

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[®] 点滴静注用250mg ORENCIA[®] FOR I.V. INFUSION

剤形	注射剤（バイアル、凍結乾燥製剤）
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	1バイアル中アバタセプト（遺伝子組換え）250mg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	製造販売承認年月日：2010年7月23日
薬価基準収載 ・販売開始年月日	薬価基準収載年月日：2010年9月17日 販売開始年月日：2010年9月21日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社 プロモーション提携：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・会社休業日を除く）） FAX：06-6263-5806 医療関係者向けホームページ： https://www.ononavi1717.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）	7
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	8
(2) 流通・使用上の制限事項	2	11. 別途提供される資材類	8
6. RMPの概要	3	12. その他	8
II. 名称に関する項目	4	V. 治療に関する項目	9
1. 販売名	4	1. 効能又は効果	9
(1) 和名	4	2. 効能又は効果に関連する注意	9
(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	10
(1) 和名（命名法）	4	4. 用法及び用量に関連する注意	11
(2) 洋名（命名法）	4	5. 臨床成績	12
(3) ステム（stem）	4	(1) 臨床データパッケージ	12
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	16
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	32
1. 物理化学的性質	5	(5) 患者・病態別試験	36
(1) 外観・性状	5	(6) 治療的使用	36
(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	36
(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	38
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	5	(7) その他	38
(5) 酸塩基解離定数	5	VI. 薬効薬理に関する項目	39
(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	39
(7) その他の主な示性値	5	2. 薬理作用	39
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	39
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	40
IV. 製剤に関する項目	6	(3) 作用発現時間・持続時間	46
1. 剤形	6	VII. 薬物動態に関する項目	47
(1) 剤形の区別	6	1. 血中濃度の推移	47
(2) 製剤の外観及び性状	6	(1) 治療上有効な血中濃度	47
(3) 識別コード	6	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	47
(4) 製剤の物性	6	(3) 中毒域	50
(5) その他	6	(4) 食事・併用薬の影響	50
2. 製剤の組成	6	2. 薬物速度論的パラメータ	51
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤	6	(1) 解析方法	51
(2) 電解質等の濃度	6	(2) 吸収速度定数	51
(3) 熱量	6	(3) 消失速度定数	51
3. 添付溶解液の組成及び容量	6		
4. 力価	6		
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	7		
7. 調整法及び溶解後の安定性	7		

(4) クリアランス	51	12. その他の注意	85
(5) 分布容積	51	(1) 臨床使用に基づく情報	85
(6) その他	51	(2) 非臨床試験に基づく情報	87
3. 母集団（ポピュレーション）解析	51	IX. 非臨床試験に関する項目	88
(1) 解析方法	51	1. 薬理試験	88
(2) パラメータ変動要因	51	(1) 薬効薬理試験	88
4. 吸収	51	(2) 安全性薬理試験	88
5. 分布	52	(3) その他の薬理試験	88
(1) 血液 - 脳関門通過性	52	2. 毒性試験	88
(2) 血液 - 胎盤関門通過性	52	(1) 単回投与毒性試験	88
(3) 乳汁への移行性	52	(2) 反復投与毒性試験	89
(4) 髄液への移行性	53	(3) 遺伝毒性試験	90
(5) その他の組織への移行性	53	(4) がん原性試験	90
(6) 血漿蛋白結合率	53	(5) 生殖発生毒性試験	91
6. 代謝	53	(6) 局所刺激性試験	93
(1) 代謝部位及び代謝経路	53	(7) その他の特殊毒性	94
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の 分子種、寄与率	53	X. 管理的事項に関する項目	95
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	53	1. 規制区分	95
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、 存在比率	53	2. 有効期間	95
7. 排泄	53	3. 包装状態での貯法	95
8. トランスポーターに関する情報	53	4. 取扱い上の注意	95
9. 透析等による除去率	53	5. 患者向け資材	95
10. 特定の背景を有する患者	53	6. 同一成分・同効薬	95
11. その他	53	7. 国際誕生年月日	95
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	54	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	96
1. 警告内容とその理由	54	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	96
2. 禁忌内容とその理由	55	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	96
3. 効能又は効果に関連する注意と その理由	55	11. 再審査期間	96
4. 用法及び用量に関連する注意と その理由	55	12. 投薬期間制限に関する情報	96
5. 重要な基本的注意とその理由	55	13. 各種コード	96
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	58	14. 保険給付上の注意	96
(1) 合併症・既往歴等のある患者	58	XI. 文献	97
(2) 腎機能障害患者	59	1. 引用文献	97
(3) 肝機能障害患者	59	2. その他の参考文献	98
(4) 生殖能を有する者	59	XII. 参考資料	99
(5) 妊婦	60	1. 主な外国での発売状況	99
(6) 授乳婦	60	2. 海外における臨床支援情報	102
(7) 小児等	61	XIII. 備考	104
(8) 高齢者	61	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	104
7. 相互作用	61	(1) 粉碎	104
(1) 併用禁忌とその理由	61	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの 通過性	104
(2) 併用注意とその理由	61	2. その他の関連資料	104
8. 副作用	61		
(1) 重大な副作用と初期症状	62		
(2) その他の副作用	67		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	82		
10. 過量投与	82		
11. 適用上の注意	83		

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
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
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	-
CHAQ-DI	Childhood Health Assessment Questionnaire Disability Index	小児の健康評価に関する質問票による機能障害指数
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
C _{mins}	Trough concentration at steady-state	定常状態のトラフ濃度
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)
ESR	Erythrocyte sedimentation rate	赤血球沈降速度
EULAR	European League Against Rheumatism	ヨーロッパリウマチ学会
Fc	Fragment crystalline of an antibody	-
GDH	Glucose dehydrogenase	グルコース脱水素酵素
GFR	Glomerular filtration rate	糸球体ろ過速度
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
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全症ウイルス
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
ILAR	International League of Associations for Rheumatology	国際リウマチ学会
ITT	Intent-to-treat	-
JIA	Juvenile idiopathic arthritis	若年性特発性関節炎
JRA	Juvenile rheumatoid arthritis	若年性関節リウマチ
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
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
SD	Standard deviation	標準偏差
SF-36	Medical outcomes study Short Form 36	メディカルアウトカムスタディ SF-36
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

オレンシア点滴静注用 250mg の有効成分であるアバタセプト（遺伝子組換え）は、米国ブリストル・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。また、既存治療で効果不十分な多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎の症候及び症状、身体機能等の改善作用を発揮する。

[関節リウマチ]

海外では、1995 年に臨床開発を開始し、関節リウマチ治療薬として 2005 年 12 月 23 日に米国で最初に承認され、欧州では中央審査方式により 2007 年 5 月 21 日に承認された。2022 年 6 月現在、世界 50 ヶ国以上で承認されている。

日本では、ブリッジング戦略にもとづいた開発を行った。既存治療で効果不十分な関節リウマチ患者を対象に、日本人における安全性及び薬物動態を検討する第 I 相試験（単回及び反復投与試験）、用量反応性を検討する第 II 相試験（ブリッジング試験）及び長期の安全性を検討する第 III 相試験（長期継続投与試験）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、2008 年 9 月 18 日に製造販売申請した。その結果、2010 年 7 月 23 日に承認を取得した。なお、2010 年 9 月の販売と同時に、使用全例を対象とした使用成績調査（全例調査）を実施し、2013 年 6 月に全例調査に関する承認条件を満たしたことが確認されたため、当該承認条件が解除された。

またオレンシアは、本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、本剤及び 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。同じく、初回承認時に付与された承認条件「大規模な製造販売後調査を実施し、本剤の安全性について十分に検討するとともに、長期投与時の安全性、感染症等の発現について検討すること。」については、製造販売後調査等の結果を含む再審査申請資料をもって 2018 年 10 月 17 日に再審査申請を行い、2020 年 3 月 18 日付けで再審査結果が通知され、当該承認条件が解除された。

[多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎]

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎（polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis [pJIA]）に対するアバタセプトの臨床開発は海外で先行し、米国では 2008 年 4 月 7 日、欧州では 2010 年 1 月 20 日に pJIA の治療薬として追加承認された。2022 年 6 月現在、世界 50 ヶ国以上で承認されている。

日本では、既存治療で効果不十分な多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者を対象に点滴静注用製剤の有効性及び安全性を検討する国内第 III 相試験（IM101-365）及び海外第 III 相試験（IM101-033）を中心とした臨床データパッケージとし、2017 年 3 月 31 日に医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行い、2018 年 2 月 23 日に承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 関節リウマチ (RA) 及び多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎 (pJIA) 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) 初回投与後、2 週、4 週に投与し、4 週以降は 4 週間間隔で 30 分かけて点滴静脈内投与する。 (「V-3. 用法及び用量」の項参照)
- (3) 長期間にわたり RA 及び pJIA 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® 点滴静注用 250mg 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」 「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」
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

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 (「I-6. RMP の概要」の項参照)

(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® 点滴静注用 250mg
- (2) 洋名
ORENCIA® FOR I.V. INFUSION
- (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 ($C_{\gamma 1}$) 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) : $C_{3504}H_{5450}N_{924}O_{1092}S_{32}$
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 92,000) 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：7.2～7.8

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	高分子種量が経時的に増加するが、4 週までは規格内であった。
	25℃ / 60%RH 室内散光	PC ボトル	1 週	高分子種量が経時的に増加するが、1 週までは規格内であった。
	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（本剤は用時溶解して用いる凍結乾燥注射剤で、調製専用シリンジを添付したコンビネーション製品である。）

(2) 製剤の外観及び性状

白色～微黄白色の塊又は粉末（凍結乾燥製剤）

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

溶解時の pH：7.2～7.8 [25mg/mL 日局注射用水]

浸透圧比（生理食塩液に対する比）：約 0.8 [25mg/mL 日局注射用水]

安定な pH 域：7～8

(5) その他

窒素が陰圧状態で封入されている。

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

	成分	1 バイアル中の分量
有効成分	アバタセプト（遺伝子組換え）	250mg
添加剤	マルトース水和物	500mg
	リン酸二水素ナトリウム一水和物	17.2mg
	その他、等張化剤及び pH 調節剤を含有する。	

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

調製時の損失を考慮に入れ、表示量の 5% が過量充填されている。

バイアル表示量	実充填量
アバタセプト（遺伝子組換え）250mg	262.5mg

(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	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	5℃ 暗所	無色ガラスバイアル	36 ヶ月	36 ヶ月まで規格内であった。
加速試験	25℃ / 60%RH 暗所	無色ガラスバイアル	36 ヶ月	純度試験において経時的な変化がみられ、3 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、9 ヶ月の時点で規格に適合しなかった。
苛酷試験	30℃ / 65%RH 暗所	無色ガラスバイアル	12 ヶ月	純度試験において経時的な変化がみられ、3 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、6 ヶ月の時点で規格に適合しなかった。
	40℃ / 75%RH 暗所		6 ヶ月	純度試験において経時的な変化がみられ、3 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。
	25℃ 高照度光 / 紫外線	無色ガラスバイアル 無色ガラスバイアル +紙箱 (遮光)	4日 (120 万 lx・hr、 200W・hr/ m ²)	純度試験が規格に適合しなかった。 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

7. 調製法及び溶解後の安定性

調製方法や注意事項は「Ⅷ -11. 適用上の注意」の項参照

溶解後の安定性

溶解方法	保存条件	保存期間	結果
日局注射用水で 25mg/mL に溶解	5℃ / 暗所	24 時間	変化なし
	室温 / 室内散光下	24 時間	変化なし
日局生理食塩液で 25mg/mL に溶解	5℃ / 暗所	24 時間	変化なし
	室温 / 室内散光下	24 時間	変化なし
日局生理食塩液で 25mg/mL に溶解後、さらに日局生理食塩液で 1mg/mL に希釈	5℃ / 暗所	24 時間	変化なし
	室温 / 室内散光下	24 時間	変化なし

一般に調製後の注射液を保存した場合、雑菌等の繁殖が懸念されるため、無菌性の観点から用時調製し、調製後は速やかに使用すること（なお、希釈後やむをえず保存する場合は、2～25℃で保存し、24時間以内に使用すること）。

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

薬剤投与時の注意

本剤は、独立したラインにより投与するものとし、他の注射剤・輸液等と混合しないこと。

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

本剤の溶液中に浮遊物が生じることがあるため、本剤をシリコーン油が塗布されたシリンジを用いて調製しないこと。シリコーン油が塗布されたシリンジを用いて調製した溶液は廃棄すること。

【解説】

本剤をシリコーン油が塗布されたシリンジを用いて調製した場合、本剤成分のアバタセプトとシリコーン油との相互作用により、浮遊物が生じることがある。

(2) 包装

オレンシア点滴静注用 250mg：1 バイアル（調製専用シリンジ 1 個添付）

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

バイアル：無色透明のガラス

栓：ゴム栓（フッ素樹脂コートされたブチルゴム）

キャップ：アルミニウム

シリンジ：シリコーン油を塗布していないプラスチック

箱：紙

11. 別途提供される資材類

取扱説明書

オレンシア点滴静注用 250mg の調製・投与方法

ブリストル・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

無菌・パイロジェンフリーで蛋白結合性の低い 0.2～1.2 ミクロンのメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。（「XIII-2. その他の関連資料」の項参照）

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下記疾患

- 関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）
- 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

【解説】

[関節リウマチ]

本剤は、メトトレキサート、抗 TNF 製剤等の既存治療で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。

[多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎]

本剤は、メトトレキサート、抗 TNF 製剤等の既存治療で効果不十分又は不耐容の多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者を対象に臨床試験を実施し、若年性特発性関節炎に対する有効性（疾患活動性の抑制、身体機能の改善）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多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎」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

<効能共通>

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]

<多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎>

5.2 若年性特発性関節炎のうち全身型若年性特発性関節炎については、全身症状に対する有効性及び安全性は確立していないので、全身症状が安定し、多関節炎が主症状の場合に投与すること。

【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。

5.2 国内外臨床試験において、全身症状を伴う全身型は対象としていなかったことから、「若年性特発性関節炎のうち全身型若年性特発性関節炎については、全身症状に対する有効性及び安全性は確立していないので、全身症状が安定し、多関節炎が主症状の場合に投与すること」と記載し、注意喚起を図ることにした。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

<関節リウマチ>

通常、成人にはアバタセプト（遺伝子組換え）として以下の用量を1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、4週に投与し、以後4週間の間隔で投与を行うこと。

患者の体重	投与量	バイアル数
60kg未満	500mg	2バイアル
60kg以上100kg以下	750mg	3バイアル
100kgを超える	1g	4バイアル

<多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎>

通常、アバタセプト（遺伝子組換え）として1回10mg/kg（体重）を点滴静注する。初回投与後、2週、4週に投与し、以後4週間の間隔で投与を行うこと。

ただし、体重75kg以上100kg以下の場合は1回750mg、体重100kgを超える場合は1回1gを点滴静注すること。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

[関節リウマチ]

非臨床試験成績に基づき、本剤は10 µg/mL以上の濃度域で最大薬理作用を示すと予測された。海外臨床試験（IM101-001、003）の乾癬患者における薬物動態（PK）成績から、本剤の半減期が約2週間であり、1、15、29日目、それ以降はおおよそ1ヵ月ごとに本剤10mg/kgを投与する用法・用量でトラフ濃度が目標の濃度域（10 µg/mL）に到達すると予測し、関節リウマチ患者を対象とした海外の用量設定試験（IM103-002、IM101-100）を実施した。その結果、投与群間の差を検出するのに十分な検出力は確保されていなかったものの、改善率に用量反応性が認められ10mg/kgを投与したときの血清中トラフ濃度の平均値は、非臨床試験成績に基づいて最大薬理作用を示すと予測した濃度域（10 µg/mL以上）に達していた（「V-5. (3) 用量反応探索試験」の項参照）。有効性の評価対象とした国内及び海外の臨床試験では、いずれも本剤を初回投与後、2週（15日目）、4週（29日目）、以降4週間（28日又は1ヵ月）ごとに投与するスケジュールを採用しており、試験期間を通じてその有効性が確認された。

なお、国内外の臨床試験成績から、本剤2、10mg/kgを初回投与後、2週（15日目）、4週（29日目）、以降4週間（28日又は1ヵ月）間隔で投与した結果、本剤の効果には用量反応性が認められ、10 mg/kgの有効性が最も高かった。本剤の安全性プロファイルは2mg/kgと10mg/kgではほぼ同様で、用量の増加に伴って有害事象の発現頻度が上昇する傾向は認められなかった。また10mg/kgと10mg/kg相当の体重別固定用量における本剤の有効性は同程度であった（「V-5. 臨床成績」の項参照）。以上のことから本剤の推奨用量を10mg/kg相当の体重別固定用量と設定した。

[多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎]

成人関節リウマチ患者における試験成績に基づき、若年性特発性関節炎患者を対象とした海外臨床試験（IM101-033）では、本剤 10mg/kg（ただし、体重 100kg 超の被験者は 1g の固定用量）の用量を選択した。その結果、本剤の有効性が示され、安全性に関して若年性特発性関節炎特有の新たな懸念は認められなかった。多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎に対する本剤の海外での推奨用量は、海外臨床試験で設定した用量を基に定められた。体重 75kg 以上 100kg 以下の若年性特発性関節炎患者に、10mg/kg の用量（75kg 超×10mg = 750mg 超）を使用すると、成人関節リウマチ患者に対する推奨用量（750mg）を超えることから、体重 75kg 以上の若年性特発性関節炎患者に対しては、成人関節リウマチ患者と同一の体重別固定用量を推奨することとした。

国内臨床試験（IM101-365）では、海外で承認された用法・用量と同一の用法・用量を用いた。その結果、海外臨床試験と同様に日本人患者においても良好な有効性が認められ、安全性についても新たな懸念は認められなかった。国内臨床試験では、体重 75kg 以上の日本人若年性特発性関節炎被験者を評価することができなかったものの、体重 75kg 以上の日本人若年性特発性関節炎患者の曝露量をシミュレーションした結果、Cminss 推定値はすべての体重層（75kg 未満、75～100kg 及び 100kg 超）で同程度であり、治療に必要な目標血清中濃度の 10 μg/mL を上回っていた。したがって、体重が 75kg を超える日本人若年性特発性関節炎患者でも 10mg/kg に相当する体重別固定用量を投与することで同様の有効性が得られると考えられた。以上のことから、本剤の推奨用量を 1 回 10mg/kg（体重）とした。ただし、体重 75kg 以上 100kg 以下の場合は 1 回 750mg、体重 100kg を超える場合は 1 回 1g と設定した。

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、本剤と抗 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]

【解説】

関節リウマチ患者を対象とした海外臨床試験（IM101-100、101、102、029、031）において、本剤と抗 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	
	本剤+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)

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
国内 第I相試験 (評価資料)	IM101-034	DMARDに対して効果不十分な活動性RA患者(21例)	非盲検、用量漸増試験(単回投与及び反復投与)	アバタセプト(2、8又は16mg/kg)を30分かけて点滴静脈内投与による単回及び反復投与(同用量を1、15、29及び57日目の計4回)したときの有効性、安全性、免疫原性、薬物動態の評価
海外 第I相試験 (評価資料)	IM101-017	健康成人(各プロセス15例)	無作為化、非盲検、並行群間比較試験(単回投与)	プロセスEにより製造したアバタセプトとプロセスDにより製造したアバタセプト10mg/kgを30分かけて単回点滴静脈内投与したときの薬物動態、安全性及び忍容性、免疫原性の評価
	IM101-049	健康成人(アバタセプト投与59例、ワクチンのみ20例)	無作為化、非盲検、並行群間比較試験(単回投与)	破傷風トキソイド及び23価肺炎球菌ワクチン0.5mL筋肉内投与に加えてアバタセプト750mgを30分かけて単回点滴静脈内投与したときの安全性、薬物動態、薬力学の評価
	IM101-065	健康成人(プロセスE:19例/プロセスF:20例)	無作為化、非盲検、並行群間比較試験(単回投与)	プロセスEにより製造したアバタセプトとプロセスFにより製造したアバタセプトのいずれか10mg/kgを30分かけて単回点滴静脈内投与したときの薬物動態、安全性、免疫原性の評価
海外 第I相試験 (参考試験)	IM101-001	尋常性乾癬患者(43例)	非盲検、用量漸増試験(反復投与)	尋常性乾癬の患者に対して1、3、16、29日目の4回、アバタセプトを0.5、1、2、4、8、16、25、50mg/kgの用量レベルで1時間かけて点滴静脈内投与した ^a ときの有効性、安全性、薬物動態の評価
	IM101-003	尋常性乾癬患者(33例)	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増試験(単回投与)	尋常性乾癬の患者に対してアバタセプトを1、2、4、8mg/kgの用量レベルで1時間かけて単回点滴静脈内投与した ^a ときの安全性、薬物動態及び免疫原性の評価
国内 第II相試験 (評価資料)	IM101-071	MTXに対して効果不十分な活動性RA患者(194例)	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験、ブリッジング試験	MTX(6～8mg/週の一定量)併用下、1、15、29日目、以降28日ごとに141日目まで、アバタセプト(2、10mg/kg)又はプラセボを30分かけて点滴静脈内投与したときの有効性、安全性、薬物動態、免疫原性の評価と海外第II相試験IM101-100との類似性の検討
海外 第IIa相試験 (評価資料)	IM101-015	TNF- α 阻害薬に対して効果不十分な活動性RA患者(16例)	非盲検・非対照試験	DMARDによる治療にアバタセプト(体重別固定用量(体重60kg未満500mg、60～100kg750mg、100kg超1g)で約30分かけて点滴静脈内投与)を4ヵ月間(1、15、29、57、85及び113日目)追加投与したときの有効性、薬力学、薬物動態、安全性の評価
	IM101-100	MTXに対して効果不十分な活動性RA患者(339例)	無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験	MTX(10～30mg/週)併用下、1、15、30、60、90、120、150、180、210、240、270、300、330日目にアバタセプト(2、10mg/kg)又はプラセボを約30分かけて点滴静脈内投与したときの有効性、安全性、薬物動態の評価

a 本剤投与時は、本剤の希釈液の全量を30分かけて点滴静注する。〔Ⅷ-11. 適用上の注意〕の項参照)

注)本剤で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)及び多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎である。〔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、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。〔Ⅴ-3. 用法及び用量〕の項参照)

	IM101-100LT	試験IM101-100を完了した被験者(219例)	試験IM101-100から引き続き非盲検、非対照の長期継続投与試験	長期継続投与試験期間において、アバタセプト(10mg/kg相当の体重別固定用量)の月1回30分かけて点滴静脈内投与とMTX(30mg/週以下)を併用投与したときの有効性、安全性の評価
海外 第II相試験 (評価資料)	IM101-101	エタネルセプトに対して効果不十分な活動性RA患者(121例)	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験	エタネルセプト(25mg)週2回皮下注射に0、2、4週目、その後は月1回、アバタセプト(2mg/kg)又はプラセボの点滴静脈内投与を追加したときの有効性、安全性、薬物動態、薬力学パラメータの評価
	IM103-002	1剤以上のDMARD又はエタネルセプトに対して効果不十分な活動性RA患者(214例)	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験	1、15、29、57日目に、アバタセプト(0.5、2又は10mg/kg)及びアバタセプトの次世代の化合物であるBMS-224818(0.5、2又は10mg/kg)もしくはプラセボを1時間かけて点滴静脈内投与したときの有効性、薬物動態、安全性の評価
海外 第II b 相試験 (評価資料)	IM101-101LT	試験IM101-101を完了した被験者(80例)	試験IM101-101から引き続き非盲検、非対照の長期継続投与試験	長期継続投与試験期間においてアバタセプト(10mg/kg相当の体重別固定用量)を二重盲検期間の投与360日目から月1回投与したときの有効性、安全性、忍容性、薬力学の評価
海外 第II相試験 (参考試験)	IM101-005	尋常性乾癬患者(65例)	無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験	尋常性乾癬の患者に対して11週間、アバタセプト(8、16、25mg/kg)もしくはプラセボを12回又は8回、1時間かけて点滴静脈内投与した ^a ときの有効性、安全性、薬物動態の評価
	IM101-200	多発性硬化症(MS)患者(127例)	無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験	再発寛解型MS患者に対して1、15、29日、以降197日目まで約4週間に1回、アバタセプト(2、10mg/kg)もしくはプラセボを液量75mLとして30分かけて点滴静脈内投与した ^a ときの有効性、薬物動態、薬力学、安全性の評価
国内 第III相試験 (評価資料)	IM101-129	試験IM101-034及びIM101-071に参加した被験者並びにMTXが安全性上の理由により投与できずDMARDに対して効果不十分な活動性RA患者(新規組入れ群)(217例)	非盲検、非対照、長期継続投与試験	0、2、4週目、以降4週間隔で、アバタセプト(10mg/kgに相当する体重別固定用量)を30分かけて点滴静脈内投与し、長期継続投与したとき(48週間及び72週間)の安全性、有効性、薬物動態、免疫原性の評価
海外 第III a 相試験 (評価資料)	IM101-102 (AIM)	MTXに対して効果不十分な活動性RA患者(652例)	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験	1、15、29日、それ以降は28日間隔で計14回、アバタセプト(スクリーニング時の体重における10mg/kg相当の体重別固定用量)を約30分かけて点滴静脈内投与したときのMTX(10~30mg/週以上、又は毒性がある場合には10mg/週以下)併用療法とMTX単独療法の有効性、安全性、薬物動態の評価
	IM101-029 (ATTAIN)	TNF- α 阻害薬に対して効果不十分な活動性RA患者(391例)	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験	1、15、29日、以降28日間隔で計7回、アバタセプト(10mg/kg相当の体重別固定用量)を約30分かけて点滴静脈内投与したときとプラセボを投与したときの有効性、安全性の評価

a 本剤投与時は、本剤の希釈液の全量を30分かけて点滴静注する。(「VIII-11. 適用上の注意」の項参照)

注) 本剤で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)及び多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎である。(「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、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。(「V-3. 用法及び用量」の項参照)

海外 第Ⅲ相試験 (評価資料)	IM101-031 (ASSURE)	活動性 RA 患者 (合併症を有する 患者を含む) (1,441 例)	国際共同、無作為 化、二重盲検、並 行群間試験	1、15、29 日目、以降 28 日間隔で計 14 回、 アバタセプト (10mg/kg 相当の体重別 固定用量) 又はプラセボを 30 分かけて 点滴静脈内投与し、生物学的製剤を含 む DMARD1 剤以上と 1 年間併用したと きの有効性、安全性、薬物動態、免疫 原性の評価
	IM101-102LT (AIM 長期)	試験 IM101-102 を完了した被験者 (539 例)	IM101-102 から引 き続く非盲検、非 対照、長期継続投 与試験	長期継続投与試験期間において 28 日ご とにアバタセプト (10mg/kg 相当の体重 別固定用量) を約 30 分かけて点滴静 脈内投与したときの有効性、安全性の評 価
	IM101-029LT (ATTAIN 長期)	試験 IM101-029 を完了した被験者 (317 例)	試験 IM101-029 に 引き続き非盲検、 非対照、長期継続 投与試験	投与 169 日目から月 1 回ごとにアバタセ プト (10mg/kg 相当の体重別固定用量) を点滴静脈内投与したときの DMARD 又は anakinra 併用下でのアバタセプト 長期投与時の有効性、安全性の評価
	IM101-031LT (ASSURE 長期)	試験 IM101-031 を完了した被験者 (1,184 例)	試験 IM101-031 に 引き続き非盲検、 非対照、長期継続 投与試験	投与 365 日目から月 1 回アバタセプト (10 mg/kg 相当の体重別固定用量) を投与 したときの生物学的製剤を含む DMARD 併用下でのアバタセプト長期投与時の有 効性、安全性、免疫原性の評価
海外 第Ⅲ相試験 (参考資料)	IM101-043 (ATTEST)	MTX に対して効 果不十分な活動性 RA 患者 (431 例)	無作為化、二重盲 検、ダブルダミー、 プラセボ対照、実薬 (インフリキシマブ) 対照試験	アバタセプト (10mg/kg 相当の体重別 固定用量を 1、15、29 日目、以降 28 日 間隔で計 14 回投与) 又はインフリキシ マブ (3mg/kg (承認用量) を 1、15、 43、85 日目、以降 56 日間隔で計 8 回投 与) 又はプラセボ (生理食塩水) の点 滴静脈内投与における MTX (最小量 15mg/週、一定用量) と併用投与した ときの有効性、安全性の評価
	IM101-033	若年性 RA 患者 (試 験期間 A : 190 例/ 試験期間 B : 122 例)	試験期間 A : 非盲 検試験 試験期間 B : 無作 為化、二重盲検、 プラセボ対照試験	1、15、29 日目、以降は月 1 回 4 ヶ月間、 非盲検下でアバタセプト 10mg/kg (体 重 100kg 超は最大 1000mg) を点滴静 脈内投与 (試験期間 A) し、効果がみ られた被験者を対象に二重盲検試験期間 (試験期間 B) としてさらに 6 ヶ月間又 は JRA/JIA の再燃がみられるまでアバ タセプト又はプラセボを投与したときの安全 性、有効性の評価
	IM101-033LT	若年性 RA 患者 (153 例)	試験 IM101-033 に 引き続き非盲検、 非対照、長期継続 投与試験	1 ヶ月ごとにアバタセプト 10mg/kg (体重 100kg 以上は最大 1000mg) を点滴静 脈内投与したときの長期継続投与時の安全 性、有効性、薬物動態の評価
	IM101-064	TNF- α 阻害薬に 対して効果不十分 又は忍容性がない 活動性 RA 患者 (1,046 例)	非盲検、非対照試 験	1、15、29 日目、以降は月 1 回、アバ タセプト (10mg/kg 相当の体重別固定用 量) を約 30 分かけて点滴静脈投与した ときの有効性、安全性の評価

注) 本剤で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) 及び多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎である。(「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、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。(「V-3. 用法及び用量」の項参照)

[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
国内 第Ⅳ相試験 (評価資料)	IM101-338	MTX 効果不十分な診断5年未満、ACPA陽性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	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(10mg/kg相当の体重別固定用量) 又はプラセボを点滴静脈内投与したときの有効性及び安全性の検討

[若年性特発性関節炎]

試験区分	試験番号	対象	試験デザイン	概要
国内 第Ⅲ相試験 (評価資料)	IM101-365	年齢4～17歳の多関節に活動性を有する日本人若年性特発性関節炎(JIA)患者(20例)	非盲検・非対照試験	アバタセプト10mg/kg(ただし、体重75kg以上100kg以下の場合は750mg、体重100kg超の場合は1g)を0、2、4週目、以後4週間隔で点滴静脈内投与したときの安全性、有効性、薬物動態、免疫原性の評価
国内 第Ⅲ相試験 (参考資料)	IM101-129	試験IM101-034及びIM101-071に参加した被験者並びにMTXが安全性上の理由により投与できず、DMARDに対して効果不十分な活動性RA患者(新規組入れ群)(217例)	非盲検・非対照の長期継続投与試験	0、2、4週目、以降4週間隔で、アバタセプト(10mg/kgに相当する体重別固定用量)を30分かけて点滴静脈内投与し、長期継続投与したとき(48週間及び72週間)の安全性、有効性、薬物動態、免疫原性の評価
海外 第Ⅲ相試験 (評価資料)	IM101-033 (AWAKEN)	年齢6～17歳、若年性関節リウマチ(JRA)患者又は若年性特発性関節炎(JIA)患者(試験期間A:190例/試験期間B:122例/試験期間C:153例)	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験	アバタセプト10mg/kg(ただし、体重100kg超の場合は1g)を0、2、4週目、以後4週間隔で点滴静脈内投与したときの安全性、有効性の評価
海外 第Ⅲ相試験 (参考資料)	IM101-301	年齢2～17歳、生物学的製剤又はDMARDに対し効果不十分な多関節に活動性を有するJIA患者(6～17歳:173例/2～5歳:32例)	非盲検・非対照試験	アバタセプトを体重別固定用量(10kg以上25kg未満:50mg/0.4mL、25kg以上50kg未満:87.5mg/0.7mL、50kg以上:125mg/1mL)のプレフィルドシリンジを用いて週1回皮下注射したときの安全性、有効性、薬物動態、免疫原性の評価

注) 本剤で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)及び多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎である。(「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、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。多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎では1回10mg/kg(体重)を点滴静注する。初回投与後、2週、4週に投与し、以後4週間の間隔で投与を行うこと。ただし、体重75kg以上100kg以下の場合は1回750mg、体重100kgを超える場合は1回1gを点滴静注すること。(「V-3. 用法及び用量」の項参照)

(2) 臨床薬理試験

[関節リウマチ]

<国内臨床試験> IM101-034 (第I相)²⁾

疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARD) にて効果不十分な関節リウマチ患者 (RA) を対象に単回投与期間1日目及び反復投与期間1、15、29、57日目に本剤2、8又は16mg/kgを点滴静脈内投与し、安全性とともに有効性を予備的に検討した。単回投与期間は19例 (2mg/kg群6例、8mg/kg群7例、16mg/kg群6例) で検討した。単回投与期間に本剤を投与された19例のうち2mg/kg群の2例及び8mg/kg群の1例が反復投与期間へ移行しなかった。そのため、反復投与期間には2mg/kg群の被験者を2例追加し、18例 (2mg/kg群6例、8mg/kg群6例、16mg/kg群6例) に本剤を投与した。有効性については、反復投与期間85日目のACR20%、50%、70%改善率を検討した。その結果、単回及び反復投与の両投与を受けた被験者は、いずれの用量群でもACR20%改善及びACR50%改善を達成した被験者が認められ、2mg/kg群及び8mg/kg群ではACR70%改善を達成した被験者が各1例認められた。単回投与時にはACR20%、50%及び70%改善率のいずれも、用量増加に伴う改善率の上昇は認められなかったが、反復投与時には、用量増加に伴うACR20%改善率及びACR50%改善率の上昇が認められた。反復投与時にACR70%改善を達成した被験者は認められなかった。一方、安全性については、単回投与期間には19例中17例 (89.5%)、反復投与期間には18例中18例 (100.0%) であった。

単回投与期間、反復投与期間ともに死亡及び有害事象による中止は認められなかったが、反復投与期間に2mg/kg群の1例で重篤な有害事象 (皮下血腫) が発現した。程度は中程度で、入院を要したため重篤な有害事象とされた。治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。本試験の結果、安全性上特に問題となるものは認められず、本剤の忍容性は良好と考えられた。

注) 本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。(「V-3. 用法及び用量」の項参照)

(3) 用量反応探索試験

[関節リウマチ]

<海外臨床試験> IM103-002 (第II相)³⁾

少なくとも1剤の疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARD) もしくはエタネルセプトに対し効果不十分な活動性関節リウマチ患者 (診断後7年以内) を対象に、本剤0.5、2、10mg/kg又はプラセボを1、15、29、57日目に1時間かけて点滴静脈内投与した。その結果、85日目のACR20%改善率は、本剤投与群では用量反応性が認められ、10mg/kgの有効性が最も高かった。また、用量増加に伴う有害事象の増加は認められなかった。さらに、薬物に特異的な抗体も誘導されなかった。本治験は国際共同治験であり、ベルギー、フランス、ドイツ、オランダ、スイス、英国、カナダ、米国の医療機関57施設で実施された。

試験デザイン	プラセボ対照無作為化二重盲検第II相試験
対象	少なくとも1剤のDMARDもしくはエタネルセプトに対し効果不十分な活動性関節リウマチ患者 (診断後7年以内)
主な選択基準	(1) 18～65歳の男女 (2) 米国リウマチ学会 (ACR) によるRA診断基準による診断から7年以内の患者 (3) ACR基準によるRA機能分類がClass 1、2又は3の患者 (4) エタネルセプトを含むDMARDの1剤以上による治療に対し効果不十分な患者 (5) 下記の活動性RAを有する患者 1) 腫脹関節が10関節以上 2) 疼痛関節が12関節以上 3) 赤血球沈降速度 (ESR) 1時間値28mm以上 4) 朝のこわばり \geq 45分間

主な除外基準	授乳婦又は妊婦				
試験方法	本剤 0.5、2、10mg/kg 又はプラセボを 1、15、29、57 日目に点滴静脈内投与した。エタネルセプトを含むすべての DMARD は投与開始 28 日前から中止し、試験期間中は併用を禁止した。				
主要評価項目	85 日目の ACR20% 改善率				
副次評価項目	85 日目の ACR50% 及び 70% 改善率等				
結果	有効性 85 日目の ACR 改善率				
		プラセボ群 (n=32)	アバタセプト群		
			0.5mg/kg (n=26)	2mg/kg (n=32)	10mg/kg (n=32)
	ACR20%改善率	31.3 (10 例)	23.1 (6 例)	43.8 (14 例)	53.1 (17 例)
	ACR50%改善率	6.3 (2 例)	0	18.8 (6 例)	15.6 (5 例)
ACR70%改善率	0	0	12.5 (4 例)	6.3 (2 例)	
	安全性 3 ヶ月の治療期間において、副作用はプラセボ群 40.6% (13/32 例)、本剤投与群 42.2% (38/90 例) に発現し、本剤の安全性プロファイルは 0.5 ~ 10mg/kg の用量範囲でおおむね同様であった。				

注) 本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。(「V-3. 用法及び用量」の項参照)

注) 本剤投与時は、本剤の希釈液の全量を30分かけて点滴静注する。(「VIII-11. 適用上の注意」の項参照)

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

[関節リウマチ]

<海外臨床試験> IM101-100 (第II相) ブリッジング対象試験⁴⁾

目的：メトトレキサート投与中の活動性関節リウマチ患者において、本剤を 2 用量で静脈内投与したときの安全性及び臨床の有効性を評価する。

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、本剤 2、10mg/kg 又はプラセボを 1、15、30 日目及び以後 30 日ごとに 6 ヶ月間、点滴静脈内投与に加え、MTX を一定の用法・用量で併用投与した。その結果、主要評価項目である投与 6 ヶ月後の ACR20% 改善率による用量反応性が認められ、10mg/kg の有効性が最も高かった。また、用量増加に伴う有害事象の増加は認められなかった。さらに、10mg/kg を投与したときのアバタセプトの血清中トラフ濃度は、非臨床薬理試験成績に基づいて設定した最大の効果が得られると予想される濃度域 (10 µg/mL 以上) に到達していた。

本治験は国際共同治験であり、米国、ベルギー、フランス、ドイツ、アイルランド、オランダ、英国、カナダ、オーストラリア、アルゼンチン、南アフリカの医療機関 66 施設で実施された。

試験デザイン	プラセボ対照無作為化二重盲検第II相試験
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	<ol style="list-style-type: none"> (1) 18 ~ 65 歳の男女 (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 1、2 又は 3 に分類される患者 (3) 本登録時の疾患活動性が以下の基準を満たす患者 <ol 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: 1mg/dL 以上 (4) 本登録時に MTX を 6 ヶ月以上投与されており、本登録 28 日前から用法・用量 (10 ~ 30mg/週) が一定である患者 (5) MTX 以外の DMARD 及び生物学的製剤の使用状況が以下の基準を満たす患者 <ol style="list-style-type: none"> 1) レフルノミド及びインフリキシマブは、投与開始 60 日以上前から中止されている 2) MTX 以外の DMARD は本登録 28 日以上前から中止されている 3) 経口副腎皮質ステロイド薬は、本登録 28 日以上前からプレドニゾロン換算で 10mg/日以下で、用法・用量が一定である

主な除外基準	(1) 妊婦又は授乳婦 (2) 過去3年以内に治療を有する活動性結核に罹患した患者 (3) 過去5年以内に癌の既往歴がある患者（局所切除により根治した非メラノーマ性皮膚癌以外） (4) 活動性又は潜在性の細菌又はウイルス感染（ヒト免疫不全ウイルス、B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルスを含む）が確認された患者			
試験方法	アバタセプト群とプラセボ群に2:1に割り付けた。本剤の用量を2又は10mg/kgとし、MTX併用下で本剤又はプラセボを1、15、30日目及び以後月1回6ヵ月間、点滴静脈内投与した。			
主要評価項目	6ヵ月後のACR20%改善率			
副次評価項目	6ヵ月後のACR50%及び70%改善率			
結果	有効性 6ヵ月後のACR改善率			
		プラセボ群 (n=119)	アバタセプト群	
			2mg/kg (n=105)	10mg/kg (n=115)
	ACR20%改善率	35.3	41.9	60.0
	P値 ^a	—	—	< 0.001
	ACR50%改善率	11.8	22.9	36.5
	P値 ^a	—	< 0.05	< 0.001
	ACR70%改善率	1.7	10.5	16.5
	P値 ^a	—	< 0.05	< 0.001
	解析対象:ITT a アバタセプト vs プラセボ (カイ二乗検定)			
安全性 有害事象の発現例数 (%)				
	プラセボ群 (n=119)	アバタセプト群		
		2mg/kg (n=105)	10mg/kg (n=115)	
死亡	0	0	0	
重篤な有害事象	12 (10.1)	12 (11.4)	3 (2.6) ^a	
治験薬と関連のある重篤な有害事象	1 (0.8)	4 (3.8)	0	
有害事象による中止	7 (5.9)	7 (6.7)	2 (1.7)	
a アバタセプト vs プラセボ P = 0.03 (Fisherの正確確率検定)				

注)本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。(「V-3. 用法及び用量」の項参照)

<国内臨床試験> IM101-071 (第II相) ブリッジング試験⁵⁾

目的：日本人における本剤の用量反応性を検討するために、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において、2用量の点滴静脈内投与による有効性と安全性を比較検討する。

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、本剤 2、10mg/kg 又はプラセボを 1、15、29 日目及び以後 28 日ごとに 141 日目までの点滴静脈内投与に加え、MTX を一定の用法・用量で併用投与した。その結果、主要評価項目である投与開始 6 ヶ月後の ACR20% 改善率による用量反応性が認められ、10mg/kg の有効性が最も高かった。また、用量増加に伴う有害事象の増加は認められなかった。さらに、本剤 2、10mg/kg を投与したいずれの患者にも、投与後の抗体反応は認められなかった。以上のことから、日本人関節リウマチ患者における本剤の用量は 10mg/kg が妥当であると判断された。

試験デザイン	プラセボ対照無作為化二重盲検第II相試験、ブリッジング試験			
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) 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 1、2 又は 3 に分類される患者 (3) 本登録時の疾患活動性が以下の基準を 1 つ以上満たす患者 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: 1mg/dL 以上 (4) 本登録時に MTX を 12 週間以上投与されており、本登録 28 日前から用法・用量 (6 ~ 8mg/週) が一定である患者			
主な除外基準	(1) HIV 感染症、B 型肝炎又は C 型肝炎の感染が確認された患者 (2) 3 年以内に治療を要する活動性結核に罹患した患者 (3) 妊婦又は授乳婦 (4) 5 年以内に癌の既往歴がある患者			
試験方法	本剤 2、10mg/kg 又はプラセボを 1、15、29 日目及び以後 28 日ごとに 141 日目までの点滴静脈内投与に加え、MTX を一定の用法・用量で併用投与した。			
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% 及び 70% 改善率			
結果	有効性			
	6 ヶ月後の ACR 改善率			
		プラセボ群 (n=66)	アバタセプト群	
			2mg/kg (n=67)	10mg/kg (n=61)
	ACR20%改善率	21.2 (14 例)	62.7 (42 例)	77.0 (47 例)
	用量反応性:P 値 ^a		<0.001	
	プラセボ群との改善率 (%) の差 ^b	N/A	41.5 (26.3, 56.7)	55.8 (41.4, 70.3)
	群間差:P 値 ^c	N/A	<0.001	
	ACR50%改善率	6.1 (4 例)	37.3 (25 例)	45.9 (28 例)
	用量反応性:P 値 ^a		<0.001	
	プラセボ群との改善率 (%) の差 ^b	N/A	31.3 (18.3, 44.2)	39.8 (26.1, 53.6)
	群間差:P 値 ^c	N/A	<0.001	
	ACR70%改善率	0	16.4 (11 例)	21.3 (13 例)
	用量反応性:P 値 ^a		<0.001	
プラセボ群との改善率 (%) の差 ^b	N/A	16.4 (7.5, 25.3)	21.3 (11.0, 31.6)	
群間差:P 値 ^c	N/A	0.002		
a Cochran-Armitage の傾向検定 b 点推定値 (95%信頼区間) c アバタセプト vs プラセボ [χ^2 検定 (連続修正あり)] N/A: 該当なし				
安全性				
有害事象の発現例数 (%)				
	プラセボ群 (n=66)	アバタセプト 2mg/kg 群 (n=67)	アバタセプト 10mg/kg 群 (n=61)	
重篤な有害事象 (自他覚的有害事象及び臨床検査値異常変動)	6 (9.1)	2 (3.0)	5 (8.2)	
重篤な有害事象による中止	2 (3.0)	0	0	
治験薬と関連のある重篤な有害事象	1 (1.5)	0	2 (3.3)	
有害事象による中止	2 (3.0)	0	0	
自他覚的有害事象	41 (62.1)	49 (73.1)	44 (72.1)	
治験薬と関連のある自他覚的有害事象	23 (34.8)	40 (59.7)	30 (49.2)	

注) 本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。(「V-3. 用法及び用量」の項参照)

< 海外臨床試験 >

① IM101-102 (第Ⅲ相、AIM) ⁶⁾

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に対する本剤と MTX の併用療法と MTX 単剤療法との臨床的有効性と安全性を比較検討する。

本試験は国際共同試験であり、米国、オーストリア、ベルギー、フランス、ドイツ、アイルランド、イタリア、ポーランド、ポルトガル、ロシア、スペイン、スウェーデン、スイス、イギリス、カナダ、オーストラリア、アルゼンチン、ブラジル、メキシコ、ペルー、南アフリカ、台湾、トルコの医療機関 116 施設で実施された。

試験デザイン	プラセボ対照無作為化二重盲検第Ⅲ相試験				
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) 無作為化時 MTX 投与下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: 10mg/L 以上 (3) 本登録時に MTX を 3 ヶ月以上投与されており、本登録 28 日前から用法・用量 (15mg/週以上) が一定である患者 (4) MTX 以外の DMARD 及び生物学的製剤の使用状況が以下の基準を満たす患者 1) MTX 以外の DMARD は無作為化 28 日以上前から中止されている 2) 経口副腎皮質ステロイド薬は、無作為化 25 日以上前からプレドニゾン換算で 10mg/日以下で、用法・用量が一定である				
主な除外基準	(1) ツベルクリン反応試験が陽性であった患者で潜伏結核治療の完了していない患者 (2) B 型肝炎ウイルス表面 (HBs) 抗原陽性患者 (3) C 型肝炎抗体陽性患者で RIBA 又は PCR 陽性の患者 (4) 5 年以内に癌の既往歴がある患者				
試験方法	アバタセプト群とプラセボ群に 2:1 に割り付けた。本薬の用量を 10mg/kg に相当する体重別固定用量とし、MTX 併用下で本剤又はプラセボを 1、15、29 日目及び以後 28 日ごとに 337 日まで、計 14 回点滴静脈内投与した。				
主要評価項目	6 ヶ月後の ACR20% 改善率、12 ヶ月後の HAQ 改善 (≥ 0.3unit)、12 ヶ月後の関節の構造的損傷 (Genant-modified Sharp score の関節びらんスコア)				
副次評価項目	6 ヶ月後の ACR50% 及び 70% 改善率、12 ヶ月後の ACR20%、50%、70% 改善率、安全性等				
結果	有効性				
	6 ヶ月後の ACR 改善率、1 年後の HAQ 改善と関節びらんスコア				
				プラセボ群 (n=214)	アバタセプト群 (n=424)
	6 ヶ月後	ACR20%改善	改善例数 (%)	85 (39.7)	288 (67.9)
			改善率 (%) の群間差 ^a	28.2 (19.8, 36.7)	
			P 値 ^b	<0.001	
	ACR50%改善	改善例数 (%)	36 (16.8)	169 (39.9)	
		改善率 (%) の群間差 ^a	23.0 (15.0, 31.1)		
		P 値 ^b	<0.001		
	ACR70%改善	改善例数 (%)	14 (6.5)	84 (19.8)	
改善率 (%) の群間差 ^a		13.3 (7.0, 19.5)			
P 値 ^b		<0.001			

結果	1年後	ACR20%改善	改善率 (%)	39.7	73.1	
			改善率 (%) の群間差 ^a	33.4 (25.1, 41.7)		
			P 値 ^b	< 0.001		
		ACR50%改善	改善率 (%)	18.2	48.3	
			改善率 (%) の群間差 ^a	30.1 (21.8, 38.5)		
			P 値 ^b	< 0.001		
		ACR70%改善	改善率 (%)	6.1	28.8	
			改善率 (%) の群間差 ^a	22.7 (15.6, 29.8)		
			P 値 ^b	< 0.001		
		HAQ 改善	改善率 (%)	39.3	63.7	
			改善率 (%) の群間差 ^a	24.4 (15.9, 32.9)		
			P 値 ^b	< 0.001		
		関節びらんスコア	投与開始前からの変化量 ^c	1.14	0.63	
			投与開始前からの変化量の中央値 (25%, 75%)	(0.0, 1.3)	(0.0, 1.0)	
			P 値 ^d	0.029		
			関節裂隙の狭小化スコア	1.18	0.58	
		総スコア	投与開始からの変化量 ^c	0.0	0.0	
			投与開始からの変化量の中央値 (25%, 75%)	(0.0, 1.0)	(0.0, 0.5)	
			P 値 ^d	0.009		
			投与開始からの変化量 ^c	2.32	1.21	
			投与開始からの変化量の中央値 (25%, 75%)	(0.0, 2.5)	(0.0, 1.8)	
			P 値 ^d	0.012		
			a 点推定値 (95%信頼区間) b 両側 χ^2 検定 c 平均値 (SD) d ANCOVA			
			安全性			
有害事象の発現例数 (%)						
	プラセボ群 (n=219)	アバタセプト群 (n=433)				
すべての有害事象	184 (84.0)	378 (87.3)				
治験中止に至る有害事象	4 (1.8)	18 (4.2)				
すべての重篤な有害事象	26 (11.9)	65 (15.0)				
治験中止に至る重篤な有害事象	3 (1.4)	10 (2.3)				
重篤な感染症	5 (2.3)	17 (3.9)				
投与直後の有害事象 (投与開始後1時間以内に発現した有害事象)	9 (4.1)	38 (8.8)				
投与開始後24時間以内に発現した有害事象	37 (16.9)	106 (24.5)				

② IM101-029 (第Ⅲ相、ATTAIN)⁷⁾

目的：TNF- α 阻害薬に対して効果不十分で、疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARD) 投与中の活動性関節リウマチ患者において、本剤とプラセボとの臨床的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、欧州、カナダの医療機関 101 施設で実施された。

試験デザイン	プラセボ対照無作為化二重盲検第Ⅲ相試験
対象	TNF- α 阻害薬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 の診断がなされている患者 (3) 本登録時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: 1mg/dL 以上 (4) 本登録時にエタネルセプト及び / 又はインフリキシマブを承認用量で 3 ヶ月以上投与しても臨床効果が認められない

主な選択基準	(5) 以下の要件を満たす、一定の薬物療法が行われている患者 1) 投与開始までにエタネルセプトは28日以上、インフリキシマブは60日以上、投与を中止していること 2) 投与開始までに anakinra 又は DMARD による治療を3ヵ月以上継続し、28日間以上は一定の用量であること 3) 経口副腎皮質ステロイド薬は、本登録28日以上前からプレドニゾロン換算で10mg/日以下で、用法・用量が一定である			
主な除外基準	(1) 5年以内に癌の既往歴がある患者 (2) 3年以内に治療を必要とした活動性結核の既往歴がある患者 (3) スクリーニング時にツベルクリン反応試験が陽性で潜伏結核治療の未完了及び胸部 X 線写真が陽性の患者 (4) B 型肝炎ウイルス表面 (HBs) 抗原陽性の患者 (5) C 型肝炎抗体陽性患者で RIBA 陽性又は PCR 陽性の患者			
試験方法	本剤の用量を10mg/kg 体重別固定用量とし、DMARD 併用下で本剤又はプラセボを1、15、29日目及び以後28日ごとに、141日目まで点滴静脈内投与した。			
主要評価項目	6ヵ月後の ACR20% 改善率、6ヵ月後の HAQ 改善 (≥ 0.3)			
副次評価項目	6ヵ月後の ACR50% 及び 70% 改善率等			
結果	有効性 6ヵ月後の ACR 改善率と HAQ 改善			
		プラセボ群 (n=133)	アバタセプト群 (n=256)	
	ACR20%改善	改善率 (%)	19.5	50.4
		P 値 ^a	<0.001	
	ACR50%改善	改善率 (%)	3.8	20.3
		P 値 ^a	<0.001	
	ACR70%改善	改善率 (%)	1.5	10.2
		P 値 ^a	0.003	
	HAQ 改善	改善率 (%)	23.3	47.3
		P 値 ^a	<0.001	
a 層化調整 Cochran-Mantel-Haenszel χ^2 検定				
安全性 有害事象の発現例数 (%)				
	プラセボ群 (n=133)	アバタセプト群 (n=258)		
すべての有害事象	95 (71.4)	205 (79.5)		
試験中止に至る有害事象	5 (3.8)	9 (3.5)		
すべての重篤な有害事象	15 (11.3)	27 (10.5)		
試験中止に至る重篤な有害事象	2 (1.5)	7 (2.7)		
重篤な感染症	3 (2.3)	6 (2.3)		

③ IM101-031 (第Ⅲ相、ASSURE)⁸⁾

目的：生物学的製剤を含む疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARD) 1 剤以上を投与されている活動性関節リウマチ患者に対し、アバタセプトとプラセボを1年間併用したときの安全性を検討する。本治験は国際共同治験であり、米国、欧州、カナダ、オーストラリア、アルゼンチン、ブラジル、メキシコ、ペルー、タイ、台湾、トルコの医療機関 161 施設で実施された。

試験デザイン	プラセボ対照無作為化二重盲検第Ⅲ相試験
対象	1 剤以上の DMARD を投与されている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 1、2、3 又は 4 に分類される患者

主な選択基準	(3) 1 剤以上の生物学的製剤を含む DMARD 1 剤以上を少なくとも投与開始 3 ヶ月以上前から投与されており、かつ 28 日以上前から用量が一定である患者 (4) 患者による疾患活動性の全般評価 [Visual Analog Scale (VAS) による] が、スクリーニング時及び投与 1 日目に 20mm 以上ある患者 (5) うっ血性心不全、喘息、慢性閉塞性肺疾患、糖尿病などの症状が安定している患者 (6) 経口副腎皮質ステロイド薬は、投与開始 28 日以上前からプレドニゾロン換算で 10mg/ 日以下で、用法・用量が一定である																																																																															
主な除外基準	(1) 症状が安定していない、又はコントロールされていない腎疾患、内分泌疾患、肝疾患、血液疾患、胃腸疾患、肺疾患、心疾患又は神経疾患のある患者 (2) 他の自己免疫疾患が主診断である患者 (3) ミコフェノール酸モフェチル、シクロスポリン、その他カルシニューリン阻害薬、D- ペニシラミン、シクロホスファミド、アフエレーシス (免疫吸着カラム) を使用中の患者																																																																															
試験方法	本剤の用量を 10mg/kg 体重別固定用量とし、本剤又はプラセボを 1、15、29 日目及び以後 28 日ごとに、計 14 回、30 分かけて点滴静脈内投与した。																																																																															
主要評価項目	投与開始後 1 年間に発現した有害事象																																																																															
副次評価項目	有効性 (VAS、HAQ 改善等)、併用薬の種類による有害事象の種類と発現頻度																																																																															
結果	<p>治験薬を投与された被験者のうち 1,231 症例 (うちアバタセプト群は 836 例 (87.2%)、プラセボ群は 395 例 (82.0%) が 1 年間の二重盲検期間を完了した。</p> <p>安全性 有害事象の発現率はアバタセプト群、プラセボ群でそれぞれ、90%、87%、重篤な有害事象の発現率はそれぞれ 13%、12% と類似していた。また、治験中止に至った有害事象は、それぞれ 5%、4% であった。 薬剤背景別に生物学的製剤を併用していない群と併用している群に分けたサブグループ解析</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">生物学的製剤併用なし</th> <th colspan="2">生物学的製剤併用あり</th> </tr> <tr> <th>プラセボ群 (n=418)</th> <th>アバタセプト群 (n=856)</th> <th>プラセボ群 (n=64)</th> <th>アバタセプト群 (n=103)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>総死亡</td> <td>4 (1.0)</td> <td>5 (0.6)</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>すべての有害事象</td> <td>360 (86.1)</td> <td>768 (89.7)</td> <td>57 (89.1)</td> <td>98 (95.1)</td> </tr> <tr> <td>治験薬と関連のある有害事象</td> <td>203 (48.6)</td> <td>473 (55.3)</td> <td>36 (56.3)</td> <td>61 (59.2)</td> </tr> <tr> <td>有害事象による中止</td> <td>18 (4.3)</td> <td>43 (5.0)</td> <td>2 (3.1)</td> <td>9 (8.7)</td> </tr> <tr> <td>すべての重篤な有害事象</td> <td>51 (12.2)</td> <td>100 (11.7)</td> <td>8 (12.5)</td> <td>23 (22.3)</td> </tr> <tr> <td>治験薬と関連のある重篤な有害事象</td> <td>10 (2.4)</td> <td>18 (2.1)</td> <td>3 (4.7)</td> <td>5 (4.9)</td> </tr> <tr> <td>重篤な有害事象による中止</td> <td>5 (1.2)</td> <td>18 (2.1)</td> <td>2 (3.1)</td> <td>5 (4.9)</td> </tr> <tr> <td>重篤な感染症</td> <td>7 (1.7)</td> <td>22 (2.6)</td> <td>1 (1.6)</td> <td>6 (5.8)</td> </tr> <tr> <td>すべての新生物</td> <td>16 (3.8)</td> <td>27 (3.2)</td> <td>1 (1.6)</td> <td>7 (6.8)</td> </tr> </tbody> </table> <p>例数 (%) 解析対象：治験薬を投与されたすべての被験者</p> <p>有効性 投与開始 1 年後における患者による疼痛評価 (VAS)、HAQ 改善、患者又は医師による疾患活動性の全般評価 (VAS) は、アバタセプト群でプラセボ群に比べ改善を認めた。一方、薬剤背景別に生物学的製剤を併用していない群と併用している群に分けたサブグループ解析では、生物学的製剤を併用していないほうが改善率が高かった (図)。</p> <table border="1"> <caption>図 併用薬による 1 年時点での改善率の違い</caption> <thead> <tr> <th>評価項目</th> <th>アバタセプト + 非生物学的製剤 (n=845*)</th> <th>アバタセプト + 生物学的製剤 (n=103)</th> <th>プラセボ + 非生物学的製剤 (n=413*)</th> <th>プラセボ + 生物学的製剤 (n=64)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>患者疼痛評価 (VAS)</td> <td>37</td> <td>34</td> <td>18</td> <td>24</td> </tr> <tr> <td>身体機能 (HAQ改善)</td> <td>30</td> <td>22</td> <td>9</td> <td>15</td> </tr> <tr> <td>患者全般評価 (VAS)</td> <td>41</td> <td>36</td> <td>20</td> <td>28</td> </tr> <tr> <td>医師全般評価 (VAS)</td> <td>56</td> <td>45</td> <td>37</td> <td>30</td> </tr> </tbody> </table> <p>VAS = ビジュアル・アナログ・スケール * 1 施設でコンプライアンス違反があったため、16 例が有効性評価から除外された。</p>		生物学的製剤併用なし		生物学的製剤併用あり		プラセボ群 (n=418)	アバタセプト群 (n=856)	プラセボ群 (n=64)	アバタセプト群 (n=103)	総死亡	4 (1.0)	5 (0.6)	0	0	すべての有害事象	360 (86.1)	768 (89.7)	57 (89.1)	98 (95.1)	治験薬と関連のある有害事象	203 (48.6)	473 (55.3)	36 (56.3)	61 (59.2)	有害事象による中止	18 (4.3)	43 (5.0)	2 (3.1)	9 (8.7)	すべての重篤な有害事象	51 (12.2)	100 (11.7)	8 (12.5)	23 (22.3)	治験薬と関連のある重篤な有害事象	10 (2.4)	18 (2.1)	3 (4.7)	5 (4.9)	重篤な有害事象による中止	5 (1.2)	18 (2.1)	2 (3.1)	5 (4.9)	重篤な感染症	7 (1.7)	22 (2.6)	1 (1.6)	6 (5.8)	すべての新生物	16 (3.8)	27 (3.2)	1 (1.6)	7 (6.8)	評価項目	アバタセプト + 非生物学的製剤 (n=845*)	アバタセプト + 生物学的製剤 (n=103)	プラセボ + 非生物学的製剤 (n=413*)	プラセボ + 生物学的製剤 (n=64)	患者疼痛評価 (VAS)	37	34	18	24	身体機能 (HAQ改善)	30	22	9	15	患者全般評価 (VAS)	41	36	20	28	医師全般評価 (VAS)	56	45	37	30
			生物学的製剤併用なし		生物学的製剤併用あり																																																																											
		プラセボ群 (n=418)	アバタセプト群 (n=856)	プラセボ群 (n=64)	アバタセプト群 (n=103)																																																																											
	総死亡	4 (1.0)	5 (0.6)	0	0																																																																											
	すべての有害事象	360 (86.1)	768 (89.7)	57 (89.1)	98 (95.1)																																																																											
	治験薬と関連のある有害事象	203 (48.6)	473 (55.3)	36 (56.3)	61 (59.2)																																																																											
	有害事象による中止	18 (4.3)	43 (5.0)	2 (3.1)	9 (8.7)																																																																											
	すべての重篤な有害事象	51 (12.2)	100 (11.7)	8 (12.5)	23 (22.3)																																																																											
	治験薬と関連のある重篤な有害事象	10 (2.4)	18 (2.1)	3 (4.7)	5 (4.9)																																																																											
	重篤な有害事象による中止	5 (1.2)	18 (2.1)	2 (3.1)	5 (4.9)																																																																											
重篤な感染症	7 (1.7)	22 (2.6)	1 (1.6)	6 (5.8)																																																																												
すべての新生物	16 (3.8)	27 (3.2)	1 (1.6)	7 (6.8)																																																																												
評価項目	アバタセプト + 非生物学的製剤 (n=845*)	アバタセプト + 生物学的製剤 (n=103)	プラセボ + 非生物学的製剤 (n=413*)	プラセボ + 生物学的製剤 (n=64)																																																																												
患者疼痛評価 (VAS)	37	34	18	24																																																																												
身体機能 (HAQ改善)	30	22	9	15																																																																												
患者全般評価 (VAS)	41	36	20	28																																																																												
医師全般評価 (VAS)	56	45	37	30																																																																												

④ IM101-043 (第Ⅲ相、ATTEST) ⁹⁾

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に対し、MTX 併用下でのアバタセプトとインフリキシマブの有効性及び安全性をプラセボと比較検討する。

本治験は国際共同治験であり、米国 (プエルトリコを含む)、ポーランド、スペイン、スウェーデン、ロシア、デンマーク、スイス、カナダ、オーストラリア、メキシコ、アルゼンチン、ブラジル、ペルー、南アフリカの医療機関 86 施設で実施された。

試験デザイン	プラセボ対照無作為化二重盲検第Ⅲ相試験			
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 の診断がなされている患者 (3) 本登録時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: 1mg/dL 以上 (4) 以下の要件を満たす、一定の薬物療法が行われている患者 1) 無作為時まで 15mg/週以上の MTX が 3 ヶ月以上投与され、少なくとも 28 日以上用量が安定している 2) 無作為時まで MTX を除くすべての DMARDs の投与が 28 日以上前に中止している 3) 経口副腎皮質ステロイド薬は、無作為化前 28 日のうち 25 日間以上プレドニゾン換算で 10mg/日以下で、用法・用量が一定である 4) NSAID は用法・用量が一定である			
主な除外基準	アバタセプト又は抗 TNF 製剤の治療歴のある患者			
試験方法	被験者を 3 群に分け、アバタセプト、インフリキシマブ又はプラセボを投与した。アバタセプト群にはアバタセプト (10mg/kg 体重別固定用量) を 1、15、29 日目及び以後 28 日ごとに 337 日目まで、計 14 回点滴静脈内投与した。インフリキシマブ群には、インフリキシマブ (3mg/kg) を 1、15、43、85 日目及び以後 56 日ごとに点滴静脈内投与した。プラセボ-アバタセプト群 (以下、プラセボ群) の被験者には、197 日目まではプラセボを、198 日目からはアバタセプト (10mg/kg 体重別固定用量) を投与した。			
主要評価項目	6 ヶ月後の DAS28 (ESR) の低下 (アバタセプト vs プラセボ)			
副次評価項目	6 ヶ月後の DAS28 (ESR) の低下 (インフリキシマブ vs プラセボ) 等			
結果	有効性 6 ヶ月後の DAS28 (ESR)			
		プラセボ群 (n=110)	アバタセプト群 (n=156)	インフリキシマブ群 (n=165)
	投与開始前の平均値 (SD)	6.8 (1.0)	6.9 (1.0)	6.8 (0.9)
	投与開始前からの変化量の調整済み平均値	-1.48	-2.53	-2.25
P 値 ^a (プラセボ群との比較)	N/A	<0.001	<0.001	
a ANCOVA N/A: 該当なし				

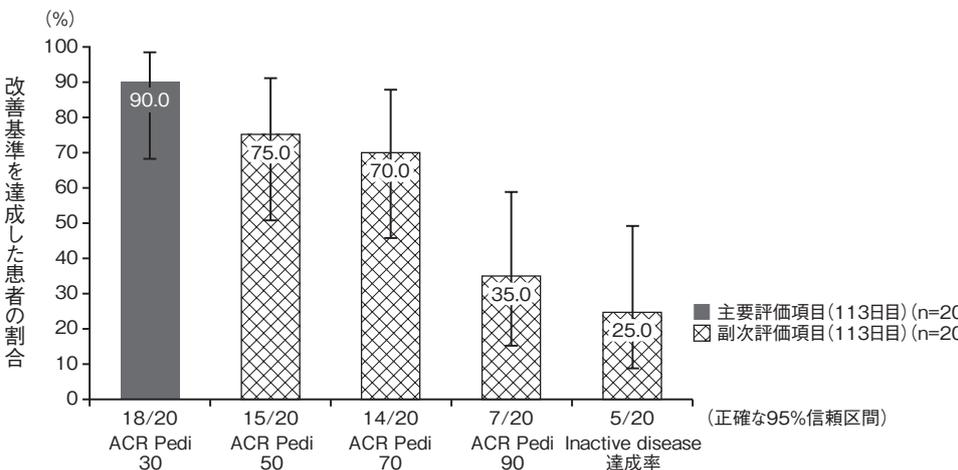
結果	197日までの安全性			
		プラセボ群 (n=156)	アバタセプト群 (n=156)	インフリキシマブ群 (n=165)
	総死亡	0	1 (0.6)	1 (0.6)
	すべての重篤な有害事象	13 (11.8)	8 (5.1)	19 (11.5)
	治験薬と関連のある重篤な有害事象	3 (2.7)	3 (1.9)	8 (4.8)
	重篤な有害事象による中止	0	2 (1.3)	4 (2.4)
	すべての有害事象	92 (83.6)	129 (82.7)	140 (84.8)
	治験薬と関連のある有害事象	46 (41.8)	64 (41.0)	74 (44.8)
	有害事象による中止	1 (0.9)	3 (1.9)	8 (4.8)
	重篤な感染症	3 (2.7)	2 (1.3)	7 (4.2)
自己免疫症状と障害	1 (0.9)	1 (0.6)	1 (0.6)	
悪性新生物	1 (0.9)	1 (0.6)	2 (1.2)	

[多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎]

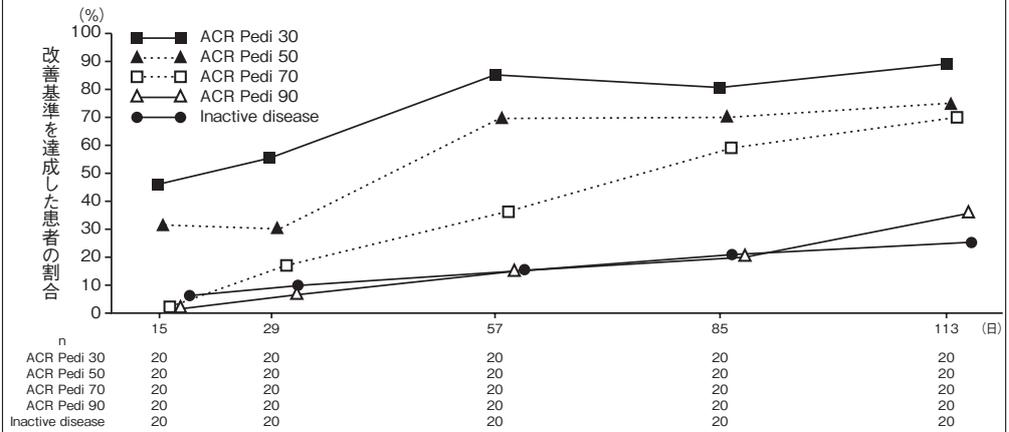
<国内臨床試験> IM101-365 (第Ⅲ相)^{10)、11)}

目的：多関節に活動性を有する日本人若年性特発性関節炎 (pJIA) 患者における本剤の有効性と安全性を検討する。

試験デザイン	多施設共同非盲検第Ⅲ相試験
対象	少なくとも1剤の生物学的製剤又はMTXに対して効果不十分又は不耐容のpJIA患者
主な選択基準	(1) 過去に少なくとも1剤の生物学的製剤又はMTXに対して効果不十分又は不耐容であったと判断された患者 (2) ILAR基準により、少関節炎、リウマトイド因子陽性多関節炎、リウマトイド因子陰性多関節炎又は多関節に活動性を有する全身型と診断された患者 (3) 登録時点で4歳以上17歳以下の男女 (4) 過去に活動性関節が少なくとも5関節あり、以下に定義する疾患活動性を有する患者 1) スクリーニング及び1日目(0週)時点で、活動性関節が2関節以上 2) スクリーニング及び1日目(0週)時点で、可動域制限を有する関節が2関節以上
主な除外基準	(1) 登録前6ヵ月以内に次のいずれかの症状を有する全身型JIAの患者: JIAによる間欠熱、リウマトイド疹、肝腫大、脾腫大、胸膜炎、心膜炎又はマクロファージ活性化症候群 (2) JIA以外のリウマチ性疾患又は感染性・炎症性・免疫性疾患(例:炎症性腸疾患、乾癬性関節炎、脊椎関節症、低ガンマグロブリン血症、全身性エリテマトーデスなど)を有する患者
試験方法	試験前期は16週間とし、MTXとの併用又は単独でアバタセプトを投与した。MTXを併用する場合、試験前期期間中は一定の用法・用量で投与することとした。試験前期完了後、被験者は長期継続投与期へ移行し、アバタセプトがpJIAを適応として承認されるまで又は治験依頼者が試験を中止するまで本剤投与を継続可能とした。 長期継続投与期を終了した被験者は、治験薬の最終投与28、84及び168日後に追跡調査を実施することとした。市販のアバタセプトの投与を開始した場合は、追跡期間に入ることは認めなかった。また、試験を早期に中止した被験者は、治験薬の最終投与28、84及び168日後に追跡調査を実施することとした。 アバタセプトの用量は10mg/kg(ただし、体重75kg以上100kg以下では750mg、100kg超では1gの固定用量)とし、1日(0週)、15日(2週)、29日(4週)、以降28日(4週間)間隔で投与した。  図 試験デザイン ※ 試験前期完了後、患者は長期継続投与期へ移行し、アバタセプトがJIAを適応として承認されるまで又は治験依頼者が試験を中止するまで、アバタセプト投与を継続可能とした。長期継続投与期を終了した患者は、治験薬の最終投与28、84及び168日後に追跡調査を実施した。
主要評価項目	試験前期16週(113日目)におけるACR Pediatric(Pedi) 30改善率-CRP
副次評価項目	試験前期16週(113日目)におけるACR Pedi 50、70及び90改善率-CRP、小児の健康評価に関する質問票による機能障害指数(CHAQ-DI)、薬物動態、安全性及び忍容性、免疫原性

事前に計画されていたその他の評価項目	累積投与期間のJIA-ACR 30、50、70及び90改善率、累積投与期間のInactive disease達成率等																		
結果	<p>有効性</p> <p>主要評価項目である試験前期16週(113日目)のACR Pedi 30改善率-CRPは、90% (18/20例)であった。副次評価項目である試験前期16週(113日目)のACR Pedi 50、70及び90改善率-CRPはそれぞれ75.0% (15/20例)、70.0% (14/20例)及び35.0% (7/20例)であった。また、試験前期16週(113日目)のInactive disease達成率-CRPは25.0% (5/20例)であった。また、CHAQ-DIIは12週後に改善した。</p>  <table border="1" data-bbox="414 470 1372 940"> <thead> <tr> <th>項目</th> <th>改善率 (%)</th> <th>例数 (n/N)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ACR Pedi 30 (主要評価項目)</td> <td>90.0</td> <td>18/20</td> </tr> <tr> <td>ACR Pedi 50 (副次評価項目)</td> <td>75.0</td> <td>15/20</td> </tr> <tr> <td>ACR Pedi 70 (副次評価項目)</td> <td>70.0</td> <td>14/20</td> </tr> <tr> <td>ACR Pedi 90 (副次評価項目)</td> <td>35.0</td> <td>7/20</td> </tr> <tr> <td>Inactive disease 達成率 (副次評価項目)</td> <td>25.0</td> <td>5/20</td> </tr> </tbody> </table> <p>図 ACR Pedi 改善率 -CRP、Inactive disease 達成率 -CRP</p> <p>試験前期16週(113日目)における患者背景ごとのACR Pedi 30改善率-CRPは、年齢12歳以上の患者で88.9% (8/9例)、12歳未満の患者で90.9% (10/11例)であった。性別では男性5/5例、女性86.7% (13/15例)、体重別では20kg以下の患者で4/4例、20kg超、35kg以下の患者で3/5例、35kg超、48kg以下の患者で7/7例、48kg超の患者で4/4例で、JIA病型分類別では少関節炎進展型の患者で2/2例、RF陽性多関節炎の患者で90% (9/10例)、RF陰性多関節炎の患者で7/8例であった。また、MTX併用の患者で94% (15/16例)、MTX非併用の患者で3/4例で、生物学的製剤による前治療歴のある患者で3/4例、生物学的製剤による前治療歴のない患者で94% (15/16例)であった。</p>	項目	改善率 (%)	例数 (n/N)	ACR Pedi 30 (主要評価項目)	90.0	18/20	ACR Pedi 50 (副次評価項目)	75.0	15/20	ACR Pedi 70 (副次評価項目)	70.0	14/20	ACR Pedi 90 (副次評価項目)	35.0	7/20	Inactive disease 達成率 (副次評価項目)	25.0	5/20
項目	改善率 (%)	例数 (n/N)																	
ACR Pedi 30 (主要評価項目)	90.0	18/20																	
ACR Pedi 50 (副次評価項目)	75.0	15/20																	
ACR Pedi 70 (副次評価項目)	70.0	14/20																	
ACR Pedi 90 (副次評価項目)	35.0	7/20																	
Inactive disease 達成率 (副次評価項目)	25.0	5/20																	

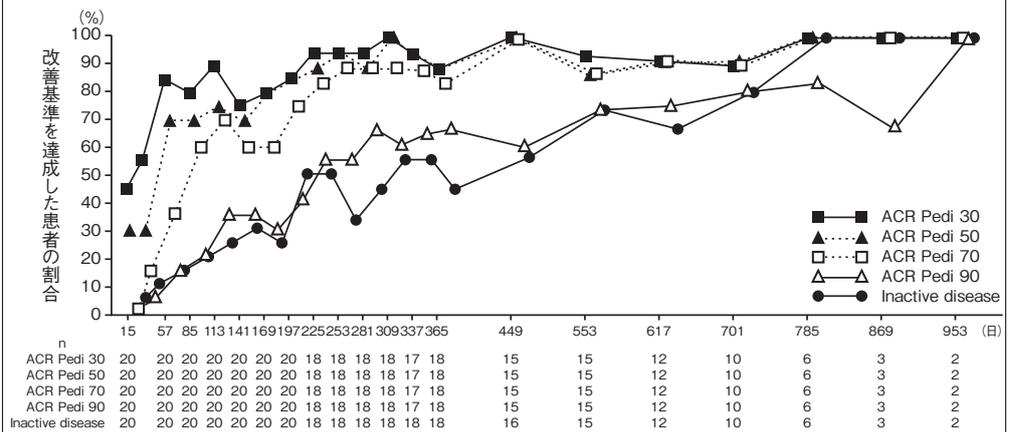
15日目から57日目にかけて、ACR Pedi 30, 50改善率-CRPは経時的に上昇し、その後 113日目まで緩やかに上昇した。また、ACR Pedi 70, 90改善率並びにInactive disease達成率は113日目まで経時的に上昇し、さらに長期継続投与期移行後も上昇傾向が認められた。



早期に試験を中止した患者は、中止後16 週までのすべての来院時点の欠測データをノンレスポンドー (ACR Pedi 改善未達成及びInactive disease 未達成)として扱った(Non-Responder Imputation)

結果

図 ACR Pedi 改善率-CRP 及び Inactive disease 達成率-CRP の推移 (試験前期)



(as observed:アバタセプトを投与され長期継続投与期に移行し、評価時のデータを有する患者全例)

図 ACR Pedi 改善率-CRP 及び Inactive disease 達成率-CRP の推移

結果	安全性 有害事象の発現例数(%)		
		試験前期 (n=20)	累積投与期間 (n=20)
	死亡 ^a	0	0
	重篤な有害事象 ^b	2 (10)	4 (20)
	治験薬と関連のある重篤な有害事象	1 (5)	1 (5)
	投与中止に至った有害事象	0	0
	有害事象	20 (100)	20 (100)
	治験薬と関連のある有害事象	5 (25)	6 (30)
	特に注目した有害事象		
	感染症	16 (80)	20 (100)
	悪性腫瘍	0	0
	自己免疫疾患 ^c	1 (5.0)	0
	輸注反応		
	治験薬投与開始後1時間以内に発現した有害事象	0	1 (5)
	治験薬投与開始後24時間以内に発現した有害事象	2 (10)	5 (25)
その他の24時間以内の有害事象	4 (20)	12 (60)	

試験前期には、試験前期の最終投与又は累積投与期間開始56日後までの有害事象が含まれる。
累積投与期間は、試験前期終了後の最初の投与から累積投与期間の最終投与56日後までの有害事象が含まれる。

a それぞれの期間及び最終投与から56日を超えて発生した死亡が含まれる。
b 重篤な有害事象には待機的手術のための入院が含まれる。
c 新規発症ではなく基礎疾患 (JIA) の悪化が含まれる。

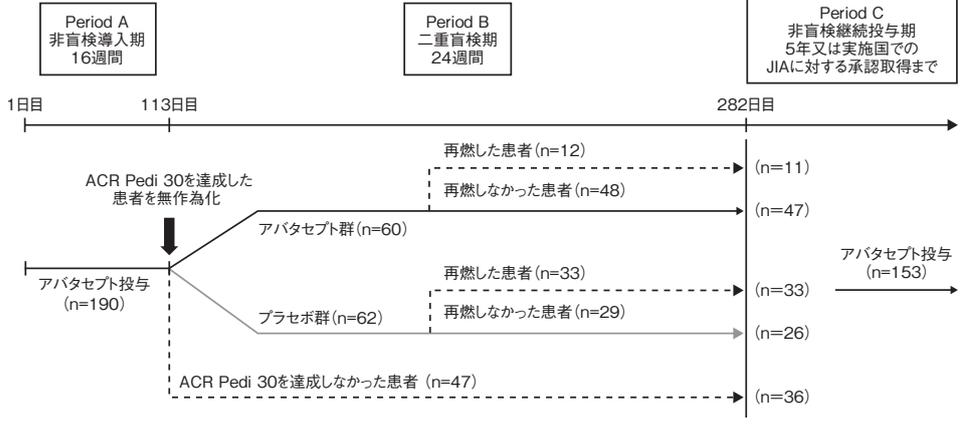
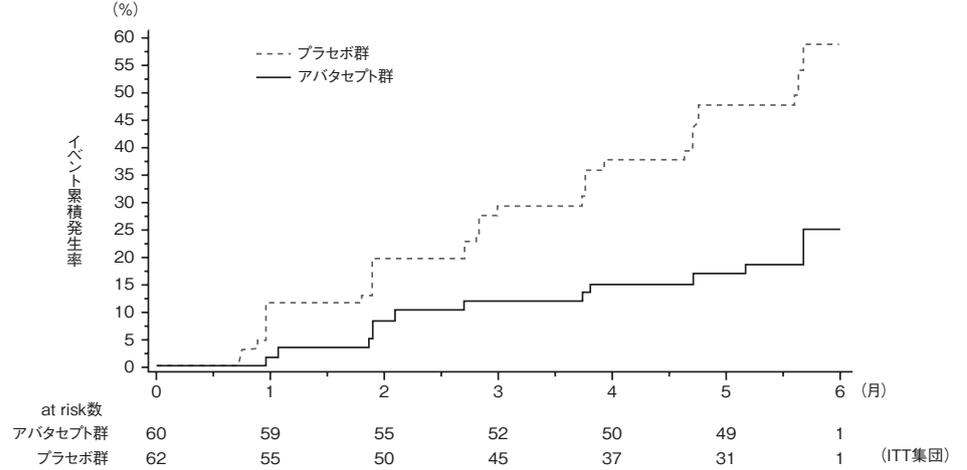
< 海外臨床試験 >

IM101-033 (第Ⅲ相、AWAKEN)^{12)、13)}

目的：多関節に活動性を有する若年性関節リウマチ (JRA) 又は若年性特発性関節炎 (pJIA) 患者における本剤の安全性及び有効性を評価する。

本試験は国際共同治験であり、米国、オーストリア、ブラジル、フランス、ドイツ、イタリア、メキシコ、ペルー、ポルトガル、スペイン、スイスの医療機関で、Period A 及びPeriod Bでは45 施設、Period Cでは47 施設で実施された。

試験デザイン	国際多施設共同第Ⅲ相無作為化治療中止試験
対象	1剤以上のDMARDで効果不十分又は不耐容の多関節に活動性を有するJRA又はpJIA患者
主な選択基準	(1) 年齢6～17歳の男女 (2) 以下のいずれかに基づきJRA又はpJIAと診断された患者 1) JRA:ACR基準で、少関節型、多関節型又は全身型として発症し、多関節に活動性を有するJRA 2) pJIA:国際リウマチ学会 (ILAR) 基準で、少関節炎進展型、リウマトイド因子 (RF) 陽性多関節炎、RF陰性多関節炎又は全身型として発症し、多関節に活動性を有するJIA (3) 過去に活動性関節が少なくとも5関節あり、以下の両方を満たす疾患活動性を有する患者 1) 活動性関節が2関節以上 (活動性関節とは、腫脹を伴っているか、又は腫脹を伴わない場合には圧痛、疼痛若しくはその両方を伴う可動域制限を有する関節とした。) 2) 可動域制限を有する関節が2関節以上 同一の関節が、活動性関節及び可動域制限を有する関節として、それぞれの基準を満たす場合がある。 (4) 1剤以上のDMARDで効果不十分又は不耐容であった患者

主な除外基準	登録前6ヵ月以内に次のいずれかの症状を有する全身型JRA/JIAの患者;JRA/JIAによる間欠熱、リウマトイド疹、肝脾腫大、胸膜炎、心膜炎又はマクロファージ活性化症候群、妊婦又は授乳婦																								
試験方法	<p>アバタセプトを1、15、29日及びそれ以降は4週ごとに16週間投与した(非盲検導入期:Period A)。113日(16週)目にACR Pedi 30を達成した患者をアバタセプト群とプラセボ群に無作為化し、二重盲検下で24週間又は再燃が確認されるまで投与した(二重盲検期:Period B)。113日目にACR Pedi 30を達成しなかった患者、Period Bを終了(完了又は再燃のため中止)した患者は、5年又は実施国でのJIAに対する承認取得まで非盲検下で投与可能とした(非盲検継続投与期:Period C)。(アバタセプトの投与量は、体重100kg以下の場合は10mg/kg、体重100kg超の場合は1gとした。)</p>  <p style="text-align: center;">図 試験デザイン</p>																								
主要評価項目	Period Bでの再燃までの期間																								
副次評価項目	Period Bでの再燃率、JIAコアセットの各コンポーネントのベースラインからの変化、安全性と忍容性																								
事前に計画されていたその他の評価項目	観察期間を通じてACR Pedi30、50、70及び90%改善率等																								
結果	<p>有効性 Period AでACR Pedi 30改善率を達成した65%(123/190例)を対象としたPeriod Bでの再燃までの期間の分布をKaplan-Meier曲線を用いて示した。再燃までの期間について、アバタセプト群とプラセボ群の間に有意差が認められた(ログランク検定、$p=0.0002$)。プラセボ群に対する本剤群のハザード比(95%CI)は0.31(0.16、0.59)であった。</p>  <table border="1" data-bbox="435 1758 1402 1825"> <thead> <tr> <th>at risk数</th> <th>0</th> <th>1</th> <th>2</th> <th>3</th> <th>4</th> <th>5</th> <th>6 (月)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>アバタセプト群</td> <td>60</td> <td>59</td> <td>55</td> <td>52</td> <td>50</td> <td>49</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>プラセボ群</td> <td>62</td> <td>55</td> <td>50</td> <td>45</td> <td>37</td> <td>31</td> <td>1 (ITT集団)</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;">図 再燃までの期間-ESRのカプランマイヤー曲線</p>	at risk数	0	1	2	3	4	5	6 (月)	アバタセプト群	60	59	55	52	50	49	1	プラセボ群	62	55	50	45	37	31	1 (ITT集団)
at risk数	0	1	2	3	4	5	6 (月)																		
アバタセプト群	60	59	55	52	50	49	1																		
プラセボ群	62	55	50	45	37	31	1 (ITT集団)																		

結果

Period Bでの再燃率-ESRは、アバタセプト群20.0% (12/60例)、プラセボ群53.2% (33/62例)であり、プラセボ群に比べ有意に低い再燃率であった[群間差:-33.2% (95%CI:-52.0,-14.5)、 χ^2 検定 (連続修正あり): $P<0.001$]。また、Period Bにおける再燃率-CRPは、アバタセプト群21.7% (13/60例)、プラセボ群50.0% (31/62例)であり、再燃率-ESRと同程度であった。

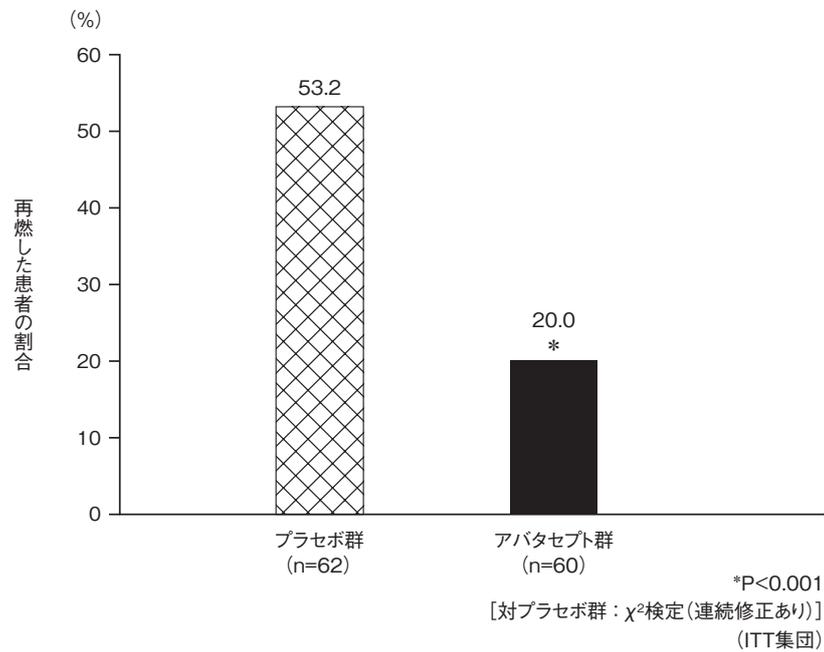


図 再燃率-ESR

113日目 (Period A終了時)におけるJIAコアセットの各コンポーネントの変化率 (中央値)は、活動性関節数67.3%、可動域制限を有する関節数40.0%、医師によるVASの疾患活動性に関する総合評価67.3%、家族又は実施可能な患者によるVASの患者の全身状態の総合評価42.9%、小児の健康評価に関する質問票 (CHAQ-DI) 26.1%、ESR16.3%及びCRP19.1%であった。

初回の評価時点である15日目には一定割合の患者がACR Pedi 30及び50改善率を達成し、ACR Pedi 30及び50改善率は57日目にかけて経時的に上昇した。その後113日まで緩やかに上昇した。ACR Pedi 70及び90改善率は113日目まで経時的に上昇した。

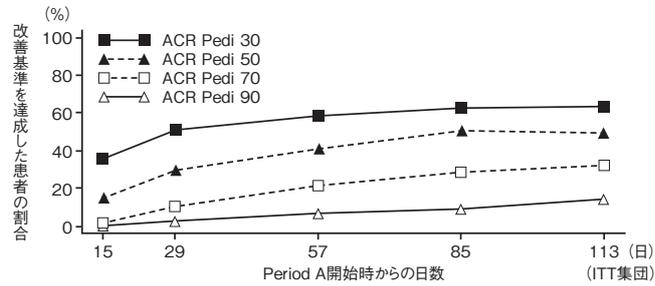


図 Period AにおけるACR Pedi改善率-CRPの推移

結果

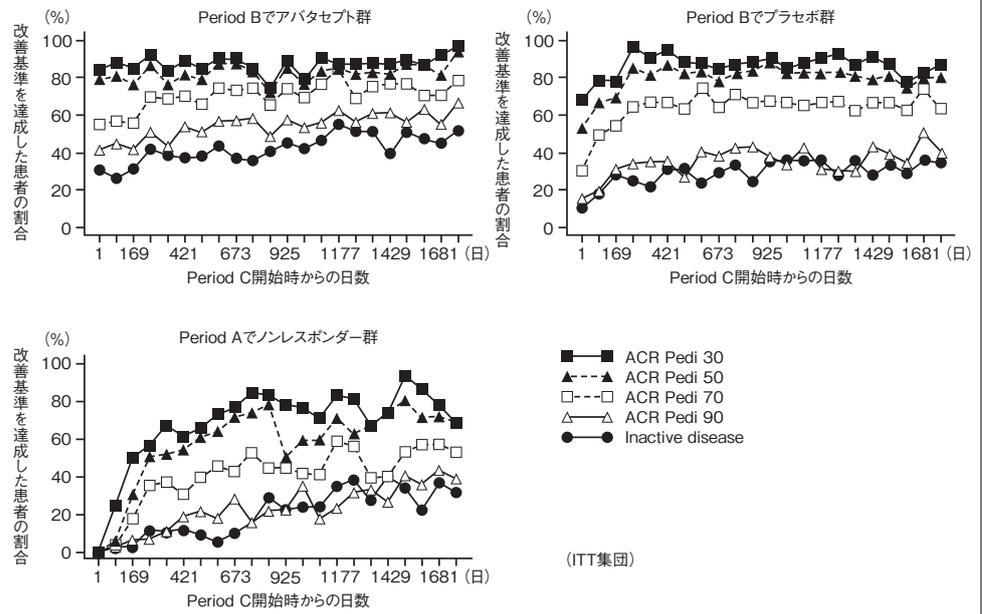


図 Period CにおけるACR Pedi改善率-ESR及びInactive disease達成率-ESRの推移

	安全性 有害事象の概要				
	Period A アバタセプト群 (n=190)	Period B アバタセプト群 (n=60) プラセボ群 (n=62)		Period C アバタセプト群 (n=153)	累積投与 期間*1 (n=190)
	発現例数 (%)				発現数 (100人・年当 たりの発現 率*2%)
死亡	0	0	0	1 (0.7)	NA
すべての重篤な有害事象	6 (3.2)	0	2 (3.2)	30 (19.6)	35 (5.62)
投与中止に至った有害事象	1 (0.5)	0	0	6 (3.9)	NA
特に注目した有害事象*3					
感染症*4	68 (35.8)	27 (45.0)	27 (43.5)	120 (78.4)	147 (83.80)
悪性腫瘍*5	3 (1.6)	0	1 (1.6)	0	1 (0.14)
自己免疫疾患	2 (1.1)	0	0	7 (4.6)	8 (1.18)
治験薬投与開始後1時間 以内に発現した有害事象	8 (4.2)	1 (1.7)	2 (3.2)	6 (3.9)	15 (2.29)
治験薬投与開始後24時間 以内に発現した有害事象	30 (15.8)	2 (3.3)	2 (3.2)	22 (14.4)	45 (8.01)
すべての有害事象	133 (70.0)	37 (61.7)	34 (54.8)	140 (91.5)	173 (209.11)
有害事象のグレード					
軽症	75 (39.5)	18 (30.0)	21 (33.9)	43 (28.1)	NA
中等症	46 (24.2)	19 (31.7)	8 (12.9)	61 (39.9)	NA
重症	10 (5.3)	0	4 (6.5)	32 (20.9)	NA
非常に重症	2 (1.1)	0	1 (1.6)	4 (2.6)	NA
NA:該当なし					
*1 Period A、B及びCのアバタセプト投与期間(Period Bでプラセボ群に割り付けられた患者のPeriod Aの最終投与後56日目を超えてPeriod Cの初回投与までの期間に発現した事象及び当該期間でのプラセボへの曝露のデータを除く)					
*2 100人・年当たりの発現率は、発現数×100/[(全症例のアバタセプト曝露日数/有害事象が確認されるまでの累積アバタセプト曝露日数)/365.25]で求められる。					
*3 アバタセプトについて知られている免疫抑制作用と作用機序に基づき選択した有害事象を「特に注目した有害事象」とし、感染症、悪性腫瘍、自己免疫疾患及びInfusional AEの項目ごとに評価した。					
*4 MedDRAの器官別大分類の「感染症および寄生虫症」に該当する用語を用いて集計した有害事象と定義した。					
*5 Period A及びBでは、器官別大分類の「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)」に該当する用語を悪性腫瘍として集計し、Period C及び累積投与期間では、MedDRA標準検索式を用いて集計した。					

注) 本剤で承認された用法及び用量では、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎では1回10mg/kg(体重)を点滴静注する。初回投与後、2週、4週に投与し、以後4週間の間隔で投与を行うこと。ただし、体重75kg以上100kg以下の場合は1回750mg、体重100kgを超える場合は1回1gを点滴静注すること。(「V-3. 用法及び用量」の項参照)

2) 安全性試験

[関節リウマチ]

<国内臨床試験>

第Ⅲ相：IM101-129¹⁴⁾

目的：国内第Ⅰ相試験及び第Ⅱ相試験に参加した被験者、並びに疾患修飾性抗リウマチ薬(DMARD)に効果不十分な関節リウマチ患者を対象としたアバタセプト長期投与時の安全性を検討する。

試験デザイン	多施設共同非盲検長期継続投与試験
対象	第Ⅰ相臨床試験に参加した被験者、第Ⅱ相臨床試験を完了した被験者、MTXが安全性上の理由により投与できず、MTX以外のDMARD又は生物学的製剤に対して効果不十分なRA患者(新規組入れ例)

主な選択基準	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により機能分類基準（1991年改訂基準）がClass 1、2又は3で、登録時に以下のいずれかに該当する20歳以上の男女。また、3つのコホート別に以下の基準を設けた。 <ul style="list-style-type: none"> ・第I相試験参加例：第I相試験IM101-034に参加し、アバタセプトの投与を受けたもの（安全性の理由から治験中止したものを除く） ・第II相試験参加例：第II相試験IM101-071の試験期間（169日間）を最後まで終了したもので、第II相試験の終了後から本試験への登録までに生物学的製剤の投与を受けていないもの ・新規組入れ例：MTXが安全性上の理由により投与できず、MTX以外のDMARD又は生物学的製剤に対して効果不十分のRA患者で、かつ、登録時に腫脹関節数6関節以上（66関節中）、疼痛関節数8関節以上（68関節中）のもの 																																
主な除外基準	(1) レフルノミド、ミコフェノール酸モフェチル、シクロスポリン及びタクロリムスなどのカルシニューリン阻害薬、ペニシラミン、シクロホスファミド、免疫吸着カラムを使用している患者 (2) 第I相試験参加例、新規組入れ例は下記項目も含む。 1) 5年以内に癌の既往歴がある患者 2) HIV感染症、B型肝炎又はC型肝炎の感染が確認された患者 3) 3年以内に治療を要する活動性結核に罹患した患者。3年より以前に活動性結核に罹患し完治が確認されていない患者。潜在結核に対して適切な治療が行われていない患者																																
試験方法	被験者は0、2、4週目、以降は4週間ごとにアバタセプト10mg/kgに相当する体重別固定用量の投与を行った。併用薬に関して、新規組入れ例ではDMARDの併用を12週目まで禁止した。一方、第I相試験参加例及び第II相試験参加例では、試験参加時からDMARD（MTXは8mg/週以下）の使用を可能とした。また、副腎皮質ステロイド薬（プレドニゾロン換算で10mg/日以下）及びNSAIDはすべてのコホートで使用を可能とした。																																
主要評価項目	アバタセプト長期投与時の安全性																																
副次評価項目	長期投与時の有効性（ACR改善率、DAS28等）、免疫原性																																
結果	安全性 コホート別の有害事象発現例数（%）																																
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>第I相試験参加例 (n=13)</th> <th>第II相試験参加例 (n=178)</th> <th>新規組入れ例 (n=26)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>死亡</td> <td>0</td> <td>1 (0.6)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>重篤な有害事象</td> <td>4 (30.8)</td> <td>50 (28.1)</td> <td>13 (50.0)</td> </tr> <tr> <td>治験薬と関連のある重篤な有害事象</td> <td>2 (15.4)</td> <td>26 (14.6)</td> <td>8 (30.8)</td> </tr> <tr> <td>有害事象</td> <td>13 (100.0)</td> <td>176 (98.9)</td> <td>24 (92.3)</td> </tr> <tr> <td>治験薬と関連のある有害事象</td> <td>13 (100.0)</td> <td>165 (92.7)</td> <td>24 (92.3)</td> </tr> <tr> <td>臨床検査値異常</td> <td>7 (53.8)</td> <td>125 (70.2)</td> <td>19 (73.1)</td> </tr> <tr> <td>治験薬と関連のある臨床検査値異常</td> <td>6 (46.2)</td> <td>102 (57.3)</td> <td>13 (50.0)</td> </tr> </tbody> </table>		第I相試験参加例 (n=13)	第II相試験参加例 (n=178)	新規組入れ例 (n=26)	死亡	0	1 (0.6)	0	重篤な有害事象	4 (30.8)	50 (28.1)	13 (50.0)	治験薬と関連のある重篤な有害事象	2 (15.4)	26 (14.6)	8 (30.8)	有害事象	13 (100.0)	176 (98.9)	24 (92.3)	治験薬と関連のある有害事象	13 (100.0)	165 (92.7)	24 (92.3)	臨床検査値異常	7 (53.8)	125 (70.2)	19 (73.1)	治験薬と関連のある臨床検査値異常	6 (46.2)	102 (57.3)	13 (50.0)
		第I相試験参加例 (n=13)	第II相試験参加例 (n=178)	新規組入れ例 (n=26)																													
	死亡	0	1 (0.6)	0																													
	重篤な有害事象	4 (30.8)	50 (28.1)	13 (50.0)																													
	治験薬と関連のある重篤な有害事象	2 (15.4)	26 (14.6)	8 (30.8)																													
	有害事象	13 (100.0)	176 (98.9)	24 (92.3)																													
	治験薬と関連のある有害事象	13 (100.0)	165 (92.7)	24 (92.3)																													
	臨床検査値異常	7 (53.8)	125 (70.2)	19 (73.1)																													
	治験薬と関連のある臨床検査値異常	6 (46.2)	102 (57.3)	13 (50.0)																													
解析対象：治験薬を投与されたすべての被験者																																	
有効性 コホート全体の合計（以下、コホート全体）でのACR20%、ACR50%及びACR70%改善率は、24週目では61.8%（134/217例）、27.6%（60/217例）及び11.5%（25/217例）、48週目では62.7%（136/217例）、37.8%（82/217例）、15.2%（33/217例）、96週目では61.3%（133/217例）、35.0%（76/217例）、16.6%（36/217例）、144週目では63.6%（138/217例）、41.5%（90/217例）、18.0%（39/217例）、192週目では63.1%（137/217例）、44.2%（96/217例）、21.2%（46/217例）を示した。ACR改善率は24週目まで経時的に上昇し、48週目まで維持された。DAS28はすべてのコホートで経時的に低下（改善）し、DAS28「寛解」を達成した被験者の割合は48週目では40.1%（87/217例）を示した。その他の評価項目についても同様に、コホートに関わらずHAQ、SF-36、CRP、RFの改善が認められた。																																	
免疫原性 217例について免疫原性を評価した。本剤に対する抗体陽性率は19.4%（42/217例）であり、陽性を示したもののうち5例が中和活性を示した。なお、アバタセプトの投与を受け、治験内又は治験間で投与を中断した移行期間中に陽性を示した17例が投与再開以降、投与期間中は陰性であった。																																	

< 海外臨床試験 >

①長期継続投与試験：IM101-102LT（AIM 長期継続投与成績 5 年）¹⁵⁾

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する IM101-102（AIM 試験）の 12 ヶ月間の二重盲検試験期間を完了した患者において、引き続きアバタセプトの安全性及び長期投与時の忍容性を評価する。

本試験は国際共同試験であり、米国、ベルギー、フランス、ドイツ、イタリア、ポーランド、ポルトガル、ロシア、スペイン、スウェーデン、スイス、イギリス、カナダ、オーストラリア、アルゼンチン、ブラジル、メキシコ、ペルー、南アフリカ、台湾、トルコの医療機関 111 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	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する 12 ヶ月間の二重盲検試験 [IM101-102（AIM）] を完了した患者																																															
主な選択基準	IM101-102（AIM）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、IM101-102（AIM）の除外基準に適合																																															
試験方法	すべての被験者（二重盲検期間中のアバタセプト群及びプラセボ群）にアバタセプト 10mg/kg に相当する体重別固定用量、MTX 併用下で 28 日ごとに点滴静脈内投与した。																																															
主要評価項目	長期投与時の安全性と忍容性																																															
副次評価項目	長期継続投与による有効性（ACR 改善率）等																																															
結果	<p>安全性</p> <p>有害事象及び効果の欠如による投与中止率はそれぞれ 9.8%、5.8%であった。100 人・年当たりの有害事象発現頻度は下表のとおりであった。</p> <p>100 人・年当たりの有害事象発現頻度</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>二重盲検期間 (n=433)</th> <th>累積期間 (n=594)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>すべての有害事象</td> <td>303.4</td> <td>242.32</td> </tr> <tr> <td>重篤な有害事象</td> <td>17.7</td> <td>13.87</td> </tr> <tr> <td>感染症</td> <td>90.5</td> <td>67.14</td> </tr> <tr> <td>重篤な感染症</td> <td>4.2</td> <td>2.84</td> </tr> <tr> <td>悪性腫瘍</td> <td>1.7</td> <td>1.45</td> </tr> <tr> <td>自己免疫疾患</td> <td>2.5</td> <td>0.99</td> </tr> </tbody> </table>		二重盲検期間 (n=433)	累積期間 (n=594)	すべての有害事象	303.4	242.32	重篤な有害事象	17.7	13.87	感染症	90.5	67.14	重篤な感染症	4.2	2.84	悪性腫瘍	1.7	1.45	自己免疫疾患	2.5	0.99																										
		二重盲検期間 (n=433)	累積期間 (n=594)																																													
すべての有害事象	303.4	242.32																																														
重篤な有害事象	17.7	13.87																																														
感染症	90.5	67.14																																														
重篤な感染症	4.2	2.84																																														
悪性腫瘍	1.7	1.45																																														
自己免疫疾患	2.5	0.99																																														
<p>有効性</p> <p>長期継続投与試験では、二重盲検期間においてアバタセプトを投与された 433 例のうち 378 例が投与を継続した。5 年投与時における継続率は 70.4%（266/378 例）であった。二重盲検期間中にアバタセプトを投与されていた患者群における ACR 改善率は 5 年投与においても維持されていた（図）。</p> <table border="1"> <caption>図 5 年間の ACR20%、50%、70% 改善に到達した患者の割合</caption> <thead> <tr> <th>年</th> <th>ACR20 (%)</th> <th>ACR50 (%)</th> <th>ACR70 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0.0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>0.5</td> <td>74.3</td> <td>46.4</td> <td>23.1</td> </tr> <tr> <td>1.0</td> <td>82.3 (78.4, 86.2)</td> <td>54.3 (49.2, 59.4)</td> <td>32.4 (27.6, 37.1)</td> </tr> <tr> <td>1.5</td> <td>85.2</td> <td>62.1</td> <td>36.5</td> </tr> <tr> <td>2.0</td> <td>86.2</td> <td>61.4</td> <td>37.1</td> </tr> <tr> <td>2.5</td> <td>83.1</td> <td>59.8</td> <td>35.2</td> </tr> <tr> <td>3.0</td> <td>84.5</td> <td>62.3</td> <td>36.8</td> </tr> <tr> <td>3.5</td> <td>85.1</td> <td>60.5</td> <td>35.9</td> </tr> <tr> <td>4.0</td> <td>86.1</td> <td>65.2</td> <td>40.1</td> </tr> <tr> <td>4.5</td> <td>84.8</td> <td>66.9</td> <td>39.8</td> </tr> <tr> <td>5.0</td> <td>83.6 (79.1, 88.0)</td> <td>61.1 (55.3, 66.9)</td> <td>39.6 (33.8, 45.5)</td> </tr> </tbody> </table>	年	ACR20 (%)	ACR50 (%)	ACR70 (%)	0.0	0	0	0	0.5	74.3	46.4	23.1	1.0	82.3 (78.4, 86.2)	54.3 (49.2, 59.4)	32.4 (27.6, 37.1)	1.5	85.2	62.1	36.5	2.0	86.2	61.4	37.1	2.5	83.1	59.8	35.2	3.0	84.5	62.3	36.8	3.5	85.1	60.5	35.9	4.0	86.1	65.2	40.1	4.5	84.8	66.9	39.8	5.0	83.6 (79.1, 88.0)	61.1 (55.3, 66.9)	39.6 (33.8, 45.5)
年	ACR20 (%)	ACR50 (%)	ACR70 (%)																																													
0.0	0	0	0																																													
0.5	74.3	46.4	23.1																																													
1.0	82.3 (78.4, 86.2)	54.3 (49.2, 59.4)	32.4 (27.6, 37.1)																																													
1.5	85.2	62.1	36.5																																													
2.0	86.2	61.4	37.1																																													
2.5	83.1	59.8	35.2																																													
3.0	84.5	62.3	36.8																																													
3.5	85.1	60.5	35.9																																													
4.0	86.1	65.2	40.1																																													
4.5	84.8	66.9	39.8																																													
5.0	83.6 (79.1, 88.0)	61.1 (55.3, 66.9)	39.6 (33.8, 45.5)																																													

②長期継続投与試験：IM101-029LT（ATTAIN 長期継続投与成績5年）^{16）、17）}

目的：TNF- α 阻害薬に対して効果不十分な活動性関節リウマチを対象とするIM101-029（ATTAIN 試験）の6ヵ月間の二重盲検試験期間を完了した患者において、引き続きアバタセプトの安全性及び長期投与時の忍容性を評価する。

本治験は国際共同治験であり、米国、ベルギー、フランス、イタリア、スペイン、ポーランド、ロシア、カナダの医療機関85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	TNF- α 阻害薬に対して効果不十分な活動性関節リウマチを対象とする6ヵ月間の二重盲検試験 [IM101-029 (ATTAIN)] を完了した患者																																											
主な選択基準	疼痛関節数及び腫脹関節数、CRP 値及びDMARD 又は anakinra の投与に関する基準を除き、IM101-029 (ATTAIN) 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、IM101-029 (ATTAIN) の除外基準に適合																																											
試験方法	すべての被験者（二重盲検期間中のアバタセプト群及びプラセボ群）をアバタセプト10mg/kgに相当する体重別固定用量に再度割り付け、DMARD 併用下で28日ごとに点滴静脈内投与した。																																											
主要評価項目	長期投与時の安全性と忍容性																																											
副次評価項目	長期継続投与による有効性（ACR改善率、DAS28）等																																											
結果	<p>安全性</p> <p>二重盲検期間も含む平均曝露期間は43.4ヵ月（3.7-75.2ヵ月）であった。長期投与継続期間中に6例が死亡し、ブドウ球菌性創傷感染症を発症した1例は治験薬との関連が示唆された。100人・年当たりの有害事象発現率は下表のとおりであった。なお、長期継続投与期間中に結核及び日和見感染の発現は報告されなかった。</p> <p>100人・年当たりの有害事象発現頻度</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>二重盲検期間 (n=258)</th> <th>累積期間*¹ (n=317)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>重篤な有害事象</td> <td>25.98</td> <td>19.18</td> </tr> <tr> <td>感染症</td> <td>107.75</td> <td>81.80</td> </tr> <tr> <td>重篤な感染症</td> <td>5.28</td> <td>3.50</td> </tr> <tr> <td>悪性腫瘍</td> <td>2.63</td> <td>2.11</td> </tr> <tr> <td>自己免疫疾患*²</td> <td>3.52</td> <td>1.70</td> </tr> </tbody> </table> <p>*1 二重盲検期間と非盲検長期投与期間を通じて少なくとも1回はオレンシアの投与を受けた患者 *2 事前に指定されたもの</p>		二重盲検期間 (n=258)	累積期間* ¹ (n=317)	重篤な有害事象	25.98	19.18	感染症	107.75	81.80	重篤な感染症	5.28	3.50	悪性腫瘍	2.63	2.11	自己免疫疾患* ²	3.52	1.70																									
		二重盲検期間 (n=258)	累積期間* ¹ (n=317)																																									
	重篤な有害事象	25.98	19.18																																									
	感染症	107.75	81.80																																									
	重篤な感染症	5.28	3.50																																									
	悪性腫瘍	2.63	2.11																																									
	自己免疫疾患* ²	3.52	1.70																																									
	<p>有効性</p> <p>長期継続投与試験では、二重盲検期間終了患者317例が投与を継続した。二重盲検期間中にアバタセプトを投与されていた患者群におけるACR改善率は5年の投与においても維持された（図）。</p>																																											
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>0.5年目 (n)</th> <th>1年目 (n)</th> <th>1.5年目 (n)</th> <th>2年目 (n)</th> <th>2.5年目 (n)</th> <th>3年目 (n)</th> <th>3.5年目 (n)</th> <th>4年目 (n)</th> <th>4.5年目 (n)</th> <th>5年目 (n)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ACR20</td> <td>208</td> <td>198</td> <td>168</td> <td>156</td> <td>134</td> <td>134</td> <td>126</td> <td>115</td> <td>110</td> <td>106</td> </tr> <tr> <td>ACR50</td> <td>209</td> <td>201</td> <td>169</td> <td>153</td> <td>137</td> <td>137</td> <td>126</td> <td>115</td> <td>111</td> <td>106</td> </tr> <tr> <td>ACR70</td> <td>212</td> <td>202</td> <td>171</td> <td>155</td> <td>138</td> <td>137</td> <td>130</td> <td>118</td> <td>112</td> <td>109</td> </tr> </tbody> </table>		0.5年目 (n)	1年目 (n)	1.5年目 (n)	2年目 (n)	2.5年目 (n)	3年目 (n)	3.5年目 (n)	4年目 (n)	4.5年目 (n)	5年目 (n)	ACR20	208	198	168	156	134	134	126	115	110	106	ACR50	209	201	169	153	137	137	126	115	111	106	ACR70	212	202	171	155	138	137	130	118	112
	0.5年目 (n)	1年目 (n)	1.5年目 (n)	2年目 (n)	2.5年目 (n)	3年目 (n)	3.5年目 (n)	4年目 (n)	4.5年目 (n)	5年目 (n)																																		
ACR20	208	198	168	156	134	134	126	115	110	106																																		
ACR50	209	201	169	153	137	137	126	115	111	106																																		
ACR70	212	202	171	155	138	137	130	118	112	109																																		
<p>図 5年間のACR20%、50%、70%改善に到達した患者の割合</p>																																												

(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

<国内臨床試験>

IM101-338（第IV相）試験¹⁸⁾

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ヵ月（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) 抗環状シトルリン化ペプチド（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ヵ月時のACR20%改善率及び6ヵ月時の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ヵ月時のDAS28-CRPのベースラインからの変化量 • 6ヵ月時の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ヵ月時のACR50%改善率及びACR70%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)。								

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

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(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

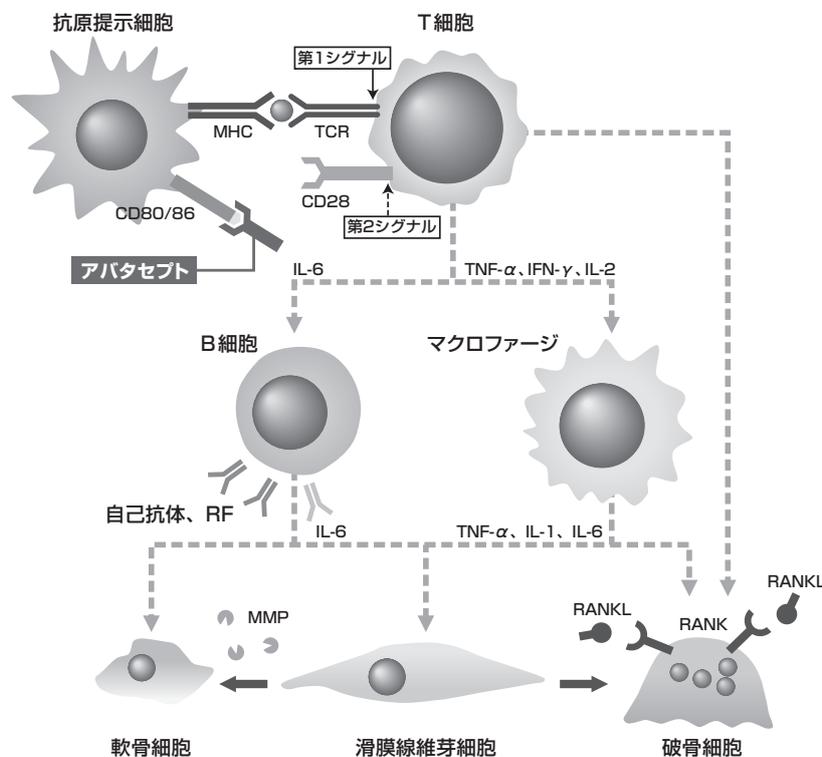
なし

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^{19)~21)}。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^{22), 23)}。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²⁴⁾。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²⁵⁾

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)。

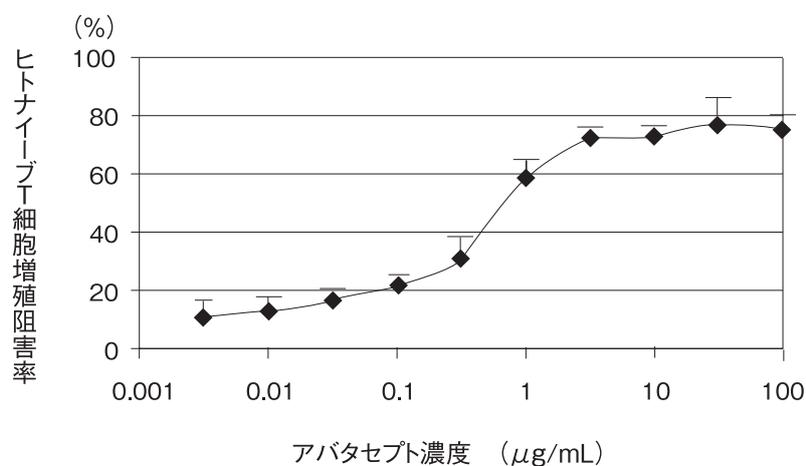


図 1 ヒトナイーブ T 細胞の増殖に対する作用 (平均値 \pm SD)

【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。

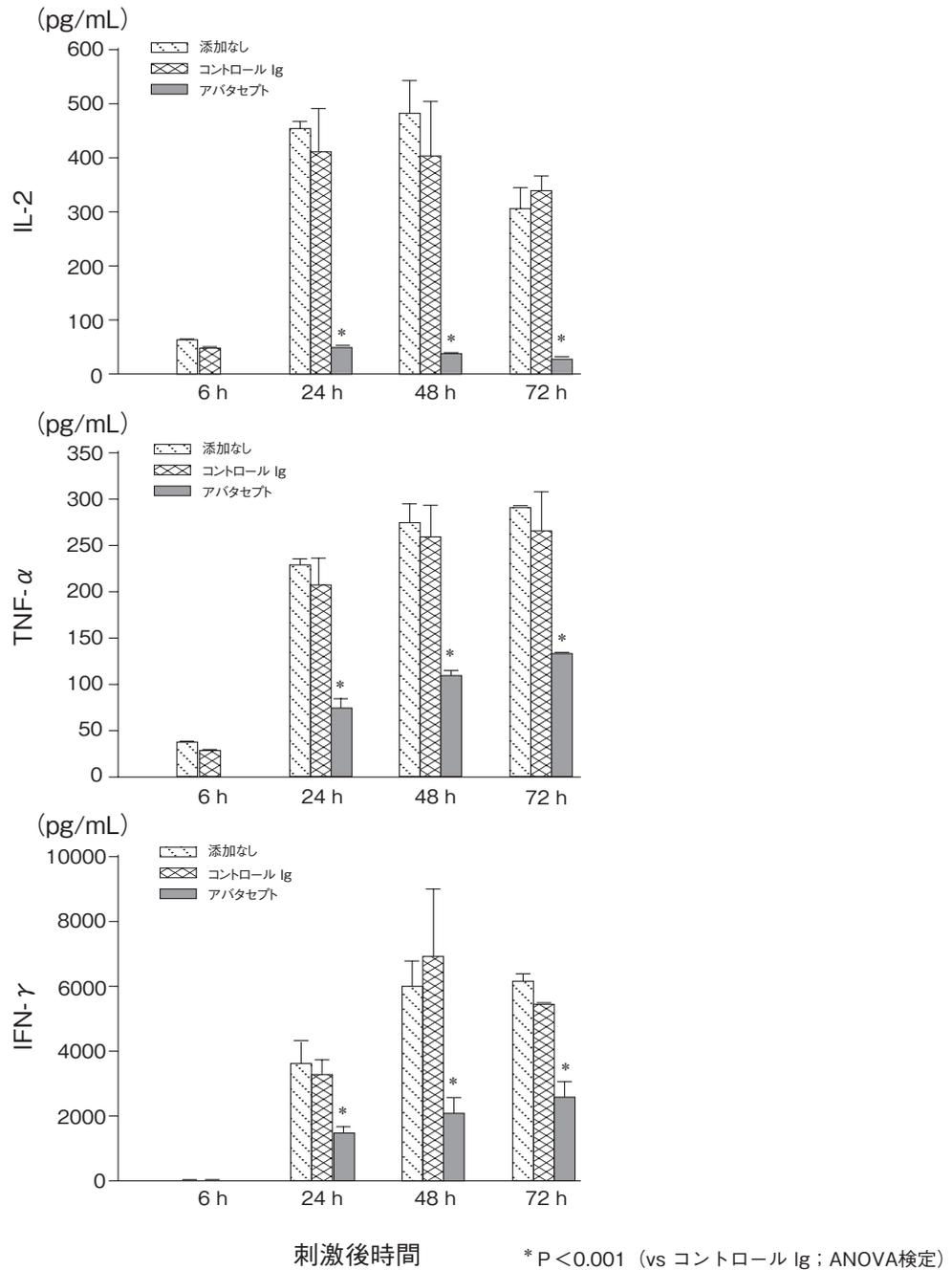


図2 ヒトナイーブT細胞によるサイトカイン産生に対する作用 (平均値 \pm SD)

【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)。

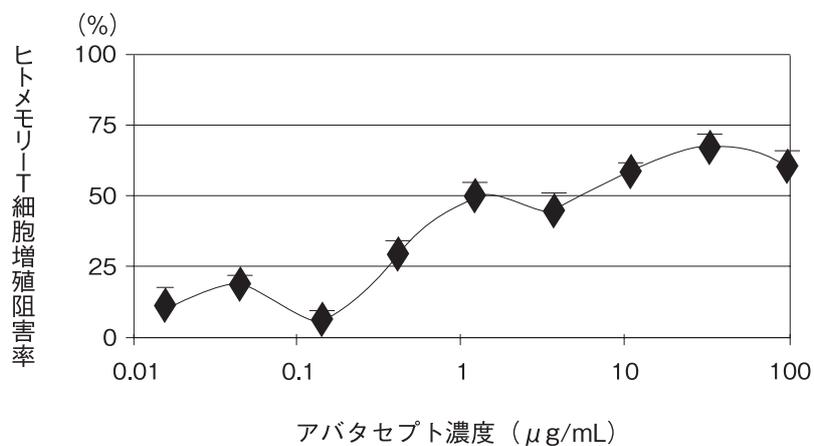


図 1 ヒトメモリー T 細胞の増殖に対する作用 (平均値 \pm SD)

(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。

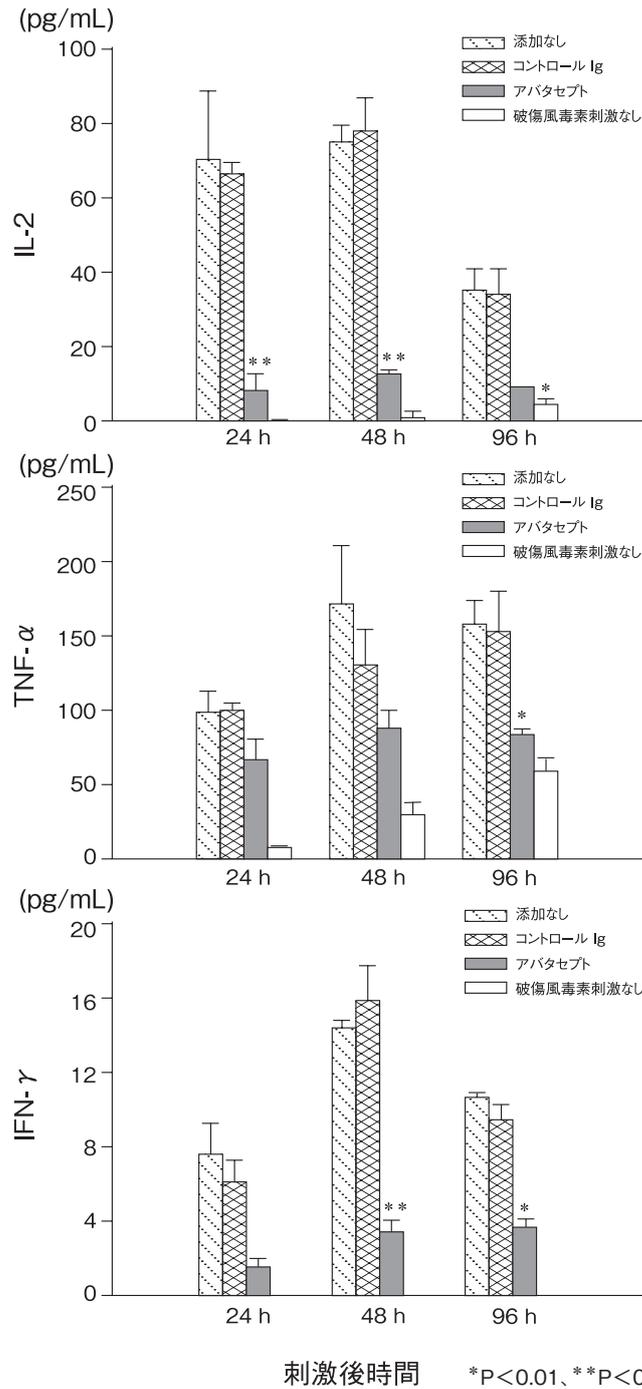


図2 ヒトメモリーT細胞によるサイトカイン産生に対する作用 (平均値±SD)

【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²⁶⁾

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。

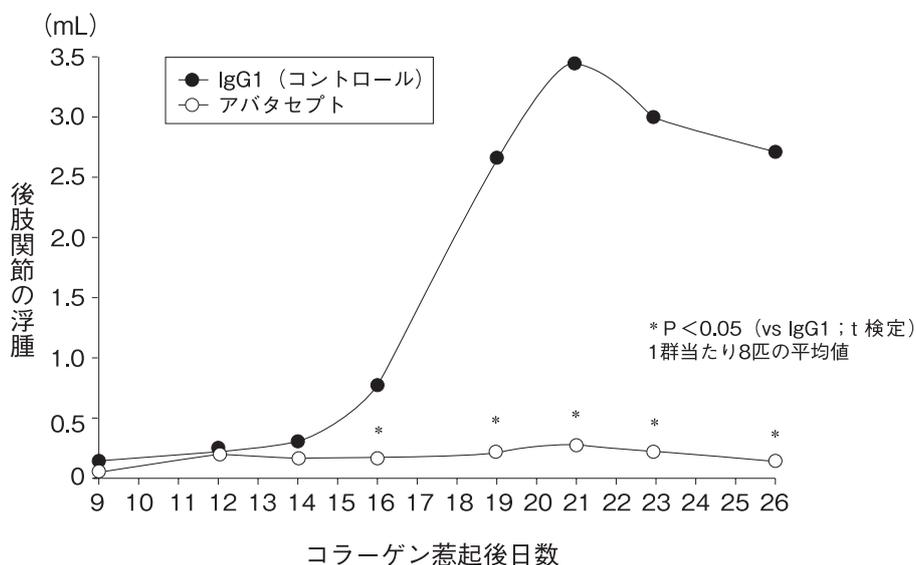


図 ラットコラーゲン誘発関節炎モデルにおける足浮腫の経時的变化

【方法】 DA系ラットの尾根部皮内にウシII型コラーゲン 300 μ 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）。

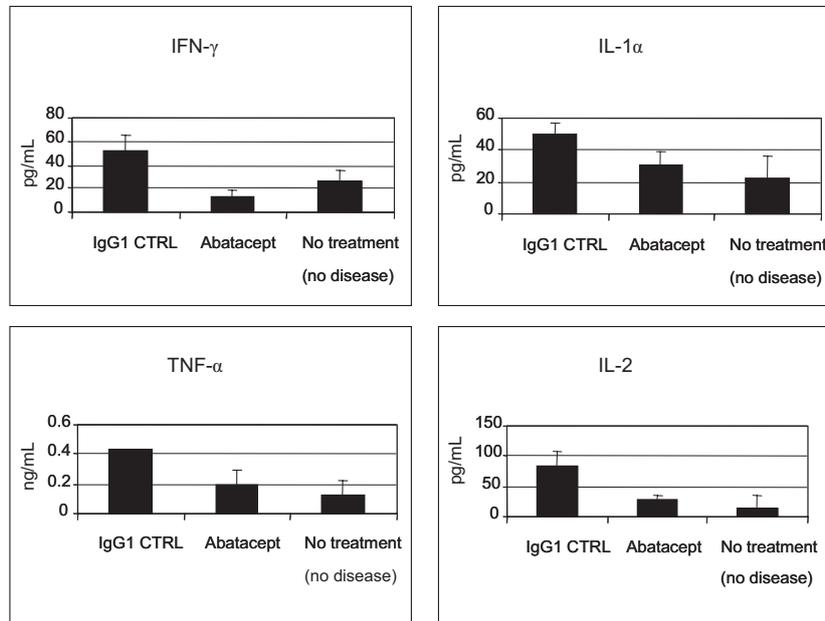


図 ラットコラーゲン誘発関節炎モデルにおけるアバタセプトのサイトカインに対する作用

【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）。

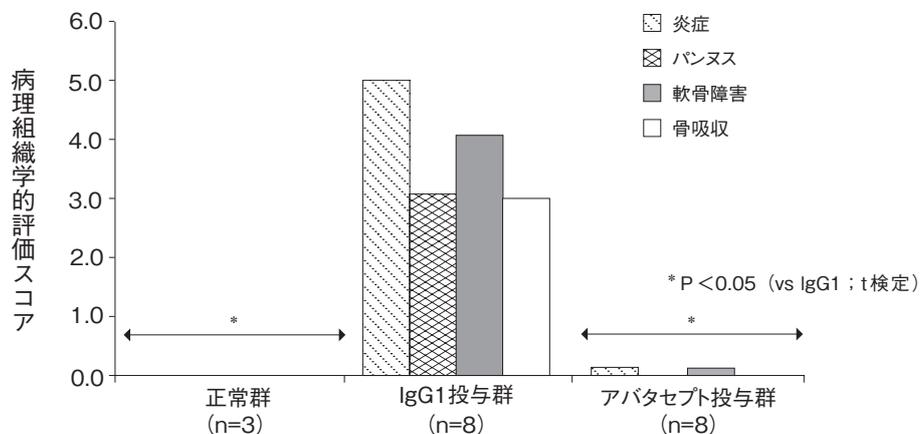


図 ラットコラーゲン誘発関節炎モデルにおける骨破壊への影響

【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

[関節リウマチ]

1) 国内単回投与 (IM101-034) ²⁷⁾

日本人の関節リウマチ患者に本剤 2～16mg/kg を 30 分かけて単回点滴静注したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。点滴静注後、アバタセプトの血清中濃度は緩やかに減少し、半減期 ($t_{1/2}$) は約 10 日であった。また、 C_{max} 及び AUC はほぼ用量比例的に増加し、 $t_{1/2}$ 、CL 並びに V_{ss} の平均値は投与量に依存しなかった。

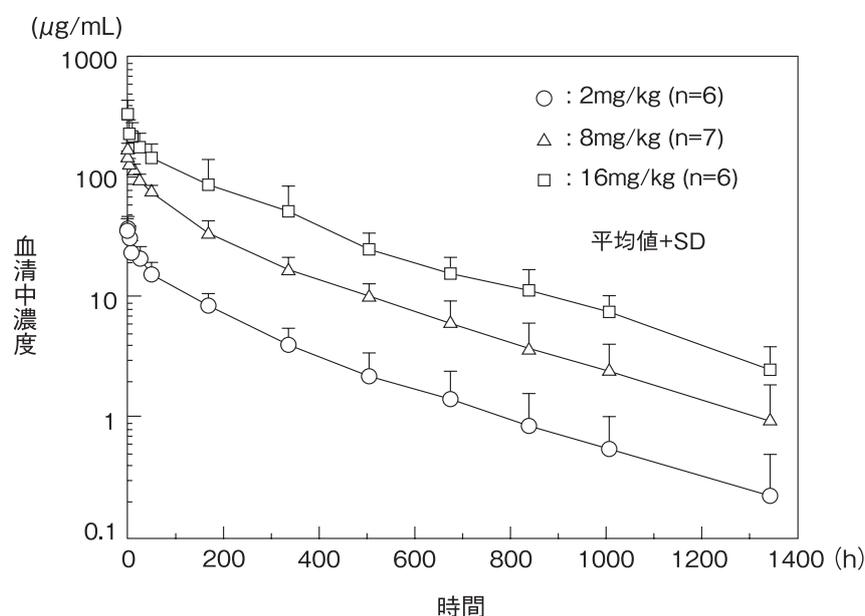


図 関節リウマチ患者にアバタセプトを単回点滴静注したときの血清中濃度推移

表 関節リウマチ患者にアバタセプトを単回点滴静注したときの薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	C_{max} ^a ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	AUC ^{a, b} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	$t_{1/2}$ ^c (H)	CL ^c ($\text{mL}/\text{h}/\text{kg}$)	V_{ss} ^c (L/kg)
2 (n=6)	36 (24)	4509 (36)	8.8 (3.2)	0.46 (0.15)	0.11 (0.02)
8 (n=7)	161 (14)	21330 (23)	9.5 (2.6)	0.38 (0.09)	0.10 (0.02)
16 (n=6)	318 (43)	46065 (44)	10.3 (4.5)	0.37 (0.16)	0.12 (0.06)

a 幾何平均値 (変動係数 %)

b 0 時間から無限大時間までの血清中濃度曲線下面積

c 算術平均値 (標準偏差)

2) 国内反復投与²⁷⁾

[関節リウマチ]

日本人の関節リウマチ患者に本剤 2～16mg/kg を 1、15、29 及び 57 日目に 30 分かけて反復点滴静注したときの最終投与時の薬物動態パラメータ及び血清中濃度推移を以下に示す (IM101-034)²⁷⁾。C_{max} 及び AUC はほぼ用量比例的に増加し、t_{1/2}、CL 並びに V_{ss} の平均値は投与量に依存しなかった。

表 関節リウマチ患者にアバタセプトを反復点滴静注したときの薬物動態パラメータ

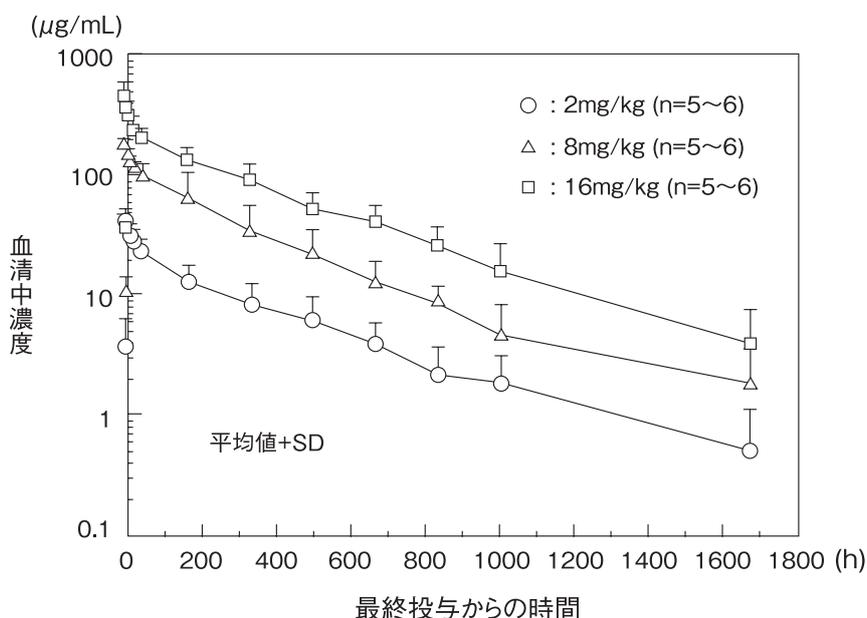
投与量 (mg/kg)	C _{max} ^a ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	AUC ^{a, b} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	t _{1/2} ^c (H)	CL ^c (mL/h/kg)	V _{ss} ^c (L/kg)
2 (n=6)	43 (21)	6715 (35)	12.7 (5.1)	0.32 (0.10)	0.11 (0.03)
8 (n=6)	188 (15)	27271 (37)	9.7 (2.4)	0.31 (0.10)	0.09 (0.02)
16 (n=6)	454 (28)	69918 (18)	10.8 (4.1)	0.23 (0.04)	0.08 (0.02)

1、15、29 及び 57 日目に反復点滴静注したときの最終投与後のデータ

a 幾何平均値 (変動係数 %)

b 投与間隔 (4 週間) 当たりの血清中濃度曲線下面積

c 算術平均値 (標準偏差)



1、15、29 及び 57 日目に反復点滴静注したときの最終投与後のデータ

図 関節リウマチ患者にアバタセプトを反復点滴静注したときの血清中濃度推移

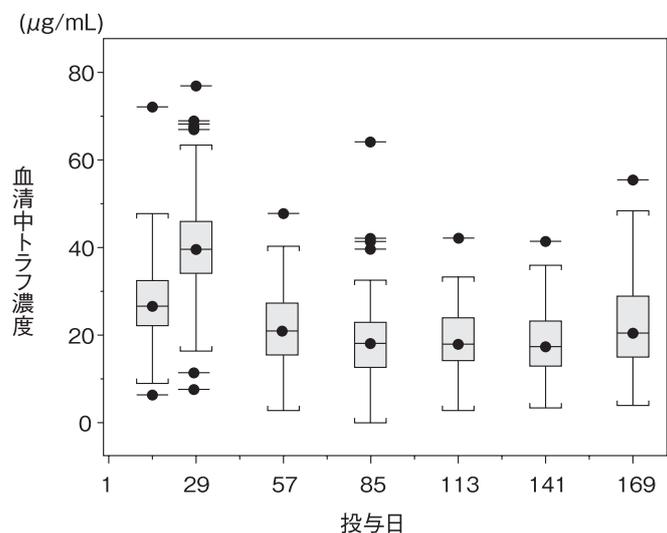
6. 用法及び用量 (抜粋)

<関節リウマチ>

通常、成人にはアバタセプト (遺伝子組換え) として以下の用量を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、4 週に投与し、以後 4 週間の間隔で投与を行うこと。

患者の体重	投与量	バイアル数
60kg 未満	500mg	2 バイアル
60kg 以上 100kg 以下	750mg	3 バイアル
100kg を超える	1g	4 バイアル

また、日本人の関節リウマチ患者に初回投与後、2週及び4週にアバタセプト 10mg/kg を投与し、それ以降は4週ごとに反復投与したときのトラフ濃度 (C_{min}) を以下に示す (IM101-071)。最初の2ヵ月間高濃度で推移したトラフ濃度は、4週ごとの投与を開始して3回目までに定常状態濃度まで減少し、以後ほぼ一定値で推移した。



(n=59 ~ 61)

初回投与後、2週、4週に投与し、以後4週間の間隔で投与

図 関節リウマチ患者に 10mg/kg で反復投与したときのトラフ濃度推移

さらに、2、10mg/kg 又は用法及び用量に従い体重別固定用量を反復点滴静注した日本人の関節リウマチ患者から得られた血清中濃度データ (IM101-071 及び -129) を用いて、母集団薬物動態 (PPK) 解析を実施した。用法及び用量に従い体重別固定用量を反復点滴静注した日本人の関節リウマチ患者において定常状態時の薬物動態パラメータを推定した結果を以下に示す²⁸⁾。

表 関節リウマチ患者にアバタセプトを反復点滴静注したときの定常状態時の薬物動態パラメータ推定値 (母集団薬物動態解析)

薬物動態パラメータ推定値の算術平均値±標準偏差			
CL (mL/h/kg)	AUC (µg·h/mL)	C_{max} (µg/mL)	C_{min} (µg/mL)
0.30 ± 0.08	48475 ± 12631	236 ± 43	24 ± 10

n=216

用法: 初回投与後、2週、4週に投与し、以後4週間の間隔で投与

投与量: 体重 60kg 未満が 500mg、体重 60kg 以上 100kg 以下が 750mg、体重 100kg を超える場合が 1g

AUC: 投与間隔 (4週間) 当たりの血清中濃度曲線下面積

6. 用法及び用量 (抜粋)

<関節リウマチ>

通常、成人にはアバタセプト (遺伝子組換え) として以下の用量を1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、4週に投与し、以後4週間の間隔で投与を行うこと。

患者の体重	投与量	バイアル数
60kg 未満	500mg	2 バイアル
60kg 以上 100kg 以下	750mg	3 バイアル
100kg を超える	1g	4 バイアル

[多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎]²⁹⁾

日本人の多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者に本剤10mg/kg*を反復点滴静注したとき、初回投与後2及び4週の負荷投与により、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4週間隔の投与開始2回目までに定常状態に到達した。

また、日本人を含む関節リウマチ患者及び多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者から得られた血清中濃度データを用いて、母集団薬物動態解析を実施した。本剤10mg/kg*で反復点滴静注したときの多関節に活動性を有する日本人若年性特発性関節炎患者における血清中トラフ濃度予測値の推移及び定常状態の薬物動態パラメータ推定値（20例）を以下に示す。定常状態におけるCmin（Cminss）推定値の幾何平均値（変動係数%）は14.4μg/mL（33.7%）であった。

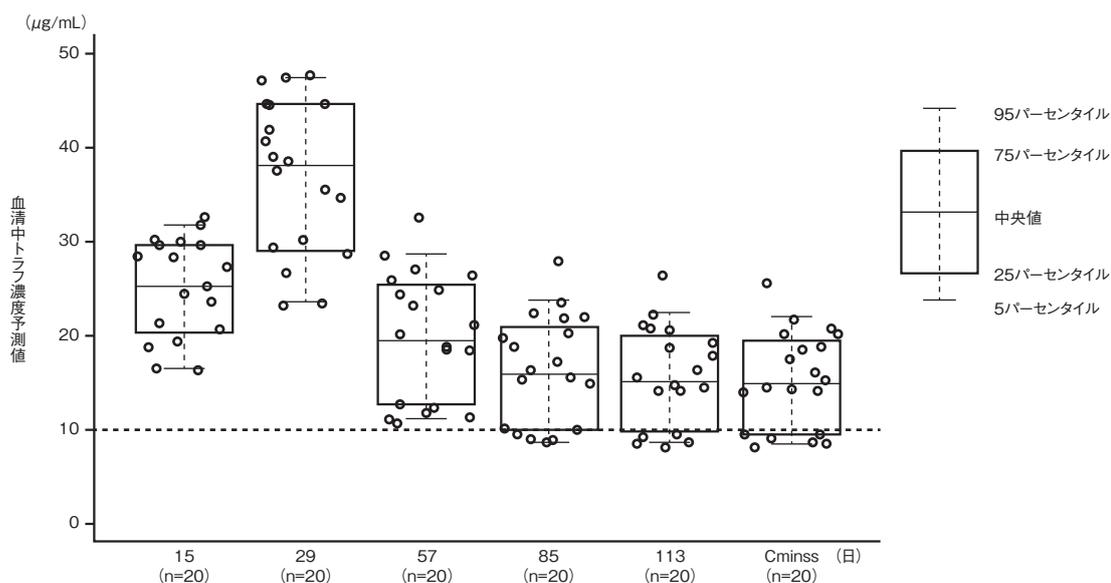


図 多関節に活動性を有する日本人若年性特発性関節炎患者におけるアバタセプト投与開始後の血清中トラフ濃度予測値の推移（母集団薬物動態解析）

表 多関節に活動性を有する日本人若年性特発性関節炎患者にアバタセプトを反復投与したときの定常状態の薬物動態パラメータ推定値（母集団薬物動態解析）

薬物動態パラメータ推定値の幾何平均値(変動係数%) (n=20)			
CL (mL/h/kg)	AUC (μg·h/mL)	C _{max} (μg/mL)	C _{min} (μg/mL)
0.346 (26.3)	28837 (23.6)	168 (17.9)	14.4 (33.7)

* 75kg未満:10mg/kg、75kg以上100kg以下:750mg、100kgを超える:1gを初回投与後、2週、4週に投与し、以後4週間の間隔で投与

(3) 中毒域
該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響
該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法²⁸⁾

関節リウマチ患者を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験 (IM101-034) 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法により薬物動態パラメータを算出した。

また、国内第Ⅱ相臨床試験 (IM101-071) 及び第Ⅲ相臨床試験 (IM101-129) において、のべ 344 例の関節リウマチ患者に本剤を 30 分かけて点滴静注後得られた 2535 点の血清中濃度データから 2-コンパートメントモデルを仮定し、NONMEM プログラムにより PPK 解析を実施した。

(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

(1) 解析方法

国内第Ⅱ相臨床試験 (IM101-071) 及び第Ⅲ相臨床試験 (IM101-129) において得られた血清中濃度データを 0 次吸収及び 1 次消失を伴う 2-コンパートメントモデルを用いて、日本人成人関節リウマチ患者における PPK 解析を実施した。

(2) パラメータ変動要因²⁸⁾

本 PPK モデルでは、CL の変動要因として体重及び糸球体ろ過速度、V1 及び V2 の変動要因として体重が選択された。解析の結果、体重の増加と共にアバタセプトの CL は増加することが示されたが、体重別固定用量 (60kg 未満は 500mg、60kg 以上 100kg 以下は 750mg、100kg を超えた場合は 1000mg) での投与では、体重の影響は临床上重要ではないと考えられた。日本人関節リウマチ患者における母集団解析では GFR も CL の共変量として選択されたが、日本人関節リウマチ患者の CL 推定値の分布は比較的狭く、かつ GFR が共変量と特定されなかった外国人関節リウマチ患者の CL 推定値の分布範囲に含まれたことから、GFR は臨床的に重要な影響を及ぼさないと考えられた。その他、年齢及び性別、併用薬 (MTX、副腎皮質ステロイド、NSAID 及び TNF 阻害薬) の影響についても検討されたが、体重以外に臨床的に重要な変動要因は認められなかった。日本人関節リウマチ患者と外国人関節リウマチ患者の CL 推定値の比較から、体重別固定用量でアバタセプトを投与したときにも両者で同程度の曝露量 (最高血清中濃度 (C_{max})、血清中濃度曲線下面積 (AUC)、血清中トラフ濃度 (C_{min})) が得られると考えられた。

4. 吸収

該当しない

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³⁰⁾

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³¹⁾

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³²⁾

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もとで投与し、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適応疾患の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 本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適応疾患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：マルトース水和物、リン酸二水素ナトリウム一水和物、等張化剤及び pH 調節剤

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 ヶ月間は、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。〔9.7.1 参照〕

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。

【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化学療法を受けていない患者は試験に組み入れなかった。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³³⁾。[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、生ワクチン接種は行わないこと。また、小児患者には本剤投与前に必要なワクチンを接種しておくことが望ましいとされている。

8.5 国内外において、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。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ため、既存の乾癬の悪化及び新規発現に注意すること。

海外では、本剤投与による乾癬の発現又は悪化の副作用が、関節リウマチ患者を対象とした二重盲検比較試験中(平均曝露期間 10.5 ± 3.1 ヶ月)に本剤群では0.2% (3/1,955例、うち1例は滴状乾癬)、プラセボ群では0% (0/989例)で認められ、長期継続投与期間(平均曝露期間 34.7 ± 20.8 ヶ月)には0.7% (22/3,256例)で報告されている。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22件が報告されている(データカットオフ日: 2008年12月22日)。

国内では関節リウマチでの承認時までに本剤投与による乾癬の発現又は悪化は認められていない。市販後に実施した関節リウマチの適応に対する使用成績調査(全例調査)の結果では、3,967例中7例(0.18%)に認められ、そのうち1例(0.03%)は重篤であった。

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

定期的な問診を行うなど、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³⁴⁾。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³⁵⁾。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本剤を投与して、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、定期的な問診を行うなど、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 関節リウマチ患者を対象とした海外臨床試験³⁶⁾において、慢性閉塞性肺疾患のある関節リウマチ患者に、本剤（37 例）又はプラセボ（17 例）の投与を行ったところ、本剤を投与した患者で副作用の発現が高頻度に見られた（本剤投与群 51.4%、プラセボ群 47.1%）。本剤投与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。市販後に実施した関節リウマチの適応に対する使用成績調査（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に注意すること。

(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、投与量200mg/kg（ヒトに10mg/kg投与した場合の全身曝露量（AUC）の11倍のAUC）でラット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、マウスでは1日1回の投与で投与量300mg/kgまで、ラットでは1日1回の投与で投与量200mg/kg（ヒトに10mg/kg投与した場合のAUCの30倍に相当するAUC）まで、またウサギでは3日に1回の投与で投与量200mg/kg（ヒトに10mg/kg投与した場合のAUCの29倍に相当するAUC）まで、本剤による催奇形性は認められなかった³⁷⁾。妊娠初期から授乳期まで約3日に1回投与したラット³⁸⁾では、投与量45mg/kg（ヒトに10mg/kg投与した場合のAUCの3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10mg/kg投与した場合のAUCの11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剤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。本剤は動物（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^{30)、31)}。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）で本剤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、本剤は乳汁中に移行することが報告されている³²⁾。本剤のヒト乳汁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

9.7.1 本剤投与前に必要なワクチンを接種しておくことが望ましい。[8.4 参照]

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]

【解説】

9.7.1 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影響は明らかではない。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、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、生ワクチン接種は避けること。また、小児患者には本剤投与前に必要なワクチンを接種しておくことが望ましいとされている。

9.7.2 4～17歳の若年性特発性関節炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験において、5歳未満の幼児等に対する使用経験はない。

(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し、適宜減量も考慮すること。一般に生理機能が低下している。

【解説】

9.8 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³⁹⁾。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。また、適宜減量も考慮すること。

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皮下注製剤の国内臨床試験 (IM101-129、IM101-338、IM101250) 並びに本剤の全例調査、若年性特発性関節炎の適応に対する本剤の国内臨床試験 (IM101-365) 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〉

承認時までに国内臨床試験にて 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、アバタセプトとメトトレキサート及びプ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、本剤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	本剤 500mg 投与開始。
投与開始226日目(最終投与日)	本剤 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/μL、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にてメロペネム水和物 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	FDP 109.8 μg/mL、PT-INR 1.26、フィブリノーゲン 558mg/dL、AT-III 48%、血小板数 50,000/μL 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。 頸部造影 CT にて上顎洞、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	メロペネム水和物 2g/日からセフォタキシムナトリウム 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、左側脳室の内側部 (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。抗生剤セフォタ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、ドレーナージ必要なし。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膿瘍は前回とほぼ同様、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椎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、ピレノキシン、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 (×10 ³ /μL)	11.6	9.1	8.8	9.0	9.9	9.4	9.4	10.4	10.8	13.5
血小板数 (×10 ⁴ /μL)	27.0	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〉

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	本剤10mg/kg投与開始。
投与229日目	本剤500mg投与開始。
投与393日目	本剤500mg投与（10mg/kg7回及び500mg8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、セフカペ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℃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/日を点滴静脈内投与（7日間）。
発現7日目 (投与中断)	本剤投与予定日であるが、投与中断。 体温は38.1℃。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	イミペネム水和物/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回目の本剤投与を中断。
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)	本剤投与可能な状態まで回復傾向にあるため、本剤500mg投与再開。以後本剤を継続。
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

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）が報告された（データカットオフ日：2008 年 12 月 22 日）。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。

本剤投与に際しては、アナフィラキシーショックが発現した場合に備えて、速やかに対処できるよう緊急処置を準備の上、投与を開始すること。アナフィラキシーショック、アナフィラキシー様症状の徴候があらわれていないか観察を十分に行い、認められた場合には速やかに投与を中止し、適切な処置を行うこと。投与方法は「Ⅷ-11. 適用上の注意」を参照すること。

11.1.3 間質性肺炎

国内では承認時までに間質性肺炎の副作用が 0.4%（1 例 /223 例）で報告されている（下記症例）。また、海外での本剤投与による間質性肺炎の副作用は、二重盲検比較試験中（平均曝露期間 10.5 ± 3.1 ヶ月）に本剤群（1,955 例）、プラセボ群（989 例）ともに報告はなく、長期継続投与期間（平均曝露期間 34.7 ± 20.8 ヶ月）には 0.2%（6 例 /3,256 例）で報告されている。また、市販後報告では推定曝露患者数 32,187 人・年のうち重篤な間質性肺疾患として 5 件が報告されている（データカットオフ日：2008 年 12 月 22 日）。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、定期的に関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。本剤の治験に参加するため本剤投与開始の約 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。本剤最終投与 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、本剤を中止し、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（サラブスルファピリジン、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（本剤投与約3年半前から約1ヵ月間で中止） メトレキサート（本剤投与約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（本剤投与約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	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性の再燃は認めず、軽快と判断し、外来にて器質性肺炎のフォロー開始。
投与49日前	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。
投与2日前	本剤投与のため入院。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。
投与開始日 (最終投与日)	本剤500mg投与開始。
最終投与2日後 (発現日)	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ソール塩酸塩4mg、1日3回の吸入を実施（3日間）。
最終投与6日後 (発現5日目)	痰を訴える。アムピロキシソール塩酸塩15mg3錠/日投与（76日間）。
最終投与12日後 (発現11日目)	咳症状継続。エブラジノン塩酸塩20mg3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。
最終投与13日後 (発現12日目)	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%
最終投与14日後 (発現13日目)	間質性肺炎の悪化を疑い、本剤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。
最終投与16日後 (発現15日目)	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。
最終投与20日後 (発現19日目)	患者からの申し出により本剤投与中止。
最終投与32日後 (発現31日目)	間質性肺炎マーカー検査実施。KL-6:166U/mL、SP-D:25.2ng/mL。
最終投与44日後 (発現43日目)	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。
最終投与55日後 (発現54日目)	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）。
最終投与70日後 (発現69日目)	胸部X線にて特に問題を認めない旨を確認。
最終投与81日後 (発現80日目)	咳及び痰の症状消失を確認。エブラジノン塩酸塩及びアムピロキシソール塩酸塩投与終了。
最終投与82日後 (発現81日目)	退院。間質性肺炎増悪の症状消失にて回復とする。
併用薬	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、ビフィズス菌、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

*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		赤芽球癆
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、黴菌、菌周炎、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、菌周病、舌炎、口唇炎、胃腸出血、菌痛、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、パルボウイルス感染
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）発現頻度は使用成績調査及び皮下注製剤の臨床試験を含む

【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皮下注製剤の国内臨床試験（IM101-129、IM101-338、IM101250）並びに本剤の全例調査、若年性特発性関節炎の適応に対する本剤の国内臨床試験（IM101-365）の結果により算出した。

◆ 副作用頻度一覧表

[関節リウマチ]

表 国内臨床試験 (IM101-071、IM101-129) におけるグレード別の全副作用発現状況 (臨床検査値異常を含む) (承認時)

安全性評価対象例数	223 例
副作用発現例数 (発現率)	186 例 (83.4%)

副作用 器官別大分類 基本語	グレード				合計
	軽度	中等度	重度	非常に重度	
副作用発現例数 (%)	76 (34.1)	100 (44.8)	9 (4.0)	1 (0.4)	186 (83.4)
血液およびリンパ系障害	0	2 (0.9)	1 (0.4)	0	3 (1.3)
貧血	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
赤芽球癆	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
鉄欠乏性貧血	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
心臓障害	6 (2.7)	0	0	0	6 (2.7)
徐脈	3 (1.3)	0	0	0	3 (1.3)
心房細動	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)
上室性期外収縮	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)
頻脈	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)
耳および迷路障害	3 (1.3)	1 (0.4)	0	0	4 (1.8)
回転性めまい	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	2 (0.9)
耳鳴	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)
耳不快感	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)
内分泌障害	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
バセドウ病	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
眼障害	9 (4.0)	2 (0.9)	0	0	11 (4.9)
眼乾燥	4 (1.8)	0	0	0	4 (1.8)
結膜炎	3 (1.3)	0	0	0	3 (1.3)
眼瞼炎	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)
結膜出血	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)
角膜びらん	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)
後天性涙腺炎	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
眼痛	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
角膜炎	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)
強膜炎	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)
胃腸障害	33 (14.8)	34 (15.2)	2 (0.9)	0	69 (30.9)
口内炎	10 (4.5)	10 (4.5)	0	0	20 (9.0)
腹痛	7 (3.1)	4 (1.8)	0	0	11 (4.9)
胃炎	6 (2.7)	3 (1.3)	0	0	9 (4.0)
嘔吐	5 (2.2)	3 (1.3)	0	0	8 (3.6)
便秘	5 (2.2)	2 (0.9)	0	0	7 (3.1)
齲歯	5 (2.2)	0	0	0	5 (2.2)
アフタ性口内炎	3 (1.3)	1 (0.4)	0	0	4 (1.8)
悪心	3 (1.3)	1 (0.4)	0	0	4 (1.8)
歯周炎	1 (0.4)	3 (1.3)	0	0	4 (1.8)
下痢	2 (0.9)	1 (0.4)	0	0	3 (1.3)
胃ポリープ	3 (1.3)	0	0	0	3 (1.3)
腹部不快感	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	2 (0.9)
口唇炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	2 (0.9)
腸炎	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	2 (0.9)
胃潰瘍	0	2 (0.9)	0	0	2 (0.9)
舌炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	2 (0.9)
歯周病	0	2 (0.9)	0	0	2 (0.9)
逆流性食道炎	0	2 (0.9)	0	0	2 (0.9)
痔瘻	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
結腸ポリープ	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)
胃腸出血	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
歯肉腫脹	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
歯肉炎	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
歯冠周囲炎	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
歯痛	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)
口唇びらん	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)

副作用 器官別大分類 基本語	グレード				合計
	軽度	中等度	重度	非常に重度	
全身障害および投与局所様態	19 (8.5)	3 (1.3)	0	0	22 (9.9)
発熱	5 (2.2)	3 (1.3)	0	0	8 (3.6)
異常感	6 (2.7)	0	0	0	6 (2.7)
倦怠感	2 (0.9)	1 (0.4)	0	0	3 (1.3)
無力症	2 (0.9)	0	0	0	2 (0.9)
低体温	2 (0.9)	0	0	0	2 (0.9)
胸部不快感	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)
胸痛	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)
注射部位反応	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)
末梢性浮腫	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)
口渇	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)
肝胆道系障害	8 (3.6)	1 (0.4)	0	0	9 (4.0)
胆嚢ポリープ	3 (1.3)	0	0	0	3 (1.3)
胆石症	2 (0.9)	0	0	0	2 (0.9)
脂肪肝	2 (0.9)	0	0	0	2 (0.9)
胆管結石	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)
肝機能異常	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
免疫系障害	0	2 (0.9)	0	0	2 (0.9)
季節性アレルギー	0	2 (0.9)	0	0	2 (0.9)
感染症および寄生虫症	47 (21.1)	62 (27.8)	5 (2.2)	1 (0.4)	115 (51.6)
上気道感染	46 (20.6)	30 (13.5)	0	0	76 (34.1)
胃腸炎	4 (1.8)	7 (3.1)	0	0	11 (4.9)
膀胱炎	5 (2.2)	3 (1.3)	0	0	8 (3.6)
下気道感染	0	8 (3.6)	0	0	8 (3.6)
白癬感染	6 (2.7)	2 (0.9)	0	0	8 (3.6)
副鼻腔炎	0	5 (2.2)	1 (0.4)	0	6 (2.7)
毛包炎	2 (0.9)	2 (0.9)	0	0	4 (1.8)
蜂巣炎	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	3 (1.3)
带状疱疹	0	3 (1.3)	0	0	3 (1.3)
中耳炎	2 (0.9)	1 (0.4)	0	0	3 (1.3)
感染性腸炎	0	3 (1.3)	0	0	3 (1.3)
口腔ヘルペス	1 (0.4)	2 (0.9)	0	0	3 (1.3)
麦粒腫	2 (0.9)	0	0	0	2 (0.9)
爪真菌症	2 (0.9)	0	0	0	2 (0.9)
菌感染	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	2 (0.9)
クリプトコッカス症	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
感染性皮膚炎	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
憩室炎	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
真菌感染	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
ヘルペスウイルス感染	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
インフルエンザ	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
限局性感染	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
骨髄炎	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
外耳炎	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
爪囲炎	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)
耳下腺炎	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)
肺炎	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)
膿皮症	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
敗血症	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
皮下組織膿瘍	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)
水痘	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)
創傷感染	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)
肛門膿瘍	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
感染性表皮嚢胞	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
細菌性関節炎	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
パルボウイルス感染	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
細菌性結膜炎	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
咽頭膿瘍	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)

副作用 器官別大分類 基本語	グレード				合計
	軽度	中等度	重度	非常に重度	
臨床検査	100 (44.8)	15 (6.7)	0	0	115 (51.6)
リンパ球数減少	28 (12.6)	0	0	0	28 (12.6)
血圧上昇	23 (10.3)	3 (1.3)	0	0	26 (11.7)
白血球数増加	24 (10.8)	2 (0.9)	0	0	26 (11.7)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	13 (5.8)	7 (3.1)	0	0	20 (9.0)
血圧低下	14 (6.3)	0	0	0	14 (6.3)
尿中白血球陽性	13 (5.8)	0	0	0	13 (5.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7 (3.1)	4 (1.8)	0	0	11 (4.9)
尿中血陽性	8 (3.6)	0	0	0	8 (3.6)
尿中赤血球陽性	8 (3.6)	0	0	0	8 (3.6)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5 (2.2)	1 (0.4)	0	0	6 (2.7)
尿中蛋白陽性	6 (2.7)	0	0	0	6 (2.7)
血中アルカリホスファターゼ増加	4 (1.8)	1 (0.4)	0	0	5 (2.2)
血中ブドウ糖増加	2 (0.9)	2 (0.9)	0	0	4 (1.8)
血中カリウム減少	3 (1.3)	1 (0.4)	0	0	4 (1.8)
好酸球数増加	4 (1.8)	0	0	0	4 (1.8)
尿中ブドウ糖陽性	3 (1.3)	1 (0.4)	0	0	4 (1.8)
好中球数減少	4 (1.8)	0	0	0	4 (1.8)
白血球数減少	4 (1.8)	0	0	0	4 (1.8)
血中コレステロール増加	3 (1.3)	0	0	0	3 (1.3)
血中尿素増加	3 (1.3)	0	0	0	3 (1.3)
血中ビリルビン増加	2 (0.9)	0	0	0	2 (0.9)
血中クレアチニン増加	2 (0.9)	0	0	0	2 (0.9)
総蛋白減少	2 (0.9)	0	0	0	2 (0.9)
体重減少	2 (0.9)	0	0	0	2 (0.9)
血中アルブミン減少	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)
血中カリウム増加	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)
心電図異常	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)
心電図ST部分下降	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)
好中球数増加	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)
体重増加	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)
尿沈渣陽性	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)
便潜血陽性	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)
代謝および栄養障害	4 (1.8)	2 (0.9)	0	0	6 (2.7)
糖尿病	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	2 (0.9)
高コレステロール血症	2 (0.9)	0	0	0	2 (0.9)
食欲不振	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)
高脂血症	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害	7 (3.1)	3 (1.3)	0	0	10 (4.5)
筋痙縮	2 (0.9)	0	0	0	2 (0.9)
関節痛	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)
背部痛	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)
筋膜炎	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)
ミオキミア	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)
骨粗鬆症	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
関節周囲炎	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
滑液嚢腫	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
椎間板突出	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびボリープを含む）	2 (0.9)	0	2 (0.9)	0	4 (1.8)
B細胞性リンパ腫	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
乳腺線維腺腫	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)
胃癌	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
血管腫	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)
乳管内乳頭腫	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)

副作用 器官別大分類 基本語	グレード				合計
	軽度	中等度	重度	非常に重度	
神経系障害	14 (6.3)	3 (1.3)	2 (0.9)	0	19 (8.5)
浮動性めまい	8 (3.6)	1 (0.4)	0	0	9 (4.0)
頭痛	5 (2.2)	2 (0.9)	0	0	7 (3.1)
脳梗塞	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
味覚異常	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)
脳炎	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
末梢性ニューロパチー	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
坐骨神経痛	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)
精神障害	0	4 (1.8)	0	0	4 (1.8)
不眠症	0	3 (1.3)	0	0	3 (1.3)
うつ病	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
腎および尿路障害	5 (2.2)	2 (0.9)	0	0	7 (3.1)
膿尿	2 (0.9)	0	0	0	2 (0.9)
排尿困難	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
血尿	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)
水腎症	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
腎結石症	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)
神経因性膀胱	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
頻尿	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	21 (9.4)	18 (8.1)	1 (0.4)	0	40 (17.9)
上気道の炎症	11 (4.9)	13 (5.8)	0	0	24 (10.8)
咳嗽	7 (3.1)	2 (0.9)	0	0	9 (4.0)
口腔咽頭痛	1 (0.4)	2 (0.9)	0	0	3 (1.3)
高炭酸ガス血症	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
間質性肺疾患	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
肺障害	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
鼻閉	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
アレルギー性鼻炎	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
鼻漏	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)
咽頭紅斑	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)
痰貯留	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)
皮膚および皮下組織障害	16 (7.2)	5 (2.2)	0	0	21 (9.4)
発疹	12 (5.4)	3 (1.3)	0	0	15 (6.7)
ざ瘡	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)
脱毛症	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)
皮膚囊腫	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
発汗障害	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)
皮下出血	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)
白血球破砕性血管炎	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
爪の障害	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)
血管障害	8 (3.6)	8 (3.6)	0	0	16 (7.2)
高血圧	6 (2.7)	7 (3.1)	0	0	13 (5.8)
潮紅	2 (0.9)	1 (0.4)	0	0	3 (1.3)
血管障害	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)

MedDRA (Ver. 12.0)

有害事象の程度

有害事象の程度を以下のように分類・定義した。

- 1) 軽度：事象として認識されるが、容易に耐えられる程度である。
- 2) 中等度：日常生活にある程度影響を与える。
- 3) 重度：日常生活を行うことができない。
- 4) 非常に重度：対症療法によっても著しい衰弱状態で活動不能である。

表 国内第IV相試験 (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 (%)
	アバタセプト+ MTX 群 (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)
鼻咽頭炎	15 (7.4)
咽頭炎	5 (2.5)
上気道感染	4 (2.0)
帯状疱疹	3 (1.5)
気管支炎	2 (1.0)
膀胱炎	2 (1.0)
歯肉炎	3 (1.5)
インフルエンザ	3 (1.5)
爪囲炎	1 (0.5)
ニューモシスチス・イロペチイ肺炎	2 (1.0)
爪の皮膚糸状菌症	1 (0.5)
口腔ヘルペス	2 (1.0)
尿路感染	1 (0.5)
細菌性気管支炎	1 (0.5)
蜂巣炎	1 (0.5)
結膜炎	1 (0.5)
せつ	1 (0.5)
胃腸炎	1 (0.5)
陰部ヘルペス	1 (0.5)
歯周炎	1 (0.5)
処置後感染	1 (0.5)
急性腎盂腎炎	1 (0.5)
皮膚感染	1 (0.5)
白癬感染	1 (0.5)
ウイルス感染	1 (0.5)
胃腸障害	19 (9.4)
口内炎	14 (6.9)
下痢	1 (0.5)
口腔内潰瘍形成	1 (0.5)
歯周病	1 (0.5)
アフタ性潰瘍	1 (0.5)
慢性胃炎	1 (0.5)
胃食道逆流性疾患	1 (0.5)
肝胆道系障害	17 (8.4)
肝機能異常	15 (7.4)
脂肪肝	2 (1.0)
胆嚢ポリープ	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	16 (7.9)
口腔咽頭痛	4 (2.0)
上気道の炎症	5 (2.5)
咳嗽	3 (1.5)
間質性肺疾患	3 (1.5)
慢性気管支炎	1 (0.5)
気腫合併肺線維症	1 (0.5)
アレルギー性鼻炎	1 (0.5)
上気道咳症候群	1 (0.5)
臨床検査	11 (5.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (1.5)
肝機能検査値上昇	2 (1.0)
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)

副作用 器官別大分類 基本語	発現例数 (%)
	アバタセプト+ MTX 群 (N=203)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (1.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.5)
胸部X線異常	1 (0.5)
ハプトグロビン減少	1 (0.5)
B型肝炎DNA増加	1 (0.5)
肝機能検査異常	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	8 (3.9)
湿疹	2 (1.0)
発疹	1 (0.5)
ざ瘡	1 (0.5)
好酸球性脂肪織炎	1 (0.5)
結節性紅斑	1 (0.5)
丘疹	1 (0.5)
乾癬	1 (0.5)
斑状皮疹	1 (0.5)
血液およびリンパ系障害	5 (2.5)
リンパ球減少症	1 (0.5)
貧血	1 (0.5)
鉄欠乏性貧血	2 (1.0)
白血球減少症	1 (0.5)
好中球減少症	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (2.0)
発熱	1 (0.5)
倦怠感	2 (1.0)
胸部不快感	1 (0.5)
代謝および栄養障害	4 (2.0)
脂質異常症	2 (1.0)
食欲減退	1 (0.5)
高脂血症	1 (0.5)
耳および迷路障害	2 (1.0)
頭位性回転性めまい	1 (0.5)
片耳難聴	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)
結腸癌	1 (0.5)
リンパ腫	1 (0.5)
皮膚乳頭腫	1 (0.5)
子宮平滑筋腫	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	2 (1.0)
筋痙縮	1 (0.5)
筋骨格硬直	1 (0.5)
血管障害	1 (0.5)
高血圧	1 (0.5)
腎および尿路障害	1 (0.5)
腎結石症	1 (0.5)
生殖系および乳房障害	1 (0.5)
卵巣嚢胞	1 (0.5)
眼障害	1 (0.5)
結膜出血	1 (0.5)
神経系障害	1 (0.5)
頭痛	1 (0.5)

MedDRA version : 19.1

表 国内使用成績調査（全例調査）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）	感染性皮膚嚢腫	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）
帯状疱疹	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 (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)
睪炎	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)
皮膚腫瘤	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 海外主要試験（IM101-100、101、102、029 及び 031）における副作用発現状況（承認時）

副作用 器官別大分類 基本語	発現例数 (%)
	アバタセプト群 (n=1955)
副作用発現例数 (%) 合計	1020 (52.2)
感染症および寄生虫症	454 (23.2)
上気道感染	93 (4.8)
鼻咽頭炎	63 (3.2)
気管支炎	43 (2.2)
尿路感染	42 (2.1)
単純ヘルペス	23 (1.2)
鼻炎	20 (1.0)
気道感染	8 (0.4)
下気道感染	7 (0.4)
菌感染	5 (0.3)
感染性皮膚潰瘍	4 (0.2)
爪真菌症	4 (0.2)
気管炎	4 (0.2)
神経系障害	307 (15.7)
頭痛	195 (10.0)
浮動性めまい	90 (4.6)
錯感覚	15 (0.8)
胃腸障害	294 (15.0)
悪心	118 (6.0)
下痢	72 (3.7)
消化不良	26 (1.3)
腹痛	24 (1.2)
口腔内潰瘍形成	18 (0.9)
アフタ性口内炎	17 (0.9)
胃炎	8 (0.4)
全身障害および投与局所様態	217 (11.1)
疲労	69 (3.5)
無力症	31 (1.6)
インフルエンザ様疾患	9 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	171 (8.7)
発疹	42 (2.1)
脱毛症	17 (0.9)
皮膚乾燥	7 (0.4)
挫傷発生の増加傾向	6 (0.3)
アレルギー性皮膚炎	6 (0.3)
斑状皮疹	5 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	125 (6.4)
咳嗽	48 (2.5)
臨床検査	104 (5.3)
血圧上昇	30 (1.5)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	14 (0.7)
血圧低下	12 (0.6)
体重増加	12 (0.6)
肝酵素上昇	8 (0.4)
血管障害	95 (4.9)
高血圧	41 (2.1)
潮紅	20 (1.0)
低血圧	15 (0.8)
ほてり	9 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	85 (4.3)
四肢痛	15 (0.8)
関節痛	13 (0.7)

副作用 器官別大分類 基本語	発現例数 (%)
	アバタセプト群 (n=1955)
精神障害	48 (2.5)
うつ病	13 (0.7)
不安	9 (0.5)
血液およびリンパ系障害	43 (2.2)
白血球減少症	16 (0.8)
血小板減少症	4 (0.2)
眼障害	42 (2.1)
結膜炎	9 (0.5)
視力低下	4 (0.2)
心臓障害	32 (1.6)
動悸	14 (0.7)
頻脈	11 (0.6)
徐脈	4 (0.2)
生殖系および乳房障害	28 (1.4)
無月経	5 (0.3)
耳および迷路障害	26 (1.3)
回転性めまい	11 (0.6)
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）	13 (0.7)
基底細胞癌	4 (0.2)

MedDRA (Ver. 8.0)

オレンシア群の発現頻度がプラセボ群より0.2%以上高かった副作用

[多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎]

表 国内臨床試験 (IM101-365) におけるグレード別の全副作用発現状況 (臨床検査値異常を含む) (承認時)

安全性評価対象例数		20例			
副作用発現例数 (発現率)		6例 (30.0%)			
副作用 器官別大分類 基本語	グレード				合計
	軽度	中等度	重度	非常に重度	
副作用発現例数 (%)	5 (25.0)	0	1 (5.0)	0	6 (30.0)
感染症および寄生虫症	3 (15.0)	0	1 (5.0)	0	4 (20.0)
胃腸炎	0	0	1 (5.0)	0	1 (5.0)
鼻咽頭炎	1 (5.0)	0	0	0	1 (5.0)
口腔カンジダ症	1 (5.0)	0	0	0	1 (5.0)
口腔ヘルペス	1 (5.0)	0	0	0	1 (5.0)
胃腸障害	3 (15.0)	0	0	0	3 (15.0)
便秘	1 (5.0)	0	0	0	1 (5.0)
悪心	1 (5.0)	0	0	0	1 (5.0)
口内炎	1 (5.0)	0	0	0	1 (5.0)
一般・全身障害および 投与部位の状態	1 (5.0)	0	0	0	1 (5.0)
低体温	1 (5.0)	0	0	0	1 (5.0)

MedDRA (Ver.19.0) により分類

有害事象の程度

有害事象の程度を以下のように分類・定義した。

- 1) 軽度: 事象として認識されるが、容易に耐えられる程度である。
- 2) 中等度: 日常生活にある程度影響を与える。
- 3) 重度: 日常生活を行うことができない。
- 4) 非常に重度: 対症療法によっても著しい衰弱状態で活動不能である。

表 海外臨床試験 (IM101-033) における副作用発現状況 (臨床検査値異常を含む) (承認時)
 海外第Ⅲ相試験の非盲検導入期 (投与開始後 16 週まで: Period A)、二重盲検期 (24 週間: Period B)

副作用 器官別大分類 基本語	発現例数 (%)	
	Period A 非盲検導入期アバタセプト群 (n = 190)	Period B 二重盲検期アバタセプト群 (n = 60)
副作用発現例数 (%) 合計	52 (27.4)	9 (15.0)
感染症および寄生虫症	15 (7.9)	6 (10.0)
副鼻腔炎	4 (2.1)	1 (1.7)
上気道感染	3 (1.6)	1 (1.7)
鼻咽頭炎	2 (1.1)	0
急性中耳炎	2 (1.1)	0
鼻炎	2 (1.1)	1 (1.7)
細菌尿	1 (0.5)	1 (1.7)
気管支炎	1 (0.5)	0
インフルエンザ	1 (0.5)	1 (1.7)
外耳炎	1 (0.5)	1 (1.7)
爪囲炎	1 (0.5)	0
咽頭炎	1 (0.5)	0
咽頭扁桃炎	1 (0.5)	0
股部白癬	1 (0.5)	0
水痘	1 (0.5)	0
癩風	0	1 (1.7)
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)	1 (0.5)	0
皮膚乳頭腫	1 (0.5)	0
血液およびリンパ系障害	6 (3.2)	0
白血球減少症	3 (1.6)	0
好酸球増加症	1 (0.5)	0
リンパ球減少症	1 (0.5)	0
単球増加症	1 (0.5)	0
神経系障害	14 (7.4)	1 (1.7)
頭痛	10 (5.3)	1 (1.7)
浮動性めまい	5 (2.6)	0
振戦	1 (0.5)	0
眼障害	1 (0.5)	0
結膜炎	1 (0.5)	0
血管障害	4 (2.1)	1 (1.7)
潮紅	2 (1.1)	0
起立性低血圧	1 (0.5)	0
蒼白	1 (0.5)	0
低血圧	0	1 (1.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (1.1)	0
咳嗽	1 (0.5)	0
咽喉頭疼痛	1 (0.5)	0
胃腸障害	16 (8.4)	2 (3.3)
悪心	4 (2.1)	1 (1.7)
腹痛	2 (1.1)	1 (1.7)
アフタ性口内炎	2 (1.1)	1 (1.7)
下痢	2 (1.1)	0
口腔内潰瘍形成	2 (1.1)	0
嘔吐	2 (1.1)	0
腹部不快感	1 (0.5)	0
上腹部痛	1 (0.5)	0
腸絨毛萎縮	1 (0.5)	0
胃不快感	1 (0.5)	0
皮膚および皮下組織障害	7 (3.7)	2 (3.3)
そう痒症	2 (1.1)	0
発疹	2 (1.1)	0
湿疹	1 (0.5)	0
嵌入爪	1 (0.5)	0
斑状皮疹	1 (0.5)	0

副作用 器官別大分類 基本語	発現例数 (%)	
	Period A 非盲検導入期アバタセプト群 (n = 190)	Period B 二重盲検期アバタセプト群 (n = 60)
尋常性白斑	1 (0.5)	0
黄色皮膚	1 (0.5)	0
枇糠疹	0	1 (1.7)
皮膚病変	0	1 (1.7)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.5)	0
四肢の結節	1 (0.5)	0
腎および尿路障害	2 (1.1)	1 (1.7)
血尿	2 (1.1)	0
白血球尿	0	1 (1.7)
生殖系および乳房障害	1 (0.5)	0
乳房腫脹	1 (0.5)	0
乳房圧痛	1 (0.5)	0
全身障害および投与局所様態	11 (5.8)	0
無力症	2 (1.1)	0
疲労	2 (1.1)	0
発熱	2 (1.1)	0
胸痛	1 (0.5)	0
悪寒	1 (0.5)	0
インフルエンザ様疾患	1 (0.5)	0
注入部位疼痛	1 (0.5)	0
注射部位疼痛	1 (0.5)	0
倦怠感	1 (0.5)	0
臨床検査	2 (1.1)	0
抗核抗体陽性	1 (0.5)	0
DNA抗体陽性	1 (0.5)	0
白血球数減少	1 (0.5)	0

MedDRA (Ver.9)

0: 報告なし

表 海外臨床試験 (IM101-033) における副作用発現状況 (臨床検査値異常を含む) (承認時)
海外第Ⅲ相試験の非盲検継続投与期 (5年又は実施国での JIA 承認取得まで: Period C)

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 (%)	
	Period C 非盲検継続投与期 アバタセプト群 (n = 153)			Period C 非盲検継続投与期 アバタセプト群 (n = 153)	
副作用発現例数 (%) 合計	71 (46.4)				
感染症および寄生虫症	49 (32.0)		四肢膿瘍	1 (0.7)	
上気道感染	9 (5.9)		虫垂炎	1 (0.7)	
副鼻腔炎	5 (3.3)		細菌性関節炎	1 (0.7)	
尿路感染	5 (3.3)		体部白癬	1 (0.7)	
気管支炎	4 (2.6)		感染性皮膚炎	1 (0.7)	
帯状疱疹	4 (2.6)		耳感染	1 (0.7)	
鼻咽頭炎	4 (2.6)		熱性感染症	1 (0.7)	
鼻炎	4 (2.6)		胃腸炎	1 (0.7)	
細菌尿	3 (2.0)		ウイルス性胃腸炎	1 (0.7)	
膿痂疹	3 (2.0)		性器カンジダ症	1 (0.7)	
咽頭炎	3 (2.0)		ジアルジア症	1 (0.7)	
外陰部腫炎	3 (2.0)		ヘリコバクター感染	1 (0.7)	
皮膚真菌感染	2 (1.3)		ヘルペス眼感染	1 (0.7)	
せつ	2 (1.3)		単純ヘルペス	1 (0.7)	
口腔ヘルペス	2 (1.3)		インフルエンザ	1 (0.7)	
中耳炎	2 (1.3)		粘膜皮膚カンジダ症	1 (0.7)	
爪囲炎	2 (1.3)		爪感染	1 (0.7)	
扁桃炎	2 (1.3)		爪真菌症	1 (0.7)	
歯膿瘍	2 (1.3)		外耳炎	1 (0.7)	
水痘	2 (1.3)		急性中耳炎	1 (0.7)	
			寄生虫性胃腸炎	1 (0.7)	

副作用 器官別大分類 基本語	発現例数 (%)
	Period C 非盲検継続投与期 アバタセプト群 (n = 153)
肺炎	1 (0.7)
処置後感染	1 (0.7)
猩紅熱	1 (0.7)
皮膚カンジダ	1 (0.7)
ブドウ球菌感染	1 (0.7)
頭部白癬	1 (0.7)
足部白癬	1 (0.7)
癩風	1 (0.7)
気管気管支炎	1 (0.7)
ウイルス感染	1 (0.7)
外陰部腔カンジダ症	1 (0.7)
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 (2.6)
皮膚乳頭腫	3 (2.0)
乳腺線維腺腫	1 (0.7)
血液およびリンパ系障害	16 (10.5)
好酸球増加症	9 (5.9)
白血球減少症	5 (3.3)
貧血	2 (1.3)
低色素性貧血	1 (0.7)
白血球増加症	1 (0.7)
リンパ球増加症	1 (0.7)
好中球減少症	1 (0.7)
免疫系障害	2 (1.3)
過敏症	2 (1.3)
神経系障害	6 (3.9)
頭痛	3 (2.0)
浮動性めまい	2 (1.3)
多発性硬化症	1 (0.7)
側頭葉てんかん	1 (0.7)
眼障害	3 (2.0)
結膜炎	2 (1.3)
アレルギー性結膜炎	1 (0.7)
耳および迷路障害	1 (0.7)
耳痛	1 (0.7)
血管障害	3 (2.0)
高血圧	1 (0.7)
静脈炎	1 (0.7)
レイノー現象	1 (0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (6.5)
咳嗽	5 (3.3)
口腔咽頭痛	3 (2.0)
気管支痙攣	1 (0.7)
アレルギー性鼻炎	1 (0.7)
胃腸障害	14 (9.2)
腹痛	6 (3.9)
嘔吐	5 (3.3)
下痢	3 (2.0)
胃炎	3 (2.0)
悪心	3 (2.0)
上腹部痛	1 (0.7)
齲歯	1 (0.7)
十二指腸潰瘍	1 (0.7)

副作用 器官別大分類 基本語	発現例数 (%)
	Period C 非盲検継続投与期 アバタセプト群 (n = 153)
皮膚および皮下組織障害	8 (5.2)
皮膚病変	3 (2.0)
蕁麻疹	2 (1.3)
水疱性皮膚炎	1 (0.7)
斑状出血	1 (0.7)
湿疹	1 (0.7)
持続性隆起性紅斑	1 (0.7)
丘疹	1 (0.7)
そう痒症	1 (0.7)
発疹	1 (0.7)
皮膚色素減少	1 (0.7)
皮膚潰瘍	1 (0.7)
尋常性白斑	1 (0.7)
筋骨格系および結合組織障害	4 (2.6)
関節痛	1 (0.7)
関節炎	1 (0.7)
関節腫脹	1 (0.7)
筋骨格硬直	1 (0.7)
斜頸	1 (0.7)
腎および尿路障害	5 (3.3)
血尿	3 (2.0)
排尿困難	1 (0.7)
白血球尿	1 (0.7)
蛋白尿	1 (0.7)
生殖系および乳房障害	2 (1.3)
性器分泌物	1 (0.7)
膣分泌物	1 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (3.9)
発熱	3 (2.0)
悪寒	1 (0.7)
注射部位硬結	1 (0.7)
疼痛	1 (0.7)
臨床検査	1 (0.7)
アラニン・アミノトランス フェラーゼ増加	1 (0.7)
傷害、中毒および処置合併症	4 (2.6)
注入に伴う反応	2 (1.3)
節足動物咬傷	1 (0.7)
漿液腫	1 (0.7)

MedDRA (Ver.14.1)

◆ 基礎疾患別の副作用発現頻度^{8)、40)}

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本剤を投与すると、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

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤は添加剤としてマルトースを含有している。グルコース脱水素酵素（GDH）法を用いた血糖測定法ではマルトースが測定結果に影響を与え、実際の血糖値よりも高値を示す場合があることが報告されている。本剤を投与されている患者の血糖値の測定には、マルトースの影響を受ける旨の記載がある血糖測定用試薬及び測定器は使用しないこと。

【解説】

本剤は添加剤としてマルトースを含有している。グルコース脱水素酵素（GDH）法を用いた血糖測定法ではマルトースが測定結果に影響を与え、実際の血糖値よりも高値を示す場合があることが報告されている⁴¹⁾。本剤を投与されている患者の血糖値の測定には、マルトースの影響を受ける旨の記載がある血糖測定用試薬及び測定器は使用しないこと。本剤を投与されている患者の血糖値の測定には、マルトースの影響を受けない、補酵素としてニコチンアミド-アデニンジヌクレオチドを使用した GDH-NAD 法やグルコースオキシダーゼ法などの血糖測定法を用いること。

10. 過量投与

該当しない

〈参考〉⁴²⁾

Orencia® 米国添付文書

50mg/kg の用量まで、静脈内投与を行ったところ顕著な毒性はみられていない。過量投与の場合、患者を観察して副作用の徴候・症状の有無を調べ、適切な処置を行うこと。

ORENCIA® (Abatacept) Prescribing Information

OVERDOSAGE

Doses up to 50 mg/kg (5 times the maximum recommended dose) have been administered intravenously without apparent toxic effect. In case of overdosage, it is recommended that the patient be monitored for any signs or symptoms of adverse reactions and appropriate symptomatic treatment instituted.

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤の溶液中に浮遊物が生じることがあるため、本剤をシリコーン油が塗布されたシリンジを用いて調製しないこと。シリコーン油が塗布されたシリンジを用いて調製した溶液は廃棄すること。

14.1.2 溶解方法

本剤に添付されたシリコーン油を塗布していない専用のディスポーザブルシリンジ及び 18～21G の注射針を用いて、本剤 1 バイアル当たり 10mL の日局注射用水（日局生理食塩液も使用可）で溶解してアバタセプト（遺伝子組換え）25mg/mL の濃度とする。

- (1) 本剤のバイアルのフリップオフキャップを外し、ゴム栓表面をエタノール綿で清拭する。
- (2) 注射針をゴム栓の中央に刺入し、1 バイアル当たり 10mL の日局注射用水（日局生理食塩液も使用可）をバイアルの壁面に沿って流れるように静かに注入する。その際に陰圧状態でないバイアルは使用しないこと。
- (3) 内容物を泡立てないように注意し、バイアルを緩やかに渦をまくように回転させて完全に溶解する。決して激しく振らず、長時間振り混ぜないこと。
- (4) 完全に溶解した後、泡立ちがある場合にはバイアル内に針で通気して泡を消散させる。溶解後の液は、無色から微黄色の澄明な液である（微粒子、変色、異物を認めたものは使用しないこと）。

14.1.3 希釈方法

- (1) 溶解後速やかに総液量約 100mL となるように以下の方法で日局生理食塩液で希釈する。
 - ・あらかじめ日局生理食塩液 100mL の点滴バッグ又はボトルから、注入する溶解液と同じ容量分を抜き取っておく。
 - ・本剤に添付されたシリコーン油を塗布していない専用のディスポーザブルシリンジ及び 18～21G の注射針を用いて、必要量の溶解液をバイアルから採取し、点滴バッグ又はボトルに緩徐に注入し、緩やかに混和する。バイアル中の残液は廃棄すること。
- (2) 希釈液に微粒子や変色がないか目視で確認すること。微粒子又は変色が認められた場合は希釈液を使用しないこと。
- (3) 希釈後は速やかに使用すること。なお、希釈後やむをえず保存する場合は、2～25℃で保存し、24 時間以内に使用すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤の希釈液の全量を 30 分かけて点滴静注する。

14.2.2 本剤は、無菌・パイロジェンフリーで蛋白結合性の低い 0.2～1.2 ミクロンのメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。

14.2.3 本剤は、独立したラインにより投与するものとし、他の注射剤・輸液等と混合しないこと。

【解説】

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤をシリコン油が塗布されたシリンジを用いて調製した場合、本剤成分のアバタセプトとシリコン油との相互作用により浮遊物が生じることがある。調製時には本剤添付のシリコン油を塗布していないディスポーザブルシリンジを用いること。

14.1.2 溶解方法

- ・本剤をシリコン油が塗布されたシリンジを用いて調製した場合、本剤成分のアバタセプトとシリコン油との相互作用により浮遊物が生じることがある。よって、本剤を調製する際には、本剤に添付されているシリコン油を塗布していない専用のシリンジを用いる必要がある。
- ・溶解液として、日局注射用水、日局生理食塩液で溶解した際の安定性は確認されている。その他の溶解液に関するデータはない。
- ・本剤は、薬剤の調製を容易に行うためバイアル内を陰圧にしている。陰圧でないものは何らかの品質上の問題がある可能性が否定できないため、使用は避けること。
- ・本剤は蛋白製剤であるため、溶解後激しく振ると蛋白凝集の原因となる。同様に、長時間の振とうも凝集の原因となる。
- ・本剤は、溶解液を 10mL 注入した場合でもバイアル内は陰圧となっており、溶解後に泡立ちがある場合にはバイアル内に針で通気すると泡立ちが少なくなる。

14.1.3 希釈方法

- ・本剤の臨床試験と同様に、希釈前にあらかじめ日局生理食塩液 100mL の点滴バッグ又はボトルから溶解液と同じ容量分を抜き取り、希釈後の総液量が約 100mL となるようにする。また、希釈時に急速に点滴バッグ等に注入したり、激しく混和すると泡立ちや蛋白凝集の原因となるため、緩徐に注入し、緩やかに混和する。
- ・一般に調製後の注射液を保存した場合、雑菌等の繁殖が懸念されるため、調製後は直ちに投与することが望ましい。なお、希釈後の品質安定性を 24 時間、室温（25℃以下）及び冷蔵（2～8℃）で評価した結果、品質に変化が認められなかったことから、希釈後やむを得ず保存する場合の保存条件を記載した。（「V-4. 用法及び用量に関連する注意」、「IV-7. 調製法及び溶解後の安定性」の項参照）

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤の臨床試験実施時の投与条件から、希釈液の全量を 30 分かけて点滴静注するとした。

14.2.2 本剤成分のアバタセプトは分子量約 92,000 の高分子蛋白であり、溶解時に激しく振ったり、希釈時に急速に点滴バッグ等に注入したりすると蛋白が凝集し、微粒子が生成する可能性がある。本剤の臨床試験ではインラインフィルターを用いた投与が行われており、本剤の投与において、インラインフィルターの使用は必須であることから記載した。

14.2.3 本剤は、指定された溶解液及び希釈液により調製した総液量約 100mL を独立したラインにより投与する。本剤と他の注射剤、輸液との配合変化試験成績はないため、混合せず、独立したラインで投与する必要がある。

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37.7ヵ月（長期試験の投与期間1.0～45.1ヵ月の中央値）まで、海外では42.9ヵ月（長期試験の投与期間1.9～71.9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、本剤に対する抗体が産生されることがある。海外臨床試験において投与期間として最長8年間、本剤による治療を行った関節リウマチ患者3,985例について本剤に対する抗体の発現を評価したところ、投与期間中の抗体陽性率は3,877例中187例（4.8%）、投与中断又は中止した患者における最終投与後43日以降の抗体陽性率は1,888例中103例（5.5%）であった。また、評価が可能であった48例中22例に中和抗体活性が認められている。国内臨床試験では、投与期間中の抗体陽性率が231例中7例（3.0%）、投与中断（最長約3年）又は中止例を含めた全体の陽性率が231例中33例（14.3%）であり、評価が可能であった25例中8例に中和抗体活性が認められている。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。

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本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³³⁾。[1.1、8.3参照]

【解説】

15.1.1 関節リウマチ患者を対象とした国内の長期継続投与試験（データカットオフ日：2009年3月19日）において、安全性評価対象217例中159例（73.3%）に本剤と関連のある自覚症状及び他覚所見に関する有害事象が認められた。主なものは鼻咽頭炎54例（24.9%）等であった。また、本剤と関連のある臨床検査値異常変動は85例（39.2%）に認められ、主なものはリンパ球数減少25例（11.5%）及び白血球数増加22例（10.1%）等であった。海外では、関節リウマチ患者を対象とした二重盲検比較試験中において、安全性評価対象1,955例中1,020例（52.2%、平均曝露期間10.5±3.1ヵ月）に本剤と関連のある有害事象が認められ、主なものは頭痛195例（10.0%）、上気道感染93例（4.8%）等であった。長期継続投与期間では、安全性評価対象3,256例中1,761例（54.1%、平均曝露期間34.7±20.8ヵ月）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310例（9.5%）、

気管支炎 242 例 (7.4%)、鼻咽頭炎 194 例 (6.0%)、尿路感染 192 例 (5.9%)、副鼻腔炎 174 例 (5.3%) 等であった。

- 15.1.2 関節リウマチ患者を対象とした国内第Ⅲ相、オープンラベル、長期(継続)試験⁴³⁾では、新たにメトトレキサート(MTX)が安全性の理由により投与できず、MTX以外のDMARD又は生物学的製剤に対して効果不十分な関節リウマチ患者が組入れられた。これらの患者では投与12週目までDMARDの併用が禁止され、本剤が単独投与された。その結果、12週後のACR20%、50%、70%改善率はそれぞれ58.3%(14例/24例)、29.2%(7例/24例)、8.3%(2例/24例)であった。一方、安全性については、投与48週後までの本剤と関連のある有害事象の発現率は80.8%(21例/26例)、そのうち重篤な有害事象の発現率は19.2%(5例/26例)と報告された。なお、報告された有害事象の種類はDMARD併用例と大きな相違はなく、いずれも回復又は軽快した。

一方、海外では、1剤以上のDMARD又はエタネルセプトに効果不十分な活動性関節リウマチ患者を対象にプラセボ対照無作為化二重盲検法により、本剤単剤投与時の有効性及び安全性が探索的に検討された⁴⁴⁾。その結果、12週後のACR20%、50%及び70%改善率は、本剤10mg/kg群(32例)ではそれぞれ53.1%、15.6%、6.3%であり、プラセボ群(32例)ではそれぞれ31.3%、6.3%、0%であった。また、安全性については、全般的に良好な忍容性を示した。また、抗TNF製剤に効果不十分な関節リウマチ患者を対象としたARRIVE試験⁴⁵⁾では、1,046例に本剤が投与され、それらのうち43例は単剤で治療された。その結果、6ヵ月後に臨床的に意味のある改善(DAS28-CRPが1.2以上改善)を示したものは、全投与例では56.1%、単剤投与例では48.8%にみられた。一方、有害事象及び重篤な有害事象の発現率は、全投与例ではそれぞれ78.7%、10.4%であったのに対し、単剤投与例ではそれぞれ83.7%、9.3%であった。なお、承認までに本剤単剤投与とメトトレキサートの併用投与について直接比較検討した試験は行われていない。

- 15.1.3 関節リウマチ患者を対象とした海外臨床試験⁴⁶⁾において、2009年8月時点での最長8年の投与期間における本剤による治療を行った関節リウマチ患者3,985例について、本剤に対する抗体の発現を評価したところ、投与期間中における抗体陽性率は3,877例中187例(4.8%)、投与中断又は中止した患者における最終投与後43日以降の抗体陽性率は1,888例中103例(5.5%)であった。これらの抗体陽性と有効性又は安全性との間に一貫した傾向や関連性はみられなかった。また、中和抗体活性評価が可能であった48例中22例に中和抗体活性が認められた。これらのうち1例のみが本剤投与期間中で、残りはいずれも投与中断又は中止した患者における最終投与後43日以降に認められている。少数例のため、安全性及び有効性に対する中和抗体活性の影響を評価することはできなかった。

関節リウマチ患者を対象とした国内臨床試験⁴⁷⁾では、投与期間中の抗体陽性率は関節リウマチ患者231例中7例(3.0%)、最長約3年の投与中断又は中止例を含めた全体の陽性率は231例中33例(14.3%)であった。投与を中止した場合や投与中断期間が比較的長い場合(約2~6ヵ月)には抗体陽性率が上昇する傾向がみられている。また、中和抗体活性評価が可能であった25例中8例に中和抗体活性が認められた。なお、抗体陽性例が少数であるため、抗体の発現と有効性又は安全性との関連は明らかではない。

- 15.1.4 本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、本剤投与中に過去の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、本剤投与が開始された。しかし、本剤投与開始の約4ヵ

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 臨床試験において、悪性腫瘍の発現が報告されている。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剤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⁴⁸⁾ 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⁴⁹⁾

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⁵⁰⁾

GLP に準拠して実施し、アバタセプトはヒトの投与量 (約 10mg/kg) の約 10 倍の投与量 (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 33 mg/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⁴⁹⁾

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週目よりも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、休業期間中に回復した。 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、臨床病理学的变化、肉眼病理学的变化及び器官重量の変化は認められなかった。病理組織学的变化として、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カ月の休薬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、休薬 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⁵¹⁾

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⁴⁸⁾

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⁵²⁾

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 11 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	・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³⁷⁾

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	・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	・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³⁸⁾

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11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3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。

4) 新生児を用いた試験⁵³⁾

小児適応のための毒性試験に関しては、幼若動物の毒性試験が点滴静注用製剤の初回申請時に既に評価されている。幼若ラットを用いた毒性試験において、アバタセプトを生後4日から3ヵ月間、3日に1回皮下投与（生後28日まで）及び静脈内投与（生後31日以降）した結果、免疫学的パラメータの変化並びに脾臓及び甲状腺の炎症などの自己免疫様の所見が認められたため、その発現機序に関する免疫毒性試験を成熟及び幼若ラットを用いて実施した。さらに、これらの成熟及び幼若ラット免疫毒性試験で発現した自己免疫様の所見について、アバタセプトの免疫原性〔抗薬物抗体（ADA）産生〕との関連性を検討する成熟ラットを用いた免疫毒性試験を追加実施し、その成績は皮下注製剤の承認事項一部変更申請時に評価されている。免疫毒性試験では、アバタセプトが薬理作用（免疫抑制作用）を示さず、免疫原性を示す用量である0.03mg/kgをラットに投与した結果、ラットに認められた自己免疫様の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免疫原性との関連性はなく、自己免疫様反応の発現がADA抗体価に依存する可能性はないことが確認された。

本邦における点滴静注用製剤の承認取得後に実施された幼若ラット3ヵ月間皮下投与免疫毒性試験の成績については、成熟ラットを用いた追加免疫毒性試験の結果を幼若ラットで確認することを目的として実施された。幼若ラット（投与開始時生後28日）にアバタセプトを0（溶媒対照）及び0.03mg/kgの用量で2週間に1回、合計4回間歇皮下投与したところ、試験1日の投与後24時間までに全例の血中にアバタセプトが検出されたがキーホールリンパットヘモシアニン（KLH）に対するT細胞依存性抗体反応の阻害はみられず、CD4+CD25+Foxp3+リンパ球サブセット（制御性T細胞）に変化がみられなかったことから、幼若ラットにおいても0.03mg/kgは薬理作用を示さない用量であることが確認された。一方、試験29日目までに全例で抗アバタセプト抗体及び抗cytotoxicT-lymphocyte-associated antigen 4（CTLA-4）抗体反応が検出され、アバタセプトの曝露量は抗体反応を惹起させる量であったが、甲状腺及び脾臓のリンパ球性炎症性細胞浸潤は認められなかった。このことから、幼若ラットを用いた免疫毒性試験においても成熟ラットと同様の結果が得られ、幼若及び成熟ラットで認められた非リンパ性器官の自己免疫様の炎症は、ラットにおけるアバタセプトの種特異的な作用によるものと推察され、免疫原性によるものではないと考えられた。

(6) 局所刺激性試験⁵⁴⁾

アバタセプトの臨床投与経路は静脈内であることから、NZW ウサギの静脈内、動脈内及び静脈周囲に単回投与し、局所刺激性について検討した。その結果、いずれの投与経路でも投与部位の刺激性変化は認められなかった。さらに、サルの反復投与毒性試験では、最長1年間静脈内投与しても投与部位の刺激性変化はみられなかった。また、臨床投与経路として皮下投与も検討されていたことから、ラットで単回及び反復皮下投与による局所刺激性についても検討した。その結果、投与部位の明らかな刺激性変化は認められなかった。

(7) その他の特殊毒性⁵⁵⁾

1) 免疫原性試験

アバタセプトが異種蛋白であることから予測されたように、試験に使用した全動物種（マウス・ラット・イヌ及びサル）に免疫原性を示した。しかし、アバタセプトがすべての動物種に活性を示し、免疫抑制作用を示す濃度では自己免疫応答を抑制することから、すべての試験において投与期間中アバタセプトの曝露は維持されていたと考えられた。なお、急性の過敏反応を特徴とする抗体が関与する毒性は、マウス及びイヌでアバタセプトの惹起投与後にのみ認められた。

2) 免疫毒性試験

アバタセプトは選択的免疫調節剤であるために、免疫系に対して影響を与えることが予測される。単回及び反復投与毒性試験でアバタセプト投与による免疫学的影響について検討したことに加え、マウス及びサルを用いた免疫毒性試験を数試験実施した。さらに、結核菌慢性感染モデルマウスにおけるアバタセプト投与の影響についても検討した。その結果、アバタセプトをヒトに投与する場合の安全性上の特段の懸念は認められなかった。

3) 毒性発現機序に関する試験

マウスにおけるがん原性試験での乳腺腫瘍の発生頻度増加と MMTV との関連性を明らかにするために、雌性 CD-1 マウスに MMTV を感染後、本薬 0（生理食塩水）及び 200mg/kg を週 1 回、26 週間皮下投与した試験が実施された。MMTV の感染により MMTV 抵抗性に重要とされる IgG2a の増加（Purdy A et al, *J Exp Med*, 197: 233-243, 2003）、及び MMTV 感染を抑制するに十分な中和抗体の発現が *in vivo* バイオアッセイで確認され、その後の本薬投与により MMTV に対する抗体応答の軽度な抑制が認められた。また、*in situ* ハイブリダイゼーション及び BrdU（5-bromo-2'-deoxyuridine）染色が実施され、ウイルス及び細胞の増殖、並びに腫瘍発生は認められなかったが、本薬の投与期間が腫瘍発生を評価するには短いこと、及び本試験条件下では MMTV に対する抗体応答が完全に抑制されないことが影響したと考察されている。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：オレンシア[®] 点滴静注用 250mg

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：36 ヶ月

3. 包装状態での貯法

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（皮下注製剤）

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

製造販売承認年月日：2010年7月23日

承認番号：22200AMX00863000

薬価基準収載年月日：2010年9月17日

販売開始年月日：2010年9月21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

①追加年月日：2018年2月23日

〔効能・効果〕：既存治療で効果不十分な多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

〔用法・用量〕：多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

通常、アバタセプト（遺伝子組換え）として1回10mg/kg（体重）を点滴静注する。初回投与後、2週、4週に投与し、以後4週間の間隔で投与を行うこと。ただし、体重75kg以上100kg以下の場合は1回750mg、体重100kgを超える場合は1回1gを点滴静注すること。

②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）

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

〔関節リウマチ〕

再審査結果通知年月日 2020年3月18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

〔関節リウマチ〕

8年（2010年7月23日～2018年7月22日）

〔多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〕

4年（2018年2月23日～2022年2月22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

厚生労働省薬価基準収載医薬品コード：3999429D1021

個別医薬品コード（YJコード）：3999429D1021

HOT（9桁）番号：120029401

レセプト電算処理システム用コード：622002901

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, CTD 1.8.2)
- 2) Matsubara T, et al. : Mod Rheumatol. 2013 ; 23 (4) : 634-645 (PMID : 22833376)
- 3) 社内資料：関節リウマチ患者を対象としたアバタセプト及びBMS-224818の反復投与における安全性、予備的な臨床の有効性及び免疫原性の評価を目的としたパイロット多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験（2010年7月23日承認, CTD 2.7.6.2.11)
- 4) Kremer JM, et al. : N Engl J Med. 2003 ; 349 (20) : 1907-1915 (PMID : 14614165)
- 5) Takeuchi T, et al. : Mod Rheumatol. 2013 ; 23 (2) : 226-235 (PMID : 22684431)
- 6) Kremer JM, et al. : Ann Intern Med. 2006 ; 144 (12) : 865-876 (PMID : 16785475)
- 7) Genovese MC, et al. : N Engl J Med. 2005 ; 353 (11) : 1114-1123 (PMID : 16162882)
- 8) Weinblatt M, et al. : Arthritis Rheum. 2006 ; 54 (9) : 2807-2816 (PMID : 16947384)
- 9) Schiff M, et al. : Ann Rheum Dis. 2008 ; 67 (8) : 1096-1103 (PMID : 18055472)
- 10) 社内資料：国内試験：多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者に対するアバタセプト点滴静注用製剤の国内第3相試験 [IM101-365試験]（2018年2月23日承認, CTD 2.7.6.2)
- 11) Hara R, et al. : Pediatr Rheumatol Online J. 2019 ; 17 (1) : 17 (PMID : 31039807)
- 12) 社内資料：海外試験：多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者に対するアバタセプト点滴静注用製剤の海外第3相試験 [IM101-033試験]（2018年2月23日承認, CTD 2.7.6.1)
- 13) Rupert N, et al. : Lancet. 2008 ; 372 : 383-391 (PMID : 18632147)
- 14) Takeuchi T, et al. : Mod Rheumatol. 2014 ; 24 (5) : 744-753 (PMID : 24754273)
- 15) Kremer JM, et al. : J Rheumatol. 2014 ; 41 (6) : 1077-1087 (PMID : 24786925)
- 16) Genovese MC, et al. : Ann Rheum Dis. 2008 ; 67 (4) : 547-554 (PMID : 17921185)
- 17) Genovese MC, et al. : J Rheumatol. 2012 ; 39 (8) : 1546-1554 (PMID : 22798265)
- 18) Matsubara T, et al. : RMD Open. 2018 ; 4 : e000813 (PMID : 30622737)
- 19) Firestein GS : Nature. 2003 ; 423 (6937) : 356-361 (PMID : 12748655)
- 20) Fox DA : Arthritis Rheum. 1997 ; 40 (4) : 598-609 (PMID : 9125240)
- 21) Choy EH, et al. : N Engl J Med. 2001 ; 344 (12) : 907-916 (PMID : 11259725)
- 22) Carreno BM, et al. : Annu Rev Immunol. 2002 ; 20 : 29-53 (PMID : 11861596)
- 23) Salomon B, et al. : Annu Rev Immunol. 2001 ; 19 : 225-252 (PMID : 11244036)
- 24) Davis PM, et al. : J Rheumatol. 2007 ; 34 (11) : 2204-2210 (PMID : 17787038)
- 25) 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, CTD 2.6.2.2.1.3.2)
- 26) 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, CTD 2.6.2.2.1.3.4)
- 27) 社内資料：日本人関節リウマチ患者における単回及び反復投与試験（2010年7月23日承認, CTD 2.7.2.2)
- 28) 社内資料：日本人関節リウマチ患者における母集団薬物動態解析報告書（2010年7月23日承認, CTD 2.7.2.3.3.3)
- 29) 社内資料：日本人若年性特発性関節炎者における母集団薬物動態解析報告書（2018年2月23日承認, CTD 2.7.2.3.2)
- 30) 社内資料：胎盤通過（ラット）（2010年7月23日承認, CTD 2.6.4.4.1.1)
- 31) 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, CTD 2.6.4.4.1.2)

- 32) 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, CTD 2.6.4.4.3.1）
- 33) 社内資料：海外臨床試験における悪性腫瘍発現頻度
- 34) Gardam MA, et al. : Lancet Infect Dis. 2003 ; 3 (3) : 148-155 (PMID : 12614731)
- 35) Bigbee CL, et al. : Arthritis Rheum. 2007 ; 56 (8) : 2557-2565 (PMID : 17665452)
- 36) 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）
- 37) 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, CTD 2.6.6.6.2）
- 38) 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, CTD 2.6.6.6.3.1）
- 39) 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, CTD 2.7.4.5.1.1.1）
- 40) 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, CTD 2.7.4.5.1.2）
- 41) FDA : Important Safety Information on Interference With Blood Glucose Measurement Following Use of Parenteral Maltose/Parenteral Galactose/Oral Xylose-Containing Products <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/ucm154213.htm> (2016/4/6 access)
- 42) ORENCIA® prescribing Information Revised 6/2020（米国添付文書）
- 43) 社内資料：第Ⅰ相試験（IM101-034）及び第Ⅱ相試験（IM101-071）に参加した被験者、並びに DMARDs 効果不十分な関節リウマチ患者を対象とした abatacept（BMS-188667）の安全性を検討する多施設共同、オープンラベル、長期（継続）投与試験（第Ⅲ相臨床試験）（2010年7月23日承認, CTD 2.7.6.2.13 (1)、CTD 2.7.6.2.13 (2)）
- 44) Moreland LW, et al. : Arthritis Rheum. 2002 ; 46 (6) : 1470-1479 (PMID : 12115176)
- 45) Schiff M, et al. : Ann Rheum Dis. 2009 ; 68 (11) : 1708-1714 (PMID : 19074911)
- 46) 社内資料：外国人 RA 患者を対象とした海外臨床試験における免疫原性（2010年7月23日承認, CTD 2.7.2.4.1.2）
- 47) 社内資料：日本人 RA 患者を対象とした国内臨床試験における免疫原性（2010年7月23日承認, CTD 2.7.2.4.1.4）
- 48) 社内資料：マウスにおける皮下投与ががん原性試験（GLP 適合）（2010年7月23日承認, CTD 2.6.6.5.1）
- 49) 社内資料：反復投与毒性試験（2010年7月23日承認, CTD 2.6.6.3）
- 50) 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, CTD 2.6.6.2.2）
- 51) 社内資料：遺伝毒性試験（2010年7月23日承認, CTD 2.4.4.3）
- 52) 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, CTD 2.6.6.6.1.1）
- 53) 社内資料：幼若ラットにおける毒性試験（2018年2月23日承認, CTD 2.6.6）
- 54) 社内資料：点滴静注用製剤の局所刺激性試験（2010年7月23日承認, CTD 2.4.4.6）
- 55) 社内資料：その他の毒性試験（2010年7月23日承認, CTD 2.6.6.8）
- 56) ORENCIA® summary of product characteristics Revised 10/2020（欧州製品特性概要）
- 57) 社内資料：アバタセプト投与液のフィルター透過性検討

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

アバタセプトは成人関節リウマチの治療薬として、米国で2005年12月23日に最初に承認され、欧州では中央審査方式により2007年5月21日に承認された。2021年6月現在、アバタセプトは米国（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下記疾患

- 関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）
- 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

6. 用法及び用量

<関節リウマチ>

通常、成人にはアバタセプト（遺伝子組換え）として以下の用量を1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、4週に投与し、以後4週間の間隔で投与を行うこと。

患者の体重	投与量	バイアル数
60kg未満	500mg	2バイアル
60kg以上100kg以下	750mg	3バイアル
100kgを超える	1g	4バイアル

<多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎>

通常、アバタセプト（遺伝子組換え）として1回10mg/kg(体重)を点滴静注する。初回投与後、2週、4週に投与し、以後4週間の間隔で投与を行うこと。

ただし、体重75kg以上100kg以下の場合は1回750mg、体重100kgを超える場合は1回1gを点滴静注すること。

国名	米国 ⁴²⁾												
会社名	Bristol-Myers Squibb Company												
販売名	点滴静注用 ORENCIA® (アバタセプト) 凍結乾燥粉末												
剤形・規格	注射用：凍結乾燥粉末 250mg の単回使用バイアル												
承認年月	2005 年 12 月												
効能又は効果	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>												
用法及び用量	<p>1. 成人関節リウマチ ORENCIA 点滴静注用製剤は、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 以外の疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARD) と併用投与が可能である。 ORENCIA 凍結乾燥粉末製剤は溶解後に希釈し、表 1 に示す体重別投与量を 30 分かけて点滴静注する。 ORENCIA 点滴静注用製剤の初回静注後、2 週後及び 4 週後に投与し、その後は 4 週間ごとに投与する。</p> <p>表 1 点滴静注製剤の用量</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 バイアル当たりアバタセプト 250mg が充填されている。</p> <p>2. 若年性特発性関節炎 ORENCIA 点滴静注用製剤は、JIA 患者 (6 歳以上) に対し、単独投与又は MTX と併用投与が可能である。点滴静注用製剤では 6 歳未満の患者を対象とした試験を実施していない。 ORENCIA を以下の通り体重に応じて 30 分かけて点滴静注する。 小児患者において： ● 75 kg 未満の場合は体重 1 kg 当たり 10mg の用量を投与すること。 ● 75 kg 以上の場合は成人 RA の静注投与量に従って投与すること (表 1)。ただし、1000mg は超えないこと。 初回投与後、2 週後及び 4 週後に投与し、その後は 4 週間ごとに投与する。バイアル内に残った未使用分は直ちに廃棄すること。</p> <p>3. 成人関節症性乾癬 ORENCIA 点滴静注用製剤は、成人 PsA 患者に対し、単独又は非生物学的 DMARDs と併用投与が可能である。 ORENCIA 点滴静注用製剤は、表 1 に示す体重別投与量を 30 分かけて点滴静注する。 ORENCIA 点滴静注用製剤の初回静注後、点滴静注を 2 週後及び 4 週後に行い、その後は 4 週間ごとに行う。</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	4
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											

(2020 年 6 月版)

*: 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。

国名	EU ⁵⁶⁾												
会社名	Bristol-Myers Squibb Company												
販売名	ORENCIA250mg 静注用粉末												
剤形・規格	各バイアルは250mgのアバタセプトを含む。												
承認年月	2007年5月												
効能又は効果	<p>関節リウマチ 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。 ・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 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 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 ORENCIAとMTXの併用療法は、6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。 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>関節リウマチ又は多関節型若年性特発性関節炎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 成人 表1に示す用量で30分かけて点滴静注する。ORENCIAは、初回投与後、2週後及び4週後に投与し、その後は4週間ごとに投与する。</p> <p>表1 ORENCIAの用量^{a)}</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>患者の体重</th> <th>投与量</th> <th>バイアル数^{b)}</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) 10mg/kg相当 b) 1バイアル当たりアバタセプト250mgが充填されている。 他のDMARD、副腎皮質ステロイド、サリチル酸塩、NSAIDs又は鎮痛薬と併用する場合は、用量調節の必要はない。</p> <p>関節症性乾癬 表1に示す用量で30分かけて点滴静注する。 ORENCIAは、初回投与後、2週後及び4週後に投与し、その後は4週間ごとに投与する。</p> <p>多関節型若年性特発性関節炎 小児患者 6～17歳の多関節型若年性特発性関節炎患者におけるORENCIAの推奨用量は、各投与時の体重に応じて算出する。75kg未満の場合は1kg当たり10mgの用量を投与すること。75kg以上の場合には成人RAの投与量に従って投与すること。ただし、最大量である1000mgは超えないこと。 ORENCIAは、30分かけて点滴静注する。初回投与後、2週後及び4週後に投与し、その後は4週間ごとに投与する。6歳未満の小児におけるORENCIAの安全性と有効性の試験は実施されていない。したがって、6歳未満の小児へのORENCIAの使用は推奨できない。皮下注用プレフィルドシリンジのORENCIA溶液は多関節型若年性特発性関節炎の治療のために2歳以上の小児に利用可能。</p> <p>特別な集団 高齢患者 用量調節は不要である。 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>	患者の体重	投与量	バイアル数 ^{b)}	60kg未満	500mg	2	60kg以上100kg以下	750mg	3	100kgを超える	1g	4
患者の体重	投与量	バイアル数 ^{b)}											
60kg未満	500mg	2											
60kg以上100kg以下	750mg	3											
100kgを超える	1g	4											

(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、授乳婦に関する記載は以下のとおりである。

<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.5 妊婦</p> <p>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、投与量 200mg/kg（ヒトに 10mg/kg 投与した場合の全身曝露量（AUC）の 11 倍の AUC）でラット雌出生児に自己免疫様の所見が認められている。</p> <p>9.6 授乳婦</p> <p>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）で本剤の乳汁移行が認められている。</p>
--

妊婦に関する海外情報

	内容
米国添付文書 (2020年6月版)	<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 in utero 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 Nonclinical Toxicology (13.2)].</p>

	内容
米国添付文書 (2020年6月版)	<p>8.2 Lactation <u>Risk Summary</u> 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 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 Clinical Pharmacology (12.3) and Clinical Studies (14.2)]. 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 Dosage and Administration (2.2)]. 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 Clinical Pharmacology (12.3) and Clinical Studies (14.2)]. 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 Dosage and Administration (2.2)].</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><u>Juvenile Animal Toxicity Data</u> 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>
オーストラリアの分類	<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

アバタセプト投与液のフィルター透過性検討⁵⁷⁾

オレンシア点滴静注用は、無菌・ピロジェンフリーで蛋白結合性の低い0.2～1.2ミクロンのメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与することになっており、汎用されている下表のフィルターを用いてアバタセプト投与液の透過性を検討した。いずれのフィルターも滴下速度が著しく遅くなることはなく30分以内に滴下が終了し、目詰まりはしないと判断された。またタンパク濃度においては、ろ過後にその濃度が低下することはなく、いずれのフィルターにも吸着はしないと判断された。

No.	製品名	型番	メーカー
1	ニプロフィルターセット F (1.2 μm)	FG-120AT-B	ニプロ
2	ニプロフィルターセット (0.2 μm)	FG-20AY	ニプロ
3	テルフュージョンファイナルフィルター PS (0.45 μm)	TF-SS430H	テルモ
4	ボール輸液フィルター ELD (0.2 μm)	ELD96LLC	ボール
5	大型輸液フィルター (0.22 μm)	TPN1022B	東レ
6	大型輸液フィルター (0.22 μm)	TPN822A	東レ
7	輸液フィルター (0.20 μm)	TPNE120B	東レ

材質は No.4 のナイロン製を除き、ポリエーテルスルホン製

薬剤は注射用アバタセプト、輸液は生理食塩液（大塚）、溶解液は注射用水（大塚）を使用

関節リウマチの承認時に検討された結果であり、販売中止になった製品も含まれている可能性があります。販売状況は製造元にご相談ください。

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.ononavil717.jp/products/orencia/documents>

