

2011年3月改訂

— 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。使用前に必ずお読み下さい —

## 新医薬品の「使用上の注意」の解説

生物由来製品、劇薬、処方せん医薬品  
注意—医師等の処方せんにより使用すること

T細胞選択的共刺激調節剤

**オレンシア<sup>®</sup>** 点滴静注用250mg

ORENCIA<sup>®</sup> FOR I.V. INFUSION

アバタセプト（遺伝子組換え）製剤

### 【警告】

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まわると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤の投与において、重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び医師のもとで投与し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、担当医に連絡するよう患者に注意を与えること。
2. 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。

### 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 重篤な感染症の患者 [症状を悪化させるおそれがある。]

製造販売元： Bristol-Myers 株式会社

## はじめに

オレンシア点滴静注用250mgの有効成分であるアバタセプト（遺伝子組換え）は、米国ブリistol・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新規作用機序により、関節リウマチの症候及び症状、身体機能、健康関連の生活の質の改善作用を發揮します。また本剤は、メトトレキサートに対して効果不十分な患者さま、抗TNF製剤に対して効果不十分な患者さまのいずれにおいても効果を示し、新規の作用機序をもつ本剤の重要性が示唆されました。

海外では、1995年に臨床開発を開始し、関節リウマチ治療薬として2005年12月23日に米国で最初に承認され、欧州では中央審査方式により2007年5月21日に承認されました。

2010年7月現在、アバタセプトは世界50ヵ国以上で承認されています。

日本では、ブリッジング戦略にもとづいた開発を行いました。関節リウマチ患者さまを対象に、国内では日本人における安全性及び薬物動態を検討する第Ⅰ相試験（単回及び反復投与試験）、用量反応性を検討する第Ⅱ相試験（ブリッジング試験）及び長期の安全性を検討する第Ⅲ相試験（長期継続投与試験）を実施し、海外で実施した臨床試験成績を日本人に外挿して臨床データパッケージとし、2008年9月18日に製造販売申請をしました。その結果、2010年7月23日に承認を取得しました。

オレンシア発売後は、使用実態下での安全性及び有効性に関するデータを早期に収集・確認するために、全例調査方式の使用成績調査を実施することなどで適正使用の推進を図ってまいります。

本冊子では、本剤のご使用に際しての注意事項を各項目ごとに解説いたしました。本剤の適正使用の一助となれば幸甚に存じます。

なお、本剤のご使用に際しては、適正使用ガイド、製品情報概要、インタビューフォームもご参照下さい。

## 目次

【効能又は効果】	3
<効能・効果に関連する使用上の注意>	3
【用法及び用量】	5
<用法・用量に関連する使用上の注意>	7
【警告】	9
【禁忌（次の患者には投与しないこと）】	11
【使用上の注意】	13
1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）	13
2. 重要な基本的注意	17
3. 副作用	23
副作用の概要（承認時まで）	23
(1) 重大な副作用	33
(2) その他の副作用	41
4. 高齢者への投与	43
5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	43
6. 小児等への投与	43
7. 臨床検査結果に及ぼす影響	45
8. 適用上の注意	45
9. その他の注意	47
10. 補足資料（Drug Information）	49

## 【効能又は効果】

関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限り）

### <効能・効果に関連する使用上の注意>

- (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。
- (2) 本剤と抗TNF製剤の併用は行わないこと（「重要な基本的注意」の項参照）。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。

## 解 説

本剤は、メトトレキサート、抗TNF製剤等の既存治療で効果不十分な関節リウマチ患者さまを対象に臨床試験を実施し、関節リウマチに対する有効性（症候及び症状、身体機能、健康関連QOLを改善）を確認したことから、本剤の効能・効果を「関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限る）」と設定しました（個々の臨床試験成績は、インタビューフォーム及び製品情報概要をご参照ください）。

- (1) 本剤は、抗リウマチ薬(生物製剤を含む)少なくとも1剤により適切な治療を行っても、効果不十分な場合に投与される薬剤です。「既存治療で効果不十分な場合に限る」を具体的に説明するために設定しました。
- (2) 海外臨床試験の結果、本剤と抗TNF製剤との併用により、感染症及び重篤な感染症の発現割合が上昇し、効果の増強は確認されませんでした。よって「本剤と抗TNF製剤の併用は行わないこと」と設定しました。また、本剤と抗TNF製剤以外の生物製剤との併用は、使用例が少なく推奨しないため注意喚起として、「有効性及び安全性は確立されていないので、併用を避けること」と記載しました。

**【用法及び用量】**

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

## 解 説

非臨床試験成績に基づき、本剤は $10\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の濃度域で最大薬理作用を示すと予測されました。

海外臨床試験の乾癬患者さまにおける薬物動態（PK）成績から、本剤の半減期が約2週間であり、1、15、29日目、それ以降はおおよそ1ヵ月ごとに本剤 $10\text{mg}/\text{kg}$ を投与する用法・用量でトラフ濃度が目標の濃度域（ $10\mu\text{g}/\text{mL}$ ）に到達すると予測し、関節リウマチ患者さまを対象とした海外の用量設定試験を実施しました。その結果、投与群間の差を検出するのに十分な検出力は確保されていなかったものの、改善率に用量反応性が認められ $10\text{mg}/\text{kg}$ を投与したときの血清中トラフ濃度の平均値は、非臨床試験成績に基づいて最大薬理作用を示すと予測した濃度域（ $10\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上）に達していました。

有効性の評価対象とした国内及び海外の臨床試験では、いずれも本剤を初回投与後、2週（15日目）、4週（29日目）、以降4週間（28日又は1ヵ月）ごとに投与するスケジュールを採用しており、試験期間を通じてその有効性が確認されました。

なお、国内外の臨床試験成績から、本剤 $2$ 、 $10\text{mg}/\text{kg}$ を初回投与後、2週（15日目）、4週（29日目）、以降4週間（28日又は1ヵ月）間隔で投与した結果、本剤の効果には用量反応性が認められ、 $10\text{mg}/\text{kg}$ において最も高い有効性が示されました。本剤の安全性プロファイルは $2\text{mg}/\text{kg}$ と $10\text{mg}/\text{kg}$ でほぼ同様に、用量の増加に伴って有害事象の発現割合が上昇する傾向は認められませんでした。また $10\text{mg}/\text{kg}$ から $10\text{mg}/\text{kg}$ 相当の体重別固定用量に移行後の本剤の有効性は同程度であったことから、本薬の推奨用量を $10\text{mg}/\text{kg}$ 相当の体重別固定用量とすることは妥当と考えられました。

<用法・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10mL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ミクロンのメンブレ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。

## 解 説

## (1) 調製方法

- ・本剤の投与量及び必要なバイアル数については、【用法及び用量】の表を参照願います。
- ・本剤をシリコーン油が塗布されたシリンジを用いて調製した場合、本剤成分のアバタセプトとシリコーン油との相互作用により蛋白凝集が起こり、浮遊物が生じることがあります。よって、本剤を調製する際には、本剤に添付されているシリコーン油を塗布していない専用のシリンジを用いてください。
- ・本剤は凍結乾燥製剤であり、米国添付文書では注射用蒸留水に溶解した後、生理食塩液で希釈して調製するとしています。本邦では、溶解液として日局注射用水に加え、生理食塩液で溶解した際の安定性についても注射用水の場合と同等の結果が得られているため、調製時の利便性を考慮し、日局生理食塩液も使用可としました。
- ・本剤は、薬剤の調製を容易に行うためバイアル内を陰圧にしています。陰圧でないものは何らかの品質上の問題がある可能性が否定できないため、使用は避けてください。
- ・本剤は蛋白製剤であるため、溶解後激しく振ると蛋白凝集の原因となります。同様に、長時間の振とうも凝集の原因となります。
- ・本剤は、溶解液を10mL注入した場合でもバイアル内は陰圧となっており、溶解後に泡立ちがある場合にはバイアル内に針で通気すると泡立ちが少なくなります。
- ・本剤は希釈前にあらかじめ日局生理食塩液100mLの点滴バッグ又はボトルから溶解液と同じ容量分を抜き取り、希釈後の総液量が約100mLとなるようにします。また、希釈時に急速に点滴バッグ等に注入したり、激しく混和すると泡立ちや蛋白凝集の原因となるため、緩徐に注入し、緩やかに混和してください。
- ・一般に調製後の注射液を保存した場合、雑菌等の繁殖が懸念されるため、調製後は直ちに投与することが望ましいと考えられます。なお、希釈後の品質安定性を24時間、2~25℃以下で評価した結果、品質に変化が認められなかったことから、希釈後やむを得ず保存する場合の保存条件として記載しました。
- ・本剤の調製方法について：「適用上の注意」の項参照

## (2) 投与方法

- ・承認用法より、希釈液の全量を30分かけて点滴静注します。
- ・本剤成分のアバタセプトは分子量約92,000の高分子蛋白であり、溶解時に激しく振ったり、希釈時に急速に点滴バッグ等に注入したりすると蛋白が凝集し、微粒子が生成する可能性があります。本剤の投与において、インラインフィルターの使用は必須であることから記載しました。
- ・本剤は、指定された溶解液及び希釈液により調製した総液量約100mLを独立したラインにより投与してください。本剤と他の注射剤、輸液との配合変化試験成績はないため、混合せず、独立したラインで投与する必要があります。

## 【警告】

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まわると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤の投与において、重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び医師のもとで投与し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、担当医に連絡するよう患者に注意を与えること。

2. 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。

## 解 説

1. 本剤の臨床試験において敗血症、肺炎、真菌感染症を含む日和見感染症等の致命的な感染症が報告されています。また、本剤との関連性は明らかではありませんが、悪性腫瘍の発現が報告されています。本剤が関節リウマチを完治させる薬剤ではないことから、これらの情報を患者さまに十分に説明し理解が得られた上で、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ本剤を投与してください。

本剤の投与による重篤な副作用の発現に備え、緊急時に対応可能な医療施設及び医師のもとで投与を行ってください。また、本剤投与後に副作用が発現した場合には、速やかに主治医に連絡するよう患者さまにご指導いただきますようお願いいたします。

2. 本剤による治療は、既存の抗リウマチ薬の使用を十分勘案した後に、その必要性を考慮してください。また、患者さまに対して治療を選択する際、治療上の有益性と危険性について十分に検討する必要があることから、本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師のみに本剤の使用を限定することが適切と考え設定しました。

感染症について：「慎重投与」の項（1）～（3）、「重要な基本的注意」の項（3）1）、  
「重大な副作用」の項1）参照

悪性腫瘍について：「重要な基本的注意」の項（3）2）参照

**【禁忌（次の患者には投与しないこと）】**

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2. 重篤な感染症の患者 [症状を悪化させるおそれがある。]

## 解 説

1. 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者さまには本剤の投与を避ける必要があることから設定しました。

本剤には以下の成分が含まれています。

主成分：アバタセプト（遺伝子組換え）

添加剤：マルトース水和物、リン酸二水素ナトリウム一水和物、等張化剤及びpH調節剤

2. 本剤は、宿主の感染防御機構に影響を与える可能性があり、重篤な感染症の患者さまに投与した場合、感染症がさらに悪化し、致命的な経過をたどるおそれがあることから設定しました。

## 【使用上の注意】

### 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) 感染症の患者又は感染症が疑われる患者（「重要な基本的注意」の項参照）

(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、胸部レントゲン検査等を定期的に行うなど、結核症状の発現に十分注意すること。]（「重要な基本的注意」の項参照）

(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。]

## 解 説

- (1) 本剤は宿主の感染防御機構に影響を与える可能性があり、臨床試験において重篤な感染症の発現が報告されています。感染症の患者さま又は感染症が疑われる患者さまに本剤を投与する場合には、感染症の診断および治療を優先させ、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さまでは、本剤による有益性が危険性を上回ると判断した場合にのみ、十分な観察を行いながら、慎重に投与してください。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。
- (2) 結核の既感染者に対して本剤を投与する場合には、結核を活動化させる可能性を否定できないため結核症状の発現に十分な注意が必要です。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、結核の既感染者には慎重に投与してください。
- (3) 同様に、易感染性の状態にある患者さま（基礎疾患やその治療等により宿主の感染防御機構が低下している患者さま等）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ので慎重に投与してください。

「警告」の項 1、「重要な基本的注意」の項 (3) 1、「重大な副作用」の項 1) 参照

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(4) 間質性肺炎の既往歴のある患者〔間質性肺炎が増悪又は再発することがある。〕(「重大な副作用」の項参照)

(5) 慢性閉塞性肺疾患のある患者（「重要な基本的注意」の項参照）

(6) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

解 説

- (4) 国内において、間質性肺炎の既往歴のある患者さまに本剤を投与して、間質性肺炎が増悪又は再発した症例が報告されています。

間質性肺炎の既往歴のある患者さまに本剤を投与した場合、間質性肺炎が増悪又は再発するおそれがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意するとともに、定期的な問診を行うなど、十分に注意してください。

- (5) 海外臨床試験において、慢性閉塞性肺疾患のある患者さまに本剤（37例）又はプラセボ（17例）の投与を行ったところ、本剤を投与した患者さまで副作用の発現率が高い傾向が認められ、また、本剤投与群のみに、重篤な副作用が2例発現し、その内訳は慢性閉塞性肺疾患の増悪、気管支炎が各1例でした。被験者数が少ないため、明らかな結論を導くことはできませんが、慢性閉塞性肺疾患のある患者さまには慎重に投与してください。

慢性閉塞性肺疾患を合併した患者さまの副作用発現状況

	本剤投与群 (n=37)	プラセボ群 (n=17)
副作用発現率		
慢性閉塞性肺疾患の合併患者	51.4% (19/37)	47.1% (8/17)
重篤な副作用発現率	5.4% (2/37)	0
慢性閉塞性肺疾患の増悪	2.7% (1/37)	
気管支炎	2.7% (1/37)	

「重要な基本的注意」の項（4）参照

- (6) 一般的に高齢者では生理機能が低下しているので、患者さまの状態を十分に観察しながら慎重に投与し、必要に応じて減量を考慮してください。

「高齢者への投与」の項 参照

## 2. 重要な基本的注意

(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、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。

(2) 本剤に関連した過敏症又はアナフィラキシー様症状が報告されている。重篤な過敏症又はアナフィラキシー様症状が発現した場合は、速やかに投与を中止し適切な処置を行うこと。

## 解 説

- (1) 海外臨床試験の結果、本剤と抗TNF製剤との併用により、感染症及び重篤な感染症の発現割合が上昇し、効果の増強は確認されませんでした。従いまして、本剤と抗TNF製剤の併用は行わないでください。また、抗TNF製剤等の生物製剤から本剤への切り替えについては、感染症のリスクが増加する可能性がありますので、感染症の徴候に対して患者さまの状態を十分に観察してください。

副作用	副作用発現率	
	本剤+抗TNF製剤群	抗TNF製剤群
感染症	24.0% (44/183)	18.9% (23/122)
重篤な感染症	2.2% (4/183)	0.8% (1/122)

- (2) 本剤はヒト融合蛋白であり、点滴静脈内投与に伴って重篤な有害事象を引き起こすリスクは低いと考えられますが、重篤な過敏症及びアナフィラキシー様症状を起こす可能性があります。

国内臨床試験では、過敏症及びアナフィラキシー様症状の報告はありませんが、海外臨床試験において過敏症0.2% (4例/1955例) が報告されています。

重篤な過敏症又はアナフィラキシー様症状が発現した場合は、速やかに投与を中止し適切な処置を行う必要があることから注意喚起しました。

## 2. 重要な基本的注意

(3) 本剤を含む免疫系に影響を及ぼす薬剤において、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、下記の点に注意すること。

### 1) 感染症

①本剤を投与された患者に、敗血症や肺炎を含む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。感染症の再発を繰り返す患者、易感染性の状態にある患者、あるいは慢性、潜在性の感染又は局所感染が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すること。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すること。重篤な感染症が発現した場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。

②結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化の可能性が否定できないため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診、胸部レントゲン検査及び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。特に結核感染が疑われる患者には、複数の検査により、適切に感染の有無を確認し、結核の診療経験がある医師に相談すること。結核の既感染者及び検査により結核が疑われる患者には、本剤の開始前に適切な抗結核薬を投与すること。なお、患者に対し、結核の症状が疑われる場合（持続する咳、発熱等）は速やかに担当医に連絡するよう説明すること。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。

## 解 説

(3) 本剤が宿主の免疫系に影響を与える可能性があることから、感染症、悪性腫瘍及び予防接種には注意してください。

## 1) 感染症

①敗血症や肺炎を含む重篤な感染症により致命的な経過をたどることがあり、また、重篤な感染症の多くは、免疫抑制療法を併用している患者さまにおいて認められています。

なお、「感染症の患者又は感染症が疑われる患者」及び「易感染性の状態にある患者」は慎重投与としており、このような患者さまに対して本剤の使用を考慮する場合には、感染症の発現や増悪に十分注意し、重篤な感染症が発現した場合には投与を中止し適切な処置を行うことの必要性を注意喚起するため記載しました。

②海外臨床試験では、3年以内に活動性結核に罹患した患者さま及び皮膚反応検査を用いて潜伏結核の有無を調査し、感染が疑われるにもかかわらず適切な予防的化学療法を受けていない患者さまは試験に組み入れませんでした。このように結核に関する除外基準を設けており、試験期間中に結核が疑われた患者さまは、本剤投与群で1例 (<0.1%) でした。国内臨床試験においては、海外臨床試験と同様に、3年以内に治療を要する活動性結核に罹患した患者さまなど、結核のリスクのある患者さまを試験対象から除外しました。結核の報告はありません。

本剤の国内外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、結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化の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、胸部レントゲン検査及びツベルクリン反応検査（またはクオンティフェロン）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。特に結核感染が疑われる患者さまには、複数の検査により、適切に感染の有無を確認し、結核の診療経験がある医師に相談してください。

結核の既感染者及び検査により結核が疑われる患者さまには、本剤の投与開始前に適切な抗結核薬による化学療法による予防をご検討ください。なお、患者さまには、結核の症状（持続する咳、発熱等）がみられる場合は速やかに担当医に連絡するよう説明し、結核の活動性が確認された場合は本剤を投与しないでください。

③抗TNF製剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者さまにおいて、B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されています。本剤の臨床試験では、ウイルス肝炎スクリーニングで陽性が確認された患者さまは、試験対象から除外されており十分なデータが得られていません。本剤投与に先立って肝炎ウイルスの有無を確認し、B型肝炎ウイルスキャリアの患者さまに本剤を投与する場合は、肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再燃の徴候や症状の発現に注意してください。

## 2. 重要な基本的注意

### 2) 悪性腫瘍

臨床試験において、悪性腫瘍の発現が報告されている（「臨床成績」の項参照）。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。

### 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。

(4) 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したとの報告があるので十分注意すること。

(5) 本剤投与により既存の乾癬の悪化又は新規発現が惹起される可能性がある。既存の乾癬の悪化及び新規発現に注意し、必要に応じて適切な処置を行うこと。

## 解 説

- 2) 一般に、関節リウマチを含む慢性炎症性疾患のある患者さまに免疫抑制剤を長期間投与した場合、悪性腫瘍の発現の危険性が高まることが報告されており、悪性腫瘍の発現が本剤に起因するか明らかではありませんが、投与に際して注意喚起が必要であるため設定しました。

＜海外臨床試験における悪性腫瘍発現頻度＞（添付文書【臨床成績】引用）

海外における関節リウマチ患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、悪性腫瘍の発現率は、本剤を投与（中央値12ヵ月）した1,955例のうち27例（1.4%）で、プラセボを投与した989例のうち11例（1.1%）と同様でした。

二重盲検比較試験及びその後のオープン試験において、本剤を投与した4,149例（11,658人・年）における悪性腫瘍の発現率は、100人・年当たり1.41でした。このうち、黒色腫以外の皮膚癌が0.74、固形癌が0.57、及び悪性血液疾患が0.13でした。

主な固形癌は肺癌（0.15/100人・年）であり、主な悪性血液疾患はリンパ腫（0.07/100人・年）でした。二重盲検比較試験及びその後のオープン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から予測されるものと一致していました。

- 3) 本剤投与を行っている患者さまに対する、生ワクチンによる二次感染に関するデータ及びワクチンの効果に関するデータは得られていません。しかしながら、本剤は免疫系に影響を及ぼす薬剤であり、生ワクチンによる感染の可能性は否定できないこと、また、一般に免疫系に影響を及ぼす薬剤は予防接種の効果を低下させる可能性があることから本剤投与中及び投与中止後3ヵ月間は、生ワクチン接種を行わないでください。

- (4) 「慢性閉塞性肺疾患のある患者」を「慎重投与」の(5)に記載し、かつ「重要な基本的注意」にも記載し注意喚起しました。海外臨床試験において、慢性閉塞性肺疾患のある患者さまに本剤の投与を行ったところ、副作用の発現率が高い傾向が認められ、また、本剤投与群のみに、重篤な副作用が発現し、その内訳は慢性閉塞性肺疾患の増悪、気管支炎が各1例でした。被験者数が少ないため、明らかな結論を導くことはできませんが、当該副作用に対し十分注意してください。

「慎重投与」の項(5)参照

- (5) 国内臨床試験において既存の乾癬の悪化又は新規発現は報告されていませんが、海外臨床試験（1,955例）において、2例の乾癬が報告されています。国内外の臨床試験において、本剤の類薬で免疫系に影響を及ぼし乾癬の発現又は悪化が報告されています。既存の乾癬の悪化及び新規発現に注意し、適切な処置を行うことの必要性を注意喚起するため記載しました。

### 3. 副作用

#### 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<sup>注1)</sup> 76例（34.1%）、上気道の炎症24例（10.8%）、口内炎20例（9.0%）、発疹<sup>注2)</sup> 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。

（投与直後の有害事象）

海外の二重盲検比較試験のうち3試験（安全性評価対象1,650例）において、投与直後の有害事象（投与開始後1時間以内に発現した有害事象）は、プラセボ群に比べ本剤投与群の患者でより多く認められた（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%）であった。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、喘鳴であった。

## 解 説

**<国内臨床試験>**

国内臨床試験の集計結果に基づき、本剤を投与した223例において認められた主な副作用（5%以上）とその発現頻度を記載しました。

**<海外臨床試験>**

海外臨床試験の集計結果に基づき、本剤を投与した1955例において認められた主な副作用（3%以上）とその発現頻度を記載しました。また、海外第Ⅲ相試験において、投与開始後1時間以内に認められた急性の有害事象について発現頻度別に記載しました。

【副作用発現状況】

国内臨床試験（関節リウマチ）における副作用

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

副作用 器官別大分類 基本語	グレード				合計
	軽度	中等度	重度	非常に重度	
副作用発現例数（%）	76 (34.1)	100 (44.8)	9 (4.0)	1 (0.4)	186 (83.4)
血液及びリンパ系障害	0	2 (0.9)	1 (0.4)	0	3 (1.3)
貧血	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
赤芽球癆	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
鉄欠乏性貧血	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
心臓障害	6 (2.7)	0	0	0	6 (2.7)
徐脈	3 (1.3)	0	0	0	3 (1.3)
心房細動	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)
上室性期外収縮	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)
頻脈	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)
耳及び迷路障害	3 (1.3)	1 (0.4)	0	0	4 (1.8)
回転性めまい	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	2 (0.9)
耳鳴	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)
耳不快感	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)
内分泌障害	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
バセドウ病	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
眼障害	9 (4.0)	2 (0.9)	0	0	11 (4.9)
眼乾燥	4 (1.8)	0	0	0	4 (1.8)
結膜炎	3 (1.3)	0	0	0	3 (1.3)
眼瞼炎	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)
結膜出血	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)
角膜びらん	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)
後天性涙腺炎	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
眼痛	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
角膜炎	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)
強膜炎	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)

副作用 器官別大分類 基本語	グレード				合計
	軽度	中等度	重度	非常に重度	
胃腸障害	33 (14.8)	34 (15.2)	2 (0.9)	0	69 (30.9)
口内炎	10 (4.5)	10 (4.5)	0	0	20 (9.0)
腹痛	7 (3.1)	4 (1.8)	0	0	11 (4.9)
胃炎	6 (2.7)	3 (1.3)	0	0	9 (4.0)
嘔吐	5 (2.2)	3 (1.3)	0	0	8 (3.6)
便秘	5 (2.2)	2 (0.9)	0	0	7 (3.1)
齲歯	5 (2.2)	0	0	0	5 (2.2)
アフタ性口内炎	3 (1.3)	1 (0.4)	0	0	4 (1.8)
悪心	3 (1.3)	1 (0.4)	0	0	4 (1.8)
歯周炎	1 (0.4)	3 (1.3)	0	0	4 (1.8)
下痢	2 (0.9)	1 (0.4)	0	0	3 (1.3)
胃ポリープ	3 (1.3)	0	0	0	3 (1.3)
腹部不快感	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	2 (0.9)
口唇炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	2 (0.9)
腸炎	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	2 (0.9)
胃潰瘍	0	2 (0.9)	0	0	2 (0.9)
舌炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	2 (0.9)
歯周病	0	2 (0.9)	0	0	2 (0.9)
逆流性食道炎	0	2 (0.9)	0	0	2 (0.9)
痔瘻	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
結腸ポリープ	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)
胃腸出血	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
歯肉腫脹	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
歯肉炎	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
歯冠周囲炎	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
歯痛	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)
口唇びらん	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
全身障害及び投与局所様態	19 (8.5)	3 (1.3)	0	0	22 (9.9)
発熱	5 (2.2)	3 (1.3)	0	0	8 (3.6)
異常感	6 (2.7)	0	0	0	6 (2.7)
倦怠感	2 (0.9)	1 (0.4)	0	0	3 (1.3)
無力症	2 (0.9)	0	0	0	2 (0.9)
低体温	2 (0.9)	0	0	0	2 (0.9)
胸部不快感	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)
胸痛	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)
注射部位反応	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)
末梢性浮腫	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)
口渇	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)
肝胆道系障害	8 (3.6)	1 (0.4)	0	0	9 (4.0)
胆嚢ポリープ	3 (1.3)	0	0	0	3 (1.3)
胆石症	2 (0.9)	0	0	0	2 (0.9)
脂肪肝	2 (0.9)	0	0	0	2 (0.9)
胆管結石	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)
肝機能異常	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
免疫系障害	0	2 (0.9)	0	0	2 (0.9)
季節性アレルギー	0	2 (0.9)	0	0	2 (0.9)

副作用 器官別大分類 基本語	グレード				合計
	軽度	中等度	重度	非常に重度	
感染症及び寄生虫症	47 (21.1)	62 (27.8)	5 (2.2)	1 (0.4)	115 (51.6)
上気道感染	46 (20.6)	30 (13.5)	0	0	76 (34.1)
胃腸炎	4 (1.8)	7 (3.1)	0	0	11 (4.9)
膀胱炎	5 (2.2)	3 (1.3)	0	0	8 (3.6)
下気道感染	0	8 (3.6)	0	0	8 (3.6)
白癬感染	6 (2.7)	2 (0.9)	0	0	8 (3.6)
副鼻腔炎	0	5 (2.2)	1 (0.4)	0	6 (2.7)
毛包炎	2 (0.9)	2 (0.9)	0	0	4 (1.8)
蜂巣炎	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	3 (1.3)
帯状疱疹	0	3 (1.3)	0	0	3 (1.3)
中耳炎	2 (0.9)	1 (0.4)	0	0	3 (1.3)
感染性腸炎	0	3 (1.3)	0	0	3 (1.3)
口腔ヘルペス	1 (0.4)	2 (0.9)	0	0	3 (1.3)
麦粒腫	2 (0.9)	0	0	0	2 (0.9)
爪真菌症	2 (0.9)	0	0	0	2 (0.9)
歯感染	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	2 (0.9)
クリプトコッカス症	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
感染性皮膚炎	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
憩室炎	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
真菌感染	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
ヘルペスウイルス感染	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
インフルエンザ	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
限局性感染	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
骨髓炎	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
外耳炎	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
爪囲炎	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)
耳下腺炎	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)
肺炎	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)
膿皮症	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
敗血症	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
皮下組織膿瘍	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)
水痘	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)
創傷感染	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)
肛門膿瘍	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
感染性表皮嚢胞	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
細菌性関節炎	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
パルボウイルス感染	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
細菌性結膜炎	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
咽頭膿瘍	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)

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

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

MedDRA (Ver.12.0)

有害事象の程度

有害事象の程度を以下のように分類・定義した。

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

【副作用発現状況】

海外臨床試験における副作用

＜海外臨床試験＞

安全性評価対象例数	1,955例
副作用発現例数（発現率）	1,020例（52.2%）

表 アバタセプト群の発現割合がプラセボ群よりも0.2%以上高かった副作用

副作用 器官別大分類 基本語	発現例数（%）	
	アバタセプト群 (N = 1955)	プラセボ群 (N = 989)
副作用発現例数（%）合計	1020 (52.2)	456 (46.1)
感染症及び寄生虫症	454 (23.2)	193 (19.5)
上気道感染	93 (4.8)	39 (3.9)
鼻咽頭炎	63 (3.2)	19 (1.9)
気管支炎	43 (2.2)	16 (1.6)
尿路感染	42 (2.1)	13 (1.3)
単純ヘルペス	23 (1.2)	5 (0.5)
鼻炎	20 (1.0)	4 (0.4)
気道感染	8 (0.4)	0
下気道感染	7 (0.4)	1 (0.1)
菌感染	5 (0.3)	0
感染性皮膚潰瘍	4 (0.2)	0
爪真菌症	4 (0.2)	0
気管炎	4 (0.2)	0
神経系障害	307 (15.7)	129 (13.0)
頭痛	195 (10.0)	62 (6.3)
浮動性めまい	90 (4.6)	35 (3.5)
錯感覚	15 (0.8)	4 (0.4)
胃腸障害	294 (15.0)	126 (12.7)
悪心	118 (6.0)	50 (5.1)
下痢	72 (3.7)	33 (3.3)
消化不良	26 (1.3)	9 (0.9)
腹痛	24 (1.2)	9 (0.9)
口腔内潰瘍形成	18 (0.9)	4 (0.4)
アフタ性口内炎	17 (0.9)	3 (0.3)
胃炎	8 (0.4)	0
全身障害及び投与局所様態	217 (11.1)	111 (11.2)
疲労	69 (3.5)	32 (3.2)
無力症	31 (1.6)	13 (1.3)
インフルエンザ様疾患	9 (0.5)	1 (0.1)
皮膚及び皮下組織障害	171 (8.7)	70 (7.1)
発疹	42 (2.1)	16 (1.6)
脱毛症	17 (0.9)	3 (0.3)
皮膚乾燥	7 (0.4)	0
挫傷発生の増加傾向	6 (0.3)	1 (0.1)
アレルギー性皮膚炎	6 (0.3)	0
斑状皮疹	5 (0.3)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	125 (6.4)	48 (4.9)
咳嗽	48 (2.5)	10 (1.0)
臨床検査	104 (5.3)	38 (3.8)
血圧上昇	30 (1.5)	5 (0.5)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	14 (0.7)	5 (0.5)
血圧低下	12 (0.6)	3 (0.3)
体重増加	12 (0.6)	3 (0.3)
肝酵素上昇	8 (0.4)	2 (0.2)

副作用 器官別大分類 基本語	発現例数 (%)	
	アバタセプト群 (N = 1955)	プラセボ群 (N = 989)
血管障害	95 (4.9)	25 (2.5)
高血圧	41 (2.1)	11 (1.1)
潮紅	20 (1.0)	5 (0.5)
低血圧	15 (0.8)	3 (0.3)
ほてり	9 (0.5)	1 (0.1)
筋骨格系及び結合組織障害	85 (4.3)	49 (5.0)
四肢痛	15 (0.8)	2 (0.2)
関節痛	13 (0.7)	3 (0.3)
精神障害	48 (2.5)	17 (1.7)
うつ病	13 (0.7)	4 (0.4)
不安	9 (0.5)	1 (0.1)
血液及びリンパ系障害	43 (2.2)	23 (2.3)
白血球減少症	16 (0.8)	5 (0.5)
血小板減少症	4 (0.2)	0
眼障害	42 (2.1)	15 (1.5)
結膜炎	9 (0.5)	1 (0.1)
視力低下	4 (0.2)	0
心臓障害	32 (1.6)	8 (0.8)
動悸	14 (0.7)	3 (0.3)
頻脈	11 (0.6)	3 (0.3)
徐脈	4 (0.2)	0
生殖系及び乳房障害	28 (1.4)	8 (0.8)
無月経	5 (0.3)	0
耳及び迷路障害	26 (1.3)	9 (0.9)
回転性めまい	11 (0.6)	2 (0.2)
良性、悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む) 基底細胞癌	13 (0.7) 4 (0.2)	5 (0.5) 0

MedDRA (Ver. 8.0)



### 3. 副作用

#### (1) 重大な副作用

- 1) **重篤な感染症**：敗血症（0.4%）、肺炎（0.3%）、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、投与中止等の適切な処置を行うこと。

## 解 説

「重大な副作用」につきましては、国内・海外臨床試験成績に基づき、特に注意を要する副作用について設定しました。

## 1) 感染症

- ・国内臨床試験（223例）において、非常に重度な敗血症0.4%（1例/223例）、蜂巣炎1.3%（3例/223例）、内重度0.4%（1例/223例）、中等度の憩室炎0.4%（1例/223例）、軽度な肺炎0.4%（1例/223例）等でした。
- ・海外臨床試験（1,955例）において、肺炎0.3%（6例/1,955例）、蜂巣炎0.2%（4例/1,955例）、敗血症及び局所感染各々0.2%（3例/1,955例）、尿路感染、気管支炎、憩室炎及び急性腎盂腎炎は、各々0.1%（2例/1,955例）でした。患者さまの状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行ってください。

「警告」の項 1、「慎重投与」の項 1、「重要な基本的注意」の項（3）1）参照

症例概要

患者		1日投与量 投与期間	副作用												
性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置												
女 60代	関節リウマチ (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)	500mg 10日間	<p><b>副作用名：敗血症、脳炎、脳梗塞、咽頭膿瘍</b></p> <p>既往歴：中耳炎、間質性肺疾患、口腔カンジダ症、胸膜炎 医薬品副作用歴：なし</p> <p>投与開始約1年8ヵ月前 関節リウマチと診断。 投与開始日 本剤500mg投与開始。 投与開始226日目 本剤500mg投与（10回目）、異常なし。 (最終投与日)</p> <p>最終投与22日後 敗血症、脳炎、脳梗塞、咽頭膿瘍発現 (発現日)</p> <p>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/<math>\mu</math>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にてメロベネム水和物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。</p> <p>最終投与25日後 FDP109.8<math>\mu</math>g/mL、PT-INR1.26、フィブリノーゲン558mg/dL、AT-III 48%、血小板数50,000/<math>\mu</math>L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、乾燥濃縮ヒトアンチトロンビンIII 1500単位/日にて加療開始。</p> <p>最終投与27日後 胸部X線にて肺うっ血及び胸水貯留認め。頸部造影CTにて上顎洞、篩骨洞、蝶形骨洞に体液貯液あり、副鼻腔炎、咽頭、後頭背側に腫脹、左頸部リンパ節の腫脹および膿瘍あり。</p> <p>最終投与28日後 メロベネム水和物2g/日からセフォタキシムナトリウム3g/日に変更（8日間）。 最終投与29日後 入院時より舌根沈下様呼吸であったが、経皮酸素モニターの低下、血液ガス検査にてPaCO<sub>2</sub> 88.9mmHg、PaO<sub>2</sub> 92.6mmHg（CO<sub>2</sub>ナルコーシス）のため、経口挿管後、呼吸器装着。JCS II-10~III-300。</p> <p>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&lt;髄液336。髄膜炎と診断。</p> <p>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。プレドニゾロン内服へ変更。</p> <p>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後膿瘍を認め、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。</p> <p>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。</p> <p>最終投与55-97日後 経口にて食事開始。四肢のしびれ感あり。心エコーにてEF30%程度。心嚢液は少量。頸髄（造影）MRI施行、頸椎前面にみられる膿瘍は前回とほぼ同様、著変なし。抗生剤内服へ変更（セフォチアムヘキセチル塩酸塩600mg/日（16日間））。脊椎CT：C1、C2内部に不整な骨破壊あり。骨髄炎による変化として説明可能。椎体炎疑いに対し、抗生剤セフメタゾールナトリウムへ変更し点滴投与開始。発熱は37℃前半までで経過。</p> <p>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。</p> <p>最終投与223日後 脳梗塞疑いは症状消失、敗血症およ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。</p> <p>最終投与316日後 MRI所見にて膿瘍及び膿瘍に伴う椎体炎は消失には至っていないが、抗生剤終了後も悪化は認められず、軽快と判断。</p>												
臨床検査値			最終投与日	最終投与											
				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			
体温（℃）		36.9	36.7	36.8	36.3	37.9	37.8	38.1	-	-	-				
白血球数（ $\times 10^3/\mu$ 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（ $\times 10^4/\mu$ L）		27	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	-				
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、プレドニゾロン、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															

症例概要

患者		1日投与量 投与期間	副作用								
性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置								
男 60代	関節リウマチ (高血圧、胃 炎)	10mg/kg 7日間 500mg 9日間	<p><b>副作用名：蜂巣炎</b>            既往歴：白内障            医薬品副作用歴：皮疹（金チオリンゴ酸ナトリウム）            投与開始約12年前 関節リウマチと診断。            投与開始日 本剤10mg/kg投与開始。            投与229日目 本剤500mg投与開始。            投与393日目 本剤500mg投与（10mg/kg 7回及び500mg 8回投与）、異常なし。            投与421日目 蜂巣炎発現。            (発現日) 右下腿の腫れに気づく。虫刺されと思い、市販薬（ジフェンヒドラミン）にて自宅            で処置。            発現5日目 腫れが悪化し、他院の皮膚科に受診。CRP13.6mg/dL、白血球19,000/<math>\mu</math>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            ゴリンナトリウム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/<math>\mu</math>L及びCRP21mg/dLと高値。静脈血を採取し培養提出。処置としてセ            フォチアム塩酸塩1~2g/日を点滴静脈内投与（7日間）。            発現7日目 本剤投与予定日であるが、投与中断。            (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 イミベネム水和物/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 2回目の本剤投与を中断。            (投与中断)            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 本剤投与可能な状態まで回復傾向にあるため、本剤500mg投与再開。以後本剤            を継続。            再投与78日目 創部問題なし。回復と判断。</p>								
臨床検査値			発現28日前 (投与393日目)	発現 5日目	発現 6日目	発現 7日目	発現 12日目	発現 15日目	発現 20日目	発現 48日目	発現 63日目
体温 (℃)			36.3	-	38.6	38.1	37.0	37.1	36.8	36.7	36.1
白血球数 ( $\times 10^3/\mu$ 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
併用薬：メトトレキサート、ケトプロフェン、メロキシカム、プレドニゾロン、ファモチジン、アムロジピンベシル酸塩、 グリチルリチン酸一アンモニウム・グリシン・L-システイン塩酸塩水和物、ゾルピデム酒石酸塩、ヘパリン											

### 3. 副作用

(1) **重大な副作用**

- 2) **重篤な過敏症**（頻度不明）：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、適切な処置を行うこと。

- 3) **間質性肺炎**（1%未満）：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うこと。なお、間質性肺炎の既往歴のある患者には、定期的な問診を行うなど、注意すること。

## 解 説

## 2) 重篤な過敏症

- ・国内臨床試験において、重篤なショック、アナフィラキシー様症状等の報告はありませんでした。
- ・海外臨床試験（1,955例）において、過敏症は、0.2%（4例/1,955例）でした。  
本剤投与に際しては、アナフィラキシーショックが発現した場合に備えて、速やかに対処できるよう緊急処置を準備の上、投与を開始してください。また、投与の際は、開始時は緩徐に点滴静注を行い、アナフィラキシーショック、アナフィラキシー様症状の徴候が見られていないか十分に観察を行ってください。

## 3) 間質性肺炎

- ・国内臨床試験（223例）において、中等度の間質性肺炎0.4%（1例/223例）が報告されました。
- ・海外臨床試験（1,955例）において、間質性肺炎の報告はありません。  
間質性肺炎があらわれることがあるので、本剤投与中は、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部レントゲン検査、胸部CT検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともに、適切な処置を行ってください。なお、間質性肺炎の既往歴のある患者さまに本剤を投与した場合、間質性肺炎が増悪又は再発するおそれがあるので、定期的な問診を行うなど、注意してください。

症例概要

患者		1日投与量 投与期間	副作用
性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置
男 60代	関節リウマチ (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)	500mg 1日間	<p><b>副作用名：間質性肺炎</b>            既往歴：間質性肺炎*、網膜剥離、痔核、肝障害、虫垂炎、味覚異常            医薬品副作用歴：肝障害（メトトレキサート）、胃腸障害（タクロリムス水和物）、皮疹（サラゾスルファピリジン、タクロリムス水和物）            関節リウマチに対する主な前治療歴：            インフリキシマブ（本剤投与約3年半前から約1ヵ月間で中止）            メトトレキサート（本剤投与約3年前から1ヵ月投与するも肝障害発現で中止）            タクロリムス水和物（本剤投与約1年半前から2ヵ月前まで投与）            その他：喫煙歴あり（約7年前まで35年間喫煙、15本/日）</p> <p>投与約7年前 胸痛で受診し、器質性肺炎*及び関節リウマチと診断。 器質性肺炎は、ステロイドパルス療法により約3ヵ月後に軽快。網状影残存あるも器質化の再燃は認めず、軽快と判断し、外来にて器質性肺炎のフォロー開始。</p> <p>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。</p> <p>投与2日前 本剤投与のため入院。胸部X線撮影により、右上葉に浸潤影のみで、陰影の増悪を示唆する所見なし。</p> <p>投与開始日 (最終投与日) 本剤500mg投与開始。</p> <p>最終投与2日後 (発現日) 間質性肺炎増悪発現。 痰（白色）の訴えあり、処置としてネブライザーにてブロムヘキシソール塩酸塩4mg、1日3回の吸入を実施（3日間）。</p> <p>最終投与6日後 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）。</p> <p>最終投与12日後 咳症状継続。エブラジノン塩酸塩投与 20mg、3錠/日（69日間）。 患者聞き取りにて、約3ヵ月前より時々咳嗽を認めていた旨を確認。</p> <p>最終投与13日後 胸部CTで、投与49日前の所見と比較して間質影の増悪を確認。 胸部CT所見：両側肺の背側胸膜直下にすりガラス状の濃度上昇域が出現しているが、前回より拡大。 呼吸機能検査実施。%VC：69%、FEV1.0%-G：77%。</p> <p>最終投与14日後 間質性肺炎の悪化を疑い、本剤2回目投与を延期。 増悪した間質影を精査する目的にて入院期間延長。</p> <p>最終投与16日後 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。</p> <p>最終投与20日後 患者からの申し出により本剤投与中止。</p> <p>最終投与32日後 間質性肺炎マーカー検査実施。KL-6：166U/mL、SP-D：25.2ng/mL</p> <p>最終投与44日後 胸部CTで、軽快傾向確認。 胸部CT所見：投与14日目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。</p> <p>最終投与55日後 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）。</p> <p>最終投与70日後 胸部X線にて特に問題を認めない旨を確認。</p> <p>最終投与81日後 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。</p> <p>最終投与82日後 退院。間質性肺炎増悪の症状消失にて回復とする。</p>
併用薬：イソニアジド、ピリドキサルリン酸エステル水和物、シルニジピン、エカベトナトリウム、アルファカルシドール、L-アスパラギン酸カルシウム水和物、ビフィズス菌、モサプリドクエン酸塩水和物、トリメブチンマレイン酸塩、カルテオロール塩酸塩、ラタノプロスト、ファモチジン			

\*医師コメントには投与約7年前に間質性肺炎と記載されている。



3. 副作用

(2) その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。(発現頻度は海外臨床試験又は国内臨床試験の結果により算出した。但し、海外及び国内で発現した副作用については、高い方の頻度に基づく。)

種類\頻度	5%以上	5%未満
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、赤芽球癆、好中球減少、好酸球増加、貧血、鉄欠乏性貧血
精神・神経系	頭痛	浮動性めまい、錯感覚、うつ病、不安、味覚異常、片頭痛、不眠症、脳梗塞、脳炎、末梢性ニューロパチー
眼		結膜炎、視力低下、眼乾燥、麦粒腫、眼瞼炎、結膜出血、眼痛、角膜炎、細菌性結膜炎
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	徐脈、潮紅、動悸、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、肺炎、鼻漏、気管支痙攣、咽頭絞扼感、口腔咽頭痛、咽頭膿瘍、高炭酸ガス血症、鼻閉、アレルギー性鼻炎
消化器	悪心、口内炎	下痢、胃炎、腹痛、消化不良、便秘、嘔吐、胃腸炎、憩室炎、アフタ性口内炎、歯感染、齲歯、歯周炎、歯周病、口腔内潰瘍形成、舌炎、胃潰瘍、口唇炎、胃ポリープ、腹部不快感、腸炎、逆流性食道炎、感染性腸炎、胃腸出血、歯肉炎、歯痛
皮膚	発疹（湿疹、痒疹、紅斑を含む）	爪真菌症、感染性皮膚潰瘍、皮膚乾燥、挫傷発生の増加傾向、脱毛症、白癬感染、爪囲炎、蜂巣炎、ざ瘡、皮膚腫脹、蕁麻疹、乾癬、毛包炎、膿皮症、皮下組織膿瘍、発汗障害、白血球破碎性血管炎、爪の障害
筋・骨格系		関節痛、四肢痛、筋痙攣、骨髄炎、細菌性関節炎、背部痛
生殖器		無月経
泌尿器	尿中白血球陽性	膀胱炎、膿尿、頻尿、尿中赤血球陽性、血尿、尿中血陽性、BUN増加、尿中ブドウ糖陽性、腎盂腎炎、血中クレアチニン増加、尿中蛋白陽性、排尿困難
代謝		高脂血症、血中カリウム減少、血中ブドウ糖増加、血中コレステロール増加、高コレステロール血症、糖尿病、血中カリウム増加
肝臓	ALT（GPT）増加	AST（GOT）増加、 $\gamma$ -GTP増加、脂肪肝、胆石症、胆嚢ポリープ、血中アルカリホスファターゼ増加、血中ビリルビン増加
投与部位		注射部位反応
抵抗機構		インフルエンザ様疾患、単純ヘルペス、ヘルペスウイルス感染、創傷感染、パルボウイルス感染、帯状疱疹、口腔ヘルペス、真菌感染、インフルエンザ、水痘
その他		無力症、疲労、体重増加、異常感、胸痛、倦怠感、発熱、体重減少、総蛋白減少、低体温、季節性アレルギー、胸部不快感、末梢性浮腫、食欲不振

## 解 説

国内臨床試験の223例において、海外においても報告されている副作用、国内でのみ報告された副作用のうち発現例数が2例以上の副作用、さらに重症度を考慮し1例でも「重度 (Grade 3)」あるいは「非常に重度 (Grade 4)」として報告された副作用を記載しました。また、海外臨床試験の1,955例において、CCDS\*に基づき本剤投与群における発現率がプラセボ投与群と比べて0.2%以上高い副作用、さらに欧州添付文書に基づき医学的に重要と考えられる副作用を表に記載しました。

頻度に関しては、国内及び海外の両方で報告されている副作用については、高いほうの頻度に基づき記載しました。

\*CCDS (Company Core Data Sheet : 企業中核データシート)

#### 4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与し、適宜減量も考慮すること。

#### 5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験（ラット及びウサギ）において本剤の胎盤通過性が認められている。また、動物実験では最高投与量（マウスで300mg/kg、ラット及びウサギで200mg/kg）まで催奇形性は認められなかったが、投与量200mg/kg（ヒトに10mg/kg投与した場合の全身曝露量（AUC）の11倍のAUC）でラット雌出生児に自己免疫様の所見が認められている。]
- (2) 授乳中の婦人には、授乳を中止させること。[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験（ラット）で本剤の乳汁移行が認められている。]

#### 6. 小児等への投与

小児等に対する安全性及び有効性は確立していない（国内での使用経験がない）。

## 解 説

海外臨床試験において、65歳以上の患者さま323例（75歳以上の患者さま53例を含む）に本剤投与を行い、重篤な感染症及び悪性腫瘍の発現頻度が65歳未満の患者さまに比べ、65歳以上の高齢者で高く、これらの事象の発現頻度は、プラセボ群においても65歳以上の患者さまで高いことから、高齢者は一般的に感染症及び悪性腫瘍の発現しやすい傾向にあると判断されました。上記以外の重篤な副作用の発現状況においても、高齢者で発現頻度が高く具体的な注意喚起が必要と考えられる事象は認められませんでした。一般的に高齢者では生理機能が低下しているため、患者さまの状態を十分に観察しながら慎重に投与し、必要に応じて減量を考慮してください。

## 解 説

- (1) 動物を用いた毒性試験において、マウスでは1日1回の投与で投与量300mg/kgまで、ラットでは1日1回の投与で投与量200mg/kg（ヒトに10mg/kg投与した場合のAUCの30倍に相当するAUC）まで、またウサギでは3日に1回の投与で投与量200mg/kg（ヒトに10mg/kg投与した場合のAUCの29倍に相当するAUC）まで、本剤による催奇形性は認められませんでした。妊娠初期から授乳期まで約3日に1回投与したラットでは、投与量45mg/kg（ヒトに10mg/kg投与した場合のAUCの3倍に相当するAUC）まで出生児に対する悪影響はみられませんでした。投与量200mg/kg（ヒトに10mg/kg投与した場合のAUCの11倍に相当するAUC）では、雌出生児でT細胞依存性抗体応答亢進及び甲状腺炎等の免疫機能の変化が認められました。なお、甲状腺炎は雌雄各10例中雌1例でのみ認められました。これらの所見が子宮内で本剤に曝露されたヒト胎児での自己免疫疾患の発現リスクを示唆するか否かは不明です。本剤は動物（ラット及びウサギ）を用いた試験で胎盤通過が確認されています。動物を用いた生殖発生毒性試験成績から必ずしもヒトでの反応を予測できるとは限りませんが、本剤の妊娠中の婦人に対する安全性は確立していないため設定しました。

- (2) 動物（ラット）を用いた毒性試験において、本剤は乳汁中に移行することが報告されています。

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設定しました。

## 解 説

本邦における小児に対する安全性及び有効性は確立していないため設定しました。なお、米国及び欧州等において2008年に若年性特発性関節炎（JIA）に対しての適応が承認されています。

## 7. 臨床検査結果に及ぼす影響

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

## 8. 適用上の注意

(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。

- 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）。
- 内容物を泡立てないように注意し、バイアルを緩やかに渦をまくように回転させて完全に溶解する。決して激しく振らず、長時間振り混ぜないこと。
- 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。
  - 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、各バイアルの溶解液を点滴バッグ又はボトルに緩徐に注入し、緩やかに混和する。
- 2) 希釈液に微粒子や変色がないか目視で確認すること。微粒子又は変色が認められた場合は希釈液を使用しないこと。
- 3) 希釈後は速やかに使用すること（なお、希釈後やむをえず保存する場合は、2～25℃で保存し、24時間以内に使用すること）。

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

## 解 説

本剤は添加剤としてマルトースを含有しており、本剤投与日にグルコース脱水素酵素（GDH）法を用いた血糖測定法で測定する際、本剤成分中のマルトースが測定結果に影響を与え、実際の血糖値よりも高値を示す場合があります。よって、本剤の投与を行っている患者さまの血糖値の測定には、マルトースの影響を受けない血糖測定法を用いる必要があるため注意喚起を記載しました。

## 解 説

<用法・用量に関連する使用上の注意>の項参照

本剤をシリコン油が塗布されたシリンジを用いて調製した場合、本剤成分のアバタセプトとシリコン油との相互作用により蛋白凝集が起こり、浮遊物が生じることがあるため、本剤の調製時における注意事項を記載しました。

## 9. その他の注意

- (1) 本剤の臨床試験は、国内では12.0ヵ月（長期試験の投与期間1.0～12.2ヵ月の中央値）まで、海外では42.9ヵ月（長期試験の投与期間1.9～71.9ヵ月の中央値）までの期間で実施されており、これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。
- (2) 本剤単剤投与での使用経験は限られている。
- (3) 本剤投与後、本剤に対する抗体が産生されることがある。海外臨床試験において投与期間として最長8年間、本剤による治療を行った関節リウマチ患者3,985例について本剤に対する抗体の発現を評価したところ、投与期間中の抗体陽性率は3,877例中187例（4.8%）、投与中断又は中止した患者における最終投与後43日以降の抗体陽性率は1,888例中103例（5.5%）であった。また、評価が可能であった48例中22例に中和抗体活性が認められている。国内臨床試験では、投与期間中の抗体陽性率が231例中7例（3.0%）、投与中断（最長約3年）又は中止例を含めた全体の陽性率が231例中33例（14.3%）であり、評価が可能であった25例中8例に中和抗体活性が認められている。なお、抗体の発現と効果又は有害事象との関連は明らかではない。
- (4) マウスのがん原性試験（投与量20、65及び200mg/kgで週1回、雄：84週間・雌：88週間、皮下投与）において、リンパ腫及び雌マウスの乳腺腫瘍の発生率上昇が報告されている。これら腫瘍の発生には、マウス白血病ウイルス及びマウス乳癌ウイルスと本剤の免疫抑制作用との関連が示唆されている。
- (5) 海外において、JCウイルスの発現は確認されていないものの本剤投与中に進行性多巣性白質脳症（PML）を再発した症例が市販後に報告されている。
- (6) 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。

## 解 説

- (1) 本剤の臨床試験における安全性評価の確認状況について記載しました。
- (2) 本剤単剤投与での使用経験は限られているため設定しました。
- (3) 本剤の臨床試験成績に基づき記載しました。
- (4) 本剤の非臨床試験成績に基づき記載しました。
- (5) 本剤の海外における市販後の自発報告において、JCウイルスの発現は確認されていないものの本剤投与中にPMLを再発した1症例が報告されたため記載しました。
- (6) 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。本剤の国内臨床試験において、カルシニューリン阻害薬（タクロリムス及びシクロスポリン）の併用を禁止しており、併用に関して十分なデータは得られておらず、安全性は確立していないため設定しました。本邦で関節リウマチに対する適応があるタクロリムスをカルシニューリン阻害薬の例として示しました。

T細胞選択的共刺激調節剤 薬価基準収載

# オレンシア® 点滴静注用250mg

生物由来製品 劇薬 処方せん医薬品 注意—医師等の処方せんにより使用すること

一般名：アバタセプト(遺伝子組換え) ORENCIA®

承認番号	22200AMX00863000
薬価収載	2010年 9月
販売開始	2010年 9月
国際誕生	2005年 12月

## 【警告】

- 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まわると判断される場合のみ投与すること。また、本剤の投与において、重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び医師のもとで投与し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、担当医に連絡するよう患者に注意を与えること。
- 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勧奨すること。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。

## 【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 重篤な感染症の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕

## 組成・性状

### 1. 組成

本製品は、オレンシア点滴静注用 250mg のバイアル及び調製専用シリンジからなる。

オレンシア 点滴静注用 250 mg	成分		1 バイアル中の分量
	有効成分	アバタセプト(遺伝子組換え)	
添加剤		マルトース水和物	500mg
		リン酸二水素ナトリウム水和物	17.2mg
その他、等張化剤及び pH 調節剤を含有する。			
調製専用シリンジ：1 個			

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。培養工程で遺伝子組換えヒトインスリンを使用しており、また、遺伝子組換えヒトインスリンの精製工程において、ブタすい臓由来トリプシンを使用している。

### 2. 製剤の性状

外観	白色～微黄白色の塊又は粉末 (凍結乾燥製剤)
pH	7.2～7.8 [25mg/mL 日局注射用水]
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約 0.8 [25mg/mL 日局注射用水]

## 効能又は効果

関節リウマチ(既存治療で効果不十分な場合に限り)

### <効能・効果に関連する使用上の注意>

- 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。
- 本剤と抗TNF製剤の併用は行わないこと〔「重要な基本的注意」の項参照〕。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。

## 用法及び用量

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

### <用法・用量に関連する使用上の注意>

- 調製方法
  - 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。
  - 本剤に添付されたシリコーン油を塗布していない専用のディスポーザブルシリンジ及び18～21Gの注射針を用いて、本剤1バイアル当たり10mLの日局注射用水(日局生理食塩液も使用可)で溶解し、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。〕
- 投与方法
  - 本剤の希釈液の全量を30分かけて点滴静注する。
  - 本剤は、無菌・バイロゲ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。
  - 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。

## 使用上の注意

### 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 感染症の患者又は感染症が疑われる患者〔「重要な基本的注意」の項参照〕
- 結核の既感染者(特に結核の既往歴のある患者及び胸部レントゲン上結核治療所見のある患者)〔結核を活動化させる可能性が否定できないので、胸部レントゲン検査等を定期的に行うなど、結核症状の発現に十分注意すること。〕〔「重要な基本的注意」の項参照〕
- 易感性的状態にある患者〔感染症を誘発するおそれがある。〕
- 間質性肺炎の既往歴のある患者〔間質性肺炎が増悪又は再発することがある。〕〔「重大な副作用」の項参照〕
- 慢性閉塞性肺疾患のある患者〔「重要な基本的注意」の項参照〕
- 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

### 2. 重要な基本的注意

- 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、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。
- 本剤に関連した過敏症又はアナフィラキシー様症状が報告されている。重篤な過敏症又はアナフィラキシー様症状が発現した場合は、速やかに投与を中止し適切な処置を行うこと。
- 本剤を含む免疫系に影響を及ぼす薬剤において、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、下記の点に注意すること。

#### 1) 感染症

- 本剤を投与された患者に、敗血症や肺炎を含む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。感染症の再発を繰り返す患者、易感性的状態にある患者、あるいは慢性、潜在的な感染又は局所感染が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すること。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すること。重篤な感染症が発現した場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。
- 結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化の可能性が否定できないため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診、胸部レントゲン検査及び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。特に結核感染が疑われる患者には、複数の検査により、適切に感染の有無を確認し、結核の診療経験がある医師に相談すること。結核の既感染者及び検査により結核が疑われる患者には、本剤の開始前に適切な抗結核薬を投与すること。なお、患者に対し、結核の症状が疑われる場合(持続する咳、発熱等)は速やかに担当医に連絡するよう説明すること。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。
- 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。

#### 2) 悪性腫瘍

臨床試験において、悪性腫瘍の発現が報告されている〔「臨床成績」の項参照〕。本剤に起因するが明らかではないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。

#### 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。
- 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現れたとの報告があるので十分注意すること。
  - 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。

### 3. 副作用

#### 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<sup>※1)</sup> 76 例(34.1%)、上気道の炎症 24 例(10.8%)、口内炎 20 例(9.0%)、発疹<sup>※2)</sup> 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。(投与直後の有害事象)

海外の二重盲検比較試験のうち 3 試験(安全性評価対象 1,650 例)において、投与直後の有害事象(投与開始後 1 時間以内に発現した有害事象)は、プラセボ群に比べ本剤投与群の患者でより多く認められた(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%)であった。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、喘鳴であった。

**(1) 重大な副作用**

- 1) **重篤な感染症**：敗血症(0.4%)、肺炎(0.3%)、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、投与中止等の適切な処置を行うこと。
- 2) **重篤な過敏症**(頻度不明)：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、適切な処置を行うこと。
- 3) **間質性肺炎**(1%未満)：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うこと。なお、間質性肺炎の既往歴のある患者には、定期的に問診を行うなど、注意すること。

**(2) その他の副作用**

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。(発現頻度は海外臨床試験又は国内臨床試験の結果により算出した。但し、海外及び国内で発現した副作用については、高い方の頻度に基づく。)

種類・頻度	5%以上	5%未満
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、赤芽球瘻、好中球減少、好酸球増加、貧血、鉄欠乏性貧血
精神・神経系	頭痛	浮動性めまい、錯感覚、うつ病、不安、味覚異常、片頭痛、不眠症、脳梗塞、脳炎、末梢性ニューロパチー
眼		結膜炎、視力低下、眼乾燥、麦粒腫、眼瞼炎、結膜出血、眼痛、角膜炎、細菌性結膜炎
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	徐脈、潮紅、動悸、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、肺炎、鼻淵、気管支痙攣、咽頭絞扼感、口腔咽頭痛、咽頭腫瘍、高炭酸ガス血症、鼻閉、アレルギー性鼻炎
消化器	悪心、口内炎	下痢、胃炎、腹痛、消化不良、便秘、嘔吐、胃腸炎、憩室炎、アプタ性口内炎、歯感染、齦歯、歯周炎、歯周病、口腔内潰瘍形成、舌炎、胃潰瘍、口唇炎、胃ボロブ、腹部不快感、腸炎、逆流性食道炎、感染性腸炎、胃腸出血、歯肉炎、歯痛
皮膚	発疹(湿疹、痒疹、紅斑を含む)	爪真菌症、感染性皮膚潰瘍、皮膚乾燥、挫傷発生の増加傾向、脱毛症、白癜瘡、爪囲炎、蜂巣炎、ざ瘡、皮膚腫瘍、蕁麻疹、乾癬、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
筋・骨格系		関節痛、四肢痛、筋痙攣、骨髄炎、細菌性関節炎、背部痛
生殖器		無月経
泌尿器	尿中白血球陽性	膀胱炎、膿尿、頻尿、尿中赤白血球陽性、血尿、尿中血陽性、BUN増加、尿中ブドウ糖陽性、腎盂腎炎、血中クレアチニン増加、尿中蛋白陽性、排尿困難
代謝		高脂血症、血中カリウム減少、血中ブドウ糖増加、血中コレステロール増加、高コレステロール血症、糖尿病、血中カリウム増加
肝臓	ALT (GPT) 増加	AST (GOT) 増加、γ-GTP 増加、脂肪肝、胆石症、胆嚢ポリープ、血中アルカリホスファターゼ増加、血中ビリルビン増加
投与部位		注射部位反応
抵抗機構		インフルエンザ様疾患、単純ヘルペス、ヘルペスウイルス感染、創傷感染、パルボウイルス感染、帯状疱疹、口腔ヘルペス、真菌感染、インフルエンザ、水痘
その他		無力症、疲労、体重増加、異常感、胸痛、倦怠感、発熱、体重減少、総蛋白減少、低体温、季節性アレルギー、胸部不快感、末梢性浮腫、食欲不振

**4. 高齢者への投与**

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与し、適宜減量も考慮すること。

**5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与**

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験(ラット及びウサギ)において本剤の胎盤通過性が認められている。また、動物実験では最高投与量(マウスで300mg/kg、ラット及びウサギで200mg/kg)まで催奇形性は認められなかったが、投与量200mg/kg(ヒトに10mg/kg投与した場合の全身曝露量(AUC)の11倍のAUC)でラット離出生児に自己免疫様の所見が認められている。]
- (2) 授乳中の婦人には、授乳を中止させること。[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験(ラット)で本剤の乳汁移行が認められている。]

**6. 小児等への投与**

小児等に対する安全性及び有効性は確立していない(国内での使用経験がない)。

**7. 臨床検査結果に及ぼす影響**

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

**8. 適用上の注意**

- (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。
    - 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)。
    - 内容物を泡立てないように注意し、バイアルを緩やかに渦をまくように回転させて完全に溶解する。決して激しく振らず、長時間振り混ぜないこと。
    - 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。
    - 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、各バイアルの溶解液を点滴バッグ又はボトルに緩徐に注入し、緩やかに混和する。
  - 2) 希釈液に微粒子や変色がないか目視で確認すること。微粒子又は変色が認められた場合は希釈液を使用しないこと。
  - 3) 希釈後は速やかに使用すること(なお、希釈後やむをえず保存する場合は、2～25℃で保存し、24時間以内に使用すること)。
- (3) **調製時**：本剤をシリコーン油が塗布されたシリンジを用いて調製しないこと。[本剤の溶液中に浮遊物が生じることがある。]シリコーン油が塗布されたシリンジを用いて調製した溶液は廃棄すること。

**9. その他の注意**

- (1) 本剤の臨床試験は、国内では12.0ヵ月(長期試験の投与期間1.0～12.2ヵ月の中央値)まで、海外では42.9ヵ月(長期試験の投与期間1.9～71.9ヵ月の中央値)までの期間で実施されており、これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。
- (2) 本剤単剤投与での使用経験は限られている。
- (3) 本剤投与後、本剤に対する抗体が産生されることがある。海外臨床試験において投与期間として最長8年間、本剤による治療を行った関節リウマチ患者3,985例について本剤に対する抗体の発現を評価したところ、投与期間中の抗体陽性率は3,877例中187例(4.8%)、投与中断又は中止した患者における最終投与後43日以降の抗体陽性率は1,888例中103例(5.5%)であった。また、評価が可能であった48例中22例に中和抗体活性が認められている。国内臨床試験では、投与期間中の抗体陽性率が231例中7例(3.0%)、投与中断(最長約3年)又は中止例を含めた全体の陽性率が231例中33例(14.3%)であり、評価が可能であった25例中8例に中和抗体活性が認められている。なお、抗体の発現と効果又は有害事象との関連は明らかではない。
- (4) マウスのがん原性試験(投与量20.65及び200mg/kgで週1回、雄:84週間・雌:88週間、皮下投与)において、リンパ腫及び雌マウスの乳腺腫瘍の発生率上昇が報告されている。これら腫瘍の発生には、マウス白血病ウイルス及びマウス乳癌ウイルスと本剤の免疫抑制作用との関連が示唆されている。
- (5) 海外において、JCウイルスの発現は確認されていないものの本剤投与中に進行性多巣性白質脳症(PML)を再発した症例が市販後に報告されている。
- (6) 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。

承認条件	1) 製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。	包装	オレンシア点滴静注用 250mg : 1バイアル 調製専用シリンジ : 1個
	2) 大規模な製造販売後調査を実施し、本剤の安全性について十分に検討するとともに、長期投与時の安全性、感染症等の発現について検討すること。		
	3) 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、適切な対照群を有した二重盲検比較臨床試験を製造販売後に実施すること。	取扱い上の注意	貯法：遮光して2～8℃で保存 使用期限：3年(使用期限の年月は外箱に記載されています。)

上記のD.I.は2010年9月作成の製品添付文書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、添付文書をご参照ください。警告・禁忌を含む使用上の注意等の改訂にご留意ください。

ブリistol・マイヤーズ株式会社

第3版 2011年3月  
OR/11-03/0091/13-02