアバタセプト10mg/kg 静注投与を受けた。有効性に関する結果は非盲検LTE相に移行した患者153名のデータに基づき、 ≥ 21 ヵ月(589日)の治療を反映している。安全性に関する結果は2008年5月7日現在に入手可能であった全ての非盲検データを含む。結果、二重盲検期と非盲検LTE期の両方で継続的にアバタセプト投与を受けた患者のうち、589日目にデータが利用可能であったのは51名であった。その内90%(n=46)がACR Pedi 30、88%(n=45)がACR Pedi 50、75%(n=38)がACR Pedi 70、57%(n=29)がACR Pedi 90、39%(n=20)がACR Pedi 100による奏効を達成した。

また、二重盲検期にプラセボ投与群にランダム化され、その後非盲検LTE期でアバタセプト投与を受けた患者はアバタセプト投与を継続して受けた患者と同様の臨床反応を達成した。589日までにこれらの患者47名の87%(n=41)がACR Pedi30、83%(n=39)がACR Pedi 50、75%(n=35)がACR Pedi 70、40%(n=19)がACR Pedi 90、

19%(n=9)が ACR Pedi 100 の奏効を示した。アバタセプト再導入後、非盲検 LTE 期中に奏効率は上昇した。4 ヶ月の非盲検導入期に ACR Pedi 30 のを満たさなかった患者においてアバタセプト長期暴露により疾患管理の臨床的に有意な改善が示された。589 日までにこれらの患者 22 名のうち 73%(n=16)、64%(n=14)、46%(n=10)、18%(n=4)、5%(n=1)がそれぞれ ACR Pedi 30、50、70、90、100 の奏効が認められた。非盲検期中に、鼻咽頭炎 (n=27)、上気道感染症 (n=25)、嘔吐 (n=23)、および発熱 (n=22) といった有害事象が発現した。重篤な有害事象は 23 名確認され、関節炎再燃 (n=6)、関節痛 (n=2)、足の変形 (n=2)、発熱 (n=2)、嘔吐 (n=2) であった。5 名の患者で急性注入反応をきたし、内訳は眩暈 (n=4)、悪心 (n=3)、嘔吐 (n=2)、頭痛 (n=2)、注入関連反応 (n=2)、過敏症 (n=2)、鼻炎 (n=2) であった。非盲検 LTE1 期に 6 名の重症感染症が発現した(Dengue 熱、丹毒、胃腸炎、帯状疱疹、細菌性髄膜炎、腎盂腎炎が各 1 名)。また、良性腫瘍が 4 名報告された(皮膚乳頭腫 3 名、乳腺線維腺腫 1 名)。悪性腫瘍の報告はなかった。アバタセプトは最初の 4 ヶ月の非盲検導入期において ACR Pedi 30 による奏効を達成しなかった患者を含む JIA 患者に臨床的に有意で持続的な効果をもたらした。

- ③ Ruperto N. et al. Abatacept improves Health-Related Quality of Life, Pain, Sleep Quality, and Daily Participation in Subjects With Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Care & Research*. 62(11): 1542-1551. 2010.

<要約>この報告では、上記の Nicolino Ruperto らの報告の小児/青年における健康関連 QOL (HRQOL) について評価している。

試験登録時、患者は主に女性 (72.1%) および白人 (77.4%) であり、平均年齢は 12.4 歳、平均罹病期間は 4.4 年であった。ベースライン時の MTX の平均用量は 13.2mg/週であり、57 名が (30%) が試験登録前に生物学的製剤による治療歴があった。

この試験は、多関節に活動性を有し、1 種類以上の疾患修飾性抗リウマチ薬 (生物学的製剤を含む) に効果不十分または不耐容を示した JIA 患者に、4 ヶ月間の非盲検期 (A 期) にアバタセプト 10mg/kg とメトトレキサート (MTX) を投与した。米国リウマチ学会 (American College of Rheumatology) の改善基準 Pediatric 30 を満たした患者を、6 ヶ月間の二重盲検治療中止期 (B 期) におけるアバタセプトまたはプラセボ (MTX と併用) による治療にランダム割付けした。HRQOL 評価には、15 項目の Child Health Questionnaire (CHQ) の健康コンセプト、および身体的サマリースコア (PhS) および精神社会的サマリースコア (PsS)、ならびに疼痛評価 (100mm 視覚的アナログ尺度)、Children's Sleep Habits Questionnaire、および日常活動参加に関する質問票を含めた。結果として、A 期の 190 名、B 期の 122 名で解析可能であった。A 期では、アバタセプトにより、全ての CHQ ドメイン (疼痛/不快感ドメインに最大の改善が得られた。) および Phs (8.3 単位) および PsS (4.3 単位) の大幅な改善が認められた。B 期の終了時に

は、アバタセプト治療群患者はプラセボ群患者と比較して、全てのドメイン（行動を除く）および 2 つのサマリースコアで、より大きな改善を示した。同様の改善パターンが疼痛および睡眠に認められた。日常活動への参加に関しては、1 ヶ月当たりの学校欠席日数は、非盲検の A 期終了時までアバタセプト群の ACR Pedi 30 を満たした患者で 2.6 日減少した。仕事または仕事以外の活動を含め、親が日常活動を実施できなかった 1 ヶ月当たりの日数も、ACR Pedi 30 を満たした患者で 2.3 日減少した。有償ケアを必要とした日数は、A 期の ACR Pedi 30 を満たした患者で、アバタセプトによる治療により 1 ヶ月当たり 1.14 日減少した。ACR Pedi 30 を満たさなかった患者では、日常活動の制限は改善しなかったか、改善程度が小さかった。B 期では、アバタセプト群で登校日がさらに 4 倍増加した (1.9 日)。プラセボ群でも、登校日が増加したが (0.9 日)、その程度はアバタセプト群よりも小さかった (両群の差 $P=0.033$)。また、アバタセプト群では患者の親が日常活動を実施できた日数もさらに増加した (0.2 日) が、対照的に、プラセボ群の患者の親では日常活動を実施できた日数は減少した (-1.3 日、両群の差 $P=0.109$)。B 期では、有償ケアを必要とした日数には両群とも変化しなかった。アバタセプトにより HRQOL の改善が認められ、これにより JIA の小児および親/保護者に実際的かつ明確なベネフィットが得られた。

なお上記以外で、ランダム化比較試験ではないが、JIA に関連するブドウ膜炎の患者 7 名にアバタセプトを投与した臨床試験の報告がある。

④Zulian F. et al. Abatacept for Severe Anti-Tumor Necrosis Factor α Refractory Juvenile Idiopathic Arthritis-Related Uveitis. *Arthritis Care & Research*. 62(6): 821-825, 2010.

<要約>慢性前部ブドウ膜炎は若年性特発性関節炎(JIA)の最も重篤な症状のひとつであり、視力を脅かす合併症を引き起こす可能性がある。免疫抑制剤及び抗 TNF- α 治療の両方に抵抗性を示し、かつ重度の両側性慢性前部ブドウ膜炎を有する JIA 患者に対するアバタセプト投与の安全性と有効性を評価している。免疫抑制剤及び TNF 阻害剤に抵抗性の JIA 関連ブドウ膜炎患者にアバタセプト (10mg/kg を月 1 回) を静脈内投与している。ブドウ膜炎発症時の年齢は 3-14 歳 (平均 6.1 歳)、治療開始時の慢性前部ブドウ膜炎平均罹病期間は 3-17 年 (平均 11.6 年) の患者 7 名 (女性 6 名、男性 1 名) が試験に参加。患者は全て前治療として免疫抑制剤及び 2 種類以上の TNF 阻害剤の投与を受けたが無効であった。全患者がアバタセプトに反応を示し、6 名は平均 9.2 ヶ月の治療後に臨床的寛解を維持した。1 名は口腔真菌症と関節炎再燃のため試験を中止した。他のいずれも患者にも副作用は認められなかった。治療前後の 6 ヶ月におけるブドウ膜炎再燃エピソードの平均回数は 3.7 から 0.7 に低下した。新しい眼合併症及び既存合併症の悪化の報告はなかった。アバタセプトは TNF 阻害剤抵抗性の重度 JIA に関連するブ

ドウ膜炎を持続的に改善し、1名を除く6名の患者で忍容性良好であった。慢性前部ブドウ膜炎の再発数は有意に低下し、新規発症した眼合併症も、既存の眼合併症の悪化も認められなかった。

<日本における臨床試験等>

日本ではJIAを対象にしたアバタセプトの臨床試験行われておらず、臨床使用における報告はない。

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

1) 上記(1)と同様の手順により、米国国立医学図書館のMedline data baseを対象に、下記の検索式を用いて行った。なお、検索期間は1946年～2011年としPeer-reviewed journalにおける総説を調査した。

検索式：“abatacept” AND ”Arthritis, Juvenile Rheumatoid” (33件)

代表的な総説を以下に示す。

- ① Beresford MW.et al. Juvenile idiopathic arthritis: new insights into classification, measures of outcome, and pharmacotherapy. *Pediatric Drugs*. 13(3): 161-73, 2011.

<要約>Michael W Beresford らのレビューでは、臨床的に極めて異なる特徴を有する疾患群である Juvenile Idiopathic Arthritis の分類や適切な JIA アウトカム指標の設定、薬物療法の進歩について概説している。

アバタセプトについては、上記の Nicolino Ruperto らの報告を引用し、6～17歳の活動性 JIA で1種類以上の DMARD (TNF 阻害剤を含む)に効果不十分または不耐容を示す患者 190名の全患者に対し、4ヶ月間の非盲検期においてアバタセプト 10mg/kg が最初に投与された。患者の3分の2は ACR Pedi30による奏効を示し、約13%の患者が導入期の後に不活性疾患を示し、最大のベネフィットは治療6ヶ月後まで持続した。重要なことに、以前に TNF 阻害剤に反応を示さなかった患者では、生物学的製剤の投与歴のない患者と比較して、奏効率が低かった。本研究の治療中止期に再燃した患者はアバタセプト群の方がプラセボ群よりも有意に少なかった(p=0.0003)。注目すべきことに、TNF 阻害剤の治療歴のある患者57名中の22名(39%)は、4ヶ月間のアバタセプトによる非盲検治療後に30%超の改善を示した。重篤な有害事象の発現率には両治療群間に有意差はなかったと記載している。

- ② Goldzweig O.et al. Abatacept in the treatment of polyarticular JIA: development, clinical utility, and place in therapy. *Drug design, development & therapy*. 5: 61-70, 2011.

<要約>6 ヶ月間で 5 か所以上の関節が影響を受けることで分類される多関節型関節炎はより侵攻性の傾向があり、罹患、身体障害、社会への費用負担を伴う関節破壊へと移行していく。MTX と TNF 阻害薬を併用する現行の治療法では、いまだに効果不十分な患者集団が残っている。したがって、他の機序を介して病気の発症に作用する新薬の開発が必要である。T 細胞リンパ球は JIA における免疫反応の重要な部分を占める。細胞傷害性 T リンパ球抗原 4 (CTLA-4) は T 細胞の活性化に必要な共刺激経路の強力な阻害作用を持つ。JIA を有する小児における二重盲検ランダム化比較対象治療中止試験において、アバタセプトは TNF 阻害薬無効の患者の 39%を含む患者のおよそ 70%で有効性を示し、二重盲検期間中の再燃はプラセボ投与群よりも有意に少なかった。アバタセプトはその後 3 年間のオープンラベル継続試験においても継続して有効性を示し、健康関連の QOL に対して有益な効果をもたらしたアバタセプトの安全性のプロファイルは概して良好である。2008 年に米国 FDA は 6 歳以上の多関節型 JIA の患者における使用に関してアバタセプトを承認した。2010 年には欧州医薬品庁は 1 剤以上の DMARD と TNF 阻害薬が不応のそれら患者に対して、MTX との併用でアバタセプトを承認した。

考察の中で、アバタセプトは多関節型 JIA の患者の治療においては、TNF 阻害薬よりも費用に対する有効性がより高く、TNF 阻害薬不応となる前にアバタセプトのより早期での使用を可能性も示唆している。

③ Jaasmin B Kuemmerle Deschner.et al. Abatacept in difficult-to-treat juvenile idiopathic arthritis. *Biologics: Targets & Therapy*. 2(4): 865-874, 2008.

<要約>免疫系の遺伝子変化は、若年性特発性関節炎 (JIA) の発症に関与しており、免疫系の制御は JIA 病態に深く関わっている。治療の目標は、疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARD) を使用することによる完全な疾患のコントロールである。T 細胞の活性化は、JIA の免疫病理で役割を果たす可能性がある。T 細胞選択的共刺激調節薬であるアバタセプトは、すべての JIA のサブタイプの治療に有効であることが示され、JIA に対し安全かつ忍容性が高い。中和抗体は血清陽性患者の 6/9 (67%) に認められたが、抗アバタセプト抗体は疾患フレア、重篤な有害事象、急性注入の有害事象、過敏症、自己免疫不全またはアバタセプト血清中濃度低下とは関係していないと考えられる。アバタセプト濃度が治療濃度以下になった時、抗アバタセプト抗体がより高頻度に認められた。JIA のアバタセプトに関する情報は限られているが、TNF 阻害薬に不応な患者もしくは既に他の生物学的製剤による治療を受けた治療困難な JIA 患者を治療するためにアバタセプトの潜在的役割が示唆されている。

(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) 海外における教科書中の JIA に関する記載は以下のとおりである。

教科書

Textbook of Pediatric Rheumatology, 6th ed. J.T.Cassidy, R.E.Petty, R.M.Laxer, et al.(eds.), 2011

アバタセプトの JIA 治療に関する記載

JIA 治療におけるアバタセプト使用に関するガイドライン(112 ページ Table 6-22)

- ・ 用量 75kg 未満は 10mg/kg(最大投与量 1,000mg)を 30 分で点滴静注し、0,2,4 週に投与しその後 4 週ごとに繰り返す。
- ・ 前投薬の投与は必要ではない。
- ・ MTX 併用の有無は問わず 30 分の点滴静注を 0,2,4 週、その後 4 週毎に投与を繰り返すことができる。
- ・ 投与開始前に潜在的または活動性の結核の有無を確認する。
- ・ 疾患の改善は 3~4 回の投与後に確認する必要があるがそれでは遅いかもかもしれない。
- ・ 投与コースに従い、初めは 1~2 カ月毎、その後は 3~6 カ月ごとにモニタリングを実施する。
- ・ 細菌感染や水痘が疑われたら投与は中止する。
- ・ 白血球・血小板・AST・ALT・アルブミン等を含む血液検査を 4~12 週毎に実施する。

アバタセプトは生物学的製剤による治療に不応の JIA を対象としたプロスペクティブな臨床試験で初めて有効性を示した薬剤である。一方、アバタセプトが最大効果を発現するまでの時間は TNF 阻害薬に比較して数週間遅い可能性もあるが、各試験を比較することは適切ではないとして、アバタセプトの有効性を示唆する記載もある。

<日本における教科書等>

1) JIA の標準的治療が記載されている教科書はない。

(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) 2011 American College of Rheumatology Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Initiation and Safety Monitoring of Therapeutic Agents for the Treatment of Arthritis and Systemic Features (Arthritis Care & Research, 63(4), 465-482, 2011)において、下記の記載がある

5 か所以上の関節に関節炎の既往がある (多関節型 JIA の) 場合において、アバタセプトは 4 ヶ月間 TNF 阻害薬で治療を受けた患者で、予後不良か否かに

関係なく高い疾患活動性を有する患者あるいは予後不良で中等度の疾患活動性を有する患者への治療オプションの 1 つとして推奨されている (エビデンスレベル B)。また、1 剤以上の TNF 阻害薬で順次治療を受けた患者で、予後不良か否かに関係なく中等度または高度の疾患活動性を有する患者あるいは予後不良で低疾患活動性を有する患者への治療オプションの 1 つとしても推奨されている (エビデンスレベル B)。さらに、活動性関節炎を伴う全身型関節リウマチ (活動性の全身兆候なし) において、MTX および TNF 阻害薬を投与され、予後不良に関係なく高い疾患活動性を有する患者あるいは予後不良で中等度の疾患活動性を有する患者への治療オプションの 1 つとして推奨されている (エビデンスレベル B) ¹⁾。

引用文献

1) CA, et al. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial. *Lancet*. 372: 383–391. 2008.

<日本におけるガイドライン等>

1) 日本において JIA 治療に関するガイドラインは作成されていない。

(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) 上記 (1) 以外で、国内で JIA を対象としたアバタセプトの臨床試験は実施されていないが、成人 RA 患者を対象とした市販後全例調査中に 16 歳未満の患者 1 例に使用された報告がある。

(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) 以下の理由から、要望効能・効果は「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)」と記載した。
- 欧米で承認されている効能・効果が「多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎」となっていること。
 - 本邦で既に承認されている類薬エタネルセプト、アダリムマブ及びトシリズマブの効能・効果が「多関節型に活動性を有する若年性特発性関節炎」となっており、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。
 - 本剤は類似疾患である成人関節リウマチで承認を取得していること。

<要望用法・用量について>

- 1) 以下の理由から、要望用法・用量は「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)」と記載した。

- 上記の用法・用量は、JIA を対象にした多施設二重盲検ランダム化比較試験の結果、欧米で承認されている用法・用量であり、本邦でも欧米と同様に本剤が使用できることが望ましい。なお、類似疾患である成人関節リウマチの本邦の承認用法・用量も欧米と同じである。
- 本邦の成人関節リウマチに対する承認用法・用量も、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。

<臨床的位置づけについて>

- 1) 要望医薬品アバタセプトは、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。JIA 患者を対象にした臨床試験において、TNF 阻害薬を含む既存治療に対して不応の患者にも有効性を示したことより、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可能性がある。また、海外においては既に、多関節に活動性を有する JIA に対し、第一選択薬または第二選択薬として広く使用されている事より、本邦においても同様の位置づけにて利用可能となることが望まれる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 日本の成人、関節リウマチ患者に対する薬物動態は外国人成人のものと同様であった。また、国内で実施された臨床試験成績は海外臨床試験成績と類似しており、本剤の有効性及び安全性のプロファイルに大きな相違はなかった。上述したように JIA に対しては海外で二重盲検、ランダム化コントロール試験が実施されており、本剤の有効性及び安全性が検証済みであり、日本人の JIA 患者へ同様の有効性及び安全性が外挿可能と考える。従って国内臨床試験の実施なく JIA の適応を承認し得るものとする。

5. 備考

6. 参考文献一覧

- 1) 「若年性特発性関節炎 初期診療の手引き-2007年」(日本リウマチ学会小児リウマチ委員会)
- 2) 武井修治 ; 「若年性特発性関節炎とはどんな病気か」(よくわかる関節リウマチのすべて/永井書店 p 139-150)
- 3) Ruperto N.et al.; Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial.; *Lancet*. 372(9636): 383-91, 2008
- 4) Ruperto N.et al.; Long-term safety and efficacy of abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis.; *Arthritis & Rheumatism*. 62(6): 1792-802, 2010
- 5) Ruperto N.et al.; Abatacept improves Health-Related Quality of Life, Pain, Sleep Quality, and Daily Participation in Subjects With Juvenile Idiopathic Arthritis.; *Arthritis Care & Research*. 62(11): 1542-1551. 2010.
- 6) Zulian F.et al. Abatacept for Severe Anti-Tumor Necrosis Factor α Refractory Juvenile Idiopathic Arthritis-Related Uveitis. *Arthritis Care & Research*. 62(6): 821-825, 2010.
- 7) Beresford MW.et al.; Juvenile idiopathic arthritis: new insights into classification, measures of outcome, and pharmacotherapy. *Pediatric Drugs*. 13(3): 161-73, 2011.
- 8) Goldzweig O.et al. ; Abatacept in the treatment of polyarticular JIA: development, clinical utility, and place in therapy. ; *Drug design, development & therapy*. 5: 61-70, 2011.
- 9) Jaasmin B Kuemmerle Deschner.et al. Abatacept in difficult-to-treat juvenile idiopathic arthritis. *Biologics: Targets & Therapy*. 2(4): 865-874, 2008.
Textbook of Pediatric Rheumatology, 6th ed. J.T.Cassidy, R.E.Petty, R.M.Laxer, et al.(eds.), 2011
- 10) 2011 American College of Rheumatology Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Initiation and Safety Monitoring of Therapeutic Agents for the Treatment of Arthritis and Systemic Features (*Arthritis Care & Research*, 63 (4), 465-482, 2011)
- 11) 川村 信明 ; 若年性特発性関節炎 (JIA) に対する abatacept の効果; *リウマチ科* 43(2)186-160(2010)