

オレンシア[®]点滴静注用250mg 適正使用ガイド



T細胞選択的共刺激調節剤

薬価基準収載

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

注意—医師等の処方箋により使用すること

一般名：アバタセプト(遺伝子組換え) ORENCIA[®]

1. 警告

- 1.1 本剤を投与された患者に、重篤な感染症等があらわれることがある。敗血症、肺炎、真菌感染症を含む日和見感染症等の致命的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発現に注意すること。また、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤の投与において、重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び医師のもとで投与し、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]

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]

CONTENTS

03	はじめに
04	ご使用前に
04	1. オレンシアの特性
06	2. 効能又は効果
06	3. 用法及び用量
07	4. 適正な患者への投与
14	5. 投与前チェックリスト
16	患者への説明
16	1. リスクとベネフィットについて
17	2. 投与前に
21	3. 投与中の注意について
22	投与にあたって
22	1. 注射液の調製方法
23	2. 投与方法
23	3. 緊急時の対応準備
24	4. 投与中の注意事項
26	副作用
26	1. 副作用一覧
49	2. 重大な副作用とその対策
58	3. その他の注意事項
61	Q&A
61	1. 臨床編
64	2. 調製編
66	参考文献
68	Drug Information

はじめに

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す。

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發揮します。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發揮します。

<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日に承認されました。2023年12月現在、世界50ヵ国以上で承認されています。

日本では、ブリッジング戦略にもとづいた開発を行いました。既存治療で効果不十分な関節リウマチ患者を対象に、国内では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日に製造販売申請をしました。その結果、2010年7月23日に承認を取得しました。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）を実施してまいりましたが、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ました。

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

<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ました。2017年12月現在、世界50ヵ国以上で承認されています。

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日に承認を取得しました。

本適正使用ガイドでは、オレンシアの適正使用の観点から、対象患者の選択とスクリーニング、薬剤の調製法、投与方法、投与前から投与終了後における注意事項や、発現する可能性のある注意すべき副作用と対策等について解説しました。

オレンシアの使用に際しましては、最新の製品電子添文及び本適正使用ガイドを熟読の上、本剤の適正使用をお願い申し上げます。

ご使用の前に

1. オレンシアの特性

(1) 作用機序：抗原提示細胞とT細胞間の共刺激シグナルを阻害し、T細胞活性化を抑制 (*in vitro*)

オレンシアは、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、T細胞増殖や下流の炎症性サイトカインの産生を抑制しました。

(2) 4週以降は4週間間隔、30分での点滴静脈内投与

オレンシアは、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します。

(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

オレンシアは、メトトレキサートに効果不十分なRAを対象とした国内・海外臨床試験、及び抗TNF製剤に効果不十分なRAを対象とした海外臨床試験において、長期間にわたりRAの疾患活動性を抑制し、さらに身体機能を改善しました。また、メトトレキサート効果不十分なRAを対象とした、国内製造販売後臨床試験において、関節の構造的損傷を防止しました。

抗リウマチ薬に対して効果不十分又は不耐容な多関節に活動性を有するpJIAを対象とした国内・海外臨床試験においてもオレンシアは、長期間にわたりpJIAの疾患活動性を抑制し、さらに身体機能を改善しました。

(4) 副作用の概要

【関節リウマチ】

<国内臨床試験>

国内の臨床試験において、安全性評価対象223例中186例(83.4%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められました。主な副作用は、上気道感染^{注1)}76例(34.1%)、上気道の炎症24例(10.8%)、口内炎20例(9.0%)、発疹^{注2)}15例(6.7%)、高血圧13例(5.8%)等でした。また、主な臨床検査値異常は、リンパ球減少28例(12.6%)、血圧上昇26例(11.7%)、白血球増加26例(11.7%)、ALT(GPT)増加20例(9.0%)、血圧低下14例(6.3%)、尿中白血球陽性13例(5.8%)等でした。(承認時まで)

注1) 鼻咽頭炎を含む 注2) 湿疹、痒疹、紅斑を含む

国内第IV相試験において、本剤投与群203例中87例(42.9%)に副作用が認められました。主な副作用は、鼻咽頭炎、肝機能異常 各15例(7.4%)、口内炎14例(6.9%)等でした。(効能追加承認時)

<国内使用成績調査(全例調査)>

市販後に実施した使用成績調査(全例調査)において、安全性解析対象例3,967例中589例(14.8%)に副作用が認められました。主な副作用は、上気道の炎症44例(1.1%)、帯状疱疹36例(0.9%)、口内炎35例(0.9%)、気管支炎34例(0.9%)、上咽頭炎33例(0.8%)等でした。(再審査終了時)

「効能又は効果」、「効能又は効果に関連する注意」、「用法及び用量」、「用法及び用量に関連する注意」、「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」等については巻末のDI又は製品電子添文、副作用の詳細についてはp. 26 ~ 60をご参照ください。

<海外臨床試験>

海外の二重盲検比較試験において、安全性評価対象1,955例中1,020例(52.2%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められました。主な副作用は頭痛195例(10.0%)、悪心118例(6.0%)、上気道感染93例(4.8%)、浮動性めまい90例(4.6%)、下痢72例(3.7%)、疲労69例(3.5%)、鼻咽頭炎63例(3.2%)等でした。(承認時まで)(投与直後の有害事象)

海外の二重盲検比較試験のうち3試験(安全性評価対象1,650例)において、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)は、プラセボ群に比べ本剤投与群の患者でより多く認められました(本剤投与群で9.8%、プラセボ群で6.7%)。本剤投与群で認められた主な事象(>1.0%)は、浮動性めまい(2.1%)、頭痛(1.8%)、高血圧(1.2%)でした。1%以下で0.1%を上まわった事象は、低血圧、血圧上昇、呼吸困難等の心肺症状のほか、悪心、潮紅、蕁麻疹、咳嗽、過敏症、そう痒症、発疹、喘鳴でした。

【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>

国内第Ⅲ相試験において、安全性評価対象20例中6例(30.0%)に副作用が認められました。副作用の内訳は、胃腸炎、鼻咽頭炎、口腔カンジダ症、口腔ヘルペス、便秘、悪心、口内炎、低体温各1例(5.0%)でした。(承認時まで)

<海外臨床試験>

海外第Ⅲ相試験の非盲検導入期(投与開始後16週まで)において、安全性評価対象190例中52例(27.4%)に副作用が認められました。主な副作用は、頭痛10例(5.3%)、浮動性めまい5例(2.6%)、悪心4例(2.1%)、副鼻腔炎4例(2.1%)等でした。(承認時まで)

重大な副作用*として、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、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、間質性肺炎(0.4%)が報告されています。

* 重大な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の結果により算出しました。

2. 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

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。

3. 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。

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]

4. 適正な患者への投与

(1) 投与禁忌の患者

① 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

■ 本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある場合は、本剤の投与をしないでください。

② 重篤な感染症の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕

■ 本剤は免疫機能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、感染症がさらに重篤化し、致命的な経過をたどるおそれがあります。このため、重篤な感染症の患者には投与しないでください。

(2) 合併症・既往歴等のある患者

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）

■ 本剤は免疫機能に影響を与える可能性があり、既存の感染症を悪化させるおそれがあります。そのため、感染症、又は感染症の疑いのある患者に対しては、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てください。コントロールされた慢性感染症を有する患者では、本剤による利益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、慎重に投与してください。

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

■ 結核を活動化させる可能性が否定できないので、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してください。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してください。

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、本剤を投与してください。

- (a) 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
- (b) 結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
- (c) 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
- (d) 結核患者との濃厚接触歴を有する患者

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してください。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でください。

■ 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結核の副作用報告はありませんが、海外では二重盲検比較試験中に0.1%未満（1/1,955例、平均曝露期間10.5 \pm 3.1ヵ月）、長期継続投与期間に0.2%（6/3,256例、平均曝露期間34.7 \pm 20.8ヵ月）で結核の副作用報告があります。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2件が報告されています（データカットオフ日：2008年12月22日）。

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例に観察期間中、結核の副作用は認められませんでした。なお、観察期間終了後2例（0.05%）に結核の副作用が認められました。（再審査終了時）

参考

関節リウマチ（RA）に対するアバセプト使用の手引き¹⁾もご参照ください。

https://www.ryumachi-jp.com/pdf/tebiki_abt_240710.pdf

③ 易感染性の状態にある患者

- p. 7の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)にも記載があるように、本剤は感染に対する免疫応答に影響を与え、可能性がります。このため、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ります。

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)

- 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ます。本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認してください。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、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してください。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ました。

参考

免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン²⁾ もご参照ください。
日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会編：B型肝炎治療ガイドライン
https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidlines/hepatitis_b.html

⑤ 間質性肺炎の既往歴のある患者

- 間質性肺炎の既往歴のある患者に本剤の投与を行い、間質性肺炎の増悪又は再発が認められています。
⇒「副作用 2. 重大な副作用とその対策 (3) 間質性肺炎」 p. 54参照

⑥ 慢性閉塞性肺疾患のある患者

- 海外臨床試験³⁾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みられました (本剤群51.4%、プラセボ群47.1%)。そのうち本剤群のみに重篤な副作用が2例 (5.4%) 発現し、慢性閉塞性肺疾患の増悪、気管支炎が各1例 (各2.7%) でした。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ました。そのうち3例 (3.1%) は重篤な副作用でした (再審査終了時)。被験者数が少ないため、明らかな結論を導くことはできませんが、慢性閉塞性肺疾患のある患者に本剤を投与する場合には、慢性閉塞性肺疾患の増悪や気管支炎を含む重篤な副作用が発現することがあるので十分注意してください。

参考

慢性閉塞性肺疾患の診断基準⁴⁾

診断基準

1. 長期の喫煙歴などの曝露因子があること^{脚注}。
2. 気管支拡張薬吸入後のスパイロメトリーでFEV₁/FVCが70%未満であること。
3. 他の気流閉塞を来しうる疾患を除外すること。

脚注 病態生理としては、発育不全、アトピー素因などの吸入曝露因子以外の発症因子が想定されている。しかし、COPDの治療介入のエビデンスは、すべて喫煙歴のある症例に対してなされた試験である。

ガイドラインの目的が、治療指針を示すことであることを鑑み、本ガイドラインでは吸入曝露が重要であるとの立場をとった。

閉塞性換気障害を来す疾患と鑑別に有用な検査

1. 喘息
気道可逆性検査、過敏性検査、喀痰・血中好酸球数、呼気一酸化窒素濃度 (fractional exhaled nitric oxide; FeNO)、肺気量分画、肺拡散能、高分解能 CT (high-resolution CT; HRCT)、血清 IgE
2. びまん性汎細気管支炎・副鼻腔気管支症候群・気管支拡張症
胸部X線写真、HRCT、喀痰細菌検査
3. 閉塞性細気管支炎（移植後や膠原病関連、健康食品被害など）
HRCT（吸気・呼気）、肺気量分画、肺拡散能、クロージングボリューム
4. リンパ脈管筋腫症
胸部X線写真、HRCT
5. じん肺症
胸部X線写真、HRCT
6. 肺結核
胸部X線写真、HRCT、喀痰細菌検査

呼吸困難を来す疾患（左表に加えて）

1. 心不全・不整脈
心電図、心臓超音波検査、BNP、NT-proBNP
2. 肺高血圧症
上記に加えて右心カテーテル検査
3. 肺血栓塞栓症
D-ダイマー、造影CT検査、右心カテーテル検査、シンチグラム
4. 間質性肺炎
HRCT、呼吸機能検査、KL-6、SP-D
5. 全身性疾患（神経筋疾患、貧血、甲状腺機能異常、代謝性アシドーシスなど）

慢性の咳・痰を来す疾患（左表に加えて）

1. 肺がん
2. 間質性肺炎
3. 後鼻漏、薬剤など（詳細は『咳嗽・喀痰の診療ガイドライン 2019』を参照）

日本呼吸器学会 COPDガイドライン第6版作成委員会編：
COPD（慢性閉塞性肺疾患）診断と治療のためのガイドライン第6版 2022

⑦ 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してください。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ます^{5, 6)}。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ませんでした⁷⁾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ます⁸⁾。

⑧ 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してください。ヒト母乳中への移行については不明です。動物実験（ラット）で本剤の乳汁移行が認められています⁹⁾。

⑨ 小児等

- 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です。本剤投与中及び投与中止後3ヵ月間は、生ワクチン接種により感染する潜在的リスクがあるので、生ワクチン接種を行わないでください。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ります。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ません。

⑩ 高齢者

- 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ます¹⁰⁾。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、慎重に投与してください。また、適宜減量も考慮してください。

(3) 注意すべき患者

① 抗TNF製剤あるいは他の生物製剤投与中の患者

- 海外臨床試験において、本剤と抗TNF製剤の併用療法を受けた関節リウマチ患者（183例）では感染症及び重篤な感染症の発現率（それぞれ24.0%、2.2%）が抗TNF製剤のみによる治療を受けた関節リウマチ患者（122例）での発現率（それぞれ18.9%、0.8%）と比べて高く、さらに本剤と抗TNF製剤の併用による効果の増強は確認されませんでした¹¹⁾。また、本剤と他の生物製剤の併用は、有効性及び安全性が確立していません。よって、本剤と抗TNF製剤あるいは他の生物製剤との併用は行わないでください。抗TNF製剤等の生物製剤から本剤に切り替える際には、感染症のリスクが増加する可能性があることから、感染症の徴候について患者の状態を十分に観察してください。

② 予防接種を検討している患者

- 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及びワクチンの効果への影響は明らかではありませんが、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ません。よって、本剤投与中及び投与中止後3ヵ月間は、生ワクチン接種により感染する潜在的リスクがあるので、生ワクチン接種を行わないでください。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ります。

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ます。

参考

関節リウマチ(RA)に対するアバタセプト使用の手引き¹⁾もご参照ください。
https://www.ryumachi-jp.com/pdf/tebiki_abt_240710.pdf

*オレンシア使用下における不活化ワクチン接種の効果

アバタセプト静注用製剤（以下IV）の投与予定日の7日前（21例）およびアバタセプト皮下注（以下SC）により3ヵ月治療した後（46例）で肺炎球菌ワクチンを接種したときの抗体価陽性率は、それぞれ71%および73.9%でした^{12, 13)}。

【肺炎球菌ワクチン】

6ヵ月非盲検ARRIVE (Abatacept Researched in RA patients with an Inadequate anti-tumor necrosis factor [TNF] response to Validate Effectiveness) 試験のサブスタディ¹²⁾において、IVに生物学的製剤以外の疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARD) に追加してアバタセプトIVによる治療を受けた関節リウマチ患者を対象に、肺炎球菌ワクチン接種の効果を評価しました。

アバタセプトIVの投与を4回以上受けた患者を試験に組み入れ、アバタセプト投与予定日の7日前に肺炎球菌ワクチンを接種しました。ワクチン接種前および接種後35日頃に抗体価を評価しました。接種後の抗体価がベースライン抗体価の2倍以上となった場合に抗体価陽性とみなしました。評価した血清型はDanish 2、6B、8、9V、14、19F、および23F型でした。

29～79歳の患者21例のデータが得られました。異なる数の血清型に対して抗体価が確認された患者の割合を表1に示します。

表 1. Proportion of Patients With a Response to Different Number of Serotypes¹²⁾

Patients with response	Number of Serotypes, n (%)							
	0	≥ 1	≥ 2	≥ 3	≥ 4	≥ 5	≥ 6	7
	4 (19)	17 (81)	15 (71)	10 (48)	7 (33)	6 (29)	4 (19)	2 (10)

Abatacept Comparison of Sub [QU] cutaneous versus Intravenous in Inadequate Responders to Methotrexate (ACQUIRE) 試験およびAbatacept in subjects who switch from intravenous to subcutaneous therapy (ATTUNE) 試験の非盲検サブスタディにおいて、23価肺炎球菌多糖体ワクチンに対する抗体価を評価しました。DMARDに追加して125mg/週の固定用量のアバタセプトSCにより3ヵ月治療した関節リウマチ患者を組み入れました。ワクチン接種前に採血してベースライン抗体価を測定しました。28±3日後にワクチン接種後の最後の採血を行いました。主要評価項目は、ベースライン時に防御抗体価が認められなかった患者において、ワクチンに含まれる5種類の肺炎球菌抗原 (9V、14、18C、19F、および23F) のうち3種類以上に対する抗体価が28日後に2倍以上に上昇した割合でした。ワクチン接種を受けた患者113例のうち47例で、ベースライン時に防御抗体価が認められませんでした。このような患者46例のうち34例 (73.9%、[95% CI 61.2、86.6]) が免疫応答を示しました。ワクチン接種を受け、接種前および接種28日後の抗体価が評価可能であった患者全体では、112例のうち94例 (83.9%) に防御抗体価が認められました¹³⁾。

SCにより3ヵ月治療した後で季節性インフルエンザワクチンを接種したところ、ベースライン時に抗体価が認められなかった患者の61.3% (73/119例) で免疫応答が認められました¹³⁾。

[季節性インフルエンザワクチン接種]

ACQUIRE試験の非盲検サブスタディにおいて、2011～2012年の3種類のインフルエンザ抗原 (H1N1、H3N2、Brisbane) のうち2種類以上に対してワクチン接種28日後の抗体価が4倍以上に上昇した患者数を、ベースライン時にこれらの抗原に対する抗体価が認められなかった関節リウマチ患者の中で評価しました。DMARDに追加して125mg/週の固定用量のアバタセプトSCにより3ヵ月治療した患者を組み入れました。ワクチン接種前に採血してベースライン抗体価を測定しました。28±3日後にワクチン接種後の最後の採血を行った。インフルエンザ試験の患者186例のうち121例で、ベースライン時に抗体価が認められませんでした。このような患者119例のうち73例 (61.3%、[95% CI 52.6～70.1]) が免疫応答に関する主要評価項目を達成しました。インフルエンザ試験においてワクチン接種を受け、接種前および接種4週後の抗体価が評価可能であった患者では、184例のうち151例 (82.1%) に抗体価 (インフルエンザ抗原3種類のうち2種類に対する抗体価が40倍以上) が証明されました¹³⁾。

IV投与の7日前に患者（20例）に3価インフルエンザワクチンを接種した。接種35日後に、3価ワクチンに含まれるH1N1株、H3N2株およびB型インフルエンザ株に対する抗体価が上昇した患者の割合は、それぞれ55%、50%および35%でした¹⁴⁾。

[3価インフルエンザワクチン]

ARRIVE試験の別のサブスタディ¹⁴⁾において、アバタセプトによる治療を受けた活動性関節リウマチ患者を対象に、インフルエンザワクチン接種に対する免疫応答を評価しました。

同サブ解析では、アバタセプトIVを3ヵ月以上投与した患者20例を対象に、インフルエンザワクチン接種に対する抗体価を評価しました。H1N1株（新型H1N1株とは異なる）、H3N2株、およびB型インフルエンザ株が含まれる（試験実施時点で）最新のWHO（世界保健機関）3価インフルエンザワクチンを患者に接種しました。ワクチン接種はアバタセプト投与の7日前に行いました。接種後35日頃に血清を採取し、標準的な赤血球凝集抑制試験（HI）法で抗体上昇を評価しました。ベースライン抗体価に比べて4倍の上昇を陽性と判定しました。7日目のアバタセプト投与の前にトラフ血清検体を採取し、パリエーション済みの酵素免疫測定（ELISA）法でアバタセプトの濃度を測定しました。

3種類のインフルエンザ株に抗体価陽性を示した患者の割合を表2に示します。

表 2. Antibody Responses to Influenza Vaccination in Abatacept-Treated RA Patients in the ARRIVE Substudy¹⁴⁾

Patients with response	Number of Serotypes, n (%)			
	0	≥ 1	≥ 2	3
Prior users (n=7)	2 (29)	5 (71)	4 (57)	2 (29)
Current users (n=13)	3 (23)	10 (77)	6 (46)	1 (8)
Total (N=20)	5 (25)	15 (75)	10 (50)	3 (15)

Abbreviations : ARRIVE, Abatacept Researched in RA patients with an Inadequate anti-tumor necrosis factor (TNF) ; RA, rheumatoid arthritis.

患者全体でH1N1株、H3N2株、およびB型インフルエンザ株に対する抗体価が上昇した割合は55%、50%、および35%であり、seroconversion factor（ワクチン接種前後の幾何平均抗体価の比）はそれぞれ5.4、3.5、および4.9でした。アバタセプトの血清中濃度とインフルエンザワクチン接種に対する免疫応答との相関は認められませんでした。

健康被験者（80例）を対象とした単回IV投与試験では、破傷風トキソイドワクチン接種28日後に抗体価上昇が認められた被験者は60%、23価肺炎球菌ワクチン接種14日後および28日後に少なくとも1種類の血清型に対する抗体価が認められた被験者は90%以上でした¹⁵⁾。

[アバタセプトを投与した健康被験者におけるワクチンに対する免疫応答]

Tayら¹⁵⁾は、健康被験者（80例）を対象とした非盲検試験において、アバタセプト単回IV投与後のワクチン接種の効果を評価しました。同試験の目的は、2種類のワクチンに対する抗体価上昇（破傷風トキソイドについては主としてT細胞依存性の抗原ペプチドに対するメモリー応答、23価肺炎球菌ワクチンについてはT細胞依存性の低い多糖体に対する応答）に及ぼすアバタセプト単回投与の影響を検討することでした。被験者を4つの治療群に無作為に割り付けました。A群（対照群）被験者には1日目にワクチン接種のみ、B群被験者にはアバタセプト投与の2週前にワクチン接種、C群被験者にはアバタセプト投与の2週後にワクチン接種、D群被験者にはアバタセプト投与の8週後にワクチン接種を行いました。ワクチン接種28日後に破傷風トキソイドに対する2倍以上の抗体価上昇が認められたのは、全治療群の被験者の60%以上であったのに対し、対照被験者では75%でした。ワクチン接種14日後の抗体価陽性率についても同様でした。肺炎球菌血清型に対する抗体価陽性率についてはアバタセプト投与の有意な影響は認められませんでした。全治療群の被験者のうち、ワクチン接種14日後および28日後に1種類以上の血清型に対する抗体価上昇は90%以上、3種類以上の血清型に対する抗体価陽性率は70%超、6種類以上の血清型に対する抗体価陽性率は約25%で認められました。

③ 乾癬の患者

- 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ます。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してください。
- 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ヵ月）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ヵ月）には0.7%（22/3,256例）で報告されています。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件が報告されています（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は本剤投与による乾癬の発現又は悪化は認められておりません。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%）は重篤でした（再審査終了時）。

④ 血糖測定が必要な患者

- 本剤は添加剤としてマルトースを含有しています。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ます¹⁶⁾。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でください。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てください。

5. 投与前チェックリスト

本剤の投与に際し、適正使用の推進のために、以下のように患者の状態を投与開始前に確認してください。

効能又は効果、用法及び用量			
原疾患	<input type="checkbox"/> 関節リウマチ <input type="checkbox"/> 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎		<input type="checkbox"/> その他⇒ 承認された効能効果ではありませんので、本剤投与について再度検討を行ってください。
本剤使用理由	<input type="checkbox"/> 過去の治療において、抗リウマチ薬による適切な治療を行っても効果不十分		<input type="checkbox"/> その他⇒ 本剤は、既存治療で効果不十分な場合に投与してください。
他剤との併用	生物製剤	<input type="checkbox"/> 併用しない	<input type="checkbox"/> 併用する⇒ 本剤と抗TNF製剤の併用は行わないでください。また、本剤と他の生物製剤との併用投与による有効性と安全性は確立されていないので、避けてください。
	タクロリムス等のカルシニューリン阻害薬	<input type="checkbox"/> 併用しない	
年齢	<input type="checkbox"/> 5歳以上		<input type="checkbox"/> 5歳未満⇒ 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ません。
			<input type="checkbox"/> 高齢者⇒ 一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を十分に観察し、適宜減量も考慮しながら慎重に投与してください。

妊産婦			
女性	<input type="checkbox"/> 妊娠していない又は可能性はない		<input type="checkbox"/> 妊娠している又は可能性がある⇒ 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してください。(動物実験にて本剤の胎盤通過性が認められております。)
	<input type="checkbox"/> 授乳していない		
	<input type="checkbox"/> 授乳中⇒		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してください。ヒト母乳中への移行については不明です。動物実験で本剤の乳汁移行が認められております。

感染症			
重篤な感染症	<input type="checkbox"/> 無		<input type="checkbox"/> 有 ⇒ 重篤な感染症は本剤の禁忌に該当します。症状を悪化させるおそれがありますので、本剤は投与しないでください。その他の感染症も感染症の発現や増悪を誘発するおそれがありますので、十分に注意してください。
感染症又は感染症の疑い	<input type="checkbox"/> 無		<input type="checkbox"/> 有 ⇒ 感染症の発現や増悪を誘発するおそれがありますので、十分に注意してください。
易感染性の状態	<input type="checkbox"/> 無		

B型肝炎ウイルス マーカー検査	HBs抗原: <input type="checkbox"/> 陽性	<input type="checkbox"/> 陰性⇒	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ます。本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認してください。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、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してください。(p.8参照)
	HBs抗体: <input type="checkbox"/> 陰性	<input type="checkbox"/> 陽性⇒	
	HBc抗体: <input type="checkbox"/> 陰性	<input type="checkbox"/> 陽性⇒	
結核	活動性結核 <input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有⇒	本剤は投与しないでください。
	画像診断 <input type="checkbox"/> 未実施 結核所見: <input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有⇒	結核を活動化させる可能性が否定できないので、結核の診療経験がある医師へ相談してください。また、胸部レントゲン検査等を定期的に行うなど、結核症の発現に十分注意してください。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してください。(p.7参照)
	ツベルクリン反応 <input type="checkbox"/> 未実施 <input type="checkbox"/> 陰性 <input type="checkbox"/> 1+ <input type="checkbox"/> 2+	<input type="checkbox"/> 3+⇒	
	インターフェロンγ遊離試験 <input type="checkbox"/> 未実施 <input type="checkbox"/> 陰性	<input type="checkbox"/> 陽性⇒	
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、本剤を投与してください。 <ul style="list-style-type: none"> 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 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 			

過敏症			
本剤（オレンシア点滴静注用250mg）の成分に対し過敏症の既往歴	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有⇒	本剤は投与しないでください。

合併症			
慢性閉塞性肺疾患	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有⇒	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ります。十分に注意してください。(p.8参照)
間質性肺炎の既往歴	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有⇒	間質性肺炎が増悪又は再発することがあります。十分に注意してください。
乾癬	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有⇒	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、投与に際しては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ってください。

検査			
血糖測定	<input type="checkbox"/> 必要なし	<input type="checkbox"/> 必要あり⇒	実際の血糖値よりも高値を示す場合があるため、本剤を投与す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でください。

患者への説明

1. リスクとベネフィットについて

オレンシアの投与を受けた患者に、重篤な感染症等があらわれることがあります。また、オレンシアとの関連性は明らかではありませんが、悪性腫瘍の発現も報告されています。オレンシアが関節リウマチ及び若年性特発性関節炎を完治させる薬剤でないことも含め、本剤の効果だけでなくこれらのリスクとベネフィットを患者及びその家族（必要に応じ）に十分にご説明いただき、患者及びその家族（必要に応じ）が理解されたことを確認したうえで投与を開始してください。

なお、オレンシアの投与において、重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあります。オレンシア投与後に副作用が発現した場合には、直ちに担当医の先生に連絡するよう、あわせて患者及びその家族（必要に応じ）にご説明ください。

2. 投与前に

(1) オレンシアについて

① 関節リウマチとオレンシア

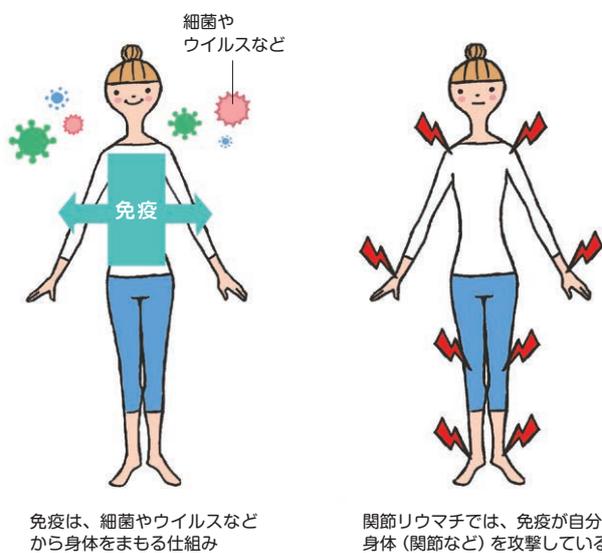
オレンシアの投与に際し、関節リウマチとT細胞の関係、作用機序や効果、副作用を含むオレンシアの特性について患者にご説明ください。

※くすりのしおりもご参照ください。

(患者向け説明文書)

関節リウマチとは

関節リウマチは、免疫の異常によって起きる病気です。免疫は本来、細菌やウイルスなどの病原体から自分の身体を守るための機能ですが、関節リウマチでは、免疫が自分の身体、特に関節を誤って攻撃することによって、関節の炎症（痛みや腫れ）を引き起こし、関節が破壊されると考えられています。



オレンシア（一般名：アバタセプト）とは

オレンシアは、免疫が誤って自分の身体を攻撃しないよう、免疫をつかさどる^{ティ-}Tリンパ球という細胞（T細胞）のはたらきを抑えます。T細胞のはたらきが抑えられると、関節の痛みや腫れを引き起こすサイトカインというタンパク質が過剰に作られなくなり、関節の痛みや腫れが和らげられます。

ただし、オレンシアはすべての関節リウマチの患者さんに効果がみられるわけではありません。

②若年性特発性関節炎とオレンシア

オレンシアの投与に際し、若年性特発性関節炎とT細胞の関係、作用機序や効果、副作用を含むオレンシアの特性について患者及びその家族（必要に応じ）にご説明ください。

※くすりのしおりもご参照ください。

（患者向け説明文書）

若年性特発性関節炎とは

若年性特発性関節炎は、16歳未満の子どもが発症した関節の炎症（痛みや腫れ）のうち、原因が不明で、炎症が長く（6週間以上）続く病気です。関節の炎症には、免疫をつかさどるTリンパ球という細胞（T細胞）が深く関わっていると考えられています。

オレンシア（一般名：アバタセプト）とは

オレンシアは、Tリンパ球（T細胞）のはたらきを抑える薬です。T細胞のはたらきが抑えられると、関節の痛みや腫れを引き起こすサイトカインというタンパク質が過剰に作られなくなり、関節の痛みや腫れが和らげられます。

ただし、オレンシアはすべての若年性特発性関節炎の患者さんに効果がみられるわけではありません。

③オレンシアの副作用

オレンシアによる副作用には次のようなものがあります。

■ 感染症

- オレンシアはTリンパ球のはたらきを抑えることによって関節リウマチ及び若年性特発性関節炎の症状を抑えますが、Tリンパ球は細菌やウイルスに対する免疫による防御も担っているため、オレンシアの投与により、感染症にかかりやすくなる可能性があります。
- オレンシアによる治療を受けた患者さんで、敗血症（細菌が血液によって全身に運ばれる感染症）、肺炎、蜂巣炎（皮膚組織に生じる感染症の一種）など、重い感染症が報告されています。

<初期症状>

敗血症：はいけつしよう ふるえる、寒気がする、熱がある、脱力する、錯乱する、嘔吐する、下痢をするなど

肺炎：はいえん たんを伴う咳が出る、熱がある、息切れする、胸が痛む、寒気がするなど

蜂巣炎：ほうそうえん 皮膚が赤くなる、押すと痛む、熱をもって腫れるなど

これらの症状がみられた場合は、直ちに主治医にご相談ください。

■ アレルギー反応

- アナフィラキシーと呼ばれる急激で強いアレルギー反応や、低血圧、じんましん、呼吸困難などの重いアレルギー症状があらわれることがあります。
- このようなアレルギー反応は、オレンシアの投与（点滴）を受けている間や、受けた後に起きる可能性があります。投与中やご帰宅後に気分が悪くなったり、息苦しさやかゆみなどを感じたら、すぐに医師や看護師にお知らせください。

■ かんしつせい 間質性肺炎（肺炎の一種）

- 間質性肺炎があらわれることがあります。間質性肺炎では、階段を登ったり、少し無理をすると息切れがする・息苦しくなる、からせき 空咳が出る、発熱する、などの症状がみられ、このような症状が急にあらわれたり、つづくことがあります。これらの症状がみられた場合は、直ちに主治医にご相談ください。

■ その他

- オレンシアとの関連性は明らかになっていませんが、オレンシアによる治療を受けた患者さんで、悪性腫瘍（がん）が起きたことが報告されています。ただし、オレンシアを投与しなかった関節リウマチの患者さんとのがんの発生率に差はありませんでした。また、これまでの調査では、オレンシアを長期間にわたって投与してもがんの発生率は増加しないことがわかっています。

(2) 患者に確認していただくこと

オレンシアの投与にあたって、下記の事項に該当する場合には、事前に必ず主治医に申し出るようにご指導ください。

(患者向け説明文書)

■ 次の病気にかかっている、もしくはかかったことのある方は、医師にお申し出ください。

- 感染症（敗血症、肺炎など）
- 結核
- B型肝炎
- 悪性腫瘍（がん）
- 乾癬^{かんせん}
- 慢性閉塞性肺疾患^{へいそくせい}*
- 間質性肺炎
- 脱髄疾患**

* 肺気腫、慢性気管支炎、COPD（慢性閉塞性肺疾患の略語）などの病名で診断されることがあります。

** 多発性硬化症、進行性多巣性白質脳症（PML）などの病名で診断されることがあります。

■ 妊婦又は妊娠している可能性のある方は、医師にお申し出ください。

■ オレンシアで治療をされている方で授乳中の方は、医師にお申し出ください。

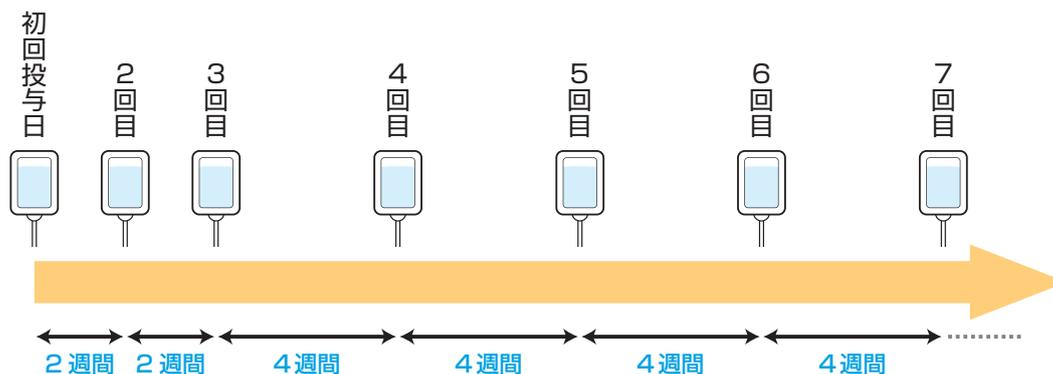
■ 他の病院でオレンシアの投与を受けたことのある方は、医師にお申し出ください。

(3) オレンシアの投与スケジュール

オレンシアは、初回投与後、2週、4週に投与し、以後4週間の間隔で投与を行うこととなっています。投与スケジュールについて事前に患者にご説明いただくとともに、感染症を疑わせる自覚所見が発現した場合には、直ちに主治医に連絡し受診するようご指導ください。

(患者向け説明文書)

オレンシアは、最初に投与した日（初回投与日）から数えて2週間後に2回目の投与を行い、次に初回投与日から4週間後に3回目の投与を行います。その後は4週間ごとに投与します。



3. 投与中の注意について

(1) 投与当日

オレンシアを投与した患者において重篤な過敏症が報告されているため、次のような症状があった場合には直ちに医師もしくは看護師に伝えるようご指導ください。

(患者向け説明文書)

- オレンシアの投与中や投与を受けた後に、息苦しい、かゆみがあるなど、少しでもおかしいと思われることがあったら、直ちに主治医もしくは看護師にお伝えください。

(2) 投与期間中

オレンシアによる治療を受けている期間中は、感染症やその他の副作用の発現に十分注意するようご指導ください。

(患者向け説明文書)

オレンシアによる治療を受けている方にご注意いただきたいこと

オレンシアによる治療を受けている期間中は、次のような点に注意してください。

- 感染症を防ぐため、日頃からうがいや手洗いをし、規則正しい生活を心がけてください。
- 予防接種を受ける場合には、事前に必ず主治医に相談してください。
- 妊娠していることがわかった場合には、直ちに主治医に連絡してください。

オレンシアによる治療を受けている間は、重い副作用が起きるのを防ぐために、定期的に検査を行います。患者さんご自身にも体調管理に気をつけていただくことで、副作用の症状が重くなるのを防ぐことができます。次のような症状があらわれた場合には、次の診察日まで待たずに、直ちに主治医に連絡して診察を受けるようにしてください。

- 発熱
- 咳、たん
- のどの痛み、鼻水、鼻づまり
- だるさ
- 発疹、皮膚のかゆみ
- 息切れ、息苦しさ

その他、いつもと違う症状が出ているなど、何らかの体調の変化があった場合には、必ず主治医もしくは看護師、薬剤師にお伝えください。

投与にあたって

1. 注射液の調製方法

(1) 溶解方法

- ① 患者の体重に基づき必要なバイアル数を準備してください (p.6参照)。
- ② 本剤に添付されたシリコン油を塗布していない専用のディスプレイブルシリンジ及び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、アバタセプト(遺伝子組換え)25mg/mLの濃度とします。(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、浮遊物を生じることがあります)
 - 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します。
 - 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します(その際に陰圧状態でないバイアルは使用しないでください)(写真A)。
 - 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します。決して激しく振らず、長時間振り混ぜないでください(写真B)。
 - 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ます。溶解後の液は、無色から微黄色の澄明な液です(微粒子、変色、異物を認めたものは使用しないでください)。



(2) 希釈方法

- ① 溶解後速やかに総液量約100mLとなるように日局生理食塩液で希釈します。
 - 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(下記参照)と同じ容量分を抜き取っておきます(写真C)。



患者の体重あたりの投与量と、希釈の際のバイアルからの採取量(必要量)、点滴バッグ又はボトルからの抜き取り量【関節リウマチ】

患者の体重	投与量	バイアル数	必要量(バイアルからの採取量)、点滴バッグ又はボトルからの抜き取り量
60kg未満	500mg	2バイアル	20mL
60kg以上100kg以下	750mg	3バイアル	30mL
100kgを超える	1g	4バイアル	40mL

【多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎】

患者の体重	投与量	バイアル数	必要量(バイアルからの採取量)、点滴バッグ又はボトルからの抜き取り量
75kg未満	10mg/kg	1-3バイアル	必要量/抜き取り量(mL) = $\frac{\text{体重(kg)} \times 10(\text{mg/kg})}{25(\text{mg/mL})}$
75kg以上100kg以下	750mg	3バイアル	30mL
100kgを超える	1g	4バイアル	40mL

- 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プレイブルシリンジ及び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（写真D）、点滴バッグ又はボトルに緩徐に注入し（写真E）、緩やかに混和します。



- ② 希釈液に微粒子や変色がないか目視で確認してください。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でください。
- ③ 希釈後は速やかに使用してください（なお、希釈後やむをえず保存する場合は、2～25℃で保存し、24時間以内に使用してください）。

*バイアル中の残液は廃棄してください。

*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してください。

2. 投与方法

- ① 本剤の希釈液の全量を30分かけて点滴静注します。
- ② 本剤は、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してください（写真F）。
- 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でください。



3. 緊急時の対応準備

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、緊急時に十分な処置（薬物療法、入院治療等の十分な対応）ができる医療施設及び医師のもとで投与し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者に注意を与えてください。

⇒「副作用 2. 重大な副作用とその対策 (2) 重篤な過敏症」 p.53参照

◆主な症状及び徴候

蕁麻疹、そう痒感、紅斑・皮膚の発赤、腹痛、嘔気、嘔吐、下痢、視覚異常、視野狭窄、鼻閉塞、くしゃみ、嘎声、咽喉等のそう痒感、胸部の絞やく感、咳そう、呼吸困難、喘鳴、チアノーゼ、動悸、頻脈、血圧低下、不安、恐怖感、意識の混濁、発汗、めまい、震え、気分不快等

◆対処法

アナフィラキシーが疑われたら、本剤を投与継続中であればただちに中止し、ガイドラインを参照し治療を行ってください。

参考

厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル アナフィラキシー¹⁷⁾をご参照ください。
https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1h01_r01.pdf

4. 投与中の注意事項

本剤を含む免疫系に影響を及ぼす薬剤は、感染症及び悪性腫瘍に対する宿主の感染防御機構やワクチン接種に対する応答に影響を及ぼす可能性があるため、投与中は下記の点に注意してください。

(1) 感染症

感染症（重篤な感染症）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）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、感染症の発現や増悪に十分注意してください。また、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ってください。

- 本剤を投与された患者に、敗血症、肺炎、真菌感染症を含む日和見感染症等の重篤な感染症が報告されており、致命的な経過をたどることがあります。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ます。

⇒「副作用 2. 重大な副作用とその対策 (1) 重篤な感染症」 p.49参照

(2) 結核

胸部レントゲン検査等を定期的に行うなど、結核症状の発現に十分注意してください。

- 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ます¹⁸⁾。本剤は、免疫応答において、TNFのさらに上流でT細胞の活性化を調節する薬剤ですが、*in vitro*試験の結果から、結核感染におけるTNFによる肉芽腫形成及び維持に影響しないことが示唆されています¹⁹⁾。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ません。

⇒「ご使用前に 4. 適正な患者への投与 (2) 合併症・既往歴等のある患者 ②結核の既感染者」 p.7参照

(3) 予防接種

本剤投与中及び投与中止後3ヵ月間は、生ワクチン接種により感染する潜在リスクがあるので、生ワクチン接種を行わないでください。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ります。

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ます。

⇒「ご使用前に 4. 適正な患者への投与 (3) 注意すべき患者 ②予防接種を検討している患者」 p.10参照

(4) 悪性腫瘍

臨床試験において、悪性腫瘍の発現が報告されています²⁰⁾。本剤に起因するか明らかではありませんが、悪性腫瘍の発現には注意してください。

- 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、アバタセプトを投与(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%)と同様でした。
- 関節リウマチ患者を対象とした海外二重盲検試験及び非盲検試験において、アバタセプトを投与した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年間ほぼ一定でした。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でした。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年間ほぼ一定でした。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した。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ました。
- マウスのがん原性試験²¹⁾(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ます。これらの腫瘍の発生には、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ます。

副作用

1. 副作用一覧

副作用の概要 (関節リウマチ)

国内臨床試験

国内の臨床試験 (IM101-071、IM101-129) において、安全性評価対象223例中186例 (83.4%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められました。主な副作用は、上気道感染^{注1)}76例 (34.1%)、上気道の炎症24例 (10.8%)、口内炎20例 (9.0%)、発疹^{注2)}15例 (6.7%)、高血圧13例 (5.8%) 等でした。また、主な臨床検査値異常は、リンパ球減少28例 (12.6%)、血圧上昇26例 (11.7%)、白血球増加26例 (11.7%)、ALT (GPT) 増加20例 (9.0%)、血圧低下14例 (6.3%)、尿中白血球陽性13例 (5.8%) 等でした。(承認時まで)

注1) 鼻咽頭炎を含む 注2) 湿疹、痒疹、紅斑を含む

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)

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	
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)
齦歯	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)
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)

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	
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)
帯状疱疹	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)
歯感染	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)
骨髓炎	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)
バルボウイルス感染	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)
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)

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	
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)
筋痙攣	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 (嚢胞およびポリープを含む)	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)
皮膚嚢腫	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。

国内第Ⅳ相試験 (IM101-338) において、本剤投与群203例中87例 (42.9%) に副作用が認められました。主な副作用は、鼻咽頭炎、肝機能異常 各15例 (7.4%)、口内炎14例 (6.9%) 等でした。(効能追加承認時)

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 (%)
	オレンシア+メトトレキサート群 (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)
带状疱疹	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)

副作用 器官別大分類 基本語	発現例数 (%)
	オレンシア+メトトレキサート群 (N=203)
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)
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)

副作用 器官別大分類 基本語	発現例数 (%)
	オレンシア+メトトレキサート群 (N=203)
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(Ver.19.1)

国内使用成績調査（全例調査）

市販後に実施した使用成績調査（全例調査）において、安全性解析対象例3,967例中589例（14.8%）に副作用が認められました。主な副作用は、上気道の炎症44例（1.1%）、帯状疱疹36例（0.9%）、口内炎35例（0.9%）、気管支炎34例（0.9%）、上咽頭炎33例（0.8%）等でした。（再審査終了時）

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（%）
副作用発現例数（%）合計	589（14.85）
感染症および寄生虫症	224（5.65）
急性副鼻腔炎	1（0.03）
虫垂炎	1（0.03）
細気管支炎	1（0.03）
気管支炎	34（0.86）
気管支肺炎アスペルギルス症	1（0.03）
カンピロバクター胃腸炎	1（0.03）
蜂巣炎	9（0.23）
結膜炎	1（0.03）
膀胱炎	7（0.18）
爪の皮膚糸状菌症	2（0.05）
喉頭蓋炎	1（0.03）
真菌感染	1（0.03）
胃腸炎	6（0.15）
消化器カンジダ症	1（0.03）
陰部ヘルペス	1（0.03）
手足口病	1（0.03）
B型肝炎	1（0.03）
単純ヘルペス	2（0.05）
ヘルペスウイルス感染	1（0.03）
帯状疱疹	36（0.91）
膿痂疹	1（0.03）
感染	2（0.05）
インフルエンザ	6（0.15）
限局性感染	1（0.03）
上咽頭炎	33（0.83）
口腔カンジダ症	1（0.03）
中耳炎	1（0.03）
歯周炎	2（0.05）
腹膜炎	1（0.03）
百日咳	1（0.03）
咽頭炎	17（0.43）
肺炎	20（0.50）
肺炎球菌性肺炎	1（0.03）
腎盂腎炎	1（0.03）
急性腎盂腎炎	2（0.05）
敗血症	3（0.08）
敗血症性ショック	1（0.03）
副鼻腔炎	3（0.08）
皮膚感染	2（0.05）
足部白癬	2（0.05）

副作用 器官別大分類 基本語	発現例数 (%)
扁桃炎	1 (0.03)
尿路感染	8 (0.20)
ブドウ球菌性菌血症	1 (0.03)
細菌性関節炎	2 (0.05)
腰筋膿瘍	1 (0.03)
B型肝炎再活性化	1 (0.03)
白癬感染	3 (0.08)
細菌性肺炎	5 (0.13)
肺感染	1 (0.03)
非定型マイコバクテリア感染	2 (0.05)
細菌性気管支炎	1 (0.03)
口腔ヘルペス	5 (0.13)
感染性皮膚膿腫	1 (0.03)
ニューモシスチス・イロペチイ肺炎	4 (0.10)
陰部単純ヘルペス	1 (0.03)
水痘带状疱疹ウイルス感染	1 (0.03)
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)
境界悪性卵巣腫瘍	1 (0.03)
結腸癌	1 (0.03)
胃癌	1 (0.03)
リンパ腫	2 (0.05)
肺の悪性新生物	1 (0.03)
血液およびリンパ系障害	6 (0.15)
貧血	2 (0.05)
鉄欠乏性貧血	1 (0.03)
汎血球減少症	2 (0.05)
血小板減少症	1 (0.03)
免疫系障害	6 (0.15)
アナフィラキシー反応	1 (0.03)
アナフィラキシーショック	1 (0.03)
過敏症	4 (0.10)
内分泌障害	1 (0.03)
甲状腺機能亢進症	1 (0.03)
代謝および栄養障害	5 (0.13)
糖尿病	1 (0.03)
電解質失調	1 (0.03)
高血糖	1 (0.03)
高尿酸血症	1 (0.03)
食欲減退	1 (0.03)
高脂血症	1 (0.03)
精神障害	2 (0.05)
不眠症	2 (0.05)
神経系障害	40 (1.01)
急性散在性脳脊髄炎	1 (0.03)
意識変容状態	1 (0.03)
脳梗塞	1 (0.03)
浮動性めまい	18 (0.45)
頭部不快感	2 (0.05)
頭痛	11 (0.28)
肝性脳症	1 (0.03)
感覚鈍麻	3 (0.08)
片頭痛	2 (0.05)
傾眠	1 (0.03)
眼障害	5 (0.13)
結膜出血	1 (0.03)

副作用 器官別大分類 基本語	発現例数 (%)
黄斑円孔	1 (0.03)
結膜充血	1 (0.03)
角膜内皮炎	1 (0.03)
潰瘍性角膜炎	1 (0.03)
耳および迷路障害	2 (0.05)
感音性難聴	1 (0.03)
突発性難聴	1 (0.03)
心臓障害	7 (0.18)
狭心症	1 (0.03)
不整脈	1 (0.03)
心房細動	1 (0.03)
動悸	4 (0.10)
血管障害	9 (0.23)
動脈硬化症	1 (0.03)
潮紅	1 (0.03)
低血圧	1 (0.03)
ショック	1 (0.03)
血管炎	1 (0.03)
リウマチ性血管炎	1 (0.03)
ほてり	3 (0.08)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	79 (1.99)
喘息	2 (0.05)
無気肺	1 (0.03)
気管支拡張症	1 (0.03)
気管支痙攣	1 (0.03)
咳嗽	4 (0.10)
発声障害	3 (0.08)
呼吸困難	2 (0.05)
鼻出血	1 (0.03)
喀血	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)
齲齒	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)

副作用 器官別大分類 基本語	発現例数 (%)
イレウス	1 (0.03)
悪心	8 (0.20)
肺炎	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)
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)
壊疽性膿皮症	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)
筋痙縮	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)

副作用 器官別大分類 基本語	発現例数 (%)
生殖系および乳房障害	2 (0.05)
良性前立腺肥大症	1 (0.03)
卵巢機能不全	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)
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)
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 (Ver.21.0)

海外臨床試験

海外の二重盲検比較試験 (IM101-100、101、102、029及び031) において、安全性評価対象1,955例中1,020例 (52.2%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められました。主な副作用は頭痛195例 (10.0%)、悪心118例 (6.0%)、上気道感染93例 (4.8%)、浮動性めまい90例 (4.6%)、下痢72例 (3.7%)、疲労69例 (3.5%)、鼻咽頭炎63例 (3.2%) 等でした。(承認時まで)

表 海外二重盲検比較試験(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 (%)
	オレンシア群 (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)
歯感染	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)

副作用 器官別大分類 基本語	発現例数 (%)
	オレンシア群 (n=1955)
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)
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

本剤の皮下注製剤を用いた海外第Ⅲ相試験 (IM101-235) において、皮下注製剤投与群318例中132例 (41.5%) に副作用が認められました。主な副作用は、上気道感染25例 (7.9%)、気管支炎20例 (6.3%)、鼻咽頭炎、尿路感染 各17例 (5.3%)、副鼻腔炎15例 (4.7%)、頭痛9例 (2.8%) 等でした。(効能追加承認時)

表 海外第Ⅲ相試験 (皮下注製剤、IM101-235) における副作用発現状況 (効能追加承認時)

副作用 器官別大分類 基本語	発現例数 (%)
	オレンシア群 (N=318)
副作用発現例数 (%) 合計	132 (41.5)
感染症および寄生虫症	98 (30.8)
上気道感染	25 (7.9)
気管支炎	20 (6.3)
鼻咽頭炎	17 (5.3)
尿路感染	17 (5.3)
副鼻腔炎	15 (4.7)
肺炎	6 (1.9)
インフルエンザ	4 (1.3)
咽頭炎	4 (1.3)
皮下組織膿瘍	4 (1.3)
口腔ヘルペス	3 (0.9)
毛包炎	3 (0.9)
帯状疱疹	3 (0.9)
下気道感染	3 (0.9)
歯膿瘍	3 (0.9)
口腔カンジダ症	3 (0.9)
外陰部腔カンジダ症	3 (0.9)
急性副鼻腔炎	2 (0.6)
蜂巣炎	2 (0.6)
せつ	2 (0.6)
鼻炎	2 (0.6)
胃腸炎	2 (0.6)
爪床感染	2 (0.6)
ウイルス性胃腸炎	2 (0.6)
膀胱炎	1 (0.3)
耳感染	1 (0.3)
ウイルス性上気道感染	1 (0.3)
四肢膿瘍	1 (0.3)
カンジダ症	1 (0.3)
皮膚真菌感染	1 (0.3)
歯肉感染	1 (0.3)
単純ヘルペス	1 (0.3)
限局性感染	1 (0.3)
肺感染	1 (0.3)
中耳炎	1 (0.3)
爪囲炎	1 (0.3)
扁桃周囲膿瘍	1 (0.3)
気管気管支炎	1 (0.3)
慢性副鼻腔炎	1 (0.3)
ヒストプラズマ症	1 (0.3)
伝染性単核症	1 (0.3)
ウイルス性喉頭炎	1 (0.3)
外耳炎	1 (0.3)
直腸周囲膿瘍	1 (0.3)
マイコプラズマ性肺炎	1 (0.3)

副作用 器官別大分類 基本語	発現例数 (%)
	オレンシア群 (N=318)
気道感染	1 (0.3)
唾液腺炎	1 (0.3)
軟部組織感染	1 (0.3)
ブドウ球菌感染	1 (0.3)
細菌性膣炎	1 (0.3)
外陰部膣炎	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	20 (6.3)
注射部位血腫	5 (1.6)
注射部位紅斑	3 (0.9)
注射部位反応	3 (0.9)
疲労	2 (0.6)
注射部位発疹	2 (0.6)
インフルエンザ様疾患	2 (0.6)
発熱	2 (0.6)
注射部位出血	2 (0.6)
注射部位そう痒感	1 (0.3)
倦怠感	1 (0.3)
末梢性浮腫	1 (0.3)
口渇	1 (0.3)
神経系障害	16 (5.0)
頭痛	9 (2.8)
浮動性めまい	4 (1.3)
末梢性ニューロパチー	1 (0.3)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (0.3)
傾眠	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	15 (4.7)
発疹	3 (0.9)
乾癬	2 (0.6)
結節性紅斑	2 (0.6)
皮膚炎	2 (0.6)
斑状皮疹	2 (0.6)
そう痒症	1 (0.3)
脱毛症	1 (0.3)
乾癬様皮膚炎	1 (0.3)
白血球破砕性血管炎	1 (0.3)
全身性そう痒症	1 (0.3)
うっ滞性皮膚炎	1 (0.3)
胃腸障害	13 (4.1)
口腔内潰瘍形成	3 (0.9)
腹痛	2 (0.6)
悪心	2 (0.6)
嘔吐	2 (0.6)
下痢	1 (0.3)
消化不良	1 (0.3)
腸炎	1 (0.3)
腹水	1 (0.3)
口内炎	1 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (3.5)
咳嗽	4 (1.3)
呼吸困難	1 (0.3)
湿性咳嗽	1 (0.3)

副作用 器官別大分類 基本語	発現例数 (%)
	オレンシア群 (N=318)
アレルギー性鼻炎	1 (0.3)
喘息	1 (0.3)
慢性気管支炎	1 (0.3)
気管支痙攣	1 (0.3)
発声障害	1 (0.3)
咽頭浮腫	1 (0.3)
気道うっ血	1 (0.3)
低音性連続性ラ音	1 (0.3)
血液およびリンパ系障害	4 (1.3)
好中球減少症	1 (0.3)
貧血	1 (0.3)
白血球増加症	1 (0.3)
汎血球減少症	1 (0.3)
脾腫	1 (0.3)
代謝および栄養障害	4 (1.3)
ビタミンD欠乏	2 (0.6)
高コレステロール血症	1 (0.3)
脱水	1 (0.3)
腎および尿路障害	3 (0.9)
排尿困難	3 (0.9)
傷害、中毒および処置合併症	3 (0.9)
処置による悪心	1 (0.3)
挫傷	1 (0.3)
処置後合併症	1 (0.3)
処置による頭痛	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	3 (0.9)
筋痙攣	2 (0.6)
下肢腫瘤	1 (0.3)
臨床検査	2 (0.6)
体重減少	1 (0.3)
白血球数減少	1 (0.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (0.6)
びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫	1 (0.3)
白血病	1 (0.3)
生殖系および乳房障害	2 (0.6)
子宮頸部上皮異形成	1 (0.3)
過少月経	1 (0.3)
精神障害	2 (0.6)
うつ病	1 (0.3)
不眠症	1 (0.3)
血管障害	2 (0.6)
潮紅	1 (0.3)
血管炎	1 (0.3)
肝胆道系障害	2 (0.6)
急性胆嚢炎	2 (0.6)
耳および迷路障害	1 (0.3)
耳不快感	1 (0.3)
回転性めまい	1 (0.3)
免疫系障害	1 (0.3)
季節性アレルギー	1 (0.3)

副作用の概要（若年性特発性関節炎）

国内臨床試験

国内第Ⅲ相試験（IM101-365）において、安全性評価対象20例中6例（30.0%）に副作用が認められました。副作用の内訳は、胃腸炎、鼻咽頭炎、口腔カンジダ症、口腔ヘルペス、便秘、悪心、口内炎、低体温各1例（5.0%）でした。（承認時まで）

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)

海外臨床試験

海外第Ⅲ相試験（IM101-033）の非盲検導入期（投与開始後16週まで）において、安全性評価対象190例中52例（27.4%）に副作用が認められました。主な副作用は、頭痛10例（5.3%）、浮動性めまい5例（2.6%）、悪心4例（2.1%）、副鼻腔炎4例（2.1%）等でした。（承認時まで）

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）、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）における副作用発現状況（臨床検査値異常を含む）は以下のとおりでした。

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 非盲検導入期オレンシア群 (n=190)	Period B 二重盲検期オレンシア群 (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）

副作用 器官別大分類 基本語	発現例数 (%)	
	Period A 非盲検導入期オレンシア群 (n=190)	Period B 二重盲検期オレンシア群 (n=60)
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
癬風	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
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

副作用
(若年性特発性関節炎)

副作用 器官別大分類 基本語	発現例数 (%)	
	Period A 非盲検導入期オレンシア群 (n=190)	Period B 二重盲検期オレンシア群 (n=60)
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 (IM 101-033) 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 (%)
	Period C 非盲検継続投与期オレンシア群 (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)
上気道感染	9 (5.9)
副鼻腔炎	5 (3.3)
尿路感染	5 (3.3)
気管支炎	4 (2.6)
帯状疱疹	4 (2.6)
鼻咽頭炎	4 (2.6)
鼻炎	4 (2.6)
細菌尿	3 (2.0)
膿痂疹	3 (2.0)
咽頭炎	3 (2.0)
外陰部腔炎	3 (2.0)
皮膚真菌感染	2 (1.3)
せつ	2 (1.3)
口腔ヘルペス	2 (1.3)
中耳炎	2 (1.3)
爪囲炎	2 (1.3)
扁桃炎	2 (1.3)
歯膿瘍	2 (1.3)
水痘	2 (1.3)
四肢膿瘍	1 (0.7)
虫垂炎	1 (0.7)
細菌性関節炎	1 (0.7)
体部白癬	1 (0.7)
感染性皮膚炎	1 (0.7)
耳感染	1 (0.7)

副作用 器官別大分類 基本語	発現例数 (%)
	Period C 非盲検継続投与期オレンシア群 (n=153)
熱性感染症	1 (0.7)
胃腸炎	1 (0.7)
ウイルス性胃腸炎	1 (0.7)
性器カンジダ症	1 (0.7)
ジアルジア症	1 (0.7)
ヘリコバクター感染	1 (0.7)
ヘルペス眼感染	1 (0.7)
単純ヘルペス	1 (0.7)
インフルエンザ	1 (0.7)
粘膜皮膚カンジダ症	1 (0.7)
爪感染	1 (0.7)
爪真菌症	1 (0.7)
外耳炎	1 (0.7)
急性中耳炎	1 (0.7)
寄生虫性胃腸炎	1 (0.7)
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)
癬風	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)

副作用
(若年性特発性関節炎)

副作用 器官別大分類 基本語	発現例数 (%)
	Period C 非盲検継続投与期オレンシア群 (n=153)
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)
龃齲	1 (0.7)
十二指腸潰瘍	1 (0.7)
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)

2. 重大な副作用とその対策

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の結果により算出しました。

(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るので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与中止を含む適切な処置を行ってください。

敗血症

◆主な症状及び徴候

悪寒戦慄、発熱あるいは低体温、頻脈、頻呼吸、低血圧、乏尿、錯乱等がみられます。肺、腎臓、肝臓を含む多くの臓器が機能不全に陥ることもあります。

◆対処法

本剤の中止、原因菌の同定、抗菌薬の投与、輸液負荷、昇圧薬や強心薬の投与、輸血 (赤血球、血小板)、血糖コントロール、副腎皮質ステロイドの投与、人工呼吸管理、血液透析等の適切な処置を行ってください。

【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(JCSⅡ-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-Ⅲ51%。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	FDP109.8μg/mL、PT-INR1.26、フィブリノーゲン558mg/dL、AT-Ⅲ48%、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Ⅲ1500単位/日にて加療開始。

最終投与 27日後	胸部X線にて肺うっ血及び胸水貯留認める。 頸部造影CTにて上顎洞、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	メロペナム水和物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EF 30%程度。心嚢液は少量。 頸髄(造影)MRI施行、頸椎前面にみられる濃染は前回とほぼ同様、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℃前半まで経過。
最終投与 103日後	ADLは車椅子全面介助。JCS-O、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($\times 10^3/\mu\text{L}$)	11.6	9.1	8.8	9.0	9.9	9.4	9.4	10.4	10.8	13.5
血小板数($\times 10^4/\mu\text{L}$)	27.0	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	—

ポイント

本症例は関節リウマチに対して、オレンシア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す。敗血症に対しては、感染源ははっきりとはわかりませんでした。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ました。担当医師は、患者に対して悪寒、発熱、筋痛、頻脈、頻呼吸等の症状がみられる場合には、自己判断せず病院を受診するよう指導し、敗血症の疑いがある場合には、本剤を速やかに中止し、適切な治療を行ってください。

蜂巣炎

◆主な症状及び徴候

下肢に最も好発し、紅斑、圧痛、熱感、発赤、浮腫、オレンジの皮に似た外観等の皮膚所見がみられます。リンパ管炎と局所リンパ節腫脹を伴うことが多く、皮膚所見の発現より数時間前に、発熱、悪寒、頻脈、頭痛、低血圧、せん妄が起こることもあります。

◆対処法

本剤を中止し、起炎菌として頻度の高いレンサ球菌とブドウ球菌のいずれにも有効な抗菌薬を投与するなどの適切な処置を行ってください。

【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/kg 7回及び500mg 8回投与）、異常なし。
投与 421日目 （発現日）	蜂巣炎発現。 右下腿の腫れに気づく。虫刺されと思い、市販薬（ジフェンヒドラミン）にて自宅で処置。
発現 5日目	腫れが悪化し、他院の皮膚科に受診。CRP 13.6mg/dL、白血球19,000/ μ L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/ μ L及びCRP 21mg/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、デブリードメントを施行（計3回）。 ゲンタマイシン硫酸塩軟膏塗布（7日間）。
発現 36日目 （投与中断）	2回目の本剤投与を中断。

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-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(℃)	36.3	—	38.6	38.1	37.0	37.1	36.8	36.7	36.1
白血球数(×10 ³ /μL)	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

ポイント

本症例では、起因菌は特定されませんでした。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ました。

担当医師は、患者の症状を観察するとともに、皮膚の発赤、腫脹、熱感などの症状の所見が続くような場合には、自己判断せず病院を受診するよう患者に指導してください。また、他院を受診する場合は、オレンシアを投与していることを伝えるよう指導してください。

(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ので、観察を十分に行い、このような反応が認められた場合には速やかに投与を中止し、適切な処置を行ってください。

⇒「投与にあたって 3. 緊急時の対応準備」 p. 23参照

- 本剤はヒト融合蛋白であり、点滴静脈内投与に伴って重篤な有害事象を引き起こすリスクは低いと考えられますが、重篤な過敏症及びアナフィラキシー様症状を起こす可能性があります。
- 国内では承認時までに重篤な過敏症の副作用報告はありません。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ヵ月)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ヵ月)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)で報告されました。また、海外市販後報告では、推定曝露患者数32,187人・年のうち重篤なアレルギー反応として48件(うちアナフィラキシー反応が23件、過敏症が17件、アナフィラキシー様反応が1件)が報告されています(データカットオフ日: 2008年12月22日)。

(3) 間質性肺炎 (0.4%)

間質性肺炎があらわれることがあるので、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ってください。なお、間質性肺炎の既往歴のある患者には、増悪又は再発することがあるため定期的に問診を行うなど、注意してください。

国内では承認までに間質性肺炎の副作用が0.4% (1/223例) で報告されています (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% (6/3,256例) で報告されています。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件が報告されています (データカットオフ日: 2008年12月22日)。

◆主な症状及び徴候

咳 (特に乾性咳、空咳)、息切れ、発熱等がみられます。呼吸困難が高度の場合、頻呼吸、補助呼吸筋の使用がみられ、胸部でfine crackles (捻髪音) を聴取することがあります。

◆対処法

異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、急速に増悪する場合や重症例では、パルス療法を含めた副腎皮質ステロイド投与等の適切な処置を行ってください。

【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 (メトトレキサート)、胃腸障害 (タクロリムス水和物)、皮疹 (サラゾスルファピリジン、タクロリムス水和物) 関節リウマチに対する主な前治療歴: インフリキシマブ (本剤投与約3年半前から約1ヵ月間で中止) メトトレキサート (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、器質化肺炎*及び関節リウマチと診断。器質化肺炎は、ステロイドパルス療法により約3ヵ月後に軽快。網状影残存あるも器質化の再燃は認めず、軽快と判断し、外来にて器質化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 (画像①、②、③)。
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 (画像④)。
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プロムヘキシン塩酸塩 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。アンブロキシソール塩酸塩 15mg 3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 20mg 3錠/日投与 (69日間)。 患者聞き取りにて、約3カ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 (画像⑤、⑥、⑦)。 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 (画像⑧、⑨、⑩)。
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 (画像⑪)。
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ンブ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、ピフィズス菌、モサプリドクエン酸塩水和物、トリメブチンマレイン酸塩、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。

ポイント

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ました。オレンシアの治療に参加するため本剤投与開始の約2カ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ました。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ました。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ました。

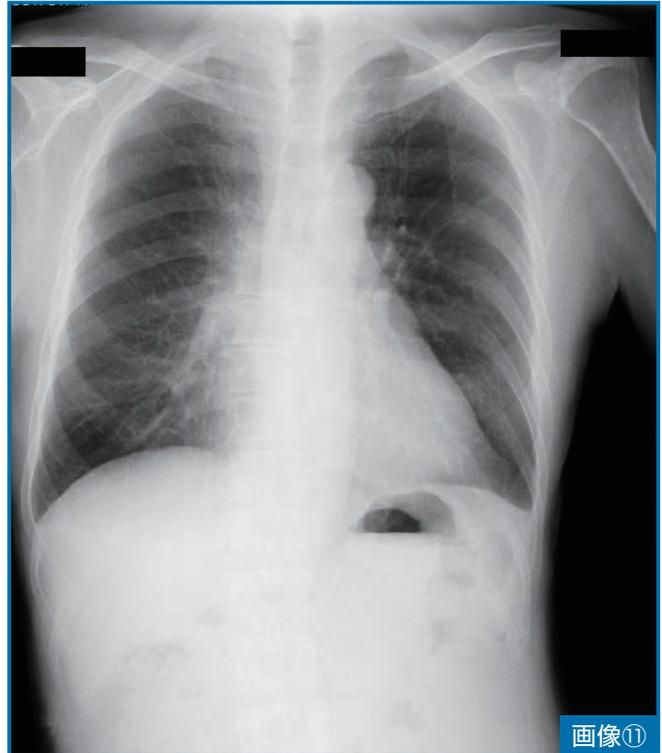
担当医師は、患者に対して咳 (特に乾性咳、空咳)、息切れ、発熱等の症状がみられる場合には、自己判断せず病院を受診するよう指導してください。また、間質性肺炎の疑いのある場合は本剤投与によるリスクとベネフィットを慎重に検討し、本剤を投与する場合は経過観察を慎重に行ってください。

(1) 胸部X線

投与2日前



最終投与70日後（発現69日目）

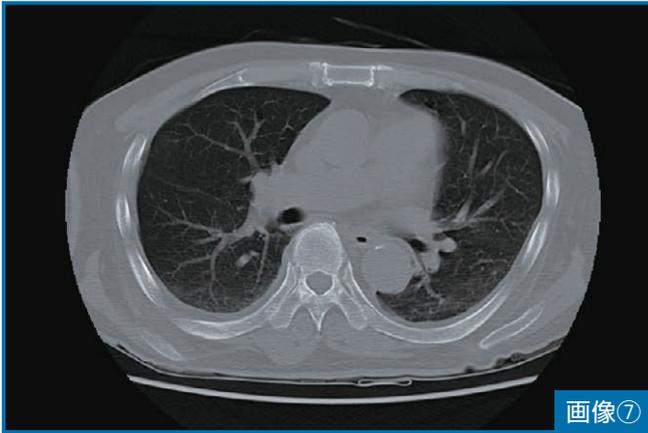
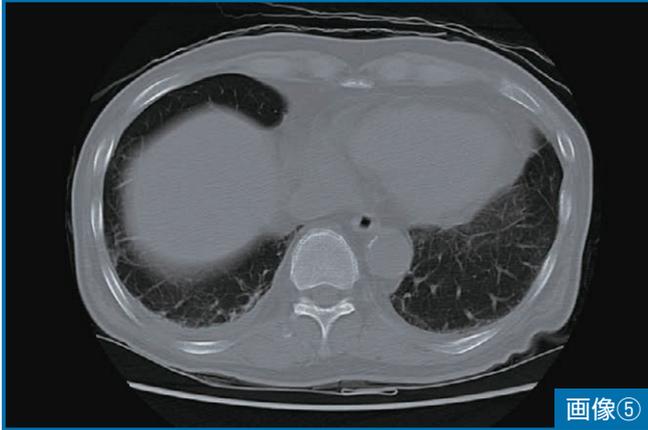


(2) 胸部CT

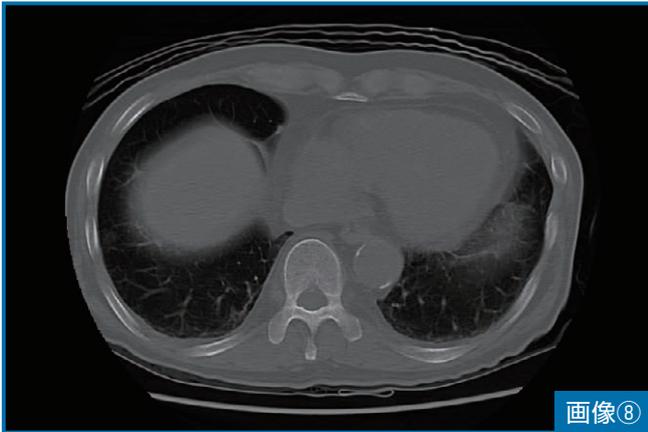
投与49日前：両側下肺の肺底部に網状構造を確認



最終投与13日後（発現12日目）：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



最終投与44日後（発現43日目）：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



3. その他の注意事項

(1) 長期投与について

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。

【製品電子添文 15.1 臨床使用に基づく情報 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ました。主なものは鼻咽頭炎54例（24.9%）等でした。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%）等でした。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%）等でした。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）が認められました。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%）等でした。

(2) 本剤に対する単剤での投与について

本剤単剤投与での使用経験は限られている。

【製品電子添文 15.1 臨床使用に基づく情報 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²²⁾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ました。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ました。その結果、12週後のACR20%、50%、70%改善率はそれぞれ58.3%（14/24例）、29.2%（7/24例）、8.3%（2/24例）でした。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%（21/26例）、そのうち重篤な有害事象の発現率は19.2%（5/26例）と報告されました。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ました。

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ました²³⁾。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%でした。また、安全性については、全般的に良好な忍容性を示しました。

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²⁴⁾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ました。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%にみられました。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%でした。

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おりません。

(3) 本剤に対する抗体産生について

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。

[製品電子添文 15.1 臨床使用に基づく情報 15.1.3]

関節リウマチ患者を対象とした海外臨床試験²⁵⁾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%)でした。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ませんでした。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ました。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ます。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ませんでした。

関節リウマチ患者を対象とした国内臨床試験²⁶⁾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%)でした。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ます。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ました。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ありません。

(4) 腫瘍発現について(非臨床試験)

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。

[製品電子添文 15.2 非臨床試験に基づく情報 15.2.1]

本試験²¹⁾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ました。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ます。

⇒ヒトでの悪性腫瘍の発現については、「投与にあたって 4. 投与中の注意事項 (4) 悪性腫瘍」 p.25参照

(5) 進行性多巣性白質脳症 (PML) について

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。

[製品電子添文 15.1 臨床使用に基づく情報 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) が報告されています。

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と診断されていました。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ウイルスが陽性でした。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ました。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ました。その後てんかんは一時おさまったものの片麻痺、失語が発現しました。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の再発と診断されています。本症例は回復したものの後遺症 (要介助、軽度の失語症) が認められています。

(6) 他剤との併用について

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。

[製品電子添文 15.1 臨床使用に基づく情報 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ます。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おりません。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ません。

Q&A

1. 臨床編

Q1 手術時の休薬期間はどのくらいとればよいのでしょうか？

A1 手術を行う患者への投与報告が少なく、周術期管理については確立していません。国内報告では、オレンシア®投与中に人工膝関節置換術(TKA)を施行した関節リウマチ患者2例において、術前4週、術後2週～4週の休薬で手術後の創傷治癒の遅延や感染症の発現、多関節痛の再燃はなく、特に問題はなかったと報告されています²⁷⁾。

参考

関節リウマチ(RA)に対するアバタセプト使用の手引き¹⁾もご参照ください。
https://www.ryumachi-jp.com/pdf/tebiki_abt_240710.pdf

Q2 ワクチンを接種してもよいのでしょうか？

A2 オレンシア®投与中及び投与中止後3ヵ月間は、生ワクチン接種により感染する潜在的リスクがあるため、生ワクチンの接種は行わないでください。一方、不活化ワクチンについては、オレンシア®投与中におけるワクチン接種の有効性は不明ですが、健康成人へのオレンシア®単回投与では、破傷風トキソイドおよび肺炎球菌ワクチンに対し抗体価の上昇が認められました¹⁵⁾。また、メトトレキサートを投与されている関節リウマチ患者へのオレンシア®反復投与では、肺炎球菌ワクチン投与に対し抗体価の上昇が認められました¹²⁾。

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ます。

⇒「ご使用の前に 4. 適正な患者への投与 (3) 注意すべき患者 ②予防接種を検討している患者」 p.10参照

不活化ワクチンの接種タイミングに対するエビデンス

不活化ワクチンの接種時期についてまとまった見解は得られておりませんが、オレンシア®を4回以上投与された関節リウマチ患者21例において、次のオレンシア®の投与の7日以上前に肺炎球菌ワクチンを接種した結果、ワクチン接種の約1ヵ月後において71%の患者で2種類以上の血清型に免疫反応が認められたと報告されています¹²⁾。また、オレンシア®皮下注により3ヵ月治療した後(関節リウマチ患者46例)では73.9%でした¹³⁾。

生ワクチン

乾燥BCGワクチン、経口生ポリオワクチン、乾燥弱毒生麻しんワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン、乾燥弱毒生水痘ワクチン

不活化ワクチン

インフルエンザHAワクチン、肺炎球菌ワクチン、乾燥組織培養不活化A型肝炎ワクチン、組換え沈降B型肝炎ワクチン、3種混合ワクチン、日本脳炎ワクチン、乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチン、ワイル病秋やみ混合ワクチン、コレラワクチン

Q3

抗アバセプト抗体の発現しやすい時期、症例等に傾向はありますか？また、抗体が発現した場合は、投与を中止すべきなのでしょうか？

A3

抗体の発現時期や発現しやすい患者には特定の傾向はみられておりません。ただし、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）には免疫原性の陽性率が上昇する傾向がみられています。また、投与を再開すると、陽性率が低下しています。なお、関節リウマチ患者を対象とした国内臨床試験では抗体の発現と効果又は有害事象との関連は明らかではありません²⁶⁾。一方、海外臨床試験では抗体の発現と効果又は有害事象との間に一貫した傾向や関連性は示唆されていません²⁸⁾。以上のことから、現時点では抗アバセプト抗体が出現しても本剤の投与を中止していただく必要はありません。

⇒ 抗体産生頻度については、「副作用 3. その他の注意事項 (3) 本剤に対する抗体産生について」 p. 59参照

Q4

抗結核薬の予防投与（化学予防）は必要ですか？

A4

国内臨床試験に登録されていた結核既往歴のある関節リウマチ患者では抗結核薬による化学予防を行った結果、投与期間中に結核の発症は認められませんでした。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、潜在性結核及び活動性結核の有無を確認してください。潜在性結核に対する抗結核薬の化学予防は、「ご使用前に 4. 適正な患者への投与 (2) 合併症・既往歴等のある患者 ②結核の既感染者」の項 (p.7) 及び日本リウマチ学会のガイドライン等を参考に、適切に実施してください。活動性結核の場合は本剤の禁忌（重篤な感染症の患者）ですので、投与を差し控え、適切な抗結核薬で治療してください。

Q5**抗TNF製剤から切り替えるときは、どのくらいの期間をあければよいのでしょうか？****A5**

海外臨床試験 (ARRIVE試験)²⁴⁾ において、抗TNF製剤が効果不十分となった関節リウマチ患者を対象として、抗TNF製剤からオレンシア[®]への切り替え時のウォッシュアウト期間の必要性について検討しました。本試験の対象患者は、スクリーニング時において、ウォッシュアウト群では、抗TNF製剤を2ヵ月以上投与中止しているものが登録され、非ウォッシュアウト群では、抗TNF製剤を2ヵ月以内に投与されているものが登録されました。その結果、ウォッシュアウト期間の有無はオレンシア[®]の有効性・安全性に大きな影響を及ぼさないことが示唆されました。

一方、海外臨床試験 (ASSURE試験)²⁹⁾ において、本剤と抗TNF製剤の併用療法を受けた関節リウマチ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高く報告されました。

以上のことより、抗TNF製剤あるいは他の生物製剤から本剤に切り替える際には、切り替え前の薬剤の特徴を踏まえて、感染症の徴候について患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与してください。

Q6**抗TNF製剤などでは脱髄疾患の発生もしくは悪化が知られていますが、オレンシア[®]ではどのようになっていますか？****A6**

点滴静注用製剤の国内・海外臨床試験において、オレンシア[®]との関連は明らかではありませんが、脱髄疾患 (海外臨床試験で認められた多発性硬化症1件を含む) がオレンシア[®]投与例において認められています。また、本剤の免疫抑制作用により、JCウイルスによる進行性多巣性白質脳症 (PML) の発症が否定できません。なお、医薬品リスク管理計画書の重要な潜在的リスクとして設定しています。

2. 調製編

Q1 添付のディスポーザブルシリンジ以外のシリンジで調製してもいいですか？

A1 オレンシア[®]は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、浮遊物を生じることがあります。したがって、オレンシア[®]調製時には添付のシリコーン油を塗布していないディスポーザブルシリンジを用いるようお願いいたします。

Q2 希釈液は他の薬剤と一緒に投与してもいいですか？

A2 オレンシア[®]はタンパク製剤であり、溶解後の安定なpH域は7~8となっています。生理食塩液及び注射用水以外の薬剤と配合して投与したデータは測定していないため、他の薬剤との混合は避けるようお願いいたします。

Q3 使用できるフィルターにはどのようなものがありますか？

A3 国内で使用されている下記のフィルターについては、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、目詰まりはしないことが確認されています³⁰⁾。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ことが確認されました³⁰⁾。

表 オレンシア[®]の透過性を検討したフィルター一覧³⁰⁾

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 μ m)	FG-120AT-B	ニプロ
2	ニプロフィルターセット (0.2 μ m)	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 μ m)	TF-SS430H	テルモ
4	ポール輸液フィルター ELD (0.2 μ m)	ELD96LLC	ポール
5	大型輸液フィルター (0.22 μ m)	TPN1022B	東レ
6	大型輸液フィルター (0.22 μ m)	TPN822A	東レ
7	輸液フィルター (0.20 μ m)	TPNE120B	東レ

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。

Q4**シリンジ以外の投与器具もシリコンフリーにする必要はありますか？****A4**

溶解や希釈時に使用するシリンジ以外の投与器具については、シリコンフリーであることを規定しておりません。

アバタセプトの希釈後の安定性試験では、PVCや非PVCバッグ、ガラスボトル、点滴セット及び種々のフィルターを用いて検討を行いました。製品を1mg/mLと10mg/mLに希釈した場合、目視での粒子の増加や点滴時の流入速度が著しく遅くなることはありませんでした³¹⁾。

なお、点滴静注で使用する投与器具では、溶解、希釈時に使用するシリンジ以外は浮遊物を生成させる量のシリコンが塗布されているものはありません。

Q5**希釈後の安定性のデータを教えてください。****A5**

希釈後2～25℃で保存した場合、24時間以内は安定性が保たれました(下表)。ただし、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ようお願いいたします。

表 オレンシア®の希釈後の安定性

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

参考文献

- 1) 日本リウマチ学会：関節リウマチ (RA) に対するアバタセプト使用の手引き
https://www.ryumachi-jp.com/pdf/tebiki_abt_240710.pdf (2024/08/27 access)
- 2) 日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会編：B型肝炎治療ガイドライン
https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/hepatitis_b.html (2024/08/27 access)
- 3) 社内資料：欧州の添付文書の概要 (2010年7月23日承認, CTD1.6)
- 4) 日本呼吸器学会COPDガイドライン第6版作成委員会編：COPD (慢性閉塞性肺疾患) 診断と治療のためのガイドライン第6版2022
- 5) 社内資料：胎盤通過 (ラット) (2010年7月23日承認, CTD2.6.4.4.1.1)
- 6) 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, CTD2.6.4.4.1.2)
- 7) 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, CTD2.6.6.6.2)
- 8) 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, CTD2.6.6.6.3.1)
- 9) 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)
- 10) 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, CTD2.7.4.5.1.1.1)
- 11) 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, CTD1.8.2)
- 12) Schiff M, et al.: Ann Rheum Dis. 2007 ; 66 : 437
- 13) Alten R, et al.: BMC Musculoskelet Disord. 2016 ; 17 : 231
- 14) Schiff M, et al.: Arthritis Rheum. 2007 ; 56 : S392
- 15) Tay L, et al.: Arthritis Res Ther. 2007 ; 9 : R38
- 16) ORENCIA® prescribing Information Revised 1/2024 (米国添付文書)
- 17) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル アナフィラキシー
https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1h01_r01.pdf (2024/08/27 access)
- 18) Gardam MA, et al.: Lancet Infect Dis. 2003 ; 3 : 148-155
- 19) Bigbee C, et al.: Arthritis Rheum. 2007 ; 56 : 2557-2565
- 20) 社内資料：海外臨床試験における悪性腫瘍発現頻度
- 21) 社内資料：マウスにおける皮下投与とがん原性試験 (GLP適合) (2010年7月23日承認, CTD2.6.6.5.1)
- 22) 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, CTD2.7.6.2.13 (1)、CTD2.7.6.2.13 (2))
- 23) Moreland LW, et al.: Arthritis Rheum. 2002 ; 46 : 1470-1479
- 24) Schiff M, et al.: Ann Rheum Dis. 2009 ; 68 : 1708-1714
- 25) 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, CTD2.7.2.4.1.2)
- 26) 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, CTD2.7.2.4.1.4)
- 27) 金子敦史, 他：第25回日本臨床リウマチ学会プログラム・抄録集, 126 (2010)
- 28) Haggerty HG, et al.: J Rheumatol. 2007 ; 34 : 2365-2373
- 29) Weinblatt M, et al.: Arthritis Rheum. 2006 ; 54 : 2807-2816
- 30) 社内資料：アバタセプト投与液のフィルター透過性検討
- 31) 社内資料：アバタセプトの溶解液や使用時の容器/用具との適合性

「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等の改訂に十分留意してください。

日本標準商品分類番号 873999

T細胞選択的共刺激調節剤

薬価基準収載

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 注意—医師等の処方箋により使用すること

一般名：アバタセプト(遺伝子組換え) ORENCIA[®]

承認番号	22200AMX00863000
薬価収載	2010年 9月
販売開始	2010年 9月
国際誕生	2005年 12月
貯法	2～8℃で保存
有効期間	36ヵ月

2023年6月改訂(第3版、再審査結果)
*2022年7月改訂(第2版)

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]

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]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	成分	1 バイアル中の分量	
オレンシア 点滴静注用 250mg	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。	
調製専用シリンジ			

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。

3.2 製剤の性状

販売名	オレンシア点滴静注用 250mg
外観	白色～微黄白色の塊又は粉末(凍結乾燥製剤)
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]

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

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。

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。

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]

8. 重要な基本的注意

- 8.1 抗TNF製剤等の生物製剤から本剤に切り替える際には、感染症の徴候について患者の状態を十分に観察すること。[7.1 参照]
- 8.2 本剤を含む免疫系に影響を及ぼす薬剤において、感染症に対する宿主の感染防御機構に影響を及ぼす可能性がある。
 - 8.2.1 本剤投与中は、十分な観察を行い新たな感染症の発現に注意すること。[1.1、2.2、9.1.1、9.1.3、11.1.1 参照]
 - 8.2.2 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部レントゲン検査に加え、インターフェロン γ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。また、本剤投与中も、胸部レントゲン検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核症の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合(持続する咳、発熱等)には速やかに担当医に連絡するよう説明すること。なお、結核の活動性が確認された場合は本剤を投与しないこと。[9.1.2 参照]
 - 8.2.3 抗リウマチ生物製剤によるB型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。[9.1.4 参照]
- 8.3 本剤を含む免疫系に影響を及ぼす薬剤において、悪性腫瘍に対する宿主の感染防御機構に影響を及ぼす可能性がある。また、臨床試験において、悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤に起因するか明らかではないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。[1.1、15.1.6 参照]
- 8.4 本剤投与中及び投与中止後3ヵ月間は、生ワクチン接種により感染する潜在的リスクがあるので、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。

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療所見のある患者)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]

- ・胸部画像検査で陳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を行い、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。

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。

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。

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]

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。

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。

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]

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、咽頭腫痛、高炭酸ガス血症、鼻閉	咽頭絞扼感
消化器	口内炎	悪心、下痢、胃炎、腹痛、便秘、嘔吐、胃腸炎、齦歯、歯周炎、胃潰瘍、胃ポリープ、腹部不快感、腸炎、感染性腸炎、歯肉炎、逆流性食道炎	消化不良、アフタ性口内炎、歯感染、歯周病、舌炎、口唇炎、胃腸出血、歯痛、口腔内潰瘍形成	
皮膚	発疹(湿疹、痒疹、紅斑を含む)	爪真菌症、白癬感染、爪囲炎、蕁麻疹、乾癬	脱毛症、ざ瘡、皮膚膿腫、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		筋痙攣、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

	1%以上	0.1~1%未満	0.1%未満	頻度不明
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、関節性アレルギー、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射剤の臨床試験を含む

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。

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・バ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。

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。[1.1.8.3 参照]

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。

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

22. 包装

1バイアル(調製専用シリンジ1個添付)

® : 登録商標

上記のD.I.は2023年6月改訂(第3版、再審査結果)の製品電子添文に基づいて作成したものです。その他の詳細につきましては、電子添文をご参照ください。電子添文の改訂にご留意ください。

製造販売元

 **ブリistol・マイヤーズ スクイブ 株式会社**

東京都千代田区大手町1-2-1

プロモーション提携

 **小野薬品工業株式会社**

大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号

●文献請求先及び問い合わせ先

ブリistol・マイヤーズ スクイブ株式会社 メディカル情報グループ
〒100-0004 東京都千代田区大手町 1-2-1 TEL.0120-093-507

●文献請求先及び問い合わせ先

小野薬品工業株式会社 くすり相談室
〒541-8564 大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号 TEL.0120-626-190

製造販売元

ブリストル・マイヤーズ スクイブ 株式会社

〒100-0004 東京都千代田区大手町1-2-1

【文献請求先及び問い合わせ先】

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)

プロモーション提携

小野薬品工業株式会社

〒541-8564 大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号

【文献請求先及び問い合わせ先】

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