

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018(2019年更新版)に準拠して作成

T細胞選択的共刺激調節剤

オレンシア® 皮下注125mg シリンジ1mL
皮下注125mg オートインジェクター1mL

ORENCIA® SYRINGE FOR S.C. INJECTION
ORENCIA® AUTOINJECTOR FOR S.C. INJECTION

剤形	注射剤（プレフィルドシリンジ、オートインジェクター）
製剤の規制区分	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品 注意-医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	シリンジ1mL又はオートインジェクター1mL中 アバタセプト（遺伝子組換え）125mg含有
一般名	和名：アバタセプト（遺伝子組換え）（JAN） 洋名：Abatacept（Genetical Recombination）（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・販売開始年月日	製造販売承認年月日：シリンジ1mL 2013年6月28日 オートインジェクター1mL 2016年2月25日 薬価基準収載年月日：シリンジ1mL 2013年8月27日 オートインジェクター1mL 2016年5月25日 販売開始年月日：シリンジ1mL 2013年8月27日 オートインジェクター1mL 2016年5月25日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元（輸入）：ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社 販売元：小野薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社 メディカル情報グループ TEL：0120-093-507（9:00～17:30／土日祝日および当社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ： http://www.bmshealthcare.jp 小野薬品工業株式会社 くすり相談室 TEL：0120-626-190（9:00～17:00（土日・祝日・会社休日を除く）） FAX：06-6263-5806 医療関係者向けホームページ： https://www.ononavil717.jp/

本IFは2022年7月改訂の添付文書/電子化された添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページにてご確認ください。

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1	8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	8
1. 開発の経緯	1	9. 溶出性	8
2. 製品の治療学的特性	2	10. 容器・包装	8
3. 製品の製剤学的特性	2	(1) 注意が必要な容器・包装、外観が 特殊な容器・包装に関する情報	8
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	(2) 包装	8
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	(3) 予備容量	8
(1) 承認条件	2	(4) 容器の材質	9
(2) 流通・使用上の制限事項	2	11. 別途提供される資材類	9
6. RMPの概要	3	12. その他	9
II. 名称に関する項目	4	V. 治療に関する項目	10
1. 販売名	4	1. 効能又は効果	10
(1) 和名	4	2. 効能又は効果に関連する注意	10
(2) 洋名	4	3. 用法及び用量	10
(3) 名称の由来	4	(1) 用法及び用量の解説	10
2. 一般名	4	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	11
(1) 和名（命名法）	4	4. 用法及び用量に関連する注意	12
(2) 洋名（命名法）	4	5. 臨床成績	13
(3) ステム（stem）	4	(1) 臨床データパッケージ	13
3. 構造式又は示性式	4	(2) 臨床薬理試験	16
4. 分子式及び分子量	4	(3) 用量反応探索試験	17
5. 化学名（命名法）又は本質	4	(4) 検証的試験	17
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	1) 有効性検証試験	17
III. 有効成分に関する項目	5	2) 安全性試験	25
1. 物理化学的性質	5	(5) 患者・病態別試験	26
(1) 外観・性状	5	(6) 治療的使用	27
(2) 溶解性	5	1) 使用成績調査（一般使用成績調査、 特定使用成績調査、使用成績比較 調査）、製造販売後データベース調査、 製造販売後臨床試験の内容	27
(3) 吸湿性	5	2) 承認条件として実施予定の内容 又は実施した調査・試験の概要	28
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	5	(7) その他	28
(5) 酸塩基解離定数	5	VI. 薬効薬理に関する項目	29
(6) 分配係数	5	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	29
(7) その他の主な示性値	5	2. 薬理作用	29
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	(1) 作用部位・作用機序	29
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	(2) 薬効を裏付ける試験成績	30
IV. 製剤に関する項目	6	(3) 作用発現時間・持続時間	36
1. 剤形	6	VII. 薬物動態に関する項目	37
(1) 剤形の区別	6	1. 血中濃度の推移	37
(2) 製剤の外観及び性状	6	(1) 治療上有効な血中濃度	37
(3) 識別コード	6	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	37
(4) 製剤の物性	6	(3) 中毒域	38
(5) その他	6	(4) 食事・併用薬の影響	39
2. 製剤の組成	7	2. 薬物速度論的パラメータ	39
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤	7	(1) 解析方法	39
(2) 電解質等の濃度	7	(2) 吸収速度定数	39
(3) 熱量	7	(3) 消失速度定数	39
3. 添付溶解液の組成及び容量	7		
4. 力価	7		
5. 混入する可能性のある夾雑物	7		
6. 製剤の各種条件下における安定性	8		
7. 調製法及び溶解後の安定性	8		

(4) クリアランス	39	(1) 臨床使用に基づく情報	67
(5) 分布容積	39	(2) 非臨床試験に基づく情報	69
(6) その他	39		
3. 母集団（ポピュレーション）解析	39	IX. 非臨床試験に関する項目	70
(1) 解析方法	39	1. 薬理試験	70
(2) パラメータ変動要因	39	(1) 薬効薬理試験	70
4. 吸収	40	(2) 安全性薬理試験	70
5. 分布	40	(3) その他の薬理試験	70
(1) 血液－脳関門通過性	40	2. 毒性試験	70
(2) 血液－胎盤関門通過性	40	(1) 単回投与毒性試験	70
(3) 乳汁への移行性	40	(2) 反復投与毒性試験	71
(4) 髄液への移行性	41	(3) 遺伝毒性試験	72
(5) その他の組織への移行性	41	(4) がん原性試験	72
(6) 血漿蛋白結合率	41	(5) 生殖発生毒性試験	73
6. 代謝	41	(6) 局所刺激性試験	74
(1) 代謝部位及び代謝経路	41	(7) その他の特殊毒性	74
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の 分子種、寄与率	41	X. 管理的事項に関する項目	75
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	41	1. 規制区分	75
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、 存在比率	41	2. 有効期間	75
7. 排泄	41	3. 包装状態での貯法	75
8. トランスポーターに関する情報	41	4. 取扱い上の注意	75
9. 透析等による除去率	41	5. 患者向け資材	75
10. 特定の背景を有する患者	41	6. 同一成分・同効薬	75
11. その他	41	7. 国際誕生年月日	75
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	42	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	76
1. 警告内容とその理由	42	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更 追加等の年月日及びその内容	76
2. 禁忌内容とその理由	43	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	76
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	43	11. 再審査期間	76
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	43	12. 投薬期間制限に関する情報	76
5. 重要な基本的注意とその理由	43	13. 各種コード	76
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	46	14. 保険給付上の注意	76
(1) 合併症・既往歴等のある患者	46	XI. 文献	77
(2) 腎機能障害患者	47	1. 引用文献	77
(3) 肝機能障害患者	47	2. その他の参考文献	78
(4) 生殖能を有する者	47	XII. 参考資料	79
(5) 妊婦	48	1. 主な外国での発売状況	79
(6) 授乳婦	48	2. 海外における臨床支援情報	82
(7) 小児等	49	XIII. 備考	84
(8) 高齢者	49	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を 行うにあたっての参考情報	84
7. 相互作用	49	(1) 粉砕	84
(1) 併用禁忌とその理由	49	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの 通過性	84
(2) 併用注意とその理由	49	2. その他の関連資料	84
8. 副作用	50		
(1) 重大な副作用と初期症状	50		
(2) その他の副作用	55		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	66		
10. 過量投与	66		
11. 適用上の注意	66		
12. その他の注意	67		

略 語 表

略語	英語表記	日本語表記
ACR	American College of Rheumatology	米国リウマチ学会
ANOVA	Analysis of variance	分散分析
APC	Antigen-presenting cell	抗原提示細胞
AUC	Area under the serum concentration vs.time curve	血清中濃度曲線下面積
CD	Cluster designation	-
CHF	Congestive heart failure	うっ血性心不全
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CL	Total clearance	全身クリアランス
C _{max}	Maximum observed serum concentration	最高血清中濃度
C _{min}	Minimum observed serum concentration/Trough concentration	血清中トラフ濃度
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患
CRP	C-reactive protein	C 反応蛋白
CTLA-4	Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4	細胞障害性 T リンパ球関連抗原 -4
CYP450	Cytochrome P450	チトクローム P450
DAS28	Disease Activity Score 28	28 関節数で評価した疾患活動性スコア
DIC	Disseminated intravascular coagulation	播種性血管内凝固症候群
DMARD	Disease modifying anti-rheumatic drug	疾患修飾性抗リウマチ薬
ECL	Electrochemiluminescence	電気化学発光 (法)
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫吸着測定 (法)
EULAR	European League Against Rheumatism	ヨーロッパリウマチ学会
Fc	Fragment crystalline of an antibody	-
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire-Disability Index	健康度評価質問票障害指数
HGPRT	Hypoxanthine guanine phosphoribosyl-transferase	ヒポキサンチン - グアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ
ICH	International Conference of Harmonisation	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
IFN	Interferon	インターフェロン
Ig	Immunoglobulin	免疫グロブリン
IL	Interleukin	インターロイキン
ITT	Intent-to-treat	-
JIA	Juvenile idiopathic arthritis	若年性特発性関節炎
KLH	Keyhole limpet hemocyanin	キーホールリンペットヘモシアニン
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	国際医薬用語集
MHC	Major histocompatibility complex	主要組織適合遺伝子複合体
MLV	Murine leukemia virus	マウス白血病ウイルス
MMP	Matrix metalloproteinase	マトリックスメタロプロテアーゼ
MMTV	Mouse mammary tumor virus	マウス乳癌ウイルス
mTSS	Modified total sharp score	修正トータルシャープスコア
MTX	Methotrexate	メトトレキサート
NSAID	Non-steroidal anti-inflammatory drug	非ステロイド性抗炎症薬
PCR	Polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PML	Progressive multifocal leukoencephalopathy	進行性多巣性白質脳症
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PsA	Psoriatic arthritis	関節症性乾癬
RA	Rheumatoid arthritis	関節リウマチ

略語	英語表記	日本語表記
RANK (L)	Receptor activator of NF κ B ligand	破骨細胞分化誘導因子
RF	Rheumatoid factor	リウマトイド因子
RH	Relative humidity	相対湿度
RMP	Risk management plan	医薬品リスク管理計画
RTU	Ready to use	アバタセプト注射液を充填したプレフィルドシリンジ製剤 (ready to use 製剤)
SD	Standard deviation	標準偏差
SS	Steady state	定常状態
T _{1/2}	Elimination half-life	消失半減期
TCR	T-cell receptor	T 細胞受容体
TNF	Tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
VAS	Visual analog scale	ビジュアルアナログスケール
V _{ss}	Volume of distribution at steady-state	定常状態の分布容積

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

オレンシア皮下注 125mg シリンジ 1mL 及びオレンシア皮下注 125mg オートインジェクター 1mL の両製剤（以下、オレンシア皮下注）の有効成分であるアバタセプト（遺伝子組換え）は、米国ブリistol・マイヤーズ スクイブ社により開発されたヒト細胞傷害性 T リンパ球抗原-4 (CTLA-4) の細胞外ドメインとヒト IgG1 の Fc ドメイン（ヒンジ-CH2-CH3 ドメイン）より構成された遺伝子組換え可溶性融合タンパク質である。

アバタセプトは免疫応答において、抗原提示細胞表面の CD80 及び CD86 に特異的に結合することで、T 細胞の活性化に必要な CD80/86 と CD28 の相互作用による共刺激シグナルを選択的かつ抑制的に調節する作用機序により、既存治療で効果不十分な関節リウマチの症候及び症状、身体機能、健康関連の生活の質の改善作用を発揮する。なお、本剤は皮下注製剤であるが、先行してオレンシア点滴静注用が市販されている。

海外では、2003 年に関節リウマチ患者への治療選択肢の拡充並びに利便性向上を目的に皮下注シリンジの臨床開発を開始し、オレンシア点滴静注用と同様の効果が認められた。そして、関節リウマチ治療薬として 2011 年 7 月 29 日に米国で最初に承認され、欧州では 2012 年 10 月 4 日に承認された。2022 年 6 月現在、米国、欧州等、50 ヶ国以上で承認されている。

さらに、皮下注オートインジェクターの開発も進められ、欧州では 2015 年 4 月に承認された。

日本では、ブリッジング戦略にもとづき、皮下注シリンジの開発を行った。既存治療で効果不十分な関節リウマチ患者を対象に、日本人におけるアバタセプト皮下投与時と点滴静脈内投与時の有効性、安全性、薬物動態及び免疫原性を検討する第Ⅱ / Ⅲ相試験（ブリッジング試験）を実施し、海外で実施した臨床試験成績を日本人に外挿して臨床データパッケージとし、2012 年 7 月 4 日に製造販売申請をした。その結果、2013 年 6 月 28 日に承認を取得した。

また、さらなる患者の利便性を追求し、皮下注オートインジェクターの剤形追加を申請し、2016 年 2 月 25 日に承認を取得した。

またオレンシアは、点滴静注用製剤の既存治療で効果不十分な関節リウマチに対する日本の初回承認時に「本剤の有効性（関節破壊の進展防止に関する評価を含む）及び安全性等を確認するため、適切な対照群をおいた二重盲検比較臨床試験を製造販売後に実施すること」との承認条件が付された。当該承認条件を踏まえ、2013 年よりメトトレキサート（MTX）効果不十分な関節リウマチ患者を対象に、点滴静注用製剤及び MTX の併用療法の有効性及び安全性を MTX 単独療法と比較することを目的とした製造販売後臨床試験を実施した。製造販売後臨床試験を中心とした臨床データパッケージをもって、効能・効果に対して、「関節の構造的損傷の防止を含む」を含める申請を 2019 年 3 月 11 日に行い、2020 年 2 月 21 日に承認を取得し、当該承認条件が解除された。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 関節リウマチ (RA) における炎症応答の上流に位置する抗原提示細胞と T 細胞間の共刺激シグナルを阻害することで T 細胞の活性化を抑制し (*in vitro*)、T 細胞増殖や下流の炎症性サイトカインの産生を抑制する (*in vitro*)。 (「VI -2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照)
- (2) プレフィルドシリンジ及びオートインジェクターの 2 製剤があり、週 1 回、皮下注射する。本剤の初回投与時には、投与前に負荷投与としてオレンシア点滴静注用を投与するが、次回からは負荷投与は必要ない(負荷投与の用法及び用量は、オレンシア点滴静注用の添付文書を参照)。ただしオレンシア点滴静注用の投与が出来ない場合は、負荷投与なしで本剤を投与することも可能である。またオレンシア点滴静注用から切り替える場合は負荷投与は必要ない。(「V -3. 用法及び用量」の項参照)
- (3) 長期間にわたり RA の疾患活動性を抑制し、身体機能を改善、RA の関節の構造的損傷を防止する。(「V -5. 臨床成績」の項参照)
- (4) 重大な副作用として、重篤な感染症、重篤な過敏症、間質性肺炎があらわれることがある。(「VIII -8. 副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル (参照先)
医薬品リスク管理計画書 (RMP)	有	(「I-6. RMP の概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	医療従事者向け資料 「オレンシア® 皮下注 125mg シリンジ 1mL 皮下注 125mg オートインジェクター 1mL 適正使用ガイド」 患者向け資料 「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 (皮下注シリンジ)」 「自己注射ガイドブック (皮下注オートインジェクター)」
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

追加のリスク最小化活動である「納入前の確実な情報提供」を実施するため、流通管理を実施している。

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

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】
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）	悪性腫瘍	該当なし
重篤な過敏症	自己免疫疾患の誘発または悪化	
間質性肺炎	免疫原性	
B型肝炎ウイルスの再活性化	慢性閉塞性肺疾患の悪化	
	脱髄疾患	
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓ 上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動 ・特定使用成績調査（点滴静注・pJIA）
有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

該当なし

↓ 上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動 ・納入前の確実な情報提供 ・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） ・患者向け資材（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、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

※最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

オレンシア[®] 皮下注 125mg シリンジ 1mL

オレンシア[®] 皮下注 125mg オートインジェクター 1mL

(2) 洋名

ORENCIA[®] SYRINGE FOR S.C. INJECTION

ORENCIA[®] AUTOINJECTOR FOR S.C. INJECTION

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

アバタセプト (遺伝子組換え) (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Abatacept (Genetical Recombination) (JAN)

abatacept (INN)

(3) ステム (stem)

-cept

3. 構造式又は示性式

アバタセプトはヒト細胞傷害性 T リンパ球抗原 -4 (CTLA-4) の細胞外ドメイン及びヒンジ、C_H2 及び C_H3 ドメインを含むヒト免疫グロブリン G 定常領域 (C_γ1) からなる融合タンパク質である。アバタセプトは、アミノ酸 358 個よりなる同一ポリペプチドの 2 本鎖で構成される糖タンパク質で、鎖間ジスルフィド結合による共有結合二量体として存在する。

4. 分子式及び分子量

分子式 (ポリペプチド部分) : C₃₅₀₄H₅₄₅₀N₉₂₄O₁₀₉₂S₃₂

分子量 : 79018.38 (二量体)

5. 化学名 (命名法) 又は本質

アバタセプトは遺伝子組換え融合タンパク質で、1～125 番目はヒト細胞傷害性 T リンパ球抗原 4、及び 126～358 番目はヒト IgG1 に由来する改変型 Fc 領域からなり、131、137、140 及び 149 番目のアミノ酸残基が Ser に置換されている。アバタセプトはチャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。アバタセプトは 358 個のアミノ酸残基からなるサブユニット 2 分子から構成される糖タンパク質 (分子量 : 約 92000) である。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

一般名 : アバタセプト (遺伝子組換え)

開発番号 : BMS-188667

別名 : CTLA4-Ig、CTLA4Ig

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

アバタセプト原薬はアバタセプトのリン酸塩緩衝液溶液として製造する。アバタセプト原薬の性質は以下のとおりである。

- (1) 外観・性状
無色～微黄色の澄明又はわずかに乳白光を呈する液
- (2) 溶解性
該当しない
- (3) 吸湿性
該当しない
- (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点
該当しない
- (5) 酸塩基解離定数
該当しない
- (6) 分配係数
該当しない
- (7) その他の主な示性値
pH：6.8～7.4

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	包装形態	保存期間	試験結果
長期保存試験（暗所）	-40℃	PC ボトル	30 ヶ月	すべての測定項目において規格内であった。
	5℃	PC ボトル	6 ヶ月	すべての測定項目において規格内であった。
加速試験（暗所）	25℃ / 40%RH	PC ボトル	3 ヶ月	純度試験において経時的な変化がみられ、2 ヶ月の時点で規格に適合しなかった。ペプチドマップにおいて経時的な変化がみられ、1 ヶ月の時点で規格に適合しなかった。
光安定性	5℃室内散光	PC ボトル	4 週	すべての測定項目において規格内であった。
	25℃ / 60%RH 室内散光	PC ボトル	1 週	すべての測定項目において規格内であった。
	25℃高照度光 / 紫外線	PC ボトル	8 日*	純度試験及び IL-2 阻害活性が規格に適合しなかった。

測定項目：性状、pH、タンパク質含量、純度試験等

PC ボトル：ポリカーボネート製ボトル

* 4日後の積算照度は総照度 120 万 lx・hr 及び総近紫外放射エネルギー 200W・hr/m²

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：キャピラリー電気泳動法

定量法：紫外可視吸光度測定法（波長 280nm）

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤（プレフィルドシリンジ、オートインジェクター）

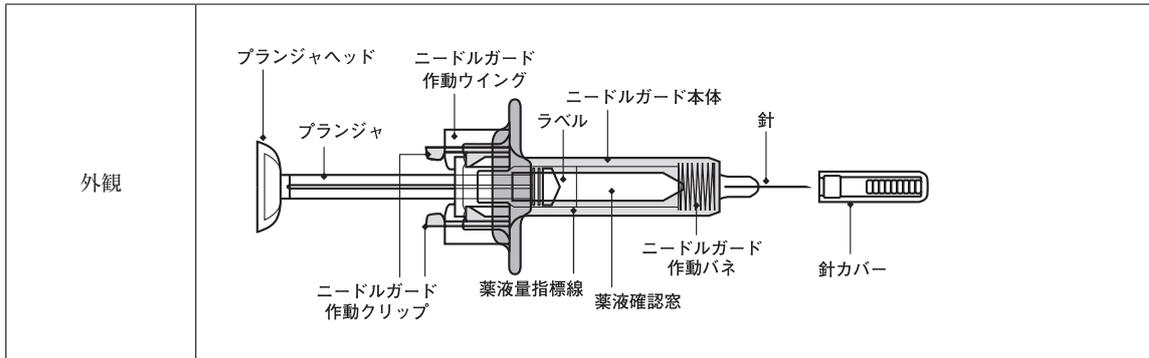
本剤は針付きのガラス製シリンジに薬液を充填・施栓したプレフィルドシリンジ製剤及びオートインジェクター製剤（コンビネーション製品）である。

規格：1 製剤 1mL 中にアバタセプト（遺伝子組換え）として 125mg 含有

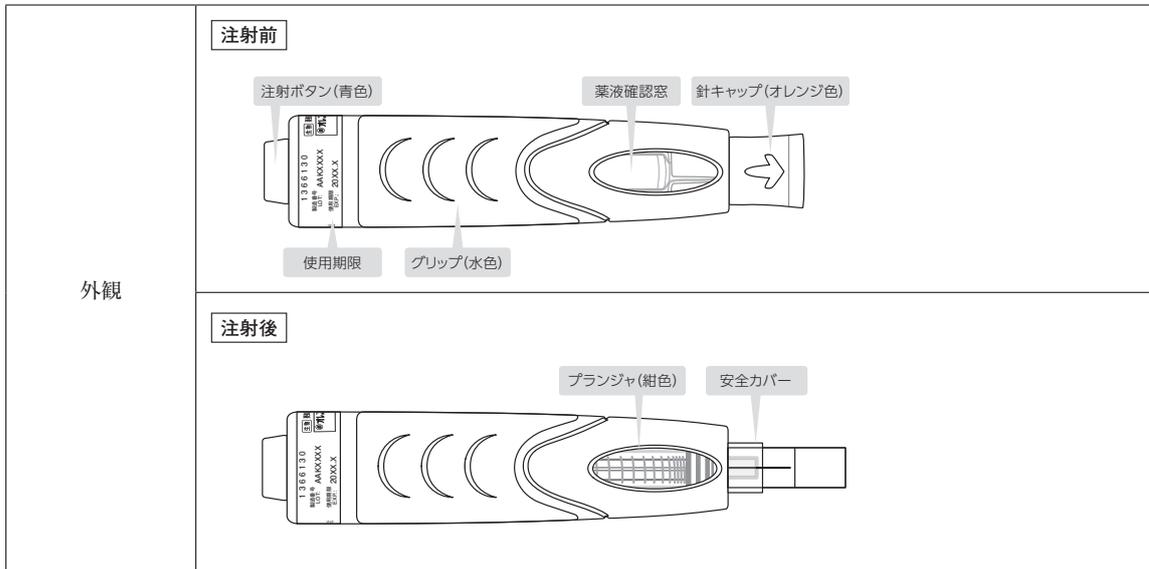
(2) 製剤の外観及び性状

性状：無色～微黄色の澄明又はわずかに乳白光を呈する液

外観：シリンジ 1mL



オートインジェクター 1mL



(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：6.8～7.4

浸透圧比（生理食塩液に対する比）：約 3

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

シリンジ 1mL 又はオートインジェクター 1mL 中アバタセプト（遺伝子組換え）として 125mg 含有する。

成分		シリンジ 1mL 又は オートインジェクター 1mL 中の分量
有効成分	アバタセプト（遺伝子組換え）	125mg
添加剤	精製白糖	170mg
	ポリオキシエチレン（160）ポリオキシプロピレン（30）グリコール	8mg
	リン酸二水素ナトリウム一水和物	0.286mg
	無水リン酸一水素ナトリウム	0.838mg

本剤はチャーニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

高分子種、酸化体、脱アミド体、低分子種

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	温度	湿気	光	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	5℃	-	暗所	ガラスシリンジ	36ヵ月	24ヵ月規格内であった。	
加速試験	25℃	60% RH	暗所	ガラスシリンジ	6ヵ月	純度試験において経時的な変化がみられ、6ヵ月の時点で規格に適合しなかった。	
苛酷試験	温度・湿度	30℃	75% RH	暗所	ガラスシリンジ	1週	1週間規格内であった。
		40℃	75% RH	暗所	ガラスシリンジ	1日	純度試験が規格に適合しなかった。
	光	25℃	60% RH	室内散光 (500 lx)	ガラスシリンジ	2日	2日間規格内であった。
					ガラスシリンジ +紙箱 (遮光)	7日 ^a	7日間規格内であった。
		25℃	-	蛍光灯 / 紫外線	ガラスシリンジ	4日 (120万 lx・ hr、200W・ hr/㎡)	純度試験が規格に適合しなかった。
					ガラスシリンジ +紙箱 (遮光)	4日	4日間規格内であった。

測定項目：性状、タンパク質含量、純度試験、不溶性微粒子等

a 室内散光下 (25℃ /60% RH、約 500 lx) で2日間保存し、その後紙箱に入れて遮光して室温に5日間 (計7日) 保存した。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報
「IV -1. 剤形」及び「IV -10. (4) 容器の材質」の項参照

(2) 包装

オレンシア皮下注 125mg シリンジ 1mL : 1 シリンジ

オレンシア皮下注 125mg オートインジェクター 1mL : 1 オートインジェクター

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

販売名	オレンシア®皮下注 125mg シリンジ 1mL		オレンシア®皮下注 125mg オートインジェクター 1mL	
プレフィルドシリンジ	1mL 注射針付きシリンジ	シリンジ：ガラス 29G 注射針：ステンレス	1mL 注射針付きシリンジ	シリンジ：ガラス 27G 注射針：ステンレス
	注射針カバー	内側：エラストマー 外側：ポリプロピレン	注射針カバー	内側：エラストマー 外側：ポリプロピレン
	プランジャストッパー	フッ素樹脂コートされた臭化ブチルゴム	プランジャストッパー	フッ素樹脂コートされた臭化ブチルゴム
デバイス	ニードルガード	ガード：ポリカーボネート バネ：ステンレス	キャップ	ポリオキシメチレン
	プランジャ	ポリカーボネート	インジェクター	ボタン、上部ボディ、下部ボディ、モジュール：アクリルニトリル-ブタジエン-スチレン樹脂 注入スプリング、ニードルカバースプリング：ステンレス プランジャーロッド、ニードルカバー、カム：ポリカーボネート リング：ポリカーボネート、エラストマー グリップ：エラストマー
	フランジェクステンダー	本体：ポリカーボネート 指あて：エラストマー		

本剤を自己投与させる場合、使用済みのシリンジ又はオートインジェクターの安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、使用済みのシリンジ又はオートインジェクターを廃棄する容器を提供すること。（「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由【解説】8.6」の項参照）

11. 別途提供される資材類

取扱説明書

オレンシア皮下注 125mg シリンジ 1mL プレフィルドシリンジの取り扱い方法

オレンシア皮下注 125mg オートインジェクター 1mL の取り扱い方法

必要に応じて使用する自己注射補助具

オレンシア皮下注 125mg シリンジ 1mL 用：オレンシエイド

オレンシア皮下注 125mg オートインジェクター 1mL 用：オレンジポート

ブリistol・マイヤーズ スクイブ株式会社 医療関係者向けホームページ

<https://www.bmshealthcare.jp>

小野薬品工業株式会社 医療関係者向けホームページ

<https://www.ononavil717.jp/>

オレンシア.jp

<https://www.orencia.jp/orencia/product/index>

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

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）

【解説】

本剤は、メトトレキサートに対して効果不十分な関節リウマチ患者を対象に臨床試験を実施し、関節リウマチに対する有効性（症候及び症状、身体機能、健康関連 QOL を改善、関節の構造的損傷の防止）を確認したことから、本剤の効能・効果を「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）」と設定した。

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 過去の治療において、少なくとも1剤の抗リウマチ薬による適切な治療を行っても、効果不十分な場合に投与すること。[1.2 参照]

【解説】

5.1 本剤は、抗リウマチ薬（生物学的製剤を含む）少なくとも1剤により適切な治療を行っても、効果不十分な場合に投与される薬剤である。「既存治療で効果不十分」を具体的に説明するために設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

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125mgの皮下注射を行い、その後、本剤125mgを週1回、皮下注射する。また、本剤125mgの週1回皮下注射から開始することもできる。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

関節リウマチ患者を対象とした国内及び海外での臨床試験の有効性及び安全性成績に基づき、本剤の用法及び用量を設定した。

非臨床試験では、アバタセプトは10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の濃度でT細胞の増殖及びサイトカイン反応によって測定されるT細胞の抑制が最大となることが認められた。

臨床試験では、関節リウマチ患者に点滴静注用製剤を投与したとき、アバタセプトの血清中トラフ濃度 (C_{\min}) が10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を超えると投与6ヵ月目のACR20改善率で、ほぼ最大の有効性が得られることが示唆された。そのため、週1回投与を計画していた本剤の皮下投与においても月1回投与の点滴静脈内投与と同程度以上の C_{\min} が得られることを目標とすることが適切と考えた。また、皮下投与後の C_{\min} を目標濃度である10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上に即時に到達させるため、負荷投与として、投与1日目に点滴静注用製剤を体重別固定用量(60kg未満:500mg、60kg以上100kg以下:750mg、100kg超:1g)で点滴静脈内投与することが適切と考えた。

点滴静注用製剤と本剤を直接比較した海外臨床試験(IM101174)において、点滴静注用製剤による負荷投与後、本剤125mgを週1回皮下投与することで、本剤の点滴静注用製剤に対する有効性の非劣性が検証されるとともに、安全性に明らかな違いは認められなかったこと、並びに同様に両剤を比較検討した国内臨床試験(IM101250)においても同様の結果が認められたことから、当該用法・用量を設定する妥当性が示された。

負荷投与の有無別で本剤の有効性及び安全性を直接比較した試験は行われていないが、負荷投与あり又は負荷投与なしで実施した臨床試験(IM101167、IM101173)を用いて、負荷投与の有無別に C_{\min} 、有効性、安全性及び免疫原性を評価した結果、負荷投与を行わなかった場合でも、負荷投与を行った場合と比べて、定常状態 C_{\min} に到達するまでに時間を要するものの、有効性、安全性及び免疫原性への明らかな影響は認められなかった。

負荷投与なしで本剤を投与開始する事例として、様々な事例が想定されるが、例えば、透析治療中の患者や腎障害等により水分負荷が制限されている等、他の治療を考慮して、アバタセプトによる点滴静脈内投与が好ましくないと主治医が判断した場合や高齢で血管が細い等の身体的理由により点滴静脈内投与が難しいと主治医が判断した場合などが想定される。(「V-5. (4) 検証的試験1) 有効性検証試験」の項参照)

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤と抗 TNF 製剤の併用は行わないこと。海外で実施したプラセボを対照とした臨床試験において、本薬と抗 TNF 製剤の併用療法を受けた患者では併用による効果の増強は示されておらず、感染症及び重篤な感染症の発現率が抗 TNF 製剤のみによる治療を受けた患者での発現率と比べて高かった。また、本剤と他の生物製剤の併用について、有効性及び安全性は確立していないので、併用を避けること。[8.1 参照]

7.2 負荷投与の用法及び用量は、アバタセプト（遺伝子組換え）点滴静注用製剤の添付文書を参照すること。点滴静注が可能な患者においては、負荷投与から開始すること。[17.1.1、17.1.2 参照]

7.3 点滴静注から皮下注射に切り替える場合、負荷投与は行わず、次に予定している点滴静注の代わりに本剤の初回皮下注射を行うこと。

【解説】

7.1 関節リウマチ患者を対象とした点滴静注用製剤の海外臨床試験（IM101-100、101、102、029、031）において、点滴静注用製剤と抗 TNF 製剤の併用療法を受けた患者（183 例）では、感染症（24.0%）及び重篤な感染症（2.2%）の副作用発現率が抗 TNF 製剤のみによる治療を受けた患者（122 例）での発現率（それぞれ 18.9%、0.8%）と比べて高く、本剤と抗 TNF 製剤の併用による効果の増強は確認されなかった¹⁾。したがって、「本剤と抗 TNF 製剤の併用は行わないこと。」と設定した。また、本剤と抗 TNF 製剤以外の生物製剤との併用は、使用例が少なく推奨しないため注意喚起として、「有効性及び安全性は確立していないので、併用を避けること。」と記載した。

副作用	副作用発現率	
	点滴静注用製剤+抗 TNF 製剤群	抗 TNF 製剤群
感染症	24.0% (44/183)	18.9% (23/122)
重篤な感染症	2.2% (4/183)	0.8% (1/122)

7.2 臨床試験デザインにより、皮下投与後の C_{min} を目標濃度である $10 \mu\text{g/mL}$ 以上に即時に到達させるため、本剤の初回投与前に負荷投与として、投与 1 日目に点滴静注用製剤を体重別固定用量（60kg 未満：500mg、60kg 以上 100kg 以下：750mg、100kg 超：1g）で点滴静脈内投与することと設定した。

7.3 点滴静注から皮下注射に切り替える際の注意事項として設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

[関節リウマチ]

試験区分	試験番号	対象	試験デザイン	概要
海外 第I相試験 (評価資料)	IM101013	100kg 以下の健康成人 48例 (アバタセプト40例、 プラセボ 8例)	用量内プラセボ対 照ランダム化並行 群間二重盲検試験	アバタセプト (50mg、75mg、100mg 及 び 150mg) を単回皮下投与した時の薬 物動態、免疫原性及び安全性の検討
	IM101128	100kg 以下の健 康成人 (試験 IM 101013 参加症例) アバタセプト 26 例、 プラセボ 5 例	試験 IM101013 の 追跡調査 (uncontrolled)	アバタセプト単回皮下投与時の免疫原性 の検討 (試験 IM101013 終了後、約 3 年 後に実施) 試験 IM101128 でのアバタセプト投与は ない。
海外 第II相試験 (評価資料)	IM101063	MTX 効果不十分 な活動性 RA 患者 試験前期 (二重盲 検期間):68 例 (ア バタセプト 51 例、 プラセボ 17 例) 長期継続投与期間: 1) 体重別用量期間: アバタセプト 63 例 2) 固定用量期間: アバタセプト 48 例	プラセボ対照ラン ダム化並行群間二 重盲検試験 (反復投 与)	DMARD 投与中の活動性 RA 患者を対 象としたアバタセプト週 1 回皮下投与後 の定常状態 C _{min} の検討 試験前期 (二重盲検期間:12 週間): 負荷投与後*、1 日目から以下の用量を 週 1 回皮下投与 60kg 未満:75mg、125mg 60kg 以上 100kg 以下:125mg 100kg 超:125mg、200mg 長期継続投与期間 (曝露期間の平均値: 44.3 ヶ月): 1) 体重別用量期間:60kg 未満:75mg、 60kg 以上 100kg 以下:125mg、100kg 超: 200mg を週 1 回皮下投与 2) 固定用量期間:125mg 週 1 回皮下投与
国内 第II/III相試験 (評価資料)	IM101250	MTX 効果不十分 の活動性 RA 患者 試験前期 (二重盲 検期間): 1) 皮下投与群59例 2) 点滴静脈内投与 群59例 長期継続投与期間: 112 例	プラセボ対照ラン ダム化ダブルダミー二 重盲検試験 (ブリッ ジング試験)	アバタセプト負荷投与+皮下投与時とアバ タセプト点滴静脈内投与時における 6 ヶ月 後の ACR20% 改善率の検討 試験前期 (二重盲検期間:6 ヶ月間): (MTX 併用) 1) 皮下投与群:負荷投与後*、1 日目か らアバタセプト 125mg 週 1 回皮下投与、 並びにプラセボを 15、29 日目及びこれ以降 28 日ごとに点滴静脈内投与 2) 点滴静脈内投与群:1、15、29 日目 及びこれ以降 28 日ごとにアバタセプト体 重別固定用量を点滴静脈内投与、並び にプラセボを週 1 回皮下投与 長期継続投与期間 (曝露期間の平均値: 試験前期での皮下投与群 13.5 ヶ月、点 滴静脈内投与群 13.3 ヶ月) アバタセプト 125mg 週 1 回皮下投与

※アバタセプト初回皮下投与時 (1 日目) にアバタセプトの体重別固定用量 (60kg 未満:500mg、60kg 以上 100kg 以下:750mg、100kg 超:1000mg) による点滴静脈内投与を負荷投与として行った。アバタセプト皮下投与群では 1 日目に負荷投与後、さらにアバタセプト 125mg による皮下投与を行った。

注) 本剤で承認された用法及び用量は、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 125mg の皮下注射を行い、その後、本剤 125mg を週 1 回、皮下注射する。また、本剤 125mg の週 1 回皮下注射から開始することもできる。(「V-3. 用法及び用量」の項参照)

海外 第Ⅲ相試験 (評価資料)	IM101174	MTX 効果不十分の 活動性 RA 患者 試験前期 (二重盲 検期間): 1)皮下投与群736例 2)点滴静脈内投与 群721例 長期継続投与期間: 1,357 例	プラセボ対照ランダム 化ダブルダミー二 重盲検試験 (ブリッ ジング試験)	アバタセプト負荷投与+皮下投与時のア バタセプト点滴静脈内投与時に対する非 劣性の検証 試験前期 (二重盲検期間:6ヵ月間): (MTX 併用) 1) 皮下投与群:負荷投与後*, 1日目か らアバタセプト 125mg 週 1 回皮下投与、 並びにプラセボを 15、29 日目及びこれ以 降 28 日ごとに点滴静脈内投与 2) 点滴静脈内投与群:1、15、29 日 目及びこれ以降 28 日ごとにアバタセプト体 重別固定用量を点滴静脈内投与、並び にプラセボを週 1 回皮下投与 長期継続投与期間 (曝露期間の平均値 26.3 ヶ月):アバタセプト 125mg 週 1 回皮 下投与
	IM101167	MTX 効果不十分 の活動性 RA 患者 試験前期: 1 期 (導入期): 167 例 2 期 (投与中断期): 1) 40 例、2) 80 例 3 期 (再開期):1) 40 例、2-a) 35 例、 2-b) 44 例 長期継続投与期 間:150 例	プラセボ対照ランダム 化二重盲検試験	アバタセプト皮下投与後にレスポンスの認 められた RA 患者を対象としたアバタセ プト皮下投与の 12 週間中断又は継続投 与時における安全性及び免疫原性の検 討 試験前期 (9ヵ月間:12 週間 1 期): (MTX 併用) 1 期:負荷投与後*, 1 日目からアバタセ プト 125mg 週 1 回皮下投与 (1 期終了 時レスポンスは 2 期、ノンレスポンス は長期継続投与期間へ移行) 2 期:1) アバタセプト 125mg 週 1 回皮 下投与 2) プラセボ週 1 回皮下投与 3 期:1) プラセボ負荷投与+アバタセ プト 125mg 週 1 回皮下投与 2-a) 負荷投与*+アバタセプト 125mg 週 1 回皮下投与 2-b) プラセボ負荷投与+アバタセ プト 125mg 週 1 回皮下投与 長期継続投与期間 (曝露期間の平均値: 28.5 ヶ月): アバタセプト 125mg 週 1 回皮下投与

※アバタセプト初回皮下投与時 (1 日目) にアバタセプトの体重別固定用量 (60kg 未満:500mg、60kg 以上 100kg 以下:750mg、100kg 超:
1000mg) による点滴静脈内投与を負荷投与として行った。アバタセプト皮下投与群では 1 日目に負荷投与後、さらにアバタセプト
125mg による皮下投与を行った。

注) 本剤で承認された用法及び用量は、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 125mg の皮下注射を行い、その後、本剤 125mg を週 1 回、皮下注射する。また、本剤 125mg の週 1 回
皮下注射から開始することもできる。(「V-3. 用法及び用量」の項参照)

海外 第Ⅲ相試験 (評価資料)	IM101173	以下 1) 及び 2) の活動性 RA 患者 1) アバタセプト皮下投与 + MTX 併用投与群 MTX10mg/週以上を投与中の患者 2) アバタセプト単剤投与 (皮下投与) 群 MTX 未投与で DMARD 効果不十分の患者、又は治験薬初回投与 4 週間より前に MTX を有効性又は忍容性を理由に中止した患者 <u>試験前期 (オープンラベル比較試験期間):</u> アバタセプト単剤投与群 49 例 アバタセプト + MTX 併用投与群 51 例 <u>長期継続投与期間:</u> 90 例	オープンラベル (uncontrolled)	MTX 併用又は非併用時でのアバタセプト負荷投与を行わずに皮下投与をした時の免疫原性の評価 <u>試験前期 (オープンラベル比較試験期間: 4 ヶ月間):</u> 1) アバタセプト皮下投与 + MTX 併用投与群 MTX 併用下、1 日目からアバタセプト 125mg 週 1 回皮下投与 2) アバタセプト単剤投与 (皮下投与) 群 MTX 非併用下、1 日目からアバタセプト 125mg 週 1 回皮下投与 (アバタセプト単剤投与) (アバタセプト負荷投与は行わなかった) <u>長期継続投与期間 (曝露期間の平均値: 31.6 ヶ月):</u> アバタセプト 125mg 週 1 回皮下投与
	IM101185	アバタセプト点滴静脈内投与による長期継続投与試験 IM101102 及び IM101029 に約 5 年間 (4 年以上)、参加した活動性 RA 患者 <u>試験期間:</u> 123 例	オープンラベル (uncontrolled)	アバタセプト点滴静脈内投与から皮下投与へ変更し、3 ヶ月後 (85 日目) での安全性の検討 <u>試験期間 (12 ヶ月間):</u> アバタセプト 125mg 週 1 回皮下投与 (アバタセプト負荷投与は行わなかった) (初めの 3 ヶ月間を試験前期とした) <u>長期継続投与期間 (累積曝露期間の平均値 32.3 ヶ月):</u> アバタセプト 125mg 週 1 回皮下投与

注) 本剤で承認された用法及び用量は、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 125mg の皮下注射を行い、その後、本剤 125mg を週 1 回、皮下注射する。また、本剤 125mg の週 1 回皮下注射から開始することもできる。 (「V-3. 用法及び用量」の項参照)

【ブリッジング成立要件】

海外 IM101174：以下の事項を満たすこと。

- (1) ACR20% 改善率で点滴静脈内投与群に対する皮下投与群の非劣性が検証される。
- (2) 点滴静脈内投与時に対する皮下投与時の C_{min} の幾何平均比が 1 を下回らないこと。

国内 IM101250：以下の事項を満たすこと。

- (3) ACR20% 改善率が点滴静脈内投与群と皮下投与群で視覚的に類似している。
- (4) 点滴静脈内投与時に対する皮下投与時の C_{min} の幾何平均比が 1 を下回らないこと。

[関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）]

試験区分	試験番号	対象	試験デザイン	概要
海外 第Ⅲ相試験 (評価資料)	IM101235	MTX 効果不十分なRA 患者 アバタセプト群 318例 アダリムマブ群 328例	無作為化、単盲検、 並行群間比較試験	皮下注製剤の有効性及び安全性を検討する MTX（15～25mg/週の一定用量）併用下で104週間、1週間隔でアバタセプト125mgを皮下投与したときと2週間隔でアダリムマブ40mgを皮下投与
国内 第Ⅳ相試験 (評価資料)	IM101338	MTX 効果不十分なRA 患者 アバタセプト点滴静注群 203例 プラセボ群 202例	無作為化、二重盲検、 プラセボ対照、 並行群間比較試験	点滴静注用製剤の有効性及び安全性を検討する MTX（6mg/週以上の一定用量）併用下で0、2、4週、以降4週間隔で52週間アバタセプト点滴静注用製剤（体重60kg未満：500mg、60kg以上100kg以下：750mg、100kg超：1000mg）又はプラセボを点滴静脈内投与
海外 第Ⅲ相試験 (参考資料)	IM101550	MTXを含む 従来型抗リウマチ薬 (cDMARDs)未治療のRA 患者	無作為化、二重盲検、 プラセボ対照、 並行群間比較試験	MTX 併用アバタセプト皮下注製剤投与群とMTX 単独投与群の有効性及び安全性を比較する 皮下注製剤125mgを1週間隔で反復皮下投与

注) 本剤で承認された用法及び用量は、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125mgの皮下注射を行い、その後、本剤125mgを週1回、皮下注射する。また、本剤125mgの週1回皮下注射から開始することもできる。（「V-3. 用法及び用量」の項参照）

(2) 臨床薬理試験

<海外臨床試験>

① IM101013（第Ⅰ相）²⁾

健康成人を対象にアバタセプト又はプラセボの皮下注用バイアル製剤（SC）又は点滴静注用製剤（IV）を単回皮下投与し、薬物動態、安全性及び免疫原性を検討した。全48例は8つの投与群（SC50mg/1mL、SC75mg/1mL、SC100mg/1mL、SC150mg/1.5mL、SC50mg/0.5mL、SC75mg/0.75mL、IV50mg/1mL、IV75mg/1mL）のうちの1つにランダム化された。さらに6例からなる各投与群の中で、アバタセプト又はプラセボの単回皮下投与に5：1の割合でランダム化された。

安全性については、各投与群につきアバタセプトが5例及びプラセボが1例のみであるため、アバタセプトが投与された全40例とプラセボが投与された全8例でデータを統合し、比較を行った。有害事象の発現率は器官別大分類及び基本語のいずれにおいても、両群間で同様であった。すべての有害事象は、軽度又は中等度であり、死亡、中止に至った有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。アバタセプト群及びプラセボ群ともに、最も多く報告された有害事象は、皮下投与に伴う注射部位反応であった。本試験の結果、健康成人に本剤（50～150mg）を単回皮下投与したときの忍容性は良好であることが示された。

注) 本剤の承認された効能又は効果は、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）である。（「V-1. 効能又は効果」の項参照）

注) 本剤で承認された用法及び用量では、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125mgの皮下注射を行い、その後、本剤125mgを週1回、皮下注射する。また、本剤125mgの週1回皮下注射から開始することもできる。（「V-3. 用法及び用量」の項参照）

注) アバタセプト（遺伝子組換え）点滴静注用製剤で承認された用法及び用量では、関節リウマチでは通常、成人には体重60kg未満で1回500mg、体重60kg以上100kg以下で1回750mg、体重100kg超は1回1g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。（オレンシア点滴静注用250mgの添付文書「6. 用法及び用量」の項参照）

② IM101063 (第Ⅱ相)³⁾

MTX 又は MTX に加えて 1 剤の経口 DMARD が投与されている活動性関節リウマチ患者を対象に、本剤反復皮下投与時における定常状態の血清中トラフ濃度、安全性及び免疫原性を検討した。二重盲検期間では、68 例がスクリーニング時の体重に基づき、5 つの投与群〔アバタセプト点滴静脈内投与による負荷投与量 (IV) 500mg/ 本剤の皮下投与量 (SC) 75mg、IV500mg/SC125mg、IV750mg/SC125mg、IV1000mg/SC125mg、IV1000mg/SC200mg〕に、そして 3:1 の割合でアバタセプト又はプラセボ投与を受けるようにランダム化された。1 日目は負荷投与としてアバタセプト (体重別固定用量) 又はプラセボの点滴静脈内投与を行い、その後、アバタセプト (75、125、200mg) 又はプラセボを 1 日目から週 1 回 12 週間皮下投与した。二重盲検期間中、有害事象はアバタセプト群 40/51 例 (78.4%)、プラセボ群 11/17 例 (64.7%) に認められた。死亡は認められず、3/68 例に重篤な有害事象が認められたが、いずれも治験薬と関連のない事象と判断された。中止に至った有害事象は 2/68 例に認められた。二重盲検期間において、本剤を反復皮下投与したときの忍容性は良好であることが示された。

12 週間 (85 日間) の二重盲検期間を完了した 63 例が、体重別用量期間及び固定用量期間の 2 つの期間で構成される非盲検の長期継続投与期間に移行した。1 日目は初回投与 (負荷投与) として、盲検下でアバタセプト又はプラセボ (二重盲検期間におけるアバタセプト群はプラセボ、プラセボ群はアバタセプト) をスクリーニング時の体重に基づき (60kg 未満: 500mg、60kg 以上 100kg 以下: 750mg、100kg 超: 1000mg) 静脈内投与した。その後、非盲検下で、アバタセプトの体重別用量 (60kg 未満: 75mg、60kg 以上 100kg 以下: 125mg、100kg 超: 200mg) を 1 日目から週 1 回皮下投与した。533 日目の来院時以降は体重にかかわらず、固定用量 (125mg) へ変更した。体重別用量期間及び固定用量期間を累積した累積長期継続投与期間において、有害事象は 61/63 例 (96.8%)、重篤な有害事象は 33/63 例 (52.4%) に認められた。中止に至った有害事象は 5/63 例 (7.9%) に認められ、1 例が有害事象 (うっ血性心不全) により中止に至り、中止後に死亡した。死亡は 5 例であり、うち 4 例が死亡により投与を中止した。治験薬との因果関係については、肺炎による死亡が「関連あるかもしれない」と判定されたほか、3 例が「関連ないらしい」、1 例が「関連なし」であった。最長 65.2 ヶ月まで本剤を反復皮下投与した結果、新たな安全性上の問題は検出されず、忍容性はおおむね良好であると考えられた。

注) 本剤で承認された用法及び用量では、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 125mg の皮下注射を行い、その後、本剤 125mg を週 1 回、皮下注射する。また、本剤 125mg の週 1 回皮下注射から開始することもできる。(「V-3. 用法及び用量」の項参照)

注) アバタセプト (遺伝子組換え) 点滴静注用製剤で承認された用法及び用量では、関節リウマチでは通常、成人には体重 60kg 未満で 1 回 500mg、体重 60kg 以上 100kg 以下で 1 回 750mg、体重 100kg 超は 1 回 1g 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。(オレンシア点滴静注用 250mg の添付文書「6. 用法及び用量」の項参照)

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

<国内臨床試験> IM101250 (第Ⅱ / Ⅲ相) ブリッジング試験^{4)、5)}

目的: MTX に効果不十分な活動性関節リウマチ患者を対象に、アバタセプトの皮下注射時と点滴静注時の有効性、薬物動態、安全性及び免疫原性の類似性を検討する。

試験デザイン	無作為化二重盲検並行群間比較試験
対象	MTX に対して効果不十分な活動性関節リウマチ患者

主な選択基準	(1) 20 歳以上の男女 (2) 米国リウマチ学会 (ACR) の診断基準 (1987 年改訂基準) で RA の診断がなされている患者 (3) 二重盲検期間 1 日目 (ランダム化時) までに MTX が 3 ヶ月 (12 週間) 以上投与されており、用法及び用量 (6 ~ 8mg/ 週) が一定である患者 (4) MTX 以外の DMARD は二重盲検期間 1 日目の 28 日前までに中止されている (5) 経口副腎皮質ステロイド薬は、二重盲検期間 1 日目の 28 日前からプレドニゾン換算で 10mg/ 日以下である (6) 二重盲検期間 1 日目の疾患活動性が以下の基準を満たす患者 1) 腫脹関節数: 10 関節以上 (66 関節中) 2) 疼痛関節数: 12 関節以上 (68 関節中) 3) CRP: 0.8mg/dL 以上																																				
主な除外基準	(1) 生物学的製剤の治療歴がある患者 (2) 結核のリスクのある患者 (活動性結核に罹患していることが疑われる患者、3 年以内に活動性結核に罹患した患者、適切に治療されていない可能性のある潜在性または過去の結核の既往歴のある患者) (3) B 型肝炎ウイルス表面 (HBs) 抗原陽性患者 (4) C 型肝炎抗体陽性患者で RIBA 又は PCR 陽性の患者 (5) 5 年以内に癌の既往歴がある患者 (6) 他のリウマチ性疾患または主要臓器系の活動性血管炎のある患者 (7) 重大な急性、慢性又は再発性の細菌感染のある患者 (8) 現在疑われる活動的または潜在的な細菌又はウイルス感染のある患者 (9) 帯状疱疹が改善して間もない患者 (10) 重度、進行性、コントロール不能な腎臓、肝臓、血液、胃腸、肺、心臓、神経または脳の疾患の症状のある患者 (11) 妊婦																																				
試験方法	すべての被験者を本剤群 (SC 群) とアバタセプト点滴静注用製剤群 (IV 群) に 1:1 に割り付けた。MTX 併用下で、SC 群は 1 日目に負荷投与として点滴静注用製剤の体重別固定用量 (60 kg 未満: 500mg、60kg 以上 100 kg 以下: 750mg、100kg 超: 1000mg) を点滴静脈内投与し、その後、本剤 125 mg を 1 日目から週 1 回 6 ヶ月間皮下投与した。IV 群は 1、15、29 日目及び以後 28 日ごとに点滴静注用製剤の体重別固定用量を 6 ヶ月間点滴静脈内投与した。なお、盲検性を保つためにダブルダミーデザインを用いた。IV 群では、アバタセプトの点滴静脈内投与及びプラセボの皮下投与を行った。SC 群では、アバタセプトの皮下投与及びプラセボの点滴静脈内投与を行った (ただし、SC 群では、1 日目はプラセボの代わりにアバタセプトの負荷投与を行った)。																																				
主要評価項目	6 ヶ月後の ACR20% 改善率																																				
副次評価項目	6 ヶ月後の ACR50%、70%改善率等の有効性、安全性、免疫原性																																				
結果	有効性 6 ヶ月後の ACR 改善率 (ITT) ACR20% 改善率は SC 群 91.5%、IV 群 83.1% で、群間差は 8.5% [95%信頼区間 (- 9.3, 26.9)] であった。 <table border="1" data-bbox="408 1294 1394 1563"> <thead> <tr> <th></th> <th>SC 群 (n=59)</th> <th>IV 群 (n=59)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ACR20% 改善率 [95% 信頼区間]</td> <td>91.5 [81.3, 97.2]</td> <td>83.1 [71.0, 91.6]</td> </tr> <tr> <td>ACR50% 改善率 [95% 信頼区間]</td> <td>66.1 [52.6, 77.9]</td> <td>62.7 [49.1, 75.0]</td> </tr> <tr> <td>ACR70% 改善率 [95% 信頼区間]</td> <td>37.3 [25.0, 50.9]</td> <td>30.5 [19.2, 43.9]</td> </tr> </tbody> </table> %、中止例はすべて無効例として扱う。 免疫原性 二重盲検期間において、SC 群 1/59 例に抗 Ig 及び / 又は結合領域抗体陽性、IV 群 1/59 例に抗 CTLA-4 及び Ig 様抗体陽性が認められた。 安全性 有害事象の発現例数 (%) <table border="1" data-bbox="408 1756 1394 2074"> <thead> <tr> <th></th> <th>SC 群 (n=59)</th> <th>IV 群 (n=59)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>死亡</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>重篤な有害事象</td> <td>4 (6.8)</td> <td>3 (5.1)</td> </tr> <tr> <td>治験薬と関連のある重篤な有害事象</td> <td>3 (5.1)</td> <td>2 (3.4)</td> </tr> <tr> <td>中止に至った重篤な有害事象</td> <td>3 (5.1)</td> <td>1 (1.7)</td> </tr> <tr> <td>有害事象</td> <td>45 (76.3)</td> <td>49 (83.1)</td> </tr> <tr> <td>治験薬と関連のある有害事象</td> <td>31 (52.5)</td> <td>35 (59.3)</td> </tr> <tr> <td>中止に至った有害事象</td> <td>3 (5.1)</td> <td>3 (5.1)</td> </tr> </tbody> </table>		SC 群 (n=59)	IV 群 (n=59)	ACR20% 改善率 [95% 信頼区間]	91.5 [81.3, 97.2]	83.1 [71.0, 91.6]	ACR50% 改善率 [95% 信頼区間]	66.1 [52.6, 77.9]	62.7 [49.1, 75.0]	ACR70% 改善率 [95% 信頼区間]	37.3 [25.0, 50.9]	30.5 [19.2, 43.9]		SC 群 (n=59)	IV 群 (n=59)	死亡	0	0	重篤な有害事象	4 (6.8)	3 (5.1)	治験薬と関連のある重篤な有害事象	3 (5.1)	2 (3.4)	中止に至った重篤な有害事象	3 (5.1)	1 (1.7)	有害事象	45 (76.3)	49 (83.1)	治験薬と関連のある有害事象	31 (52.5)	35 (59.3)	中止に至った有害事象	3 (5.1)	3 (5.1)
	SC 群 (n=59)	IV 群 (n=59)																																			
ACR20% 改善率 [95% 信頼区間]	91.5 [81.3, 97.2]	83.1 [71.0, 91.6]																																			
ACR50% 改善率 [95% 信頼区間]	66.1 [52.6, 77.9]	62.7 [49.1, 75.0]																																			
ACR70% 改善率 [95% 信頼区間]	37.3 [25.0, 50.9]	30.5 [19.2, 43.9]																																			
	SC 群 (n=59)	IV 群 (n=59)																																			
死亡	0	0																																			
重篤な有害事象	4 (6.8)	3 (5.1)																																			
治験薬と関連のある重篤な有害事象	3 (5.1)	2 (3.4)																																			
中止に至った重篤な有害事象	3 (5.1)	1 (1.7)																																			
有害事象	45 (76.3)	49 (83.1)																																			
治験薬と関連のある有害事象	31 (52.5)	35 (59.3)																																			
中止に至った有害事象	3 (5.1)	3 (5.1)																																			

< 海外臨床試験 >

① IM101174 (第Ⅲ相、ACQUIRE) ブリッジング対象試験^{6), 7)}

目的：MTX に効果不十分な活動性関節リウマチ患者を対象に、アバタセプトの皮下注射時と点滴静注時の有効性及び安全性を比較検討する。

本治験は国際共同治験であり、米国、オーストリア、ベルギー、フランス、ドイツ、ギリシャ、ハンガリー、アイルランド、イタリア、オランダ、ポーランド、トルコ、英国、カナダ、オーストラリア、ブラジル、メキシコ、南アフリカ、韓国、台湾、ロシア、インド、アルゼンチン、チリ、ペルーの医療施設 242 施設で実施された。

試験デザイン	無作為化二重盲検並行群間比較試験
対象	MTX に対して効果不十分な活動性関節リウマチ患者
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> (1) 18 歳以上の男女 (2) ACR の診断基準 (1987 年改訂基準) で RA の診断がなされており、ACR による RA の機能分類基準 (1991 年改訂基準) で Class I、II 又は III に分類される患者 (3) 二重盲検期間 1 日目 (ランダム化時) までに MTX (≧ 15mg/週) が 3 ヶ月 (12 週間) 以上投与されており、効果不十分な患者 (4) MTX 以外の DMARD の使用状況が以下の基準を満たす患者 <ul style="list-style-type: none"> 1) MTX 以外の DMARD は二重盲検期間 1 日目の 28 日前までに中止されている 2) レフルノミドは二重盲検期間 1 日目の 8 週間前までに中止している 3) 経口副腎皮質ステロイド薬は、二重盲検期間 1 日目の 28 日前からプレドニゾン換算で 10mg/日以下で、28 日中 25 日以上は用法・用量が一定である (5) 二重盲検期間 1 日目の疾患活動性が以下の基準を満たす患者 <ul style="list-style-type: none"> 1) 腫脹関節数: 10 関節以上 (66 関節中) 2) 疼痛関節数: 12 関節以上 (68 関節中) 3) CRP: 0.8mg/dL 以上 (スクリーニング時または - 3 日目の測定値)
主な除外基準	結核のリスクのある患者 (活動性結核に罹患していることが疑われる患者、3 年以内に活動性結核に罹患した患者、3 年以上前に活動性結核に罹患した患者で適切な治療がなされたことが文書記録などから確認できない患者、適切な治療が行われていない潜在性結核を有する患者)
試験方法	すべての被験者を体重により層別化 (60kg 未満、60kg 以上 100kg 以下、100kg 超) し、本剤群 (SC 群) とアバタセプト点滴静注用製剤群 (IV 群) に 1:1 に割り付けた。MTX 併用下で、SC 群は 1 日目に負荷投与として点滴静注用製剤の体重別固定用量 (60kg 未満: 500mg、60kg 以上 100kg 以下: 750mg、100kg 超: 1000mg) を点滴静脈内投与し、その後、本剤 125mg を 1 日目から週 1 回 6 ヶ月間皮下投与した。IV 群は投与 1、15、29 日目及び以後 28 日ごとに点滴静注用製剤の体重別固定用量を 6 ヶ月間点滴静脈内投与した。なお、盲検性を保つためにダブルブライマーデザインを用いた。IV 群では、アバタセプトの点滴静脈内投与及びプラセボの皮下投与を行った。SC 群では、アバタセプトの皮下投与及びプラセボの点滴静脈内投与を行った (ただし、SC 群では、1 日目はプラセボの代わりにアバタセプトの負荷投与を行った)。
主要評価項目	投与 6 ヶ月後の ACR20% 改善率における本剤皮下投与のアバタセプト点滴静脈内投与に対する非劣性
副次評価項目	投与 6 ヶ月後の ACR50% 及び 70% 改善率、HAQ 改善等

結果	有効性	6ヵ月（169日目）後の ACR20% 改善率は、SC 群 76.0%（527/693 例）及び IV 群 75.8%（514/678 例）であり、下表のとおり、群間差の 95% 信頼区間の下限値が事前に設定された非劣性マージン 7.5% を上回ったことから、IV 群に対する SC 群の非劣性が検証された。		
	6ヵ月後の ACR 改善率（PPS）			
		SC 群 (n=693)	IV 群 (n=678)	群間差 [95% 信頼区間] ^a
	ACR20% 改善率 [95% 信頼区間]	76.0 (527/693) [72.9, 79.2]	75.8 (514/678) [72.6, 79.0]	0.3 [- 4.2, 4.8]
	ACR50% 改善率 [95% 信頼区間]	51.5 (357/693) [47.8, 55.2]	50.3 (341/678) [46.5, 54.1]	1.4 [- 3.9, 6.7]
	ACR70% 改善率 [95% 信頼区間]	26.4 (183/693) [23.1, 29.7]	25.1 (170/678) [21.8, 28.3]	1.4 [- 3.2, 6.1]
	%（例数）、中止例はすべて無効例として扱う。			
	a 割り付け因子の層を考慮した、最小リスクウェイトに基づく 95% 信頼区間。			
	95% 信頼区間は正規近似に基づく。			
	6ヵ月後の HAQ-DI 改善率（ITT 解析対象集団）			
		SC 群 (n=733)	IV 群 (n=716)	群間差 [95% 信頼区間]
	HAQ-DI 改善率 [95% 信頼区間]	68.2 (500/733) [64.8, 71.6]	63.8 (457/716) [60.3, 67.3]	4.5 [- 0.4, 9.4]
	%（例数）、LOCF 解析			
	免疫原性			
	抗体陽性率			
	抗アバセプト抗体	抗 CTLA4-T 抗体	中和抗体活性*	
SC 群				
投与期間中	3/707 (0.4)	2/716 (0.3)	—	
追跡期間	0/26	3/28 (10.7)	2/3	
IV 群				
投与期間中	5/691 (0.7)	4/702 (0.6)	2/2	
追跡期間	0/29	7/31 (22.6)	5/7	
陽性数 / 解析対象数 (%)				
*抗 CTLA4-T 抗体陽性を示したすべての被験者のうち、アバセプト濃度が 1 µg /mL 以下の検体についてアバセプトに対する中和抗体活性の有無を測定した。				
安全性				
有害事象の発現例数 (%) (ITT)				
	SC 群 (n=736)	IV 群 (n=721)		
死亡	2 (0.3) ^a	5 (0.7)		
重篤な有害事象	31 (4.2)	35 (4.9)		
治験薬と関連のある重篤な有害事象	5 (0.7)	12 (1.7)		
中止に至った重篤な有害事象	8 (1.1)	14 (1.9)		
有害事象	493 (67.0)	470 (65.2)		
治験薬と関連のある有害事象	204 (27.7)	210 (29.1)		
中止に至った有害事象	15 (2.0)	25 (3.5)		
特に注目した有害事象				
感染症	234 (31.8)	221 (30.7)		
悪性新生物	3 (0.4)	5 (0.7)		
自己免疫疾患	7 (1.0)	6 (0.8)		
点滴静脈内投与に伴う有害事象				
点滴静脈内投与に伴う急性の有害事象	20 (2.7)	16 (2.2)		
点滴静脈内投与に伴う有害事象	59 (8.0)	59 (8.2)		
皮下投与に伴う有害事象				
注射部位反応	19 (2.6)	18 (2.5)		
全身性の有害事象（投与後 24 時間以内）	56 (7.6)	56 (7.8)		
a 長期継続投与期間中に 1 例が死亡したが、データカットオフ時点で有害事象発症日が未記入であったため、本事例は二重盲検期間の事象として記録された。				
対象：治験薬投与例				
MedDRA version：12.1				

② IM101167 (第Ⅲ相、ALLOW) ⁸⁾

目的：MTX に効果不十分な活動性関節リウマチ患者を対象として、MTX 併用下で本剤皮下投与により有効性が認められた患者に、本剤皮下投与を 12 週間中断又は継続したとき (2 期) の安全性及び免疫原性を比較検討する。

本治験は国際共同治験であり、米国、南アフリカ、アルゼンチン、メキシコ、カナダの医療施設 32 施設で実施された。

試験デザイン	無作為化並行群間比較試験		
対象	MTX に対して効果不十分な活動性関節リウマチ患者		
主な選択基準	(1) 18 歳以上の男女 (2) ACR の診断基準 (1987 年改訂基準) で RA の診断がなされており、ACR による RA の機能分類基準 (1991 年改訂基準) で Class I、II 又は III に分類される患者 (3) MTX (≧ 10mg/週) が 3 ヶ月 (12 週間) 以上投与されており、かつアバタセプト投与開始 1 日目の 28 日前から用法及び用量が一定である患者 (4) 経口副腎皮質ステロイド薬は、アバタセプト投与開始 1 日目の 28 日前からプレドニゾン換算で 10mg/日以下で、28 日中 25 日以上は用法・用量が一定である患者 (5) スクリーニング時に DAS28-CRP スコアが 3.2 以上 5.1 以下の患者		
主な除外基準	(1) アバタセプトの投与歴のある患者 (2) リツキシマブの治療歴がある患者 (3) 重篤な急性または重度の慢性 / 再発性細菌感染症、潜在性の細菌またはウイルス感染症患者		
試験方法	1 期 (導入期) : 非盲検下で、1 日目に負荷投与として点滴静注用剤の体重別固定用量 (60kg 未満 : 500mg、60kg 以上 100kg 以下 : 750mg、100kg 超 : 1000mg) を点滴静脈内投与し、その後 1 日目から本剤 125mg を週 1 回 12 週間皮下投与した。 2 期 (投与中断期) : 1 期終了時に改善 (DAS28-CRP スコアがベースライン時から 0.6 以上の減少) が認められた被験者を本剤中断群又は本剤継続群に 2 : 1 で無作為に割り付け、本剤中断群ではプラセボ、本剤継続群では本剤 125mg を二重盲検下で週 1 回 12 週間皮下投与した。 3 期 (再開期) : 2 期で本剤中断群に割り付けられた被験者を、盲検下でプラセボ負荷投与群又は本剤負荷投与群に 1 : 1 で無作為に再割り付けし、プラセボ負荷投与群ではプラセボ、本剤負荷投与群では点滴静注用剤の体重別固定用量を単回点滴静脈内投与した。2 期で本剤継続群に割り付けられた被験者には盲検下でプラセボを単回点滴静脈内投与した。その後、すべての被験者に非盲検下で本剤 125mg を週 1 回 12 週間皮下投与した。なお、すべての期及び群において MTX が併用された。		
主要評価項目	2 期終了時の免疫原性及び安全性		
副次評価項目	有効性		
結果	有効性 各期終了時の 1 期ベースラインからの DAS28-CRP スコア変化量 (3 期に治療を受けたすべての対象者)		
		2 期本剤継続群 (n=40)	2 期本剤中断群 (n=79)
	1 期 (導入期)	本剤+負荷投与	
	1 期終了時	- 1.97 [- 2.18, - 1.76]	- 1.88 [- 2.10, - 1.66]
	2 期 (投与中断期)	本剤	プラセボ
	2 期終了時	- 2.03 [- 2.40, - 1.66]	- 1.49 [- 1.77, - 1.20]
	3 期 (再開期)	本剤	合計
3 期終了時	- 2.22 [- 2.50, - 1.94]	- 2.32 [- 2.56, - 2.09]	
	平均値 [95%信頼区間]		

結果	免疫原性 抗体陽性率	2期（投与中断期）終了時		3期（再開期）終了時		
		2期本剤継続群 (n=40)	2期本剤中断群 (n=80)	2期本剤継続群 [†] (n=40)	2期本剤中断群 [‡] (n=79)	
	抗アバセプト抗体 [95%信頼区間]	0/37 (0) —	1/71 (1.4) [0.0, 4.1]	0/38 (0) —	0/73 (0) —	
	抗CTLA4-T抗体 [95%信頼区間]	0/38 (0) —	6/73 (8.2) [1.9, 14.5]	1/38 (2.6) [0.0, 7.7]	2/73 (2.7) [0.0, 6.5]	
	合計 [95%信頼区間]	0/38 (0) —	7/73 (9.6) [2.8, 16.3]	1/38 (2.6) [0.0, 7.7]	2/73 (2.7) [0.0, 6.5]	
	差の点推定値 ^a [95%信頼区間]	9.59 [0.83, 18.34]		0.11 [- 8.21, 8.43]		
	p値	0.119		—		
	陽性数 / 解析対象数 (%)					
	a 本剤中断群と本剤継続群による投与群間差 † 3期開始時にプラセボを点滴静脈内投与 ‡ 3期開始時にアバセプトまたはプラセボを点滴静脈内投与 p値は連続性の補正をした χ^2 検定による。					
	安全性 有害事象の発現例数 (%)	1期		2期	3期	
	本剤投与群 (アバセプト点滴静脈内投与) (n=167)	本剤継続群 (n=40)	本剤中断群 (n=80)	2期本剤継続群 (プラセボ点滴静脈内投与) (n=40)	2期本剤中断群 (アバセプト点滴静脈内投与) (n=35)	(プラセボ点滴静脈内投与) (n=44)
有害事象	82 (49.1)	13 (32.5)	29 (36.3)	15 (37.5)	17 (48.6)	16 (36.4)
中止に至った有害事象	1 (0.6)	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	3 (1.8)	0	2 (2.5)	0	0	1 (2.3)
死亡	1 (0.6)	0	0	0	0	0

③ IMI01173（第Ⅲ相、ACCOMPANY）⁹⁾

目的：関節リウマチ患者を対象に、MTX 併用又は非併用下で本剤皮下投与時の免疫原性、安全性及び有効性を比較検討する。

本治験は国際共同治験であり、米国、オーストラリア、南アフリカ、メキシコの医療施設 22 施設で実施された。

試験デザイン	非盲検比較試験
対象	関節リウマチ患者
主な選択基準	(1) 18 歳以上の男女 (2) ACR の診断基準（1987 年改訂基準）で RA の診断がなされており、ACR による RA の機能分類基準（1991 年改訂基準）で Class I、II 又は III に分類される患者 (3) 被験者による疾患活動性の全般評価で 20mm 超の VAS スコアが認められた患者 (4) 本剤単剤群では、MTX 投与歴がなく、1 剤以上の DMARD に対して効果不十分であると判断された患者、又はアバセプト初回投与の 4 週以上前に、効果不十分又は忍容性不良のために、MTX 投与を中止した患者 (5) 本剤+ MTX 併用群では、アバセプト初回投与前 4 週以上にわたり、10mg/ 週以上の一定用量で MTX の投与を受けている患者

主な除外基準	(1) アバタセプトの投与歴のある患者 (2) リツキシマブの治療歴がある患者 (3) 生ワクチン又はレフルノミドの投与歴のある患者 (4) ウイルス感染症または潜在性細菌感染症患者				
試験方法	本剤+ MTX 併用群では MTX 併用下、本剤単剤群では MTX 非併用下で、本剤 125mg を週 1 回 4 ヶ月間皮下投与した。なお、本剤投与開始時に点滴静脈内投与による負荷投与は行わなかった。				
主要評価項目	4 ヶ月後の免疫原性				
副次評価項目	安全性及び有効性				
結果	有効性 113 日目 (4 ヶ月後) における DAS28-CRP のベースライン時からの変化量の平均値 (95% 信頼区間) は、本剤+ MTX 併用群で -1.67 (-2.06, -1.28)、本剤単剤群で -1.94 (-2.46, -1.42) であった。また、これらの 2 群において臨床的に意義のある改善 (DAS28-CRP がベースライン時から 1.2 以上減少) が認められた被験者の割合は、それぞれ 62.5% 及び 66.7% であった。				
	免疫原性 ・抗アバタセプト抗体、抗 CTLA4-T 抗体陽性の被験者の割合 (ELISA 法) ・抗 CTLA-4 及び Ig 様抗体、抗 Ig 及び / 又は結合領域抗体陽性の被験者の割合 (電気化学発光 (ECL) 法)				
	ELISA 法による評価				
			抗アバタセプト抗体 #	抗 CTLA4-T 抗体 #	計
	本剤 + MTX 併用群 (n=51)	治療中	1/50 (2.0) *	1/51 (2.0) †	2/51 (3.9)
		治療後	0/4	0/4	0/4
		計	1/50 (2.0)	1/51 (2.0)	2/51 (3.9)
	本剤単剤群 (n=49)	治療中	0/49	1/49 (2.0) ‡	1/49 (2.0)
		治療後	0/4	1/4 (25.0) §	1/4 (25.0)
		計	0/49	2/49 (4.1)	2/49 (4.1)
	ECL 法による評価				
			抗 Ig 及び / 又は結合領域抗体	抗 CTLA-4 及び Ig 様抗体	計
	本剤 + MTX 併用群 (n=51)	治療中	1/51 (2.0) **	0/51	1/51 (2.0)
		治療後	0/4	0/4	0/4
		計	1/51 (2.0)	0/51	1/51 (2.0) *
本剤単剤群 (n=49)	治療中	0/49	1/49 (2.0) ¶	1/49 (2.0)	
	治療後	0/4	1/4 (25.0) §	1/4 (25.0)	
	計	0/49	2/49 (4.1)	2/49 (4.1)	
陽性数 / 解析対象数 (%) # 抗アバタセプト抗体は、CTLA-4 部分と Ig 部分の両方を認識。抗 CTLA4-T 抗体は、CTLA-4 部分のみを認識。 * 抗アバタセプト抗体陽性の検出: 29、43 日目、抗 CTLA-4 抗体陽性の検出: 1 日目及び試験終了時 † 抗 CTLA-4 抗体陽性の検出: 29、43、57 日目及び試験終了時 ‡ 抗 CTLA-4 抗体陽性の検出: 57 日目及び試験終了時 § 抗 CTLA-4 抗体陽性の検出 (ELISA) 及び抗アバタセプト抗体陽性の検出 (ECL): 投与終了後 85 日目 (効果不十分のため試験中止) ** 試験開始から終了時まで陽性。すべてが 1 日目と同等以下の抗体価であり、薬剤誘導性の免疫原性ではないと考えられる。 ¶ 抗アバタセプト抗体陽性の検出: 15 日目					
安全性 有害事象の発現例数 (%)					
	本剤 +MTX 併用群 (n=51)	本剤単剤群 (n=49)			
有害事象	37 (72.5)	32 (65.3)			
中止に至った有害事象	3 (5.9) †	1 (2.0) †			
重篤な有害事象	2 (3.9)	3 (6.1)			
死亡	0	0			
† 4 ヶ月投与を終了し、長期投与を開始した 56 日目までに有害事象のため試験を中止した例も含む。					

④ IM101235（海外第Ⅲ相、AMPLE）^{10)、11)}

目的：MTX に効果不十分な活動性関節リウマチ患者を対象に、MTX 併用下でアバタセプト皮下注製剤とアダリムマブ皮下注製剤の有効性と安全性を比較検討する。

本治験は国際共同治験であり、米国、カナダ、アルゼンチン、チリ、ペルーの医療施設 120 施設で実施された。

試験デザイン	無作為化単盲検並行群間比較試験			
対象	MTX に対して効果不十分な活動性関節リウマチ患者			
主な選択基準	(1) 18 歳以上の男女 (2) ACR の診断基準（1987 年改訂基準）で RA の診断がなされており、罹病期間 5 年以下の患者 (3) 生物学的製剤未治療であり、MTX に効果不十分かつ一定用量（7.5 ～ 25mg/ 週）の MTX に対して忍容性がある患者 (4) DAS28-CRP スコアが 3.2 以上の患者			
主な除外基準	(1) 抗 TNF 製剤の警告に該当する医学的状態、又はその既往歴がある患者 (2) 活動性または慢性肝炎の既往歴がある患者 (3) 結核のリスクのある患者 (4) 重度の慢性又は再発性の細菌又はウイルス感染の既往歴がある患者 (5) 重度、進行性、または制御不能な腎臓、肝臓、血液、胃腸、肺、心臓、神経、または脳の疾患の症状のある患者 (6) 5 年以内に癌の既往歴がある患者			
試験方法	MTX 併用下で、本剤群は初回の負荷投与としてのアバタセプト点滴静脈内投与を行わずに本剤 125mg を 1 日目から週 1 回 24 ヶ月間皮下投与した。アダリムマブ群はアダリムマブ皮下注製剤 40mg を、2 週間に 1 回 24 ヶ月間皮下投与した。			
主要評価項目	12 ヶ月時の ACR20% 改善率における本剤皮下投与のアダリムマブ皮下投与に対する非劣性			
副次評価項目	ACR50%、70% 改善、臨床的寛解達成（DAS28-CRP スコア < 2.6） DAS28-CRP のベースラインからの平均変化量、低疾患活動性（DAS28-CRP ≤ 3.2）、身体機能の改善（HAQ DI ≥ 0.3 単位）等 安全性			
結果	有効性 12 ヶ月後の ACR20% 改善率は、本剤投与群 64.8%（206/318 例）及びアダリムマブ群 63.4%（208/328 例）であり、下表のとおり、群間差の 95% 信頼区間の下限値が事前に設定された非劣性マージン - 12% を上回ったことから、本剤群のアダリムマブ群に対する非劣性が検証された。			
	12 ヶ月後の ACR 改善率（ITT 解析対象集団）			
		本剤投与群 (n=318)	アダリムマブ群 (n=328)	群間差 [95% 信頼区間]
	ACR20% 改善率 [95% 信頼区間] ^a	64.8 (206/318) [59.5, 70.0]	63.4 (208/328) [58.2, 68.6]	1.8 [- 5.6, 9.2]
	^a (改善例数 / 有効性評価例数)、中止例はすべて無効例。 ^a 割り付け因子の層を考慮した、最小リスクウェイトに基づく 95% 信頼区間。			
12 ヶ月時及び 24 ヶ月時における m TSS のベースラインからの変化量（ITT 集団、線形外挿法）				
	本剤投与群 (n=318)	アダリムマブ群 (n=328)		
ベースライン (評価対象外症例を含む)	19.8 ± 33.0 (305)	19.4 ± 28.9 (319)		
12 ヶ月時の ベースラインからの変化量	0.56 ± 2.62 (295)	0.74 ± 6.57 (297)		
24 ヶ月時の ベースラインからの変化量	0.89 ± 4.13 (257)	1.13 ± 8.66 (260)		
平均値 ± 標準偏差（例数）				

結果	安全性 有害事象の発現例数 (%)		
		本剤投与群 (n=318)	アダリムマブ群 (n=328)
	死亡	1 (0.3)	1 (0.3)
	重篤な有害事象	44 (13.8)	54 (16.5)
	有害事象	295 (92.8)	300 (91.5)
	治験薬と関連のある有害事象	132 (41.5)	164 (50.0)
	中止に至った有害事象	12 (3.8)	31 (9.5)
	特に注目した有害事象		
	感染症	242 (76.1)	234 (71.3)
	悪性新生物	7 (2.2)	8 (2.4)
自己免疫疾患	12 (3.8)	6 (1.8)	
皮下投与に伴う注射部位反応	13 (4.1)	34 (10.4)	
例数 (%) MedDRA version : 15.1			

2) 安全性試験

<国内臨床試験>

IM101250 (第Ⅱ / Ⅲ相) の長期継続投与試験 (1年)^{4)、12)}

目的：メトトレキサート (MTX) に対して効果不十分な活動性関節リウマチを対象とした IM101250 の6ヵ月間の二重盲検期間を完了した患者において、引き続きアバタセプトの皮下投与の長期安全性及び有効性を評価する。

試験デザイン	非盲検の長期継続投与試験			
対象	MTX に対して効果不十分な活動性関節リウマチ患者を対象とする6ヵ月の二重盲検期間を完了した患者			
主な選択基準	二重盲検期間の選択基準に適合			
主な除外基準	アバタセプトの治療歴を除き、二重盲検期間の除外基準に適合			
試験方法	6ヵ月間の二重盲検期間終了後、長期継続投与期間へ移行した本剤群 (皮下投与継続群) 及びアバタセプト点滴静注用製剤群 (皮下投与移行群) すべての被験者に対して、MTX 併用下で、本剤 125mg を週1回1年間 (52週間) 皮下投与した。			
評価項目	長期投与時の安全性、有効性、免疫原性			
結果	安全性 有害事象の発現例数 (%)			
		皮下投与継続群 (n=56)	皮下投与移行群 (n=56)	合計 (n=112)
	死亡	1 (1.8)	0	1 (0.9)
	重篤な有害事象	5 (8.9)	5 (8.9)	10 (8.9)
	治験薬と関連のある重篤な有害事象	4 (7.1)	3 (5.4)	7 (6.3)
	中止に至った重篤な有害事象	1 (1.8)	0	1 (0.9)
	有害事象	49 (87.5)	48 (85.7)	97 (86.6)
	治験薬と関連のある有害事象	31 (55.4)	32 (57.1)	63 (56.3)
	中止に至った有害事象	2 (3.6)	1 (1.8)	3 (2.7)
	長期継続投与期間の最終投与後56日目までに発現した有害事象を示す。			
結果	有効性 長期継続投与期終了時 (533日) の ACR 改善率			
		皮下投与継続群 (n=56)	皮下投与移行群 (n=56)	
	ACR20% 改善率	94.2	96.1	
	ACR50% 改善率	78.8	90.2	
	ACR70% 改善率	57.7	60.8	
%、中止例はすべて無効例。				
結果	免疫原性			
	投与期間中、抗アバタセプト抗体の血清陽性は、皮下投与継続群で2例 (3.6%) 皮下投与移行群で2例 (3.6%) 検出された。3例は Ig および / または接合領域に特異的な反応性を示し、1例は CTLA-4 及び Ig 用抗体陽性を示した。投与終了後の追跡期間中、皮下投与継続群の9例 (20.0%) (フォローアップ期間で新たに7例検出)、および皮下投与移行群の4例 (10.3%) で抗アバタセプト抗体陽性が検出された。13例のうち、皮下投与継続群の7例と皮下投与移行群の3例が中和抗体アッセイを受け、1例に CTLA-4 及び Ig 様抗体陽性が認められた。			

< 海外臨床試験 >

IM101174 (第Ⅲ相) の長期継続投与試験^{7)、13)}

目的：MTX に効果不十分な活動性関節リウマチ患者を対象とした IM101174 の 6 ヶ月間の二重盲検期間を完了した患者において、引き続きアバタセプトの皮下投与の長期安全性及び有効性を評価する。本治験は国際共同治験であり、米国、オーストリア、ベルギー、フランス、ドイツ、ギリシャ、ハンガリー、アイルランド、イタリア、オランダ、ポーランド、トルコ、英国、カナダ、オーストラリア、ブラジル、メキシコ、南アフリカ、韓国、台湾、ロシア、インド、アルゼンチン、チリ、ペルーの医療施設 242 施設で実施された。

試験デザイン	非盲検の長期継続投与試験		
対象	MTX に対して効果不十分な活動性関節リウマチ患者を対象とする 6 ヶ月の二重盲検期間を完了した患者		
主な選択基準	二重盲検期間の選択基準に適合		
主な除外基準	アバタセプトの治療歴を除き、二重盲検期間の除外基準に適合		
試験方法	6 ヶ月間の二重盲検期間終了後、長期継続投与期間へ移行した本剤群 (皮下投与継続群) 及びアバタセプト点滴静注用製剤群 (皮下投与移行群) すべての被験者に対して、MTX 併用下で、本剤 125 mg を週 1 回皮下投与した。なお、アバタセプト又はプラセボの点滴静脈内負荷投与は行われなかった。		
評価項目	長期投与時の安全性、忍容性、有効性		
結果	安全性		
	有害事象の発現例数 (%)		
		n=1,372	
	死亡	21 (1.5)	
	重篤な有害事象	238 (17.3)	
	中止に至った重篤な有害事象	42 (3.1)	
	有害事象	1,147 (83.6)	
	中止に至った有害事象	56 (4.1)	
	特に注目した有害事象		
	感染症	803 (58.5)	
	重篤な感染症	50 (3.6)	
	悪性新生物	35 (2.6)	
	自己免疫疾患	38 (2.8)	
	皮下投与に伴う有害事象		
	注射部位反応	27 (2.0)	
有効性	長期継続投与開始 981 日後の ACR 改善率		
		皮下投与継続群 (n=691)	皮下投与移行群 (n=673)
	ACR20% 改善率 [95% 信頼区間]	84.8 [80.8, 88.8]	84.7 [80.7, 88.8]
	ACR50% 改善率 [95% 信頼区間]	63.5 [58.2, 68.9]	63.2 [57.8, 68.7]
	ACR70% 改善率 [95% 信頼区間]	39.5 [34.0, 44.9]	39.2 [33.7, 44.7]
	%		
	免疫原性		
	長期継続投与期間中において、142/1,372 例 (10.3%) に免疫原性陽性が認められた。抗 CTLA4 及び Ig 様抗体は 11/1,350 例 (0.8%)、抗 Ig 及び / 又は結合領域抗体は 12/1,350 例 (0.9%) に認められた。		

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

アバタセプト（遺伝子組換え）点滴静注用製剤における製造販売後臨床試験について以下に示す。

<国内臨床試験>

IM101-338（第Ⅳ相）試験¹⁴⁾

目的：メトトレキサート（MTX）に対して効果不十分な活動性関節リウマチ患者を対象に、アバタセプト点滴静注＋MTX（アバタセプト群）の有効性をプラセボ＋MTX（プラセボ群）と比較する。

試験デザイン	無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験			
対象	MTX に対して効果不十分な活動性関節リウマチ患者			
主な選択基準	(1) 20 歳以上の男女 (2) ACR の診断基準（1987 年改訂基準）又は EULAR 分類基準（2010 年）で RA と診断され、生物学的製剤未治療の患者 (3) スクリーニング時の RA の罹病期間が 5 年未満の患者 (4) MTX（ $\geq 6\text{mg}/\text{週}$ ）が 3 ヶ月（12 週間）以上投与されている患者 (5) 腫脹及び疼痛関節数が 6 関節以上かつ CRP が $2.0\text{mg}/\text{dL}$ 以上又は赤血球沈降速度が $28\text{mm}/\text{時}$ 以上の患者 (6) 抗環状シトルリ化ペプチド（CCP）抗体陽性の患者			
主な除外基準	(1) シェーグレン症候群、変形性関節症、痛風、骨粗鬆症を除くリウマチ性疾患の患者 (2) 5 年以内に活動性血管炎又は癌の既往歴がある患者 (3) 妊婦又は授乳婦 (4) 4 週間以内に MTX 以外の生物学的製剤の投与歴がある患者 (5) 腎、肝、血液、胃腸、肺、心臓、神経又は脳に重度、進行性又は制御不能な疾患がある患者			
試験方法	本試験はスクリーニング期及び 52 週間の二重盲検期で構成され、患者をアバタセプト群又はプラセボ群のいずれかに 1:1 で無作為に割り付けた。本剤 500mg（体重 60kg 未満の場合）、750mg（体重 60kg 以上 100kg 以下の場合）もしくは 1g（体重 100kg 超の場合）又はプラセボを 0、2、4 週、以後 4 週間隔で 52 週間点滴静脈内投与した。また、試験期間を通して一定用量（ $6\text{mg}/\text{週}$ 以上）で MTX を併用することとした。			
主要評価項目	4 ヶ月時の ACR20% 改善率及び 6 ヶ月時の mTSS のベースラインからの平均変化量			
副次評価項目	有効性： ・4 ヶ月時の DAS28-CRP のベースラインからの変化量 ・6 ヶ月時の mTSS を用いて評価した構造的損傷の進行がみられなかった患者（non-progressor）の割合 ・4 ヶ月時の ACR 50% 改善率及び ACR 70% 改善率 安全性：報告されたすべての有害事象、死亡及びその他の重篤な有害事象、有害事象による中止、特に注目した有害事象等			
結果	有効性 4 ヶ月時の ACR20 改善率（ITT 集団、ノンレスポonder補完法）			
		アバタセプト群 (n=203)	プラセボ群 (n=202)	群間差 [95% 信頼区間]
	ACR20% 改善率 [95% 信頼区間]	75.4 (153/203) [69.4, 81.3]	27.7 (56/202) [21.6, 33.9]	47.6 [38.6, 56.7] $p < 0.001^a$
%（例数）、中止例はすべて無効例。 a カイ二乗検定（連続修正あり）				

6 ヶ月時における mTSS のベースラインからの変化量 (ITT 集団、線形外挿法)								
	アバタセプト群 (n=203)	プラセボ群 (n=202)	群間差 [95% 信頼区間]					
ベースライン (評価対象外症例を含む)	11.34 ± 19.87 (203)	10.73 ± 14.37 (202)	-					
6 ヶ月時	12.23 ± 20.42 (201)	12.02 ± 15.08 (199)	-					
ベースラインからの変化量	0.84 ± 3.48 (201)	1.26 ± 3.61 (199)	- 0.42 [- 1.12, 0.27] p = 0.017 ^{a, b}					
平均値±標準偏差 (例数)								
a ベースラインからの変化量の順位を Van der Waerden の正規化変換した値を目的変数とし、投与群、ベースライン値の順位を説明変数とした共分散分析モデル								
b 有意水準両側 5%								
安全性								
有害事象の発現例数及び 100 人・年当たりの有害事象発現頻度								
	16 週時				52 週時			
	アバタセプト群 (n=203, 62.7 人・年)		プラセボ群 (n=202, 61.6 人・年)		アバタセプト群 (n=203, 212.9 人・年)		プラセボ群 (n=202, 108.7 人・年)	
	発現例数	発現率 (/100 人・年)	発現例数	発現率 (/100 人・年)	発現例数	発現率 (/100 人・年)	発現例数	発現率 (/100 人・年)
すべての有害事象	219	349.2	217	352.5	587	275.7	320	294.4
治験薬と関連のある有害事象	86	137.1	58	94.2	192	90.2	77	70.8
重篤な有害事象	4	6.4	6	9.7	17	8.0	9	8.3
治験薬と関連のある重篤な有害事象	4	6.4	1	1.6	9	4.2	1	0.9
特に注目した有害事象								
感染症	59	94.1	65	105.6	167	78.4	104	95.7
悪性腫瘍	1	1.6	0	0	2	0.9	0	0
自己免疫疾患	0	0	0	0	1	0.5	0	0
治験薬投与開始後 24 時間以内に発現した有害事象	3	4.8	7	11.4	4	1.9	8	7.4
治験薬投与開始後 1 時間以内に発現した有害事象	1	1.6	0	0	1	0.5	0	0
その他の 24 時間以内の有害事象	35	55.8	45	73.1	99	46.5	57	52.4
最初の投与から 113 日後又は最終投与から 56 日後までの有害事象が含まれる (アバタセプトの救済治療後に発生した有害事象は除外)。								

注) アバタセプト (遺伝子組換え) 点滴静注用製剤で承認された用法及び用量では、関節リウマチでは通常、成人には体重 60kg 未満で 1 回 500mg、体重 60kg 以上 100kg 以下で 1 回 750mg、体重 100kg 超は 1 回 1g 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。(オレンシア点滴静注用 250mg の添付文書「6. 用法及び用量」の項参照)

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他
特になし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

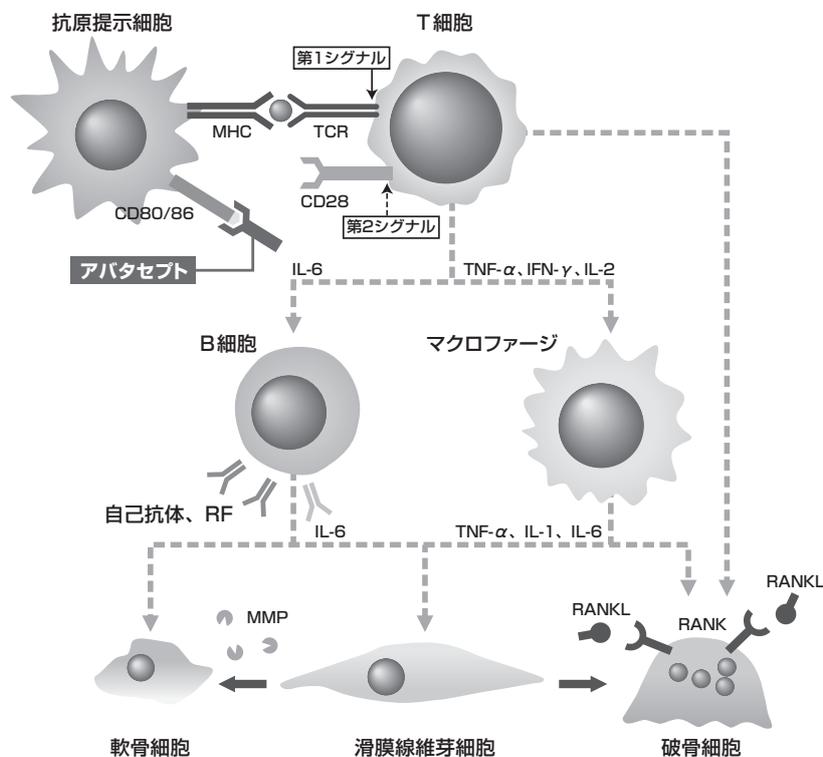
なし

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

関節リウマチの発症に際しては、ナイーブ T 細胞及びメモリー T 細胞の関与が示唆されている^{15)~17)}。T 細胞は自身の活性化により増殖し、炎症性サイトカインを産生する。静止期の T 細胞の活性化には、第 1 シグナル (抗原特異的シグナル) 及び第 2 シグナル (共刺激シグナル) の少なくとも 2 種類のシグナルが必要である^{18), 19)}。第 1 シグナルは T 細胞受容体 (TCR) と抗原提示細胞 (APC) 表面の主要組織適合遺伝子複合体 (MHC) により伝達され、共刺激シグナルは共刺激分子を介する。共刺激分子は複数存在するが、T 細胞表面の CD28 と APC 表面の CD80/CD86 との相互作用が T 細胞の活性化に最も重要な共刺激シグナルである。また、関節リウマチと同様に、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎においても、免疫応答は共刺激シグナルにおける T 細胞の関与が示唆されている。

アバタセプトはヒト CTLA-4 の細胞外ドメインとヒト IgG1 の Fc ドメインより構成された遺伝子組換え可溶性融合タンパク質である。アバタセプトは APC 表面の CD80/CD86 に結合し、CD28 共刺激シグナルを阻害することで T 細胞の活性化を抑制する。なお、アバタセプトは Fc γ 受容体に結合するが、補体依存性細胞傷害活性や抗体依存性細胞傷害活性は誘導しなかった²⁰⁾。これはヒト IgG1 のヒンジドメインに変異を導入したことに起因すると考えられる。



APC : antigen-presenting cell, MHC : major histocompatibility complex, TCR : T cell receptor, TNF- α : tumor necrosis factor alpha, IFN- γ : interferon gamma, IL-1, 2, 6 : interleukin-1, 2, 6, RANK (L) : receptor activator of nuclear factor kappa B (ligand), RF : rheumatoid factor

図 アバタセプトの作用機序

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) T細胞の増殖及びサイトカイン産生に対する作用²¹⁾

CD28 共刺激シグナルを介した CD4 陽性 T 細胞の増殖及びサイトカイン産生に対するアバタセプトの作用について検討した。

① ヒトナイーブ T 細胞に対する作用 (*in vitro*)

アバタセプトは 0.3 ~ 30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度範囲でヒトナイーブ T 細胞の増殖を 40 ~ 80% 阻害した。阻害作用は約 10 ~ 30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で最大となり、100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ まで濃度を上昇させても作用の増強は認められなかった (図 1)。さらに、アバタセプトはヒトナイーブ T 細胞による抗原特異的なインターロイキン (IL)-2、腫瘍壊死因子 (TNF)- α 及びインターフェロン (IFN)- γ の産生を有意に抑制した ($P < 0.001$; ANOVA 検定) (図 2)。

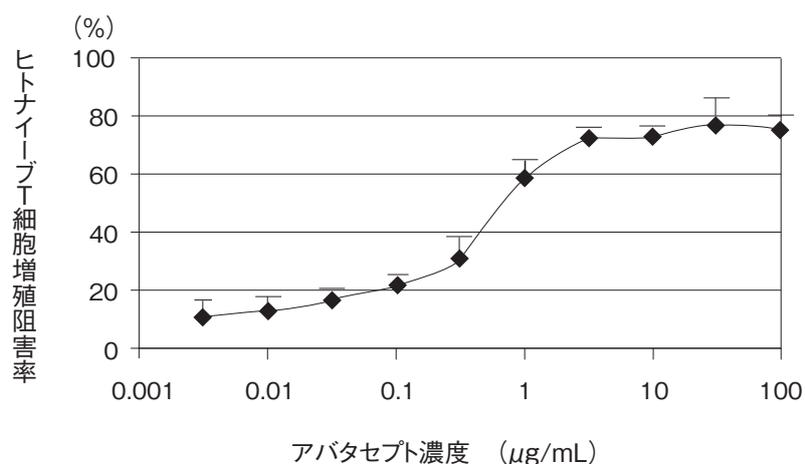
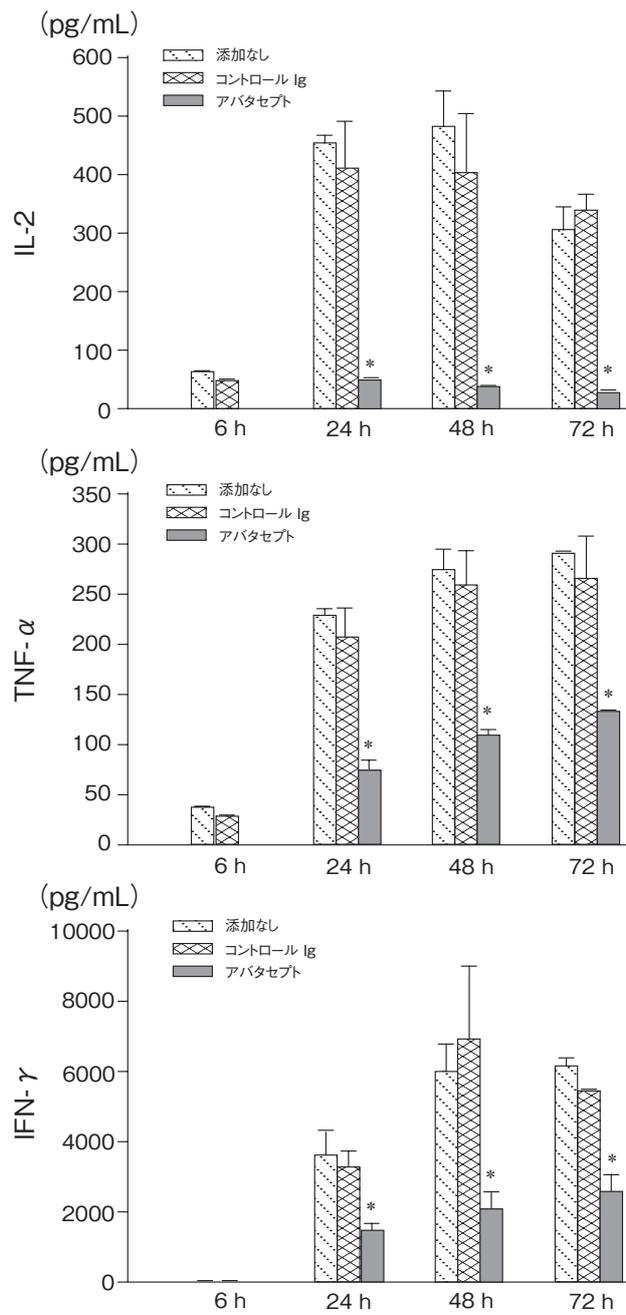


図 1 ヒトナイーブ T 細胞の増殖に対する作用 (平均値 \pm SD)

【方法】ヒトナイーブ T 細胞として末梢血 T 細胞、抗原提示細胞として同種異系 B リンパ芽球細胞を用いた。抗原提示細胞と T 細胞の細胞数比が 1 : 50 となるようプレート上に播種し、0 ~ 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ のアバタセプト存在下で 5 日間培養した。ヒトナイーブ T 細胞の増殖に対するアバタセプトの作用は ^3H -チミジンの取り込み量を測定することで評価した。



刺激後時間

* P < 0.001 (vs コントロール Ig ; ANOVA検定)

図2 ヒトナイーブT細胞によるサイトカイン産生に対する作用 (平均値 \pm SD)

【方法】ヒトナイーブT細胞として末梢血T細胞、抗原提示細胞として同種異系Bリンパ芽球細胞を用いた。抗原提示細胞とT細胞の細胞数比がIL-2及びTNF- α の場合には1:10、IFN- γ では1:50となるようプレート上に播種し、30 μ g/mLのアバタセプト又はコントロールIg存在下で培養後、6、24、48及び72時間目における培養液中のサイトカイン濃度をELISA法により測定した。

② ヒトメモリー T 細胞に対する作用 (*in vitro*)

アバタセプトは破傷風毒素に対するヒトメモリー T 細胞の増殖をヒトナイーブ T 細胞と同じ濃度範囲 (約 10 ~ 30 $\mu\text{g}/\text{mL}$) で最大 60% ~ 80% 阻害した (図 1)。さらに、IL-2、IFN- γ 及び TNF- α の産生を有意に抑制した ($P < 0.01$ 又は $P < 0.001$; t 検定) (図 2)。

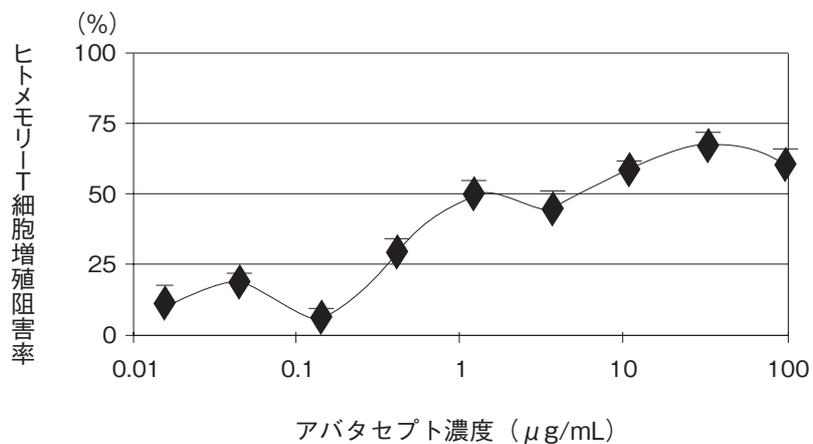


図 1 ヒトメモリー T 細胞の増殖に対する作用 (平均値 \pm SD)

(複数の実験成績のうち一試験の成績を示す)

【方法】 健常人の末梢血単核細胞を 2×10^5 cells となるようプレート上に播種し、0 ~ 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ のアバタセプト存在下で 500ng/mL の破傷風毒素により刺激し 6 日間培養した。ヒトメモリー T 細胞の増殖に対するアバタセプトの阻害率 (%) は ^3H -チミジンの取り込み量を測定することで算出した。

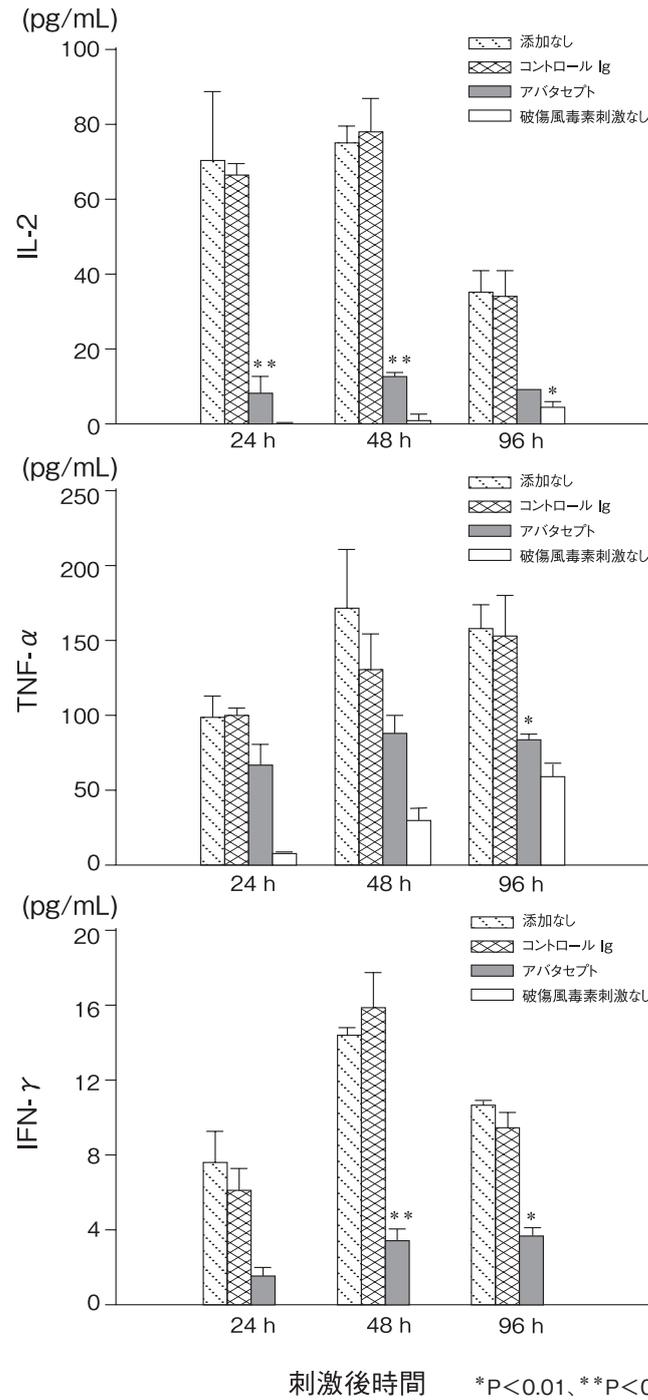


図2 ヒトメモリーT細胞によるサイトカイン産生に対する作用 (平均値±SD)

【方法】 単一健常人の末梢血単核細胞から抗原提示細胞を精製し、さらに骨髓細胞からT細胞を調製した。抗原提示細胞とT細胞の細胞数比が1:4となるようプレート上に播種し、30 μg/mLのアバタセプト又はコントロールIg存在下で破傷風毒素により刺激し、24、48及び96時間目における培養液中のサイトカイン濃度をELISA法により測定した。

2) 関節炎モデルに対する作用²²⁾

ラットのコラーゲン誘発関節炎モデルにアバタセプトを腹腔内投与し、足浮腫、サイトカイン産生及び骨破壊に対するアバタセプトの予防的効果を検討した。

① 足浮腫に対する作用 (ラット)

足浮腫 (後肢関節容積) の経時変化を検討した結果、アバタセプト投与群では足浮腫の発症が有意に抑制された ($P < 0.05$; t 検定)。このとき、アバタセプトは抗コラーゲン抗体の産生も抑制した。

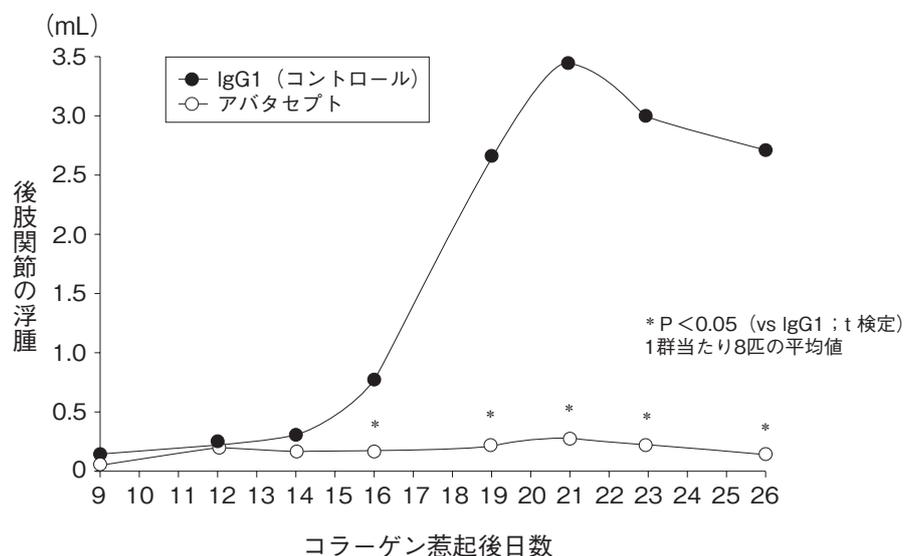


図 ラットコラーゲン誘発関節炎モデルにおける足浮腫の経時的变化

【方法】 DA系ラットの尾根部皮内にウシII型コラーゲン $300 \mu\text{g}$ を投与しコラーゲン誘発関節炎を惹起した。このモデルにアバタセプト 1mg/kg 又はヒト IgG1 をコラーゲン惹起前日、惹起日、惹起後2、4、6、8及び10日目に腹腔内投与した。試験期間中、定期的には後肢関節容積を mL 単位で測定し、その変化量を足浮腫として評価した。

② サイトカイン産生に対する作用（ラット）

IgG1 投与群ではコラーゲン惹起を行わなかった正常ラットと比較して IFN- γ 、TNF- α 、IL-1 α 、IL-2 が関節炎の発症／進行により上昇したが、これらサイトカインの上昇はアバタセプト投与群では有意に抑制された（ $P < 0.05$ ；t 検定）。

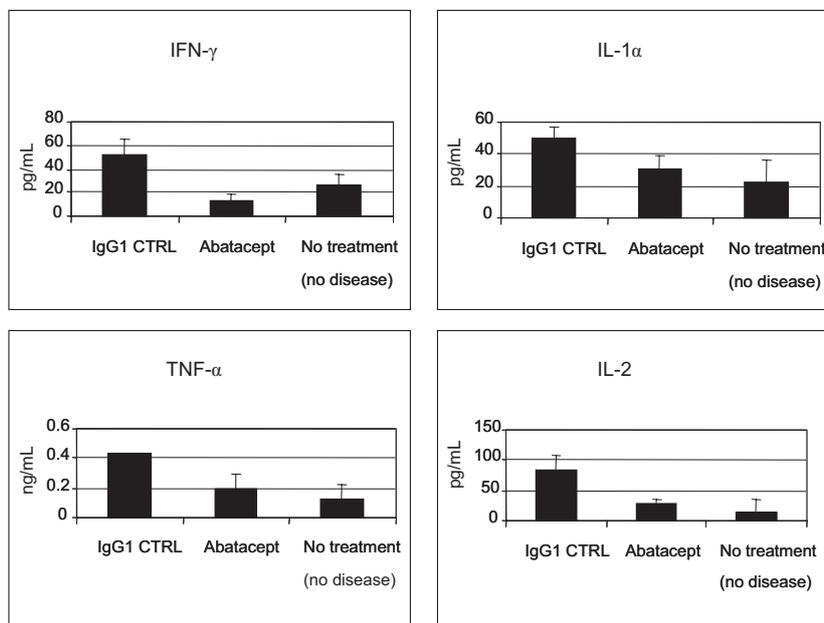


図 ラットコラーゲン誘発関節炎モデルにおけるアバタセプトのサイトカインに対する作用

【方法】 コラーゲン誘発関節炎モデル試験の終了時（27 日目）に血清サンプルを採取し、IFN- γ 、TNF- α 、IL-1 α 及び IL-2 の血清中濃度を測定した。なお、正常ラットを病態発症の比較対照として設定した。

③ 骨破壊への影響（ラット）

病理組織学的評価によりアバタセプトの骨破壊に対する予防的効果を検討した結果、アバタセプト投与群での炎症、パンヌス、軟骨障害及び骨吸収の各評価スコアが有意に低下した（ $P < 0.05$ ；t検定）。

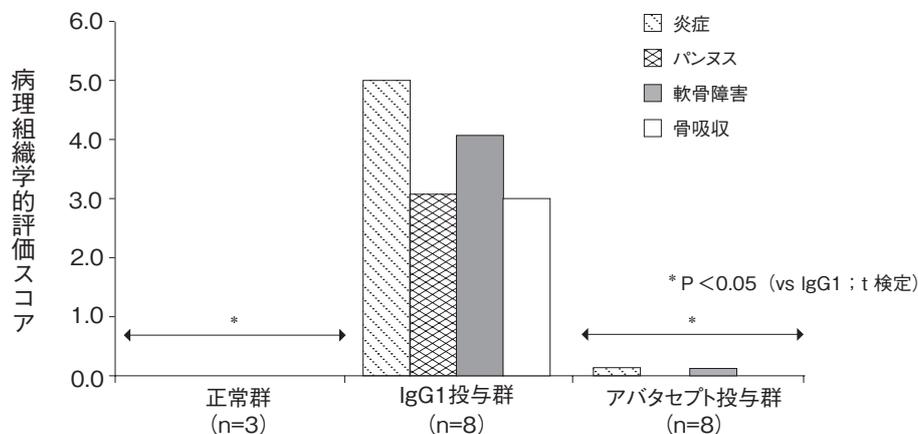


図 ラットコラーゲン誘発関節炎モデルにおける骨破壊への影響

【方法】コラーゲン誘発関節炎モデル試験の終了時（27日目）に足関節をホルマリン固定し、炎症、パンヌス、軟骨障害及び骨吸収について6段階のスコア化による病理組織学的評価を行った。なお、正常ラットを病態発症の比較対照として設定した。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与 (IM101013、海外データ) ²⁾

健康成人に本剤 50～150mg を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータを以下に示す。血清中アバタセプト濃度は、皮下投与後 48～96 時間で最高濃度に到達し、消失半減期は 11.2～14.7 日であった。また、 C_{max} 及び AUC はほぼ用量比例的に増加した。

表 健康成人にアバタセプトを単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

投与量	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$) ^a	T_{max} (時間) ^b	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) ^{a, c}	$t_{1/2}$ (H) ^d
50mg/1mL	3.5 (32) n=5	96 (48, 168) n=5	1489.7 (52) n=5	11.3 (3.3) n=3
75mg/1mL	5.2 (19) n=5	48 (48, 168) n=5	2030.2 (18) n=5	12.7 (1.1) n=4
100mg/1mL	6.7 (13) n=5	96 (72, 168) n=5	2624.8 (22) n=5	14.7 (2.0) n=3
150mg/1mL	10.7 (21) n=5	96 (48, 168) n=5	4270.3 (12) n=5	11.2 (1.6) n=4
50mg/0.5mL	3.1 (34) n=5	96 (72, 168) n=5	1346.2 (34) n=5	11.3 (1.1) n=4
75mg/0.75mL	5.4 (28) n=5	96 (48, 96) n=5	2019.4 (20) n=5	11.7 (2.5) n=4

a 幾何平均値 (変動係数%)

b 中央値 (最小、最大)

c 0 時間から無限時間までの血清中濃度曲線下面積

d 平均値 (標準偏差)

本剤の承認されている用法及び用量は下記のとおりである。

6. 用法及び用量

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。

2) 反復投与 (IM101250) ⁴⁾

日本人の関節リウマチ患者を対象として、投与初日にアバタセプト点滴静注用製剤の点滴静注（負荷投与）及び本剤 125mg の皮下注射を行い、その後、本剤 125mg を週 1 回反復皮下投与したときの定常状態における薬物動態パラメータを以下に示す。なお、初回投与時の点滴静注負荷投与により、アバタセプトの血清中濃度は速やかに定常状態を超える濃度に達し、以後毎週本剤 125mg の皮下投与により 57 日目までに定常状態に到達した。本剤 125mg を毎週皮下投与したときの定常状態時のトラフ濃度幾何平均値は 57 日目から 533 日目にかけてほぼ一定に推移し、31 ~ 39 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。

表 関節リウマチ患者にアバタセプトを皮下投与したときの定常状態における薬物動態パラメータ

C_{\max} ^a ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	AUC ^{a, b} ($\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$)
43 (28)	5889 (30)

a 幾何平均値 (変動係数 %)

b 1 投与間隔 (7 日間) における血清中濃度曲線下面積

また、母集団薬物動態解析 (PPK) 及びノンコンパートメント解析により推定された薬物動態パラメータを以下に示す ²³⁾。

表 関節リウマチ患者にアバタセプトを皮下投与したときの薬物動態パラメータ推定値

薬物動態パラメータ推定値の平均値 (範囲)					
CL ($\text{mL}/\text{h}/\text{kg}$) ^a	V_{ss} (L/kg) ^a	$t_{1/2}$ (H) ^a	AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$) ^{b, c}	C_{\max} 測定値 ($\mu\text{g}/\text{mL}$) ^b	C_{\min} 測定値 ($\mu\text{g}/\text{mL}$) ^{b, d}
0.31 (0.18, 0.51)	0.11 (0.07, 0.17)	13.2 (10.1, 17.3)	6148.6 (3163.7, 10362.4)	44.3 (21.9, 69.9)	35.1 (15.1, 62.9)

a 国内試験 IM101250 のデータを用いた PPK 解析による推定値

b 国内試験 IM101250 での測定値の平均値 (範囲)

c 1 投与間隔 (7 日間) における血清中濃度曲線下面積

d 国内試験 IM101250 の 85 日目の C_{\min} 測定値の平均値 (範囲)

3) 反復投与 (IM101174 長期継続投与試験、海外データ) ²⁴⁾

関節リウマチ患者に本剤 125mg を皮下注シリンジで週 1 回少なくとも 4 ヶ月間反復投与し、その後、剤形を皮下注シリンジから皮下注オートインジェクターに切り替えて本剤 125mg を週 1 回 12 週間反復投与したときの定常状態における薬物動態パラメータを以下に示す。剤形ごとの定常状態時の調整済みトラフ濃度幾何平均値は、皮下注オートインジェクターが 25.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、皮下注シリンジが 27.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。

表 関節リウマチ患者にアバタセプトを皮下注シリンジまたは皮下注オートインジェクターで皮下投与したときの定常状態における薬物動態パラメータ

	C_{\min} ^a ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	C_{\min} (皮下注オートインジェクター) / C_{\min} (皮下注シリンジ) 比 [90% 信頼区間]
皮下注オートインジェクター	25.3	0.91 [0.83, 1.00]
皮下注シリンジ	27.8	

a 幾何平均値

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

海外第Ⅲ相試験 (IM101173) において、アバタセプトの点滴静脈内負荷投与を行わずに、MTX 併用又は非併用下で本剤を皮下投与した結果、アバタセプトの C_{min} は、皮下投与単剤群で 57 日までに、MTX 併用群で 43 日までに定常状態に達し、同程度であった²⁵⁾。

また、日本人関節リウマチ患者を対象とした PPK 解析の結果、非ステロイド系抗炎症薬の併用の有無は薬物動態パラメータに影響を及ぼさないことが示唆された²³⁾。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法²³⁾

国内第Ⅱ / Ⅲ相臨床試験 (IM101250) において得られた血清中濃度をもとにノンコンパートメント解析法により薬物動態パラメータを算出した。さらに国内第Ⅱ / Ⅲ相臨床試験 (IM101250) 及び海外第Ⅲ相臨床試験において得られた血清中濃度を用いて実施した PPK 解析では 2 - コンパートメントモデルを採用した。

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

「Ⅶ-1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(5) 分布容積

「Ⅶ-1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析²³⁾

(1) 解析方法

1 次吸収及び 1 次消失過程と複合残差誤差モデルを含む 2 - コンパートメントモデル

(2) パラメータ変動要因

国内第Ⅱ / Ⅲ相臨床試験 (IM101250) 及び海外第Ⅱ / Ⅲ相臨床試験 (IM101063、IM101167、IM101173、IM101174、IM101185、IM103002、IM101100、IM101101、IM101102、IM101029、IM101031) のデータを用いて、アバタセプトを皮下投与した時の PPK 解析を実施し、薬物動態に及ぼす民族的要因 (日本人又は日本人以外) の影響を評価した。

PPK 解析により推定したアバタセプト皮下投与時のクリアランス (CL)、定常状態分布容積 (V_{ss}) 及び消失半減期の平均値はアバタセプト点滴静脈内投与時と同様であった。体重はアバタセプト皮下投与時の CL に対して有意な変動要因であり、CL は体重の増加に伴って増加した。また、アバタセプト皮下投与の薬物動態に年齢、性別、併用薬及び病態尺度による影響は認められなかった。日本人関節リウマチ患者の CL、 V_{ss} 、消失半減期の平均値は日本人以外の平均値とほぼ同じであり、アバタセプトの薬物動態の臨床的に重要な民族間差はみられなかった。

4. 吸収

バイオアベイラビリティ⁵⁾

国内第Ⅱ / Ⅲ相臨床試験 (IM101250) において、アバタセプト皮下投与後と点滴静脈内投与後の用量調整をした AUC〔1 投与間隔 (7日間) における血清中濃度曲線下面積〕を比較した結果、本剤の絶対バイオアベイラビリティは 78.4% と推定された。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>ラット²⁶⁾

妊娠ラットにアバタセプトを 10、45 及び 200mg/kg の投与量で、妊娠 6 日から 15 日にかけて 1 日 1 回静脈内投与したところ、妊娠 20 日において母動物及び胎児の血清からアバタセプトが検出され、アバタセプトの血液－胎盤関門通過性が確認された。

表 母動物及び胎児血清中アバタセプト濃度 (n=10 の平均値)

投与量 (mg/kg)	母動物血清中濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	胎児血清中濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	胎児血清中濃度/ 母動物血清中濃度比
10	8.4	5.0	0.60
45	26.7	14.7	0.55
200	81.0	33.1	0.41

<参考>ウサギ²⁷⁾

妊娠ウサギにアバタセプトを 10、45 及び 200mg/kg の投与量で、妊娠 7 日から 19 日にかけて 3 日に 1 回静脈内投与したところ、妊娠 19 日において母動物及び胎児の血清からアバタセプトが検出され、アバタセプトの血液－胎盤関門通過性が確認された。

表 母動物及び胎児血清中アバタセプト濃度 (n=5 の平均値)

投与量 (mg/kg)	母動物血清中濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	胎児血清中濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	胎児血清中濃度/ 母動物血清中濃度比
10	200.7	0.6	0.003
45	989.7	1.1	0.001
200	7261.2	4.3	<0.001

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>ラット²⁸⁾

妊娠ラットにアバタセプトを 10、45 及び 200mg/kg の投与量で、妊娠 6 日から授乳 21 日にかけてほぼ 3 日に 1 回静脈内投与したところ、授乳 12 日の母動物の血清及び乳汁、並びに生後 21 日の幼若ラットの血清からアバタセプトが検出され、アバタセプトの乳汁への移行が確認された。

表 母動物血清中アバタセプト濃度 (n=10 の平均値)

投与量 (mg/kg)	血清中濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	乳汁中濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	乳汁中濃度/ 血清中濃度比
10	69.6	6.2	0.09
45	299	28.1	0.09
200	1726	135	0.08

表 幼若ラット血清中アバタセプト濃度 (n=10 の平均値)

投与量 (mg/kg)	血清中濃度 (μg/mL)	
	雌	雄
10	2.1	1.9
45	7.4	8.2
200	30.6	21.7

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

アバタセプトは内因性の蛋白と同一の分解経路によりアミノ酸へと代謝されると考えられる。また、全身に存在するプロテアーゼやペプチダーゼのような蛋白分解酵素により代謝される可能性がある。したがって、アバタセプトは肝臓中でのみ代謝されるのではなく、血液中や他の組織中でも代謝されると考えられる。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

アバタセプトの立体構造及び親水性から、肝での CYP450 による代謝は受けないと考えられる。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

アバタセプトの分子量は大きいいため、腎を介した排泄はほとんどないと考えられる。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

腹膜透析：該当資料なし

血液透析：該当資料なし

直接血液灌流：該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

- 1.1 本剤を投与された患者に、重篤な感染症等があらわれることがある。敗血症、肺炎、真菌感染症を含む日和見感染症等の致命的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発現に注意すること。また、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤の投与において、重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び医師の管理指導のもとで使用し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、担当医に連絡するよう患者に注意を与えること。[2.2、8.2.1、8.3、9.1.1、9.1.3、11.1.1、15.1.6 参照]
- 1.2 本剤の治療を行う前に、少なくとも1剤の抗リウマチ薬の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用すること。[5.1 参照]

【解説】

- 1.1 点滴静注用製剤の海外又は国内臨床試験において敗血症、肺炎、真菌感染症を含む日和見感染症等の致命的な感染症が報告されている。また、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤が関節リウマチを完治させる薬剤ではないことから、これらの情報を患者に十分に説明し理解が得られた上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ本剤を投与すること。
- 本剤の投与による重篤な副作用の発現に備え、緊急時に対応可能な医療施設及び医師の管理指導のもとで投与を行うこと。また、本剤投与後に副作用が発現した場合には、速やかに主治医に連絡するよう患者に指導すること。
- 1.2 本剤による治療は、既存の抗リウマチ薬の使用を十分勘案した後に、その必要性を考慮すること。また、患者に対して治療を選択する際、治療上の有益性と危険性について十分に検討する必要があることから、本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師のみに本剤の使用を限定することが適切と考え設定した。

感染症について：

「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由」、「Ⅷ-6. 特定の背景を有する患者に関する注意(1)合併症・既往歴等のある患者」、「Ⅷ-8. 副作用 (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照

悪性腫瘍について：

「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由」、「Ⅷ-12. その他の注意 (1) 臨床使用に基づく情報」の項参照

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 重篤な感染症の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕〔1.1、8.2.1、9.1.1、9.1.3、11.1.1 参照〕

【解説】

2.1 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者には本剤の投与を避ける必要があることから設定した。本剤には以下の成分が含まれている。

主成分：アバタセプト（遺伝子組換え）

添加剤：精製白糖、ポリオキシエチレン（160）ポリオキシプロピレン（30）グリコール、リン酸二水素ナトリウム一水和物、無水リン酸一水素ナトリウム

2.2 本剤は宿主の感染防御機構に影響を与える可能性があり、重篤な感染症の患者に投与した場合、感染症がさらに悪化し、致命的な経過をたどるおそれがあることから設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

〔V-2. 効能又は効果に関連する注意〕を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

〔V-4. 用法及び用量に関連する注意〕を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 抗 TNF 製剤等の生物製剤から本剤に切り替える際には、感染症の徴候について患者の状態を十分に観察すること。〔7.1 参照〕

8.2 本剤を含む免疫系に影響を及ぼす薬剤において、感染症に対する宿主の感染防御機構に影響を及ぼす可能性がある。

8.2.1 本剤投与中は、十分な観察を行い新たな感染症の発現に注意すること。〔1.1、2.2、9.1.1、9.1.3、11.1.1 参照〕

8.2.2 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部レントゲン検査に加え、インターフェロン γ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。また、本剤投与中も、胸部レントゲン検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核症の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに担当医に連絡するよう説明すること。なお、結核の活動性が確認された場合は本剤を投与しないこと。〔9.1.2 参照〕

8.2.3 抗リウマチ生物製剤による B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。〔9.1.4 参照〕

8.3 本剤を含む免疫系に影響を及ぼす薬剤において、悪性腫瘍に対する宿主の感染防御機構に影響を及ぼす可能性がある。また、臨床試験において、悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤に起因するか明らかではないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。〔1.1、15.1.6 参照〕

- 8.4 本剤投与中及び投与中止後3ヵ月間は、生ワクチン接種により感染する潜在リスクがあるので、生ワクチン接種を行わないこと。また、一般に本剤を含む免疫系に影響を及ぼす薬剤は、予防接種の効果を低下させる可能性がある。
- 8.5 本剤投与により既存の乾癬の悪化又は新規発現が惹起される可能性がある。既存の乾癬の悪化及び新規発現に注意し、必要に応じて適切な処置を行うこと。
- 8.6 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、感染症等本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。使用済みのシリンジ又はオートインジェクターの安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、使用済みのシリンジ又はオートインジェクターを廃棄する容器を提供すること。

【解説】

- 8.1 抗 TNF 製剤等の生物製剤から本剤への切り替えについては、感染症のリスクが増加する可能性があるため、感染症の徴候に対して患者の状態を十分に観察すること。
- 8.2 本剤が宿主の免疫系に影響を与える可能性があることから、感染症に注意すること。
- 8.2.1 敗血症や肺炎を含む重篤な感染症により致命的な経過をたどることがあり、また、重篤な感染症の多くは、免疫抑制療法を併用している患者において認められている。なお、「感染症（重篤な感染症を除く）の患者又は感染症が疑われる患者」及び「易感染性の状態にある患者」に対して本剤の使用を考慮する場合には、感染症の発現や増悪に十分注意し、重篤な感染症が発現した場合には投与を中止し適切な処置を行うことの必要性を注意喚起するため記載した。
- 8.2.2 本剤の海外臨床試験では結核に関する除外基準を設けており、3年以内に活動性結核に罹患した患者及び皮膚反応検査を用いて潜伏結核の有無を調査し、感染が疑われるにもかかわらず適切な予防的薬物療法を受けていない患者は試験に組み入れなかった。試験期間中に結核が疑われた患者は、本剤投与群または点滴静注用製剤群で、それぞれ4例（0.2%）、1例（< 0.1%）であった。国内臨床試験においても、海外臨床試験と同様に、3年以内に治療を要する活動性結核に罹患した患者など、結核のリスクのある患者を試験対象から除外した。国内臨床試験における結核の報告はない。十分なデータが得られていないため、結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化の可能性が否定できない。本剤投与に先立って結核に関する十分な問診（既往歴、家族歴、結核患者との接触歴など）及び胸部レントゲン検査に加え、インターフェロン γ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。
- 胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者や、結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者、インターフェロン γ 遊離試験やツベルクリン反応検査などの検査により、既感染が強く疑われる患者、結核患者との濃厚接触歴を有する患者には、原則として本剤の投与開始前に適切な抗結核薬を投与した上で、本剤を投与すること。また、本剤投与中も、胸部レントゲン検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核症の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）は速やかに担当医に連絡するよう説明し、結核の活動性が確認された場合は本剤を投与しないこと。（「Ⅷ-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者【解説】9.1.2」の項参照）

- 8.2.3 抗リウマチ生物製剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）において、B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。本剤の臨床試験では、ウイルス肝炎スクリーニング（HBs抗原）で陽性が確認された患者は、試験対象から除外されており十分なデータが得られていない。本剤投与に先立って肝炎ウイルスの有無を確認し、B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）に本剤を投与する場合は、肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎の再燃の徴候や症状の発現に注意すること。
- 8.3 一般に、関節リウマチを含む慢性炎症性疾患のある患者に免疫抑制剤を長期間投与した場合、悪性腫瘍の発現の危険性が高まることが報告されており、悪性腫瘍の発現がアバタセプトに起因するか明らかではないが、投与に際して注意喚起が必要であるため設定した。

<海外臨床試験における悪性腫瘍発現頻度>（添付文書 15.1.6 引用）

海外における関節リウマチ患者を対象としたプラセボ対照試験において、悪性腫瘍の発現率は本薬を投与（中央値12ヵ月）した2,111例のうち29例（1.4%）で、プラセボを投与した1,099例のうち12例（1.1%）と同様であった。二重盲検試験及び非盲検試験において、本薬を投与した6,028例（16,671人・年）における悪性腫瘍の発現率は、100人・年当たり1.35であり、7年間ほぼ一定であった。このうち、黒色腫以外の皮膚癌が0.64、固形癌が0.62及び悪性血液疾患が0.10であった。主な固形癌は肺癌（0.14/100人・年）であり、主な悪性血液疾患はリンパ腫（0.06/100人・年）であり、7年間ほぼ一定であった。二重盲検試験及び非盲検試験の累積データにおける、悪性腫瘍全体の発現率、主な癌種別（黒色腫以外の皮膚癌、固形癌及び悪性血液疾患）の発現率、個々の癌種の発現率はいずれも二重盲検試験と同様であった。なお、これらの悪性腫瘍の発現率は関節リウマチ患者から予測されるものと一致していた²⁹⁾。[1.1、8.3参照]

- 8.4 本剤投与を行っている患者に対する、生ワクチンによる二次感染に関するデータ及びワクチンの効果に関するデータは得られていない。しかしながら、本剤は免疫系に影響を及ぼす薬剤であり、生ワクチンによる感染の可能性は否定できない。また、一般に免疫系に影響を及ぼす薬剤は予防接種の効果を低下させる可能性があることから、本剤投与中及び投与中止後3ヵ月間は、生ワクチン接種を行わないこと。
- 8.5 関節リウマチ患者を対象とした国内臨床試験において既存の乾癬の悪化又は新規発現は報告されていないが、海外臨床試験における点滴静注用製剤投与群（1,955例）において、2例の乾癬が報告されている。国内及び海外において、本剤を含む免疫系に影響を及ぼす薬剤による乾癬の発現又は悪化が報告されている。既存の乾癬の悪化及び新規発現に注意し、適切な処置を行うこと。
- 8.6 患者が自己投与する場合、投与方法及び安全な廃棄方法の指導を行うこと。
自己投与の適用については、自己投与への移行を希望する患者のみを対象とし、医師による患者の十分な教育期間を設け、患者が自己投与に必要な一連の操作を確実に実施できることを確認した上で自己投与が可能となっている。
また、自己投与への移行後、感染症等本剤による副作用が疑われる場合や患者希望や医師により自己投与の継続が困難と判断される場合には、医療機関における投与への再変更を検討する等、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。
使用済みのシリンジ又はオートインジェクターの安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に使用済みのシリンジ又はオートインジェクターを廃棄する容器を患者へ提供すること。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症（重篤な感染症を除く）の患者又は感染症が疑われる患者（感染症の再発を繰り返す患者、慢性、潜在性の感染又は局所感染がある患者等）

感染症の発現や増悪に十分注意すること。[1.1、2.2、8.2.1、11.1.1 参照]

9.1.2 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部レントゲン上結核治癒所見のある患者）又は結核感染が疑われる患者

(1) 結核の既感染者では、結核を活動化させる可能性が否定できない。[8.2.2 参照]

(2) 結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として抗結核薬を投与した上で、本剤を投与すること。[8.2.2 参照]

- ・胸部画像検査で陈旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
- ・結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
- ・インターフェロン γ 遊離試験やツベルクリン反応検査などの検査により、既感染が強く疑われる患者
- ・結核患者との濃厚接触歴を有する患者

9.1.3 易感染性の状態にある患者

感染症を誘発するおそれがある。[1.1、2.2、8.2.1、11.1.1 参照]

9.1.4 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）

患者の臨床症状と臨床検査値の観察を十分に行い、B型肝炎の再燃の徴候に注意すること。なお、臨床試験では、ウイルス肝炎のスクリーニング検査で陽性であった患者は試験対象から除外された。[8.2.3 参照]

9.1.5 間質性肺炎の既往歴のある患者

定期的に関診を行うなど、注意すること。間質性肺炎が増悪又は再発することがある。[11.1.3 参照]

9.1.6 慢性閉塞性肺疾患のある患者

慢性閉塞性肺疾患の増悪や気管支炎を含む重篤な副作用が発現したとの報告がある。

【解説】

9.1.1 本剤は宿主の感染防御機構に影響を与える可能性があり、臨床試験において重篤な感染症の発現が報告されている。感染症（重篤な感染症を除く）の患者又は感染症が疑われる患者に本剤を投与する場合には、感染症の診断及び治療を優先させ、感染症をコントロールできる状態になるまでは投与を控えること。コントロールされた慢性感染症を有する患者では、本剤による有益性が危険性を上回ると判断した場合にのみ、十分な観察を行いながら投与すること。重篤な感染症が発現した場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。

9.1.2 一般的に、結核菌に対する生体防御機構として、腫瘍壊死因子（TNF）が主な役割を果たすことが報告されている³⁰⁾。本剤は、免疫応答において、TNFのさらに上流であるT細胞の活性化を調節する薬剤であるが、*in vitro*試験の結果から、結核感染におけるTNF- α による肉芽腫の形成及び維持に影響しないことが示唆されている³¹⁾。しかし、本剤の臨床試験では結核に関して除外基準を設けており十分なデータが得られていないため、結核の既感染者に対する本剤の投与により、結核を活動化させる可能性は否定できない。本剤の投与中には、定

期的な胸部 X 線検査等を実施し、結核の発症に注意しながら慎重に投与を行うこと。結核の活動化が疑われた場合は、本剤を中止し、適切な処置を行うこと。（「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）

9.1.3 9.1.1と同様に、本剤は感染に対する免疫応答に影響を与える可能性があるため、基礎疾患やその治療等により感染防御機構が低下している易感染性の状態にある患者に本剤を投与した場合、感染症を誘発するおそれがあることから設定した。（「Ⅷ-1. 警告内容とその理由」、「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由」、「Ⅷ-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

9.1.4 抗リウマチ生物製剤を投与された B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性）において、B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。本剤の臨床試験では、ウイルス肝炎スクリーニング（HBs 抗原）で陽性が確認された患者は、試験対象から除外されており十分なデータが得られていない。本剤投与に先立って肝炎ウイルスの有無を確認し、B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性）に本剤を投与する場合は、肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎の再燃の徴候や症状の発現に注意すること。

9.1.5 国内において、間質性肺炎の既往歴のある患者に点滴静注用製剤を投与して、間質性肺炎が増悪又は再発した症例が報告されている。間質性肺炎の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、間質性肺炎が増悪又は再発するおそれがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意するとともに、定期的に問診を行うなど、十分に注意すること。（「Ⅷ-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

9.1.6 点滴静注用製剤の関節リウマチ患者を対象とした海外臨床試験³²⁾において、慢性閉塞性肺疾患のある患者にオレンシア点滴静注用（37 例）又はプラセボ（17 例）の投与を行ったところ、オレンシア点滴静注用を投与した患者で副作用の発現が高頻度にみられた（オレンシア点滴静注用群 51.4%、プラセボ群 47.1%）。オレンシア点滴静注用群のみに、重篤な副作用が 2 例（5.4%）発現し、その内訳は慢性閉塞性肺疾患の増悪、気管支炎が各 1 例（各 2.7%）であった。点滴静注用製剤の市販後に実施した使用成績調査（全例調査）において、安全性解析対象症例 3,967 例中慢性閉塞性肺疾患の合併が認められた関節リウマチ患者 98 例では 18 例（18.4%）に副作用が認められた。そのうち 3 例（3.1%）は重篤な副作用であった。被験者数が少ないため、明らかな結論を導くことはできないが、慢性閉塞性肺疾患のある患者に本剤を投与する場合は、慢性閉塞性肺疾患の増悪や気管支炎を含む重篤な副作用が発現することがあるので十分注意すること。

(2) 腎機能障害患者
設定されていない

(3) 肝機能障害患者
設定されていない

(4) 生殖能を有する者
設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験（ラット及びウサギ）において本薬の胎盤通過性が認められている。また、動物実験では最高投与量（マウスで 300mg/kg、ラット及びウサギで 200mg/kg）まで催奇形性は認められなかったが、ラットにおいて 200mg/kg（ヒトに 125mg を皮下投与した場合の全身曝露量（AUC）の 25 倍の AUC）で雌出生児に自己免疫様の所見が認められている。

【解説】

9.5 マウス、ラット及びウサギを用いた毒性試験において、ヒトに 125mg 皮下投与した場合の AUC の 67 倍まで、本薬による催奇形性は認められなかった³³⁾。妊娠初期から授乳期まで約 3 日に 1 回投与したラット³⁴⁾では、投与量 45mg/kg（ヒトに 125mg を皮下投与した場合の AUC の 7 倍に相当する AUC）まで出生児に対する悪影響はみられなかった。投与量 200mg/kg（ヒトに 125mg を皮下投与した場合の AUC の 25 倍に相当する AUC）では、雌出生児で T 細胞依存性抗体応答亢進及び甲状腺炎等の免疫機能の変化が認められた。なお、甲状腺炎は雌雄各 10 例中雌 1 例でのみ認められた。これらの所見が子宮内で本薬に曝露されたヒト胎児での自己免疫疾患の発現リスクを示唆するか否かは不明である。本薬は動物（ラット及びウサギ）を用いた試験で胎盤通過が確認されている^{26)、27)}。動物を用いた生殖発生毒性試験成績から必ずしもヒトでの反応を予測できるとは限らないが、本剤の妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する安全性は確立していないため治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中への移行については不明である。動物実験（ラット）で本薬の乳汁移行が認められている。

【解説】

9.6 動物（ラット）を用いた毒性試験において、本薬は乳汁中に移行することが報告されている²⁸⁾。本剤のヒト母乳中への移行は不明であり、授乳中の投与における安全性は確立していないため、授乳中の女性には、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続または中止を検討すること。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした国内臨床試験は実施していない。

【解説】

9.7 本邦における小児に対する安全性及び有効性は確立していないため設定した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

【解説】

9.8 点滴静注用製剤の海外臨床試験において、高齢者（65歳以上）では、非高齢者（65歳未満）と比較して、重篤な有害事象の発現率が高い傾向が認められている³⁵⁾。本剤の海外臨床試験においても同様に、高齢者（65歳以上）では、非高齢者（65歳未満）よりも有害事象、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象の発現率が高い傾向がみられた⁷⁾。高齢はRAにおける重篤な感染症リスク因子として知られているとともに、一般に高齢者では生理機能の低下に伴い、副作用が発現しやすくなると考えられるため、投与に際しては患者の状態を十分に観察しながら、慎重に投与すること。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

該当しない

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な感染症

敗血症（0.1%）、肺炎（ニューモシスチス肺炎を含む）（0.9%）、蜂巣炎（0.4%）、局所感染（0.1%未満）、尿路感染（0.3%）、気管支炎（1.2%）、憩室炎（0.1%未満）、急性腎盂腎炎（0.1%未満）等の重篤な感染症があらわれることがあり、致命的な経過をたどることがある。重篤な感染症の多くは、免疫抑制療法を併用している患者において認められている。[1.1、2.2、8.2.1、9.1.1、9.1.3 参照]

11.1.2 重篤な過敏症

ショック、アナフィラキシー（0.1%未満）及び低血圧、蕁麻疹、呼吸困難等の重篤な過敏症があらわれることがある。

11.1.3 間質性肺炎（0.4%）

発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部レントゲン検査、胸部CT検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともに適切な処置を行うこと。[9.1.5 参照]

【解説】

国内・海外臨床試験並びに点滴静注用製剤の国内使用成績調査（全例調査）に基づき、特に注意を要する副作用について設定した。副作用の発現頻度は、関節リウマチの適応に対する本剤及び点滴静注用製剤の国内臨床試験（IM101250、IM101129、IM101338）並びに点滴静注用製剤の全例調査、若年性特発性関節炎の適応に対する点滴静注用製剤の国内臨床試験（IM101365）の結果により算出した。

11.1.1 重篤な感染症

国内臨床試験成績及び点滴静注用製剤の国内使用成績調査（全例調査）において、敗血症、肺炎等の重篤な感染症が報告されている。また、海外臨床試験成績において、致命的な感染症が報告されている。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。

〈敗血症〉

点滴静注用製剤の承認時まで国内臨床試験にて1例で敗血症が発現した。本症例は関節リウマチに対して、オレンシア点滴静注用とメトトレキサート及びブレドニゾロンを併用投与中に、敗血症とこれに伴う播種性血管内凝固症候群（DIC）及び髄膜脳炎、咽頭膿瘍及び脳梗塞疑いが発現し、オレンシア点滴静注用を中止した症例である。敗血症に対しては、感染源ははっきりとはわからなかったが、慎重な経過観察とともに、抗生剤治療を行ったことで症状は鎮静化し、随伴症状も消失したため軽快と判断された。

【敗血症、脳炎、脳梗塞、咽頭膿瘍】国内症例

患者背景	性別：女性 年齢：60歳代 原疾患：関節リウマチ 既往歴：中耳炎、間質性肺疾患、口腔カンジダ症、胸膜炎 合併症：左脚ブロック、不眠症、難聴、頸動脈閉塞、高脂血症、白内障、飛蚊症、眼乾燥、貧血、歯肉炎 医薬品副作用歴：なし
経過及び処置	
投与開始約1年8ヵ月前	関節リウマチと診断。
投与開始日	オレンシア点滴静注用 500mg 投与開始。
投与開始 226 日目 (最終投与日)	オレンシア点滴静注用 500mg 投与 (10 回目)、異常なし。
最終投与 22 日後 (発現日)	敗血症、脳炎、脳梗塞、咽頭膿瘍発現。
最終投与 23 日後	後頸部の痛み出現。
最終投与 24 日後	外来受診し、意識障害 (JCS II -10 ~ 20)、血圧 120/76mmHg、心拍数 104 回 / 分、体温 36.7℃、血液検査にて CRP26.4mg/dL、血小板数 21,000/ μ L、フィブリノーゲン 483mg/dL、AT-III 51%。感染源は不明であるが、静脈血よりグラム陰性桿菌検出。敗血症及び播種性血管内凝固症候群 (DIC) のため入院。ICU にてメロベネム水和物 2g / 日 (5 日間)、血小板輸血開始。入院時の頭部 CT では明らかな出血及び梗塞所見なし。髄膜炎も疑われたが、MRI 上明らかな所見なし。全身状態の悪化をきたす可能性があるため髄液検査せず。
最終投与 25 日後	FDP109.8 μ g/mL、PT-INR1.26、フィブリノーゲン 558mg/dL、AT-III 48%、血小板数 50,000/ μ L であり、重篤な DIC と判断。 血小板輸血、ヘパリンナトリウム 10000 単位 / 日、ガベキサートメシル酸塩 1000mg / 日、乾燥濃縮人アンチトロンビン III 1500 単位 / 日にて加療開始。
最終投与 27 日後	胸部 X 線にて肺うっ血及び胸水貯留認める。 頸部造影 CT にて上頸洞、篩骨洞、蝶形骨洞に体液貯液あり、副鼻腔炎、咽頭、後頭背側に腫脹、左頸部リンパ節の腫脹及び膿瘍あり。
最終投与 28 日後	メロベネム水和物 2g / 日からセフォキシムナトリウム 3g / 日に変更 (8 日間)。
最終投与 29 日後	入院時より舌根沈下様呼吸であったが、経皮酸素モニターの低下、血液ガス検査にて PaCO ₂ 88.9mmHg、PaO ₂ 92.6mmHg (CO ₂ ナルコーシス) のため、経口挿管後、呼吸器装着。JCS II -10 ~ III -300。
最終投与 31 日後	全身状態の改善に伴い腰椎穿刺施行、髄液中の細胞数 210/3、N/L 比 19/81、蛋白定量 < 髄液 336。髄膜炎と診断。
最終投与 33 日後	呼吸器はずし、経口挿管のまま酸素 3L で継続。
最終投与 35 日後	頭部 MRI にて、左側脳室内側部 (脳梁体部付近) に結節性に異常あり。 急性又は亜急性の梗塞が疑われる。プレドニゾン内服へ変更。
最終投与 36 日後	頸部 CT にて上咽頭を中心に上下に進展する咽頭膿瘍を認め、これが側方の頸部の深部筋群、後頸部筋群にも進展。現時点では抗生剤治療が最優先。抗生剤セフォキシムナトリウム中止。 嫌気性桿菌も視野に入れて、クリンダマイシンリン酸エステル 1.2g / 日 (4 日間)、ピペラシリンナトリウム 8g / 日 (14 日間) へ変更。 脊椎 MRI にて T2 強調像 C1-4 椎体前側に広がる不整な高信号病変及び周辺に濃染あり。脊髄が少し圧排、膿瘍と考えられる。C2 にも濃染あり、椎体炎。C5-6 椎体の変形に伴い同部で脊柱管の狭窄と脊髄の圧排変形あり。
最終投与 49 日後	血液培養検査より、 <i>Bacillus cereus</i> 検出。 胸部 X 線画像改善、ドレナージ必要なし。シプロフロキサシン 600mg / 日 (20 日間) 追加。
最終投与 55 ~ 97 日後	経口にて食事開始。四肢のしびれ感あり。心エコーにて EF30% 程度。心嚢液は少量。 頸髄 (造影) MRI 施行、頸椎前面にみられる濃染は前回とはほぼ同様、著変なし。 抗生剤内服へ変更 (セフォチアムヘキセチル塩酸塩 600mg / 日 (16 日間))。 脊椎 CT : C1、C2 内部に不整な骨破壊あり。骨髄炎による変化として説明可能。 椎体炎疑いに対し、抗生剤セフメタゾールナトリウムへ変更し点滴投与開始。発熱は 37℃ 前半までで経過。
最終投与 103 日後	ADL は車椅子全面介助。JCS-0、MMT 両下肢 5、右上肢 2、左上肢 4 程度。敗血症及び脳梗塞の疑いは軽快。
最終投与 223 日後	脳梗塞疑いは症状消失、敗血症及び髄膜炎は症状沈静化にて抗生剤投与終了。総合的に回復と判断。

最終投与 316 日後	MRI 所見にて膿瘍及び膿瘍に伴う錐体炎は消失には至っていないが、抗生剤終了後も悪化は認められず、軽快と判断。
併用薬	メトトレキサート、ロキソプロフェンナトリウム水和物、プレドニゾン、ケトプロフェン、ファモチジン、葉酸、アトルバスタチンカルシウム水和物、アスピリン、ピレノキシム、シアノコバラミン、精製ヒアルロン酸ナトリウム

臨床検査値

最終投与からの日数	最終投与日	24 日後	25 日後	26 日後	27 日後	28 日後	29 日後	31 日後	33 日後	36 日後
(副作用発現からの日数)	-	(3 日目)	(4 日目)	(5 日目)	(6 日目)	(7 日目)	(8 日目)	(10 日目)	(12 日目)	(15 日目)
体温 (°C)	36.9	36.7	36.8	36.3	37.9	37.8	38.1	-	-	-
白血球数 ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	11.6	9.1	8.8	9.0	9.9	9.4	9.4	10.4	10.8	13.5
血小板数 ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	27	2.1	5.0	3.3	7.4	8.5	10.5	26.2	39.4	57.2
CRP (mg/dL)	4.85	26.4	21.5	16.6	17.7	17.8	13.3	13.1	-	9.4
フィブリノーゲン (mg/dL)	-	483	558	428	391	383	333	-	400	459
AT-III (%)	-	51	48	48	-	80	-	-	62	-

〈蜂巣炎〉

点滴静注用製剤の承認時まで国内臨床試験にて 1 例で重度の蜂巣炎が発現した。本症例では、起原菌は特定されなかったが、蜂巣炎の発症とともに発熱や白血球数、CRP の上昇が認められ、日ごとに急速に悪化した。

【蜂巣炎】国内症例

患者背景	性別：男性 年齢：60 歳代 原疾患：関節リウマチ 既往歴：白内障 合併症：高血圧、胃炎 医薬品副作用歴：皮疹（金チオリンゴ酸ナトリウム）
経過及び処置	
投与開始約 12 年前	関節リウマチと診断。
投与開始日	オレンシア点滴静注用 10mg/kg 投与開始。
投与 229 日目	オレンシア点滴静注用 500mg 投与開始。
投与 393 日目	オレンシア点滴静注用 500mg 投与（10mg/kg 7 回及び 8 回投与）、異常なし。
投与 421 日目 (発現日)	蜂巣炎発現。 右下腿の腫れに気づく。虫刺されと思い、市販薬（ジフェンヒドラミン）にて自宅で処置。
発現 5 日目	腫れが悪化し、他院の皮膚科に受診。CRP13.6mg/dL、白血球 19,000/ μL と高値のため、入院を勧められるが、治験実施施設への受診を希望。処置としてセファゾリンナトリウム 1g を点滴静脈内投与し、セフカベンピボキシル塩酸塩水和物 300mg を翌日まで内服。
発現 6 日目	治験実施施設を受診。蜂窩織炎と診断され、入院。 右下腿腫れがふくらはぎ全体に広がり、化膿創も出現、38°C 台の発熱あり、白血球 17,000/ μL 及び CRP21mg/dL と高値。静脈血を採取し培養提出。処置としてセフォチアム塩酸塩 1 ~ 2g/日点滴静脈内投与（7 日間）。
発現 7 日目 (投与中断)	オレンシア点滴静注用投与予定日であるが、投与中断。 体温は 38.1°C。血液培養結果は一般細菌・真菌ともに陰性。アクリノール水和物 0.1% 外用剤を投与開始（10 日間）。
発現 9 日目	創部塗抹培養陰性。
発現 12 日目	イミベネム水和物/シラスタチンナトリウム 1g/日 点滴静脈内投与開始（12 日間）。
発現 16 日目	化膿創の切開排膿。膿非開放性培養陰性。
発現 19 日目～ 35 日目	化膿創の壊死組織に対し、デブリードメントを施行（計 3 回）。 ゲンタマイシン硫酸塩軟膏塗布（7 日間）。
発現 36 日目 (投与中断)	2 回目のオレンシア点滴静注用投与を中断。
発現 51 日目	下肢筋力回復により軽快と判断し、退院。創部処置を外来にて継続。
発現 63 日目 (再投与開始)	オレンシア点滴静注用投与可能な状態まで回復傾向にあるため、オレンシア点滴静注用 500mg 投与再開。以後オレンシア点滴静注用を継続。

再投与 78 日目	創部問題なし。回復と判断。
併用薬	メトレキサート、ケトプロフェン、メロキシカム、プレドニゾロン、ファモチジン、アムロジピンベシル酸塩、グリチルリチン酸一アンモニウム・グリシン・L-システイン塩酸塩水和物、ゾルピデム酒石酸塩、ヘパリン

臨床検査値

	発現 28 日前 (投与 393 日目)	発現 5 日目	発現 6 日目	発現 7 日目	発現 12 日目	発現 15 日目	発現 20 日目	発現 48 日目	発現 63 日目
体温 (°C)	36.3	—	38.6	38.1	37.0	37.1	36.8	36.7	36.1
白血球数 ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	6.5	19.0	17.0	—	10.8	8.7	3.6	5.2	6.9
CRP (mg/dL)	0.2	13.6	21.0	—	6.9	4.4	0.3	0.4	2.2

11.1.2 重篤な過敏症

オレンシア点滴静注用において、国内では承認時までに重篤な過敏症の副作用報告はない。一方、海外では二重盲検比較試験中（平均曝露期間 10.5 ± 3.1 ヶ月）に副作用として過敏症が 0.2% (3/1,955 例) で報告されており、長期継続投与期間（平均曝露期間 34.7 ± 20.8 ヶ月）にはアナフィラキシー反応が 0.1% 未満 (1/3,256 例)、過敏症が 0.2% (8/3,256 例、うち重度以上が 1 例) で報告された。また、海外市販後報告では、推定曝露患者数 32,187 人・年のうち重篤なアレルギー反応として 48 件（うちアナフィラキシー反応が 23 件、過敏症が 17 件、アナフィラキシー様反応が 1 件）が報告されている（データカットオフ日：2008 年 12 月 22 日）。点滴静注用製剤の国内使用成績調査（全例調査）では、アナフィラキシーショック、アナフィラキシー反応が各 0.03%（1 例 / 3,967 例）に認められた。

本剤投与前には十分な問診を行い、アレルギー歴、家族歴等を確認すること。本剤は緊急時に十分な処置（薬物療法、入院治療等の十分な対応）ができる医療施設及び医師の管理指導のもとで使用し、本剤投与後にアナフィラキシーが疑われた場合には本剤を投与継続中であればただちに中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.3 間質性肺炎

国内の臨床試験及び点滴静注用製剤の国内使用成績調査（全例調査）並びに海外臨床試験成績において、間質性肺炎が報告されている。

間質性肺炎があらわれることがあるので、本剤投与中は、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部レントゲン検査、胸部 CT 検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともに、適切な処置を行うこと。また、間質性肺炎の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、間質性肺炎が増悪又は再発するおそれがあるので、定期的な問診を行うなど注意すること。

〈間質性肺炎〉

本症例は約 7 年前に間質性肺炎を発症し、その後、軽快を認めフォローされていた。オレンシア点滴静注用の治験に参加するためオレンシア点滴静注用投与開始の約 2 ヶ月前に関節リウマチ治療に対するタクロリムス水和物の服用が中止された。オレンシア点滴静注用最終投与 2 日後より痰の訴えがあり、最終投与 16 日後に間質性肺炎増悪と診断された。その後、オレンシア点滴静注用を中止し、経過観察を行い、最終投与 44 日後に胸部 CT 画像にて軽快傾向を確認、最終投与 82 日後に症状消失にて回復と判断された。

【間質性肺炎】国内症例

患者背景	<p>性別：男性 年齢：60歳代 原疾患：関節リウマチ 既往歴：間質性肺炎*、網膜剥離、痔核、肝障害、虫垂炎、味覚異常 合併症：間質性肺炎*、貧血、緑内障、胃ポリープ、胃炎、胃腸障害、胆石症、季節性アレルギー、白癬感染、高尿酸血症、骨粗鬆症、湿疹、高血圧 医薬品副作用歴：肝障害（メトレキサート）、胃腸障害（タクロリムス水和物）、皮疹（サラゾスルファピリジン、タクロリムス水和物） 関節リウマチに対する主な前治療歴： インフリキシマブ（オレンシア点滴静注用投与約3年半前から約1ヵ月間で中止） メトレキサート（オレンシア点滴静注用投与約3年前から1ヵ月投与するも肝障害発現で中止） タクロリムス水和物（オレンシア点滴静注用投与約1年半前から2ヵ月前まで投与） その他：喫煙歴あり（約7年前まで35年間喫煙、15本/日）</p>
経過及び処置	
投与約7年前	<p>胸痛で受診し、器質性肺炎*及び関節リウマチと診断。 器質性肺炎は、ステロイドパルス療法により約3ヵ月後に軽快。網状影残存あるも器質化の再燃は認めず、軽快と判断し、外来にて器質性肺炎のフォロー開始。</p>
投与49日前	<p>胸部CTにて、網状影の残存を認めたが活動性なし。増悪なし。 胸部CT所見：両側下肺の肺底部に網状構造を確認。</p>
投与2日前	<p>オレンシア点滴静注用投与のため入院。胸部X線撮影により、右上葉に浸潤影のみで、陰影の増悪を示唆する所見なし。</p>
投与開始日 (最終投与日)	<p>オレンシア点滴静注用 500mg 投与開始。</p>
最終投与2日後 (発現日)	<p>間質性肺炎増悪発現。 痰（白色）の訴えあり、処置としてネブライザーにてブロムヘキシン塩酸塩 4mg、1日3回の吸入を実施（3日間）。</p>
最終投与6日後 (発現5日目)	<p>痰を訴える。アンプロキシソール塩酸塩 15mg 3錠/日投与（76日間）。</p>
最終投与12日後 (発現11日目)	<p>咳症状継続。エブラジノン塩酸塩 20mg 3錠/日投与（69日間）。 患者聞き取りにて、約3ヵ月前よりときどき咳嗽を認めていた旨を確認。</p>
最終投与13日後 (発現12日目)	<p>胸部CTで、投与49日前の所見と比較して間質影の増悪を確認。 胸部CT所見：両側肺の背側胸膜直下にすりガラス状の濃度上昇域が出現しているが、前回より拡大。 呼吸機能検査実施。%VC：69%、FEV1.0%-G：77%</p>
最終投与14日後 (発現13日目)	<p>間質性肺炎の悪化を疑い、オレンシア点滴静注用2回目投与を延期。 増悪した間質影を精査する目的にて入院期間延長。</p>
最終投与16日後 (発現15日目)	<p>呼吸器内科受診。肺病変の所見について「間質性肺炎増悪」と診断。</p>
最終投与20日後 (発現19日目)	<p>患者からの申し出によりオレンシア点滴静注用投与中止。</p>
最終投与32日後 (発現31日目)	<p>間質性肺炎マーカー検査実施。KL-6：166U/mL、SP-D：25.2ng/mL</p>
最終投与44日後 (発現43日目)	<p>胸部CTで、軽快傾向確認。 胸部CT所見：最終投与13日後と比較して両側肺の背側胸膜直下のすりガラス状濃度上昇域は縮小。</p>
最終投与55日後 (発現54日目)	<p>関節リウマチの治療のためエタネルセプト皮下注射開始（25mg/週）。</p>
最終投与70日後 (発現69日目)	<p>胸部X線にて特に問題を認めない旨を確認。</p>
最終投与81日後 (発現80日目)	<p>咳及び痰の症状消失を確認。エブラジノン塩酸塩及びアンプロキシソール塩酸塩投与終了。</p>
最終投与82日後 (発現81日目)	<p>退院。間質性肺炎増悪の症状消失にて回復とする。</p>
併用薬	<p>イソニアジド、ピリドキサルリン酸エステル水和物、シルニジピン、エカベトナトリウム、アルファカルシドール、L-アスパラギン酸カルシウム水和物、ピフィズス菌、モサプリドクエン酸塩水和物、トリメプチンマレイン酸塩、カルテオロール塩酸塩、ラタノプロスト、ファモチジン</p>

*医師コメントには投与約7年前に間質性肺炎と記載されている。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
	1%以上	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明
血液・リンパ系		白血球増加、リンパ球減少、白血球減少、血小板減少、好中球減少、好酸球増加、貧血、鉄欠乏性貧血		赤芽球瘍
精神・神経系		頭痛、浮動性めまい、睡眠障害（不眠症を含む）、末梢性ニューロパチー	錯感覚、うつ病、味覚異常、片頭痛、脳梗塞、脳炎	不安
眼		結膜炎、眼乾燥、角膜炎、結膜出血	麦粒腫、眼瞼炎、眼痛、細菌性結膜炎	視力低下
耳		回転性めまい、中耳炎	耳鳴、耳不快感	
循環器		血圧上昇、血圧低下、高血圧、動悸	徐脈、潮紅、頻脈、低血圧、ほてり、上室性期外収縮	
呼吸器	上気道感染（鼻咽頭炎を含む）、上気道の炎症、下気道感染（気管支炎を含む）	咳嗽、鼻炎、副鼻腔炎、鼻漏、口腔咽頭痛、アレルギー性鼻炎	気管支痙攣、咽頭膿瘍、高炭酸ガス血症、鼻閉	咽頭絞扼感
消化器	口内炎	悪心、下痢、胃炎、腹痛、便秘、嘔吐、胃腸炎、齦菌、歯周炎、胃潰瘍、胃ポリープ、腹部不快感、腸炎、感染性腸炎、歯肉炎、逆流性食道炎	消化不良、アフタ性口内炎、菌感染、歯周病、舌炎、口唇炎、胃腸出血、歯痛、口腔内潰瘍形成	
皮膚	発疹（湿疹、痒疹、紅斑を含む）	爪真菌症、白癬感染、爪囲炎、蕁麻疹、乾癬	脱毛症、ざ瘡、皮膚嚢腫、毛包炎、膿皮症、皮下組織膿瘍、発汗障害、白血球破砕性血管炎、爪の障害	感染性皮膚潰瘍、皮膚乾燥、挫傷発生の増加傾向、多汗症
筋・骨格系		筋痙縮、背部痛	関節痛、骨髄炎、細菌性関節炎	四肢痛
生殖器				無月経、月経過多
泌尿器		尿中白血球陽性、膀胱炎、尿中赤血球陽性、尿中血陽性、BUN増加、尿中ブドウ糖陽性、血中クレアチニン増加、尿中蛋白陽性、腎盂腎炎	膿尿、頻尿、血尿、排尿困難	
代謝		血中カリウム減少、血中ブドウ糖増加、高コレステロール血症	高脂血症、血中コレステロール増加、糖尿病、血中カリウム増加	
肝臓		ALT増加、AST増加、γ-GTP増加、脂肪肝、血中アルカリホスファターゼ増加、胆嚢ポリープ	胆石症、血中ビリルビン増加、胆管炎	
投与部位			注射部位反応（そう痒感、紅斑、疼痛、丘疹、発疹等）	
抵抗機構	帯状疱疹	ヘルペスウイルス感染、口腔ヘルペス、真菌感染、インフルエンザ	単純ヘルペス、創傷感染、水痘	インフルエンザ様疾患、バルボウイルス感染
その他		異常感、倦怠感、発熱、季節性アレルギー、末梢性浮腫、低体温	無力症、体重増加、胸痛、体重減少、総蛋白減少、胸部不快感、食欲不振	疲労

注）発現頻度は点滴静注用製剤の使用成績調査及び臨床試験を含む

【解説】

副作用の発現頻度は、関節リウマチの適応に対する本剤及び点滴静注用製剤の国内臨床試験（IM101250、IM101129、IM101338）並びに点滴静注用製剤の全例調査、若年性特発性関節炎の適応に対する点滴静注用製剤の国内臨床試験（IM101365）の結果により算出した。

◆ 副作用頻度一覧表

表 国内臨床試験 (IM101250) の二重盲検期間における全副作用発現状況 (臨床検査値異常を含む) (承認時)

器官別大分類 基本語	発現例数 (%)	
	皮下注製剤投与群 N=59	点滴静注用製剤投与群 N=59
発現例数	31 (52.5)	35 (59.3)
感染症および寄生虫症	17 (28.8)	17 (28.8)
鼻咽頭炎	9 (15.3)	8 (13.6)
咽頭炎	1 (1.7)	5 (8.5)
肺炎	1 (1.7)	1 (1.7)
急性副鼻腔炎	1 (1.7)	0
気管支炎	0	1 (1.7)
蜂巣炎	1 (1.7)	0
細菌性結膜炎	0	1 (1.7)
膀胱炎	1 (1.7)	0
感染性腸炎	1 (1.7)	0
真菌感染	1 (1.7)	0
胃腸炎	1 (1.7)	0
ウイルス性胃腸炎	1 (1.7)	0
帯状疱疹	0	1 (1.7)
食道カンジダ症	1 (1.7)	0
爪真菌症	0	1 (1.7)
口腔ヘルペス	0	1 (1.7)
クリプトコッカス性肺炎	1 (1.7)	0
上気道感染	0	1 (1.7)
尿路感染	1 (1.7)	0
胃腸障害	9 (15.3)	8 (13.6)
口内炎	5 (8.5)	3 (5.1)
便秘	2 (3.4)	0
口唇炎	0	1 (1.7)
大腸炎	0	1 (1.7)
齲歯	0	1 (1.7)
十二指腸潰瘍	1 (1.7)	0
胃炎	0	1 (1.7)
舌痛	0	1 (1.7)
悪心	1 (1.7)	0
口の錯感覚	1 (1.7)	0
歯周炎	0	1 (1.7)
嘔吐	1 (1.7)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (13.6)	5 (8.5)
口腔咽頭痛	5 (8.5)	1 (1.7)
上気道の炎症	1 (1.7)	3 (5.1)
慢性気管支炎	1 (1.7)	0
喀血	0	1 (1.7)
間質性肺疾患	1 (1.7)	0
器質化肺炎	0	1 (1.7)
臨床検査	4 (6.8)	8 (13.6)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	3 (5.1)
肝酵素上昇	1 (1.7)	2 (3.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.7)	1 (1.7)

器官別大分類 基本語	発現例数 (%)	
	皮下注製剤投与群 N=59	点滴静注用製剤投与群 N=59
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	2 (3.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.7)
血中ブドウ糖減少	1 (1.7)	0
好酸球数増加	0	1 (1.7)
好中球数減少	1 (1.7)	0
白血球数減少	1 (1.7)	0
尿中白血球陽性	0	1 (1.7)
皮膚および皮下組織障害	3 (5.1)	5 (8.5)
発疹	1 (1.7)	3 (5.1)
皮膚炎	1 (1.7)	0
ざ瘡様皮膚炎	0	1 (1.7)
寝汗	0	1 (1.7)
蕁麻疹	1 (1.7)	0
神経系障害	2 (3.4)	2 (3.4)
味覚異常	1 (1.7)	0
頭痛	0	1 (1.7)
感覚鈍麻	0	1 (1.7)
坐骨神経痛	1 (1.7)	0
血管障害	0	4 (6.8)
高血圧	0	4 (6.8)
生殖系および乳房障害	1 (1.7)	1 (1.7)
乳房腫瘍	0	1 (1.7)
月経遅延	1 (1.7)	0
血液およびリンパ系障害	0	1 (1.7)
好酸球増加症	0	1 (1.7)
耳および迷路障害	1 (1.7)	0
回転性めまい	1 (1.7)	0
眼障害	1 (1.7)	0
霰粒腫	1 (1.7)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (1.7)
顔面浮腫	0	1 (1.7)
肝胆道系障害	1 (1.7)	0
急性胆管炎	1 (1.7)	0
代謝および栄養障害	1 (1.7)	0
高血糖	1 (1.7)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (1.7)
頸部痛	0	1 (1.7)

MedDRA version : 14.1

表 国内第Ⅳ相試験（点滴静注用製剤、IM101-338）における全副作用発現状況（効能追加承認時）

副作用 器官別大分類 基本語	発現例数 (%)		副作用 器官別大分類 基本語	発現例数 (%)	
	点滴静注用製剤+	(N=203)		点滴静注用製剤+	(N=203)
副作用発現例数 (%) 合計	87 (42.9)				
感染症および寄生虫症	44 (21.7)		γ-グルトミルトランスフェラーゼ増加	2 (1.0)	
鼻咽頭炎	15 (7.4)		血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.5)	
咽頭炎	5 (2.5)		胸部X線異常	1 (0.5)	
上気道感染	4 (2.0)		ハプトグロビン減少	1 (0.5)	
帯状疱疹	3 (1.5)		B型肝炎DNA増加	1 (0.5)	
気管支炎	2 (1.0)		肝機能検査異常	1 (0.5)	
膀胱炎	2 (1.0)		皮膚および皮下組織障害	8 (3.9)	
歯肉炎	3 (1.5)		湿疹	2 (1.0)	
インフルエンザ	3 (1.5)		発疹	1 (0.5)	
爪囲炎	1 (0.5)		ざ瘡	1 (0.5)	
ニューモシスチス・イロペチイ肺炎	2 (1.0)		好酸性脂肪織炎	1 (0.5)	
爪の皮膚糸状菌症	1 (0.5)		結節性紅斑	1 (0.5)	
口腔ヘルペス	2 (1.0)		丘疹	1 (0.5)	
尿路感染	1 (0.5)		乾癬	1 (0.5)	
細菌性気管支炎	1 (0.5)		斑状皮疹	1 (0.5)	
蜂巣炎	1 (0.5)		血液およびリンパ系障害	5 (2.5)	
結膜炎	1 (0.5)		リンパ球減少症	1 (0.5)	
せつ	1 (0.5)		貧血	1 (0.5)	
胃腸炎	1 (0.5)		鉄欠乏性貧血	2 (1.0)	
陰部ヘルペス	1 (0.5)		白血球減少症	1 (0.5)	
歯周炎	1 (0.5)		好中球減少症	1 (0.5)	
処置後感染	1 (0.5)		一般・全身障害および投与部位の状態	4 (2.0)	
急性腎盂腎炎	1 (0.5)		発熱	1 (0.5)	
皮膚感染	1 (0.5)		倦怠感	2 (1.0)	
白癬感染	1 (0.5)		胸部不快感	1 (0.5)	
ウイルス感染	1 (0.5)		代謝および栄養障害	4 (2.0)	
胃腸障害	19 (9.4)		脂質異常症	2 (1.0)	
口内炎	14 (6.9)		食欲減退	1 (0.5)	
下痢	1 (0.5)		高脂血症	1 (0.5)	
口腔内潰瘍形成	1 (0.5)		耳および迷路障害	2 (1.0)	
歯周病	1 (0.5)		頭位性回転性めまい	1 (0.5)	
アフタ性潰瘍	1 (0.5)		片耳難聴	1 (0.5)	
慢性胃炎	1 (0.5)		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)	4 (2.0)	
胃食道逆流性疾患	1 (0.5)		結腸癌	1 (0.5)	
肝胆道系障害	17 (8.4)		リンパ腫	1 (0.5)	
肝機能異常	15 (7.4)		皮膚乳頭腫	1 (0.5)	
脂肪肝	2 (1.0)		子宮平滑筋腫	1 (0.5)	
胆嚢ポリープ	1 (0.5)		筋骨格系および結合組織障害	2 (1.0)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	16 (7.9)		筋痙縮	1 (0.5)	
口腔咽頭痛	4 (2.0)		筋骨格硬直	1 (0.5)	
上気道の炎症	5 (2.5)		血管障害	1 (0.5)	
咳嗽	3 (1.5)		高血圧	1 (0.5)	
間質性肺疾患	3 (1.5)		腎および尿路障害	1 (0.5)	
慢性気管支炎	1 (0.5)		腎結石症	1 (0.5)	
気腫合併肺線維症	1 (0.5)		生殖系および乳房障害	1 (0.5)	
アレルギー性鼻炎	1 (0.5)		卵巣嚢胞	1 (0.5)	
上気道咳症候群	1 (0.5)		眼障害	1 (0.5)	
臨床検査	11 (5.4)		結膜出血	1 (0.5)	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (1.5)		神経系障害	1 (0.5)	
肝機能検査値上昇	2 (1.0)		頭痛	1 (0.5)	
リンパ球数減少	1 (0.5)				
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.0)				

MedDRA version : 19.1

表 国内使用成績調査（全例調査）（点滴静注用製剤）における全副作用発現状況（再審査終了時）

安全性評価対象例数	3,967 例
副作用発現例数（発現率）	589 例（14.85%）

副作用 器官別大分類 基本語	発現例数（%）	副作用 器官別大分類 基本語	発現例数（%）
副作用発現例数（%）合計	589 (14.85)		
感染症および寄生虫症	224 (5.65)	感染性皮膚囊腫	1 (0.03)
急性副鼻腔炎	1 (0.03)	ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	4 (0.10)
虫垂炎	1 (0.03)	陰部単純ヘルペス	1 (0.03)
細気管支炎	1 (0.03)	水痘帯状疱疹ウイルス感染	1 (0.03)
気管支炎	34 (0.86)	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)	6 (0.15)
気管支肺炎アスペルギルス症	1 (0.03)	境界悪性卵巣腫瘍	1 (0.03)
カンピロバクター胃腸炎	1 (0.03)	結腸癌	1 (0.03)
蜂巣炎	9 (0.23)	胃癌	1 (0.03)
結膜炎	1 (0.03)	リンパ腫	2 (0.05)
膀胱炎	7 (0.18)	肺の悪性新生物	1 (0.03)
爪の皮膚糸状菌症	2 (0.05)	血液およびリンパ系障害	6 (0.15)
喉頭蓋炎	1 (0.03)	貧血	2 (0.05)
真菌感染	1 (0.03)	鉄欠乏性貧血	1 (0.03)
胃腸炎	6 (0.15)	汎血球減少症	2 (0.05)
消化器カンジダ症	1 (0.03)	血小板減少症	1 (0.03)
陰部ヘルペス	1 (0.03)	免疫系障害	6 (0.15)
手足口病	1 (0.03)	アナフィラキシー反応	1 (0.03)
B型肝炎	1 (0.03)	アナフィラキシーショック	1 (0.03)
単純ヘルペス	2 (0.05)	過敏症	4 (0.10)
ヘルペスウイルス感染	1 (0.03)	内分泌障害	1 (0.03)
带状疱疹	36 (0.91)	甲状腺機能亢進症	1 (0.03)
膿痂疹	1 (0.03)	代謝および栄養障害	5 (0.13)
感染	2 (0.05)	糖尿病	1 (0.03)
インフルエンザ	6 (0.15)	電解質失調	1 (0.03)
限局性感染	1 (0.03)	高血糖	1 (0.03)
上咽頭炎	33 (0.83)	高尿酸血症	1 (0.03)
口腔カンジダ症	1 (0.03)	食欲減退	1 (0.03)
中耳炎	1 (0.03)	高脂血症	1 (0.03)
菌周炎	2 (0.05)	精神障害	2 (0.05)
腹膜炎	1 (0.03)	不眠症	2 (0.05)
百日咳	1 (0.03)	神経系障害	40 (1.01)
咽頭炎	17 (0.43)	急性散在性脳脊髄炎	1 (0.03)
肺炎	20 (0.50)	意識変容状態	1 (0.03)
肺炎球菌性肺炎	1 (0.03)	脳梗塞	1 (0.03)
腎盂腎炎	1 (0.03)	浮動性めまい	18 (0.45)
急性腎盂腎炎	2 (0.05)	頭部不快感	2 (0.05)
敗血症	3 (0.08)	頭痛	11 (0.28)
敗血症性ショック	1 (0.03)	肝性脳症	1 (0.03)
副鼻腔炎	3 (0.08)	感覚鈍麻	3 (0.08)
皮膚感染	2 (0.05)	片頭痛	2 (0.05)
足部白癬	2 (0.05)	傾眠	1 (0.03)
扁桃炎	1 (0.03)	眼障害	5 (0.13)
尿路感染	8 (0.20)	結膜出血	1 (0.03)
ブドウ球菌性菌血症	1 (0.03)	黄斑円孔	1 (0.03)
細菌性関節炎	2 (0.05)	結膜充血	1 (0.03)
腰筋膿瘍	1 (0.03)	角膜内皮炎	1 (0.03)
B型肝炎再活性化	1 (0.03)	潰瘍性角膜炎	1 (0.03)
白癬感染	3 (0.08)	耳および迷路障害	2 (0.05)
細菌性肺炎	5 (0.13)	感音性難聴	1 (0.03)
肺感染	1 (0.03)	突発性難聴	1 (0.03)
非定型マイコプラズマ感染	2 (0.05)		
細菌性気管支炎	1 (0.03)		
口腔ヘルペス	5 (0.13)		

副作用 器官別大分類 基本語	発現例数 (%)
心臓障害	7 (0.18)
狭心症	1 (0.03)
不整脈	1 (0.03)
心房細動	1 (0.03)
動悸	4 (0.10)
血管障害	9 (0.23)
動脈硬化症	1 (0.03)
潮紅	1 (0.03)
低血圧	1 (0.03)
ショック	1 (0.03)
血管炎	1 (0.03)
リウマチ性血管炎	1 (0.03)
ほてり	3 (0.08)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	79 (1.99)
喘息	2 (0.05)
無気肺	1 (0.03)
気管支拡張症	1 (0.03)
気管支痙攣	1 (0.03)
咳嗽	4 (0.10)
発声障害	3 (0.08)
呼吸困難	2 (0.05)
鼻出血	1 (0.03)
咯血	1 (0.03)
間質性肺疾患	11 (0.28)
喉頭痛	1 (0.03)
胸水	1 (0.03)
胸膜炎	1 (0.03)
誤嚥性肺炎	1 (0.03)
湿性咳嗽	1 (0.03)
呼吸障害	1 (0.03)
咽喉刺激感	1 (0.03)
あくび	1 (0.03)
上気道の炎症	44 (1.11)
喉頭不快感	1 (0.03)
口腔咽頭不快感	1 (0.03)
口腔咽頭痛	2 (0.05)
胃腸障害	73 (1.84)
腹痛	2 (0.05)
潰瘍性大腸炎	1 (0.03)
齲歯	1 (0.03)
下痢	8 (0.20)
口内乾燥	1 (0.03)
消化不良	1 (0.03)
腸炎	5 (0.13)
胃潰瘍	2 (0.05)
胃炎	1 (0.03)
胃腸障害	2 (0.05)
歯肉腫脹	1 (0.03)
イレウス	1 (0.03)
悪心	8 (0.20)
瘻炎	1 (0.03)
囊炎	1 (0.03)
口内炎	35 (0.88)
嘔吐	4 (0.10)
小腸出血	1 (0.03)
口の感覚鈍麻	1 (0.03)
口腔内被膜	1 (0.03)

副作用 器官別大分類 基本語	発現例数 (%)
肝胆道系障害	40 (1.01)
急性肝不全	1 (0.03)
胆管炎	1 (0.03)
胆嚢炎	1 (0.03)
肝機能異常	29 (0.73)
肝障害	7 (0.18)
薬物性肝障害	1 (0.03)
皮膚および皮下組織障害	83 (2.09)
ざ瘡	1 (0.03)
脱毛症	3 (0.08)
湿疹	7 (0.18)
紅斑	6 (0.15)
環状紅斑	1 (0.03)
結節性紅斑	1 (0.03)
皮下出血	1 (0.03)
痒疹	1 (0.03)
そう痒症	16 (0.40)
乾癬	7 (0.18)
壞疽性膿皮症	1 (0.03)
発疹	23 (0.58)
全身性皮疹	1 (0.03)
そう痒性皮疹	1 (0.03)
脂漏性皮膚炎	1 (0.03)
皮膚剥脱	1 (0.03)
皮膚潰瘍	3 (0.08)
蕁麻疹	14 (0.35)
全身紅斑	1 (0.03)
全身性そう痒症	2 (0.05)
中毒性皮疹	1 (0.03)
乾癬様皮膚炎	1 (0.03)
アレルギー性そう痒症	1 (0.03)
皮膚腫瘍	1 (0.03)
筋骨格系および結合組織障害	10 (0.25)
関節痛	2 (0.05)
背部痛	1 (0.03)
骨痛	1 (0.03)
滑液包炎	1 (0.03)
関節腫脹	2 (0.05)
筋痙攣	1 (0.03)
頸部痛	1 (0.03)
関節リウマチ	1 (0.03)
腎および尿路障害	4 (0.10)
出血性膀胱炎	1 (0.03)
腎障害	1 (0.03)
腎機能障害	1 (0.03)
急性腎障害	1 (0.03)
生殖系および乳房障害	2 (0.05)
良性前立腺肥大症	1 (0.03)
卵巣機能不全	1 (0.03)
性器出血	1 (0.03)
一般・全身障害および投与部位の状態	49 (1.24)
投与部位反応	1 (0.03)
胸痛	2 (0.05)
悪寒	4 (0.10)
顔面浮腫	1 (0.03)
異常感	2 (0.05)

副作用 器官別大分類 基本語	発現例数 (%)
歩行障害	1 (0.03)
全身性浮腫	1 (0.03)
倦怠感	10 (0.25)
浮腫	2 (0.05)
疼痛	2 (0.05)
発熱	24 (0.60)
口渇	1 (0.03)
末梢腫脹	1 (0.03)
臨床検査	60 (1.51)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.08)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.08)
血中クレアチニン減少	2 (0.05)
血中クレアチニン増加	3 (0.08)
血中免疫グロブリンG減少	1 (0.03)
血圧低下	1 (0.03)
血圧上昇	4 (0.10)
コンピュータ断層撮影異常	1 (0.03)
ヘモグロビン減少	4 (0.10)
ヘモグロビン増加	1 (0.03)
肝機能検査異常	4 (0.10)

副作用 器官別大分類 基本語	発現例数 (%)
リンパ球数減少	3 (0.08)
好中球数減少	4 (0.10)
好中球数増加	5 (0.13)
血小板数減少	5 (0.13)
赤血球数減少	2 (0.05)
赤血球数増加	1 (0.03)
白血球数減少	8 (0.20)
白血球数増加	6 (0.15)
血小板数増加	2 (0.05)
血中 β -D-グルカン増加	1 (0.03)
好中球百分率増加	1 (0.03)
リンパ球百分率減少	1 (0.03)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.03)
DNA抗体陽性	1 (0.03)
B型肝炎抗原陽性	1 (0.03)
細胞マーカー増加	2 (0.05)
B型肝炎DNA増加	1 (0.03)
傷害、中毒および処置合併症	5 (0.13)
注入に伴う反応	2 (0.05)
投与に伴う反応	3 (0.08)

MedDRA/J Version : 21.0

表 海外第Ⅲ相試験（IM101174、ブリッジング対象試験）の二重盲検期間における
副作用発現状況（発現率 0.5%以上）（承認時）

器官別大分類 基本語	発現例数 (%)	
	皮下注製剤投与群 N = 736	点滴静注用製剤投与群 N = 721
発現例数	204 (27.7)	210 (29.1)
感染症および寄生虫症	83 (11.3)	89 (12.3)
上気道感染	15 (2.0)	13 (1.8)
気管支炎	12 (1.6)	15 (2.1)
鼻咽頭炎	9 (1.2)	10 (1.4)
副鼻腔炎	9 (1.2)	2 (0.3)
尿路感染	4 (0.5)	11 (1.5)
咽頭炎	4 (0.5)	4 (0.6)
胃腸炎	4 (0.5)	1 (0.1)
胃腸障害	35 (4.8)	42 (5.8)
悪心	12 (1.6)	11 (1.5)
下痢	8 (1.1)	16 (2.2)
全身障害および投与局所様態	39 (5.3)	36 (5.0)
疲労	7 (1.0)	5 (0.7)
末梢性浮腫	7 (1.0)	0
注射部位そう痒感	6 (0.8)	1 (0.1)
注射部位紅斑	4 (0.5)	1 (0.1)
発熱	4 (0.5)	1 (0.1)
神経系障害	34 (4.6)	38 (5.3)
頭痛	16 (2.2)	29 (4.0)
傾眠	13 (1.8)	3 (0.4)
浮動性めまい	6 (0.8)	3 (0.4)
皮膚および皮下組織障害	27 (3.7)	20 (2.8)
蕁麻疹	5 (0.7)	3 (0.4)
紅斑	5 (0.7)	1 (0.1)
発疹	5 (0.7)	1 (0.1)
血液およびリンパ系障害	7 (1.0)	8 (1.1)
貧血	4 (0.5)	5 (0.7)
血管障害	8 (1.1)	7 (1.0)
高血圧	4 (0.5)	4 (0.6)
傷害、中毒および処置合併症	9 (1.2)	5 (0.7)
薬物毒性	6 (0.8)	0

MedDRA version : 12.1

表 海外第Ⅲ相試験 (IM101235) における全副作用発現状況 (効能追加承認時)

副作用 器官別大分類 基本語	発現例数 (%)		副作用 器官別大分類 基本語	発現例数 (%)	
	皮下注製剤投与群 (N=318)			皮下注製剤投与群 (N=318)	
副作用発現例数 (%) 合計	132 (41.5)				
感染症および寄生虫症	98 (30.8)		一般・全身障害および投与部位の状態	20 (6.3)	
上気道感染	25 (7.9)		注射部位血腫	5 (1.6)	
気管支炎	20 (6.3)		注射部位紅斑	3 (0.9)	
鼻咽頭炎	17 (5.3)		注射部位反応	3 (0.9)	
尿路感染	17 (5.3)		疲労	2 (0.6)	
副鼻腔炎	15 (4.7)		注射部位発疹	2 (0.6)	
肺炎	6 (1.9)		インフルエンザ様疾患	2 (0.6)	
インフルエンザ	4 (1.3)		発熱	2 (0.6)	
咽頭炎	4 (1.3)		注射部位出血	2 (0.6)	
皮下組織膿瘍	4 (1.3)		注射部位そう痒感	1 (0.3)	
口腔ヘルペス	3 (0.9)		倦怠感	1 (0.3)	
毛包炎	3 (0.9)		末梢性浮腫	1 (0.3)	
帯状疱疹	3 (0.9)		口渇	1 (0.3)	
下気道感染	3 (0.9)		神経系障害	16 (5.0)	
菌膿瘍	3 (0.9)		頭痛	9 (2.8)	
口腔カンジダ症	3 (0.9)		浮動性めまい	4 (1.3)	
外陰部腔カンジダ症	3 (0.9)		末梢性ニューロパチー	1 (0.3)	
急性副鼻腔炎	2 (0.6)		副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (0.3)	
蜂巣炎	2 (0.6)		傾眠	1 (0.3)	
せつ	2 (0.6)		皮膚および皮下組織障害	15 (4.7)	
鼻炎	2 (0.6)		発疹	3 (0.9)	
胃腸炎	2 (0.6)		乾癬	2 (0.6)	
爪床感染	2 (0.6)		結節性紅斑	2 (0.6)	
ウイルス性胃腸炎	2 (0.6)		皮膚炎	2 (0.6)	
膀胱炎	1 (0.3)		斑状皮疹	2 (0.6)	
耳感染	1 (0.3)		そう痒症	1 (0.3)	
ウイルス性上気道感染	1 (0.3)		脱毛症	1 (0.3)	
四肢膿瘍	1 (0.3)		乾癬様皮膚炎	1 (0.3)	
カンジダ症	1 (0.3)		白血球破碎性血管炎	1 (0.3)	
皮膚真菌感染	1 (0.3)		全身性そう痒症	1 (0.3)	
菌肉感染	1 (0.3)		うつ滞性皮膚炎	1 (0.3)	
単純ヘルペス	1 (0.3)		胃腸障害	13 (4.1)	
限局性感染	1 (0.3)		口腔内潰瘍形成	3 (0.9)	
肺感染	1 (0.3)		腹痛	2 (0.6)	
中耳炎	1 (0.3)		悪心	2 (0.6)	
爪囲炎	1 (0.3)		嘔吐	2 (0.6)	
扁桃周囲膿瘍	1 (0.3)		下痢	1 (0.3)	
気管気管支炎	1 (0.3)		消化不良	1 (0.3)	
慢性副鼻腔炎	1 (0.3)		腸炎	1 (0.3)	
ヒストプラズマ症	1 (0.3)		腹水	1 (0.3)	
伝染性単核症	1 (0.3)		口内炎	1 (0.3)	
ウイルス性喉頭炎	1 (0.3)		呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (3.5)	
外耳炎	1 (0.3)		咳嗽	4 (1.3)	
直腸周囲膿瘍	1 (0.3)		呼吸困難	1 (0.3)	
マイコプラズマ性肺炎	1 (0.3)		湿性咳嗽	1 (0.3)	
気道感染	1 (0.3)		アレルギー性鼻炎	1 (0.3)	
唾液腺炎	1 (0.3)		喘息	1 (0.3)	
軟部組織感染	1 (0.3)		慢性気管支炎	1 (0.3)	
ブドウ球菌感染	1 (0.3)		気管支痙攣	1 (0.3)	
細菌性膣炎	1 (0.3)		発声障害	1 (0.3)	
外陰部膣炎	1 (0.3)		咽頭浮腫	1 (0.3)	
			気道うっ血	1 (0.3)	
			低音性連続性ラ音	1 (0.3)	

副作用 器官別大分類 基本語	発現例数 (%)
	皮下注製剤投与群 (N=318)
血液およびリンパ系障害	4 (1.3)
好中球減少症	1 (0.3)
貧血	1 (0.3)
白血球増加症	1 (0.3)
汎血球減少症	1 (0.3)
脾腫	1 (0.3)
代謝および栄養障害	4 (1.3)
ビタミンD欠乏	2 (0.6)
高コレステロール血症	1 (0.3)
脱水	1 (0.3)
腎および尿路障害	3 (0.9)
排尿困難	3 (0.9)
傷害、中毒および処置合併症	3 (0.9)
処置による悪心	1 (0.3)
挫傷	1 (0.3)
処置後合併症	1 (0.3)
処置による頭痛	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	3 (0.9)
筋痙縮	2 (0.6)
下肢腫瘍	1 (0.3)
臨床検査	2 (0.6)
体重減少	1 (0.3)
白血球数減少	1 (0.3)

副作用 器官別大分類 基本語	発現例数 (%)
	皮下注製剤投与群 (N=318)
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）	2 (0.6)
びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫	1 (0.3)
白血病	1 (0.3)
生殖系および乳房障害	2 (0.6)
子宮頸部上皮異形成	1 (0.3)
過少月経	1 (0.3)
精神障害	2 (0.6)
うつ病	1 (0.3)
不眠症	1 (0.3)
血管障害	2 (0.6)
潮紅	1 (0.3)
血管炎	1 (0.3)
肝胆道系障害	2 (0.6)
急性胆嚢炎	2 (0.6)
耳および迷路障害	1 (0.3)
耳不快感	1 (0.3)
回転性めまい	1 (0.3)
免疫系障害	1 (0.3)
季節性アレルギー	1 (0.3)

MedDRA version : 15.1

◆ 基礎疾患別の副作用発現頻度^{36)、37)}

点滴静注用製剤の海外第Ⅲ相試験（IM101-031）では、投与開始前から慢性閉塞性肺疾患（COPD）、うっ血性心不全（CHF）、糖尿病（1型、2型）又は喘息を合併していた患者における有害事象発現状況を評価した。

表 合併症別の有害事象発現状況

有害事象	発現例数 (%)							
	プラセボ群				アバタセプト群			
	COPD (n=17)	CHF (n=9)	糖尿病 (n=31)	喘息 (n=29)	COPD (n=37)	CHF (n=9)	糖尿病 (n=65)	喘息 (n=54)
死亡	1 (5.9)	1 (11.1)	1 (3.2)	1 (3.4)	0	0	1 (1.5)	1 (1.9)
重篤な有害事象	1 (5.9)	4 (44.4)	4 (12.9)	3 (10.3)	10 (27.0)	3 (33.3)	14 (21.5)	7 (13.0)
重篤な有害事象による中止	1 (5.9)	2 (22.2)	1 (3.2)	1 (3.4)	2 (5.4)	1 (11.1)	3 (4.6)	3 (5.6)
治験薬と関連のある重篤な有害事象	0	0	0	0	2 (5.4)	1 (11.1)	2 (3.1)	0
すべての有害事象	15 (88.2)	9 (100.0)	28 (90.3)	26 (89.7)	36 (97.3)	8 (88.9)	61 (93.8)	52 (96.3)
有害事象による中止	4 (23.5)	2 (22.2)	3 (9.7)	3 (10.3)	4 (10.8)	2 (22.2)	6 (9.2)	4 (7.4)
治験薬と関連のある有害事象	8 (47.1)	3 (33.3)	21 (67.7)	14 (48.3)	19 (51.4)	6 (66.7)	35 (53.8)	32 (59.3)

慢性閉塞性肺疾患（COPD）

有害事象の発現頻度はアバタセプト群で97.3%（36/37例）、プラセボ群で88.2%（15/17例）であった。被験者数が少ないため、明らかな結論を導くことはできないが、COPDを合併した関節リウマチ患者にオレンシア点滴静注用を投与すると、COPDの悪化を含む呼吸器系の有害事象が増加する傾向がみられた（アバタセプト群：43.2%、プラセボ群：23.5%）。アバタセプト群で発現した主な事象（発現頻度5%超）は、咳嗽、低音性連続性ラ音、慢性閉塞性気道疾患の増悪、慢性閉塞性気道疾患、呼吸困難、鼻閉、気道うっ血であった。COPDが悪化した被験者は、アバタセプト群で4例（10.8%）、プラセボ群で1例（5.9%）であった。呼吸器系の有害事象の大部分は軽度又は中等度であった。

糖尿病（1型、2型）

有害事象の発現頻度はアバタセプト群で93.8%（61/65例）、プラセボ群で90.3%（28/31例）であった。有害事象を発現した症例のうち、感染症の発現頻度が最も高かったが、アバタセプト群（50.8%）の方がプラセボ群（58.1%）よりも低かった。アバタセプト群で発現した主な感染症（発現頻度5%超）は、上気道感染、尿路感染、インフルエンザ、気管支炎であった。認められた感染症の種類及び発現頻度は、糖尿病を合併しない被験者と同様であった。

うっ血性心不全（CHF）及び喘息

CHFを合併していた被験者は18例（アバタセプト群9例、プラセボ群9例）、喘息を合併していた被験者は83例（アバタセプト群54例、プラセボ群29例）と少なかったが、これら症例における重篤な有害事象及び有害事象による中止の発現頻度は、アバタセプト群とプラセボ群とで同様であった。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

10. 過量投与

該当しない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 投与前に室温に戻しておくこと。

14.1.2 投与前に、内容物を目視により確認すること。本剤は、無色～微黄色の溶液である。異物又は変色が認められる場合は、使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 注射部位は大腿部、腹部、上腕部を選ぶこと。同一箇所へ繰り返し注射することは避け、新たな注射部位は、前回の注射部位から少なくとも3cm離すこと。

14.2.2 皮膚の敏感な部位及び傷、発赤、硬結のある部位には注射しないこと。

14.2.3 本剤は1回に全量を使用し、再使用しないこと。

【解説】

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 注射部位の不快感を避けるため、投与前にシリンジ又はオートインジェクターを室温に戻しておくこと。

14.1.2 投与前に、シリンジ又はオートインジェクター内の内容物を目視により確認すること。本剤は、無色～微黄色の澄明又はわずかに乳白光を呈する液である。異物又は変色が認められる場合は使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤投与により海外臨床試験において、投与部位にそう痒、紅斑、疼痛、丘疹、発疹等の注射部位反応が認められているので、下記注意事項に従い投与すること。

- ・注射部位は大腿部、腹部、上腕部が適している。
- ・注射部位は、順序よく移動し、同一箇所へ繰り返し注射することは避けること。
- ・注射部位は、前回の注射部位から少なくとも3cm離すこと。

14.2.2 皮膚が敏感なところ、傷、発赤、硬結があるところには注射しないこと。

14.2.3 本剤は投与1回に全量を使用することとし、再使用しないこと。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本剤の臨床試験は、国内では13.9ヵ月（投与期間3～20ヵ月の中央値）まで、海外では31.2ヵ月（投与期間2～57ヵ月の中央値）までの期間で実施されており、これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。

15.1.2 本剤単剤投与での使用経験は限られている。

15.1.3 本剤投与後、アバタセプトに対する抗体が産生されることがある。国内臨床試験において、電気化学発光法による投与期間中の抗体陽性率は本剤投与群3.6%（2/56例）、点滴静注群3.6%（2/56例）であり、投与後最長168日までの抗体陽性率は本剤投与群16.1%（9/56例）、点滴静注群10.7%（6/56例）であった³⁸⁾。海外臨床試験における免疫原性の結果は以下のとおりであった。なお、抗体の発現と効果又は有害事象との関連は明らかではない。

- ・メトトレキサート併用下で実施した海外臨床試験において、アバタセプトの皮下投与時及び点滴静注時の免疫原性について検討した。酵素免疫吸着測定法によるアバタセプトに対する抗体陽性率は、本剤投与群11%（8/725例）、点滴静注群23%（16/710例）であり、点滴静注用製剤でこれまで得られた結果と同様であった。アバタセプトの皮下投与時の電気化学発光法による投与期間中の抗体陽性率は2.3%（16/684例）、投与後最長168日までの抗体陽性率は9例中0例であった。免疫原性による薬物動態、安全性又は有効性への明らかな影響は認められなかった³⁸⁾。
- ・点滴静注用製剤による負荷投与を行わない本剤単剤皮下投与時の免疫原性への影響を検討した。本剤単剤群（49例）及びメトトレキサート併用群（51例）に投与開始4ヵ月時点で抗体陽性例は認められなかった。また、安全性についても、本剤の他の臨床試験で得られた結果と明らかな違いは認められなかった³⁹⁾。
- ・本剤の3ヵ月間の投与中断及び再開による免疫原性への影響を検討した。本剤投与中断による抗体陽性率の上昇は、点滴静注用製剤の投与中断時に認められた結果と同様であった。最長3ヵ月間、本剤投与中断後に投与を再開した患者では、本剤投与を継続した患者と比べ、再開時の点滴静注用製剤による負荷投与の有無に係らず、効果の発現に明らかな違いは認められず、投与時反応も認められなかった。また、本試験での点滴静注用製剤による負荷投与なしの場合の安全性は、他の試験の結果と同様であった⁸⁾。

15.1.4 海外において、JCウイルスの発現は確認されていないものの点滴静注用製剤投与中に進行性多巣性白質脳症（PML）を再発した症例が市販後に報告されている。

15.1.5 本剤とタクロリムス等のカルシニューリン阻害薬との併用について、安全性は確立していない。

15.1.6 海外における関節リウマチ患者を対象としたプラセボ対照試験において、悪性腫瘍の発現率は、本薬を投与（中央値12ヵ月）した2,111例のうち29例（1.4%）で、プラセボを投与した1,099例のうち12例（1.1%）と同様であった。二重盲検試験及び非盲検試験において、本薬を投与した6,028例（16,671人・年）における悪性腫瘍の発現率は、100人・年当たり1.35であり、7年間ほぼ一定であった。このうち、黒色腫以外の皮膚癌が0.64、固形癌が0.62及び悪性血液疾患が0.10であった。主な固形癌は肺癌（0.14/100人・年）であり、主な悪性血液疾患はリンパ腫（0.06/100人・年）であり、7年間ほぼ一定であった。二重盲検試験及び非盲検試験の累積データにおける、悪性腫瘍全体の発現率、主な癌種別（黒色腫以外の皮膚癌、固形癌及び悪性血液疾患）の発現率、個々の癌種の発現率はいずれも二重盲検試験と同様であった。なお、これらの悪性腫瘍の発現率は関節リウマチ患者から予測されるものと一致していた²⁹⁾。[1.1、8.3 参照]

【解説】

15.1.1 国内臨床試験の累積皮下投与期間（平均曝露期間 15.9 ヶ月、データカットオフ:2012年3月）において、安全性評価対象 115 例中 77 例（67.0%）に本剤と関連のある有害事象（臨床検査値異常を含む）が認められた。主なものは鼻咽頭炎 27 例（23.5%）、口内炎 15 例（13.0%）等であった。

海外主要試験の累積皮下投与期間（平均曝露期間 29.0 ヶ月、データカットオフ:2011年8月または9月）において、安全性評価対象 1,879 例中 800 例（42.6%）に本剤と関連のある有害事象（臨床検査値異常を含む）が認められた。主なものは、上気道感染 125 例（6.5%）、尿路感染 95 例（5.1%）、気管支炎 90 例（4.8%）、鼻咽頭炎 82 例（4.4%）、副鼻腔炎 50 例（2.7%）、頭痛 38 例（2.0%）等であった。

15.1.2 海外臨床試験⁹⁾において、投与開始時に点滴静脈内投与による負荷投与を行わず、アバタセプト皮下投与のメトトレキサート(MTX)併用投与時または単剤投与時(MTX 非併用投与時)の免疫原性、薬物動態及び安全性等をオープンラベル比較試験期間及び長期継続投与期間で検討した。その結果、4 ヶ月時点における DAS28-CRP のベースライン時からの変化量の平均値(95% CI)は、アバタセプト+ MTX 併用投与群で -1.67 (-2.06, -1.28)、アバタセプト単剤投与群で -1.94 (-2.46, -1.42) であった。これらの2群において臨床的に意義のある改善(DAS28-CRP がベースライン時から 1.2 以上減少)が認められた被験者の割合は、それぞれ 62.5% 及び 66.7% であった。4 ヶ月時点における HAQ-DI スコアのベースライン時からの変化量の平均値(95% CI)は、アバタセプト+ MTX 併用投与群で -0.31 (-0.43, -0.19)、アバタセプト単剤投与群で -0.58 (-0.74, -0.42) であった。オープンラベル比較試験終了時(113 日目)に認められた疾患活動性及び身体機能の改善は長期継続投与期間 18 ヶ月時点まで維持された。また、オープンラベル比較試験期間に、有害事象がアバタセプト+ MTX 併用投与群で 72.5% (37/51 例)、アバタセプト単剤投与群で 65.3% (32/49 例)、重篤な有害事象がそれぞれ 3.9% (2/51 例)、6.1% (3/49 例) に認められました。長期継続投与期間の安全性については、全投与例で有害事象が 94.4% (85/90 例)、重篤な有害事象が 31.1% (28/90 例) であったのに対し、アバタセプト単剤投与群ではそれぞれ 93.8% (30/32 例)、31.3% (10/32 例) であった³⁹⁾。

15.1.3 国内臨床試験において、電気化学発光法による投与期間中の抗体陽性率は本剤投与群 3.6% (2/56 例)、点滴静注群 3.6% (2/56 例) であり、投与後最長 168 日までの抗体陽性率は本剤投与群 16.1% (9/56 例)、点滴静注群 10.7% (6/56 例) であった。追跡期間中の抗体陽性率は本剤投与期間中と比較して高値であったが、点滴静注用製剤でこれまで得られた結果と同様であった。そして、有効性、安全性および薬物動態に対する免疫原性の影響は認められなかった。

15.1.4 点滴静注用製剤の海外における市販後の自発報告において、血中に JC ウイルスは検出されていないものの、点滴静注用製剤投与中に過去の PML の一時的な悪化がアバタセプトの投与によって起きたことが否定されていない症例(1 例)が報告されている。

本症例は今回の事象発現の約 10 年前にメトトレキサート投与後に PML と診断されていた。当時の CT 所見では、リング状造影効果が右側頭葉にみられ、血液検査では JC ウイルスが陽性であった。その後、メトトレキサート中止により改善が認められ、抗 TNF 製剤を含む DMARD 療法を約 5 年間受けた後、点滴静注用製剤投与が開始された。しかし、点滴静注用製剤投与開始の約 4 ヶ月後にてんかん重積状態が発現した。その後、てんかんは一時おさまったものの片麻痺、失語が発現した。MRI では、左頭頂葉白質脳症と左右後頭葉の病変が認められ、脳生検では PML と矛盾しない所見であったため、PML の再発と診断された。本症例は回復したものの後遺症(要介助、軽度の失語症)が認められた。

- 15.1.5 タクロリムス等のカルシニューリン阻害薬は、カルシニューリンを阻害することでT細胞の活性化を抑制することが示唆されている。海外ではカルシニューリン阻害薬は関節リウマチに対して適応をもたないこともあり、本剤との併用に関する情報は得られていない。また、本剤の国内臨床試験では、カルシニューリン阻害薬（タクロリムス及びシクロスポリン）の併用を禁止しており、併用に関して十分なデータは得られておらず、安全性は確立していない。
- 15.1.6 悪性腫瘍の発現が本剤に起因するか明らかではないが、投与に際して注意する必要があるため設定した。（「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 マウスのがん原性試験（投与量 20、65 及び 200mg/kg で週 1 回、雄：84 週間・雌：88 週間、皮下投与）において、リンパ腫及び雌マウスの乳腺腫瘍の発生率上昇が報告されている。これら腫瘍の発生には、マウス白血病ウイルス及びマウス乳癌ウイルスと本薬の免疫抑制作用との関連が示唆されている。

【解説】

- 15.2.1 本試験⁴⁰⁾ でみられたマウスの悪性腫瘍の発生率上昇は、長期にわたるアバタセプトの免疫抑制作用により、これらの種特異的な腫瘍ウイルスに対する免疫監視機構が低下したことによる二次的な影響であるという結論が強く支持された。なお、いずれの投与量でも本剤に対する抗体産生が抑制され、明らかな免疫抑制作用が認められている。（「Ⅸ-2. (4) がん原性試験」の項参照）

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験⁴¹⁾

GLP 適合下で実施したサルを用いた1ヵ月間及び1年間間歇静脈内投与毒性試験の一環として、アバタセプトの心血管系、中枢/末梢神経系及び呼吸器系に対する影響を検討した。

評価対象	動物種	投与方法	用量 (mg/kg)	性別 / 例数	特記すべき所見
心血管系 中枢 / 末梢神経系 呼吸器系	サル	静脈内 (q2d × 15) 1ヵ月間	0, 10, 22.4, 50	雌雄 / 各3	アバタセプトに関連する変化は認められなかった。
	サル	静脈内 (qw) 1年間	0, 10, 22, 50	雌雄 / 各5	アバタセプトに関連する変化は認められなかった。
ケミカルメディエーター	サル	静脈内 (qw) 1年間	0, 10, 22, 50	雌雄 / 各5	血漿中又は血清中のヒスタミン、C3a、TNF- α 及び IL-6 濃度にアバタセプトに関連する変化は認められなかった。

q2d: 隔日、qw: 1回/週

略語: IL = インターロイキン、TNF = 腫瘍壊死因子

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験⁴²⁾

GLP に準拠して実施し、アバタセプトはヒトの投与量 (125mg 皮下投与: 60kg のヒトで約 2mg/kg) と比較して高い投与量 (100mg/kg) で忍容性を示した。投与後 15 日目に剖検したサルでは標的器官の毒性は認められず、概略の致死量は 100mg/kg を超えると推定された。

動物種 / 系統	投与経路	投与量 (mg/kg)	動物数 / 群	最大非致死量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)	特記すべき所見
カニクイザル	静脈内	90	雄 1	90	>90	2週間の観察期間を通してサルは臨床的に正常であった。摂餌量は軽度減少したが、体重に影響はみられなかった。15～42日目にリンパ球数の減少(投与前値の50%未満)が認められたが、背景値の範囲内であった。
カニクイザル	静脈内	0、 10、 33、 100	雄 2 雌 2	100	>100	<u>10及び33mg/kg投与群:</u> 42日までに、10mg/kg投与群の2/4例及び33mg/kg投与群の3/4例で抗アバタセプト抗体が検出された。 <u>100mg/kg投与群:</u> 毒性徴候は認められなかった。体重・摂餌量・体温・リンパ球の活性化又はフェノタイプ解析・血清免疫グロブリンのアイソタイプには投薬に関連した影響はみられなかった。投与後14日間抗アバタセプト抗体は検出されなかった。

(2) 反復投与毒性試験⁴¹⁾

マウス、ラット及びサルを用いてアバタセプトの全身曝露量及び動物における毒性プロファイル
を評価し、マウス及びサルではアバタセプト投与に関連した変化の回復性についても検討した。

動物種 / 系統	投与経路 / 投与期間	投与量 (mg/kg)	動物数 / 群	無毒性量 (mg/kg)	特記すべき所見
CD-1 マウス	皮下 /6ヵ月間 (qw)	0、 20、 65、 200	雄 20 雌 20	200	全投与量群：良好な忍容性が認められた。 65 及び 200mg/kg 投与群： 免疫系に関連した可逆的な変化として、血清 IgG 量の一過性の低下、雄で脾臓 B 細胞比率の低下並びに B 細胞及び T 細胞活性化の幼若化反応の抑制が認められた。また病理組織学的変化として、腎臓で軽度の慢性多巣性炎、リンパ球浸潤及び尿管細胞変性を伴う尿管上皮細胞における巨大核の発現頻度及び程度の可逆的な上昇が認められた。臨床病理学的検査では腎機能に及ぼす悪影響はみられなかった。
SD ラット	皮下・ 静脈内 /13日間 (q2d×7)	皮下： 0、 80、 200 静脈内： 0、200	雄 5 雌 5	200	投与量 200mg/kg まで薬剤投与に関連した肉眼病理学的変化又は病理組織学的変化はみられなかった。また、皮下投与による投与部位の変化は忍容可能と考えられた。アバタセプトはいずれの投与経路においても免疫原性を示したが（皮下投与でより強い影響がみられた）、血清中のアバタセプト濃度が免疫抑制作用を示す濃度を下回ると免疫原性が発現すると考えられた。
SD ラット	静脈内 /3ヵ月間 (q3d)	0、 65、 200	雄 20 雌 20	<65	全投与量群： 1) 以下の免疫学的パラメータ及び臨床病理学的パラメータの変化が認められた。 ・14 及び 21 週目に血清 IgG 量の減少（対照群と比較して 0.07～0.30 倍）による血清グロブリン量の減少 ・4、8、13 及び 21 週目に、主にヘルパー T 細胞（CD4 陽性 CD8 陰性）数の増加（対照群と比較して 1.32～2.01 倍）による、総リンパ球数の増加と関連した T 細胞総数の増加 ・4、8、13 及び 21 週目に、制御性 T 細胞（CD4 陽性 CD25 陽性 Foxp3 陽性）数の減少（対照群と比較して 0.23～0.60 倍） 2) 以下の病理組織学的所見が認められた。 ・脾臓及び腸管膜 / 下顎リンパ節で、T 細胞領域の拡大及び胚中心の減少（数及び大きさ）を特徴とする B 細胞領域の縮小 ・甲状腺及び睪島のリンパ球性炎が 14 週日より 21 週目で増加（総発現頻度として、甲状腺：6%、睪島：18%）
カニクイザル	静脈内 /1ヵ月間 (q2d)	0、 10、 22.4、 50	雄 3 雌 3	50	全投与量群： 投薬に関連した毒性学的に意義のある変化はみられなかった。1ヵ月の投与期間終了時に血清 IgG 量の用量依存的で軽微な減少がみられた（IgM 及び IgA 量には変化なし）が、休薬期間中に回復した。 10 及び 22.4mg/kg 投与群： 10mg/kg 投与群の 2 例及び 22.4mg/kg 投与群の 1 例で投与終了後 6～9 週目に抗アバタセプト抗体が検出された。

動物種 / 系統	投与経路 / 投与期間	投与量 (mg/kg)	動物数 / 群	無毒性量 (mg/kg)	特記すべき所見
カニクイザル	静脈内 / 1年間 (qw)	0、10、22、50	雄5 雌5	50	<p>全投与量群： 忍容性が認められ、投薬に関連した毒性徴候、体重・摂餌量の変化、眼科学的变化、心電図（心拍数を含む）・血圧・体温の変化、臨床病理学的変化、肉眼病理学的変化及び器官重量の変化は認められなかった。病理組織学的変化として、脾臓及び下顎リンパ節における胚中心の活性低下を反映した軽度から中等度の胚中心減少（数及び直径）がみられたが、3ヵ月の休業期間中に完全に回復した。10mg/kg 投与群の雄1例を除き、アバタセプトはサルに免疫原性を示さなかった。投与直後の血清又は血漿中のヒスタミン・補体 C3a・TNF-α・IL-6 量には投薬に関連した変化はみられなかった。試験開始前のウイルス検査で全動物が1種類以上のウイルス（RhLCV、ヘルペスBウイルス、RhCMV 及びSV40）に感染していたことが確認されたが、アバタセプトを1年間投与してもウイルス感染の臨床徴候は認められなかった。さらに、増殖性病変、前がん病変及び腫瘍性病変を誘発する可能性があるウイルスが存在していたにもかかわらず、いずれの動物の末梢血及びリンパ系組織もこれらの変化は認められなかった。KLHの免疫により、休業9週目に明らかな抗体産生が認められ、全投与量で免疫機能の活性が確認された。</p> <p>50mg/kg 投与群： 雄で、32週目に血清 IgG 量の軽微で一過性の減少がみられた（IgM 又は IgA 量には変化なし）が、51週目までには投与前値にまで回復した。</p>

qw:1回/週、q2d:1回/2日、q3d:1回/3日、KLH:keyhole limpet hemocyanin

(3) 遺伝毒性試験⁴³⁾

代謝活性化系 [Aroclor 1254 誘導ラット肝臓酵素 (S9 分画)] の存在又は非存在下で、一連の *in vitro* の試験系を用い、ICH ガイドライン及び GLP に準拠してアバタセプトの遺伝毒性について検討した。S9 代謝活性化系の有無にかかわらず、アバタセプトは復帰突然変異 (Ames) 試験では濃度 5,000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ まで、CHO/HGPRT 遺伝子座を用いる遺伝子突然変異試験では濃度 3,180 $\mu\text{g}/\text{mL}$ まで変異原性を示さなかった。初代培養ヒトリンパ球を用いる *in vitro* 染色体異常試験では、アバタセプトは S9 代謝活性化系の有無にかかわらず濃度 3,110 $\mu\text{g}/\text{mL}$ まで染色体異常誘発性を示さなかった。

(4) がん原性試験⁴⁰⁾

アバタセプトをマウスに投与量 20、65 及び 200mg/kg で週1回、雄には最長 84 週間、雌には最長 88 週間皮下投与した。アバタセプトの薬理作用から予想されたように、低投与量の1例を除き、抗薬物抗体 (薬物特異抗体) の産生抑制がみられたことから、持続的な免疫抑制作用が発現していたと考えられる。全投与量でリンパ腫、中・高投与量の雌で乳腺腫瘍の発生率が上昇した。マウスでは、レトロウイルス [マウス白血病ウイルス (MLV) 及びマウス乳癌ウイルス (MMTV)] が、それぞれリンパ腫及び乳腺腫瘍を誘発することが知られている。本試験で使用した CD-1 マウスのゲノム中にはポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) 法により内在性 MLV の DNA が検出され、乳腺腫瘍の透過型電子顕微鏡検査及び免疫組織化学的検査により MMTV の存在が確認された。これらの成績から、アバタセプト投与群のマウスにおけるリンパ腫及び乳腺腫瘍の発生率上昇は、長期にわたる免疫抑制作用によりこれら特定のウイルスに対する免疫監視機構が低下したことと関連していると考えられた。また、非腫瘍性病変として、全投与量で腎臓尿細管上皮細胞での巨大核の発現頻度及び程度の上昇がみられた。

(5) 生殖発生毒性試験

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験⁴⁴⁾

ラットにアバタセプトを投与したところ、投与量 200mg/kg（臨床用量でのヒトの曝露量の 25 倍の曝露量）まで雌雄の親動物の生殖能及び次世代の初期胚発生に及ぼす影響は認められなかった。

動物種 / 系統	投与経路	投与時期	投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg)		特記すべき所見
				親動物	胚・胎児	
SD ラット	静脈内	雄：交配前 2 週間～剖検予定日 (q3d × 17) 雌：交配前 2 週間～交配期間中 (q3d) 及び妊娠 0、3、6 日	0、10、45、200	一般毒性 200 生殖毒性 200	発生毒性 200	<ul style="list-style-type: none"> いずれの投与量においても、親動物で本剤投与に関連した死亡例、臨床徴候、体重・摂餌量の変化はみられず、雌雄の交配能又は生殖能にも影響は認められなかった。 雌では性周期及び帝王切開パラメータには本剤投与に関連した変化はみられず、次世代の初期胚発生に対する影響もみられなかった。

2) 胚・胎児発生に関する試験³³⁾

マウス、ラット及びウサギを用いた試験の結果、アバタセプト投与の影響はみられなかった（ラット及びウサギの曝露量は、ヒトの曝露量のそれぞれ 30 及び 29 倍であった）。アバタセプトは試験に用いたいずれの動物種においても、母動物又は胚・胎児に毒性を示さなかった。ラット及びウサギを用いた試験では、アバタセプトの胎盤通過が確認されたことから、アバタセプトを投与された母動物由来の胎児はアバタセプトに曝露されていたと考えられる。

動物種 / 系統	投与経路	投与時期	投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg)		特記すべき所見
				母動物	胚・胎児	
CD-1 マウス	静脈内	妊娠 6 ～ 15 日	0、10、55、300	一般毒性 300 生殖毒性 300	発生毒性 300	いずれの投与量においても、アバタセプトは母動物及び胚・胎児に毒性を示さなかった。
SD ラット	静脈内	妊娠 6 ～ 15 日	0、10、45、200	一般毒性 200 生殖毒性 200	発生毒性 200	<ul style="list-style-type: none"> 母動物及び胎児におけるアバタセプトの血清中濃度は用量依存的に増加し、胎児より母動物でアバタセプト濃度が高かった。 いずれの投与量においても、アバタセプトは母動物及び胚・胎児に毒性を示さなかった。
NZW ウサギ	静脈内	妊娠 7、10、13、16、19 日	0、10、45、200	一般毒性 200 生殖毒性 200	発生毒性 200	<ul style="list-style-type: none"> 妊娠 19 日の母動物及び胎児におけるアバタセプトの血清中濃度は用量依存的に増加した。 いずれの投与量においても、アバタセプトは母動物及び胎児に毒性を示さなかった。

3) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験³⁴⁾

ラットの母動物 (F₀) にアバタセプトをほぼ 3 日に 1 回静脈内投与したところ、母動物では投与量 200mg/kg（臨床用量でのヒトの曝露量の 25 倍の曝露量）まで、出生児 (F₁) では 45mg/kg（臨床用量でのヒトの曝露量の 7 倍の曝露量）まで本剤投与の影響はみられなかった。投与量 200 mg/kg では、本剤投与に関連する F₁ 雌ラットの変化として、KLH に対する T 細胞依存性抗体応答の亢進（対照群の 9 倍）及び 1 例で中等度のびまん性甲状腺炎が認められた。これらの所見は片性（雌）又は 1 例の動物（雌）に限定された変化であり、その他の免疫学的パラメータ [脾臓リンパ球のフェノタイプ、血清 Ig 量及び抗核抗体産生] には影響がみられなかった。

動物種 / 系統	投与 経路	投与時期	投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg)		特記すべき所見
				母動物 (F ₀)	出生児 (F ₁)	
SD ラット	静脈内	妊娠 6 日～ 授乳 21 日 (約 q3d)	0、 10、 45、 200	一般毒性 200 生殖毒性 200	発生毒性 雄：200 雌：45	<ul style="list-style-type: none"> ・ 授乳 12 日に、用量依存的なアバタセプトの母乳及び血清中濃度の上昇が認められたが、抗アバタセプト抗体は検出されなかった。 ・ F₁ ラットでは、出生後 21 日のみに用量依存的なアバタセプト濃度の上昇がみられた。 ・ 出生後 21、63 及び 112 日の F₁ ラットでは、抗アバタセプト抗体は検出されなかった。 ・ 出生後 56 日に、投与量 200mg/kg の F₁ 雌ラットで本剤投与に関連した T 細胞依存性抗体応答の亢進 (9 倍) が認められた。 ・ 投与量 200mg/kg の F₁ 雌ラット 10 例中 1 例で、出生後 112 日に中等度の慢性びまん性甲状腺炎が認められた。

(6) 局所刺激性試験⁴⁵⁾

臨床用プレフィルドシリンジ製剤 (RTU 製剤) の局所刺激性を検討するため、ラットを用いた皮下投与試験 (2 試験、pH7.6 及び pH7.2 の製剤)、ウサギを用いた誤投与時の局所刺激性を検討する静脈内、動脈内、静脈周囲及び筋肉内投与試験 (pH7.2 の製剤) を実施した。これらの試験の結果、皮下注製剤に局所刺激性は認められなかった。なお、皮下注臨床製剤の用法は 1 週間に 1 回の投与で、同一箇所を繰り返し注射することは避けることとしているため、本製剤の累積刺激性を検討する試験は実施しなかった。

(7) その他の特殊毒性

1) 免疫原性試験⁴⁶⁾

アバタセプトの免疫原性 (抗薬物抗体反応) と、薬理作用を示す用量を投与した幼若及び成熟ラットで認められた甲状腺及び睪島におけるリンパ球性炎症性細胞浸潤との関連性を検討することを目的に、ラットにおける 3 ヶ月間間歇皮下投与免疫毒性試験を実施した。皮下投与による 0.03mg/kg の用量は、キーホールリンペットヘモシアニン (KLH) に対する T 細胞依存性抗体反応 (TDAR) が阻害されなかったことから、薬理作用を示さない用量と考えられた。この用量では末梢血リンパ球サブセットの変化もみられなかった。一方、この用量で強い抗アバタセプト抗体及び抗 CTLA-4 抗体産生反応を全例に惹起する十分な曝露量が得られたが、甲状腺及び睪島のリンパ球性炎症性細胞浸潤を示唆する所見は認められなかった。これらのことから、先に実施した試験で認められた非リンパ性器官の自己免疫様の炎症が疑われる所見は、ラットに特異的なアバタセプトの作用に関連したものであり、免疫原性によるものではないと推察された。

2) 新添加物の安全性評価⁴⁷⁾

アバタセプト皮下注製剤の添加物のうち、ポリオキシエチレン (160) ポリオキシプロピレン (30) グリコール (ポロクサマー 188) の含有量 8mg (体重 60kg のヒトにおける投与量として 0.133mg/kg) が本邦における皮下投与の使用前例を超えるため、新添加物として安全性を評価した。その結果、単回投与、反復投与、遺伝毒性、生殖発生毒性試験の成績より臨床使用上問題となる毒性は発現しないと考えられた。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：オレンシア[®] 皮下注 125mg シリンジ 1mL
オレンシア[®] 皮下注 125mg オートインジェクター 1mL
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注)}
注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

有効成分：アバタセプト（遺伝子組換え）
劇薬

2. 有効期間

有効期間：2年

3. 包装状態での貯法

凍結を避け、2～8℃で保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

その他の患者向け資材：

RMP 資材「I-4. 適正使用に関して周知すべき特性」の項参照

「XIII-2. その他の関連資料」の項参照

6. 同一成分・同効薬

同一有効成分薬：オレンシア（点滴静注用製剤）

同効薬：インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ、トシリズマブ等の抗リウマチ薬

7. 国際誕生年月日

2005年12月23日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
オレンシア®皮下注 125mg シリンジ 1mL	2013年6月28日	22500AMX01002000	2013年8月27日	2013年8月27日
オレンシア®皮下注 125mg オートインジェクター 1mL	2016年2月25日	22800AMX00359000	2016年5月25日	2016年5月25日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

追加年月日：2020年2月21日

〔効能・効果〕の追加（__部分）：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）（既存治療で効果不十分な場合に限る）

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：2020年12月24日

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。

11. 再審査期間

6年（2013年6月28日～2019年6月27日）

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード （YJコード）	HOT（9桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
オレンシア®皮下注 125mg シリンジ 1mL	3999429G1028	3999429G1028	122657701	622265701
オレンシア®皮下注 125mg オートインジェクター 1mL	3999429G2024	3999429G2024	124916301	622491601

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：効能・効果、用法・用量、使用上の注意（案）及びその設定根拠（2010年7月23日承認（点滴静注用製剤），CTD 1.8.2）
- 2) 社内資料：IM101013（海外第Ⅰ相）（2013年6月28日承認，CTD 2.7.6.2.1）
- 3) 社内資料：IM101063（海外第Ⅱ相）（2013年6月28日承認，CTD 2.7.6.2.3）
- 4) 社内資料：IM101250 試験：メトトレキサートに対して効果不十分な活動性RAに対するオレンシアの皮下投与と点滴静脈内投与の有効性、薬物動態、安全性及び免疫原性の類似性を検討する国内第Ⅱ / Ⅲ相臨床試験（ブリッジング試験）（2013年6月28日承認，CTD 2.7.6.2.4）
- 5) Iwahashi M, et al. : Mod Rheumatol. 2014 ; 24 (6) : 885-891 (PMID : 24708204)
- 6) Genovese MC, et al. : Arthritis Rheum. 2011 ; 63 (10) : 2854-2864 (PMID : 21618201)
- 7) 社内資料：海外試験 IM101174（2013年6月28日承認，CTD 2.7.6.2.5）
- 8) Kaine J, et al. : Ann Rheum Dis. 2012 ; 71 (1) : 38-44 (PMID : 21917824)
- 9) Nash P, et al. : Arthritis Care Res (Hoboken) . 2013 ; 65 (5) : 718-728 (PMID : 23097311)
- 10) Weinblatt ME, et al. : Arthritis Rheum. 2013 ; 65 (1) : 28-38 (PMID : 23169319)
- 11) Schiff M, et al. : Ann Rheum Dis. 2014 ; 73 : 86-94 (PMID : 23962455)
- 12) Amano K, et al. : Mod Rheumatol. 2015 ; 25 (5) : 665-671 (PMID : 25698370)
- 13) Genovese MC, et al. : J Rheumatol. 2014 ; 41 (4) : 629-639 (PMID : 24584926)
- 14) Matsubara T, et al. : RMD Open. 2018 ; 4 : e000813 (PMID : 30622737)
- 15) Firestein GS : Nature. 2003 ; 423 (6937) : 356-361 (PMID : 12748655)
- 16) Fox DA : Arthritis Rheum. 1997 ; 40 (4) : 598-609 (PMID : 9125240)
- 17) Choy EH, et al. : N Engl J Med. 2001 ; 344 (12) : 907-916 (PMID : 11259725)
- 18) Carreno BM, et al. : Annu Rev Immunol. 2002 ; 20 : 29-53 (PMID : 11861596)
- 19) Salomon B, et al. : Annu Rev Immunol. 2001 ; 19 : 225-252 (PMID : 11244036)
- 20) Davis PM, et al. : J Rheumatol. 2007 ; 34 (11) : 2204-2210 (PMID : 17787038)
- 21) 社内資料：CD4陽性T細胞に対するアバタセプトの作用（*in vitro*）（2010年7月23日承認（点滴静注用製剤），CTD 2.6.2.2.1.3.2）
- 22) 社内資料：コラーゲン誘発関節炎モデルに対するアバタセプトの作用（*in vivo*）（2010年7月23日承認（点滴静注用製剤），CTD 2.6.2.2.1.3.4）
- 23) 社内資料：日本人関節リウマチ患者における薬物動態解析報告書（2013年6月28日承認，CTD 2.7.2）
- 24) ORENCIA® summary of product characteristics Revised 10/2020（欧州製品特性概要）
- 25) 社内資料：IM101173（海外第Ⅲ相）（2013年6月28日承認，CTD 2.7.2.2.1.5）
- 26) 社内資料：胎盤通過（ラット）（2010年7月23日承認（点滴静注用製剤），CTD 2.6.4.4.1.1）
- 27) 社内資料：薬物動態試験：妊婦又は授乳動物における試験（ウサギ）（2010年7月23日承認（点滴静注用製剤），CTD 2.6.4.4.1.2）
- 28) 社内資料：薬物動態試験：乳汁への移行（ラット）（2010年7月23日承認（点滴静注用製剤），CTD 2.6.4.4.3.1）
- 29) 社内資料：海外臨床試験における悪性腫瘍発現頻度
- 30) Gardam MA, et al. : Lancet Infect Dis. 2003 ; 3 (3) : 148-155 (PMID : 12614731)
- 31) Bigbee CL, et al. : Arthritis Rheum. 2007 ; 56 (8) : 2557-2565 (PMID : 17665452)
- 32) 社内資料：欧州の添付文書の概要（2010年7月23日承認，CTD 1.6）
- 33) 社内資料：胚・胎児発生に関する静脈内投与試験（GLP 適合）（2010年7月23日承認（点滴静注用製剤），CTD 2.6.6.6.2）

- 34) 社内資料：ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する静脈内投与試験（GLP 適合）（2010年7月23日承認（点滴静注用製剤），CTD 2.6.6.6.3.1）
- 35) 社内資料：特殊な患者集団及び状況下における安全性－年齢（2010年7月23日承認（点滴静注用製剤），CTD 2.7.4.5.1.1.1）
- 36) Weinblatt M, et al. : Arthritis Rheum. 2006 ; 54 (9) : 2807-2816 (PMID : 16947384)
- 37) 社内資料：特殊な患者集団及び状況下における安全性－合併症の種類によるサブグループ解析（試験 IM101-031）（2010年7月23日承認（点滴静注用製剤），CTD 2.7.4.5.1.2）
- 38) 社内資料：関節リウマチ患者を対象とした臨床試験における免疫原性成績（2013年6月28日承認，CTD 2.7.2.4）
- 39) 社内資料：活動性関節リウマチ患者を対象としたメトトレキサート併用投与又は非併用投与下でのアバタセプト皮下投与時の免疫原性、定常状態のトラフ濃度及び安全性を検討する多施設共同、層別化、非盲検第Ⅲ相試験（2013年6月28日承認，CTD 2.7.6.2）
- 40) 社内資料：マウスにおける皮下投与がん原性試験（GLP 適合）（2010年7月23日承認（点滴静注用製剤），CTD 2.6.6.5.1）
- 41) 社内資料：反復投与毒性試験（2010年7月23日承認（点滴静注用製剤），CTD 2.6.6.3）
- 42) 社内資料：サルにおける単回静脈内投与毒性及びトキシコキネティクス試験（GLP 適合）（2010年7月23日承認（点滴静注用製剤），CTD 2.6.6.2.2）
- 43) 社内資料：遺伝毒性試験（2010年7月23日承認（点滴静注用製剤），CTD 2.4.4.3）
- 44) 社内資料：ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する静脈内投与試験（GLP 適合）（2010年7月23日承認（点滴静注用製剤），CTD 2.6.6.6.1.1）
- 45) 社内資料：皮下注製剤の局所刺激性試験（2013年6月28日承認，CTD 2.6.6.7）
- 46) 社内資料：免疫原性・抗原性（2013年6月28日承認，CTD 2.6.6.8.1）
- 47) 社内資料：新添加物の安全性評価（2013年6月28日承認，CTD 2.6.6.8.3）
- 48) ORENCIA® prescribing Information Revised 6/2020（米国添付文書）

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

アバタセプト皮下注製剤は成人関節リウマチの治療薬として、米国で2011年7月29日に最初に承認され、欧州では2012年10月4日に承認された。2021年6月現在、アバタセプト皮下注製剤は、米国（国際誕生日の取得国）、欧州各国、カナダ、オーストラリア、アルゼンチン、ブラジル、メキシコ、南アフリカ、UAE、ロシア、韓国、台湾等、50以上の国又は地域で承認されている。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は、以下のとおりである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能又は効果

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）

6. 用法及び用量

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125mgの皮下注射を行い、その後、本剤125mgを週1回、皮下注射する。また、本剤125mgの週1回皮下注射から開始することもできる。

国名	米国 ⁴⁸⁾
会社名	Bristol-Myers Squibb Company
販売名	皮下注用 ORENCIA [®] （アバタセプト）注射液
剤形・規格	注射液：無色～微黄色の澄明～わずかに乳白光を呈する溶液 50 mg/0.4 mL, 87.5 mg/0.7 mL 及び 125 mg/mL の単回投与用ガラス製プレフィルドシリンジ 注射液：無色～微黄色の澄明～わずかに乳白光を呈する溶液 125 mg/mL の単回投与用 ClickJect プレフィルドオートインジェクター
承認年月	2011年7月
効能又は効果	1. 成人関節リウマチ 中等度から重度の成人活動性関節リウマチ（RA）患者に対する治療を適応とする。 2. 若年性特発性関節炎 2歳以上*の中等度から重度の活動性多関節型若年性特発性関節炎患者に対する治療を適応とする。 3. 成人関節症性乾癬 成人活動性関節症性乾癬（PsA）患者に対する治療を適応とする。 4. 重要な使用上の制限 ORENCIA を生物学的製剤（bDMARDs）や JAK 阻害剤などの他の強力な免疫抑制剤と併用することは推奨されない。

*：本邦の点滴静注用製剤の添付文書には、小児等への投与について「9.7.2 低出生体重児、新生児、乳児及び5歳未満の幼児に投与した国内臨床試験成績は得られていない。[17.1.5 参照]」と記載されている。

用法及び 用量	<p>1. 成人関節リウマチ</p> <p>ORENCIA 皮下注射は、成人 RA 患者に対し、単独又は JAK 阻害剤または抗 TNF 製剤等の bDMARDs 以外の抗リウマチ薬 (DMARD) と併用投与が可能である。</p> <p>初回の皮下投与に先立ち、(表 1 の体重別投与量に従い) 単回点滴静注を負荷投与することが可能である。点滴静注による負荷投与で治療を開始する患者では、点滴静注後 1 日以内に、初回の皮下注射を行う。プレフィルドシリンジ又は ORENCIA ClickJect™ オートインジェクターで週に 1 回皮下投与により ORENCIA 125mg を投与する。</p> <p>ORENCIA を点滴静注用製剤から皮下注射に切り替える患者は、次回予定されている静脈内投与の代わりに、初回の皮下投与を行う。</p>											
	<p>表 1 点滴静注用製剤の用量</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>患者の体重</th> <th>投与量</th> <th>バイアル数^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>60kg 未満</td> <td>500mg</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>60kg 以上 100kg 以下</td> <td>750mg</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>100kg を超える</td> <td>1g</td> <td>4</td> </tr> </tbody> </table> <p>a 1 バイアルあたりアバタセプト 250mg が充填されている。</p>	患者の体重	投与量	バイアル数 ^a	60kg 未満	500mg	2	60kg 以上 100kg 以下	750mg	3	100kg を超える	1g
患者の体重	投与量	バイアル数 ^a										
60kg 未満	500mg	2										
60kg 以上 100kg 以下	750mg	3										
100kg を超える	1g	4										
	<p>2. 若年性特発性関節炎</p> <p>ORENCIA 皮下注射は、JIA 患者 (2 歳以上) に対し、単独投与又は MTX と併用投与が可能である。</p> <p>ORENCIA 皮下注射は、点滴静注による負荷投与を行うことなく開始し、表 2 に示す体重別固定用量で投与する。</p>											
	<p>表 2 2 歳以上の JIA 患者に対する皮下注用の投与量</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>患者の体重</th> <th>投与量 (週 1 回)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>10kg 以上 25kg 未満</td> <td>50mg</td> </tr> <tr> <td>25kg 以上 50kg 未満</td> <td>87.5mg</td> </tr> <tr> <td>50kg 以上</td> <td>125mg</td> </tr> </tbody> </table>	患者の体重	投与量 (週 1 回)	10kg 以上 25kg 未満	50mg	25kg 以上 50kg 未満	87.5mg	50kg 以上	125mg			
患者の体重	投与量 (週 1 回)											
10kg 以上 25kg 未満	50mg											
25kg 以上 50kg 未満	87.5mg											
50kg 以上	125mg											
	<p>3. 成人関節症性乾癬</p> <p>ORENCIA 皮下注射は、成人 PsA 患者に対し、単独又は非生物学的 DMARD と併用投与が可能である。</p> <p>ORENCIA 125 mg を週 1 回投与する。(静脈内負荷投与の必要はない)</p> <p>ORENCIA を点滴静注用製剤から皮下注射に切り替える患者は、次回予定されている静脈内投与の代わりに、初回の皮下投与を行う。</p>											

(2020 年 6 月版)

国名	EU ²⁴⁾
会社名	Bristol-Myers Squibb Company
販売名	ORENCIA 50 mg 注射液プレフィルドシリンジ ORENCIA 87.5 mg 注射液プレフィルドシリンジ ORENCIA 125 mg 注射液プレフィルドシリンジ ORENCIA 125 mg 注射液プレフィルドペン
剤形・規格	ORENCIA 50 mg 注射液プレフィルドシリンジ: 50 mg/0.4 mL のアバタセプトを含む。 ORENCIA 87.5mg 注射液プレフィルドシリンジ: 87.5 mg/0.7 mL のアバタセプトを含む。 ORENCIA 125 mg 注射液プレフィルドシリンジ: 125 mg/1 mL のアバタセプトを含む。 ORENCIA 125 mg 注射液プレフィルドペン: 125 mg/1 mL のアバタセプトを含む。
承認年月	2012 年 10 月
効能又は 効果	<p>関節リウマチ</p> <p>ORENCIA とメトトレキサート (MTX) の併用療法は以下の治療を適応とする。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ MTX 又は抗 TNF-α 製剤を含む 1 剤以上の疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARD) による過去の治療に対して効果不十分であった中等度から重度の成人活動性関節リウマチ (RA) 患者 ・ MTX 投与歴のない高疾患活動性を示す進行性の成人 RA 患者 <p>アバタセプトと MTX の併用療法によって関節の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>関節症性乾癬</p> <p>ORENCIA 単独又はメトトレキサート (MTX) 併用療法は、MTX を含む DMARD による過去の治療に対して効果不十分で、乾癬皮膚症状への他の全身治療を要さない成人活動性関節症性乾癬 (PsA) 患者に対する治療を適応とする。</p> <p>多関節型若年性特発性関節炎*</p> <p>ORENCIA と MTX の併用療法は、2 歳以上の小児の中等度から重度の活動性多関節型若年性特発性関節炎 (pJIA) 患者の治療を適応とし、過去の DMARD 療法に対して効果不十分な場合に用いられる。</p> <p>MTX に不耐容又は MTX の治療に不適格な場合、ORENCIA は単独で投与できる。</p>

用法及び 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行うこと。 アバタセプトの投与開始から6ヵ月以内に効果がみられない場合は、投与継続について再検討すること。</p> <p>関節リウマチ</p> <p>成人</p> <p>ORENCIA の皮下注射は、点滴静注による負荷投与の有無にかかわらず開始できる。 ORENCIA の皮下注射は、体重に関係なく、125mg の用量で週1回投与する。 点滴静注の単回投与により治療を開始する場合（皮下注射前に点滴静注による負荷投与を行う場合）、アバタセプト125mg の初回皮下注射は点滴静注後1日以内に行い、以降は125 mg を週1回皮下注射する。 アバタセプトを点滴静注から皮下注射に切り替える患者は、次回予定されている静脈内投与の代わりに、初回の皮下投与を行う必要がある。 他のDMARD、副腎皮質ステロイド、サリチル酸塩、NSAID、又は鎮痛薬と併用する場合は、用量調節の必要はない。</p> <p>関節症性乾癬</p> <p>成人</p> <p>ORENCIA の皮下注射は、点滴静注による負荷投与を行う必要なく、125 mg の用量で週1回投与する。 ORENCIA を点滴静注から皮下注射に切り替える患者は、次回予定されている静脈内投与の代わりに、初回の皮下投与を行う必要がある。</p> <p>多関節型若年性特発性関節炎*</p> <p>小児患者</p> <p>2～17歳の多関節型若年性特発性関節炎患者におけるORENCIA プレフィルドシリンジ注射液の推奨される毎週投与量は、点滴静注による負荷投与を行うことなく、下表に従い体重に応じて投与する。</p> <p>表 ORENCIA 毎週投与量</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> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>10 kg 以上 25 kg 未満</td> <td>50 mg</td> </tr> <tr> <td>25 kg 以上 50 kg 未満</td> <td>87.5 mg</td> </tr> <tr> <td>50 kg 以上</td> <td>125 mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>ORENCIA を点滴静注から皮下注射に切り替える患者は、次回予定されている静脈内投与の代わりに、初回の皮下投与を行う必要がある。 ORENCIA 点滴静注用は6歳以上の多関節型若年性特発性関節炎の治療に投与できる。</p> <p>投与を忘れた場合</p> <p>患者がアバタセプトの投与を忘れた場合、投与予定日の3日以内であれば、直ちにその分を投与して基本の週1回スケジュールを継続するよう患者に指示すること。投与を忘れてから3日を過ぎていれば、医学的判断（患者の状態、疾患活動性の評価など）に基づいて、次に投与する時期を患者に指示すること。</p> <p>特別な集団</p> <p>高齢患者 用量調節は不要である。</p> <p>腎障害及び肝障害患者 これら患者集団を対象としたORENCIA の試験は行われていないため、推奨用量は特定されていない。</p> <p>小児患者 2歳未満の小児に対するORENCIA 注射液プレフィルドシリンジの有効性及び安全性は確立されておらず、データは得られていない。 2歳未満の小児におけるORENCIA 注射液プレフィルドシリンジに関連する用途はない。 18歳未満の小児に対する皮下注用ORENCIA 注射液プレフィルドペンの有効性及び安全性は確立されておらず、データは得られていない。</p>	患者の体重	投与量	10 kg 以上 25 kg 未満	50 mg	25 kg 以上 50 kg 未満	87.5 mg	50 kg 以上	125 mg
	患者の体重	投与量							
	10 kg 以上 25 kg 未満	50 mg							
	25 kg 以上 50 kg 未満	87.5 mg							
	50 kg 以上	125 mg							

*：プレフィルドシリンジ

(2020年10月版)

2. 海外における臨床支援情報

本邦における妊婦、授乳婦への投与に関しては以下のとおりである。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験（ラット及びウサギ）において本剤の胎盤通過性が認められている。また、動物実験では最高投与量（マウスで300mg/kg、ラット及びウサギで200mg/kg）まで催奇形性は認められなかったが、ラットにおいて200mg/kg（ヒトに125mgを皮下投与した場合の全身曝露量（AUC）の25倍のAUC）で雌出生児に自己免疫様の所見が認められている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中への移行については不明である。動物実験（ラット）で本薬の乳汁移行が認められている。

妊婦に関する海外情報

	内容
米国添付文書 (2020年6月)	<p>8.1 Pregnancy <u>Pregnancy Exposure Registry</u> There is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to ORENCIA during pregnancy. Healthcare professionals are encouraged to register patients and pregnant women are encouraged to enroll themselves by calling 1-877-311-8972.</p> <p><u>Risk Summary</u> The data with ORENCIA use in pregnant women are insufficient to inform on drug-associated risk. In reproductive toxicology studies in rats and rabbits, no fetal malformations were observed with intravenous administration of ORENCIA during organogenesis at doses that produced exposures approximately 29 times the exposure at the maximum recommended human dose (MRHD) of 10 mg/kg/month on an AUC basis. However, in a pre- and postnatal development study in rats, ORENCIA altered immune function in female rats at 11 times the MRHD on an AUC basis.</p> <p><u>Data</u> <i>Human Data</i> There are no adequate and well-controlled studies of ORENCIA use in pregnant women. The data with ORENCIA use in pregnant women are insufficient to inform on drug-associated risk.</p> <p><i>Animal Data</i> Intravenous administration of abatacept during organogenesis to mice (10, 55, or 300 mg/kg/day), rats (10, 45, or 200 mg/kg/day), and rabbits (10, 45, or 200 mg/kg every 3 days) produced exposures in rats and rabbits that were approximately 29 times the MRHD on an AUC basis (at maternal doses of 200 mg/kg/day in rats and rabbits), and no embryotoxicity or fetal malformations were observed in any species.</p> <p>In a study of pre- and postnatal development in rats (10, 45, or 200 mg/kg every 3 days from gestation day 6 through lactation day 21), alterations in immune function in female offspring, consisting of a 9-fold increase in T-cell-dependent antibody response relative to controls on postnatal day (PND) 56 and thyroiditis in a single female pup on PND 112, occurred at approximately 11 times the MRHD on an AUC basis (at a maternal dose of 200 mg/kg). No adverse effects were observed at approximately 3 times the MRHD (a maternal dose of 45 mg/kg). It is not known if immunologic perturbations in rats are relevant indicators of a risk for development of autoimmune diseases in humans exposed <i>in utero</i> to abatacept. Exposure to abatacept in the juvenile rat, which may be more representative of the fetal immune system state in the human, resulted in immune system abnormalities including inflammation of the thyroid and pancreas [see <i>Nonclinical Toxicology (13.2)</i>].</p>

<p>米国添付文書 (2020年6月)</p>	<p>8.2 Lactation Risk Summary</p> <p>There is no information regarding the presence of abatacept in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. However, abatacept was present in the milk of lactating rats dosed with abatacept.</p> <p>8.4 Pediatric Use</p> <p>The safety and effectiveness of ORENCIA for reducing signs and symptoms in patients 2 years of age and older with moderately to severely active polyarticular juvenile idiopathic arthritis (pJIA) have been established (ORENCIA may be used as monotherapy or concomitantly with methotrexate). Use of ORENCIA for this indication is supported by evidence from the following studies:</p> <p><u>Intravenous Use:</u> A randomized withdrawal efficacy, safety, and pharmacokinetic study of intravenous ORENCIA in 190 pediatric patients 6 to 17 years of age with pJIA [see <i>Clinical Pharmacology (12.3) and Clinical Studies (14.2)</i>]. Given that population pharmacokinetic (PK) analyses (after intravenous ORENCIA administration) showed that clearance of abatacept increased with baseline body weight, intravenous ORENCIA is administered either weight-based or weight ranged based [see <i>Dosage and Administration (2.2)</i>]. Intravenous ORENCIA administration has not been studied in patients younger than 6 years of age.</p> <p><u>Subcutaneous Use:</u> An open-label PK and safety study of subcutaneous ORENCIA in 205 pediatric patients aged 2 to 17 years old with pJIA, extrapolation of effectiveness of intravenous ORENCIA in patients with pJIA and subcutaneous ORENCIA in patients with RA [see <i>Clinical Pharmacology (12.3) and Clinical Studies (14.2)</i>]. Given that population PK analyses (after subcutaneous ORENCIA injection) in pJIA patients showed that there was a trend toward higher clearance of abatacept with increasing body weight, subcutaneous ORENCIA dosage is weight range-based [see <i>Dosage and Administration (2.2)</i>].</p> <p>The safety and efficacy of ORENCIA in pediatric patients for uses other than pJIA have not been established. The safety and effectiveness of ORENCIA in pediatric patients less than two years old has not be established.</p> <p>It is unknown if abatacept can cross the placenta into the fetus when a woman is treated with ORENCIA during pregnancy. Since abatacept is an immunomodulatory agent, the safety of administering live vaccines in infants exposed <i>in utero</i> to abatacept is unknown. Risk and benefits should be considered prior to vaccinating such infants.</p> <p>Juvenile Animal Toxicity Data</p> <p>A juvenile animal study conducted in rats dosed with abatacept from 4 to 94 days of age (prior to immune system maturity) showed an increase in the incidence of infections leading to death at all doses compared with controls. Altered T-cell subsets including increased T-helper cells and reduced T-regulatory cells were observed. In addition, inhibition of T-cell-dependent antibody responses (TDAR) was observed. Upon following these animals into adulthood, lymphocytic inflammation of the thyroid and pancreatic islets was observed. In contrast, studies in adult mice and monkeys have not demonstrated similar findings. As the immune system of the rat is undeveloped in the first few weeks after birth, the relevance of these results to humans is unknown.</p>
<p>オーストラリアの分類</p>	<p>カテゴリー：C</p> <p>Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.</p> <p>医薬品としての作用によって、胎児や新生児に可逆的な傷害を与えるか、与える可能性がある薬物。奇形を発生させることはない。</p>

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

ブリistol・マイヤーズ スクイブ株式会社 医療関係者向けホームページ

オレンシア患者さん用資材一覧

<https://www.orencia.jp/orencia/sozai/index>

小野薬品工業株式会社 医療関係者向けホームページ

オレンシア資材一覧

<https://www.ononavi1717.jp/products/orencia/documents>

