

オレンシア®

皮下注125mgシリンジ1mL

皮下注125mgオートインジェクター1mL

適正使用ガイド



T細胞選択的共刺激調節剤 薬価基準収載

オレンシア® 皮下注125mg シリンジ1mL

T細胞選択的共刺激調節剤 薬価基準収載

オレンシア® 皮下注125mg オートインジェクター1mL

生物由来製品 劇薬 処方箋医薬品 注意—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管理指導のもとで使用し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、担当医に連絡するよう患者に注意を与えること。[2.2、8.2.1、8.3、9.1.1、9.1.3、11.1.1、15.1.6参照]
- 1.2 本剤の治療を行う前に、少なくとも1剤の抗リウマチ薬の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用すること。[5.1参照]

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]

はじめに

オレンシア皮下注125mgシリンジ1mL及びオレンシア皮下注125mgオートインジェクター 1mLの両製剤（以下、オレンシア皮下注）の有効成分であるアバタセプト（遺伝子組換え）は、米国ブリストル・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発揮します。なお、本剤は皮下注製剤ですが、先行してオレンシア点滴静注用が市販されています。

海外では、2003年に関節リウマチ患者への治療選択肢の拡充並びに利便性向上を目的に皮下注シリンジの臨床開発を開始し、オレンシア点滴静注用と同様の効果が認められました。そして、関節リウマチ治療薬として2011年7月29日に米国で最初に承認され、欧州では2012年10月4日に承認されました。2023年12月現在、米国、欧州等、50カ国以上で承認されています。

さらに、皮下注オートインジェクターの開発も進められ、欧州では2015年4月に承認されました。日本では、ブリッジング戦略にもとづき、皮下注シリンジの開発を行いました。既存治療で効果不十分な関節リウマチ患者を対象に、日本人におけるアバタセプト皮下投与時と点滴静脈内投与時の有効性、安全性、薬物動態及び免疫原性を検討する第Ⅱ/Ⅲ相試験（ブリッジング試験）を実施し、海外で実施した臨床試験成績を日本人に外挿して臨床データパッケージとし、2012年7月4日に製造販売申請をしました。その結果、2013年6月28日に承認を取得しました。

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

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。

本適正使用ガイドでは、オレンシア皮下注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、患者への説明、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。

オレンシア皮下注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。

CONTENTS

02	はじめに
04	ご使用前に
04	1. オレンシア皮下注の特性
05	2. 効能又は効果
06	3. 用法及び用量
08	4. 適正な患者への投与
16	5. 投与前チェックリスト
18	患者への説明
18	1. リスクとベネフィットについて
19	2. 投与前に
22	3. 投与中の注意について
23	投与にあたって
23	1. 皮下注125mgシリンジ1mL
23	(1) プレフィルドシリンジの各部の名称と機能
24	(2) 操作方法
25	2. 皮下注125mgオートインジェクター 1mL
25	(1) オートインジェクターの各部の名称と機能
25	(2) 操作方法
27	3. 緊急時の対応準備
28	4. 投与中の注意事項
30	副作用
30	1. 副作用一覧
44	2. 重大な副作用とその対策
53	3. その他の注意事項
56	Q&A
59	参考文献
60	Drug Information

ご使用前に

1. オレンシア皮下注の特性

(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

オレンシア皮下注は、オレンシア点滴静注用と同様に、関節リウマチ（RA）における炎症応答の上流に位置する抗原提示細胞とT細胞間の共刺激シグナルを阻害することでT細胞の活性化を抑制し（*in vitro*）、T細胞増殖や下流の炎症性サイトカインの産生を抑制します（*in vitro*）。

(2) 週1回皮下注射投与するプレフィルドシリンジ及びオートインジェクターの2製剤

オレンシア皮下注は、週1回、皮下注射します。本剤の初回投与時には、投与前に負荷投与としてオレンシア点滴静注用を投与しますが、次回からは負荷投与は要りません（負荷投与の用法及び用量は、オレンシア点滴静注用の電子添文を参照）。ただし、オレンシア点滴静注用の投与ができない場合は、負荷投与なしで本剤を投与することも可能です。また、オレンシア点滴静注用から切り替える場合は負荷投与は要りません。

(3) 長期間にわたりRAの疾患活動性を抑制し、身体機能を改善、RAの関節の構造的損傷を防止

オレンシア皮下注はオレンシア点滴静注用と同様に、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、海外臨床試験において、関節の構造的損傷を防止しました。

(4) 副作用の概要

<国内臨床試験>

国内臨床試験の二重盲検期間（6ヵ月間）において、本剤投与群59例中31例（52.5%）、点滴静注用製剤投与群59例中35例（59.3%）に副作用が認められました。主な副作用は、本剤投与群では、上気道感染10例（16.9%）、口内炎5例（8.5%）、口腔咽頭痛5例（8.5%）、点滴静注用製剤投与群では、上気道感染14例（23.7%）、発疹4例（6.8%）、高血圧4例（6.8%）等でした。（承認時まで）

また、長期試験において、112例中98例（87.5%）に副作用が認められました。発現率が比較的高かった副作用（被験者数合計で5%以上）は、鼻咽頭炎、口内炎、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、胃腸炎、高血圧、悪心、咽頭炎でした。ほとんどの副作用が軽度又は中等度で、重度の副作用は4例（3%）認められました。重篤な副作用は認められませんでした。（長期継続投与期間）

「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.30～55をご参照ください。

<国内使用成績調査(全例調査)(点滴静注用製剤)>

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)

<海外臨床試験>

海外臨床試験の二重盲検期間(6ヵ月間)において、本剤投与群736例中204例(27.7%)、点滴静注用製剤投与群721例中210例(29.1%)に副作用が認められました。主な副作用は、本剤投与群では、頭痛16例(2.2%)、上気道感染15例(2.0%)、傾眠13例(1.8%)、点滴静注用製剤投与群では、頭痛29例(4.0%)、下痢16例(2.2%)、気管支炎15例(2.1%)等でした。(承認時まで)

海外第Ⅲ相試験において、本剤投与群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)

なお、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%)があらわれることがあります。

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点滴静注用製剤の国内臨床試験並びに点滴静注用製剤の全例調査、若年性特発性関節炎の適応に対する点滴静注用製剤の国内臨床試験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関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む)

5. 効能又は効果に関連する注意

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

3. 用法及び用量

通常、成人には、投与初日に負荷投与としてアバタセプト（遺伝子組換え）点滴静注用製剤の点滴静注を行った後、同日中に本剤125mgの皮下注射を行い、その後、本剤125mgを週1回、皮下注射する。また、本剤125mgの週1回皮下注射から開始することもできる。

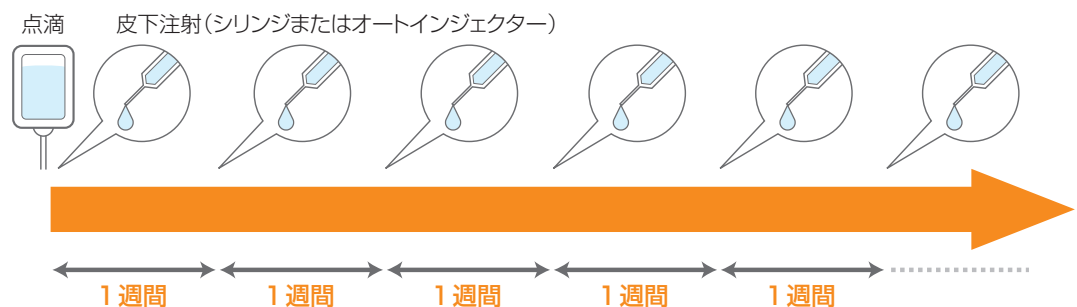
7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤と抗TNF製剤の併用は行わないこと。海外で実施したプラセボを対照とした臨床試験において、本薬と抗TNF製剤の併用療法を受けた患者では併用による効果の増強は示されておらず、感染症及び重篤な感染症の発現率が抗TNF製剤のみによる治療を受けた患者での発現率と比べて高かった。また、本剤と他の生物製剤の併用について、有効性及び安全性は確立していないので、併用を避けること。[8.1参照]
- 7.2 負荷投与の用法及び用量は、アバタセプト(遺伝子組換え)点滴静注用製剤の電子添文を参照すること。点滴静注が可能な患者においては、負荷投与から開始すること。[17.1.1、17.1.2参照]
- 7.3 点滴静注から皮下注射に切り替える場合、負荷投与は行わず、次に予定している点滴静注の代わりに本剤の初回皮下注射を行うこと。

初めてオレンシアを投与する場合

投与初日に負荷投与を行う場合

通常、成人には、投与初日に負荷投与としてオレンシア点滴静注用の点滴静注を30分かけて行った後、同日中に本剤125mgの皮下注射を行ってください。その後、本剤125mgを週に1回、皮下注射します。

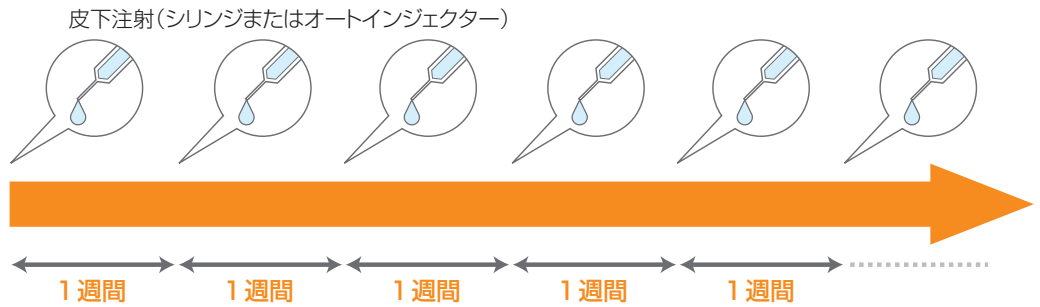


負荷投与時における点滴静注用製剤の投与量

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

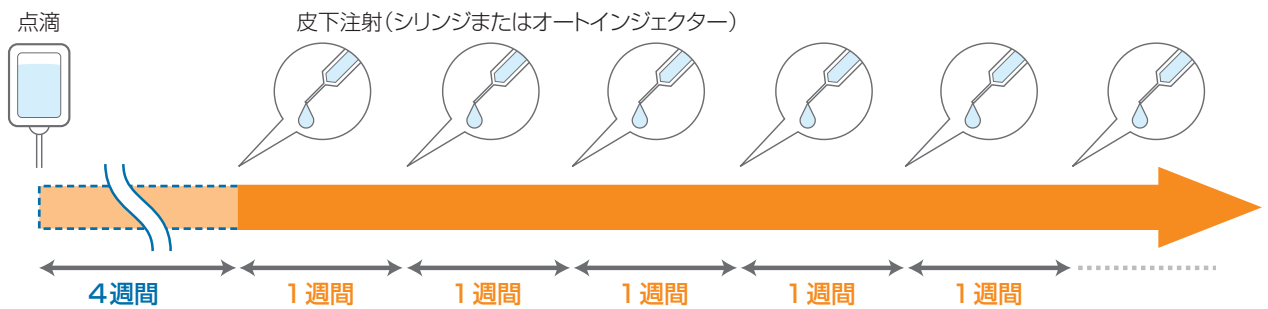
投与初日に負荷投与を行わない場合

本剤125mgを週に1回、皮下注射してください。



オレンシアの点滴静注から皮下注射に切り替える場合

点滴静注から皮下注射に切り替える場合、予定されている次回の点滴静注の代わりに、本剤の初回皮下注射を行います。その際、負荷投与は不要です。



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

■ 医薬品の一般的な留意事項として設定しています。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、潜在的な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。

■ オレンシア点滴静注用において、国内では承認時までに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）。

オレンシア点滴静注用製剤の市販後に実施した使用成績調査（全例調査）において、安全性解析対象症例3,967例に観察期間中、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/guideline_abt_230323.pdf

③ 易感染性の状態にある患者

- p. 8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、可能性があります。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_guidelines/hepatitis_b

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. 49参照

⑥ 慢性閉塞性肺疾患のある患者

- 点滴静注用製剤の海外臨床試験³⁾において、慢性閉塞性肺疾患のある患者に、オレンシア点滴静注用 (37例) 又はプラセボ (17例) の投与を行ったところ、オレンシア点滴静注用を投与した患者で副作用の発現が高頻度にみられました (オレンシア点滴静注用群51.4%、プラセボ群47.1%)。そのうちオレンシア点滴静注用群のみに重篤な副作用が2例 (5.4%) 発現し、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。点滴静注用製剤の市販後に実施した使用成績調査 (全例調査) において、安全性解析対象症例3,967例中、慢性閉塞性肺疾患の合併が認められた関節リウマチ患者98例では18例 (18.4%) に副作用が認められ、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、クロージングポリウム
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）において本薬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、ラットにおいて200mg/kg（ヒトに125mgを皮下投与した場合の全身曝露量（AUC）の25倍のAUC）で雌出生児に自己免疫様の所見が認められています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）では本薬の乳汁移行が認められています⁹⁾。

⑨ 小児等

- 小児等を対象とした国内臨床試験は実施していません。

⑩ 高齢者

- 点滴静注用製剤の海外臨床試験において、高齢者（65歳以上）では、非高齢者（65歳未満）と比較して、重篤な有害事象の発現率が高い傾向が認められています¹⁰⁾。本剤の海外臨床試験においても同様に、高齢者（65歳以上）では、非高齢者（65歳未満）よりも有害事象、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象の発現率が

高い傾向がみられました¹¹⁾。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。

(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

- 点滴静注用製剤の海外臨床試験において、オレンシア点滴静注用と抗TNF製剤の併用療法を受けた患者(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、さらにオレンシア点滴静注用と抗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¹²⁾。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。

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/guideline_abt_230323.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(46例)した後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^{13、14)}。

【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¹³⁾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 Serotypes¹³⁾

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¹⁴⁾。

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¹⁴⁾。

[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いました。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¹⁴⁾。

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ました。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¹⁵⁾。

【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¹⁵⁾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、バリテ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 Substudy¹⁵⁾

Patients With Response	Number of Influenza Strains, 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¹⁶⁾。

[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¹⁶⁾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）にオレンシア点滴静注用群では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）。

オレンシア点滴静注用において、国内では承認時まで乾癬の発現又は悪化は認められておりません。点滴静注用製剤の市販後に実施した使用成績調査（全例調査）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）。

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"/> 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"/> 成人		<input type="checkbox"/> 小児⇒ 小児等を対象とした国内臨床試験は実施しておりません。
			<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、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。(動物実験にて本薬の胎盤通過性が認められています。)
	<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。動物実験で本薬の乳汁移行が認められています。

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	<input type="checkbox"/> 有⇒	

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を行い、B型肝炎の再燃の徴候に注意してください。(p.9参照)
	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.8参照)
	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（オレンシア皮下注）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ので十分に注意してください。(p.9参照)
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。

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、あわせて患者にご説明ください。

2. 投与前に

(1) 関節リウマチとオレンシアについて

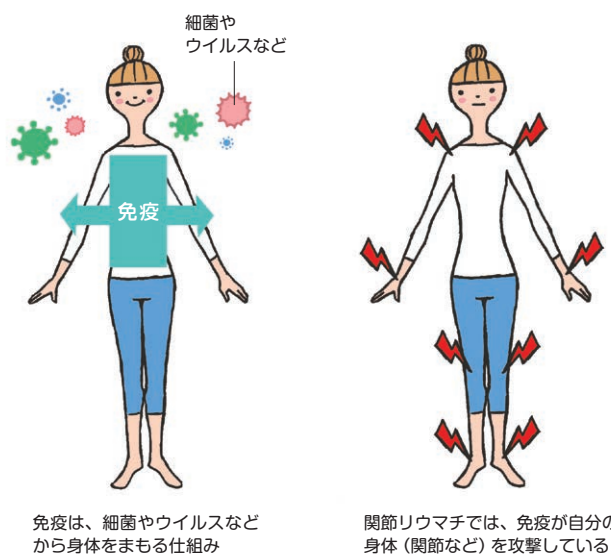
オレンシアの投与に際し、関節リウマチとT細胞の関係、作用機序や効果、副作用を含むオレンシアの特性について患者にご説明ください。

※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^{T細胞}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。

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、オレンシアの点滴を受けている間や受けた後、または皮下注射した時や注射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点滴または皮下注射を受けたことのある方は、医師にお申し出ください。

(3) オレンシア皮下注の投与スケジュール

オレンシア皮下注を患者または家族に自己投与させる場合は、オレンシア皮下注の投与スケジュールについて、患者にご説明ください。また、オレンシア・ノートの「体調チェックシート」に記録をしていただき、診察時に必ずオレンシア・ノートを持参するようにご指導ください。

⇒「ご使用前に 3.用法及び用量」p.6参照

(患者向け説明文書)

オレンシア皮下注は、アバタセプトとして125mgを週1回皮下注射します。

- オレンシアは処方された方（患者さんご本人）にのみ注射し、ご家族や他の方に注射されることのないように注意してください。

注射が終わったら、オレンシア・ノートの「体調チェックシート」に記録を付けてください。

体調チェックシートは、体調の自己管理だけでなく、主治医や看護師にとっても参考になります。診察時にお持ちください。

体調チェックシートには、次のことを記録してください。

- ◆ 注射した日付
- ◆ 注射した日の体温
- ◆ 注射した場所（おなか、太ももなど）
- ◆ 注射前後の体調

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に、感染症やその他の副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行ってください。

(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や患者さんご自身またはご家族による注射が難しくなった場合には、必ず主治医もしくは看護師、薬剤師にお伝えください。

ご自身やご家族が注射される場合も、必ず定期的に医師の診察を受けてください。

投与にあたって

オレンシア皮下注の初回投与前に、負荷投与としてオレンシア点滴静注用を投与してください（負荷投与の用法・用量は、オレンシア点滴静注用の製品電子添文及び適正使用ガイド参照）。ただし、点滴静注用製剤の投与ができない場合は、負荷投与なしでオレンシア皮下注を投与することも可能です。

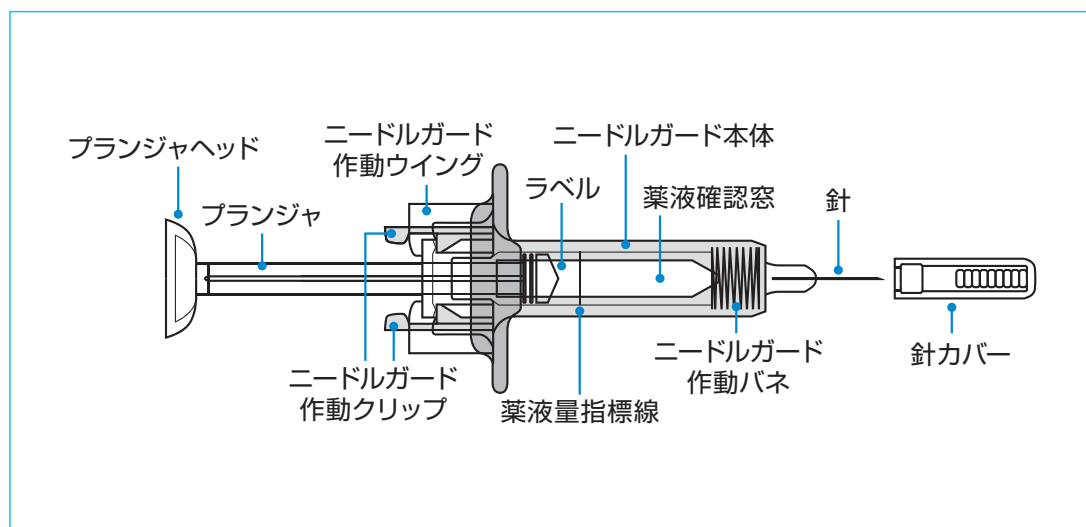
⇒「ご使用前に 3.用法及び用量」 p.6、「Q&A Q6」 p.58参照

オレンシア皮下注の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行ってください。本剤による治療開始後、医師により適用が妥当と判断された患者については、自己投与も可能です。オレンシア皮下注を患者に自己投与させる場合は、事前に投与方法及び安全な廃棄方法についてご指導ください。

1. 皮下注125mgシリンジ1mL

(1) プレフィルドシリンジの各部の名称と機能

オレンシア皮下注125mgシリンジ1mLのプレフィルドシリンジには、ニードルガード（針刺し防止機能）が付いており、注射後は針が内部に格納されます。操作中は、「ニードルガード作動クリップ」に触れないようにしてください。

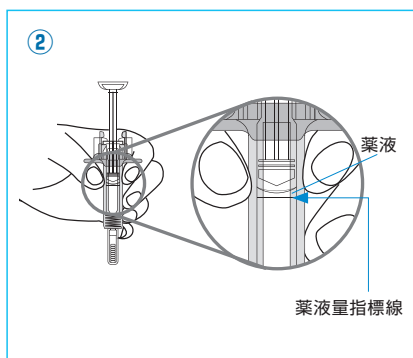


(2) 操作方法



①注射前にシリンジを冷蔵庫から出し、約30分かけて室温に戻してください。

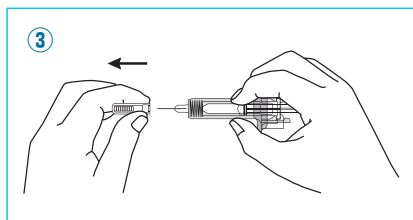
- 室温に戻るまでは、針カバーは取り外さないでください。
- 注射の前に、手を石鹸と水でよく洗ってください。



②シリンジ及び薬液を確認します

プレフィルドシリンジのニードルガード本体部分を、針カバーを下にした状態で持ちます。ニードルガード作動クリップには触れないでください。シリンジが壊れていないか、また、期限が過ぎていないかを確認してください。薬液確認窓から、薬液が無色～微黄色の溶液であることを確認してください。

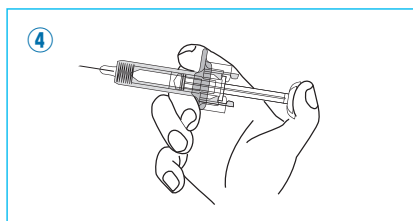
- 薬液の濁り・変色、異物の混入が見られる場合は使用を中止してください。
- 薬液量指標線まで薬液が入っていることを確認してください。
- 薬液中に気泡が見られますが、問題はありません。



③針カバーを取り外します

投与直前まで針カバーは取り外さないでください。投与の準備が整ったら、片手で本体を持ち、もう一方の手で針カバーをまっすぐ取り外してください。

- 針カバーを取り外す際、針やプランジャ、プランジャヘッドには触れないようご注意ください。
- 針カバーを取り外した後は、速やかに投与してください。
- 針の先端に薬液の滴が見られることがありますが、問題はありません。



④シリンジの持ち方

人差し指と中指で本体を挟むようにし、親指をそっとプランジャヘッドに添えてください。

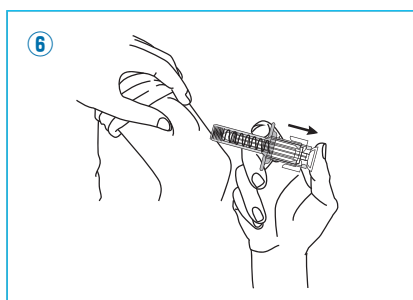
なお、プランジャヘッドを押したり、引いたりしないでください。



⑤薬液を皮下注射します

シリンジを持っていないほうの手で、あらかじめ消毒した部位を軽くつまみます。針先を皮膚に対して45度程度の角度で素早く刺入してください。次いで、プランジャヘッドをゆっくりと最後まで押し切ってください。

- 皮下注射は、大腿部、腹部、上腕部のいずれかに行ってください。
- ニードルガードを作動させるには、プランジャヘッドを最後まで押し切る必要があります。
- 同一箇所へ繰り返し注射することは避け、新たな注射部位は、前回の注射部位から少なくとも3cm離してください。
- 皮膚の敏感な部位及び傷、発赤、硬結のある部位には注射しないでください。



⑥針を抜きます

注射針を刺したまま、プランジャヘッドを押している圧力をゆっくりと緩めてください。ニードルガード作動バネが伸びて針が抜け、針全体が格納されます。針全体が格納されたら、皮膚からシリンジ本体を離してください。

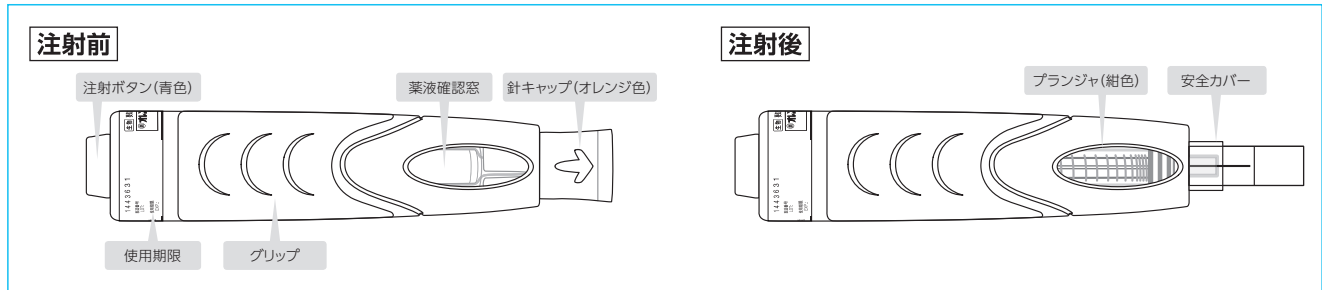
- 本剤は1回に全量を使用し、再使用しないでください。

使用後のプレフィルドシリンジは分解せずに、医療廃棄物として適切に廃棄してください。注射方法の詳細は、自己注射ガイドブック等をご確認ください。

2. 皮下注125mgオートインジェクター 1mL

(1) オートインジェクターの各部の名称と機能

オレンシア®皮下注125mg オートインジェクター1mL は注射ボタンを押すことで針が自動的に作動し、注射することができます。注射が終了し、一旦オートインジェクター(本体)を皮膚から離すと、針は自動的に安全カバーに格納されます。



(2) 操作方法

①



②



① 本体の準備をします

オートインジェクターを冷蔵庫から出し、約30分かけて室温に戻してください。

- 室温に戻るまでは、針キャップは取り外さないでください。
- 注射の前に、手を石鹸でよく洗ってください。

② 本体及び薬液を確認します

本体が壊れていないか、また、使用期限が過ぎていないかを確認してください。薬液確認窓から、薬液が無色～微黄色の溶液であることを確認してください。

- 注射の直前まで針キャップを外さないでください。一度キャップを外すと、再度キャップをすることはできません。
- 次の場合は使用せず、新しいものを使用してください。
 - オートインジェクターの使用期限が過ぎている場合
 - オートインジェクターが破損している場合
 - 薬液が本来の色（無色～微黄色またはわずかに乳白色）と違う場合
 - 薬液に異物が混ざっている場合
- 薬液中に気泡が見られますが、問題はありません。

③



患者自身及び介護者による注射の場合 介護者による注射の場合

③ 注射の準備をします

1) 注射する場所を選びます

注射する場所は腹部、大腿部あるいは上腕外側部（介護者が注射をする場合のみ）です。へその周り5cm程度は避けて注射してください。

- 注射する場所は毎回変更してください（前回注射した場所から3cm以上離れた場所に注射してください）。
- 皮膚の敏感な場所、皮膚が赤くなっている場所、傷のある場所や硬くなっている場所には注射しないでください。
- 皮下脂肪が少ない（やせた）方の場合、腹部や大腿部などの皮膚がつまみやすい場所に注射してください。その際、**つまんだ指に針が刺さらないよう注意**してください。
- 注射部位をアルコール綿でやさしく消毒し、乾かしてください。

2) オレンジ色の針キャップを外します

片手で本体中央部を持ち、もう一方の手で針キャップを**ひねらずに、まっすぐ引き**、取り外してください。一度キャップを外すと、再度キャップをすることはできません。

- 針キャップを外す際、針に触れないようにご注意ください。
- 針キャップを外した後は、速やかに注射してください。
- 針キャップを外した際、針の先に薬液のしずくが見られることがあります。問題ありません。
- 針キャップをひねって外した場合、製品が破損し、正しく動かなくなるおそれがあります。

ひねらずに、まっすぐ引く

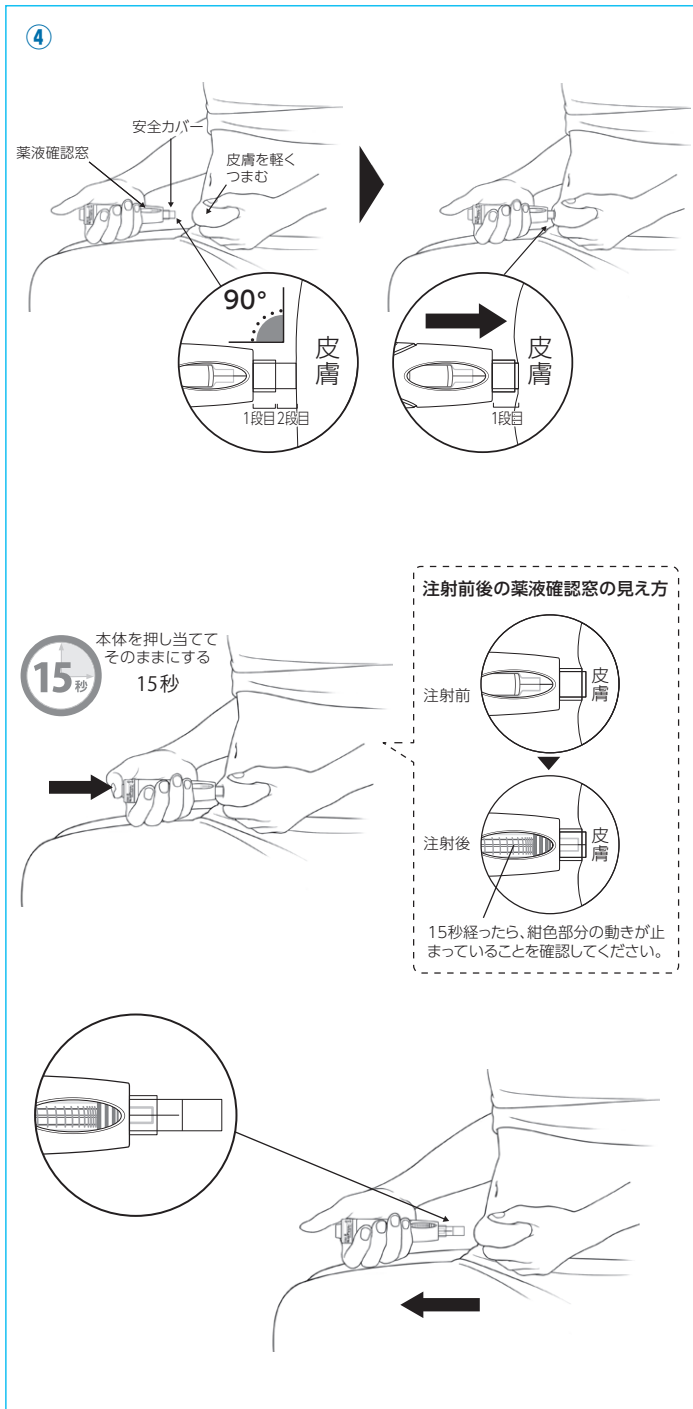


針キャップを外したときのオートインジェクター先端部分拡大図



2段目1段目
安全カバー

針キャップを外すと、安全カバーが2段出しています。



④薬液を皮下注射します

(完全に薬液を注入するために、すべての手順に従ってください)

1) 本体を持ちます

オートインジェクターを薬液確認窓が見えるように持ちます。あらかじめ消毒された部位を軽くつまんでください。オートインジェクターの安全カバーを注射部位に対して直角に押し当てます。

2) 注射ボタンのロックを解除します

2段目の安全カバーが、1段目に格納されるまで、しっかりとオートインジェクター全体を押し当てると、**青い注射ボタンのロックが解除**されます。

- 薬液が入りきるまで、皮膚をつまんだままにしておいてください。
- ロックを解除しない限り青い注射ボタンは押せませんので、無理に押さないでください。

3) 注射を開始し、本体を注射部位に15秒間当たたまにします

オートインジェクターのロック解除後、青い注射ボタンをカチッと音がするまで押します。自動的に注射が始まり、薬液確認窓内の紺色部分が動き出します。薬液がすべて入りきるまで、**15秒間**はオートインジェクターを注射部位に当たたまにしてください。

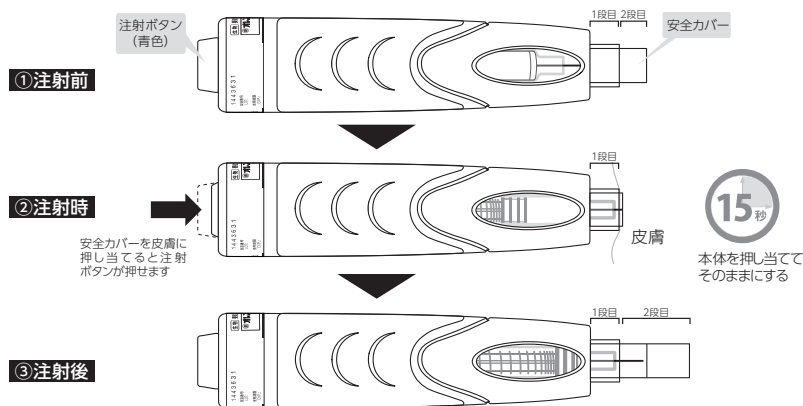
- 青い注射ボタンが押せないときは、再度オートインジェクター全体をしっかりと押し当て、2段目の安全カバーが1段目に格納されていることを確認し、注射ボタンを押してください。
- 注射中に注射ボタンを押し続ける必要はありません。

4) 本体を注射部位から離します

15秒経ち、紺色部分の動きが止まっていることを確認した後、注射部位からオートインジェクターをまっすぐに離すと、安全カバーが伸び、針は自動的に格納されます。オートインジェクターを離れた後、アルコール綿で10秒程度軽く押さえてください。血が止まりにくい場合は長めに押さえてください。使い終わったオートインジェクターは、廃棄ケースに入れて廃棄してください。

- 注射した場所をもむと腫れることがありますので、もまないでください。
- 使用済みのオートインジェクターに再度針キャップを付けることはできません。

【注意事項】注射の手順とオートインジェクター本体の動き



使用後のオートインジェクターは分解せずに、医療廃棄物として適切に廃棄してください。注射方法の詳細は、自己注射ガイドブック等をご確認ください。

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管理指導のもとで使用し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、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.48参照

◆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、敗血症や肺炎、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.44参照

(2) 結核

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、結核症状の発現には十分に注意してください。

- 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.8参照

(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的风险があるので、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。

⇒「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.11参照

(4) 悪性腫瘍

点滴静注用製剤及び本剤の臨床試験において、悪性腫瘍の発現が報告されています^{20, 21)}。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、オレンシア点滴静注用及び本剤を投与（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、オレンシア点滴静注用及び本剤を投与した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。二重盲検比較試験及び長期継続投与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比較試験と同様でした。なお、これらの悪性腫瘍の発現率は関節リウマチ患者の疫学研究結果から予測される範囲内にありました。
- マウスのがん原性試験²²⁾（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薬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

国内臨床試験

国内臨床試験 (IM101-250) の二重盲検期間 (6ヵ月間) において、本剤投与群59例中31例 (52.5%)、点滴静注用製剤投与群59例中35例 (59.3%) に副作用が認められました。主な副作用は、本剤投与群では、上気道感染10例 (16.9%)、口内炎5例 (8.5%)、口腔咽頭痛5例 (8.5%)、点滴静注用製剤投与群では、上気道感染14例 (23.7%)、発疹4例 (6.8%)、高血圧4例 (6.8%) 等でした。(承認時まで)

また、長期試験において、112例中98例 (87.5%) に副作用が認められました。発現率が比較的高かった副作用 (被験者数合計で5%以上) は、鼻咽頭炎、口内炎、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、胃腸炎、高血圧、悪心、咽頭炎でした。ほとんどの副作用が軽度又は中等度で、重度の副作用は4例 (3%) 認められました。重篤な副作用は認められませんでした。(長期継続投与期間)

表 国内臨床試験 (IM101-250) の二重盲検期間における全副作用発現状況 (臨床検査値異常を含む) (承認時)

器官別大分類 基本語	発現例数 (%)	
	皮下注製剤投与群 N=59	点滴静注用製剤投与群 N=59
発現例数	31 (52.5)	35 (59.3)
感染症および寄生虫症	17 (28.8)	17 (28.8)
鼻咽頭炎	9 (15.3)	8 (13.6)
咽頭炎	1 (1.7)	5 (8.5)
肺炎	1 (1.7)	1 (1.7)
急性副鼻腔炎	1 (1.7)	0
気管支炎	0	1 (1.7)
蜂巣炎	1 (1.7)	0
細菌性結膜炎	0	1 (1.7)
膀胱炎	1 (1.7)	0
感染性腸炎	1 (1.7)	0
真菌感染	1 (1.7)	0
胃腸炎	1 (1.7)	0
ウイルス性胃腸炎	1 (1.7)	0
帯状疱疹	0	1 (1.7)
食道カンジダ症	1 (1.7)	0
爪真菌症	0	1 (1.7)
口腔ヘルペス	0	1 (1.7)
クリプトコッカス性肺炎	1 (1.7)	0
上気道感染	0	1 (1.7)
尿路感染	1 (1.7)	0
胃腸障害	9 (15.3)	8 (13.6)
口内炎	5 (8.5)	3 (5.1)
便秘	2 (3.4)	0
口唇炎	0	1 (1.7)
大腸炎	0	1 (1.7)
齦歯	0	1 (1.7)
十二指腸潰瘍	1 (1.7)	0
胃炎	0	1 (1.7)
舌痛	0	1 (1.7)
悪心	1 (1.7)	0
口の錯感覚	1 (1.7)	0
歯周炎	0	1 (1.7)
嘔吐	1 (1.7)	0

器官別大分類 基本語	発現例数 (%)	
	皮下注製剤投与群 N=59	点滴静注用製剤投与群 N=59
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (13.6)	5 (8.5)
口腔咽頭痛	5 (8.5)	1 (1.7)
上気道の炎症	1 (1.7)	3 (5.1)
慢性気管支炎	1 (1.7)	0
喀血	0	1 (1.7)
間質性肺疾患	1 (1.7)	0
器質性肺炎	0	1 (1.7)
臨床検査	4 (6.8)	8 (13.6)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	3 (5.1)
肝酵素上昇	1 (1.7)	2 (3.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.7)	1 (1.7)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	2 (3.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.7)
血中ブドウ糖減少	1 (1.7)	0
好酸球数増加	0	1 (1.7)
好中球数減少	1 (1.7)	0
白血球数減少	1 (1.7)	0
尿中白血球陽性	0	1 (1.7)
皮膚および皮下組織障害	3 (5.1)	5 (8.5)
発疹	1 (1.7)	3 (5.1)
皮膚炎	1 (1.7)	0
ざ瘡様皮膚炎	0	1 (1.7)
寝汗	0	1 (1.7)
蕁麻疹	1 (1.7)	0
神経系障害	2 (3.4)	2 (3.4)
味覚異常	1 (1.7)	0
頭痛	0	1 (1.7)
感覚鈍麻	0	1 (1.7)
坐骨神経痛	1 (1.7)	0
血管障害	0	4 (6.8)
高血圧	0	4 (6.8)
生殖系および乳房障害	1 (1.7)	1 (1.7)
乳房腫瘍	0	1 (1.7)
月経遅延	1 (1.7)	0
血液およびリンパ系障害	0	1 (1.7)
好酸球増加症	0	1 (1.7)
耳および迷路障害	1 (1.7)	0
回転性めまい	1 (1.7)	0
眼障害	1 (1.7)	0
霰粒腫	1 (1.7)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (1.7)
顔面浮腫	0	1 (1.7)
肝胆道系障害	1 (1.7)	0
急性胆管炎	1 (1.7)	0
代謝および栄養障害	1 (1.7)	0
高血糖	1 (1.7)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (1.7)
頸部痛	0	1 (1.7)

MedDRA (Ver.14.1)

本剤の点滴静注用製剤を用いた国内第Ⅳ相試験 (IM101-338) において、点滴静注用製剤投与群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 (点滴静注用製剤、IM101-338) における全副作用発現状況 (効能追加承認時)

副作用 器官別大分類 基本語	発現例数 (%)
	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)(点滴静注用製剤)

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)(点滴静注用製剤)における全副作用発現状況(再審査終了時)

安全性評価対象例数	3,967例
副作用発現例数(発現率)	589例(14.85%)
副作用 器官別大分類 基本語	発現例数(%)
副作用発現例数(%)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(嚢胞およびボリーブを含む)	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)
嚢炎	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

①海外臨床試験 (IM101-174) の二重盲検期間 (6ヵ月間) において、本剤投与群736例中204例 (27.7%)、点滴静注用製剤投与群721例中210例 (29.1%) に副作用が認められました。主な副作用は、本剤投与群では、頭痛16例 (2.2%)、上気道感染15例 (2.0%)、傾眠13例 (1.8%)、点滴静注用製剤投与群では、頭痛29例 (4.0%)、下痢16例 (2.2%)、気管支炎15例 (2.1%) 等でした。(承認時まで)

表 海外臨床試験 (IM101-174) の二重盲検期間における副作用発現状況 (発現率 0.5%以上) (承認時)

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

MedDRA (Ver.12.1)

- ②海外第Ⅲ相試験 (IM101-235) において、本剤投与群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 (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)

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点滴静注用製剤の国内臨床試験並びに点滴静注用製剤の全例調査、若年性特発性関節炎の適応に対する点滴静注用製剤の国内臨床試験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	オレンシア点滴静注用500mg投与開始。
投与開始 226日目 (最終投与日)	オレンシア点滴静注用500mg投与(10回目)、異常なし。
最終投与 22日後 (発現日)	敗血症、脳炎、脳梗塞、咽頭膿瘍発現。
最終投与 23日後	後頸部の痛み出現。
最終投与 24日後	外来受診し、意識障害 (JCS II-10 ~ 20)、血圧120/76mmHg、心拍数104回/分、体温36.7℃、血液検査にてCRP26.4mg/dL、血小板数21,000/ μ L、フィブリノーゲン483mg/dL、AT-III 51%。感染源は不明であるが、静脈血よりグラム陰性桿菌検出。敗血症及び播種性血管内凝固症候群(DIC)のため入院。ICUにてメロペネム水和物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 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、PT-INR 1.26、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。 JCSⅡ-Ⅰ0～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EF30%程度。心嚢液は少量。 頸髄(造影)MRI施行、頸椎前面にみられる濃染は前回とほぼ同様、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-0、MMT 両下肢5、右上肢2、左上肢4程度。敗血症及び脳梗塞の疑いは軽快。
最終投与 223日後	脳梗塞疑いは症状消失、敗血症及び髄膜炎は症状沈静化にて抗生剤投与終了。総合的に回復と判断。
最終投与 316日後	MRI所見にて膿瘍及び膿瘍に伴う錐体炎は消失には至っていないが、抗生剤終了後も悪化は認められず、軽快と判断。
併用薬	メトトレキサート、ロキソプロフェンナトリウム水和物、プレドニゾン、ケトプロフェン、ファモチジン、葉酸、アトルバスタチンカルシウム水和物、アスピリン、ピレノキシシ、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(℃)	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、オレンシア点滴静注用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、オレンシア点滴静注用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	オレンシア点滴静注用10mg/kg投与開始。
投与 229日目	オレンシア点滴静注用500mg投与開始。
投与 393日目	オレンシア点滴静注用500mg投与（10mg/kg 7回及び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）	オレンシア点滴静注用投与予定日であるが、投与中断。 体温は38.1℃。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回目のオレンシア点滴静注用投与を中断。

発現 51日目	下肢筋力回復により軽快と判断し、退院。創部処置を外来にて継続。
発現 63日目 (再投与開始)	オレンシア点滴静注用投与可能な状態まで回復傾向にあるため、オレンシア点滴静注用500mg投与再開。以後オレンシア点滴静注用を継続。
再投与78日目	創部問題なし。回復と判断。
併用薬	メトトレキサート、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(°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

ポイント

本症例では、起病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. 27参照

- 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。
- オレンシア点滴静注用において、国内では承認時までに重篤な過敏症の副作用報告はありません。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。

オレンシア点滴静注用において、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、海外において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) にオレンシア点滴静注用群 (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 (オレンシア点滴静注用投与約3年半前から約1ヵ月間で中止) メトトレキサート (オレンシア点滴静注用投与約3年前から1ヵ月投与するも肝障害発現で中止) タクロリムス水和物 (オレンシア点滴静注用投与約1年半前から2ヵ月前まで投与) その他：喫煙歴あり (約7年前まで35年間喫煙、15本/日)</p>
------	--

経過及び処置

投与約7年前	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	オレンシア点滴静注用投与のため入院。胸部X線撮影により、右上葉に浸潤影のみで、陰影の増悪を示唆する所見なし (画像④)。
投与開始日 (最終投与日)	オレンシア点滴静注用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 ヶ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、オレンシア点滴静注用 2 回目投与を延期。 増悪した間質影を精査する目的にて入院期間延長。
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オレンシア点滴静注用投与中止。
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

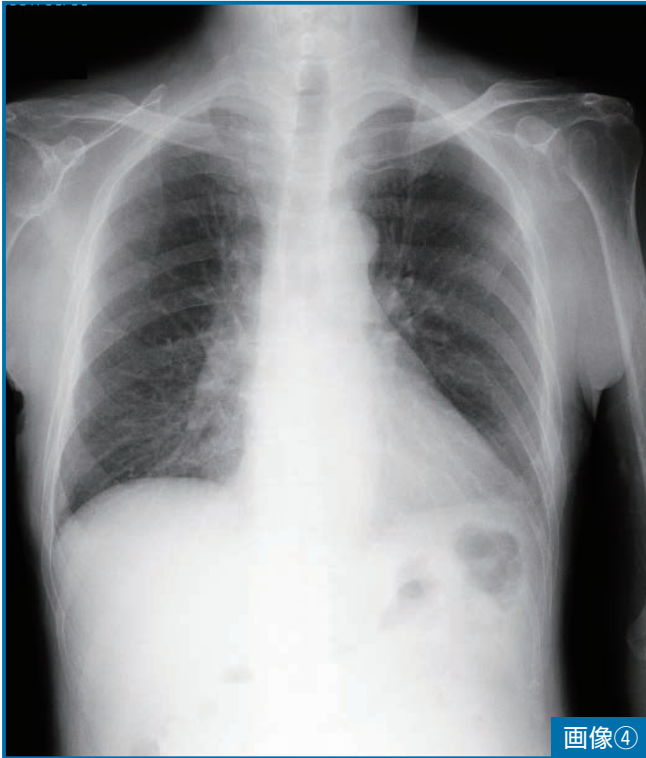
* 医師コメントには投与約 7 年前に間質性肺炎と記載されている。

ポイント

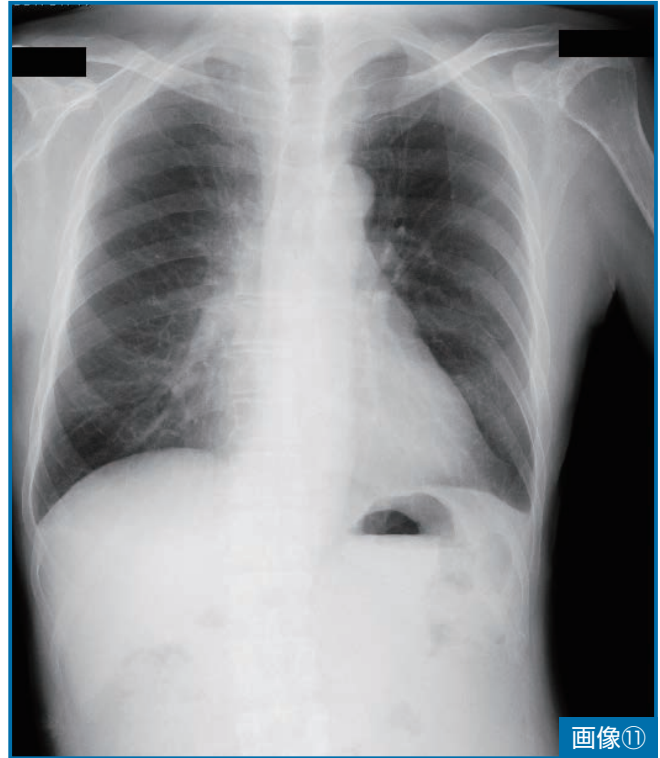
本症例は約 7 年前に間質性肺炎を発症し、その後、軽快を認めフォローされていました。オレンシア点滴静注用の治験に参加するため投与開始の約 2 ヶ月前に関節リウマチ治療に対するタクロリムス水和物の服用が中止されました。点滴静注用製剤最終投与 2 日後より痰の訴えがあり、最終投与 16 日後に間質性肺炎増悪と診断されました。その後、オレンシア点滴静注用を中止し、経過観察を行い、最終投与 44 日後に胸部 CT 画像にて軽快傾向を確認、最終投与 82 日後に症状消失にて回復と判断されました。担当医師は、患者に対して咳(特に乾性咳、空咳)、息切れ、発熱等の症状がみられる場合には、自己判断せず病院を受診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）

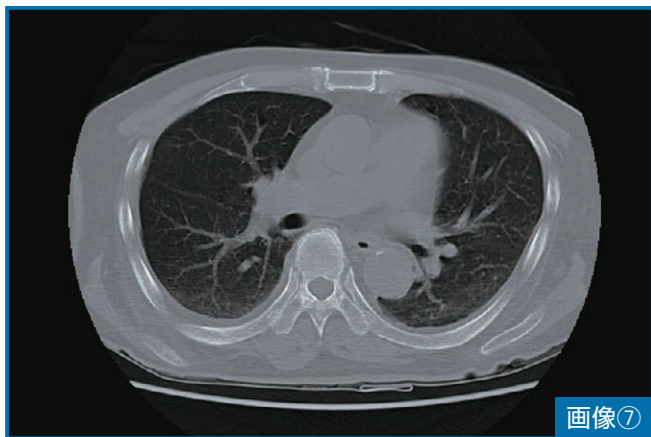
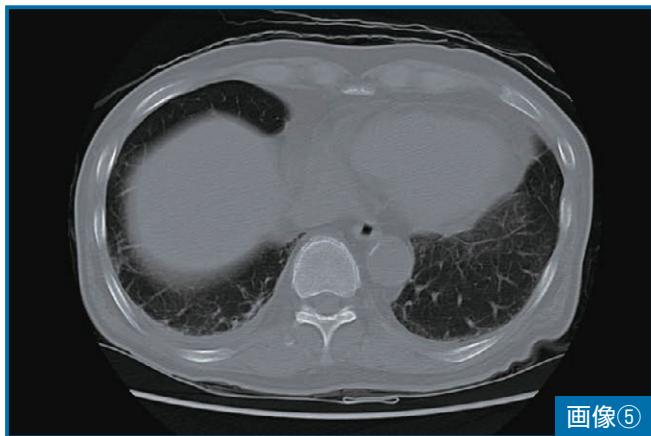


(2) 胸部CT

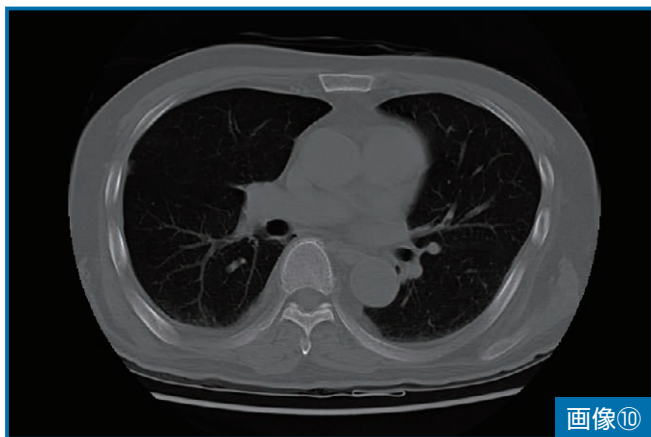
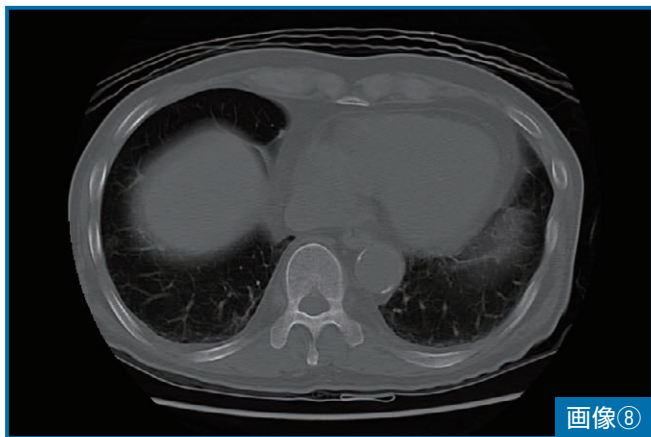
投与49日前：両側下肺の肺底部に網状構造を確認



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

[製品電子添文 15.1 臨床使用に基づく情報 15.1.1]

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

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

(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]

海外臨床試験²³⁾において、投与開始時に点滴静脈内投与による負荷投与を行わず、アバタセプト皮下投与のメトトレキサート(MTX)併用投与時または単剤投与時(MTX非併用投与時)の免疫原性、薬物動態及び安全性等をオープンラベル比較試験期間及び長期継続投与期間で検討しました。その結果、4ヵ月時点におけるDAS28-CRPのベースライン時からの変化量の平均値(95%CI)は、アバタセプト+MTX併用投与群で-1.67(-2.06、-1.28)、アバタセプト単剤投与群で-1.94(-2.46、-1.42)でした。これらの2群において臨床的に意義のある改善(DAS28-CRPがベースライン時から1.2以上減少)が認められた被験者の割合は、それぞれ62.5%及び66.7%でした。4ヵ月時点におけるHAQ-DIスコアのベースライン時からの変化量の平均値(95%CI)は、アバタセプト+MTX併用投与群で-0.31(-0.43、-0.19)、アバタセプト単剤投与群で-0.58(-0.74、-0.42)でした。オープンラベル比較試験終了時(113日目)に認められた疾患活動性及び身体機能の改善は長期継続投与期間18ヵ月時点まで維持されました。また、オープンラベル比較試験期間に、有害事象がアバタセプト+MTX併用投与群で72.5%(37/51例)、アバタセプト単剤投与群で65.3%(32/49例)、重篤な有害事象がそれぞれ3.9%(2/51例)、6.1%(3/49例)に認められました。長期継続投与期間の安全性については、全投与例で有害事象が94.4%(85/90例)、重篤な有害事象が31.1%(28/90例)であったのに対し、アバタセプト単剤投与群ではそれぞれ93.8%(30/32例)、31.3%(10/32例)でした²⁴⁾。

なお、免疫原性については(3)をご参照ください。

(3) 本剤に対する抗体産生について

本剤投与後、アバタセプトに対する抗体が産生されることがある。国内臨床試験において、電気化学発光法による投与期間中の抗体陽性率は本剤投与群3.6% (2/56例)、点滴静注群3.6% (2/56例) であり、投与後最長168日までの抗体陽性率は本剤投与群16.1% (9/56例)、点滴静注群10.7% (6/56例) であった²⁵⁾。海外臨床試験における免疫原性の結果は以下のとおりであった。なお、抗体の発現と効果又は有害事象との関連は明らかではない。

- ・メトトレキサート併用下で実施した海外臨床試験において、アバタセプトの皮下投与時及び点滴静注時の免疫原性について検討した。酵素免疫吸着測定法によるアバタセプトに対する抗体陽性率は、本剤投与群1.1% (8/725例)、点滴静注群2.3% (16/710例) であり、点滴静注用製剤でこれまで得られた結果と同様であった。アバタセプトの皮下投与時の電気化学発光法による投与期間中の抗体陽性率は2.3% (16/684例)、投与後最長168日までの抗体陽性率は9例中0例であった。免疫原性による薬物動態、安全性又は有効性への明らかな影響は認められなかった²⁵⁾。
- ・点滴静注用製剤による負荷投与を行わない本剤単独皮下投与時の免疫原性への影響を検討した。本剤単独群 (49例) 及びメトトレキサート併用群 (51例) に投与開始4ヵ月時点で抗体陽性例は認められなかった。また、安全性についても、本剤の他の臨床試験で得られた結果と明らかな違いは認められなかった²⁶⁾。
- ・本剤の3ヵ月間の投与中断及び再開による免疫原性への影響を検討した。本剤投与中断による抗体陽性率の上昇は、点滴静注用製剤の投与中断時に認められた結果と同様であった。最長3ヵ月間、本剤投与中断後に投与を再開した患者では、本剤投与を継続した患者と比べ、再開時の点滴静注用製剤による負荷投与の有無に係らず、効果の発現に明らかな違いは認められず、投与時反応も認められなかった。また、本試験での点滴静注用製剤による負荷投与なしの場合の安全性は、他の試験の結果と同様であった²⁷⁾。

[製品電子添文 15.1 臨床使用に基づく情報 15.1.3]

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

(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薬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²²⁾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.29参照

(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点滴静注用製剤投与中に進行性多巣性白質脳症 (PML) を再発した症例が市販後に報告されている。

[製品電子添文 15.1 臨床使用に基づく情報 15.1.4]

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

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、点滴静注用製剤投与が開始されました。しかし、点滴静注用製剤投与開始の約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

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、点滴静注用製剤投与中に人工膝関節置換術（TKA）を施行した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^{2B)}。

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/guideline_abt_230323.pdf

Q2 ワクチンを接種してもよいのでしょうか？

A2

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、本剤投与中におけるワクチン接種の有効性は不明ですが、健康成人への点滴静注用製剤の単回投与では、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¹⁶⁾。また、メトトレキサートを投与されているRA患者への点滴静注用製剤の反復投与では、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¹³⁾。

⇒「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.11参照

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、点滴静注用製剤を4回以上投与された患者21例において、次の点滴静注用製剤の投与の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¹³⁾。また、オレンシア皮下注により3ヵ月治療した後(46例)では、73.9%でした¹⁴⁾。

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

点滴静注用製剤による既存の免疫原性成績では、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、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²⁹⁾。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³⁰⁾。

皮下注製剤と点滴静注用製剤の有効成分（アバセプト）は同じですが、皮下注製剤は凝集、脱アミド化及び酸化に対する安定性が最適化されており、皮下投与によって、蛋白や製剤に対する免疫反応が高まる可能性があります³¹⁾。そのため、アバセプト皮下投与時の免疫原性を、皮下投与時と点滴静脈内投与時の比較、並びに免疫反応性が高まる可能性がある臨床状況において評価しました。その結果、皮下注製剤群と点滴静注用製剤群に明らかな違いは認められず、国内臨床試験³²⁾及び海外臨床試験³³⁾で同様の結果が得られました。また、負荷投与を行わずにアバセプト単剤を皮下投与した場合²³⁾や点滴静脈内投与から皮下投与へ切り替えた場合^{11, 32, 34)}においても、免疫原性の陽性率や抗体価の明らかな上昇は示されず、アバセプト皮下投与時の有効性、安全性及び薬物動態への免疫原性による明らかな影響は認められませんでした。さらに海外臨床試験²⁷⁾では、アバセプト皮下投与を12週間中断後に免疫原性陽性を示した患者において、アバセプト皮下投与を再開した場合、再開時の負荷投与の有無にかかわらず安全性、有効性及び薬物動態への明らかな影響は認められず、点滴静注用製剤でこれまでに得られた結果と同様でした。

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.54参照

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.8) 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**

点滴静注用製剤の海外臨床試験³⁵⁾において、抗TNF製剤が効果不十分となった患者を対象として、抗TNF製剤からオレンシア点滴静注用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点滴静注用の有効性・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、点滴静注用製剤の海外臨床試験³⁶⁾において、オレンシア点滴静注用と抗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。

なお、本剤の海外臨床試験におけるサブグループ解析では、TNF阻害薬効果不十分を含む抗TNF製剤の投与歴のある被験者において、アバタセプトの皮下投与群は点滴静脈内投与群と同程度の有効性を示し、安全性プロファイルに明らかな違いはありませんでした¹¹⁾。

Q6**負荷投与をしないときの薬物動態への影響を教えてください。****A6**

負荷投与を行わずにアバタセプト125mgを週1回皮下投与した海外臨床試験では、2回のアバタセプト皮下投与を終了した2週目(15日目)におけるCmin値が、アバタセプト単剤皮下投与群11.2 μ g/mL、アバタセプト皮下投与+MTX併用投与群13.7 μ g/mLでした。

また、試験前期2期にアバタセプト皮下投与を12週間中断し、3期で再開する時にアバタセプト又はプラセボによる負荷投与のいずれかにランダム化した海外臨床試験では、Cminの平均値は、2期終了時/3期開始時(169日目)0.42 μ g/mL、投与再開から1ヵ月後(197日目)のアバタセプト負荷投与群34.26 μ g/mL、プラセボ負荷投与群21.14 μ g/mLでした。

さらに、PPKモデルを用いて、負荷投与を行わずにアバタセプト125mgの週1回皮下投与を行った時のCminをシミュレーションした結果、2週目には88%の被験者で10 μ g/mL以上のCminに到達することが推定されました³⁷⁾。

これら薬物動態に加え、有効性、安全性及び免疫原性の成績から、電子添文の用法及び用量では「また、本剤125mgの週1回皮下注射から開始することもできる」としています。

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/guideline_abt_230323.pdf (2024/05/21 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 (2024/05/21 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（点滴静注用製剤），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（点滴静注用製剤），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（点滴静注用製剤），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（点滴静注用製剤），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（点滴静注用製剤），CTD2.6.4.4.3.1）
- 10) 社内資料：特殊な患者集団及び状況下における安全性一年齢（2010年7月23日承認（点滴静注用製剤），CTD 2.7.4.5.1.1.1）
- 11) 社内資料：海外臨床試験IM101-174、ACQUIRE試験（2013年6月28日承認，CTD2.7.6.2.5）
- 12) 社内資料：効能・効果、用法・用量、使用上の注意（案）及びその設定根拠（2010年7月23日承認（点滴静注用製剤），CTD1.8.2）
- 13) Schiff M, et al. : Ann Rheum Dis. 2007 ; 66 : 437
- 14) Alten R, et al. : BMC Musculoskelet Disord. 2016 ; 17 : 231
- 15) Schiff M, et al. : Arthritis Rheum. 2007 ; 56 : S392
- 16) Tay L, et al. : Arthritis Res Ther. 2007 ; 9 : R38
- 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(2024/05/21 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：点滴静注用製剤の海外臨床試験における悪性腫瘍発現頻度
- 21) 社内資料：点滴静注用製剤及び皮下注射剤の海外臨床試験における悪性腫瘍発現頻度
- 22) 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（点滴静注用製剤），CTD2.6.6.5.1）
- 23) Nash P, et al. : Arthritis Care Res (Hoboken) . 2013 ; 65 : 718-728
- 24) 社内資料：活動性関節リウマチ患者を対象としたメトトレキサート併用投与又は非併用投与下でのアバタセプト皮下投与時の免疫原性、定常状態のトラフ濃度及び安全性を検討する多施設共同、層別化、オープンラベル第Ⅲ相試験（2013年6月28日承認，CTD2.7.6.2）
- 25) 社内資料：関節リウマチ患者を対象とした臨床試験における免疫原性成績（2013年6月28日承認，CTD 2.7.2.4）
- 26) 社内資料：活動性関節リウマチ患者を対象としたメトトレキサート併用投与又は非併用投与下でのアバタセプト皮下投与時の免疫原性、定常状態のトラフ濃度及び安全性を検討する多施設共同、層別化、非盲検第Ⅲ相試験（2013年6月28日承認，CTD 2.7.6.2）
- 27) Kaine J, et al. : Ann Rheum Dis. 2012 ; 71 (1) : 38-44
- 28) 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)
- 29) 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（点滴静注用製剤），CTD2.7.2.4.1.4）
- 30) Haggerty HG, et al. : J Rheumatol. 2007 ; 34 : 2365-2373
- 31) Schellekens H. : Nephrol Dial Transplant. 2005 ; 20 : vi3-vi9
- 32) 社内資料：メトトレキサートに対して効果不十分な活動性関節リウマチ患者を対象としたアバタセプトの皮下注射時と点滴静注時の有効性、薬物動態、安全性及び免疫原性の類似性を検討する多施設共同ランダム化二重盲検ダブルダミー第Ⅱ/Ⅲ相試験
- 33) Genovese MC, et al. : Arthritis Rheum. 2011 ; 63 : 2854-2864
- 34) Keystone EC, et al. : Arthritis Rheum Dis. 2012 ; 71 : 857-861
- 35) Schiff M, et al. : Ann Rheum Dis. 2009 ; 68 : 1708-1714
- 36) Weinblatt M, et al. : Arthritis Rheum. 2006 ; 54 : 2807- 2816
- 37) 社内資料：負荷投与がアバタセプトのトラフ濃度に及ぼす影響

「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®

皮下注125mg シリンジ1mL

皮下注125mg オートインジェクター1mL

生物由来製品 劇薬 処方箋医薬品 注意—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®

	シリンジ	オートインジェクター
承認番号	22500AMX01002000	22800AMX00359000
薬価収載	2013年 8月	2016年 5月
販売開始	2013年 8月	2016年 5月
国際誕生	2005年 12月	
貯法	凍結を避け、2～8℃で保存	
有効期間	2年	

**2023年4月改訂(第3版)
**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管理指導のもとで使用し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、担当医に連絡するよう患者に注意を与えること。[2.2、8.2.1、8.3、9.1.1、9.1.3、11.1.1、15.1.6 参照]
- 1.2 本剤の治療を行う前に、少なくとも1剤の抗リウマチ薬の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用すること。[5.1 参照]

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

本剤はチャ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	オレンシア皮下注 125mg シリンジ 1mL	オレンシア皮下注 125mg オートインジェクター 1mL
外観	無色～微黄色の澄明又はわずかに乳白光を呈する液	
pH	6.8～7.4	
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約3	

4. 効能又は効果

既存治療で効果不十分な関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む)

5. 効能又は効果に関連する注意

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

6. 用法及び用量

通常、成人には、投与初日に負荷投与としてアバタセプト(遺伝子組換え)点滴静注用製剤の点滴静注を行った後、同日中に本剤125mgの皮下注射を行い、その後、本剤125mgを週1回、皮下注射する。また、本剤125mgの週1回皮下注射から開始することもできる。

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]

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

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

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。
- 8.5 本剤投与により既存の乾癬の悪化又は新規発現が惹起される可能性がある。既存の乾癬の悪化及び新規発現に注意し、必要に応じて適切な処置を行うこと。
- 8.6 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性及び対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、感染症等本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。使用済みのシリンジ又はオートインジェクターの安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、使用済みのシリンジ又はオートインジェクターを廃棄する容器を提供すること。

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)
感染症の発現が増悪に十分注意すること。[1.1、2.2、8.2.1、11.1.1、11.1.1 参照]
 - 9.1.2 結核の既往感染者(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) 結核の既往感染者では、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遊離試験又は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。
- 9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験(ラット及びウサギ)において本剤の胎盤通過性が認められている。また、動物実験では最高投与量(マウスで300mg/kg、ラット及びウサギで200mg/kg)まで催奇形性は認められなかったが、ラットにおいて200mg/kg(ヒトに125mgを皮下投与した場合の全身曝露量(AUC)の25倍のAUC)で雌出生児に自己免疫様所見が認められている。
- 9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中への移行については不明である。動物実験(ラット)で本剤の乳汁移行が認められている。
- 9.7 小児等
小児等を対象とした国内臨床試験は実施していない。
- 9.8 高齢者
患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

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。[1.1.1.2.2、8.2.1.1.9.1.1.9.1.3 参照]				
11.1.1.2 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、尋麻疹、呼吸困難等の重篤な過敏症があらわれることがある。				
11.1.1.3 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)、末梢性ニューロパシー	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、口腔咽喉痛、アレルギー性鼻炎	気管支痙攣、咽頭腫痛、高尿酸血症、鼻咽閉	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、腸炎、歯周炎、胃潰瘍、胃下垂、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、尋麻疹、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
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、胆嚢ホリープ	胆石症、血中ビリルビン増加、胆管炎	
投与部位			注射部位反応(そう痒感、紅斑、疼痛、丘疹、発疹等)	
抵抗機構	帯状疱疹	ヘルペスウイルス感染、口腔ヘルペス、真菌感染、インフルエンザ	単純ヘルペス、創傷感染、水痘	インフルエンザ様疾患、バルボウイルス感染
その他		異常感、倦怠感、発熱、季節性アレルギー、末梢性浮腫、低体温	無力症、体重増加、胸痛、体重減少、総蛋白減少、胸部不快感、食欲不振	疲労

注) 発現頻度は点滴静注用製剤の使用成績調査及び臨床試験を含む

14. 適用上の注意
14.1 薬剤投与前の注意
14.1.1 投与前に室温に戻しておくこと。
14.1.2 投与前に、内容物を目視により確認すること。本剤は、無色～微黄色の溶液である。異物又は変色が認められる場合は、使用しないこと。
14.2 薬剤投与時の注意
14.2.1 注射部位は大腿部、腹部、上腕部を選ぶこと。同一箇所へ繰り返し注射することは避け、新たな注射部位は、前回の注射部位から少なくとも3cm離すこと。
14.2.2 皮膚の敏感な部位及び傷、発赤、硬結のある部位には注射しないこと。
14.2.3 本剤は1回に全量を使用し、再使用しないこと。
15. その他の注意
15.1 臨床使用に基づく情報
15.1.1 本剤の臨床試験は、国内では13.9ヵ月(投与期間3～20ヵ月の中央値)まで、海外では31.2ヵ月(投与期間2～57ヵ月の中央値)までの期間で実施されており、これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。
15.1.2 本剤単剤投与での使用経験は限られている。
15.1.3 本剤投与後、アバタセプトに対する抗体が産生されることがある。国内臨床試験において、電気化学発光法による投与期間中の抗体陽性率は本剤投与群3.6%(2/56例)、点滴静注群3.6%(2/56例)であり、投与後最長168日までの抗体陽性率は本剤投与群16.1%(9/56例)、点滴静注群10.7%(6/56例)であった。海外臨床試験における免疫原性の結果は以下のとおりであった。なお、抗体の発現と効果又は有害事象との関連は明らかではない。
・メトレキサート併用下で実施した海外臨床試験において、アバタセプトの皮下投与時及び点滴静注時の免疫原性について検討した。酵素免疫吸着測定法によるアバタセプトに対する抗体陽性率は、本剤投与群1.1%(8/725例)、点滴静注群2.3%(16/710例)であり、点滴静注用製剤でこれまで得られた結果と同様であった。アバタセプトの皮下投与時の電気化学発光法による投与期間中の抗体陽性率は2.3%(16/684例)、投与後最長168日までの抗体陽性率は9例中0例であった。免疫原性による薬物動態、安全性又は有効性への明らかな影響は認められなかった。
・点滴静注用製剤による負荷投与を行わない本剤単剤皮下投与時の免疫原性への影響を検討した。本剤単剤群(49例)及びメトレキサート併用群(51例)に投与開始4ヵ月時点で抗体陽性率は認められなかった。また、安全性についても、本剤の他の臨床試験で得られた結果と明らかな違いは認められなかった。
・本剤の3ヵ月間の投与中断及び再開による免疫原性への影響を検討した。本剤投与中断による抗体陽性率の上昇は、点滴静注用製剤の投与中断時に認められた結果と同様であった。最長3ヵ月間、本剤投与中断後に投与を再開した患者では、本剤投与を継続した患者と比べ、再開時の点滴静注用製剤による負荷投与の有無に依らず、効果の発現に明らかな違いは認められず、投与時反応も認められなかった。また、本試験での点滴静注用製剤による負荷投与なしの場合の安全性は、他の試験の結果と同様であった。
15.1.4 海外において、JCウイルスの発現は確認されていないものの点滴静注用製剤投与中に進行性多巣性白質脳症(PML)を再発した症例が市販後に報告されている。
15.1.5 本剤とタクロリムス等のカルシニューリン阻害薬との併用について、安全性は確立していない。
15.1.6 海外における関節リウマチ患者を対象としたプラセボ対照試験において、悪性腫瘍の発現率は、本薬投与(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薬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
〈オレンシア皮下注125mgシリンジ1mL〉 1シリンジ
〈オレンシア皮下注125mgオートインジェクター1mL〉 1オートインジェクター

上記のD.I.は2023年4月改訂(第3版)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。

®：登録商標

製造販売元(輸入)

 **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

販売元

 **小野薬品工業株式会社**
大阪府中央区久太郎町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 大阪府中央区久太郎町1丁目8番2号 TEL.0120-626-190

製造販売元(輸入)

ブリストル・マイヤーズ スクイブ 株式会社

〒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)

販売元

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