＊＊2023年4月改訂（第3版）
＊2022年7月改訂（第2版）

日本標準商品分類番号
873999

貯　　法：凍結を避け，2～8℃で保存
有効期間：2年

	シリンジ	オートインジェクター
承認番号	22500AMX01002000	22800AMX00359000
販売開始	2013年8月	2016年5月

T細胞選択的共刺激調節剤
アバタセプト（遺伝子組換え）製剤

生物由来製品，劇薬，処方箋医薬品[注)]

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

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

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

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］

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。

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，必ず医師によるか，医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。自己投与の適用については，医師がその妥当性を慎重に検討し，十分な教育訓練を実施したのち，本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し，患者自ら確実に投与できることを確認した上で，医師の管理指導のもとで実施すること。また，適用後，感染症等本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には，直ちに自己投与を中止させ，医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。使用済みのシリンジ又はオートインジェクターの安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に，使用済みのシリンジ又はオートインジェクターを廃棄する容器を提供すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

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

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

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

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

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

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

9.1.3 易感染性の状態にある患者

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

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

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

9.1.5 間質性肺炎の既往歴のある患者

定期的に問診を行うなど，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）において本薬の胎盤通過性が認められている。また，動物実験では最高投与量（マウスで 300mg/kg，ラット及びウサギで 200mg/kg）まで催奇形性は認められなかったが，ラットにおいて 200mg/kg（ヒトに 125mg を皮下投与した場合の全身曝露量（AUC）の 25 倍の AUC）で雌出生児に自己免疫様の所見が認められている。

9.6 授乳婦

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

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

11.1.2 重篤な過敏症

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

11.1.3 間質性肺炎（0.4%）

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

11.2 その他の副作用

	1% 以上	0.1 ～ 1% 未満	0.1% 未満	頻度不明
血液・リンパ系		白血球増加，リンパ球減少，白血球減少，血小板減少，好中球減少，好酸球増加，貧血，鉄欠乏性貧血		赤芽球癆
精神・神経系		頭痛，浮動性めまい，睡眠障害（不眠症を含む），末梢性ニューロパチー	錯感覚，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	

	1% 以上	0.1 ～ 1% 未満	0.1% 未満	頻度不明
呼吸器	上気道感染（鼻咽頭炎を含む），上気道の炎症，下気道感染（気管支炎を含む）	咳嗽，鼻炎，副鼻腔炎，鼻漏，口腔咽頭痛，アレルギー性鼻炎	気管支痙攣，咽頭膿瘍，高炭酸ガス血症，鼻閉	咽頭絞扼感
消化器	口内炎	悪心，下痢，胃炎，腹痛，便秘，嘔吐，胃腸炎，齲歯，歯周炎，胃潰瘍，胃ポリープ，腹部不快感，腸炎，感染性腸炎，歯肉炎，逆流性食道炎	消化不良，アフタ性口内炎，歯感染，歯周病，舌炎，口唇炎，胃腸出血，歯痛，口腔内潰瘍形成	
皮膚	発疹（湿疹，痒疹，紅斑を含む）	爪真菌症，白癬感染，爪囲炎，蕁麻疹，乾癬	脱毛症，ざ瘡，皮膚嚢腫，毛包炎，膿皮症，皮下組織膿瘍，発汗障害，白血球破砕性血管炎，爪の障害	感染性皮膚潰瘍，皮膚乾燥，挫傷発生の増加傾向，多汗症
筋・骨格系		筋痙縮，背部痛	関節痛，骨髄炎，細菌性関節炎	四肢痛
生殖器				無月経，月経過多
泌尿器		尿中白血球陽性，膀胱炎，尿中赤血球陽性，尿中血陽性，BUN 増加，尿中ブドウ糖陽性，血中クレアチニン増加，尿中蛋白陽性，腎盂腎炎	膿尿，頻尿，血尿，排尿困難	
代謝		血中カリウム減少，血中ブドウ糖増加，高コレステロール血症	高脂血症，血中コレステロール増加，糖尿病，血中カリウム増加	
肝臓		ALT 増加，AST 増加，γ-GTP 増加，脂肪肝，血中アルカリホスファターゼ増加，胆嚢ポリープ	胆石症，血中ビリルビン増加，胆管炎	
投与部位			注射部位反応（そう痒感，紅斑，疼痛，丘疹，発疹等）	
抵抗機構	帯状疱疹	ヘルペスウイルス感染，口腔ヘルペス，真菌感染，インフルエンザ	単純ヘルペス，創傷感染，水痘	インフルエンザ様疾患，パルボウイルス感染
その他		異常感，倦怠感，発熱，季節性アレルギー，末梢性浮腫，低体温	無力症，体重増加，胸痛，体重減少，総蛋白減少，胸部不快感，食欲不振	疲労

注）発現頻度は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[1)]。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[1)]。
- 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[2)]。
- 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[3)]。

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

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

15.1.6 海外における関節リウマチ患者を対象としたプラセボ対照試験において，悪性腫瘍の発現率は，本薬を投与（中央値 12 ヵ月）した 2,111 例のうち 29 例（1.4%）で，プラセボを投与した 1,099 例のうち 12 例（1.1%）と同様であった。二重盲検試験及び非盲検試験において，本薬を投与した 6,028 例（16,671 人・年）における悪性腫瘍の発現率は，100 人・年当たり 1.35 であり，7 年間ほぼ一定であった。このうち，黒色腫以外の皮膚癌が 0.64，固形癌が 0.62 及び悪性血液疾患が 0.10 であった。主な固形癌は肺癌（0.14/100 人・年）であり，主な悪性血液疾患はリンパ腫（0.06/100 人・年）であり，7 年間ほぼ一定であった。二重盲検試験及び非盲検試験の累積データにおける，悪性腫瘍全体の発現率，主な癌種別（黒

色腫以外の皮膚癌，固形癌及び悪性血液疾患）の発現率，個々の癌種の発現率はいずれも二重盲検試験と同様であった。なお，これらの悪性腫瘍の発現率は関節リウマチ患者から予測されるものと一致していた[4]。［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。

16．薬物動態

16.1 血中濃度

関節リウマチ患者 28 例に投与初日にアバタセプト（遺伝子組換え）点滴静注用製剤の点滴静注（負荷投与）及び本剤 125mg の皮下注射を行い，その後，本剤 125mg を週 1 回反復皮下投与したときの定常状態における薬物動態パラメータを表 1 に示す。本剤の絶対バイオアベイラビリティは 78.4% であった[5]。本剤 125mg を週 1 回皮下投与したときの定常状態時のトラフ濃度幾何平均値は 31 ～ 39μg/mL であった。また，母集団薬物動態解析により推定された消失半減期は 13.2 日であった[6]。

表 1　関節リウマチ患者にアバタセプトを皮下投与したときの定常状態における薬物動態パラメータ

Cmax[a] （μg/mL）	AUC[a,b] （μg・h/mL）
43（28）	5889（30）

a　幾何平均値（変動係数 %）
b　1 投与間隔（7 日間）における血清中濃度曲線下面積

17．臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅱ / Ⅲ相試験

メトトレキサートに効果不十分な関節リウマチ患者を対象とした，メトトレキサート併用下（6 ～ 8mg/ 週）でのランダム化二重盲検並行群間比較試験における 6 ヵ月後の ACR 改善基準 20% における有効率（ACR20）を表 1 に示す。6 ヵ月後の ACR20 は本剤投与群と点滴静注用製剤投与群で同様であった[5]。

表 1　ACR20（国内第Ⅱ / Ⅲ相試験）

	本剤投与群[a]	点滴静注用製剤投与群
ACR20（%）[b]	91.5	83.1
改善例数 / 有効性評価例数	54/59	49/59
群間差 ［95% 信頼区間］（%）[c]	8.5 ［-9.3，26.9］	

a　1 日目に点滴静注用製剤を体重別固定用量で負荷投与を行った。
b　ACR コアセットのうち，総疼痛関節数及び総腫脹関節数がともに 20% 以上改善し，かつ残りの 5 項目中 3 項目が 20% 以上改善した症例の割合。
c　正確な 95% 信頼区間。

二重盲検期間（6 ヵ月間）における副作用発現頻度は，本剤投与群で 52.5%（31/59 例），点滴静注用製剤投与群で 59.3%（35/59 例）であった。主な副作用は，本剤投与群で，上気道感染 16.9%（10/59 例），口内炎，口腔咽頭痛 各 8.5%（5/59 例），点滴静注用製剤投与群で，上気道感染 23.7%（14/59 例），発疹，高血圧 各 6.8%（4/59 例）であった。

17.1.2 海外第Ⅲ相試験

メトトレキサートに効果不十分な関節リウマチ患者を対象とした，メトトレキサート併用下（15mg/ 週以上）でのランダム化二重盲検並行群間比較試験における 6 ヵ月後の ACR20 を表 2 に示す。本剤投与群の有効性は点滴静注用製剤投与群に対して非劣性であることが検証された[7]。

表 2　ACR20（海外第Ⅲ相試験）

	本剤投与群[a]	点滴静注用製剤投与群
ACR20（%）[b]	76.0	75.8
改善例数 / 有効性評価例数	527/693	514/678
群間差 ［95% 信頼区間］（%）[c]	0.3 ［-4.2，4.8］	

a　1 日目に点滴静注用製剤を体重別固定用量で負荷投与を行った。
b　ACR コアセットのうち，総疼痛関節数及び総腫脹関節数がともに 20% 以上改善し，かつ残りの 5 項目中 3 項目が 20% 以上改善した症例の割合。
c　体重＜ 60kg 未満・60 ～ 100kg・100kg 超＞を層とした最小リスクウェイト（Stat．Med．19：811－825，2000）に基づき算出，非劣性マージン－7.5%。

二重盲検期間（6 ヵ月間）における副作用発現頻度は，本剤投与群で 27.7%（204/736 例），点滴静注用製剤投与群で 29.1%（210/721 例）であった。主な副作用は，本剤投与群で，頭痛 2.2%（16/736 例），上気道感染 2.0%（15/736 例），傾眠 1.8%（13/736 例），点滴静注用製剤投与群で，頭痛 4.0%（29/721 例），下痢 2.2%（16/721 例），気管支炎 2.1%（15/721 例）であった。

17.1.3 海外第Ⅲ相試験

メトトレキサートに効果不十分な関節リウマチ患者を対象とした，メトトレキサート併用下（15mg/ 週以上）での実薬（アダリムマブ）対照ランダム化単盲検並行群間比較試験における 12 ヵ月後の ACR20 を表 3 に，12 ヵ月後及び 24 ヵ月後の関節破壊進行を手及び足の X 線スコア（modified Total Sharp Score：mTSS）で評価した結果を表 4 に示す[8),9)]。

表 3　ACR20（海外第Ⅲ相試験）

	本剤投与群	アダリムマブ群
ACR20（%）[a]	64.8	63.4
改善例数 / 有効性評価例数	206/318	208/328
アダリムマブ群との差 ［95% 信頼区間］[b]	1.8 ［-5.6，9.2］	-

a　ノンレスポンダー補完法
b　本剤投与群とアダリムマブ群の比較の非劣性マージン -12%

表 4　12 ヵ月時及び 24 ヵ月時における mTSS のベースラインからの変化量（ITT 集団，線形外挿法）（海外第Ⅲ相試験）

	本剤投与群	アダリムマブ群
ベースライン	19.8±33.0 （305）	19.4±28.9 （319）
12 ヵ月時のベースラインからの変化量	0.56±2.62 （295）	0.74±6.57 （297）
24 ヵ月時のベースラインからの変化量	0.89±4.13 （257）	1.13±8.66 （260）

平均値±標準偏差（例数）

本剤投与群における副作用発現頻度は，41.5%（132/318 例）であった。主な副作用は，上気道感染 7.9%（25/318 例），気管支炎 6.3%（20/318 例），鼻咽頭炎，尿路感染 各 5.3%（17/318 例），副鼻腔炎 4.7%（15/318 例），頭痛 2.8%（9/318 例）であった。

17.1.4 国内第Ⅳ相試験

メトトレキサートに効果不十分な関節リウマチ患者を対象とした，メトトレキサート併用下（6mg/ 週以上），プラセボ対照二重盲検比較試験における 4 ヵ月後の ACR20 を表 5 に示す。点滴静注用製剤投与群[注)]における ACR20 は，プラセボ群に比較して有意に高かった（p<0.001）[10]。

表 5　ACR20（国内第Ⅳ相試験）

	点滴静注用製剤投与群	プラセボ群
ACR20（%）[a]	75.4	27.7
改善例数 / 有効性評価例数	153/203	56/202
プラセボ群との差 ［95% 信頼区間］ p 値[b]	47.6 ［38.6，56.7］ p<0.001	-

a　ノンレスポンダー補完法
b　カイ二乗検定（連続修正あり）

6 ヵ月後の関節破壊進行を手及び足の X 線スコア（mTSS）で評価した結果を表 6 に示す。点滴静注用製剤投与群[注)]における mTSS のベースラインからの変化量は，プラセボ群に比較して有意に低かった（p=0.017）。

表 6　6 ヵ月時における mTSS のベースラインからの変化量（ITT 集団，線形外挿法）（国内第Ⅳ相試験）

	点滴静注用製剤投与群	プラセボ群
ベースライン	11.34±19.87 （203）	10.73±14.37 （202）
6 ヵ月時	12.23±20.42 （201）	12.02±15.08 （199）
ベースラインからの変化量	0.84±3.48 （201）	1.26±3.61 （199）
プラセボ群との差 ［95% 信頼区間］ p 値[a,b]	-0.42 ［-1.12，0.27］ p=0.017	-

平均値±標準偏差（例数）
a　ベースラインからの変化量の順位を Van der Waerden の正規化変換した値を目的変数とし，投与群，ベースライン値の順位を説明変数とした共分散分析モデル
b　有意水準両側 5%

点滴静注用製剤投与群における副作用発現頻度は，42.9%（87/203 例）であった。主な副作用は，鼻咽頭炎，肝機能異常 各 7.4%（15/203 例），口内炎 6.9%（14/203 例）であった。

注）点滴静注用製剤投与群の用法・用量は，60kg 未満：500mg，60kg 以上 100kg 以下：750mg，100kg を超える：1g を初回投与後，2 週，4 週に投与し，以後 4 週間の間隔で投与した。なお，本剤の承認された用法・用量は，125mg を週 1 回，皮下注射である。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

アバタセプトは抗原提示細胞表面の CD80/CD86 に結合することで CD28 を介した共刺激シグナルを阻害する。その結果，関節リウマチの発症に関与する T 細胞の活性化及びサイトカイン産生を抑制し，さらに他の免疫細胞の活性化あるいは関節中の結合組織細胞の活性化によるマトリックスメタロプロテアーゼ，炎症性メディエーターの産生を抑制すると考えられる。

18.2 T 細胞活性化抑制作用

アバタセプトは*in vitro* において抗原特異的なナイーブ T 細胞及びメモリー T 細胞の増殖を減弱させ，IL-2，TNF-α及び IFN-γなどの炎症性サイトカインの産生を抑制した[11]。また，コラーゲン誘発関節炎ラットにおいて，病態の進行，抗コラーゲン抗体の産生及び関節破壊を抑制した[12]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般名：アバタセプト（遺伝子組換え）
Abatacept（Genetical Recombination）

本　質：アバタセプトは遺伝子組換え融合タンパク質で，1 ～ 125 番目はヒト細胞傷害性 T リンパ球抗原 -4，及び 126 ～ 358 番目はヒト IgG1 に由来する改変型 Fc 領域からなり，131，137，140 及び 149 番目のアミノ酸残基が Ser に置換されている。アバタセプトはチャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。アバタセプトは 358 個のアミノ酸残基からなるサブユニット 2 分子から構成される糖タンパク質（分子量：約 92,000）である。

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

23．主要文献

1）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）
2）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）
3）Kaine，J.，et al.：Ann Rheum Dis．2012；71（1）：38
4）社内資料：海外臨床試験における悪性腫瘍発現頻度
5）Iwahashi M，et al.：Mod Rheumatol．2014；24（6）：885-891
6）社内資料：日本人関節リウマチ患者における薬物動態解析報告書（2013 年 6 月 28 日承認，CTD 2.7.2）
7）Genovese MC，et al.：Arthritis Rheum．2011；63（10）：2854-2864
8）Weinblatt ME，et al.：Arthritis Rheum．2013；65（1）：28-38
9）Schiff M，et al.：Ann Rheum Dis．2014；73：86-94
10）Matsubara T，et al.：RMD Open．2018；4：e000813
11）社内資料：CD4 陽性 T 細胞に対するアバタセプトの作用（*in vitro*）（2010 年 7 月 23 日承認（点滴静注用製剤），CTD 2.6.2.2.1.3.2）
12）社内資料：コラーゲン誘発関節炎モデルに対するアバタセプトの作用（*in vivo*）（2010 年 7 月 23 日承認（点滴静注用製剤），CTD 2.6.2.2.1.3.4）

＊24．文献請求先及び問い合わせ先

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社 メディカル情報グループ
（住所）東京都千代田区大手町 1-2-1
（TEL）0120-093-507

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

26．製造販売業者等

＊26.1 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
東京都千代田区大手町1-2-1

26.2 販売元

小野薬品工業株式会社
大阪市中央区久太郎町１丁目８番２号

Ⓡ：登録商標