

(6/115 例)、9.5% (10/105 例)、9.2% (11/119 例) であり、本剤群とプラセボ群で同程度であった。

④ 第Ⅱ相：IM101-071 試験（国内臨床試験）

MTX に対して効果不十分な活動性関節リウマチ患者を対象に、本剤 2、10 mg/kg 又はプラセボを 1、15、29 日目及び以後 28 日ごとに 141 日目までの点滴静脈内投与に加え、MTX を一定の用法・用量で併用投与した。

その結果、用量の増加に伴う有害事象の増加が認められなかった（表 6-2）。

表 6-2 アバタセプト静注製剤の有害事象一覧（国内 IM101-071 試験）

	プラセボ群 (n=66)	アバタセプト 2mg/kg 群 (n=67)	アバタセプト 10mg/kg 群 (n=61)
重篤な有害事象 (自他覚的有害事象及び臨床検査値異常変動)	6 (9.1)	2 (3.0)	5 (8.2)
重篤な有害事象による中止	2 (3.0)	0	0
治験薬と関連のある重篤な有害事象	1 (1.5)	0	2 (3.3)
有害事象による中止	2 (3.0)	0	0
自他覚的有害事象	41 (62.1)	49 (73.1)	44 (72.1)
治験薬と関連のある自他覚的有害事象	23 (34.8)	40 (59.7)	30 (49.2)
臨床検査値異常変動	21 (31.8)	25 (37.3)	21 (34.4)
治験薬と関連のある臨床検査値異常変動	13 (19.7)	15 (22.4)	14 (23.0)

⑤ 第Ⅲ相：IM101-129 試験（国内臨床試験）

国内第Ⅰ相試験及び第Ⅱ相試験に参加した被験者、並びに疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）に効果不十分な関節リウマチ患者に本剤 10 mg/kg を 0、2、4 週目、以降は 4 週間ごとに長期投与（48 週間）した。

その結果、本剤に対する抗体陽性率は 12% (26/217 例) であり、陽性を示したもののうち 5 例が中和活性を示した。なお、アバタセプトの投与を受け、治験内又は治験間で投与を中断した移行期間中に陽性を示したほとんど（22 例）が投与再開以降、投与期間中は陰性であった。

表 6-3 アバタセプト静注製剤の有害事象一覧（国内 IM101-129 試験）

	第Ⅰ相試験 参加例 (n=13)	第Ⅱ相試験 参加例 (n=178)	新規組入れ例 (n=26)
死亡	0	0	0
重篤な有害事象	2 (15.4)	21 (11.8)	8 (30.8)
治験薬と関連のある重篤な有害事象	2 (15.4)	7 (3.9)	5 (19.2)
有害事象	12 (92.3)	160 (89.9)	23 (88.5)
治験薬と関連のある有害事象	8 (61.5)	130 (73.0)	21 (80.8)
臨床検査値異常	5 (38.5)	97 (54.5)	17 (65.4)
治験薬と関連のある臨床検査値異常	2 (15.4)	72 (40.4)	11 (42.3)

⑥ 長期継続投与：IM101-102LT 試験（海外臨床試験）

MTX に対して効果不十分な活動性関節リウマチを対象とする IM101-102 試験の 12 ヶ月間の二重盲検試験期間を完了した患者において、引き続きアバタセプト（10 mg/kg）を累計 5 年間投与し、安全性及び長期投与時の忍容性を評価した。

その結果、有害事象及び効果の欠如による投与中止率はそれぞれ 9.8%、5.8%であった。100 人・年当たりの有害事象発現頻度は下表のとおりであった。5 年間を通して、悪性腫瘍発現率（黒色腫以外の皮膚癌は除く）は 5.6%（33 例）、自己免疫疾患の発現率は 8.2%（49 例）、結核の発現率は 0.5%（3 例）であった（表 6-4）。

表 6-4 アバタセプト静注製剤の 100 人・年当たりの有害事象発現頻度（海外 IM101-102LT 試験）

	二重盲検期間 (n=433)	累積期間 (n=594)
有害事象	303.4	242.3
重篤な有害事象	17.7	13.9
感染症	90.5	67.1
重篤な感染症	4.2	2.8

⑦ 長期継続投与：IM101-029LT 試験（海外臨床試験）

TNF- α 阻害薬に対して効果不十分な活動性関節リウマチを対象とする IM101-029 試験の 6 ヶ月間の二重盲検試験期間を完了した患者において、引き続きアバタセプト（10 mg/kg）を累計 4 年間投与し、安全性及び長期投与時の忍容性を評価した。

二重盲検期間も含む平均曝露期間 42.2 ヶ月（3.7～65.5 ヶ月）における投与中止率は 52.1%（165/317 例）であった。100 人・年当たりの有害事象発現率は下表のとおりであった。なお、長期継続投与期間中に結核及び日和見感染の発現は報告されなかった（表 6-5）。

表 6-5 アバタセプト静注製剤の 100 人・年当たりの有害事象発現頻度（海外 IM101-029LT 試験）

	二重盲検期間 (n=218)	長期継続投与期間 (n=317)
重篤な有害事象	25.98	19.55
重篤な感染症	5.28	3.40
悪性腫瘍	3.51	2.17
自己免疫疾患	1.75	1.53

皮下注製剤の承認時まで実施した臨床試験における副作用の概要を以下に示す。

<国内臨床試験>

国内臨床試験の二重盲検期間（6 ヶ月間）において、皮下注製剤投与群 59 例中 31 例（52.5%）に副作用が認められた。主な副作用は、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%）等であった。

<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%）等であった。なお、重大な副作用として、敗血症（0.4%）、肺炎（0.9%）、蜂巣炎（0.4%）、局所感染（0.2%）、尿路感染（0.1%）、気管支炎（0.1%）、憩室炎（0.1%）、急性腎盂腎炎（0.1%）等の重篤な感染症、ショック、アナフィラキシー様症状及び低血圧、蕁麻疹、呼吸困難等の重篤な過敏症（頻度不明）、間質性肺炎（1.7%）が現れることがある。

(1) 薬物動態学的試験

「5.1 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照。

(2) 忍容性、安全性に関する試験

① 第 I 相：IM101013 試験（海外臨床試験）

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

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

② 第 II 相：IM101063 試験（海外臨床試験）

MTX 又は MTX に加えて 1 剤の経口 DMARD が投与されている活動性関節リウマチ患者を対象に、本剤反復皮下投与時における定常状態の血清中トラフ濃度、安全性及び免疫原性を検討した。

二重盲検期間では、68 例がスクリーニング時の体重に基づき、5 つの投与群〔アバタセプト点滴静脈内投与による負荷投与量（IV）500mg/本剤の皮下投与量（SC）75mg、IV500mg/SC125mg、IV750mg/SC125mg、IV1000mg/SC125mg、IV1000mg/SC200mg〕に、そして 3：1 の割合でアバタセプト又はプラセボ投与を受けるようにランダム化された。1 日目は負荷投与としてアバタセプト（体重別固定用量）又はプラセボの点滴静脈内投与を行い、その後、アバタセプト（75、125、200mg）又はプラセボを 1 日目から週 1 回 12 週間皮下投与した。二重盲検期間中、有害事象はアバタセプト群 40/51 例（78.4%）、プラセボ群

11/17 例 (64.7%) に認められた。死亡は認められず、3/68 例に重篤な有害事象が認められたが、いずれも治験薬と関連のない事象と判断された。中止に至った有害事象は 2/68 例に認められた。二重盲検期間において、本剤を反復皮下投与したときの忍容性は良好であることが示された。

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

③ 第 II/III 相: IM101250 長期継続試験 (国内臨床試験)

MTX に対して効果不十分な活動性関節リウマチを対象とした IM101250 試験の 6 ヶ月間の二重盲検期間を完了した患者において、引き続きアバタセプトの皮下投与時の長期安全性及び有効性を評価した。

6 ヶ月間の二重盲検期間終了後、長期継続投与期間へ移行した本剤群 (皮下投与継続群) 及びアバタセプト点滴静注用製剤群 (皮下投与移行群) すべての被験者に対して、MTX 併用下で、本剤 125mg を週 1 回 1 年間 (52 週間) 皮下投与した。

安全性: 長期継続投与期間の最終投与後 56 日目までに発現した有害事象を表 6-6 に示す。

表 6-6 アバタセプト皮下注製剤の有害事象発現頻度（海外 IM101250 試験）

	皮下投与継続群 (n=56)	皮下投与移行群 (n=56)	合計 (n=112)
死亡	1 (1.8)	0	1 (0.9)
重篤な有害事象	5 (8.9)	5 (8.9)	10 (8.9)
治験薬と関連のある重篤な有害事象	4 (7.1)	3 (5.4)	7 (6.3)
中止に至った重篤な有害事象	1 (1.8)	0	1 (0.9)
有害事象	49 (87.5)	48 (85.7)	97 (86.6)
治験薬と関連のある有害事象	31 (55.4)	32 (57.1)	63 (56.3)
中止に至った有害事象	2 (3.6)	1 (1.8)	3 (2.7)

死亡は最終投与後 57 日目以降を含む長期継続投与期間に報告されたすべての死亡を含む。

免疫原性： 投与期間中、皮下投与継続群で抗 CTLA-4 及び Ig 様抗体陽性例は認められず、皮下投与移行群で 1/56 例 (1.8%) 認められた。また、皮下投与継続群の 2/56 例 (3.6%) 及び皮下投与移行群の 1/56 例 (1.8%) で抗 Ig 及び/又は結合領域抗体陽性が認められた。投与終了後の追跡期間中、皮下投与継続群の 7/45 例 (15.6%) で抗 CTLA-4 及び Ig 様抗体陽性が認められ、3/45 例 (6.7%) で抗 Ig 及び/又は結合領域抗体陽性が認められた。皮下投与移行群では、抗 CTLA-4 及び Ig 様抗体陽性が 3/39 例 (7.7%)、抗 Ig 及び/又は結合領域抗体陽性が 2/39 例 (5.1%) 認められた。抗 CTLA4-T 抗体陽性と判定され中和抗体活性の評価対象とされた 9 例中、1 例において中和抗体活性が認められた。

6.3. 有効性に関する試験：重症喘息

現在、重症喘息患者を対象とした国内探索的Ⅱ相試験を計画中である。

6.4. 有効性に関する試験：関節リウマチ

アバタセプト静注製剤は本邦にて、関節リウマチの効能効果で、2010 年 7 月 23 日に承認を得ている。

以下に代表的な有効性に関する臨床試験の成績を示す。

① Ⅱ相：IM101-071 試験（国内臨床試験）

MTX に対して効果不十分な活動性関節リウマチ患者を対象に、本剤 2、10 mg/kg 又はプラセボを 1、15、29 日目及び以後 28 日ごとに 141 日目までの点滴静脈内投与に加え、MTX を一定の用法・用量で併用投与した。

その結果、主要評価項目である投与開始 6 ヶ月後の ACR20%改善率による用量反応性が認められたこと、用量の増加に伴う有害事象の増加が認められなかったこと、また、10 mg/kg を投与したときのアバタセプトの血清中トラフ濃度は、非臨床薬理試験成績に基づいて設定した最大の効果が得られると予想される濃度域 (10 µg/mL 以上) に到達していたことから、関節リウマチにおいて本剤の用量は 10 mg/kg が妥当であると判断された。

② 第Ⅱ相：IM101-100 試験（海外臨床試験）

MTX に対して効果不十分な活動性関節リウマチ患者を対象に、本剤 2、10 mg/kg 又はプラセボを 1、15、30 日目及び以後 30 日ごとに 330 日目まで、計 13 回点滴静脈内投与に加え、MTX を一定の用法・用量で併用投与した。

その結果、主要評価項目である投与 6 ヶ月後の ACR20%改善率による用量反応性が認められ、10 mg/kg の有効性が最も高かった。また、用量増加に伴う有害事象の増加は認められなかった。さらに、10 mg/kg を投与したときのアバタセプトの血清中トラフ濃度は、非臨床薬理試験成績に基づいて設定した最大の効果が得られると予想される濃度域（10 μg/mL 以上）に到達していた。

③ 第Ⅲ相：IM101-102 試験（海外臨床試験）

MTX に対して効果不十分な活動性関節リウマチ患者に対する本剤（10mg/kg）と MTX の併用療法と MTX 単剤療法との臨床的有効性と安全性を比較検討した。本剤又はプラセボを 1、15、29 日目及び以後 28 日ごとに 337 日目まで、計 14 回点滴静脈内投与した。

その結果、6 ヶ月後の ACR 改善率、1 年後の HAQ 改善と関節びらんスコアは表 6-7 のとおりであった。

表 6-7 アバタセプト静注製剤の有効性（海外 IM101-102 試験）

			プラセボ群 (n=214)	アバタセプト群 (n=424)
6 ヶ月後	ACR20%改善	改善例数 (%)	85 (39.7)	288 (67.9)
		改善率 (%) の群間差 ^a	28.2 (19.8, 36.7)	
		P 値 ^b	<0.001	
	ACR50%改善	改善例数 (%)	36 (16.8)	169 (39.9)
		改善率 (%) の群間差 ^a	23.0 (15.0, 31.1)	
		P 値 ^b	<0.001	
	ACR70%改善	改善例数 (%)	14 (6.5)	84 (19.8)
		改善率 (%) の群間差 ^a	13.3 (7.0, 19.5)	
		P 値 ^b	<0.001	
1 年後	HAQ 改善	改善例数 (%)	84 (39.3)	270 (63.7)
		改善率 (%) の群間差 ^a	24.4 (15.9, 32.9)	
		P 値 ^b	<0.001	
	関節びらんスコア	被験者数	195	391
		投与開始前からの変化量 ^c	1.14±2.81	0.63±1.77
		投与開始前からの変化量の中央値 (25%, 75%)	0.27 (0.0, 1.3)	0.0 (0.0, 1.0)
		P 値 ^d	0.029	

a 点推定値（95%信頼区間）、 b 両側 χ^2 検定、 c 平均値（SD）、 d ANCOVA

④ 第Ⅲ相：IM101-029 試験（海外臨床試験）

TNF- α 阻害薬に対して効果不十分で、DMARD 投与中の活動性関節リウマチ患者において、本剤とプラセボとの臨床的有効性と安全性を比較検討した。本剤の用量を 10 mg/kg 固定用量とし、DMARD 併用下で本剤又はプラセボを 1、15、29 日目及び以後 28 日ごとに、計 7 回点滴静脈内投与した。

その結果、6ヵ月後のACR改善率及びHAQ改善は表6-8のとおりであった。

表 6-8 アバタセプト静注製剤の有効性 (海外 IM101-029 試験)

		プラセボ群 (n=133)	アバタセプト群 (n=256)
ACR20%改善	改善例数 (%)	26 (19.5)	129 (50.4)
	改善率 (%) の群間差 ^a	30.8 (20.6, 41.1)	
	P 値 ^b	<0.001	
ACR50%改善	改善例数 (%)	5 (3.8)	52 (20.3)
	改善率 (%) の群間差 ^a	16.6 (8.6, 24.5)	
	P 値 ^b	<0.001	
ACR70%改善	改善例数 (%)	2 (1.5)	26 (10.2)
	改善率 (%) の群間差 ^a	8.7 (2.7, 14.6)	
	P 値 ^b	0.003	
HAQ 改善	改善例数 (%)	31 (23.3)	121 (47.3)
	改善率 (%) の群間差 ^a	24.0 (13.8, 34.2)	
	P 値 ^b	<0.001	

a 点推定値 (95%信頼区間)、各層 (current user、prior user) における群間差の加重平均、b 層化調整 Cochran-Mantel-Haenszel χ^2 検定

6.5. 製造販売後の使用経験

(1) オレンシア®点滴静注用 250mg の使用成績調査：関節リウマチ⁴

2010年9月21日(発売開始)～2012年8月31日の調査期間中に合計9359例が登録された(図6-1)。

安全性解析対象は合計3985例で、女性が82.3%(3280例)、男性が17.7%(705例)であった。平均年齢は61.3歳、全体の43.7%が65歳以上であった。平均体重は53.6kgで、40kg未満の患者が5.5%含まれていた。罹病期間は平均10.3年であった。

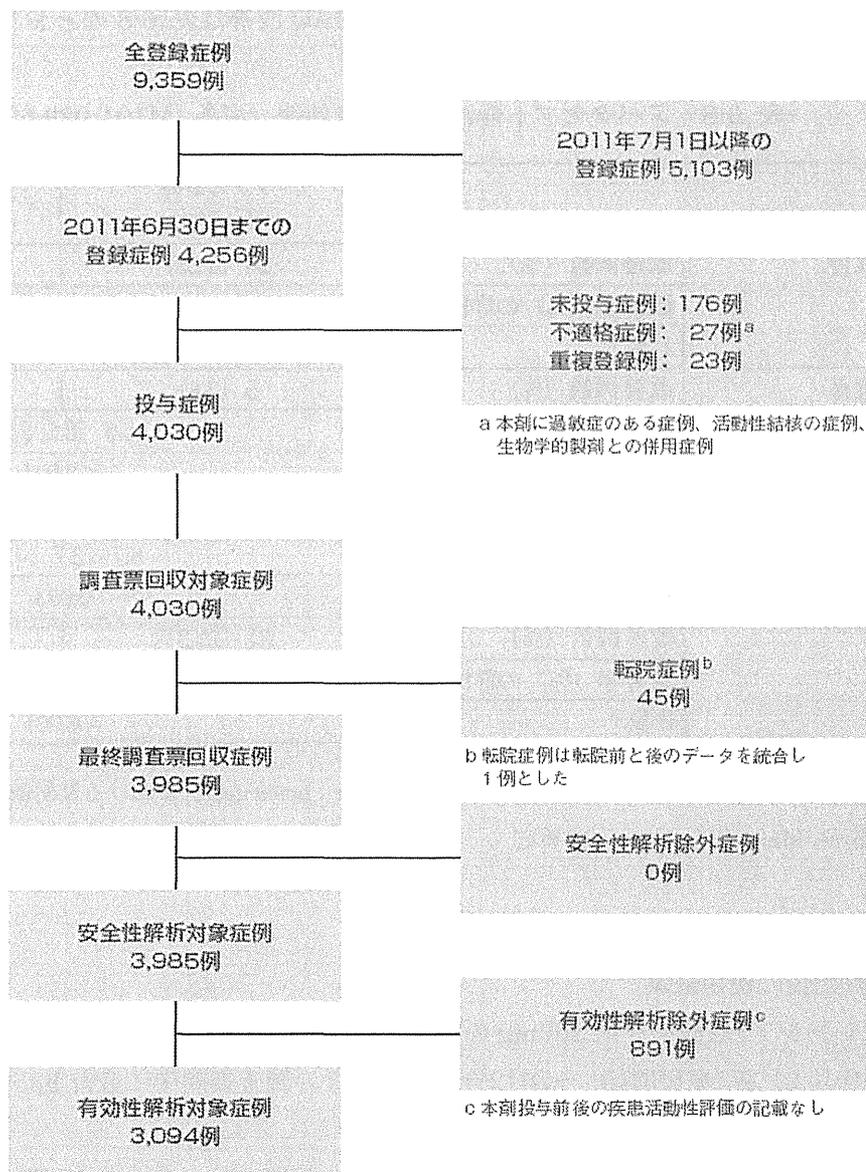


図 6-1 オレンシア®点滴静注用 250mg の使用成績調査（関節リウマチ）：患者の内訳

① 日和見感染関連の事前検査実施状況

日本リウマチ学会策定「関節リウマチに対するアバタセプト使用ガイドライン」で日和見感染に対する安全性に配慮して満たすことが望ましいとされている項目について、それぞれの基準を満たしていた患者の割合は、白血球数 $4,000/\text{mm}^3$ 以上は 93.8%、リンパ球数 $1,000/\text{mm}^3$ 以上は 78.4%、 β -D-グルカン施設基準値以下は 73.2%であった。

<適正使用のための注意>

■ 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ります。敗血症、肺炎、真菌感染症を含む日和見感染症が報告されているため十分ご注意ください。

（参考）日本リウマチ学会策定「関節リウマチに対するアバタセプト使用ガイドライン」より抜粋
対象患者

2. 日和見感染に対する安全性を配慮して以下の3項目も満たすことが望ましい。

- ・末梢血白血球 4,000/mm³以上
- ・末梢血リンパ球数 1,000/mm³以上
- ・血中β-D-グルカン陰性

② 結核関連検査実施状況

画像検査では、結核所見なしが 95.0%、ありが 1.2%、未実施が 3.8%、ツベルクリン反応検査では陰性が 44.8%、1+以上が 20.3%、検査未実施は 34.9%であった。また、クオンティフェロン検査では、陰性が 33.8%、陽性が 2.1%、検査未実施は 62.7%であった。安全性解析対象全体での抗結核薬の予防投与実施率は 22.6% (902/3,985 例) でした。

③ B型肝炎ウイルス検査実施状況

B型肝炎ウイルス検査の実施率は、HBs 抗原が 88.3%、HBs 抗体が 58.0%、HBc 抗体が 61.6%で、既往感染に対する実施率がやや低い値であった。

検査未実施例を除いた検査実施例数に対する陽性率は、HBs 抗原が 0.4%、HBs 抗体が 10.8%、HBc 抗体が 10.7%であった。

<適正使用のための注意>

- 本剤の投与により、結核既感染者の結核が活動化する可能性は否定できません。本剤をご使用になられる前に結核に関する検査を実施し、結核感染の有無を確認ください。結核の既感染者および結核感染が疑われる患者に本剤をご使用になられる場合は、本剤の開始前に適切な抗結核薬を予防投与ください。
- 本剤をご使用になられる前に、B型肝炎ウイルス検査を実施し、陽性の場合にはDNA量の確認をいただくなど、十分に注意して使用いただきますようお願い致します。

④ 静注製剤の初回投与量と中止率

本剤の初回投与量は、80.3%が 500mg であった。24 週目までに中止・脱落した患者の割合は 18.3%で、中止・脱落までの平均期間は 79.9 日であった。中止・脱落の主な理由は、効果不十分が 371 例、有害事象が 206 例で、寛解、死亡はそれぞれ 7 例であった (重複集計)。

<適正使用のための注意>

〈添付文書：本剤の用法・用量〉

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

注意：皮下注製剤の用法・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。

⑤ 副作用・重篤な副作用の発現状況

今回の解析対象 3985 例のうち、24 週間の観察期間の間に報告された副作用発現率は 15.4%（614 例 901 件）、そのうち重篤な副作用は 2.5%（99 例 122 件）、非重篤な副作用は 12.9%（515 例 779 件）であった（

表 6-9)。

主な副作用は、上気道の炎症 47 例 (1.2%)、帯状疱疹 39 例 (1.0%)、気管支炎 35 例 (0.9%)、口内炎 35 例 (0.9%)、鼻咽頭炎 34 例 (0.9%) 等であった。(2013 年 3 月集計時)

本剤を含む免疫系に影響を及ぼす薬剤では、重要な安全性上のリスクとして感染症の発現に特に注意が必要である。本調査で報告された副作用でも、器官別大分類で最も多く認められた副作用および重篤な副作用は、「感染症および寄生虫症」であった。また、感染症の発現部位としては呼吸器の感染症が最も多く報告されている。

重篤な副作用のうち、最も多かったのは「肺炎」18 例 (肺炎、肺炎球菌性肺炎、細菌性肺炎、気管支肺炎を含む) であった。また、肺炎以外の重篤な呼吸器感染症として、「ニューモシスティスジロヴェシ肺炎」4 例、「気管支肺アスペルギルス症」1 例が報告されており、致命的な経過をたどった症例も報告されている。

非重篤な副作用のうち最も報告が多かった事象は「上気道の炎症」46 例 (1.2%) であった。その他 0.5%以上に報告された副作用としては、「帯状疱疹」36 例 (0.9%)、「口内炎」35 例 (0.9%)、「気管支炎」34 例 (0.9%)、「鼻咽頭炎」34 例 (0.9%)、「肝機能異常」28 例 (0.7%)、「発熱」24 例 (0.6%)、「発疹」23 例 (0.6%) であった。

本調査の観察期間は 24 週間と限られているため、得られた結果から本剤の安全性上のリスクを正確に評価するには限界があることに注意する必要がある。

表 6-9 重点調査項目・類薬の副作用に関連した調査項目の副作用発現状況

重点調査項目	承認時までの状況 (N=223)	使用成績調査 (N=3,985)
重篤な感染症	9例 (4.0%)	40例 (1.0%)
重篤な過敏症	0例 (0.0%)	4例 (0.1%) ^a
自己免疫疾患	0例 (0.0%)	12例 (0.3%)
悪性腫瘍	2例 (0.9%) ^b	6例 (0.2%) ^c
類薬の副作用に関連した調査項目		
間質性肺炎	1例 (0.4%)	12例 (0.3%)
汎血球減少 (血液検査異常)	0例 (0.0%)	9例 (0.2%) ^d
結核	0例 (0.0%)	1例 (0.03%)
脱髄性疾患	0例 (0.0%)	1例 (0.03%)
乾癬	0例 (0.0%)	9例 (0.2%)
心臓障害 (心不全)	0例 (0.0%)	0例 (0.0%)
肝胆道系障害	9例 (4.0%)	42例 (1.1%)

- a. アナフィラキシー反応、アナフィラキシーショック、過敏症、ショックおよび蕁麻疹 (各 1 例)
- b. B 細胞性リンパ腫、胃癌
- c. リンパ腫 (2 例)、胃癌、肺の悪性新生物、大腸癌、腎癌 (各 1 例)
- d. 汎血球減少症 (2 例)、血小板減少症 (1 例)、血小板数減少 (6 例)

⑥ 副腎皮質ステロイドの併用

副腎皮質ステロイドの併用有無別での副作用発現率は、ありで 16.7%、なしで 13.7%、重篤な副作用の発現率は、ありで 3.2%、なしで 1.4%でした。副腎皮質ステロイドを併用する患者で、副作用発現率が有意に高いことが示された (χ^2 検定、図 6-2)。

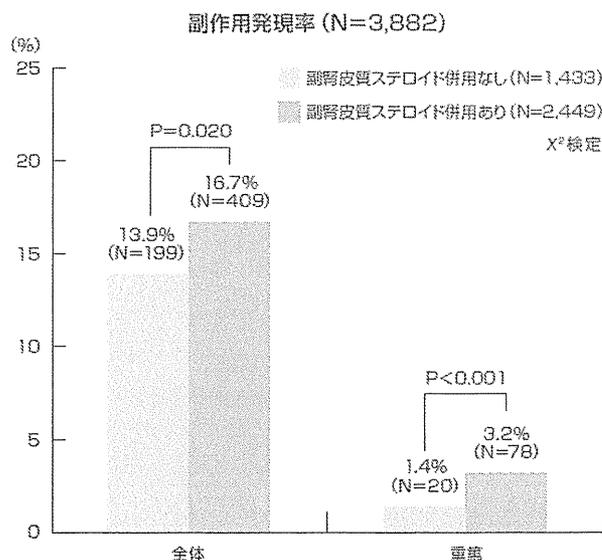


図 6-2 副腎皮質ステロイドの併用有無別での副作用発現率

⑦ 全登録症例における副作用発現状況

静注製剤の発売開始 (2010 年 9 月 21 日) から 2013 年 4 月 1 日までの全登録症例は 12,060 例であった。また、本剤発売開始より報告された全副作用は 818 例 1,081 件であった (表 6-10)。

表 6-10 全登録症例（12,060 例）での副作用発現状況

	全例調査		2013年4月1日現在
	解析対象症例数 (N=3,985)		登録症例数 (N=12,060)
	例数	%	例数
副作用	614	15.4	818
重篤副作用	99	2.5	186
死亡	8	0.2	21
重点調査項目			件数
重篤な感染症	40	1.0	93
重篤な過敏症	4 ^a	0.1	7
自己免疫疾患	12	0.3	20
悪性腫瘍	6 ^b	0.2	13
その他の主な副作用			件数
肺炎	28 ^c	0.7	41
結核	1 ^d	0.03	3
ニューモシスティス肺炎	4	0.1	16
敗血症	5 ^e	0.1	8
真菌感染	11 ^f	0.3	12
非定型抗酸菌症	2	0.05	3
間質性肺炎	12	0.3	28

- a. アナフィラキシー反応、アナフィラキシーショック、過敏症、ショックおよび蕁麻疹（各 1 例）
- b. リンパ腫（2 例）、胃癌、肺の悪性新生物、大腸癌、腎癌（各 1 例）
- c. 肺炎（18 例）、細菌性肺炎（5 例）、気管支肺炎（3 例）、肺炎球菌性肺炎（2 例）
- d. 結核と結核性腹膜炎を併発
- e. 敗血症（3 例）、敗血症性ショック、ブドウ球菌性菌血症（各 1 例）
- f. 白癬感染（3 例）、爪真菌症、足部白癬（各 2 例）、気管支肺アスペルギルス症、真菌感染、消化器カンジダ症、口腔カンジダ症（各 1 例）

データの要約及び臨床研究責任医師に対するガイダンス

7. 臨床研究責任医師に対するガイダンス

7.1. オレンシア静注製剤の特性

(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 細胞活性化を抑制する。

オレンシア静注は、オレンシア皮下注用と同様に、関節リウマチ (RA) における炎症発生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)、下流の炎症性サイトカインやメディエーターの産生を抑制する (in vitro)。

(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する。

(3) 副作用の概要 (承認時まで)

<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%) 等であった。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%) 等であった。

注 1) 鼻咽頭炎を含む 注 2) 湿疹、痒疹、紅斑を含む

<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%) 等であった。

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。

なお、重大な副作用として、敗血症 (0.4%)、肺炎 (0.9%)、蜂巣炎 (0.4%)、局所感染 (0.2%)、尿路感染 (0.1%)、気管支炎 (0.1%)、憩室炎 (0.%)、急性腎盂腎炎 (0.1%) 等の重篤な感染症、ショック、アナフィラキシー様症状及び低血圧、蕁麻疹、呼吸困難等の重篤な過敏症 (頻度不明)、間質性肺炎 (1.7%) が現れることがある。

7.2. 予定する効能・効果

(1) 重症喘息(既存治療によっても喘息症状をコントロールできない難治の患者に限る)

本剤は既存治療によっても喘息症状をコントロールできない難治の気管支喘息患者（18 才以上）を対象とする。高用量の吸入ステロイド薬及び喘息治療薬を 2 剤以上併用もしくは経口ステロイド薬を併用しているにもかかわらず喘息症状がある治療抵抗性（＝ステロイド抵抗性）気管支喘息患者に対して本剤を既存治療に追加投与する。

喘息症状をコントロールできないとは、下記の症状のいずれかが改善しないことを示す（成人の場合）。

- 喘息に起因する明らかな呼吸機能の低下（FEV1.0 が予測正常値に対し 80%未満）
- 毎日喘息症状が観察される
- 週 1 回以上夜間症状が観察される

既存治療とは、喘息予防・管理ガイドライン 2012 の段階的薬剤投与プランの治療ステップ 4 において、吸入ステロイド（高用量）の継続投与に加えて長時間作用性 β_2 刺激薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、テオフィリン徐放製剤を併用する場合である。

(2) 関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限る）

静注製剤は本邦では、2010 年 7 月 23 日に関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限る）を効能・効果として承認を取得した。海外では、2005 年 12 月 23 日に米国で最初に承認され、欧州では 2007 年 5 月 21 日に承認された。2010 年 7 月現在、アバタセプト静注製剤は 50 カ国以上で承認されている。

<効能又は効果に関連する使用上の注意>

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、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。（オレンシア添付文書 2. 重要な基本的注意 参照）

7.3. 用法・用量

静注製剤：

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

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

(1) 調製方法

- 1) 投与量及び必要なバイアル数について、【用法及び用量】の表を参照する。
- 2) 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 10 mL の日局注射用水（日局生理食塩液も使用可）で溶解し、日局生理食塩液で希釈する〔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、本剤の溶液中に浮遊物が生じることがあるため廃棄すること。〕（「適用上の注意」の項参照）。

(2) 投与方法

- 1) 本剤の希釈液の全量を 30 分かけて点滴静注する。
- 2) 本剤は、無菌・パイロジェンフリーで蛋白結合性の低い 0.2 ～1.2 ミクロンのメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。
- 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。

オレンシア静注製剤は、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 回目の投与を行う。その後は 4 週間ごとに投与する（図 7-1）。

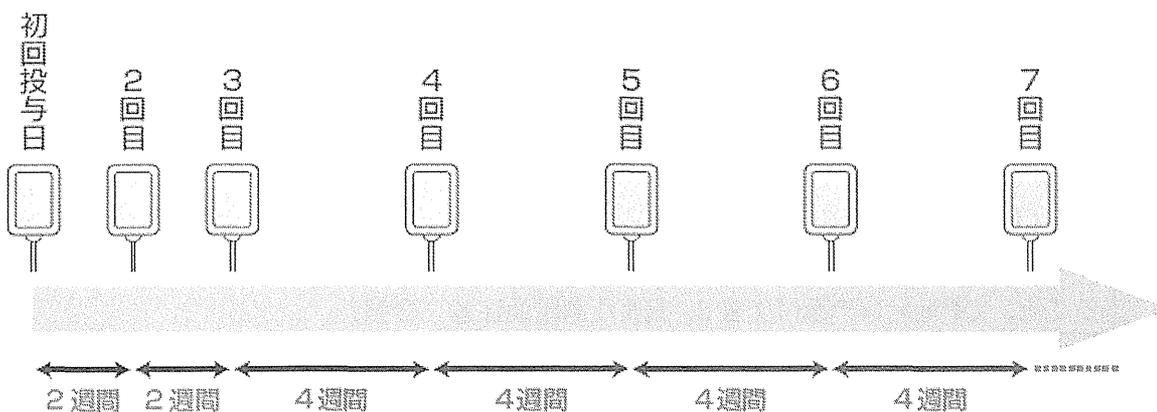


図 7-1 オレンシア静注製剤の投与方法

7.4. 注意事項

本剤投与時は以下に注意すること。

(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た。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こと。

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る。このため、重篤な感染症の患者には投与しないこと。

(2) 慎重に投与する必要がある患者

① 感染症の患者又は感染症が疑われる患者

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る。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ること。コントロールされた慢性感染症を有する患者では、本剤による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、慎重に投与すること。

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）

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）、胸部レントゲン検査に加え、インターフェロン γ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。

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。

- 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. ツベルクリン反応検査やインターフェロン γ 応答測定（クオンティフェロン）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。

③ 易感染性の状態にある患者

本剤は感染に対する免疫応答に影響を与える可能性があるため、基礎疾患やその治療等により感染防御機構が低下している易感染性の状態にある患者に本剤を投与した場合、感染症を誘発するおそれがある。

④ 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る。

⑤ 慢性閉塞性肺疾患のある患者

本邦では認められていないが、静注用製剤の海外臨床試験において、慢性閉塞性肺疾患のある患者に、オレンシア点滴静注用（37例）又はプラセボ（17例）の投与を行ったところ、オレンシア点滴静注用を投与した患者で副作用の発現が高頻度にみられた（オレンシア点滴静注用群 51.4%、プラセボ群 47.1%）。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%）報告された。被験者数が少ないため、明らかな結論を導くことはできないが、慢性閉塞性肺疾患のある患者に本剤を投与する場合には、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すること。

⑥ 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る。高齢は（RAにおける）重篤な感染症リスク因子として知られているとともに、一般に高齢者では生理機能の低下に伴い、副作用が発現しやすくなると考えられるため、投与に際しては患者の状態を十分に観察しながら、慎重に投与すること。また、適宜減量も考慮すること。

(3) その他に注意すべき患者

① 抗 TNF 製剤あるいは他の生物製剤投与中の患者

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なかった。また、本剤と他の生物製剤の併用に関する有効性及び安全性は確立していない。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こと。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すること。

② B 型肝炎ウイルスキャリアの患者

抗 TNF 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。B 型肝炎ウイルスキャリアの患者では、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投与すること。B 型肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は、消化器専門医等に相談し、「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」¹³を参考に肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、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。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ている。

なお、B 型肝炎の患者は、状態により禁忌もしくは慎重投与に該当する。

③ 妊婦、産婦、授乳婦等

妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、原則として投与しないこと。動物実験（ラット及びウサギ）においてアバタセプト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ていないが、ラットにおいて投与量 200mg/kg（ヒトに 10mg/kg を静注投与した場合の全身曝露量（AUC）の 11 倍の AUC）で雌出生児に自己免疫様の所見が認められている。

本剤のヒト乳汁中への移行は不明であり、授乳中の投与における安全性は確立していないため、授乳中の婦人には投与しないこと。動物実験（ラット）ではアバタセプトの乳汁移行が認められている。

④ 小児等

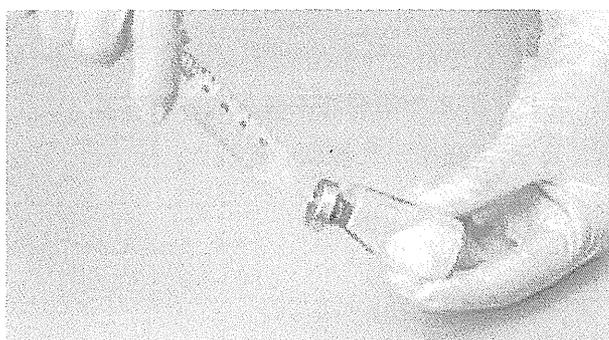
小児等に対する国内での使用経験がなく、安全性及び有効性は確立していない。

7.5. 注射液の調整方法

(1) 溶解方法

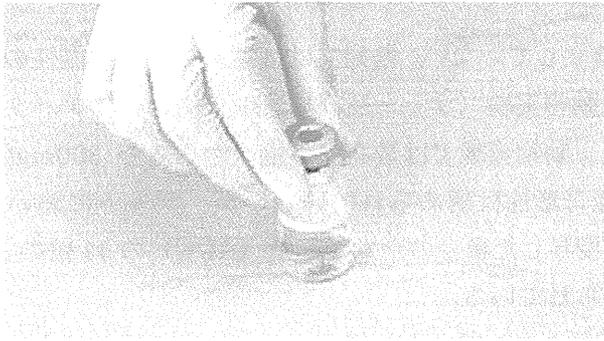
本剤に添付されたシリコーン油を塗布していない専用のディスポーザブルシリンジ及び 18～21G の注射針を用いて、本剤 1 バイアル当たり 10mL の日局注射用水（日局生理食塩液も使用可）で溶解する。（シリコーン油が塗布されたシリンジを用いて調製した場合、本剤成分のアバタセプトとシリコーン油との相互作用により蛋白凝集が起こり、浮遊物を生じることがある。）

- 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。
- 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）（写真 A）。



（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する。決して激しく振ったり、長時間振り混ぜたりしないこと（写真 B）



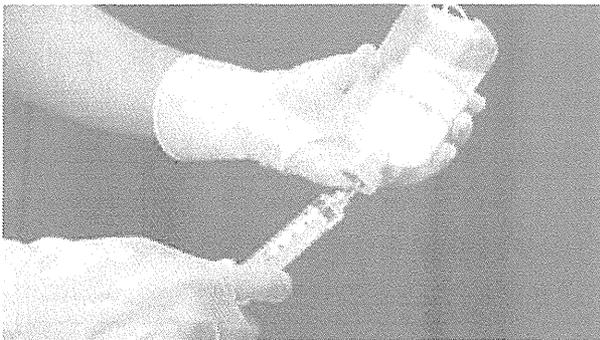
(写真 B)

- 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）。

(2) 希釈方法

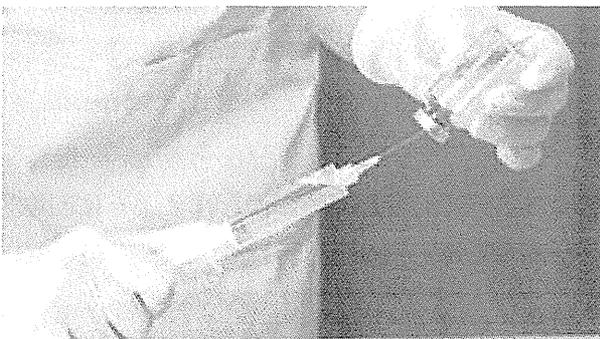
① 溶解後速やかに総液量約 100mL となるように日局生理食塩液で希釈する。

- 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、バイアルの溶解液と同じ容量分（バイアルが 2 本の場合は 20mL、3 本の場合は 30mL、4 本の場合は 40mL）を抜き取っておく（写真 C）。



(写真 C)

- 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、各バイアルの溶解液を抜き取り（写真 D）、点滴バッグ又はボトルに緩徐に注入し（写真 E）、緩やかに混和する。



(写真 D)