オレンシア点滴静注用 250 mg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社にあります。当該製品の適正使用の目的以外の営利目的に本資料を利用することは出来ません。

ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社

1. 起源又は発見の経緯

アバタセプトはヒト Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4（以下、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蛋白である。チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞により産生され、358 個のアミノ酸残基からなるサブユニット 2 分子によって構成される糖蛋白（分子量：約 92,000）である。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。

米国 Bristol-Myers Squibb 社は、アバタセプトの臨床開発を 1995 年に開始した。関節リウマチ（以下、RA）をはじめとする自己免疫疾患を治療対象に臨床開発を進め、点滴静注用製剤（以下、本剤）として、RA に対して 2005 年 12 月に米国で最初に承認された。本邦では、2010 年 7 月に「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・効果として承認されている。

2. JIA の病態と疫学、治療の現状

若年性特発性関節炎（以下、JIA）は「16 歳未満で発症し、少なくとも 6 週間以上持続する原因不明の関節炎。他の病因によるものは除外する。」と国際リウマチ学会（以下、ILAR）により定義されている[1]。臨床像に基づき、全身型、少関節炎（持続型、進展型）、リウマトイド因子（以下、RF）陰性多関節炎、RF 陽性多関節炎、乾癬性関節炎、付着部炎関連関節炎及び未分類関節炎の 7 つの病型に分類される。

本剤の作用機序を踏まえ、本申請で評価資料とした臨床試験では、JIA の 7 つの病型のうち 4 つ［全身型（ただし、全身症状を伴う場合は除く）、少関節炎（進展型）、RF 陰性多関節炎及び RF 陽性多関節炎］に該当する患者を対象としている。関節炎症状を主とするこれらの JIA は、適切に治療されない場合、経過によっては関節の破壊・変形などの重篤な関節障害を残す危険性があり、発育途上にある小児に発症するため、成長への影響も深刻である。

本邦における JIA の有病率は、小児人口 10 万人あたり 10～15 人であり、欧米の有病率とあまり差はない[2]。しかし、病型ごとの頻度は、本邦と欧米では異なる。全身型の割合は欧米に比べ本邦で高い（本邦 41.7%、欧米 5～15%）。また、関節型関節炎は本邦では多関節型が多く、欧米では少関節型が多い。このような病型の頻度に差異があるものの、本邦と米国における JIA の診断と治療方針に大きな違いはない。

JIA の治療は全身型と全身型以外で異なり、日本リウマチ学会小児リウマチ調査検討小委員会より作成された治療アルゴリズムに従って行われる[2]。全身型 JIA では、非ステロイド性抗炎症薬（以下、NSAIDs）及びメチルプレドニゾロンパルス療法による寛解導入後プレドニゾロンによる後治療が行われる。一方、全身型以外の JIA に対しては、NSAIDs を使用しつつ鑑別診断を進め、診断がつき次

第リスク判定を行う。ハイリスク群と判断される場合はメトトレキサート（以下、MTX）経口療法が追加され、ハイリスク群以外では、NSAIDs の使用を 2 週間程度継続し、関節炎が改善しない場合に MTX 経口療法が追加される。

上述した治療で効果不十分な場合は、生物学的製剤（TNF 阻害薬、IL-6 阻害薬）が適用される。現在本邦では、エタネルセプト及びアダリムマブが多関節に活動性を有する JIA に対して、トシリズマブが全身型 JIA 及び多関節に活動性を有する JIA に対して承認されている。これらの生物学的製剤は JIA 治療に画期的な進歩をもたらしたが、必ずしもすべての患者において有効ではなく[3,4,5]、副作用により投与を継続できない患者も存在し、既存薬剤の作用メカニズムと異なる新たな治療選択肢の必要性は高い。

3. 開発の経緯

多関節に活動性を有する JIA に対する本剤の臨床開発は海外で先行し、海外第 3 相試験（IM101-033、以下 033 試験）の結果、本剤の有効性及び安全性が確認され、米国では 2008 年 4 月に追加承認された。本邦での JIA に対する臨床開発は、平成 24 年（2012 年）4 月 6 日付「未承認薬・適応外薬の開発の要請について（医政研発 0406 第 1 号・薬食審査発 0406 第 1 号）」により開発要請を受け着手し、国内臨床試験（IM101-365、以下 365 試験）を 2013 年 9 月より開始した。

365 試験は、少なくとも 1 剤の生物学的製剤又は MTX に対して効果不十分又は不耐容であった、多関節に活動性を有する 4～17 歳の日本人の JIA 患者を対象とし、本剤投与時の有効性、安全性、薬物動態及び免疫原性を検討する試験であった。主要目的は 16 週目（Day 113）における、米国リウマチ学会（以下、ACR）Pediatric（以下、Pedi）30%改善率を検討することであった。

033 試験の対象は、少なくとも 1 剤の疾患修飾性抗リウマチ薬（以下、DMARDs）に対して効果不十分又は不耐容であった、多関節に活動性を有する 6～17 歳の若年性関節リウマチ（以下、JRA）又は JIA 患者であり、主要目的は 16 週間の非盲検下での本剤投与により ACR Pedi 30%改善を達成した被験者を対象に、本剤の有効性をプラセボと比較することであった。主要評価項目は、二重盲検期における再燃までの期間とした。

365 試験の組入れ基準及び評価項目は 033 試験との比較ができるよう、可能な限り同じとした。365 試験計画当時、トシリズマブ、エタネルセプト及びアダリムマブが本邦で JIA の治療に対して使用可能であり、本剤は 033 試験にて有効性及び安全性が証明されていた。また、JIA が一度再燃すると再び治療の効果が得られるまでに時間を要し、患者に苦痛を与えることとなる。さらに、日本人 JIA 患者数は限られており、プラセボ対照試験の実施可能性は低いと考えられた。以上のことから、365 試験をプラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験として実施することは非倫理的かつ非現実的であると考え、365 試験は、Day 113 の ACR Pedi 30%改善率を主要評価項目とした非盲検非対照試験として計画した。

365 試験の開始に際し、医薬品[redacted]相談[redacted]を実施した【モジュール 1.13.2】。[redacted]について協議した。[redacted]と考えるとの医薬品医療機器総合機構（以下、機構）の見解を得た。[redacted]との機構見解が得られた。さらに、本相談では、[redacted]と考えるとの機構見解が得られた。

今般、365 試験についても良好な安全性及び有効性の結果が得られたことから、以下に示した効能・効果及び用法・用量の承認事項一部変更承認申請を行う。

効能・効果
既存治療で効果不十分な下記疾患
多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

用法・用量
通常、アバタセプト（遺伝子組換え）として 1 回 10 mg/kg（体重）を点滴静注する。初回投与後、2 週、4 週に投与し、以後 4 週間の間隔で投与を行うこと。
ただし、体重 75 kg 以上 100 kg 以下の場合は 1 回 750 mg、体重 100 kg を超える場合は 1 回 1 g を点滴静注すること。

本申請の臨床データパッケージを Table 3-1 に示す。本申請では、033 試験及び 365 試験を評価資料とした。また、海外で JIA 患者を対象に皮下注製剤を用いて実施した第 3 相試験（IM101-301）を、安全性評価の参考として臨床データパッケージに含めた。さらに、JIA の類縁疾患と考えられる RA との有効性及び安全性の比較検討のため、RA 患者を対象に国内で実施した本剤の長期継続投与試験（IM101-129）も参考資料に含めた。なお、RA 患者を対象とした第 2 相試験（IM101-071）の結果も比較に用いたが、本試験の成績はすべて本剤の RA を適応とした初回承認申請時に提出済みであるため、参考資料には含めなかった。

Table 3-1:　　臨床データパッケージ

国内／海外 開発の相 試験番号	試験 デザイン	試験対象 被験者数（治験薬投与例数）
評価資料		
海外試験	多施設共同	試験対象
第 3 相	ランダム化	6～17 歳の多関節に活動性を有する JRA 又は JIA*患者
IM101-033	二重盲検	被験者数
	プラセボ対照	・Period A：190 例 ・Period B： 本剤群 60 例 プラセボ群 62 例 ・Period C：153 例
国内試験	多施設共同	試験対象
第 3 相	非盲検	4～17 歳の多関節に活動性を有する日本人 JIA 患者
IM101-365	非対照	被験者数 20 例
参考資料		
海外試験	多施設共同	試験対象
第 3 相	非盲検	2～17 歳の多関節に活動性を有する JIA 患者**
IM101-301	非対照	被験者数 6～17 歳コホート 173 例 2～5 歳コホート 32 例
国内試験	多施設共同	試験対象
第 3 相	非盲検	日本人 RA 患者（20 歳以上）
IM101-129	非対照	被験者数 217 例 （第 1 相試験参加例 13 例、第 2 相試験参加例 178 例、新規組入れ例 26 例）

*033 試験の実施当時は、疾患名として JRA（ACR 基準）又は JIA（ILAR 基準）が用いられていたため、試験対象の疾患名を JRA 又は JIA とした。現在は ILAR 及び世界保健機関が提案した名称である JIA が一般的であり、365 試験では対象疾患名を JIA とした。
**乾癬性関節炎及び付着部炎関連関節炎等も対象に含めた。

3.1　　非臨床試験

アバタセプトの非臨床における薬理試験（効力を裏付ける試験及び安全性薬理試験）及び薬物動態試験の成績については、成人 RA を適応とした点滴静注用製剤の初回申請時に幼若動物における動態を含めて既に評価されていることから、本邦での JIA に対する臨床開発開始にあたり、新たな試験は実施しなかった。

毒性試験成績に関しては、幼若動物の毒性試験が点滴静注用製剤の初回申請時に既に評価されている。本申請では、本邦における点滴静注用製剤の承認取得後に実施された幼若ラットの 3 ヵ月間間歇皮下投与免疫毒性試験の成績を追加提出する。本試験は、ラットで認められた自己免疫様の炎症

がアバタセプトの免疫原性に関連しないラット特異的な作用によるものであることが示唆された成熟ラットを用いた免疫毒性試験の結果を幼若ラットにおいて確認する目的で実施した。本試験において成熟ラットと同様の結果が得られ、幼若及び成熟ラットで認められた非リンパ性器官の自己免疫様の炎症は、ラットにおけるアバタセプトの種特異的な作用によるものであり、免疫原性によるものではないと考えられた。以上の幼若動物を用いた追加試験成績及び既提出の毒性試験成績は、JIA 患者における本剤の安全性を裏付けるものであると考える。

3.2 臨床試験

033 試験の主要評価項目である二重盲検期における再燃までの期間は、プラセボ群に比べて本剤群で統計学的に有意に延長し（ハザード比：0.31、p = 0.0002）、多関節に活動性を有する JIA に対する本剤の有効性が確認された。再燃率、ACR Pedi 改善率、JIA コアセットの各コンポーネント及び inactive disease 等でも有効性が示され、本剤投与により症候及び症状、並びに身体機能の改善をもたらすことが可能と考えられる。

365 試験の結果、ACR Pedi 30%改善率は 033 試験と同様に本剤投与開始後早期に上昇を認め、16 週の ACR Pedi 30%改善率は 90.0%（18/20 例）であった。365 試験のその他の評価項目の結果も 033 試験の成績と大きく異なるものではなく、日本人患者への本剤の有効性を示唆するものであった。

また、いずれの試験においても、MTX を併用せず本剤を単剤投与した被験者又は生物学的製剤による前治療歴のある被験者に対しても本剤の有効性が認められた。よって本剤は、これらの患者に対しても、臨床的ベネフィットを提供できると考えられる。

感染症を始めとした本剤でこれまでに明らかとなっているリスクは同様にあるものの、多関節に活動性を有する JIA 患者において新たに懸念される安全性上の問題は認められなかった。ただし、365 試験の投与例数は 20 例と少なく多関節に活動性を有する日本人 JIA 患者への投与経験は十分ではないことから、すべての患者を対象とした使用成績調査の実施を計画している。

本剤を JIA 患者に点滴静注したときの薬物動態プロファイルに関しても、033 試験と 365 試験を比較して臨床的に意味のある違いは認められなかった。

以上より、いまだ選択肢が限られている多関節に活動性を有する JIA に対して、本剤は本邦でも重要な治療選択肢になり得ると考える。

3.3 開発の経緯図

以上の本申請に関する開発の経緯図を以下に示す。

	CTD 項番号	試験項目	2004 年 H16	2005 年 H17	2006 年 H18	2007 年 H19	2008 年 H20	2009 年 H21	2010 年 H22	2011 年 H23	2012 年 H24	2013 年 H25	2014 年 H26	2015 年 H27	2016 年 H28	2017 年 H29
米国	-	-		12 月 RA 承認			4 月 JIA 承認									
日本	-	-							7 月 RA 承認		4 月 JIA 開発要請					
毒性	4.2.3.5.4-1	幼若動物の免疫毒性試験														
臨床	5.3.5.1-1	海外第 3 相試験 IM101-033	2----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	---------11						
	5.3.5.2-1	国内第 3 相試験 IM101-365										9----	----------	----------	----------	----------
	5.3.5.2-2	海外第 3 相試験 IM101-301										8-----	----------	----------	----------	----------
	点滴静注用 CTD 5.3.5.1-1	国内第 2 相試験 IM101-071			6------	----------11										
	5.3.5.4-1	国内第 3 相試験 IM101-129			12	----------	----------	----------	----------12							

4. 共同開発

米国 Bristol-Myers Squibb 社と小野薬品工業株式会社は、2011 年 9 月に、本邦においてオレンシア®を共同で開発・販売促進する契約を締結した。国内試験である 365 試験では、ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社及び小野薬品工業株式会社の両社が連名で治験依頼者となり試験を実施した。なお、オレンシア®の製造販売承認取得会社、及び本申請における申請書提出会社はいずれもブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社である。

5. 申請効能以外の開発状況

5.1 申請効能以外の開発状況（点滴静注用製剤）

RA 及び JIA 以外の開発として、本邦では成人ループス腎炎患者を対象とした国際共同治験を行っている。

5.2 申請効能以外の開発状況（皮下注製剤）

アバタセプトは皮下注製剤としても開発されており、本邦では、皮下注 125 mg シリンジ 1 mL 及び皮下注 125 mg オートインジェクター1 mL がそれぞれ 2013 年 6 月及び 2016 年 2 月に「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・効果として承認されている。海外では JIA に対しても皮下注製剤を開発しており、新たに用意した 87.5 mg シリンジ 0.7 mL 及び 50 mg シリンジ 0.4 mL 製剤を用い、米国を含む 12 ヵ国で第 3 相試験（IM101-301）を実施している。本試験の成績に基づき米国では、2017 年 3 月に皮下注製剤も JIA に対する承認を取得した。

本邦では、DMARDs 未治療の早期成人 RA 患者を対象とした国際共同治験、及び成人一次性シェーグレン症候群患者を対象とした国際共同治験を実施している。これら以外に海外では、乾癬性関節炎、特発性炎症性筋疾患の治療薬としての開発も行っている。

6. 参考文献

[1] Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. PInternational League of Associations for Rheumatology Classification of Juvenile Idiopathic Arthritis: Second Revision, Edmonton, 2001. J Rheumatol. 2004; 31: 390-2

[2] 一般社団法人 小児リウマチ調査検討小委員会（編）.若年性特発性関節炎 初期診療の手引き 2015. メディカルビュー社

[3] Mori M, Takei S, Imagawa T, et al. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of short-term (12 weeks) etanercept for methotrexate-refractory polyarticular juvenile idiopathic arthritis in Japan. Mod Rheumatol. 2005; 15: 397–404

[4] Imagawa T, Takei S, Umebayashi H, et al. Efficacy, pharmacokinetics, and safety of adalimumab in pediatric patients with juvenile idiopathic arthritis in Japan. Clin Rheumatol. 2012; 31: 1713–1721

[5] Imagawa T, Yokota S, Mori M, et al. Safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6-receptor monoclonal antibody, in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis. Mod Rheumatol. 2012; 22: 109–115

1 外国における使用状況

アバタセプトは点滴静注用製剤（以下、本剤）として、関節リウマチ（以下、RA）に対して 2005 年 12 月に米国で最初に承認された。本剤は本邦でも、2010 年 7 月に「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・効果として承認されている。米国及び EU 等の諸外国では、若年性特発性関節炎（以下、JIA）に対しても本剤は承認を取得している。

アバタセプトの皮下注製剤としては、皮下注 125 mg シリンジ 1 mL（プレフィルドシリンジ）と皮下注 125 mg オートインジェクター1 mL が RA の治療薬として、米国、EU 等の諸外国及び本邦で承認されている。海外では JIA に対しても皮下注製剤を開発しており、新たに用意した 87.5 mg シリンジ 0.7 mL 及び 50 mg シリンジ 0.4 mL 製剤を用い、米国を含む海外 12 ヵ国で第 3 相試験を実施している。本試験の成績に基づき米国では、2017 年 3 月に JIA に対する承認を取得した。

アバタセプト製剤の米国添付文書（USPI）及び欧州連合製品概要（SmPC）の概要（和訳）をそれぞれ Table 1-1 及び Table 1-2 に示す。両文書の原文、並びに企業中核データシート（CCDS）を添付資料としてそれぞれ【CTD モジュール 1.6.2】、【CTD モジュール 1.6.3】、【CTD モジュール 1.6.4】へ添付した。

Table 1-1: 米国添付文書（USPI）の概要

項目	USPI（2017 年 6 月版）
販売名	点滴静注用 ORENCIA®（アバタセプト）凍結乾燥粉末、 皮下注用 ORENCIA®（アバタセプト）注射液
効能･効果	**1. 成人関節リウマチ** ORENCIA は、中等度から重度の成人活動性関節リウマチ（RA）患者における、疾病の徴候及び症状の緩和、著明な臨床効果の誘導、関節の構造的損傷の防止、並びに身体機能の改善を適応とする。ORENCIA は単独投与又は腫瘍壊死因子（TNF）阻害薬以外の疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）と併用投与が可能である。 **2. 若年性特発性関節炎** ORENCIA は、2 歳以上の中等度から重度の活動性多関節型若年性特発性関節炎患者における、疾病の徴候及び症状の緩和を適応とする。ORENCIA は単独投与又はメトトレキサート（MTX）と併用投与が可能である。 **3. 成人関節症性乾癬** ORENCIA は、成人活動性関節症性乾癬（PsA）患者に対する治療を適応とする。 **4. 重要な使用上の制限** ORENCIA は TNF 阻害薬と併用投与してはならない。ORENCIA と anakinra のような他の生物学的製剤との併用は推奨しない。
用法･用量	**1. 成人関節リウマチ** ORENCIA は、成人 RA 患者に対し、点滴静注又は皮下注射することができる。ORENCIA は単独又は TNF 阻害薬以外の DMARD と併用投与が可能である。

項目	USPI（2017 年 6 月版）
販売名	点滴静注用 ORENCIA®（アバタセプト）凍結乾燥粉末、 皮下注用 ORENCIA®（アバタセプト）注射液

静注投与量

ORENCIA 凍結乾燥粉末製剤は溶解後に希釈し、表 1 に示す用量で 30 分かけて点滴静注する。ORENCIA 点滴静注用製剤の初回静注後、点滴静注を 2 週後及び 4 週後に行い、その後は 4 週間ごとに行う。

表 1　成人関節リウマチ患者に対する点滴静注用 ORENCIA 投与量

患者の体重	投与量	バイアル数 [a]
60 kg 未満	500 mg	2 バイアル
60 kg 以上 100 kg 以下	750 mg	3 バイアル
100 kg を超える	1000 mg	4 バイアル

[a] 1 バイアル当たりアバタセプト 250 mg が充填されている。

皮下注投与量

ORENCIA 125 mg をプレフィルドシリンジ又は ORENCIA ClickJect™ オートインジェクターにより週 1 回皮下注射し、点滴静注による負荷投与を行ってから又は行うことなく開始する。点滴静注による負荷投与で治療を開始する患者では、ORENCIA は、点滴静注（表 1 に示す体重区分による）の単回投与で開始し、点滴静注後 1 日以内に、初回の皮下注射を 125 mg の用量で行う。

ORENCIA を点滴静注から皮下注射に切り替える患者は、次回予定されている静脈内投与の代わりに、初回の皮下投与を行う必要がある。

2. 若年性特発性関節炎

ORENCIA は、JIA 患者に対し、点滴静注（6 歳以上）又は皮下注射（2 歳以上）することができる。点滴静注では 6 歳未満の患者を対象とした試験を実施していない。

ORENCIA は単独投与又は MTX と併用投与が可能である。

静注投与量

ORENCIA を以下の通り体重に応じて 30 分かけて点滴静注する。

小児患者において：

- 75 kg 未満の場合は体重 1 kg 当たり 10 mg の用量を投与すること。
- 75 kg 以上の場合は成人 RA の静注投与量に従って投与すること（表 1）。ただし、1000 mg は超えないこと。

初回投与後、2 週後及び 4 週後に投与し、その後は 4 週間ごとに投与する。バイアル内に残った未使用分は直ちに廃棄すること。

皮下注投与量

ORENCIA 皮下注射は、点滴静注による負荷投与を行うことなく開始し、表 2 に示す体重別固定用量で投与する。

表 2　2 歳以上の JIA 患者に対する皮下注用 ORENCIA 投与量

患者の体重	投与量（週 1 回）
10 kg 以上 25 kg 未満	50 mg
25 kg 以上 50 kg 未満	87.5 mg
50 kg 以上	125 mg

ORENCIA ClickJect オートインジェクターの安全性及び有効性については、18 歳未満の患者を対象とした試験を実施していない。

項目	USPI（2017 年 6 月版）
販売名	点滴静注用 ORENCIA®（アバタセプト）凍結乾燥粉末、 皮下注用 ORENCIA®（アバタセプト）注射液
	3. 成人関節症性乾癬 ORENCIA は、成人 PsA 患者に対し、点滴静注（IV）又は皮下注射（SC）することができる。ORENCIA は単独又は非生物学的 DMARD と併用投与が可能である。 静注投与量 ORENCIA IV は、表 1 に示す用量で 30 分かけて点滴静注する。ORENCIA 点滴静注用製剤の初回静注後、点滴静注を 2 週後及び 4 週後に行い、その後は 4 週間ごとに行う。 皮下注投与量 ORENCIA SC 125 mg を点滴静注による負荷投与を行うことなく週 1 回投与する。 ORENCIA を点滴静注から皮下注射に切り替える患者は、次回予定されている静脈内投与の代わりに、初回の皮下投与を行う必要がある。 **4. 点滴静注用の調製方法及び投与説明** 無菌操作で行うこと。 ORENCIA 注射用は単回使用バイアルに充填した防腐剤を含まない凍結乾燥粉末として提供される。個々の ORENCIA のバイアルには投与のためにアバタセプト 250 mg が充填されている。ORENCIA 粉末は個々のバイアル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、注射用水 10 mL で溶解しなければならない。溶解後のアバタセプトのバイアル中濃度は 25 mg/mL となる。ORENCIA 粉末を誤ってシリコーン油が塗布されたシリンジを用いて溶解した場合は、溶液中に半透明の粒子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溶解した場合は、その溶液を必ず廃棄すること。 もし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を落下させたり、汚染させたりした場合は、新しいディスポーザブルシリンジを使用すること。専用のディスポーザブルシリンジを追加で入手する場合は、Bristol-Myers Squibb 1-800-ORENCIA に連絡すること。 1. 注射用水 10 mL を用いて ORENCIA 粉末を溶解する。ORENCIA 粉末を溶解するため、バイアルのフリップシールを外し、アルコール綿でゴム栓を拭くこと。ゴム栓の中心部を注射針で突き刺し、バイアルのガラス壁を伝って注射用水を加えること。バイアル内が陰圧でない場合は使用しないこと。気泡の発生を最小限にするため、内容物が完全に溶けるまでバイアルを緩やかに回転させること。絶対に振らないこと。長く強くかく拌しないこと。 2. 凍結乾燥粉末が完全に溶解した後、発生している可能性のある気泡を消失させるためバイアルに注射針を刺すこと。溶解後のアバタセプトのバイアル中濃度は 25 mg/mL（250 mg/10 mL）となる。溶液は無色～微黄色の澄明な液である。もし不透明粒子、変色又は他の外部異物が認められた場合は使用しないこと。 3. 溶解後の ORENCIA 溶液は、以下の要領でさらに 100 mL まで希釈しなければならない。100 mL の輸液バッグ又はボトルから 0.9%, USP 生理食塩液を患者の投与量（必要本数）に対し、ORENCIA の溶解に必要とされる容量を抜き取る。個々のバイアルに添付された同じシリコーン油を塗布していないディスポーザブルシリンジを用いて輸液バッグ又はボトルに ORENCIA 溶解液をゆっくりと加え、緩やかに混合する。バック又はボトルを振り混ぜないこと。バッグ又はボトル中のアバタセプトの最終濃度は薬剤の投与量に依存するが、10 mg/mL より濃くてはならない。ORENCIA バイアル中の未使用の溶液はすぐに廃棄しなければならない。 4. 投与前に ORENCIA 溶液を微粒子物質及び変色に関して目視により検査しなければならない。もし微粒子物質又は変色が認められた場合はその溶液を廃棄すること。 5. 発熱性物質を含まない無菌のタンパク質低付着性フィルター（孔径 0.2～1.2 μm）を輸液セットに取り付け、最終濃度まで希釈した ORENCIA 溶液を 30 分間で投与しなければならない。

項目	USPI（2017 年 6 月版）
販売名	点滴静注用 ORENCIA®（アバタセプト）凍結乾燥粉末、 皮下注用 ORENCIA®（アバタセプト）注射液
	6. 最終濃度まで希釈した ORENCIA 溶液の点滴を ORENCIA バイアルの溶解後 24 時間以内に終了しなければならない。最終濃度まで希釈された ORENCIA 溶液は使用するまで、室温又は 2～8°C で保存可能である。24 時間以内に投与しない場合は、希釈液を廃棄すること。 7. ORENCIA は他の薬剤と同じ点滴静注ラインを用いて同時に投与してはならない。ORENCIA は他剤との同時投与における物理的又は生化学的適合性試験は一切行われていない。 **5. 皮下注射の一般的注意事項** ORENCIA プレフィルドシリンジ及び ORENCIA ClickJect オートインジェクターは皮下投与用であり、点滴静注用ではない。 ORENCIA プレフィルドシリンジ及び ORENCIA ClickJect オートインジェクターは、医師又は医療関係者の指導の下で使用すること。皮下注射の手技に関する適切なトレーニングを受けた後、医師／医療関係者が適切と判断した場合には、患者又はその介護者は注射することができる。投薬に関するさらなる詳細については、使用説明書に示す指示に従うよう患者及びその介護者を指導すること。 投与前に微粒子物質及び変色がないかどうか目視で検査すること。微粒子物質又は変色が認められた ORENCIA プレフィルドシリンジ又は ORENCIA ClickJect オートインジェクターは使用しないこと。ORENCIA は無色～微黄色の澄明な液である。 皮下注用 ORENCIA プレフィルドシリンジ及び ORENCIA ClickJect オートインジェクターを使用する患者には、使用説明書に示す指示に従って、全量、すなわち適切な用量の ORENCIA を注射するよう指導する。 注射部位は変更する必要があり、皮膚に圧痛、挫傷、発赤又は硬化が認められる部位に注射してはならない。
投与剤型及び用量	**点滴静注** 注射用：凍結乾燥粉末 250 mg の単回使用バイアル **皮下注射** 注射液：無色～微黄色の澄明～わずかに乳白光を呈する溶液 50 mg/0.4 mL, 87.5 mg/0.7 mL 及び 125 mg/mL の単回投与用ガラス製プレフィルドシリンジ 注射液：無色～微黄色の澄明～わずかに乳白光を呈する溶液 125 mg/mL の単回投与用 ClickJect プレフィルドオートインジェクター
禁忌	なし
警告及び使用上の注意	**1. TNF 阻害薬との併用** 成人 RA 患者を対象とした比較臨床試験において、ORENCIA と TNF 阻害薬との併用投与により感染症及び重篤な感染症が 63%及び 4.4%の頻度で発現し、TNF 阻害薬単独投与された患者（それぞれ 43%及び 0.8%）と比較してより多かった。これらの試験では、ORENCIA と TNF 阻害薬との併用投与による有効性の増大が認められなかったことから、ORENCIA と TNF 阻害薬との併用投与は避けることが望ましい。TNF 阻害薬による治療から ORENCIA に切り替える際には感染症の徴候について患者を注意深く観察すること。 **2. 過敏症** 臨床試験において、2688 名の成人 RA 患者に ORENCIA 点滴静注用製剤が投与され、アナフィラキシー又はアナフィラキシー様反応が 2 名（0.1%未満）に認められた。薬物過敏症の関与が考えられるその他の反応として、低血圧、蕁麻疹、呼吸困難等が ORENCIA を投与された患者の各 0.9%未満に発現した。若年性特発性関節炎患者を対象とした臨床試験において、ORENCIA 投与の患者 190 名のうち 1 名（0.5%）に過敏反応がみられた。過敏反応が発現した場合、直ちに対処するために、過敏反応治療のための適切な医学的処置を準備しておくこと。アナフィラキシー又はアナフィラキシー様反応が初回注入後に発現する可能性があり、生命に関わる恐れがある。市販後使用経験において、ORENCIA 初回注入後のアナフィラキシーによる死亡が 1 例報告されている。アナフィ

項目	USPI（2017 年 6 月版）
販売名	点滴静注用 ORENCIA®（アバタセプト）凍結乾燥粉末、 皮下注用 ORENCIA®（アバタセプト）注射液
	ラキシー反応やその他の重篤なアレルギー反応が発現した場合、直ちに ORENCIA の投与を中止し、適切な治療を開始し、ORENCIA の使用を永久的に中止すること。 **3. 感染症** 敗血症及び肺炎を含む重篤な感染症が ORENCIA 群で報告されている。これらの一部は致死性であった。重篤な感染症を発現した被験者の多くは他の免疫抑制剤を併用しており、基礎疾患に加えてそうした併用薬のために、より感染症を発現しやすい状態にあった可能性がある。再発性感染症の既往歴、易感染性の状態、又は慢性、潜在性若しくは限局性感染症を認める患者に対して ORENCIA の投与を検討する場合は十分に注意すること。また、ORENCIA 投与中に新たな感染症が発現した場合は十分な観察を行うこと。重篤な感染症が発現した場合には ORENCIA の投与を中止すること。ORENCIA と TNF 阻害薬を併用した成人 RA 患者では、重篤な感染症の発現率がより高かった。 ORENCIA を含む免疫調節療法を開始する前に、ツベルクリン反応検査による潜在性結核感染のスクリーニングを行う必要がある。結核スクリーニングで陽性を示した患者を対象とした ORENCIA の試験は行われておらず、潜在性結核感染患者における ORENCIA の安全性は不明である。結核スクリーニングが陽性であった患者については、ORENCIA による治療を開始する前に、標準的な治療を実施すること。 抗リウマチ治療は B 型肝炎ウイルス感染の再燃と関連があり、ORENCIA による治療を開始する前に、現行のガイドラインに従い肝炎ウイルスのスクリーニングを行うこと。ORENCIA の臨床試験では、肝炎ウイルス陽性の患者は除外した。 **4. 予防接種** ORENCIA 投与中、あるいは投与中止後 3 ヵ月以内に生ワクチンを接種してはならない。生ワクチンを接種した者から ORENCIA 治療中の患者への二次感染に関するデータはない。ORENCIA 投与中の患者におけるワクチン接種の有効性は不明である。ORENCIA の作用機序から、ORENCIA は予防接種の効果を低下させる可能性がある。 若年性特発性関節炎患者に ORENCIA による治療を開始する前に、現行の予防接種ガイドラインで規定されているすべての予防接種を行うことを推奨する。 **5. 慢性閉塞性肺疾患（COPD）を合併する患者に対する投与** COPD 患者に ORENCIA を投与すると、急性増悪、咳嗽、低音性連続性ラ音、呼吸困難等の有害事象の発現頻度がプラセボより高くなった。RA と COPD を併発している患者に ORENCIA を投与する際には十分注意し、患者の呼吸器状態の悪化について注意深く観察する必要がある。 **6. 免疫抑制** T 細胞は細胞性免疫応答を調節することから、ORENCIA 等の T 細胞活性阻害剤は、感染症及び悪性腫瘍に対する宿主防御に影響を与える可能性がある。悪性腫瘍の発現及び経過に対する ORENCIA 投与の影響は十分に解明されていない。成人 RA 患者を対象とした臨床試験で ORENCIA 群ではプラセボ群に比べて感染症の発現頻度が高いことが確認されている。
副作用	臨床試験は様々な条件下で管理され実施されることから、ある薬剤の臨床試験で観察された副作用発現率を用いて、他剤の臨床試験での副作用発現率と直接比較したり、実医療での広範な患者集団の副作用発現率を予測したりすることはできない。 全ての生物学的製剤と同様に、免疫原性の可能性がある。抗体の検出力は、アッセイ系の感度及び特異性に大きく依存する。さらに、あるアッセイ系で陽性と認められた抗体（中和抗体含む）の発現率は、アッセイ方法、検体の取扱い、検体の採取タイミング、併用薬、基礎疾患等の様々な要因の影響を受ける。これらの理由から、以下の試験におけるアバタセプトへの抗体発現率を他の試験や他剤と比較することは適切ではない場合もある。 **1. 成人 RA 患者を対象に ORENCIA 点滴静注用製剤を投与した臨床試験**

項目	USPI（2017 年 6 月版）
販売名	点滴静注用 ORENCIA®（アバタセプト）凍結乾燥粉末、 皮下注用 ORENCIA®（アバタセプト）注射液
	活動性 RA 患者（ORENCIA 群 1955 名、プラセボ群 989 名）を対象に ORENCIA を静脈内投与したプラセボ対照試験のデータについて以下に述べる。これらの試験は二重盲検プラセボ対照 6 ヵ月間（ORENCIA 群 258 名、プラセボ群 133 名）又は 1 年間（ORENCIA 群 1697 名、プラセボ群 856 名）投与の試験であった。これらの患者のうち ORENCIA 群 204 名、プラセボ群 134 名が TNF 阻害薬等の生物学的 DMARDs との併用療法を受けていた。 これら臨床試験における大部分の RA 患者は ORENCIA と次に記載する 1 剤以上の薬剤を併用していた：MTX、NSAID、副腎皮質ステロイド、TNF 阻害薬、アザチオプリン、chloroquine、金製剤、ヒドロキシクロロキン、レフルノミド、サルファサラジン、anakinra。 最も重篤な副作用は重篤な感染症及び悪性腫瘍であった。 最も多くみられた有害事象（ORENCIA を投与された患者の 10%以上で発現）は、頭痛、上気道感染、鼻咽頭炎及び悪心であった。 臨床的介入（ORENCIA 治療の中断又は中止）の原因になった有害事象として感染症が最も多かった。治療中断の原因となった感染症で最も多かった事象は、上気道感染（1.0%）、気管支炎（0.7%）及び帯状疱疹（0.7%）であった。治療中止の原因となった感染症で最も多かった事象は、肺炎（0.2%）、限局性感染（0.2%）及び気管支炎（0.1%）であった。 **感染症** プラセボ対照試験では ORENCIA 群の 54%、プラセボ群の 48%の患者で感染症が報告された。最も多く報告された感染症（患者の 5～13%で報告）は、上気道感染、鼻咽頭炎、副鼻腔炎、尿路感染、インフルエンザ及び気管支炎であった。5%未満の患者で報告されたその他の感染症で、プラセボ群に比べて ORENCIA 群で発現頻度（0.5%超）が高かったのは、鼻炎、単純ヘルペス及び肺炎であった。 重篤な感染症は ORENCIA 群 3.0%、プラセボ群 1.9%でみられた。ORENCIA 群で最も報告の多かった重篤な感染症は、肺炎、蜂巣炎、尿路感染、気管支炎、憩室炎及び急性腎盂腎炎であった（それぞれ 0.2～0.5%）。 **悪性腫瘍** プラセボ対照臨床試験（ORENCIA の投与期間中央値が 12 ヵ月の患者 1955 名）では、悪性腫瘍の総発現頻度は ORENCIA 群とプラセボ群の間で差がなかった（それぞれ 1.3%及び 1.1%）。ただし、肺癌症例は ORENCIA 群（4 名、0.2%）の方がプラセボ群（0 名）より多かった。ORENCIA のすべての臨床試験（プラセボ対照試験、非対照試験、オープンラベル試験）を累積すると、2688 名の患者（3827 患者年）で合計 8 例の肺癌（100 患者年当たり 0.21 名）及び 4 例のリンパ腫（100 患者年当たり 0.10 名）が認められた。リンパ腫では、国立癌研究所のサーベイランス・疫学・最終結果（SEER）データベースをもとに年齢及び性別の一致する一般集団で予測される発現率と比較して、約 3.5 倍の発現率が認められた。特に活動性の高い RA 患者は、リンパ腫を発症するリスクが高い。その他の悪性腫瘍として、皮膚癌、乳癌、胆管癌、膀胱癌、子宮頚部癌、子宮内膜癌、リンパ腫、黒色腫、骨髄異形成症候群、卵巣癌、前立腺癌、腎癌、甲状腺癌及び子宮癌がみられた。ヒトの悪性腫瘍の発生における ORENCIA の関与については不明である。 **点滴静脈内投与に伴う反応及び過敏症反応** 試験 3、試験 4 及び試験 5 における注入に伴う急性の有害事象（静脈内投与開始から 1 時間以内に発現した事象）はプラセボ群に比べ、ORENCIA 群の患者に多くみられた（ORENCIA 群 9%、プラセボ群 6%）。最も頻繁（1～2%）に報告された事象は浮動性めまい、頭痛、高血圧であった。 ORENCIA 群の 0.1%超 1%以下の患者に報告された注入に伴う急性の有害事象には、低血圧、血圧上昇、呼吸困難等の心肺症状が含まれ、その他の症状は悪心、潮紅、蕁麻疹、咳嗽、過敏症、そう痒症、発疹、喘鳴等であった。これらの事象のほとんどは軽度（68%）から中等度（28%）であった。ORENCIA 群の 1%未満の患者が注入に伴う急性の有害事象のため、治療を中止した。対照試験では ORENCIA 群の 6 名とプラセボ群の 2 名が注入に伴う急性の有害事象のため治療を中止した。

項目	USPI（2017 年 6 月版）
販売名	点滴静注用 ORENCIA®（アバタセプト）凍結乾燥粉末、 皮下注用 ORENCIA®（アバタセプト）注射液

臨床試試験で 2688 名の成人 RA 患者に ORENCIA が静脈内投与され、アナフィラキシー又はアナフィラキシー様反応が 2 名（0.1%未満）に認められた。薬物過敏症の関与が考えられるその他の反応として、低血圧、蕁麻疹、呼吸困難等が ORENCIA を投与された患者の各 0.9%未満に認められ、発現時期は多くの患者で投与後 24 時間以内であった。これらの反応が現れた場合に直ちに対応できるように、過敏反応の治療のための適切な医学的処置を準備しておくこと。

慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者における副作用

試験 5 では、ORENCIA 群に 37 名、プラセボ群に 17 名の COPD 患者が含まれた。ORENCIA 群の COPD 患者では有害事象がプラセボ群より頻繁に発現した（それぞれ 97%及び 88%）。COPD の急性増悪、咳嗽、低音性連続性ラ音、呼吸困難を含む呼吸障害が ORENCIA 群ではプラセボ群より頻繁にみられた（それぞれ 43%及び 24%）。重篤な有害事象が発現した COPD 患者の頻度は ORENCIA 群の方がプラセボ群より高く（27%及び 6%）、それらには COPD の急性増悪（37 名中 3 名［8%］）及び肺炎（37 名中 1 名［3%］）が含まれていた。

その他の副作用

RA 患者を対象としたプラセボ対照試験で有害事象の発生率が 3%以上で、ORENCIA 群における発現率がプラセボ群より 1%以上高かった有害事象を表 3 に要約した。

表 3　RA の臨床試験の ORENCIA 群で発現頻度の高かった有害事象（3%以上に発現し、プラセボ群に比べ 1%以上高かった有害事象）

有害事象（基本語）	ORENCIA (n = 1955)[a] 発現率 %	プラセボ (n = 989)[b] 発現率 %
頭痛	18	13
鼻咽頭炎	12	9
浮動性めまい	9	7
咳嗽	8	7
背部痛	7	6
高血圧	7	4
消化不良	6	4
尿路感染	6	5
発疹	4	3
四肢痛	3	2

a 生物学的 DMARDs（アダリムマブ、anakinra、エタネルセプト、インフリキシマブ）を併用した患者 204 名を含む。
b 生物学的 DMARDs（アダリムマブ、anakinra、エタネルセプト、インフリキシマブ）を併用した患者 134 名を含む。

免疫原性

ORENCIA の反復投与治療後 2 年以内の RA 患者におけるアバタセプト分子全体又はアバタセプトの CTLA-4 部分に対する抗体の発現を ELISA 法により評価した。1993 名中 34 名（1.7%）の患者でアバタセプト分子全体又はアバタセプトの CTLA-4 部分に結合する抗体の産生が確認された。アバタセプトのトラフ濃度が測定結果に影響することが考えられたため、部分集団の解析を行った。この解析で、ORENCIA の最終投与から 56 日以上経過した患者 154 名中 9 名（5.8%）に抗体産生が確認された。

CTLA-4 結合活性が確認されたサンプルについて、ルシフェラーゼ受容体アッセイにより中和抗体の有無を調べた。評価可能な抗体陽性患者 9 名中 6 名（67%）が中和抗体を有することが確認された。ただし、中和抗体の発現は検出感度不足により過少報告される可能性がある。

抗体産生と臨床効果又は有害事象との相関関係は認められなかった。

このデータは、特異的な測定方法においてアバタセプト抗体陽性であった患者の割合を反映している。抗体陽性率（中和抗体を含む）は、試験の感度、特異性及び測定方法、サンプルの調製法、サ

項目	USPI（2017 年 6 月版）
販売名	点滴静注用 ORENCIA®（アバタセプト）凍結乾燥粉末、 皮下注用 ORENCIA®（アバタセプト）注射液
	ンプル採取時期、併用療法、基礎疾患等の複数の因子の影響を大きく受ける可能性がある。したがって、アバタセプト抗体の陽性率と他剤の抗体陽性率とを比較すると不適当な解釈を導く可能性がある。 **MTX 投与歴のない患者における使用経験** 試験 6 は MTX 投与歴のない患者を対象とした実薬対照試験であった。これらの患者における安全性は、試験 1 から 5 と一貫性がみられた。 **2. 成人 RA 患者を対象に ORENCIA 皮下注製剤を投与した臨床試験** 試験 SC-1 はランダム化、二重盲検、ダブルダミー、非劣性試験であり、MTX のバックグラウンド治療を受け、かつ MTX に対して効果不十分（MTX-IR）な 1457 名の関節リウマチ患者にアバタセプトを皮下投与及び静脈内投与したときの有効性及び安全性を比較した。皮下投与した ORENCIA の安全性情報及び免疫原性は、静脈内投与による試験 1～6 と一貫性がみられた。投与経路による注射部位反応及び免疫原性については、以下の項で述べる試験 SC-1 及びその他 2 試験の小規模試験で検討した。 **ORENCIA 皮下注製剤を投与した成人 RA 患者における注射部位反応** 試験 SC-1 では、皮下投与後又は静脈内投与後の注射部位反応を含むアバタセプトの安全性を比較した。注射部位反応の全発現率は、アバタセプト皮下注射群及びアバタセプト点滴静注群（皮下注射のプラセボ）で、それぞれ 2.6%（736 名中 19 名）、2.5%（721 名中 18 名）であった。これらの注射部位反応（血腫、そう痒症、紅斑を含む）はすべて軽度（83%）から中等度（17%）であり、投与中止を必要とするものはなかった。 **ORENCIA 皮下注製剤を投与した成人 RA 患者における免疫原性** 試験 SC-1 では、皮下投与後又は静脈内投与後のアバタセプトに対する免疫原性を比較した。アバタセプトに対する免疫原性の全発現率は、皮下注射群及び点滴静注群で、それぞれ 1.1%（725 名中 8 名）、2.3%（710 名中 16 名）であった。これらの発現率はこれまでの成績と一貫しており、免疫原性と薬物動態、安全性又は有効性に及ぼす影響との間に相関性は認められなかった。 **点滴静注による負荷投与なしで ORENCIA 皮下注製剤を単独投与したときの免疫原性及び安全性** 試験 SC-2 は、アバタセプトなどの CTLA4Ig の投与歴がない 100 名の RA 患者を対象に、点滴静注による負荷投与なしで皮下投与したときに ORENCIA 単独投与が免疫原性に及ぼす影響を明らかにするために実施した。患者に対し、ORENCIA 皮下注製剤 ＋MTX（51 名）又は ORENCIA 皮下注製剤のみ（49 名）を投与した。いずれの群の患者でも、投与 4 ヵ月後に抗薬物抗体は認められなかった。本試験で認められた安全性は、皮下投与による他の複数の試験で認められた安全性と一貫していた。 **投与中止（3 ヵ月間）後に再開した時の ORENCIA 皮下注製剤の免疫原性及び安全性** 皮下投与プログラムの試験 SC-3 は、MTX を併用投与した RA 患者を対象に、ORENCIA 皮下投与の中止（3 ヵ月間）及び再開が免疫原性に及ぼす影響を検討するために実施した。167 名の患者を最初の 3 ヵ月間の投与期間に組み入れ、レスポンダー（120 名）を ORENCIA 皮下注製剤又はプラセボを次の 3 ヵ月間（中止期間）投与する群にランダム割付けした。この期間の後、患者にオープンラベル下で ORENCIA を試験の最後の 3 ヵ月間（period 3）投与した。中止期間終了時に、ORENCIA 皮下注製剤の投与を継続した患者では 38 名中 0 名で抗薬物抗体が認められたのに対し、この期間に ORENCIA 皮下注製剤を中止した患者では 73 名中 7 名（9.6%）であった。中止期間中にプラセボ皮下注製剤を投与した患者の半数には period 3 の開始時に ORENCIA を単回点滴静注し、残りの半数にはプラセボを静注した。period 3 の終了時に、すべての患者に ORENCIA 皮下注製剤を再投与した結果、免疫原性率は ORENCIA 皮下注製剤を継続した群では 38 名中 1 名（2.6%）、中止期間にプラセボを投与した群では 73 名中 2 名（2.7%）であった。投与再開時に注射反応は認められず、点滴静注による負荷投与の有無にかかわらず、皮下投与を継続した患者と最

項目	USPI（2017 年 6 月版）
販売名	点滴静注用 ORENCIA®（アバタセプト）凍結乾燥粉末、 皮下注用 ORENCIA®（アバタセプト）注射液
	長 3 ヵ月間皮下投与を中止した患者で、治療に対する反応にも差はなかった。本試験で認められた安全性は、他の複数の試験で認められた安全性と一貫していた。 **3. JIA 患者を対象に ORENCIA 点滴静注用製剤を投与した臨床試験** 全体的に、小児患者での有害事象の頻度及び種類は、成人患者の結果と類似していた。 JIA-1 試験は、6～17 歳の多関節に活動性を有する JIA 患者 190 名を対象に、ORENCIA 点滴静注投与時の安全性及び有効性評価を目的としたオープンラベル長期継続投与期を含む 3 つのパートからなる試験である。臨床試験の 4 ヵ月のオープンラベル導入期における有害事象の発現率は 70%で、感染症の発現率は 36%であった。感染症のうち、発現頻度が高かったのは、上気道感染及び鼻咽頭炎であった。これらの感染症は続発症なく回復し、小児の外来診療で一般的にみられる感染症の種類と同様であった。発現率が 5%以上のその他の事象は、頭痛、悪心、下痢、咳嗽、発熱及び腹痛であった。 ORENCIA の投与開始から 4 ヵ月後までに計 6 件の重篤な有害事象が認められ、その内容は、急性リンパ性白血病、卵巣嚢胞、水痘感染症、疾患再燃（2 件）及び関節疲労であった。 臨床試験で ORENCIA を投与された JIA 患者 190 名のうち、1 名（0.5%）に過敏症が発現した。点滴静脈内投与に伴う急性の反応は Period A、B 及び C のそれぞれで 4%、2%及び 3%であり、その種類は成人 RA 患者で報告された事象との一貫性を認めた。 長期継続投与期間に参加し、投与を継続した場合でも、オープンラベル下での投与期間中に 1 名が多発性硬化症と診断されたのを除き、有害事象の種類と頻度は成人患者で認められた内容との一貫性を認めた。 **免疫原性** オープンラベル試験期間を通して ORENCIA の反復投与治療を受けた JIA 患者におけるアバタセプト分子全体又はアバタセプトの CTLA-4 部分に対する抗体を ELISA 法により評価した。二重盲検期間中にプラセボ群に割付けされ、最長 6 ヵ月間治療を中止した被験者では、抗 CTLA-4 抗体陽性率は 41%（54 名中 22 名）であったのに対し、実薬群に割付けされ治療継続中の患者では 13%（54 名中 7 名）であった。これらの患者のうち 20 名は、中和活性を有する抗体について検査可能なサンプルであった。このうち 8 名（40%）は中和抗体を有することが明らかになった。 抗体の陽性化は概ね一過性で、抗体価は低かった。抗体産生と有害事象、有効性又はアバタセプトの血清中濃度との間に関連は認められなかった。二重盲検期間中に最長 6 ヵ月間治療を中止した被験者では、ORENCIA の治療再開時に点滴静脈内投与に伴う重篤な急性の反応は認められなかった。 **4. JIA 患者を対象に ORENCIA 皮下注製剤を投与した臨床試験** JIA-2 試験は、2～17 歳の多関節に活動性を有する JIA 患者 205 名を対象に、ORENCIA 皮下投与時の薬物動態、安全性及び有効性を評価することを目的とした、試験前期 4 ヵ月及び長期継続投与期からなるオープンラベル試験である。皮下投与した ORENCIA の安全性情報及び免疫原性は、静脈内投与による試験 JIA-1 と一貫性がみられた。 過敏症反応の発現はなく、注射部位反応の発現率は 4.4%であった。 **5. 成人 PsA 患者対象臨床試験** ORENCIA の安全性を 594 名（ORENCIA 群 341 名、プラセボ群 253 名）の関節症性乾癬患者において、2 つのランダム化プラセボ対照二重盲検比較試験で評価した。ORENCIA 群 341 名中、128 名が静脈内投与（PsA-I）、213 名が皮下投与（PsA-II）を受けた。安全性プロファイルは PsA-I と PsA-II で同様であり、また、安全性プロファイルは RA を対象とした試験結果と一貫していた。 **6. 市販後の使用経験**

項目	USPI（2017 年 6 月版）
販売名	点滴静注用 ORENCIA®（アバタセプト）凍結乾燥粉末、 皮下注用 ORENCIA®（アバタセプト）注射液
	市販後の ORENCIA 投与による副作用が報告されている。これらの副作用は自発報告に基づき母数が不明であることから、その頻度や ORENCIA との因果関係について必ずしも正確な評価はできない。成人 RA 患者に対する市販後使用経験から、ORENCIA 承認後の使用中に以下の副作用が認められている。 ・血管炎（皮膚血管炎及び白血球破砕性血管炎を含む）
薬物相互作用	**1. TNF 阻害薬** TNF 阻害薬と ORENCIA との併用投与は、重篤な感染症の発症リスクの増加と関連があり、TNF 阻害薬の単独投与より有効性が上回ることは確認されていないことから、ORENCIA と TNF 阻害薬との併用は推奨しない。 **2. 他の生物学的 DMARDs** ORENCIA と anakinra のような生物学的 DMARDs との併用の安全性及び有効性については十分な臨床経験がなく評価できないため、そのような用法は推奨しない。 **3. 血糖検査** マルトースを含有する非経口剤は、グルコース脱水素酵素ピロロキノリンキノン（GDH-PQQ）試験紙片を用いる血糖測定に影響を与える可能性がある。GDH-PQQ による血糖値モニタリングシステムは、ORENCIA 点滴静注を行った日に点滴静注用 ORENCIA 中に存在するマルトースと反応して、血糖値が偽高値を示す可能性がある。点滴静注用 ORENCIA による治療中に血糖値モニタリングを必要とする患者には、グルコース脱水素酵素ニコチンアデニンジヌクレオチド（GDH-NAD）、グルコースオキシダーゼ、又はグルコースヘキソキナーゼ等のマルトースと反応しない測定法を考慮すること。 皮下注用 ORENCIA はマルトースを含有していないため、患者は血糖値モニタリングを変更する必要はない。

項目	USPI（2017 年 6 月版）
販売名	点滴静注用 ORENCIA®（アバタセプト）凍結乾燥粉末、 皮下注用 ORENCIA®（アバタセプト）注射液
特別な患者集団での使用	1. 妊婦 妊娠中の曝露に関する登録システム 妊娠中に ORENCIA に曝露された女性患者の妊娠転帰を追跡するため、妊娠中の曝露に関する登録システムを設置している。医療従事者又は妊婦自身が 1-877-311-8972 に電話して登録することを推奨する。 リスクの要約 妊婦に ORENCIA を投与したときのデータが少なく、ORENCIA 投与時のリスクは明らかにされていない。ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験において、ヒトに最高臨床推奨用量［MRHD］10 mg/kg/月を投与した場合の曝露量の約 29 倍（AUC 比）に相当する投与量の ORENCIA を器官形成期に静脈内投与したところ、胎児奇形は観察されなかった。ただし、ラットを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験では、AUC 比で MRHD の 11 倍に相当する投与量で雌ラットに免疫機能の変化が認められた。 データ 臨床データ 妊婦を対象とした適切かつ十分に管理された ORENCIA の臨床試験は行われていない。妊婦に ORENCIA を投与したときのデータが少なく、ORENCIA 投与時のリスクは明らかにされていない。 非臨床データ アバタセプトを器官形成期のマウス（10、55 又は 300 mg/kg/日）、ラット（10、45 又は 200 mg/kg/日）及びウサギ（10、45 又は 200 mg/kg、3 日に 1 回）に静脈内投与した結果、ラット及びウサギにおける曝露量は AUC 比で MRHD の約 29 倍（母体への投与量 200 mg/kg/日）となり、いずれの動物種でも胎児毒性又は胎児奇形は観察されなかった。 ラットを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験（妊娠 6 日目～授乳 21 日目に 10、45 又は 200 mg/kg を 3 日に 1 回投与）では、雌の出生児における免疫機能の変化として、AUC 比で MRHD の約 11 倍に相当する投与量（母体への投与量 200 mg/kg）で、出生後 56 日目に T 細胞依存性抗体応答の亢進（対照群の 9 倍）及び出生後 112 日目に雌 1 例で甲状腺炎がみられた。AUC 比で MRHD の約 3 倍に相当する投与量（母体への投与量 45 mg/kg）では有害な影響は認められなかった。ラットで観察された免疫学的変化が子宮内でアバタセプトに曝露されたヒトでの自己免疫疾患の発症リスクと関連するか否かについては明らかではない。幼若ラットの免疫系の発達度がヒト胎児により近く、大部分が発達途中にあることから、甲状腺及び膵島の炎症等の免疫系の変化が発現したと考えられる。 **3. 授乳婦** リスクの要約 アバタセプトのヒト乳汁中への移行性、授乳中の乳児への影響及び乳汁産生への影響に関する情報は得られていない。一方、アバタセプトを投与された授乳ラットでアバタセプトの乳汁中への移行が確認された。 **4. 小児への投与** JIA-1 試験では、ORENCIA 点滴静注により、6-17 歳の多関節に活動性を有する JIA 患者の疾病の徴候及び症状が緩和した。点滴静注では 6 歳未満の患者を対象とした試験を実施していない。 JIA-2 試験では、2-17 歳の患者を対象として ORENCIA プレフィルドシリンジ皮下投与時の薬物動態、安全性及び有効性を評価した。2-17 歳の患者における ORENCIA 皮下投与時の有効性は、薬物

項目	USPI（2017 年 6 月版）
販売名	点滴静注用 ORENCIA®（アバタセプト）凍結乾燥粉末、 皮下注用 ORENCIA®（アバタセプト）注射液
	動態並びに既に確立された多関節に活動性を有する JIA 患者における ORENCIA 点滴静注時の有効性及び RA 患者における ORENCIA 皮下投与時の有効性の外挿に基づく。2-17 歳における ORENCIA 皮下投与時の安全性及び免疫原性は、前述の通りである。ORENCIA は単独投与又は MTX との併用投与が可能である。 18 歳未満の患者を対象として、ORENCIA ClickJect オートインジェクターの安全性及び有効性は評価していない。 免疫系が未発達の幼若ラットを用いた毒性試験では、ORENCIA 曝露により、死亡につながる感染症の発生率上昇のみならず甲状腺及び膵島の炎症といった免疫系の変化が認められた。成熟マウスやサルを用いた毒性試験では、上記のような所見はみられなかった。生後数週間のラットでは免疫系が未発達であることから、幼若ラットを用いたこれらの試験成績と小児での臨床使用との関連については不明である。 若年性特発性関節炎以外の小児に対する ORENCIA の安全性、有効性は確立されていない。 妊娠中にアバタセプトを投与された場合、アバタセプトが胎盤を通過して胎児に移行するか否かは明らかになっていない。アバタセプトは免疫調節薬であるため、アバタセプトに子宮内曝露された乳児への生ワクチン接種の安全性は不明である。このような乳児では、リスク及びベネフィットを考慮した上でワクチンを接種すること。 **5. 高齢者への投与** 臨床試験で、65 歳以上の患者 323 名（うち 75 歳以上の患者 53 名）に ORENCIA が投与された。これらの患者と 65 歳未満の患者の間で安全性、有効性に関して差は認められなかったが、症例数が少ないため差がないと結論できない。ORENCIA 群において 65 歳以上の患者では重篤な感染症及び悪性腫瘍の発現頻度が 65 歳未満の患者より高かった。高齢者では一般に感染症及び悪性腫瘍の発現が多いことから、高齢者を治療する際は注意すること。
過量投与	50 mg/kg の用量までの静脈内投与では、顕著な毒性はみられていない。過量投与の場合、患者を観察して副作用の徴候・症状の有無を調べ、適切な対処を講じることが望ましい。
供給／保存及び取扱い方法	**点滴静注用** ORENCIA®（アバタセプト）注射用は、溶解後に希釈してから点滴静注する凍結乾燥粉末製剤である。単回使用バイアルと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を識別可能な外箱に同梱して供給され、15 mL のバイアルにアバタセプト 250 mg が充填されている（NDC 0003-2187-10, NDC 0003-2187-13）。 **皮下注用** ORENCIA®（アバタセプト）注射液及び ORENCIA ClickJect（アバタセプト）は、皮下投与用の溶液である。 **プレフィルドシリンジ** ORENCIA 注射液 50 mg/0.4mL、87.5 mg/0.7 mL 及び 125 mg/mL は、BD UltraSafe Passive™ニードルガード及びフランジエクステンダーを有する単回投与用のガラス製ディスポーザブルプレフィルドシリンジとして供給される。 タイプ 1 ガラスシリンジは、コーティングされたストッパーと強固な針シールドで保護されたステンレス製の固定針（5 ベベル、1/2 インチの 29G の Thin wall タイプの固定注射針）を備えている。プレフィルドシリンジはアバタセプトを含有し、以下のパッケージで提供される。 NDC 0003-2814-11（50 mg/0.4mL）：1 箱 4 シリンジ（ニードルガード付き） NDC 0003-2818-11（87.5 mg/0.7 mL）：1 箱 4 シリンジ（ニードルガード付き） NDC 0003-2188-11（125 mg/mL）：1 箱 4 シリンジ（ニードルガード付き）

項目	USPI（2017 年 6 月版）
販売名	点滴静注用 ORENCIA®（アバタセプト）凍結乾燥粉末、 皮下注用 ORENCIA®（アバタセプト）注射液
	ClickJect オートインジェクター ORENCIA ClickJect 125 mg/mL は、単回投与用のディスポーザブルプレフィルドオートインジェクターとして供給される。オートインジェクターに装着されたタイプ 1 ガラスシリンジは、コーティングされたストッパーと強固な針シールドで保護されたステンレス製の固定針（5 ベベル、1/2 インチの 27G の Thin wall タイプの固定注射針）を備えている。オートインジェクターは 1 mL 中にアバタセプト 125 mg を含有し、以下のパッケージで提供される。 NDC 0003-2188-51：1 箱 4 オートインジェクター **保存条件** バイアルで供給される ORENCIA 凍結乾燥粉末は、2～8°C で冷蔵すること。バイアルの有効期間を過ぎて使用しないこと。バイアルは使用するまでオリジナルの容器に入れ、遮光で保存すること。 プレフィルドシリンジ又は ClickJect オートインジェクターで供給される ORENCIA 溶液は、2～8°C で冷蔵すること。プレフィルドシリンジ又はオートインジェクターの有効期間を過ぎて使用しないこと。使用するまでオリジナルの容器に入れ、遮光で保存すること。プレフィルドシリンジ又はオートインジェクターは凍結しないこと。

Table 1-2:　欧州連合製品概要（SmPC）の概要

項目	SmPC（2017 年 7 月版）		
販売名	**ORENCIA 250 mg 静注用粉末**	**ORENCIA 125 mg 注射液 プレフィルドシリンジ**	**ORENCIA 125 mg 注射液 プレフィルドペン**
処方及び調製	各バイアルは 250 mg のアバタセプトを含む。 溶解後のアバタセプト濃度は 25 mg/mL とする。 アバタセプトはチャイニーズハムスター卵巣細胞中で DNA 組換え技術により産生される可溶性融合タンパク質である。 添加剤：ナトリウム：0.375 mmol (8.625 mg)/バイアル	各プレフィルドシリンジは 1 mL 中にアバタセプト 125 mg を含む。 アバタセプトはチャイニーズハムスター卵巣細胞中で DNA 組換え技術により産生される可溶性融合タンパク質である。	各プレフィルドシリンジは 1 mL 中にアバタセプト 125 mg を含む。 アバタセプトはチャイニーズハムスター卵巣細胞中で DNA 組換え技術により産生される可溶性融合タンパク質である。
外観	静注用溶液のための粉末剤。 白～微黄白色の塊又は粉末。	プレフィルドシリンジによる注射液。 無色～微黄色の澄明な液で、pH 6.8～7.4 を呈す。	プレフィルドペン（ClickJect）による注射液。 無色～微黄色の澄明な液で、pH 6.8～7.4 を呈す。
効能･効果	関節リウマチ ORENCIA とメトトレキサート（MTX）の併用療法は以下の治療を適応とする。 ■ MTX 又は TNF-α 阻害薬を含む 1 剤以上の疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）による過去の治療に対して効果不十分であった中等度から重度の成人活動性関節リウマチ（RA）患者 ■ MTX 投与歴のない高疾患活動性を示す進行性の成人 RA 患者 アバタセプトと MTX の併用療法によって関節の構造的損傷が防止され、身体機能が改善することが確認されている。	関節リウマチ ORENCIA とメトトレキサート（MTX）の併用療法は以下の治療を適応とする。 ■ MTX 又は TNF-α 阻害薬を含む 1 剤以上の疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）による過去の治療に対して効果不十分であった中等度から重度の成人活動性関節リウマチ（RA）患者 ■ MTX 投与歴のない高疾患活動性を示す進行性の成人 RA 患者 アバタセプトと MTX の併用療法によって関節の構造的損傷が防止され、身体機能が改善することが確認されている。	関節リウマチ ORENCIA とメトトレキサート（MTX）の併用療法は以下の治療を適応とする。 ■ メトトレキサート又は腫瘍壊死因子（TNF）-α 阻害薬を含む 1 剤以上の疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）による過去の治療に対して効果不十分であった中等度から重度の成人活動性関節リウマチ（RA）患者 ■ メトトレキサート投与歴のない高疾患活動性を示す進行性の成人 RA 患者 アバタセプトとメトトレキサートの併用療法によって関節の構造的損傷が防止され、身体機能が改善することが確認されている。

項目	SmPC（2017 年 7 月版）		
販売名	ORENCIA 250 mg 静注用粉末	ORENCIA 125 mg 注射液 プレフィルドシリンジ	ORENCIA 125 mg 注射液 プレフィルドペン
	関節症性乾癬 ORENCIA 単独又は ORENCIA とメトトレキサート（MTX）の併用療法は、MTX を含む DMARD による過去の治療に対して効果不十分で、乾癬皮膚症状への他の全身治療を要さない成人活動性関節症性乾癬（PsA）患者に対する治療を適応とする。 **<u>多関節型若年性特発性関節炎</u>** ORENCIA と MTX の併用療法は、6 歳以上の小児の中等度から重度の活動性多関節型若年性特発性関節炎（JIA）患者の治療を適応とし、少なくとも 1 剤の TNF 阻害薬を含む他の DMARD に対して効果不十分な場合に用いられる。	**関節症性乾癬** ORENCIA 単独又は ORENCIA とメトトレキサート（MTX）の併用療法は、MTX を含む DMARD による過去の治療に対して効果不十分で、乾癬皮膚症状への他の全身治療を要さない成人活動性関節症性乾癬（PsA）患者に対する治療を適応とする。	**関節症性乾癬** ORENCIA 単独又は ORENCIA とメトトレキサート（MTX）の併用療法は、MTX を含む DMARD による過去の治療に対して効果不十分で、乾癬皮膚症状への他の全身治療を要さない成人活動性関節症性乾癬（PsA）患者に対する治療を適応とする。
用法･用量	RA 又は JIA の診断及び治療の経験のある専門医師が治療の開始及び管理を行うこと。 アバタセプトの投与開始から 6 ヵ月以内に効果がみられない場合は、投与継続について再検討すること。	RA の診断及び治療の経験のある専門医師が治療の開始及び管理を行うこと。 アバタセプトの投与開始から 6 ヵ月以内に効果がみられない場合は、投与継続について再検討すること。	RA の診断及び治療の経験のある専門医が治療の開始及び管理を行うこと。 アバタセプトの投与開始から 6 ヵ月以内に効果がみられない場合は、投与継続について再検討すること。

<table>
<tr><th>項目</th><th colspan="3">SmPC（2017 年 7 月版）</th></tr>
<tr><th>販売名</th><th>ORENCIA 250 mg 静注用粉末</th><th>ORENCIA 125 mg 注射液
プレフィルドシリンジ</th><th>ORENCIA 125 mg 注射液
プレフィルドペン</th></tr>
<tr>
<td></td>
<td>用法
関節リウマチ
成人
表 1 に示す用量で 30 分かけて点滴静注する。ORENCIA は、初回投与後、2 週後及び 4 週後に投与し、その後は 4 週間ごとに投与する。
表 1：ORENCIA の用量 [a]
<table>
<tr><th>患者の体重</th><th>投与量</th><th>バイアル数 [b]</th></tr>
<tr><td>60 kg 未満</td><td>500 mg</td><td>2 バイアル</td></tr>
<tr><td>60 kg 以上 100 kg 以下</td><td>750 mg</td><td>3 バイアル</td></tr>
<tr><td>100 kg を超える</td><td>1,000 mg</td><td>4 バイアル</td></tr>
</table>
a　10 mg/kg 相当
b　1 バイアル当たりアバタセプト 250 mg が充填されている。

他の DMARD、副腎皮質ステロイド、サリチル酸塩、NSAID 又は鎮痛薬と併用する場合は、用量調節の必要はない。

関節症性乾癬
成人
表 1 に示す用量で 30 分かけて点滴静注する。ORENCIA は、初回投与後、2 週後及び 4 週後に投与し、その後は 4 週間ごとに投与する。</td>
<td>用法
関節リウマチ
成人
ORENCIA の皮下注射は、点滴静注による負荷投与を行ってから又は行うことなく、開始する。ORENCIA の皮下注射は、体重に関係なく、125 mg の用量で週 1 回投与する。点滴静注の単回投与により治療を開始する場合（皮下注射前に点滴静注による負荷投与を行う場合）、アバタセプト 125 mg の初回皮下注射は点滴静注後 1 日以内に行い、以降は 125 mg を週 1 回皮下注射する。
ORENCIA を点滴静注から皮下注射に切り替える患者は、次回予定されている静脈内投与の代わりに、初回の皮下投与を行う必要がある。
他の DMARD、副腎皮質ステロイド、サリチル酸塩、NSAID、又は鎮痛薬と併用する場合は、用量調節の必要はない。

関節症性乾癬
成人
ORENCIA の皮下注射は、点滴静注による負荷投与を行うことなく、125 mg の用量で週 1 回投与する。
ORENCIA を点滴静注から皮下注射に切り替える患者は、次回予定されている静脈内投与の代わりに、初回の皮下投与を行う必要がある。</td>
<td>用法
関節リウマチ
成人
ORENCIA の皮下注射は、点滴静注による負荷投与を行ってから又は行うことなく、開始する。ORENCIA の皮下注射は、体重に関係なく、125 mg の用量で週 1 回投与する。点滴静注の単回投与により治療を開始する場合（皮下注射前に点滴静注による負荷投与を行う場合）、アバタセプト 125 mg の初回皮下注射は点滴静注後 1 日以内に行い、以降は 125 mg を週 1 回皮下注射する。
ORENCIA を点滴静注から皮下注射に切り替える患者は、次回予定されている静脈内投与の代わりに、初回の皮下投与を行う必要がある。
他の DMARD、副腎皮質ステロイド、サリチル酸塩、NSAID、又は鎮痛薬と併用する場合は、用量調節の必要はない。

関節症性乾癬
成人
ORENCIA の皮下注射は、点滴静注による負荷投与を行うことなく、125 mg の用量で週 1 回投与する。
ORENCIA を点滴静注から皮下注射に切り替える患者は、次回予定されている静脈内投与の代わりに、初回の皮下投与を行う必要がある。</td>
</tr>
</table>

項目	SmPC（2017 年 7 月版）		
販売名	ORENCIA 250 mg 静注用粉末	ORENCIA 125 mg 注射液 プレフィルドシリンジ	ORENCIA 125 mg 注射液 プレフィルドペン
		投与を忘れた場合 患者が ORENCIA の投与を忘れた場合、投与予定日の 3 日以内であれば、直ちにその分を投与して基本の週 1 回スケジュールを継続するよう患者に指示すること。投与を忘れてから 3 日を過ぎていれば、医学的判断（患者の状態、疾患活動性の評価など）に基づいて、次に投与する時期を患者に指示すること。	***投与を忘れた場合*** 患者が ORENCIA の投与を忘れた場合、投与予定日の 3 日以内であれば、直ちにその分を投与して基本の週 1 回スケジュールを継続するよう患者に指示すること。投与を忘れてから 3 日を過ぎていれば、医学的判断（患者の状態、疾患活動性の評価など）に基づいて、次に投与する時期を患者に指示すること。

項目	SmPC（2017 年 7 月版）		
販売名	ORENCIA 250 mg 静注用粉末	ORENCIA 125 mg 注射液 プレフィルドシリンジ	ORENCIA 125 mg 注射液 プレフィルドペン
	<u>若年性特発性関節炎</u> ***小児患者*** 6～17 歳の若年性特発性関節炎患者における ORENCIA の推奨用量は、各投与時の体重に応じて算出する。75 kg 未満の場合は 1 kg 当たり 10 mg の用量を投与すること。75 kg 以上の場合は成人 RA の投与量に従って投与すること。ただし、最大量である 1000 mg は超えないこと。ORENCIA は、30 分かけて点滴静注する。初回投与後、2 週後及び 4 週後に投与し、その後は 4 週間ごとに投与する。 6 歳未満の小児における ORENCIA の安全性と有効性の試験は実施されていない。したがって、6 歳未満の小児への ORENCIA の使用は推奨できない。 <u>特別な集団</u> ***高齢患者*** 用量調節は不要である。 ***腎障害及び肝障害患者*** これら患者集団を対象とした ORENCIA の試験は行われていないため、推奨用量は特定されていない。	***高齢患者*** 用量調節は不要である。 ***腎障害及び肝障害患者*** これら患者集団を対象とした ORENCIA の試験は行われていないため、推奨用量は特定されていない。 ***小児患者*** 18 歳未満の小児に対する皮下注用 ORENCIA の有効性及び安全性は確立されておらず、データは得られていない。 小児に対する点滴静注用 ORENCIA の安全性及び有効性は検討されている。現在得られているデータは、ORENCIA 250 mg 静注用粉末の製品概要に示している。	***高齢患者*** 用量調節は不要である。 ***腎障害及び肝障害患者*** これら患者集団を対象とした ORENCIA の試験は行われていないため、推奨用量は特定されていない。 ***小児患者*** 18 歳未満の小児に対する皮下注用 ORENCIA の有効性及び安全性は確立されておらず、データは得られていない。 小児に対する点滴静注用 ORENCIA の安全性及び有効性は検討されている。現在得られているデータは、ORENCIA 250 mg 静注用粉末の製品概要に示している。

項目	SmPC（2017 年 7 月版）		
販売名	ORENCIA 250 mg 静注用粉末	ORENCIA 125 mg 注射液 プレフィルドシリンジ	ORENCIA 125 mg 注射液 プレフィルドペン
	投与方法 最終濃度まで希釈された ORENCIA 溶液は無菌で発熱性物質を含まないタンパク質低付着性のフィルター（孔径 0.2～1.2 μm）を輸液セットに取り付け 30 分間で投与されなければならない。	投与方法 皮下注用。 ORENCIA は、医療専門家の指導の下での使用が適応とされている。皮下注射の手技に関する適切なトレーニングを受けた後、医師／医療専門家が適切と判断した場合には、患者は自己注射することができる。 プレフィルドシリンジの全量（1 mL）は皮下注射に限定して投与すること。注射部位は変更する必要があり、皮膚に圧痛、挫傷、発赤又は硬化が認められる部位に注射してはならない。 プレフィルドシリンジの ORENCIA の調製及び投与に関する包括的な説明は package leaflet に示す。	投与方法 皮下注用。 ORENCIA は、医療専門家の指導の下での使用が適応とされている。皮下注射の手技に関する適切なトレーニングを受けた後、医師／医療専門家が適切と判断した場合には、患者は自己注射することができる。 プレフィルドペンの全量（1 mL）は皮下注射に限定して投与すること。注射部位は変更する必要があり、皮膚に圧痛、挫傷、発赤又は硬化が認められる部位に注射してはならない。 プレフィルドペン（ClickJect）の ORENCIA の調製及び投与に関する包括的な説明は package leaflet 及び「重要な使用上の注意」に示す。
禁忌	製剤の項に示す有効成分又は添加剤に対する過敏症。 敗血症や日和見感染等の重度で管理されていない感染症。	製剤の項に示す有効成分又は添加剤に対する過敏症。 敗血症や日和見感染等の重度で管理されていない感染症。	製剤の項に示す有効成分又は添加剤に対する過敏症。 敗血症や日和見感染等の重度で管理されていない感染症。
警告及び使用上の注意	TNF 阻害薬との併用 アバタセプトと TNF 阻害薬の併用に関する使用経験は限られている。プラセボ対照試験で、TNF 阻害薬とアバタセプト併用群では感染症及び重篤な感染症が TNF 阻害薬とプラセボ併用群と比較して増加した。したがって、アバタセプトと TNF 阻害薬の併用は行わないこと。 TNF 阻害薬による治療から ORENCIA に切り替える際には感染症の徴候について患者を注意深く観察すること。	TNF 阻害薬との併用 アバタセプトと TNF 阻害薬の併用に関する使用経験は限られている。プラセボ対照試験で、TNF 阻害薬とアバタセプト併用群では感染症及び重篤な感染症が TNF 阻害薬とプラセボ併用群と比較して増加した。したがって、アバタセプトと TNF 阻害薬の併用は行わないこと。 TNF 阻害薬による治療から ORENCIA に切り替える際には感染症の徴候について患者を注意深く観察すること。	TNF 阻害薬との併用 アバタセプトと TNF 阻害薬の併用に関する使用経験は限られている。プラセボ対照試験で、TNF 阻害薬とアバタセプト併用群では感染症及び重篤な感染症が TNF 阻害薬とプラセボ併用群と比較して増加した。したがって、アバタセプトと TNF 阻害薬の併用は行わないこと。 TNF 阻害薬による治療から ORENCIA に切り替える際には感染症の徴候について患者を注意深く観察すること。

項目	SmPC（2017 年 7 月版）		
販売名	ORENCIA 250 mg 静注用粉末	ORENCIA 125 mg 注射液 プレフィルドシリンジ	ORENCIA 125 mg 注射液 プレフィルドペン
	<u>アレルギー反応</u> アレルギー反応の予防治療が必要とされていなかった患者において、臨床試験にて、アバタセプト投与に伴うアレルギー反応が稀に報告されている。アナフィラキシー又はアナフィラキシー様反応が初回注入後に発現する可能性があり、生命に関わる恐れがある。市販後の使用経験において、ORENCIA 初回注入後のアナフィラキシーによる死亡が 1 例報告されている。重篤なアレルギー反応又はアナフィラキシー反応が発現した場合、直ちに点滴静注用又は皮下注用の ORENCIA 投与を中止し、適切な治療を開始し、ORENCIA の使用を永久的に中止すること。 <u>免疫系に対する影響</u> ORENCIA を含む免疫系に作用する薬剤は、感染症及び悪性腫瘍に対する宿主防御に影響する可能性があるため、予防接種の効果に影響を与える可能性がある。 ORENCIA と生物学的免疫抑制剤又は免疫調節剤を併用すると、免疫系に対するアバタセプトの影響が増強される可能性がある。 ***<u>感染症</u>*** アバタセプト投与により敗血症及び肺炎を含む重篤な感染症が報告されている。これらの感染症の一部は致死的であった。重篤な感染症の多くは、基礎疾患に加え免疫抑制剤を併用する易感染性の状態にある患者で発現していた。活動性の感染症を罹患する患者では、感染症が抑制されるまで ORENCIA の投与を開始しないこと。再発性感染症の既往歴がある患者や易感染性の状態にある患者に対して ORENCIA の使用を考慮する場合、医師は注	<u>アレルギー反応</u> アレルギー反応の予防治療が必要とされていなかった患者において、臨床試験にて、アバタセプト静脈内投与に伴うアレルギー反応が稀に報告されている。アナフィラキシー又はアナフィラキシー様反応が初回注入後に発現する可能性があり、生命に関わる恐れがある。市販後の使用経験において、ORENCIA 初回注入後のアナフィラキシーによる死亡が 1 例報告されている。重篤なアレルギー反応又はアナフィラキシー反応が発現した場合、直ちに点滴静注用又は皮下注用の ORENCIA の投与を中止し、適切な治療を開始し、ORENCIA の使用を永久的に中止すること。 <u>免疫系に対する影響</u> ORENCIA を含む免疫系に作用する薬剤は、感染症及び悪性腫瘍に対する宿主防御に影響する可能性があるため、予防接種の効果に影響を与える可能性がある。 ORENCIA と生物学的免疫抑制剤又は免疫調節剤を併用すると、免疫系に対するアバタセプトの影響が増強される可能性がある。 ***<u>感染症</u>*** アバタセプト投与により敗血症及び肺炎を含む重篤な感染症が報告されている。これらの感染症の一部は致死的であった。重篤な感染症の多くは、基礎疾患に加え免疫抑制剤を併用する易感染性の状態にある患者で発現していた。活動性の感染症を罹患する患者では、感染症が抑制されるまで ORENCIA の投与を開始しないこと。再発性感染症の既往歴がある患者や易感染性の状態にある患者に対して ORENCIA の使用を考慮する場合、医師は注	<u>アレルギー反応</u> アレルギー反応の予防治療が必要とされていなかった患者において、臨床試験にて、アバタセプト静脈内投与に伴うアレルギー反応が稀に報告されている。アナフィラキシー又はアナフィラキシー様反応が初回注入後に発現する可能性があり、生命に関わる恐れがある。市販後の使用経験において、ORENCIA 初回注入後のアナフィラキシーによる死亡が 1 例報告されている。重篤なアレルギー反応又はアナフィラキシー反応が発現した場合、直ちに点滴静注用又は皮下注用の ORENCIA の投与を中止し、適切な治療を開始し、ORENCIA の使用を永久的に中止すること。 <u>免疫系に対する影響</u> ORENCIA を含む免疫系に作用する薬剤は、感染症及び悪性腫瘍に対する宿主防御に影響する可能性があるため、予防接種の効果に影響を与える可能性がある。 ORENCIA と生物学的免疫抑制剤又は免疫調節剤を併用すると、免疫系に対するアバタセプトの影響が増強される可能性がある。 ***<u>感染症</u>*** アバタセプト投与により敗血症及び肺炎を含む重篤な感染症が報告されている。これらの感染症の一部は致死的であった。重篤な感染症の多くは、基礎疾患に加え免疫抑制剤を併用する易感染性の状態にある患者で発現していた。活動性の感染症を罹患する患者では、感染症が抑制されるまで ORENCIA の投与を開始しないこと。再発性感染症の既往歴がある患者や易感染性の状態にある患者に対して ORENCIA の使用を考慮する場合、医師は注

項目	SmPC（2017 年 7 月版）		
販売名	ORENCIA 250 mg 静注用粉末	ORENCIA 125 mg 注射液 プレフィルドシリンジ	ORENCIA 125 mg 注射液 プレフィルドペン
	意すること。また、ORENCIA 投与中に新たな感染症が発現した場合は十分な観察を行うこと。重篤な感染症が発現した場合は、ORENCIA の投与を中止すること。 主要なプラセボ対照試験では、結核の増加は認められなかったが、ORENCIA 群のすべての患者に対して結核に関するスクリーニングが行われていた。潜伏結核患者における ORENCIA の安全性については不明である。ORENCIA を投与された患者から結核が報告されている。ORENCIA の投与開始前に、潜伏結核に関するスクリーニングを行い、現行の医学ガイドラインも考慮すること。 抗リウマチ治療は B 型肝炎ウイルス感染の再燃と関連があることから、ORENCIA による治療を開始する前に、現行のガイドラインに従い肝炎ウイルスのスクリーニングを行うこと。 ORENCIA のような免疫抑制剤の投与により、進行性多巣性白質脳症（PML）が発現する可能性がある。ORENCIA 投与中に PML を示唆する神経症状が発現した場合には、ORENCIA の投与を中止し、適切な診断法を開始すること。 ***悪性腫瘍*** プラセボ対照試験で、悪性腫瘍の発現率はアバタセプト群及びプラセボ群でそれぞれ 1.2%及び 0.9%であった。これらの試験には悪性腫瘍を罹患する患者は参加していなかった。マウスがん原性試験でリンパ腫及び乳腺腫瘍の発生率上昇が認められた。これらの所見に対する臨床的意義は不明である。ヒトにおけるリンパ腫を含む悪性腫瘍の発現に対するアバタセプトの関与は不明である。	意すること。また、ORENCIA 投与中に新たな感染症が発現した場合は十分な観察を行うこと。重篤な感染症が発現した場合は、ORENCIA の投与を中止すること。 主要なプラセボ対照試験では、結核の増加は認められなかったが、ORENCIA 群のすべての患者に対して結核に関するスクリーニングが行われていた。潜伏結核患者における ORENCIA の安全性については不明である。ORENCIA を投与された患者から結核が報告されている。ORENCIA の投与開始前に、潜伏結核に関するスクリーニングを行い、現行の医学ガイドラインも考慮すること。 抗リウマチ治療は B 型肝炎ウイルス感染の再燃と関連があることから、ORENCIA による治療を開始する前に、現行のガイドラインに従い肝炎ウイルスのスクリーニングを行うこと。 ORENCIA のような免疫抑制剤の投与により、進行性多巣性白質脳症（PML）が発現する可能性がある。ORENCIA 投与中に PML を示唆する神経症状が発現した場合には、ORENCIA の投与を中止し、適切な診断法を開始すること。 ***悪性腫瘍*** プラセボ対照試験で、悪性腫瘍の発現率はアバタセプト群及びプラセボ群でそれぞれ 1.2%及び 0.9%であった。これらの試験には悪性腫瘍を罹患する患者は参加していなかった。マウスがん原性試験でリンパ腫及び乳腺腫瘍の発生率上昇が認められた。これらの所見に対する臨床的意義は不明である。ヒトにおけるリンパ腫を含む悪性腫瘍の発現に対するアバタセプトの関与は不明である。	意すること。また、ORENCIA 投与中に新たな感染症が発現した場合は十分な観察を行うこと。重篤な感染症が発現した場合は、ORENCIA の投与を中止すること。 主要なプラセボ対照試験では、結核の増加は認められなかったが、ORENCIA 群のすべての患者に対して結核に関するスクリーニングが行われていた。潜伏結核患者における ORENCIA の安全性については不明である。ORENCIA を投与された患者から結核が報告されている。ORENCIA の投与開始前に、潜伏結核に関するスクリーニングを行い、現行の医学ガイドラインも考慮すること。 抗リウマチ治療は B 型肝炎ウイルス感染の再燃と関連があることから、ORENCIA による治療を開始する前に、現行のガイドラインに従い肝炎ウイルスのスクリーニングを行うこと。 ORENCIA のような免疫抑制剤の投与により、進行性多巣性白質脳症（PML）が発現する可能性がある。ORENCIA 投与中に PML を示唆する神経症状が発現した場合には、ORENCIA の投与を中止し、適切な診断法を開始すること。 ***悪性腫瘍*** プラセボ対照試験で、悪性腫瘍の発現率はアバタセプト群及びプラセボ群でそれぞれ 1.2%及び 0.9%であった。これらの試験には悪性腫瘍を罹患する患者は参加していなかった。マウスがん原性試験でリンパ腫及び乳腺腫瘍の発生率上昇が認められた。これらの所見に対する臨床的意義は不明である。ヒトにおけるリンパ腫を含む悪性腫瘍の発現に対するアバタセプトの関与は不明である。

項目	SmPC（2017 年 7 月版）		
販売名	ORENCIA 250 mg 静注用粉末	ORENCIA 125 mg 注射液 プレフィルドシリンジ	ORENCIA 125 mg 注射液 プレフィルドペン
	ORENCIA 投与中の患者から非黒色腫皮膚癌が報告されている。すべての患者、特に皮膚癌のリスクファクターを有する患者に対して定期的な皮膚検査を実施することを推奨する。	ORENCIA 投与中の患者から非黒色腫皮膚癌が報告されている。すべての患者、特に皮膚癌のリスクファクターを有する患者に対して定期的な皮膚検査を実施することを推奨する。	ORENCIA 投与中の患者から非黒色腫皮膚癌が報告されている。すべての患者、特に皮膚癌のリスクファクターを有する患者に対して定期的な皮膚検査を実施することを推奨する。
	予防接種 ORENCIA 投与中の患者に対して、生ワクチンを除き、ワクチン接種してもよい。 ORENCIA 投与中、又は投与中止後 3 ヵ月以内に生ワクチンを接種してはならない。 ORENCIA を含め、免疫系に影響を及ぼす医薬品は、ある種の予防接種の効果を減弱させる可能性がある。 若年性特発性関節炎患者に ORENCIA による治療を開始する前に、現行の予防接種ガイドラインで規定されているすべての予防接種を行うことを推奨する。	***予防接種*** ORENCIA 投与中の患者に対して、生ワクチンを除き、ワクチン接種してもよい。アバタセプト投与中、又は投与中止後 3 ヵ月以内に生ワクチンを接種してはならない。 ORENCIA を含め、免疫系に影響を及ぼす医薬品は、ある種の予防接種の効果を減弱させる可能性がある。	***予防接種*** ORENCIA 投与中の患者に対して、生ワクチンを除き、ワクチン接種してもよい。アバタセプト投与中、又は投与中止後 3 ヵ月以内に生ワクチンを接種してはならない。 ORENCIA を含め、免疫系に影響を及ぼす医薬品は、ある種の予防接種の効果を減弱させる可能性がある。
	高齢患者 プラセボ対照試験で、65 歳以上の患者 404 名（うち 75 歳以上の患者 67 名）にアバタセプトが投与された。これらの患者と 65 歳未満の患者の間で有効性に差は認められなかった。アバタセプト群の患者では、プラセボと比較して重篤な感染症及び悪性腫瘍の発現頻度が増加し、この発現頻度の増加は 65 歳以上の方が 65 歳未満より顕著であった。高齢患者では一般に感染症及び悪性腫瘍の発現頻度が高いことから、高齢患者を治療する際には注意すること。	***高齢患者*** プラセボ対照試験で、65 歳以上の患者 404 名（うち 75 歳以上の患者 67 名）に点滴静注用アバタセプトが投与された。対照試験で、65 歳以上の患者 270 名（うち 75 歳以上の患者 46 名）に皮下注用アバタセプトが投与された。点滴静注用アバタセプト群の患者では、プラセボと比較して重篤な感染症及び悪性腫瘍の発現頻度が増加し、この発現頻度の増加は 65 歳以上の方が 65 歳未満より顕著であった。また、皮下注用アバタセプト群の患者でも、重篤な感染症及び悪性腫瘍の発現頻度が増加し、この発現頻度の増加は 65 歳以上の方が 65 歳未満より顕著であった。高齢患者では一般に感染症及び悪性腫瘍の発現頻度が高いことから、高齢患者を治療する際には注意すること。	***高齢患者*** プラセボ対照試験で、65 歳以上の患者 404 名（うち 75 歳以上の患者 67 名）に点滴静注用アバタセプトが投与された。対照試験で、65 歳以上の患者 270 名（うち 75 歳以上の患者 46 名）に皮下注用アバタセプトが投与された。点滴静注用アバタセプト群の患者では、プラセボと比較して重篤な感染症及び悪性腫瘍の発現頻度が増加し、この発現頻度の増加は 65 歳以上の方が 65 歳未満より顕著であった。また、皮下注用アバタセプト群の患者でも、重篤な感染症及び悪性腫瘍の発現頻度が増加し、この発現頻度の増加は 65 歳以上の方が 65 歳未満より顕著であった。高齢患者では一般に感染症及び悪性腫瘍の発現頻度が高いことから、高齢患者を治療する際には注意すること。

項目	SmPC（2017 年 7 月版）		
販売名	ORENCIA 250 mg 静注用粉末	ORENCIA 125 mg 注射液 プレフィルドシリンジ	ORENCIA 125 mg 注射液 プレフィルドペン
	自己免疫疾患 ORENCIA 投与によって成人及び小児で多発性硬化症の悪化等の自己免疫疾患のリスクが増加することが理論的に懸念される。プラセボ対照試験では、アバタセプト群で抗核抗体や抗二本鎖 DNA 抗体等の自己抗体の陽性化率がプラセボ群と比較して増加することはなかった。 血糖検査 マルトースを含有する非経口剤は、グルコース脱水素酵素ピロロキノリンキノン（GDH-PQQ）試験紙片を用いる血糖測定に影響する可能性がある。GDH-PQQ による血糖値モニタリングシステムは、ORENCIA 点滴静注を行った日に ORENCIA 中に存在するマルトースと反応して、血糖値が偽高値を示す可能性がある。ORENCIA による治療中に血糖値モニタリングを必要とする患者には、グルコース脱水素酵素ニコチンアデニンジヌクレオチド（GDH-NAD）、グルコースオキシダーゼ、又はグルコースヘキソキナーゼ等のマルトースと反応しない測定法を考慮すること。 ナトリウム制限食事療法を行っている患者 本剤は、最大用量 4 バイアル当たり 1.5 mmol（34.5 mg）のナトリウム（1 バイアル当たり 0.375 mmol 又は 8.625 mg のナトリウム）を含有する。ナトリウム制限食事療法を行っている患者に投与する場合は考慮すること。	自己免疫疾患 アバタセプト投与によって成人で多発性硬化症の悪化等の自己免疫疾患のリスクが増加することが理論的に懸念される。プラセボ対照試験では、アバタセプト群で抗核抗体や抗二本鎖 DNA（dsDNA）抗体等の自己抗体の陽性化率がプラセボ群と比較して増加することはなかった。 ナトリウム制限食事療法を行っている患者 本剤は、プレフィルドシリンジ当たり 0.014 mmol（0.322 mg）のナトリウムを含有する。すなわち、ほぼナトリウムは含まれていない。	自己免疫疾患 アバタセプト投与によって成人で多発性硬化症の悪化等の自己免疫疾患のリスクが増加することが理論的に懸念される。プラセボ対照試験では、アバタセプト群で抗核抗体や抗二本鎖 DNA（dsDNA）抗体等の自己抗体の陽性化率がプラセボ群と比較して増加することはなかった。 ナトリウム制限食事療法を行っている患者 本剤は、プレフィルドペン当たり 0.014 mmol（0.322 mg）のナトリウムを含有する。すなわち、ほぼナトリウムは含まれていない。
薬物相互作用	TNF 阻害薬との併用 これまでに TNF 阻害薬とアバタセプトを併用した臨床経験は限られている。プラセボ対照群を用いた臨床試験において TNF 阻害薬	TNF 阻害薬との併用 これまでに TNF 阻害薬とアバタセプトを併用した臨床経験は限られている。プラセボ対照群を用いた臨床試験において TNF 阻害薬	TNF 阻害薬との併用 これまでに TNF 阻害薬とアバタセプトを併用した臨床経験は限られている。プラセボ対照群を用いた臨床試験において TNF 阻害薬

項目	SmPC（2017 年 7 月版）		
販売名	ORENCIA 250 mg 静注用粉末	ORENCIA 125 mg 注射液 プレフィルドシリンジ	ORENCIA 125 mg 注射液 プレフィルドペン
	がアバタセプトのクリアランスに影響を与えないことが報告されているが、TNF 阻害薬の単独投与群と比較してアバタセプトとの併用投与群において、感染症及び重篤な感染症の発現頻度が高かった。したがって、アバタセプトと TNF 阻害薬との併用は推奨しない。 **<u>他の RA 治療薬との併用</u>** 母集団薬物動態解析から、MTX、NSAID 及び副腎皮質ステロイドについて、これらの併用薬がアバタセプトのクリアランスに及ぼす影響は認められなかった。 sulfasalazine、ヒドロキシクロロキン若しくはレフルノミドとアバタセプトとの併用で、安全性上の問題は報告されていない。 **<u>免疫系に影響を及ぼす他の RA 治療薬及びワクチン接種との併用</u>** ORENCIA と生物学的免疫抑制剤又は免疫調節剤を併用すると、免疫系に対する ORENCIA の影響が増強される可能性がある。ORENCIA を anakinra 又はリツキシマブと併用したときの安全性及び有効性を評価するための十分な根拠はない。	がアバタセプトのクリアランスに影響を与えないことが報告されているが、TNF 阻害薬の単独投与群と比較してアバタセプトとの併用投与群において、感染症及び重篤な感染症の発現頻度が高かった。したがって、アバタセプトと TNF 阻害薬との併用は推奨しない。 **<u>他の RA 治療薬との併用</u>** 母集団薬物動態解析から、MTX、NSAID 及び副腎皮質ステロイドについて、これらの併用薬がアバタセプトのクリアランスに及ぼす影響は認められなかった。 sulfasalazine、ヒドロキシクロロキン若しくはレフルノミドとアバタセプトとの併用で、安全性上の問題は報告されていない。 **<u>免疫系に影響を及ぼす他の RA 治療薬及びワクチン接種との併用</u>** ORENCIA と生物学的免疫抑制剤又は免疫調節剤を併用すると、免疫系に対するアバタセプトの影響が増強される可能性がある。ORENCIA を anakinra 又はリツキシマブと併用したときの安全性及び有効性を評価するための十分な根拠はない。	がアバタセプトのクリアランスに影響を与えないことが報告されているが、TNF 阻害薬の単独投与群と比較してアバタセプトとの併用投与群において、感染症及び重篤な感染症の発現頻度が高かった。したがって、アバタセプトと TNF 阻害薬との併用は推奨しない。 **<u>他の RA 治療薬との併用</u>** 母集団薬物動態解析から、MTX、NSAID 及び副腎皮質ステロイドについて、これらの併用薬がアバタセプトのクリアランスに及ぼす影響は認められなかった。 sulfasalazine、ヒドロキシクロロキン若しくはレフルノミドとアバタセプトとの併用で、安全性上の問題は報告されていない。 **<u>免疫系に影響を及ぼす他の RA 治療薬及びワクチン接種との併用</u>** ORENCIA と生物学的免疫抑制剤又は免疫調節剤を併用すると、免疫系に対するアバタセプトの影響が増強される可能性がある。ORENCIA を anakinra 又はリツキシマブと併用したときの安全性及び有効性を評価するための十分な根拠はない。

項目	SmPC（2017 年 7 月版）		
販売名	ORENCIA 250 mg 静注用粉末	ORENCIA 125 mg 注射液 プレフィルドシリンジ	ORENCIA 125 mg 注射液 プレフィルドペン
	予防接種 アバタセプト投与中、又は投与中止後 3 ヵ月以内に生ワクチンを接種してはならない。生ワクチンを接種された者から ORENCIA 投与中の患者への二次感染に関するデータはない。ORENCIA を含め、免疫系に影響を及ぼす医薬品は、ある種の予防接種の効果を減弱させる可能性がある。 健康被験者のワクチン接種に対する抗体応答及び関節リウマチ患者のインフルエンザワクチン及び肺炎球菌ワクチンに対する抗体応答に及ぼすアバタセプトの影響を検討する探索的試験から、アバタセプトは免疫応答の効果を減弱させる可能性が示唆されたものの、臨床的に有意な又は陽性の免疫応答を発現させる能力を大きく阻害することはなかった。 関節リウマチ患者に 23 価肺炎球菌ワクチンを投与するオープンラベル試験でアバタセプトが評価された。肺炎球菌ワクチン接種後、アバタセプト群 112 名のうち 62 名で十分な免疫応答が得られ、肺炎球菌多糖体ワクチンに対する抗体価が 2 倍以上に増加した。 関節リウマチ患者に季節性インフルエンザウイルス 3 価ワクチンを投与するオープンラベル試験でもアバタセプトが評価された。インフルエンザワクチン接種後、ベースライン時に防御抗体価が認められなかったアバタセプト群 119 名のうち 73 名で十分な免疫応答が得られ、インフルエンザ 3 価ワクチンに対する抗体価が 4 倍以上に増加した。	***予防接種*** アバタセプト投与中、又は投与中止後 3 ヵ月以内に生ワクチンを接種してはならない。生ワクチンを接種された者から ORENCIA 投与中の患者への二次感染に関するデータはない。ORENCIA を含め、免疫系に影響を及ぼす医薬品は、ある種の予防接種の効果を減弱させる可能性がある。 健康被験者のワクチン接種に対する抗体応答及び関節リウマチ患者のインフルエンザワクチン及び肺炎球菌ワクチンに対する抗体応答に及ぼすアバタセプトの影響を検討する探索的試験から、アバタセプトは免疫応答の効果を減弱させる可能性が示唆されたものの、臨床的に有意な又は陽性の免疫応答を発現させる能力を大きく阻害することはなかった。 関節リウマチ患者に 23 価肺炎球菌ワクチンを投与するオープンラベル試験でアバタセプトが評価された。肺炎球菌ワクチン接種後、アバタセプト群 112 名のうち 62 名で十分な免疫応答が得られ、肺炎球菌多糖体ワクチンに対する抗体価が 2 倍以上に増加した。 関節リウマチ患者に季節性インフルエンザウイルス 3 価ワクチンを投与するオープンラベル試験でもアバタセプトが評価された。インフルエンザワクチン接種後、ベースライン時に防御抗体価が認められなかったアバタセプト群 119 名のうち 73 名で十分な免疫応答が得られ、インフルエンザ 3 価ワクチンに対する抗体価が 4 倍以上に増加した。	***予防接種*** アバタセプト投与中、又は投与中止後 3 ヵ月以内に生ワクチンを接種してはならない。生ワクチンを接種された者から ORENCIA 投与中の患者への二次感染に関するデータはない。ORENCIA を含め、免疫系に影響を及ぼす医薬品は、ある種の予防接種の効果を減弱させる可能性がある。 健康被験者のワクチン接種に対する抗体応答及び関節リウマチ患者のインフルエンザワクチン及び肺炎球菌ワクチンに対する抗体応答に及ぼすアバタセプトの影響を検討する探索的試験から、アバタセプトは免疫応答の効果を減弱させる可能性が示唆されたものの、臨床的に有意な又は陽性の免疫応答を発現させる能力を大きく阻害することはなかった。 関節リウマチ患者に 23 価肺炎球菌ワクチンを投与するオープンラベル試験でアバタセプトが評価された。肺炎球菌ワクチン接種後、アバタセプト群 112 名のうち 62 名で十分な免疫応答が得られ、肺炎球菌多糖体ワクチンに対する抗体価が 2 倍以上に増加した。 関節リウマチ患者に季節性インフルエンザウイルス 3 価ワクチンを投与するオープンラベル試験でもアバタセプトが評価された。インフルエンザワクチン接種後、ベースライン時に防御抗体価が認められなかったアバタセプト群 119 名のうち 73 名で十分な免疫応答が得られ、インフルエンザ 3 価ワクチンに対する抗体価が 4 倍以上に増加した。
受胎能、妊婦及び授乳婦	<u>妊娠及び妊娠可能な女性</u> 妊婦におけるアバタセプトの使用に関する十分なデータはない。胚・胎児発生試験では、	<u>妊娠及び妊娠可能な女性</u> 妊婦におけるアバタセプトの使用に関する十分なデータはない。胚・胎児発生試験では、	<u>妊娠及び妊娠可能な女性</u> 妊婦におけるアバタセプトの使用に関する十分なデータはない。胚・胎児発生試験では、

項目	SmPC（2017 年 7 月版）		
販売名	ORENCIA 250 mg 静注用粉末	ORENCIA 125 mg 注射液 プレフィルドシリンジ	ORENCIA 125 mg 注射液 プレフィルドペン
	AUC でヒト用量 10 mg/kg の 29 倍に相当する用量で好ましくない作用は認められなかった。ラットにおける出生前・出生後の発生に関する試験では、AUC でヒト用量 10 mg/kg の 11 倍に相当する用量で免疫機能にわずかな変化が認められた。ORENCIA の妊婦に対する投与は、明らかに必要と考えられる場合のみとすること。妊娠の可能性がある女性は、ORENCIA 投与中及び最終投与後 14 週までは有効な避妊を行うこと。 妊娠中にアバタセプトを投与した場合、アバタセプトが胎盤を通過して乳児の血清中に移行する可能性があり、結果として、これらの乳児で感染症のリスクが高まるおそれがある。アバタセプトに子宮内曝露された乳児に対する生ワクチン接種の安全性は不明である。母親が妊娠中に最後にアバタセプトを投与されてから 14 週間は、アバタセプトに子宮内曝露された乳児への生ワクチン接種は推奨されない。 **授乳** アバタセプトはラットの乳汁中に移行することが認められている。アバタセプトのヒト乳汁中への移行は不明である。授乳中の女性は、ORENCIA 投与中及び最終投与後 14 週までは授乳を避けること。 **受胎能** ヒト受胎能に対する ORENCIA の影響について検討する正式な試験は行われていない。ラットでは、アバタセプトは雌雄の受胎能に悪影響を及ぼさなかった。	AUC でヒト用量 10 mg/kg の 29 倍に相当する用量で好ましくない作用は認められなかった。ラットにおける出生前・出生後の発生に関する試験では、AUC でヒト用量 10 mg/kg の 11 倍に相当する用量で免疫機能にわずかな変化が認められた。ORENCIA の妊婦に対する投与は、明らかに必要と考えられる場合のみとすること。妊娠の可能性がある女性は、ORENCIA 投与中及び最終投与後 14 週までは有効な避妊を行うこと。 妊娠中にアバタセプトを投与した場合、アバタセプトが胎盤を通過して乳児の血清中に移行する可能性があり、結果として、これらの乳児で感染症のリスクが高まるおそれがある。アバタセプトに子宮内曝露された乳児に対する生ワクチン接種の安全性は不明である。母親が妊娠中に最後にアバタセプトを投与されてから 14 週間は、アバタセプトに子宮内曝露された乳児への生ワクチン接種は推奨されない。 **授乳** アバタセプトはラットの乳汁中に移行することが認められている。アバタセプトのヒト乳汁中への移行は不明である。授乳中の女性は、ORENCIA 投与中及び最終投与後 14 週までは授乳を避けること。 **受胎能** ヒト受胎能に対する ORENCIA の影響について検討する正式な試験は行われていない。ラットでは、アバタセプトは雌雄の受胎能に悪影響を及ぼさなかった。	AUC でヒト用量 10 mg/kg の 29 倍に相当する用量で好ましくない作用は認められなかった。ラットにおける出生前・出生後の発生に関する試験では、AUC でヒト用量 10 mg/kg の 11 倍に相当する用量で免疫機能にわずかな変化が認められた。ORENCIA の妊婦に対する投与は、明らかに必要と考えられる場合のみとすること。妊娠の可能性がある女性は、ORENCIA 投与中及び最終投与後 14 週までは有効な避妊を行うこと。 妊娠中にアバタセプトを投与した場合、アバタセプトが胎盤を通過して乳児の血清中に移行する可能性があり、結果として、これらの乳児で感染症のリスクが高まるおそれがある。アバタセプトに子宮内曝露された乳児に対する生ワクチン接種の安全性は不明である。母親が妊娠中に最後にアバタセプトを投与されてから 14 週間は、アバタセプトに子宮内曝露された乳児への生ワクチン接種は推奨されない。 **授乳** アバタセプトはラットの乳汁中に移行することが認められている。アバタセプトのヒト乳汁中への移行は不明である。授乳中の女性は、ORENCIA 投与中及び最終投与後 14 週までは授乳を避けること。 **受胎能** ヒト受胎能に対する ORENCIA の影響について検討する正式な試験は行われていない。ラットでは、アバタセプトは雌雄の受胎能に悪影響を及ぼさなかった。

項目	SmPC（2017 年 7 月版）		
販売名	ORENCIA 250 mg 静注用粉末	ORENCIA 125 mg 注射液 プレフィルドシリンジ	ORENCIA 125 mg 注射液 プレフィルドペン
運転又は機械操作能力に対する影響	アバタセプトの作用機序から、アバタセプトは運転又は機械操作能力には影響を及ぼさないか、ほとんど影響を及ぼさないと考えられる。ただし、浮動性めまいがよくみられる副作用として、視力低下が低頻度の副作用として ORENCIA を投与した患者で報告されていることから、患者にそのような症状が認められた場合には、運転又は機械操作は避ける必要がある。	アバタセプトの作用機序から、アバタセプトは運転又は機械操作能力には影響を及ぼさないか、ほとんど影響を及ぼさないと考えられる。ただし、浮動性めまい及び視力低下がそれぞれよくみられる副作用、稀な副作用として ORENCIA を投与した患者で報告されていることから、患者にそのような症状が認められた場合には、運転又は機械操作は避ける必要がある。	アバタセプトの作用機序から、アバタセプトは運転又は機械操作能力には影響を及ぼさないか、ほとんど影響を及ぼさないと考えられる。ただし、浮動性めまい及び視力低下がそれぞれよくみられる副作用、稀な副作用として ORENCIA を投与した患者で報告されていることから、患者にそのような症状が認められた場合には、運転又は機械操作は避ける必要がある。
副作用	成人における副作用 *関節リウマチ患者における安全性プロファイルの要約* 活動性関節リウマチ患者を対象に、アバタセプトのプラセボ対照試験が実施された（アバタセプト群 2653 名、プラセボ群 1485 名）。 アバタセプトのプラセボ対照試験における副作用は、アバタセプト群 49.4%、プラセボ群 45.8%の患者で報告された。アバタセプト群で発現頻度の高かった副作用（5%以上）は、頭痛、悪心及び上気道感染（副鼻腔炎を含む）であった。副作用により治療を中止した患者は、アバタセプト群で 3.0%、プラセボ群で 2.0%であった。	*関節リウマチ患者における安全性プロファイルの要約* 活動性関節リウマチ患者を対象に、プラセボ対照試験が実施された（アバタセプト群 2653 名、プラセボ群 1485 名）。 アバタセプトのプラセボ対照試験における副作用は、アバタセプト群 49.4%、プラセボ群 45.8%の患者で報告された。アバタセプト群で発現頻度の高かった副作用（5%以上）は、頭痛、悪心及び上気道感染（副鼻腔炎を含む）であった。副作用により治療を中止した患者は、アバタセプト群で 3.0%、プラセボ群で 2.0%であった。	*関節リウマチ患者における安全性プロファイルの要約* 活動性関節リウマチ患者を対象に、プラセボ対照試験が実施された（アバタセプト群 2653 名、プラセボ群 1485 名）。 アバタセプトのプラセボ対照試験における副作用は、アバタセプト群 49.4%、プラセボ群 45.8%の患者で報告された。アバタセプト群で発現頻度の高かった副作用（5%以上）は、頭痛、悪心及び上気道感染（副鼻腔炎を含む）であった。副作用により治療を中止した患者は、アバタセプト群で 3.0%、プラセボ群で 2.0%であった。

項目	SmPC（2017 年 7 月版）		
販売名	ORENCIA 250 mg 静注用粉末	ORENCIA 125 mg 注射液 プレフィルドシリンジ	ORENCIA 125 mg 注射液 プレフィルドペン
	副作用一覧表 表 2 に、臨床試験及び市販後使用経験で認められた副作用を器官別大分類（SOC）及び発現頻度別に示す。なお、同じ発現頻度に分類された副作用についても、発現頻度の高いものから順に示した。	副作用一覧表 表 1 に、臨床試験及び市販後使用経験で認められた副作用を器官別大分類（SOC）及び発現頻度別に示す。なお、同じ発現頻度に分類された副作用についても、発現頻度の高いものから順に示した。	副作用一覧表 表 1 に、臨床試験及び市販後使用経験で認められた副作用を器官別大分類（SOC）及び発現頻度別に示す。なお、同じ発現頻度に分類された副作用についても、発現頻度の高いものから順に示した。

表 2：副作用

器官別大分類（SOC）	発現頻度	副作用
感染症および寄生虫症	10%以上	上気道感染（気管炎、鼻咽頭炎、副鼻腔炎など）
	1%以上 10%未満	下気道感染（気管支炎など）、尿路感染、ヘルペス感染（単純ヘルペス、口腔ヘルペス、帯状疱疹など）、肺炎、インフルエンザ
	0.1%以上 1%未満	歯感染、爪真菌症、敗血症、筋骨格系感染、皮膚膿瘍、腎盂腎炎、鼻炎、耳感染
	0.01%以上 0.1%未満	結核、菌血症、消化管感染、骨盤内炎症性疾患
良性、悪性および詳細不明の新生	0.1%以上 1%未満	基底細胞癌、皮膚乳頭腫

表 1：副作用

器官別大分類（SOC）	発現頻度	副作用
感染症および寄生虫症	10%以上	上気道感染（気管炎、鼻咽頭炎、副鼻腔炎など）
	1%以上 10%未満	下気道感染（気管支炎など）、尿路感染、ヘルペス感染（単純ヘルペス、口腔ヘルペス、帯状疱疹など）、肺炎、インフルエンザ
	0.1%以上 1%未満	歯感染、爪真菌症、敗血症、筋骨格系感染、皮膚膿瘍、腎盂腎炎、、鼻炎、耳感染
	0.01%以上 0.1%未満	結核、菌血症、消化管感染、骨盤内炎症性疾患
良性、悪性および詳細不明の新生	0.1%以上 1%未満	基底細胞癌、皮膚乳頭腫

表 1：副作用

器官別大分類（SOC）	発現頻度	副作用
感染症および寄生虫症	10%以上	上気道感染（気管炎、鼻咽頭炎、副鼻腔炎など）
	1%以上 10%未満	下気道感染（気管支炎など）、尿路感染、ヘルペス感染（単純ヘルペス、口腔ヘルペス、帯状疱疹など）、肺炎、インフルエンザ
	0.1%以上 1%未満	歯感染、爪真菌症、敗血症、筋骨格系感染、皮膚膿瘍、腎盂腎炎、、鼻炎、耳感染
	0.01%以上 0.1%未満	結核、菌血症、消化管感染、骨盤内炎症性疾患
良性、悪性および詳細不明の新生	0.1%以上 1%未満	基底細胞癌、皮膚乳頭腫

項目	SmPC（2017 年 7 月版）								
販売名	ORENCIA 250 mg 静注用粉末			ORENCIA 125 mg 注射液 プレフィルドシリンジ			ORENCIA 125 mg 注射液 プレフィルドペン		
	物（嚢胞およびポリープを含む）	0.01%以上 0.1%未満	リンパ腫、肺の悪性新生物、扁平上皮癌	物（嚢胞及びポリープを含む）	0.01%以上 0.1%未満	リンパ腫、肺の悪性新生物、扁平上皮癌	物（嚢胞及びポリープを含む）	0.01%以上 0.1%未満	リンパ腫、肺の悪性新生物、扁平上皮癌
	血液およびリンパ系障害	0.1%以上 1%未満	血小板減少症、白血球減少症	血液およびリンパ系障害	0.1%以上 1%未満	血小板減少症、白血球減少症	血液およびリンパ系障害	0.1%以上 1%未満	血小板減少症、白血球減少症
	免疫系障害	0.1%以上 1%未満	過敏症	免疫系障害	0.1%以上 1%未満	過敏症	免疫系障害	0.1%以上 1%未満	過敏症
	精神障害	0.1%以上 1%未満	うつ病、不安、睡眠障害（不眠症など）	精神障害	0.1%以上 1%未満	うつ病、不安、睡眠障害（不眠症など）	精神障害	0.1%以上 1%未満	うつ病、不安、睡眠障害（不眠症など）
	神経系障害	1%以上 10%未満	頭痛、浮動性めまい	神経系障害	1%以上 10%未満	頭痛、浮動性めまい	神経系障害	1%以上 10%未満	頭痛、浮動性めまい
		0.1%以上 1%未満	片頭痛、錯感覚		0.1%以上 1%未満	片頭痛、錯感覚		0.1%以上 1%未満	片頭痛、錯感覚
	眼障害	0.1%以上 1%未満	結膜炎、眼乾燥、視力低下	眼障害	0.1%以上 1%未満	結膜炎、眼乾燥、視力低下	眼障害	0.1%以上 1%未満	結膜炎、眼乾燥、視力低下
	耳および迷路障害	0.1%以上 1%未満	回転性めまい	耳および迷路障害	0.1%以上 1%未満	回転性めまい	耳および迷路障害	0.1%以上 1%未満	回転性めまい
	心臓障害	0.1%以上 1%未満	動悸、頻脈、徐脈	心臓障害	0.1%以上 1%未満	動悸、頻脈、徐脈	心臓障害	0.1%以上 1%未満	動悸、頻脈、徐脈
	血管障害	1%以上 10%未満	高血圧、血圧上昇	血管障害	1%以上 10%未満	高血圧、血圧上昇	血管障害	1%以上 10%未満	高血圧、血圧上昇

項目	SmPC（2017 年 7 月版）								
販売名	ORENCIA 250 mg 静注用粉末			ORENCIA 125 mg 注射液 プレフィルドシリンジ			ORENCIA 125 mg 注射液 プレフィルドペン		
		0.1%以上 1%未満	低血圧、ほてり、潮紅、血管炎、血圧低下		0.1%以上 1%未満	低血圧、ほてり、潮紅、血管炎、血圧低下		0.1%以上 1%未満	低血圧、ほてり、潮紅、血管炎、血圧低下
	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1%以上 10%未満	咳嗽	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1%以上 10%未満	咳嗽	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1%以上 10%未満	咳嗽
		0.1%以上 1%未満	慢性閉塞性肺疾患増悪、気管支痙攣、喘鳴、呼吸困難、咽喉絞扼感		0.1%以上 1%未満	慢性閉塞性肺疾患増悪、気管支痙攣、喘鳴、呼吸困難、咽喉絞扼感		0.1%以上 1%未満	慢性閉塞性肺疾患増悪、気管支痙攣、喘鳴、呼吸困難、咽喉絞扼感
	胃腸障害	1%以上 10%未満	腹痛、下痢、悪心、消化不良、口腔内潰瘍形成、アフタ性口内炎、嘔吐	胃腸障害	1%以上 10%未満	腹痛、下痢、悪心、消化不良、口腔内潰瘍形成、アフタ性口内炎、嘔吐	胃腸障害	1%以上 10%未満	腹痛、下痢、悪心、消化不良、口腔内潰瘍形成、アフタ性口内炎、嘔吐
		0.1%以上 1%未満	胃炎		0.1%以上 1%未満	胃炎		0.1%以上 1%未満	胃炎
	肝胆道系障害	1%以上 10%未満	肝機能検査異常（トランスアミナーゼ上昇など）	肝胆道系障害	1%以上 10%未満	肝機能検査異常（トランスアミナーゼ上昇など）	肝胆道系障害	1%以上 10%未満	肝機能検査異常（トランスアミナーゼ上昇など）
	皮膚および皮下組織障害	1%以上 10%未満	発疹（皮膚炎など）	皮膚および皮下組織障害	1%以上 10%未満	発疹（皮膚炎など）	皮膚および皮下組織障害	1%以上 10%未満	発疹（皮膚炎など）
		0.1%以上 1%未満	内出血発生の増加傾向、皮膚乾燥、脱毛症、そう痒症、蕁麻疹、乾癬、ざ瘡、紅斑、多汗症		0.1%以上 1%未満	内出血発生の増加傾向、皮膚乾燥、脱毛症、そう痒症、蕁麻疹、乾癬、ざ瘡、紅斑、多汗症		0.1%以上 1%未満	内出血発生の増加傾向、皮膚乾燥、脱毛症、そう痒症、蕁麻疹、乾癬、ざ瘡、紅斑、多汗症
	筋骨格系および結合組織障害	0.1%以上 1%未満	関節痛、四肢痛	筋骨格系および結合組織障害	0.1%以上 1%未満	関節痛、四肢痛	筋骨格系および結合組織障害	0.1%以上 1%未満	関節痛、四肢痛
	生殖系および乳房障害	0.1%以上 1%未満	無月経、月経過多	生殖系および乳房障害	0.1%以上 1%未満	無月経、月経過多	生殖系および乳房障害	0.1%以上 1%未満	無月経、月経過多

項目	SmPC（2017 年 7 月版）		
販売名	ORENCIA 250 mg 静注用粉末	ORENCIA 125 mg 注射液 プレフィルドシリンジ	ORENCIA 125 mg 注射液 プレフィルドペン
	一般・全身障害および投与部位の状態　1%以上 10%未満　疲労、無力症 0.1%以上 1%未満　インフルエンザ様疾患、体重増加	一般・全身障害および投与部位の状態　1%以上 10%未満　疲労、無力症、局所注射部位反応、注射に伴う全身性反応* 0.1%以上 1%未満　インフルエンザ様疾患、体重増加	一般・全身障害および投与部位の状態　1%以上 10%未満　疲労、無力症、局所注射部位反応、注射に伴う全身性反応* 0.1%以上 1%未満　インフルエンザ様疾患、体重増加
		*（そう痒症、咽喉絞扼感、呼吸困難など）	*（そう痒症、咽喉絞扼感、呼吸困難など）
	特定の副作用の記述 ***感染症*** プラセボ対照試験では、治験薬との因果関係が「関連あるかもしれない」以上の感染症が、アバタセプト群 22.7%、プラセボ群 20.5%に報告された。 治験薬との因果関係が否定されなかった重篤な感染症は、アバタセプト群 1.5%、プラセボ群 1.1%に報告された。重篤な感染症の発現状況はアバタセプト群とプラセボ群で類似していた。 二重盲検試験における重篤な感染症の発現率（95% CI）は、アバタセプト群で 3.0（2.3, 3.8）/100 患者年、プラセボ群で 2.3（1.5, 3.3）/100 患者年であった。 累積投与期間では、アバタセプト群 7044 名（20510 患者年）中の重篤な感染症の発現頻度は 2.4/100 患者年であり、年間発現頻度は一定であった。 ***悪性腫瘍*** プラセボ対照試験における悪性腫瘍の報告数は、アバタセプト群 1.2%（31/2653）に対し、プラセボ群 0.9%（14/1485）であった。	***特定の副作用の記述*** ***感染症***プラセボ対照試験では、治験薬との因果関係が「関連あるかもしれない」以上の感染症が、アバタセプト群 22.7%、プラセボ群 20.5%に報告された。 治験薬との因果関係が否定されなかった重篤な感染症は、アバタセプト群 1.5%、プラセボ群 1.1%に報告された。重篤な感染症の発現状況はアバタセプト群とプラセボ群で類似していた。 二重盲検試験における重篤な感染症の発現率（95% CI）は、アバタセプト群で 3.0（2.3, 3.8）/100 患者年、プラセボ群で 2.3（1.5, 3.3）/100 患者年であった。 累積投与期間では、アバタセプト群 7044 名（20510 患者年）中の重篤な感染症の発現頻度は 2.4/100 患者年であり、年間発現頻度は一定であった。 ***悪性腫瘍*** プラセボ対照試験における悪性腫瘍の報告数は、アバタセプト群 1.2%（31/2653）に対し、プラセボ群 0.9%（14/1485）であった。	***特定の副作用の記述*** ***感染症***プラセボ対照試験では、治験薬との因果関係が「関連あるかもしれない」以上の感染症が、アバタセプト群 22.7%、プラセボ群 20.5%に報告された。 治験薬との因果関係が否定されなかった重篤な感染症は、アバタセプト群 1.5%、プラセボ群 1.1%に報告された。重篤な感染症の発現状況はアバタセプト群とプラセボ群で類似していた。 二重盲検試験における重篤な感染症の発現率（95% CI）は、アバタセプト群で 3.0（2.3, 3.8）/100 患者年、プラセボ群で 2.3（1.5, 3.3）/100 患者年であった。 累積投与期間では、アバタセプト群 7044 名（20510 患者年）中の重篤な感染症の発現頻度は 2.4/100 患者年であり、年間発現頻度は一定であった。 ***悪性腫瘍*** プラセボ対照試験における悪性腫瘍の報告数は、アバタセプト群 1.2%（31/2653）に対し、プラセボ群 0.9%（14/1485）であった。

項目	SmPC（2017 年 7 月版）		
販売名	ORENCIA 250 mg 静注用粉末	ORENCIA 125 mg 注射液 プレフィルドシリンジ	ORENCIA 125 mg 注射液 プレフィルドペン
	悪性腫瘍の発現率は、アバタセプト群で 1.3（0.9, 1.9）/100 患者年、プラセボ群で 1.1（0.6, 1.9）/100 患者年であった。 累積投与期間では、アバタセプト群 7044 名（21011 患者年：1000 名以上に 5 年以上にわたりアバタセプトを投与した）中の悪性腫瘍の発現率は 1.2（1.1, 1.4）/100 患者年であり、年間発現頻度は一定であった。 二重盲検試験で発現頻度が最も高かった悪性腫瘍は、黒色腫以外の皮膚癌であり、その発現率はアバタセプト群で 0.6（0.3, 1.0）/100 患者年、プラセボ群で 0.4（0.1, 0.9）/100 患者年、累積投与期間における発現率は 0.5（0.4, 0.6）/100 患者年であった。 二重盲検試験で発現頻度が最も高かった臓器癌は、肺癌であり、その発現率はアバタセプト群で 0.17（0.05, 0.43）/100 患者年、プラセボ群で 0、累積投与期間における発現率は 0.12（0.08, 0.17）/100 患者年であった。発現頻度が最も高かった悪性血液疾患はリンパ腫であり、その発現率はアバタセプト群で 0.04（0, 0.24）/100 患者年、プラセボ群で 0、累積投与期間における発現率は 0.06（0.03, 0.1）/100 患者年であった。 *点滴静脈内投与に伴う反応* プールされた 7 つの点滴静脈内投与試験（試験 2、試験 3、試験 4 及び試験 5 は別項参照）における点滴静脈内投与に伴う急性の有害事象（静脈内投与開始から 1 時間以内に発現した事象）の発現頻度は、プラセボ群に比べ、アバタセプト群で高かった（アバタセプト群 5.2%、プラセボ群 3.7%）。アバタセプ	悪性腫瘍の発現率は、アバタセプト群で 1.3（0.9, 1.9）/100 患者年、プラセボ群で 1.1（0.6, 1.9）/100 患者年であった。 累積投与期間では、アバタセプト群 7044 名（21011 患者年：1000 名以上に 5 年以上にわたりアバタセプトを投与した）中の悪性腫瘍の発現率は 1.2（1.1, 1.4）/100 患者年であり、年間発現頻度は一定であった。 二重盲検試験で発現頻度が最も高かった悪性腫瘍は、黒色腫以外の皮膚癌であり、その発現率はアバタセプト群で 0.6（0.3, 1.0）/100 患者年、プラセボ群で 0.4（0.1, 0.9）/100 患者年、累積投与期間における発現率は 0.5（0.4, 0.6）/100 患者年であった。 二重盲検試験で発現頻度が最も高かった臓器癌は、肺癌であり、その発現率はアバタセプト群で 0.17（0.05, 0.43）/100 患者年、プラセボ群で 0、累積投与期間における発現率は 0.12（0.08, 0.17）/100 患者年であった。発現頻度が最も高かった悪性血液疾患はリンパ腫であり、その発現率はアバタセプト群で 0.04（0, 0.24）/100 患者年、プラセボ群で 0、累積投与期間における発現率は 0.06（0.03, 0.1）/100 患者年であった。	悪性腫瘍の発現率は、アバタセプト群で 1.3（0.9, 1.9）/100 患者年、プラセボ群で 1.1（0.6, 1.9）/100 患者年であった。 累積投与期間では、アバタセプト群 7044 名（21011 患者年：1000 名以上に 5 年以上にわたりアバタセプトを投与した）中の悪性腫瘍の発現率は 1.2（1.1, 1.4）/100 患者年であり、年間発現頻度は一定であった。 二重盲検試験で発現頻度が最も高かった悪性腫瘍は、黒色腫以外の皮膚癌であり、その発現率はアバタセプト群で 0.6（0.3, 1.0）/100 患者年、プラセボ群で 0.4（0.1, 0.9）/100 患者年、累積投与期間における発現率は 0.5（0.4, 0.6）/100 患者年であった。 二重盲検試験で発現頻度が最も高かった臓器癌は、肺癌であり、その発現率はアバタセプト群で 0.17（0.05, 0.43）/100 患者年、プラセボ群で 0、累積投与期間における発現率は 0.12（0.08, 0.17）/100 患者年であった。発現頻度が最も高かった悪性血液疾患はリンパ腫であり、その発現率はアバタセプト群で 0.04（0, 0.24）/100 患者年、プラセボ群で 0、累積投与期間における発現率は 0.06（0.03, 0.1）/100 患者年であった。

項目	SmPC（2017 年 7 月版）		
販売名	ORENCIA 250 mg 静注用粉末	ORENCIA 125 mg 注射液 プレフィルドシリンジ	ORENCIA 125 mg 注射液 プレフィルドペン
	ト群で発現頻度が高かった（1～2%）事象は、浮動性めまいであった。 アバタセプト群での発現率が 0.1%超、1%以下であった点滴静脈内投与に伴う急性の有害事象は、低血圧、血圧低下、頻脈、気管支痙攣、呼吸困難、筋肉痛、悪心、紅斑、潮紅、蕁麻疹、過敏症、そう痒症、咽喉絞扼感、胸部不快感、悪寒、注入部位血管外漏出、注入部位疼痛、注入部位腫脹、注入に伴う反応、発疹を含む他の症状であった。これらの事象の大部分は、軽度又は中等度であった。 アナフィラキシーの発現は、二重盲検期間でも累積投与期間でも稀であり、過敏症の報告も稀であった。ORENCIA の投与から 24 時間以内に発現した低血圧、蕁麻疹、呼吸困難を含む薬物過敏症との関連が疑われる他の事象の発現は稀であった。 アバタセプト群の 0.3%、プラセボ群の 0.1%が点滴静脈内投与に伴う急性の有害事象のため試験を中止した。		

項目	SmPC（2017 年 7 月版）		
販売名	ORENCIA 250 mg 静注用粉末	ORENCIA 125 mg 注射液 プレフィルドシリンジ	ORENCIA 125 mg 注射液 プレフィルドペン
	慢性閉塞性肺疾患（COPD）を合併する患者で発現した副作用 試験 4 では、アバタセプト群の 37 名、プラセボ群の 17 名が COPD を合併する被験者であった。これらの COPD 患者における副作用の発現頻度は、プラセボ群（47.1%）に比べ、アバタセプト群（51.4%）で高かった。また、COPD の増悪や呼吸困難等、呼吸器に関連する副作用の発現頻度は、プラセボ群（5.9%）に比べ、アバタセプト群（10.8%）で高かった。COPD 患者における重篤な副作用の発現頻度は、アバタセプト群がプラセボ群よりも高く（5.4%及び 0%）、その内訳は COPD の増悪［37 名中 1 名（2.7%）］及び気管支炎［37 名中 1 名（2.7%）］であった。	***慢性閉塞性肺疾患（COPD）を合併する患者で発現した副作用*** 試験 4 では、アバタセプト群の 37 名、プラセボ群の 17 名が COPD を合併する被験者であった。これらの COPD 患者における副作用の発現頻度は、プラセボ群（47.1%）に比べ、アバタセプト群（51.4%）で高かった。また、COPD の増悪や呼吸困難等、呼吸器に関連する副作用の発現頻度は、プラセボ群（5.9%）に比べ、アバタセプト群（10.8%）で高かった。COPD 患者における重篤な副作用の発現頻度は、アバタセプト群がプラセボ群よりも高く（5.4%及び 0%）、その内訳は COPD の増悪［37 名中 1 名（2.7%）］及び気管支炎［37 名中 1 名（2.7%）］であった。	***慢性閉塞性肺疾患（COPD）を合併する患者で発現した副作用*** 試験 4 では、アバタセプト群の 37 名、プラセボ群の 17 名が COPD を合併する被験者であった。これらの COPD 患者における副作用の発現頻度は、プラセボ群（47.1%）に比べ、アバタセプト群（51.4%）で高かった。また、COPD の増悪や呼吸困難等、呼吸器に関連する副作用の発現頻度は、プラセボ群（5.9%）に比べ、アバタセプト群（10.8%）で高かった。COPD 患者における重篤な副作用の発現頻度は、アバタセプト群がプラセボ群よりも高く（5.4%及び 0%）、その内訳は COPD の増悪［37 名中 1 名（2.7%）］及び気管支炎［37 名中 1 名（2.7%）］であった。
	自己免疫疾患 アバタセプトの投与は、プラセボに比べ、抗核抗体及び抗二本鎖デオキシリボ核酸（dsDNA）抗体が陽性化した被験者の割合を増加させなかった。 二重盲検期間における自己免疫疾患の発現率は、アバタセプト群で 8.8（7.6, 10.1）/100 患者年、プラセボ群で 9.6（7.9, 11.5）/100 患者年であった。アバタセプト群の累積投与期間における発現率は 3.8/100 患者年であった。累積投与期間において発現頻度の高かった自己免疫疾患は乾癬、リウマトイド結節、シェーグレン症候群であった。	***自己免疫疾患*** アバタセプトの投与は、プラセボに比べ、抗核抗体及び抗 dsDNA 抗体が陽性化した被験者の割合を増加させなかった。 二重盲検期間における自己免疫疾患の発現率は、アバタセプト群で 8.8（7.6, 10.1）/100 患者年、プラセボ群で 9.6（7.9, 11.5）/100 患者年であった。アバタセプト群の累積投与期間における発現率は 3.8/100 患者年であった。 累積投与期間において発現頻度の高かった自己免疫疾患は乾癬、リウマトイド結節、シェーグレン症候群であった。	***自己免疫疾患*** アバタセプトの投与は、プラセボに比べ、抗核抗体及び抗 dsDNA 抗体が陽性化した被験者の割合を増加させなかった。 二重盲検期間における自己免疫疾患の発現率は、アバタセプト群で 8.8（7.6, 10.1）/100 患者年、プラセボ群で 9.6（7.9, 11.5）/100 患者年であった。アバタセプト群の累積投与期間における発現率は 3.8/100 患者年であった。 累積投与期間において発現頻度の高かった自己免疫疾患は乾癬、リウマトイド結節、シェーグレン症候群であった。
	免疫原性 アバタセプトを最長 8 年間投与した関節リウマチ患者 3985 名を対象に、アバタセプト分子全体に対する抗体を ELISA 法により評価した。投与期間中に、3877 名中 187 名	***点滴静注用アバタセプトを投与した成人における免疫原性*** アバタセプトを最長 8 年間投与した関節リウマチ患者 3985 名を対象に、アバタセプト分子全体に対する抗体を ELISA 法により評価	***点滴静注用アバタセプトを投与した成人における免疫原性*** アバタセプトを最長 8 年間投与した関節リウマチ患者 3985 名を対象に、アバタセプト分子全体に対する抗体を ELISA 法により評価

項目	SmPC（2017 年 7 月版）		
販売名	ORENCIA 250 mg 静注用粉末	ORENCIA 125 mg 注射液 プレフィルドシリンジ	ORENCIA 125 mg 注射液 プレフィルドペン
	（4.8%）で抗アバタセプト抗体が発現した。アバタセプトの投与中止後（最終投与後 42 日超）に抗アバタセプト抗体を評価した患者では、1888 名中 103 名（5.5%）で陽性であった。 抗 CTLA-4-T 抗体陽性例を対象に中和抗体活性を検討した結果、48 サンプル中 22 サンプルで顕著な中和抗体活性が認められた。アバタセプトに対する中和抗体発現の臨床的影響は明らかとされていない。 全体として、抗体発現とアバタセプトによる有効性又は有害事象の発現との間に明らかな関連は認められなかったが、抗体が陽性を示した被験者が少数であったことから、最終的な結論には至っていない。免疫原性分析は複数の因子の影響を受け、個々の薬剤に特異的であることから、アバタセプトに対する抗体産生率を他剤に対する抗体産生率と比較すると不適当な解釈を導く可能性がある。	した。投与期間中に、3877 名中 187 名（4.8%）で抗アバタセプト抗体が発現した。アバタセプトの投与中止後（最終投与後 42 日超）に抗アバタセプト抗体を評価した患者では、1888 名中 103 名（5.5%）で陽性であった。 抗 CTLA-4-T 抗体陽性例を対象に中和抗体活性を検討した結果、48 サンプル中 22 サンプルで顕著な中和抗体活性が認められた。アバタセプトに対する中和抗体発現の臨床的影響は明らかとされていない。 全体として、抗体発現とアバタセプトによる有効性又は有害事象の発現との間に明らかな関連は認められなかったが、抗体が陽性を示した被験者が少数であったことから、最終的な結論には至っていない。免疫原性分析は複数の因子の影響を受け、個々の薬剤に特異的であることから、アバタセプトに対する抗体産生率を他剤に対する抗体産生率と比較すると不適当な解釈を導く可能性がある。 ***皮下注用アバタセプトを投与した成人における免疫原性*** 試験 SC-1 では、皮下投与後又は静脈内投与後のアバタセプトに対する免疫原性を ELISA 法で比較した。最初の 6 ヵ月間の二重盲検期間（短期投与期）におけるアバタセプトに対する免疫原性の全発現率は、皮下注射群及び点滴静注群で、それぞれ 1.1%（725 名中 8 名）、2.3%（710 名中 16 名）であった。これらの発現率はこれまでの経験と一貫しており、免疫原性は薬物動態、安全性又は有効性に影響を及ぼさなかった。 長期にわたり皮下注射したときのアバタセプトに対する免疫原性を新たな ECL 法で評価	した。投与期間中に、3877 名中 187 名（4.8%）で抗アバタセプト抗体が発現した。アバタセプトの投与中止後（最終投与後 42 日超）に抗アバタセプト抗体を評価した患者では、1888 名中 103 名（5.5%）で陽性であった。 抗 CTLA-4-T 抗体陽性例を対象に中和抗体活性を検討した結果、48 サンプル中 22 サンプルで顕著な中和抗体活性が認められた。アバタセプトに対する中和抗体発現の臨床的影響は明らかとされていない。 全体として、抗体発現とアバタセプトによる有効性又は有害事象の発現との間に明らかな関連は認められなかったが、抗体が陽性を示した被験者が少数であったことから、最終的な結論には至っていない。免疫原性分析は複数の因子の影響を受け、個々の薬剤に特異的であることから、アバタセプトに対する抗体産生率を他剤に対する抗体産生率と比較すると不適当な解釈を導く可能性がある。 ***皮下注用アバタセプトを投与した成人における免疫原性*** 試験 SC-1 では、皮下投与後又は静脈内投与後のアバタセプトに対する免疫原性を ELISA 法で比較した。最初の 6 ヵ月間の二重盲検期間（短期投与期）におけるアバタセプトに対する免疫原性の全発現率は、皮下注射群及び点滴静注群で、それぞれ 1.1%（725 名中 8 名）、2.3%（710 名中 16 名）であった。これらの発現率はこれまでの経験と一貫しており、免疫原性は薬物動態、安全性又は有効性に影響を及ぼさなかった。 長期にわたり皮下注射したときのアバタセプトに対する免疫原性を新たな ECL 法で評価

項目	SmPC（2017 年 7 月版）		
販売名	ORENCIA 250 mg 静注用粉末	ORENCIA 125 mg 注射液 プレフィルドシリンジ	ORENCIA 125 mg 注射液 プレフィルドペン
		した。ECL 法はこれまでの ELISA 法よりも高感度で薬剤耐性が高くなるように開発されたため、異なる測定法により発現率を比較することは適切ではない。ECL 法によるアバタセプトに対する免疫原性の累積発現率（短期投与期及び長期投与期の併合解析で、陽性検体が 1 つ以上得られた被験者の割合）は、アバタセプト投与中（平均曝露期間 48.8 ヵ月間）が 15.7%（1369 名中 215 名）、中止後（最終投与後 22 日～168 日）が 17.3%（1121 名中 194 名）であった。曝露量で調整した発現率（100 人年当たりの発現頻度）は投与期間を通じて一定であった。 これまでの経験と一貫して、抗体価及び抗体応答の持続性は一般的に低く、投与を継続した場合でも上昇せず（被験者の 6.8%は連続した 2 回の来院時に血清陽性であった）、抗体発現とアバタセプトによる有効性、有害事象の発現又は薬物動態との間に明らかな関連は認められなかった。 試験 SC-3 における投与中（12 ヵ月間の二重盲検期）の免疫原性の発現率は、アバタセプト ＋MTX 群 2.9%（103 名中 3 名）、アバタセプト単独投与群 5.0%（101 名中 5 名）であり、両投与群で同程度であった。SC-1 試験と同様、免疫原性は安全性又は有効性に影響を及ぼさなかった。 ***投与中止後に再開したときのアバタセプトの免疫原性及び安全性*** 皮下投与プログラムの 1 試験は、アバタセプト皮下投与の中止（3 ヵ月間）及び再開が免疫原性に及ぼす影響を検討するために実施した。アバタセプト皮下投与を中止したときの免疫原性の発現率はアバタセプト静脈内投与	した。ECL 法はこれまでの ELISA 法よりも高感度で薬剤耐性が高くなるように開発されたため、異なる測定法により発現率を比較することは適切ではない。ECL 法によるアバタセプトに対する免疫原性の累積発現率（短期投与期及び長期投与期の併合解析で、陽性検体が 1 つ以上得られた被験者の割合）は、アバタセプト投与中（平均曝露期間 48.8 ヵ月間）が 15.7%（1369 名中 215 名）、中止後（最終投与後 22 日～168 日）が 17.3%（1121 名中 194 名）であった。曝露量で調整した発現率（100 人年当たりの発現頻度）は投与期間を通じて一定であった。 これまでの経験と一貫して、抗体価及び抗体応答の持続性は一般的に低く、投与を継続した場合でも上昇せず（被験者の 6.8%は連続した 2 回の来院時に血清陽性であった）、抗体発現とアバタセプトによる有効性、有害事象の発現又は薬物動態との間に明らかな関連は認められなかった。 試験 SC-3 における投与中（12 ヵ月間の二重盲検期）の免疫原性の発現率は、アバタセプト ＋MTX 群 2.9%（103 名中 3 名）、アバタセプト単独投与群 5.0%（101 名中 5 名）であり、両投与群で同程度であった。SC-1 試験と同様、免疫原性は安全性又は有効性に影響を及ぼさなかった。 ***投与中止後に再開したときのアバタセプトの免疫原性及び安全性*** 皮下投与プログラムの 1 試験は、アバタセプト皮下投与の中止（3 ヵ月間）及び再開が免疫原性に及ぼす影響を検討するために実施した。アバタセプト皮下投与を中止したときの免疫原性の発現率はアバタセプト静脈内投与

項目	SmPC（2017 年 7 月版）		
販売名	ORENCIA 250 mg 静注用粉末	ORENCIA 125 mg 注射液 プレフィルドシリンジ	ORENCIA 125 mg 注射液 プレフィルドペン
		を中止したときと類似していた。投与再開時に注射反応は認められず、皮下投与を継続した患者と比較して最長 3 ヵ月間皮下投与を中止した患者で、投与再開時の点滴静注による負荷投与の有無にかかわらず、他の安全性上の懸念も認められなかった。また、点滴静注による負荷投与なしで投与を再開した治療群で認められた安全性は、他の複数の試験で認められた安全性とも類似していた。 試験 SC-3 では、6 ヵ月間の完全な投与中止期間中の免疫原性を評価した。その結果、投与を中止したときの免疫原性の発現率はアバタセプト ＋MTX 群及びアバタセプト単独投与群でそれぞれ 37.7%（77 名中 29 名）、44.1%（59 名中 27 名）であり、発現率の上昇が認められたが、抗体価は全般的に低かった。これらの抗体応答による臨床的な影響は認められず、アバタセプトの投与再開時に安全性上の懸念は認められなかった。 ***皮下注用アバタセプトを投与した成人患者における注射部位反応*** 試験 SC-1 では、皮下投与後又は静脈内投与後の注射部位反応を含むアバタセプトの安全性を比較した。注射部位反応の全発現率は、アバタセプト皮下注射群及びプラセボ皮下注射群（点滴静注用アバタセプト）で、それぞれ 2.6%（736 名中 19 名）、2.5%（721 名中 18 名）であった。注射部位反応（血腫、そう痒症、紅斑）はすべて軽度から中等度であり、投与中止を必要とするものはなかった。7 つの SC 試験でアバタセプト群の全被験者の累積投与期間において、注射部位反応の発現頻度は 4.6%（116/2538）であり、発現率は 1.32/100 患者年であった。注射に伴う全身性	を中止したときと類似していた。投与再開時に注射反応は認められず、皮下投与を継続した患者と比較して最長 3 ヵ月間皮下投与を中止した患者で、投与再開時の点滴静注による負荷投与の有無にかかわらず、他の安全性上の懸念も認められなかった。また、点滴静注による負荷投与なしで投与を再開した治療群で認められた安全性は、他の複数の試験で認められた安全性とも類似していた。 試験 SC-3 では、6 ヵ月間の完全な投与中止期間中の免疫原性を評価した。その結果、投与を中止したときの免疫原性の発現率はアバタセプト ＋MTX 群及びアバタセプト単独投与群でそれぞれ 37.7%（77 名中 29 名）、44.1%（59 名中 27 名）であり、発現率の上昇が認められたが、抗体価は全般的に低かった。これらの抗体応答による臨床的な影響は認められず、アバタセプトの投与再開時に安全性上の懸念は認められなかった。 ***皮下注用アバタセプトを投与した成人患者における注射部位反応*** 試験 SC-1 では、皮下投与後又は静脈内投与後の注射部位反応を含むアバタセプトの安全性を比較した。注射部位反応の全発現率は、アバタセプト皮下注射群及びプラセボ皮下注射群（点滴静注用アバタセプト）で、それぞれ 2.6%（736 名中 19 名）、2.5%（721 名中 18 名）であった。注射部位反応（血腫、そう痒症、紅斑）はすべて軽度から中等度であり、投与中止を必要とするものはなかった。7 つの SC 試験でアバタセプト群の全被験者の累積投与期間において、注射部位反応の発現頻度は 4.6%（116/2538）であり、発現率は 1.32/100 患者年であった。注射に伴う全身性

項目	SmPC（2017 年 7 月版）		
販売名	ORENCIA 250 mg 静注用粉末	ORENCIA 125 mg 注射液 プレフィルドシリンジ	ORENCIA 125 mg 注射液 プレフィルドペン
		反応（そう痒症、咽喉絞扼感、呼吸困難など）の市販後報告は、皮下注用 ORENCIA の使用開始後に受領されている。	反応（そう痒症、咽喉絞扼感、呼吸困難など）の市販後報告は、皮下注用 ORENCIA の使用開始後に受領されている。
	類薬に関する安全性情報 アバタセプトは、T 細胞選択的共刺激調節剤として新規の薬剤である。インフリキシマブとの安全性比較に関する臨床試験の情報を薬力学的作用の項（セクション 5.1）に要約する。	***類薬に関する安全性情報*** アバタセプトは、T 細胞選択的共刺激調節剤として新規の薬剤である。インフリキシマブとの安全性比較に関する臨床試験の情報を薬力学的作用の項（セクション 5.1）に要約する。	***類薬に関する安全性情報*** アバタセプトは、T 細胞選択的共刺激調節剤として新規の薬剤である。インフリキシマブとの安全性比較に関する臨床試験の情報を薬力学的作用の項（セクション 5.1）に要約する。
	関節症性乾癬患者における副作用 関節症性乾癬患者を対象とし、2 つのプラセボ対照試験（アバタセプト群 341 名、プラセボ群 253 名）が実施された。規模のより大きな PsA-II 試験の 24 週間のプラセボ対照期間中、アバタセプト群での副作用発現率は、プラセボ群の発現率と同程度であった（アバタセプト群 15.5%、プラセボ群 11.4%）。24 週間のプラセボ対照期間中、何れの群でも 2%以上の発現率で発現した副作用はなかった。 安全性情報は PsA-I と PsA-II で同様であり、また、安先生プロファイルは RA の試験結果（表 2）と一貫していた。	***関節症性乾癬患者における副作用*** 関節症性乾癬患者を対象とし、2 つのプラセボ対照試験（アバタセプト群 341 名、プラセボ群 253 名）が実施された。規模のより大きな PsA-II 試験の 24 週間のプラセボ対照期間中、アバタセプト群での副作用発現率は、プラセボ群の発現率と同程度であった（アバタセプト群 15.5%、プラセボ群 11.4%）。24 週間のプラセボ対照期間中、何れの群でも 2%以上の発現率で発現した副作用はなかった。 安全性情報は PsA-I と PsA-II で同様であり、また、安先生プロファイルは RA の試験結果（表 2）と一貫していた。	***関節症性乾癬患者における副作用*** 関節症性乾癬患者を対象とし、2 つのプラセボ対照試験（アバタセプト群 341 名、プラセボ群 253 名）が実施された。規模のより大きな PsA-II 試験の 24 週間のプラセボ対照期間中、アバタセプト群での副作用発現率は、プラセボ群の発現率と同程度であった（アバタセプト群 15.5%、プラセボ群 11.4%）。24 週間のプラセボ対照期間中、何れの群でも 2%以上の発現率で発現した副作用はなかった。 安全性情報は PsA-I と PsA-II で同様であり、また、安先生プロファイルは RA の試験結果（表 2）と一貫していた。
	多関節型若年性特発性関節炎患者（小児）における副作用 小児患者における ORENCIA の臨床試験として、6～17 歳の多関節型 JIA 患者 190 名で検討されている。本試験の 4 ヵ月のオープンラベル導入期に発現した副作用の種類及び発現頻度は、以下を除き、成人（表 2）と同様であった。 1%以上 10%未満：上気道感染（副鼻腔炎、鼻咽頭炎、鼻炎など）、耳炎（中耳炎及び外耳炎）、血尿、発熱		

項目	SmPC（2017 年 7 月版）		
販売名	ORENCIA 250 mg 静注用粉末	ORENCIA 125 mg 注射液 プレフィルドシリンジ	ORENCIA 125 mg 注射液 プレフィルドペン
	特定の副作用の記述 ***感染症*** 感染症の種類は、小児の外来診療で一般的にみられる感染症の種類と同様であった。感染症は続発症なく回復した。ORENCIA の投与開始後 4 ヵ月間に、重篤な感染症が 1 件（水痘）報告された。 ***点滴静脈内投与に伴う反応*** 本試験で ORENCIA を投与した JIA 患者 190 名のうち、1 名（0.5%）が点滴静脈内投与に伴う非持続的な反応（気管支痙攣及び蕁麻疹）により投与中止に至った。Period A、B、C における点滴静脈内投与に伴う急性の反応の発現率は、それぞれ 4%、2%、4%であり、反応の種類は成人で報告されたものと同様であった。 ***免疫原性*** ORENCIA 反復投与治療後の多関節型 JIA 患者におけるアバタセプト分子全体又はアバタセプトの CTLA-4 部分に対する抗体の発現を ELISA 法により評価した。アバタセプト投与中の患者における抗体陽性率は、Period A では 0.5%（189 名中 1 名）、Period B では 13.0%（54 名中 7 名）、Period C では 12.8%（148 名中 19 名）であった。Period B でプラセボ群にランダムに割付けられた患者（すなわち、治療を最長 6 ヵ月間中止した患者）における抗体陽性率は 40.7%（54 名中 22 名）であった。抗アバタセプト抗体の発現は概ね一過性であり、抗体価は低かった。Period B のプラセボ群では、メトトレキサート（MTX）を併用しなかった場合でも、抗体陽性率は上昇しないと考えられた。抗体発現による副作用や注射部位反応の発現、有効性		

項目	SmPC（2017 年 7 月版）		
販売名	ORENCIA 250 mg 静注用粉末	ORENCIA 125 mg 注射液 プレフィルドシリンジ	ORENCIA 125 mg 注射液 プレフィルドペン
	の変化やアバタセプトの血清中濃度の変化は認められなかった。二重盲検期に最長 6 ヵ月間 ORENCIA の投与を中止した 54 名の中に、ORENCIA の再開時に注射部位反応が発現した患者はいなかった。 ***オープンラベル長期継続投与期*** オープンラベル長期継続投与期に投与を継続しても、副作用の種類は成人患者と同様であった。Period C（オープンラベル長期継続投与期）において、患者 1 名が多発性硬化症と診断された。 ***副作用が疑われる事象の報告*** 医薬品の販売承認後に、副作用が疑われる事象を報告することは重要である。これにより医薬品のベネフィットとリスクのバランスを継続的にモニタリングすることができる。医療従事者は、付録 V に一覧表示した国内報告システムを介して、副作用が疑われる事象を報告するよう依頼される。	***副作用が疑われる事象の報告*** 医薬品の販売承認後に、副作用が疑われる事象を報告することは重要である。これにより医薬品のベネフィットとリスクのバランスを継続的にモニタリングすることができる。医療従事者は、付録 V に一覧表示した国内報告システムを介して、副作用が疑われる事象を報告するよう依頼される。	***副作用が疑われる事象の報告*** 医薬品の販売承認後に、副作用が疑われる事象を報告することは重要である。これにより医薬品のベネフィットとリスクのバランスを継続的にモニタリングすることができる。医療従事者は、付録 V に一覧表示した国内報告システムを介して、副作用が疑われる事象を報告するよう依頼される。
過量投与	50 mg/kg の用量まで、顕著な毒性はみられていない。過量投与があった場合は、患者の副作用の徴候・症状を観察し、適切な処置を行うこと。	50 mg/kg の用量までの点滴静脈内投与では、顕著な毒性はみられていない。過量投与があった場合は、患者の副作用の徴候・症状を観察し、適切な処置を行うこと。	50 mg/kg の用量までの点滴静脈内投与では、顕著な毒性はみられていない。過量投与があった場合は、患者の副作用の徴候・症状を観察し、適切な処置を行うこと。
製剤	**添加物** マルトース リン酸二水素ナトリウム一水和物 塩化ナトリウム	**添加物** スクロース 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 リン酸二水素ナトリウム一水和物 無水リン酸一水素ナトリウム 注射用水	**添加物** スクロース 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 リン酸二水素ナトリウム一水和物 無水リン酸一水素ナトリウム 注射用水

項目	SmPC（2017 年 7 月版）		
販売名	ORENCIA 250 mg 静注用粉末	ORENCIA 125 mg 注射液 プレフィルドシリンジ	ORENCIA 125 mg 注射液 プレフィルドペン
	配合禁忌 配合試験は実施していないため、本薬剤は他の薬剤と混合しないこと。ORENCIA は他の薬剤と同じ静脈点滴で同時に投与してはならない。 ORENCIA はシリコーン処理されたシリンジを用いてはならない。	**配合禁忌** 配合試験は実施していないため、本薬剤は他の薬剤と混合しないこと。	**配合禁忌** 配合試験は実施していないため、本薬剤は他の薬剤と混合しないこと。
	有効期間 未開封バイアル：3 年間 溶解後：使用時 2～8°C で物理的及び化学的に 24 時間安定である。微生物学的観点より、溶解液をすぐに希釈すること。 希釈後：使用時に溶解液がすぐに希釈されるとき、その希釈された静注液は 2～8°C で物理的及び化学的に 24 時間安定である。微生物学的観点より、その希釈液をすぐに使用すること。	**有効期間** 2 年間	**有効期間** 2 年間
	保存 冷蔵保存（2～8°C） 遮光のためオリジナルの容器に保存	**保存** 冷蔵保存（2～8°C） 凍結させないこと。 遮光のためオリジナルの容器に保存	**保存** 冷蔵保存（2～8°C） 凍結させないこと。 遮光のためオリジナルの容器に保存

項目	SmPC（2017 年 7 月版）		
販売名	ORENCIA 250 mg 静注用粉末	ORENCIA 125 mg 注射液 プレフィルドシリンジ	ORENCIA 125 mg 注射液 プレフィルドペン
	容器 ゴム栓（ブチルゴム）及びフリップオフシール（アルミニウム）で施栓したバイアル（15 mL 入りタイプ 1 ガラス）で、シリコーン油を塗布していないシリンジ（ポリエチレン）と共に包装される。 1 バイアル及びシリコーン油を塗布していないシリンジ 1 本入りのパック、2 又は 3 バイアル及びシリコーン油を塗布していないシリンジ 2 又は 3 本入りのマルチパック（1 セット×2 又は 3 パック）。 すべての包装が市販されない可能性がある。	**容器** フランジエクステンダー付きの 1 mL プレフィルドシリンジ（タイプ 1 ガラス）又は受動的なニードルガード及びフランジエクステンダー付きの 1 mL プレフィルドシリンジ。タイプ 1 ガラスシリンジは、コーティングされたストッパーと強固な針カバーで保護されたステンレス製の固定針を備えている。 プレフィルドシリンジ 1 又は 4 本入りのパック及びプレフィルドシリンジ 12 本入りのマルチパック（4 本入り×3 パック） ニードルガード付きプレフィルドシリンジ 1、3 又は 4 本入りのパック及びニードルガード付きプレフィルドシリンジ 12 本入りのマルチパック（4 本入り×3 パック） すべての包装が市販されない可能性がある。	**容器** プレフィルドペンの ClickJect に装着した 1 mL プレフィルドシリンジ（タイプ 1 ガラス）。タイプ 1 ガラスシリンジは、コーティングされたストッパーと強固な針カバーで保護されたステンレス製の固定針を備えている。 プレフィルドペン 4 本入りのパック及びプレフィルドペン 12 本入りのマルチパック（4 本入り×3 パック） すべての包装が市販されない可能性がある。
	使い捨て及びその他取扱いの注意事項 溶解及び希釈の操作は特に無菌性に関して、取扱いルールに従い実施しなければならない。 **<u>溶解</u>** 1. 投与量及び ORENCIA バイアルの必要数を決定する。 2. 無菌条件下でバイアルに添付されたシリコーン油を塗布していないシリンジ及び 18～21G 注射針を用いて、注射用水 10 mL をバイアルに加えて溶解する。 – バイアルのフリップシールを外し、アルコール綿でゴム栓を拭く。 – ゴム栓の中心部を注射針で突き刺し、バイアルのガラス壁を伝って注射用水を加える。	**使い捨て及びその他取扱いの注意事項** 本剤は単回使用用である。冷蔵庫からプレフィルドシリンジを取り出した後、室温になるまで 30 分間待ってから ORENCIA を投与する。シリンジを振らないこと。 使われなかった注射液又は不要となった溶解液は、その国の法律に従い直ちに廃棄しなければならない。	**使い捨て及びその他取扱いの注意事項** 本剤は単回使用用である。冷蔵庫からプレフィルドペンを取り出した後、室温になるまで 30 分間待ってから ORENCIA を投与する。ペンを振らないこと。 使われなかった注射液又は不要となった溶解液は、その国の法律に従い直ちに廃棄しなければならない。

項目	SmPC（2017 年 7 月版）		
販売名	ORENCIA 250 mg 静注用粉末	ORENCIA 125 mg 注射液 プレフィルドシリンジ	ORENCIA 125 mg 注射液 プレフィルドペン
	− バイアル内が陰圧でない場合は使用しないこと。 − 注射用水 10 mL を加えた後、シリンジ及び注射針を取り外す。 − ORENCIA の溶液中の気泡の発生を最小限にするため、内容物が完全に溶解するまでバイアルを緩やかに回転させること。絶対に振らないこと。長く強くかく拌しないこと。 − 凍結乾燥粉末が完全に溶解した後、発生している可能性のある気泡を消失させるためバイアルに注射針を刺すこと。 − 溶解した後の溶液は無色～微黄色の澄明な液であること。もし不透明微粒子、変色又は他の外部異物が認められた場合は使用しないこと。 **希釈** 3. 溶解後直ちに、注射用生理食塩液で溶解液を 100 mL まで希釈しなければならない。 − 100 mL の輸液バッグ又はボトルから生理食塩液を溶解するバイアルの本数分抜き取る。 − 同じバイアルに添付されたシリコーン油を塗布していないシリンジを用いて輸液バッグ又はボトルに ORENCIA 溶解液をゆっくりと加える。 − 緩やかに混合する。輸液バッグ又はボトル中のアバタセプトの最終濃度は、添加した薬剤量に依存するが、10 mg/mL を超えない。		

項目	SmPC（2017 年 7 月版）		
販売名	ORENCIA 250 mg 静注用粉末	ORENCIA 125 mg 注射液 プレフィルドシリンジ	ORENCIA 125 mg 注射液 プレフィルドペン
	– バイアル中のいかなる未使用の溶液も、その国の法律に従い直ちに廃棄しなければならない。 4. 無菌条件下で溶解及び希釈された ORENCIA 点滴溶液は直ちに使用でき、又は 2～8°C で冷蔵保存するとき 24 時間以内まで使用可能である。投与前、ORENCIA バイアル溶液は微粒子物質及び変色がないことを目視により検査しなければならない。微粒子物質及び変色が観察された場合には、廃棄すること。完全に希釈した ORENCIA 溶液の全量を 30 分かけて投与する。点滴静注セットと滅菌済みの発熱性物質を含まない、タンパク質低結合性フィルター（孔径 0.2～1.2 μm）を用いて投与すること。 – 点滴用液は未使用であっても、決して再使用のために保存してはならない。 いかなる点滴用液又は元の溶解液もその国の法律に従い直ちに廃棄しなければならない。		

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use ORENCIA safely and effectively. See full prescribing information for ORENCIA.

ORENCIA (abatacept) for injection, for intravenous use
ORENCIA (abatacept) injection, for subcutaneous use
Initial U.S. Approval: 2005

----------RECENT MAJOR CHANGES----------

Indications and Usage, Juvenile Idiopathic Arthritis (1.2)	3/2017
Indications and Usage, Adult Psoriatic Arthritis (PsA) (1.3)	6/2017
Dosage and Administration, Juvenile Idiopathic Arthritis (2.2)	3/2017
Dosage and Administration, Adult Psoriatic Arthritis (PsA) (2.3)	6/2017

----------INDICATIONS AND USAGE----------

ORENCIA is a selective T cell costimulation modulator indicated for:

Adult Rheumatoid Arthritis (RA) (1.1)

- moderately to severely active RA in adults. ORENCIA may be used as monotherapy or concomitantly with DMARDs other than TNF antagonists (1.1).

Juvenile Idiopathic Arthritis (1.2)

- moderately to severely active polyarticular juvenile idiopathic arthritis in patients 2 years of age and older. ORENCIA may be used as monotherapy or concomitantly with methotrexate (1.2).

Adult Psoriatic Arthritis (PsA) (1.3)

- active PsA in adults. (1.3)

Important Limitations of Use (1.4)

- should not be given concomitantly with TNF antagonists (1.4, 5.1).

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------

Intravenous Administration for Adult RA (2.1) and Adult PsA (2.3)

Body Weight of Patient	Dose	Number of Vials
Less than 60 kg	500 mg	2
60 to 100 kg	750 mg	3
More than 100 kg	1000 mg	4

Subcutaneous Administration for Adult RA (2.1)

- Administer by subcutaneous injection once weekly with or without an intravenous loading dose. For patients initiating therapy with an intravenous loading dose, administer a single intravenous infusion (as per body weight categories above), followed by the first 125 mg subcutaneous injection given within a day of the intravenous infusion.
- Patients transitioning from ORENCIA intravenous therapy to subcutaneous administration should administer the first subcutaneous dose instead of the next scheduled intravenous dose.

Intravenous Administration for Juvenile Idiopathic Arthritis (2.2)

- Pediatric patients weighing less than 75 kg receive 10 mg/kg intravenously based on the patient's body weight. Pediatric patients weighing 75 kg or more should be administered ORENCIA following the adult intravenous dosing regimen, not to exceed a maximum dose of 1000 mg. Intravenous dosing has not been studied in patients younger than 6 years of age.(2.2)

Subcutaneous Administration for Juvenile Idiopathic Arthritis (2.2)

Body Weight of Patient	Dose (once weekly)
10 to less than 25 kg	50 mg
25 to less than 50 kg	87.5 mg
50 kg or more	125 mg

Subcutaneous Administration for Adult PsA (2.3)

- Administer by subcutaneous injection once weekly without the need of an intravenous loading dose.
- Patients transitioning from ORENCIA intravenous therapy to subcutaneous administration should administer the first subcutaneous dose instead of the next scheduled intravenous dose.

General Dosing Information for Intravenous Administration (2.1 and 2.3)

- Administer as a 30-minute intravenous infusion (2.1, 2.2)
- Following initial dose, give at 2 and 4 weeks, then every 4 weeks (2.1)
- Prepare ORENCIA using only the silicone-free disposable syringe (2.3)
- Use only Sterile Water for Injection, USP to reconstitute the powder (2.3)
- The reconstituted and diluted product must be administered using a filter (2.3)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------

Intravenous Infusion

- For Injection: 250 mg lyophilized powder in a single-use vial for reconstitution and dilution prior to intravenous infusion (3)

Subcutaneous Injection

- Injection: 50 mg/0.4 mL, 87.5 mg/0.7 mL, 125 mg/mL solution in single-dose prefilled syringes for subcutaneous use (3)
- Injection: 125 mg/mL solution in a single-dose prefilled ClickJect™ autoinjector for subcutaneous use (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------

- None (4)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------

- Concomitant use with a TNF antagonist can increase the risk of infections and serious infections (5.1)
- Hypersensitivity, anaphylaxis, and anaphylactoid reactions (5.2)
- Patients with a history of recurrent infections or underlying conditions predisposing to infections may experience more infections (5.3, 8.5)
- Discontinue if a serious infection develops (5.3)
- Screen for latent TB infection prior to initiating therapy. Patients testing positive should be treated prior to initiating ORENCIA (5.3)
- Live vaccines should not be given concurrently or within 3 months of discontinuation (5.4)
- Patients with juvenile idiopathic arthritis should be brought up to date with all immunizations prior to ORENCIA therapy (5.4)
- Based on its mechanism of action, ORENCIA may blunt the effectiveness of some immunizations (5.4)
- COPD patients may develop more frequent respiratory adverse events (5.5)

----------ADVERSE REACTIONS----------

Most common adverse events (≥10%) are headache, upper respiratory tract infection, nasopharyngitis, and nausea (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Bristol-Myers Squibb at 1-800-721-5072 or FDA at 1-800-FDA-1088 or *www.fda.gov/medwatch*.

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------

- Pregnancy: Registry available. The data with ORENCIA use in pregnant women are insufficient to inform on drug-associated risk (8.1)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 6/2017

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS *

1 INDICATIONS AND USAGE
- 1.1 Adult Rheumatoid Arthritis (RA)
- 1.2 Juvenile Idiopathic Arthritis
- 1.3 Adult Psoriatic Arthritis (PsA)
- 1.4 Important Limitations of Use

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
- 2.1 Adult Rheumatoid Arthritis
- 2.2 Juvenile Idiopathic Arthritis
- 2.3 Adult Psoriatic Arthritis
- 2.4 Preparation and Administration Instructions for Intravenous Infusion
- 2.5 General Considerations for Subcutaneous Administration

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
- 5.1 Concomitant Use with TNF Antagonists
- 5.2 Hypersensitivity
- 5.3 Infections
- 5.4 Immunizations
- 5.5 Use in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)
- 5.6 Immunosuppression

6 ADVERSE REACTIONS
- 6.1 Clinical Studies Experience in Adult RA Patients Treated with Intravenous ORENCIA
- 6.2 Clinical Studies Experience in Adult RA Patients Treated with Subcutaneous ORENCIA

6.3 Clinical Studies Experience in Juvenile Idiopathic Arthritis Patients Treated with Intravenous ORENCIA
6.4 Clinical Studies Experience in Juvenile Idiopathic Arthritis Patients Treated with Subcutaneous ORENCIA
6.5 Clinical Studies Experience in Adult PsA Patients
6.6 Postmarketing Experience
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 TNF Antagonists
7.2 Other Biologic RA Therapy
7.3 Blood Glucose Testing
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology
14 CLINICAL STUDIES
14.1 Adult Rheumatoid Arthritis
14.2 Juvenile Idiopathic Arthritis
14.3 Adult Psoriatic Arthritis
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Adult Rheumatoid Arthritis (RA)

ORENCIA® is indicated for reducing signs and symptoms, inducing major clinical response, inhibiting the progression of structural damage, and improving physical function in adult patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis. ORENCIA may be used as monotherapy or concomitantly with disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) other than tumor necrosis factor (TNF) antagonists.

1.2 Juvenile Idiopathic Arthritis

ORENCIA is indicated for reducing signs and symptoms in patients 2 years of age and older with moderately to severely active polyarticular juvenile idiopathic arthritis. ORENCIA may be used as monotherapy or concomitantly with methotrexate (MTX).

1.3 Adult Psoriatic Arthritis (PsA)

ORENCIA is indicated for the treatment of adult patients with active psoriatic arthritis (PsA).

1.4 Important Limitations of Use

ORENCIA should not be administered concomitantly with TNF antagonists. ORENCIA is not recommended for use concomitantly with other biologic rheumatoid arthritis (RA) therapy, such as anakinra.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Adult Rheumatoid Arthritis

For adult patients with RA, ORENCIA may be administered as an intravenous infusion or as a subcutaneous injection.

ORENCIA may be used as monotherapy or concomitantly with DMARDs other than TNF antagonists.

Intravenous Dosing Regimen

ORENCIA lyophilized powder should be reconstituted and administered after dilution [*see Dosage and Administration (2.3)*] as a 30-minute intravenous infusion utilizing the weight range-based dosing specified in Table 1. Following the initial intravenous administration, an intravenous infusion should be given at 2 and 4 weeks after the first infusion and every 4 weeks thereafter.

Table 1: Dose of ORENCIA for Intravenous Infusion in Adult RA Patients

Body Weight of Patient	Dose	Number of Vials[a]
Less than 60 kg	500 mg	2
60 to 100 kg	750 mg	3
More than 100 kg	1000 mg	4

[a] Each vial provides 250 mg of abatacept for administration.

Subcutaneous Dosing Regimen

ORENCIA 125 mg in prefilled syringes or in ORENCIA ClickJect™ autoinjector should be administered by subcutaneous injection once weekly [*see Dosage and Administration (2.4)*] and may be initiated with or without an intravenous loading dose. For patients initiating therapy with an intravenous loading dose, ORENCIA should be initiated with a single intravenous infusion (as per body weight categories listed in Table 1), followed by the first 125 mg subcutaneous injection administered within a day of the intravenous infusion.

Patients transitioning from ORENCIA intravenous therapy to subcutaneous administration should administer the first subcutaneous dose instead of the next scheduled intravenous dose.

2.2 Juvenile Idiopathic Arthritis

For patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA), ORENCIA may be administered as an intravenous infusion (6 years of age and older) or a subcutaneous injection (2 years of age and older). Intravenous dosing has not been studied in patients younger than 6 years of age.

ORENCIA may be used as monotherapy or concomitantly with methotrexate.

Intravenous Dosing Regimen

ORENCIA should be administered as a 30-minute intravenous infusion based on body weight. Pediatric patients with:

- body weight less than 75 kg should be administered ORENCIA at a dose of 10 mg/kg [*see Dosage and Administration (2.3)*].
- body weight of 75 kg or more should be administered ORENCIA following the adult intravenous dosing regimen (see Table 1), not to exceed a maximum dose of 1000 mg.

Following the initial administration, ORENCIA should be given at 2 and 4 weeks after the first infusion and every 4 weeks thereafter. Any unused portions in the vials must be immediately discarded.

Subcutaneous Dosing Regimen

ORENCIA for subcutaneous injection should be initiated without an intravenous loading dose and be administered utilizing the weight range-based dosing as specified in Table 2.

Table 2: Dose of ORENCIA for Subcutaneous Administration in Patients 2 Years of Age or Older with JIA

Body Weight of Patient	Dose (once weekly)
10 to less than 25 kg	50 mg
25 to less than 50 kg	87.5 mg
50 kg or more	125 mg

The safety and efficacy of ORENCIA ClickJect autoinjector for subcutaneous injection has not been studied in patients under 18 years of age.

2.3 Adult Psoriatic Arthritis

For adult patients with psoriatic arthritis, ORENCIA may be administered as an intravenous infusion (IV) or a subcutaneous (SC) injection.

ORENCIA can be used with or without non-biologic DMARDs.

Intravenous Dosing Regimen

ORENCIA IV should be administered as a 30-minute intravenous infusion utilizing the weight range-based dosing specified in Table 1. Following the initial intravenous administration, an intravenous infusion should be given at 2 and 4 weeks after the first infusion and every 4 weeks thereafter.

Subcutaneous Dosing Regimen

ORENCIA SC 125 mg should be administered by subcutaneous injection once weekly without the need for an intravenous loading dose.

Patients switching from ORENCIA intravenous therapy to subcutaneous administration should administer the first subcutaneous dose instead of the next scheduled intravenous dose.

2.4 Preparation and Administration Instructions for Intravenous Infusion

Use aseptic technique.

ORENCIA for Injection is provided as a lyophilized powder in preservative-free, single-use vials. Each ORENCIA vial provides 250 mg of abatacept for administration. The ORENCIA powder in each vial must be reconstituted with 10 mL of Sterile Water for Injection, USP, using *only the silicone-free disposable syringe provided with each vial* and an 18- to 21-gauge needle. After reconstitution, the concentration of abatacept in the vial will be 25 mg/mL. If the ORENCIA powder is accidentally reconstituted using a siliconized syringe, the solution may develop a few translucent particles. Discard any solutions prepared using siliconized syringes.

If the *silicone-free disposable syringe* is dropped or becomes contaminated, use a new *silicone-free disposable syringe* from inventory. For information on obtaining additional *silicone-free disposable syringes*, contact Bristol-Myers Squibb 1-800-ORENCIA.

1) Use 10 mL of Sterile Water for Injection, USP to reconstitute the ORENCIA powder. To reconstitute the ORENCIA powder, remove the flip-top from the vial and wipe the top with an alcohol swab. Insert the syringe needle into the vial through the center of the rubber stopper and direct the stream of Sterile Water for Injection, USP, to the glass wall of the vial. Do not use the vial if the vacuum is not present. Rotate the vial with gentle swirling to minimize foam formation, until the contents are completely dissolved. Do not shake. Avoid prolonged or vigorous agitation.

2) Upon complete dissolution of the lyophilized powder, the vial should be vented with a needle to dissipate any foam that may be present. After reconstitution, each milliliter will contain 25 mg (250 mg/10 mL). The solution should be clear and colorless to pale yellow. Do not use if opaque particles, discoloration, or other foreign particles are present.

3) The reconstituted ORENCIA solution must be further diluted to 100 mL as follows. From a 100 mL infusion bag or bottle, withdraw a volume of 0.9% Sodium Chloride Injection,

USP, equal to the volume of the reconstituted ORENCIA solution required for the patient's dose. Slowly add the reconstituted ORENCIA solution into the infusion bag or bottle using the same *silicone-free disposable syringe provided with each vial*. Gently mix. *Do not shake the bag or bottle*. The final concentration of abatacept in the bag or bottle will depend upon the amount of drug added, but will be no more than 10 mg/mL. Any unused portions in the ORENCIA vial must be immediately discarded.

4) Prior to administration, the ORENCIA solution should be inspected visually for particulate matter and discoloration. Discard the solution if any particulate matter or discoloration is observed.

5) The entire, fully diluted ORENCIA solution should be administered over a period of 30 minutes and must be administered with an infusion set and a *sterile, non-pyrogenic, low-protein-binding filter* (pore size of 0.2 µm to 1.2 µm).

6) The infusion of the fully diluted ORENCIA solution must be completed within 24 hours of reconstitution of the ORENCIA vials. The fully diluted ORENCIA solution may be stored at room temperature or refrigerated at 2ºC to 8ºC (36ºF to 46ºF) before use. Discard the fully diluted solution if not administered within 24 hours.

7) ORENCIA should not be infused concomitantly in the same intravenous line with other agents. No physical or biochemical compatibility studies have been conducted to evaluate the coadministration of ORENCIA with other agents.

2.5 General Considerations for Subcutaneous Administration

ORENCIA prefilled syringes and ORENCIA ClickJect autoinjectors are intended for subcutaneous use only and are not intended for intravenous infusion.

ORENCIA prefilled syringes and ORENCIA ClickJect autoinjectors are intended for use under the guidance of a physician or healthcare practitioner. After proper training in subcutaneous injection technique, a patient or caregiver may inject with ORENCIA if a physician/healthcare practitioner determines that it is appropriate. Patients and caregivers should be instructed to follow the directions provided in the Instructions for Use for additional details on medication administration.

Inspect visually for particulate matter and discoloration prior to administration. Do not use ORENCIA prefilled syringes or ORENCIA ClickJect autoinjectors exhibiting particulate matter or discoloration. ORENCIA should be clear and colorless to pale yellow.

Patients using ORENCIA prefilled syringes and ORENCIA ClickJect autoinjectors for subcutaneous administration should be instructed to inject the full amount, which provides the proper dose of ORENCIA, according to the directions provided in the Instructions for Use.

Injection sites should be rotated and injections should never be given into areas where the skin is tender, bruised, red, or hard.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- **Intravenous Infusion**

  For Injection: 250 mg lyophilized powder in a single-use vial

- **Subcutaneous Injection**

  Injection: 50 mg/0.4 mL, 87.5 mg/0.7 mL, and 125 mg/mL of a clear to slightly opalescent, colorless to pale-yellow solution in a single-dose prefilled glass syringe.

  Injection: 125 mg/mL of a clear to slightly opalescent, colorless to pale-yellow solution in a single-dose prefilled ClickJect autoinjector.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Concomitant Use with TNF Antagonists

In controlled clinical trials in patients with adult RA, patients receiving concomitant intravenous ORENCIA and TNF antagonist therapy experienced more infections (63%) and serious infections (4.4%) compared to patients treated with only TNF antagonists (43% and 0.8%, respectively) [*see Adverse Reactions (6.1)*]. These trials failed to demonstrate an important enhancement of efficacy with concomitant administration of ORENCIA with TNF antagonist; therefore, concurrent therapy with ORENCIA and a TNF antagonist is not recommended. While transitioning from TNF antagonist therapy to ORENCIA therapy, patients should be monitored for signs of infection.

5.2 Hypersensitivity

In clinical trials of 2688 adult RA patients treated with intravenous ORENCIA, there were two cases (<0.1%) of anaphylaxis or anaphylactoid reactions. Other reactions potentially associated with drug hypersensitivity, such as hypotension, urticaria, and dyspnea, each occurred in less than 0.9% of ORENCIA-treated patients. Of the 190 patients with juvenile idiopathic arthritis

treated with ORENCIA in clinical trials, there was one case of a hypersensitivity reaction (0.5%). Appropriate medical support measures for the treatment of hypersensitivity reactions should be available for immediate use in the event of a reaction [*see Adverse Reactions (6.1, 6.3)*]. Anaphylaxis or anaphylactoid reactions can occur after the first infusion and can be life threatening. In postmarketing experience, a case of fatal anaphylaxis following the first infusion of ORENCIA has been reported. If an anaphylactic or other serious allergic reaction occurs, administration of ORENCIA should be stopped immediately with appropriate therapy instituted, and the use of ORENCIA should be permanently discontinued.

5.3 Infections

Serious infections, including sepsis and pneumonia, have been reported in patients receiving ORENCIA. Some of these infections have been fatal. Many of the serious infections have occurred in patients on concomitant immunosuppressive therapy which in addition to their underlying disease, could further predispose them to infection. Physicians should exercise caution when considering the use of ORENCIA in patients with a history of recurrent infections, underlying conditions which may predispose them to infections, or chronic, latent, or localized infections. Patients who develop a new infection while undergoing treatment with ORENCIA should be monitored closely. Administration of ORENCIA should be discontinued if a patient develops a serious infection [*see Adverse Reactions (6.1)*]. A higher rate of serious infections has been observed in adult RA patients treated with concurrent TNF antagonists and ORENCIA [*see Warnings and Precautions (5.1)*].

Prior to initiating immunomodulatory therapies, including ORENCIA, patients should be screened for latent tuberculosis infection with a tuberculin skin test. ORENCIA has not been studied in patients with a positive tuberculosis screen, and the safety of ORENCIA in individuals with latent tuberculosis infection is unknown. Patients testing positive in tuberculosis screening should be treated by standard medical practice prior to therapy with ORENCIA.

Antirheumatic therapies have been associated with hepatitis B reactivation. Therefore, screening for viral hepatitis should be performed in accordance with published guidelines before starting therapy with ORENCIA. In clinical studies with ORENCIA, patients who screened positive for hepatitis were excluded from study.

5.4 Immunizations

Live vaccines should not be given concurrently with ORENCIA or within 3 months of its discontinuation. No data are available on the secondary transmission of infection from persons receiving live vaccines to patients receiving ORENCIA. The efficacy of vaccination in patients

receiving ORENCIA is not known. Based on its mechanism of action, ORENCIA may blunt the effectiveness of some immunizations.

It is recommended that patients with juvenile idiopathic arthritis be brought up to date with all immunizations in agreement with current immunization guidelines prior to initiating ORENCIA therapy.

5.5 Use in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)

Adult COPD patients treated with ORENCIA developed adverse events more frequently than those treated with placebo, including COPD exacerbations, cough, rhonchi, and dyspnea. Use of ORENCIA in patients with RA and COPD should be undertaken with caution and such patients should be monitored for worsening of their respiratory status [*see Adverse Reactions (6.1)*].

5.6 Immunosuppression

The possibility exists for drugs inhibiting T cell activation, including ORENCIA, to affect host defenses against infections and malignancies since T cells mediate cellular immune responses. The impact of treatment with ORENCIA on the development and course of malignancies is not fully understood [*see Adverse Reactions (6.1)*]. In clinical trials in patients with adult RA, a higher rate of infections was seen in ORENCIA-treated patients compared to placebo [*see Adverse Reactions (6.1)*].

6 ADVERSE REACTIONS

Because clinical trials are conducted under widely varying and controlled conditions, adverse reaction rates observed in clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not predict the rates observed in a broader patient population in clinical practice.

As with all therapeutic proteins, there is potential for immunogenicity. The detection of antibody formation is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Additionally, the observed incidence of antibody (including neutralizing antibody) positivity in an assay may be influenced by several factors including assay methodology, sample handling, timing of sample collection, concomitant medications, and underlying disease. For these reasons, comparison of the incidence of antibodies to abatacept in the studies described below with the incidence of antibodies in other studies or to other products may be misleading.

6.1 Clinical Studies Experience in Adult RA Patients Treated with Intravenous ORENCIA

The data described herein reflect exposure to ORENCIA administered intravenously in patients with active RA in placebo-controlled studies (1955 patients with ORENCIA, 989 with placebo). The studies had either a double-blind, placebo-controlled period of 6 months (258 patients with ORENCIA, 133 with placebo) or 1 year (1697 patients with ORENCIA, 856 with placebo). A subset of these patients received concomitant biologic DMARD therapy, such as a TNF blocking agent (204 patients with ORENCIA, 134 with placebo).

The majority of patients in RA clinical studies received one or more of the following concomitant medications with ORENCIA: methotrexate, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), corticosteroids, TNF blocking agents, azathioprine, chloroquine, gold, hydroxychloroquine, leflunomide, sulfasalazine, and anakinra.

The most serious adverse reactions were serious infections and malignancies.

The most commonly reported adverse events (occurring in ≥10% of patients treated with ORENCIA) were headache, upper respiratory tract infection, nasopharyngitis, and nausea.

The adverse events most frequently resulting in clinical intervention (interruption or discontinuation of ORENCIA) were due to infection. The most frequently reported infections resulting in dose interruption were upper respiratory tract infection (1.0%), bronchitis (0.7%), and herpes zoster (0.7%). The most frequent infections resulting in discontinuation were pneumonia (0.2%), localized infection (0.2%), and bronchitis (0.1%).

Infections

In the placebo-controlled trials, infections were reported in 54% of ORENCIA-treated patients and 48% of placebo-treated patients. The most commonly reported infections (reported in 5%-13% of patients) were upper respiratory tract infection, nasopharyngitis, sinusitis, urinary tract infection, influenza, and bronchitis. Other infections reported in fewer than 5% of patients at a higher frequency (>0.5%) with ORENCIA compared to placebo, were rhinitis, herpes simplex, and pneumonia [*see Warnings and Precautions (5.3)*].

Serious infections were reported in 3.0% of patients treated with ORENCIA and 1.9% of patients treated with placebo. The most common (0.2%-0.5%) serious infections reported with ORENCIA were pneumonia, cellulitis, urinary tract infection, bronchitis, diverticulitis, and acute pyelonephritis [*see Warnings and Precautions (5.3)*].

Malignancies

In the placebo-controlled portions of the clinical trials (1955 patients treated with ORENCIA for a median of 12 months), the overall frequencies of malignancies were similar in the ORENCIA- and placebo-treated patients (1.3% and 1.1%, respectively). However, more cases of lung cancer were observed in ORENCIA-treated patients (4, 0.2%) than placebo-treated patients (0). In the cumulative ORENCIA clinical trials (placebo-controlled and uncontrolled, open-label) a total of 8 cases of lung cancer (0.21 cases per 100 patient-years) and 4 lymphomas (0.10 cases per 100 patient-years) were observed in 2688 patients (3827 patient-years). The rate observed for lymphoma is approximately 3.5-fold higher than expected in an age- and gender-matched general population based on the National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results Database. Patients with RA, particularly those with highly active disease, are at a higher risk for the development of lymphoma. Other malignancies included skin, breast, bile duct, bladder, cervical, endometrial, lymphoma, melanoma, myelodysplastic syndrome, ovarian, prostate, renal, thyroid, and uterine cancers [*see Warnings and Precautions (5.6)*]. The potential role of ORENCIA in the development of malignancies in humans is unknown.

Infusion-Related Reactions and Hypersensitivity Reactions

Acute infusion-related events (adverse reactions occurring within 1 hour of the start of the infusion) in Studies III, IV, and V [*see Clinical Studies (14.1)*] were more common in the ORENCIA-treated patients than the placebo patients (9% for ORENCIA, 6% for placebo). The most frequently reported events (1%-2%) were dizziness, headache, and hypertension.

Acute infusion-related events that were reported in >0.1% and ≤1% of patients treated with ORENCIA included cardiopulmonary symptoms, such as hypotension, increased blood pressure, and dyspnea; other symptoms included nausea, flushing, urticaria, cough, hypersensitivity, pruritus, rash, and wheezing. Most of these reactions were mild (68%) to moderate (28%). Fewer than 1% of ORENCIA-treated patients discontinued due to an acute infusion-related event. In controlled trials, 6 ORENCIA-treated patients compared to 2 placebo-treated patients discontinued study treatment due to acute infusion-related events.

In clinical trials of 2688 adult RA patients treated with intravenous ORENCIA, there were two cases (<0.1%) of anaphylaxis or anaphylactoid reactions. Other reactions potentially associated with drug hypersensitivity, such as hypotension, urticaria, and dyspnea, each occurred in less than 0.9% of ORENCIA-treated patients and generally occurred within 24 hours of ORENCIA infusion. Appropriate medical support measures for the treatment of hypersensitivity reactions should be available for immediate use in the event of a reaction [*see Warnings and Precautions (5.2)*].

Adverse Reactions in Patients with COPD

In Study V [*see Clinical Studies (14.1)*], there were 37 patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) who were treated with ORENCIA and 17 COPD patients who were treated with placebo. The COPD patients treated with ORENCIA developed adverse events more frequently than those treated with placebo (97% vs 88%, respectively). Respiratory disorders occurred more frequently in ORENCIA-treated patients compared to placebo-treated patients (43% vs 24%, respectively) including COPD exacerbation, cough, rhonchi, and dyspnea. A greater percentage of ORENCIA-treated patients developed a serious adverse event compared to placebo-treated patients (27% vs 6%), including COPD exacerbation (3 of 37 patients [8%]) and pneumonia (1 of 37 patients [3%]) [*see Warnings and Precautions (5.5)*].

Other Adverse Reactions

Adverse events occurring in 3% or more of patients and at least 1% more frequently in ORENCIA-treated patients during placebo-controlled RA studies are summarized in Table 3.

Table 3: Adverse Events Occurring in 3% or More of Patients and at Least 1% More Frequently in ORENCIA-Treated Patients During Placebo-Controlled RA Studies

Adverse Event (Preferred Term)	ORENCIA (n=1955)[a] Percentage	Placebo (n=989)[b] Percentage
Headache	18	13
Nasopharyngitis	12	9
Dizziness	9	7
Cough	8	7
Back pain	7	6
Hypertension	7	4
Dyspepsia	6	4
Urinary tract infection	6	5
Rash	4	3
Pain in extremity	3	2

[a] Includes 204 patients on concomitant biologic DMARDs (adalimumab, anakinra, etanercept, or infliximab).

[b] Includes 134 patients on concomitant biologic DMARDs (adalimumab, anakinra, etanercept, or infliximab).

Immunogenicity

Antibodies directed against the entire abatacept molecule or to the CTLA-4 portion of abatacept were assessed by ELISA assays in RA patients for up to 2 years following repeated treatment with ORENCIA. Thirty-four of 1993 (1.7%) patients developed binding antibodies to the entire abatacept molecule or to the CTLA-4 portion of abatacept. Because trough levels of abatacept

can interfere with assay results, a subset analysis was performed. In this analysis it was observed that 9 of 154 (5.8%) patients that had discontinued treatment with ORENCIA for over 56 days developed antibodies.

Samples with confirmed binding activity to CTLA-4 were assessed for the presence of neutralizing antibodies in a cell-based luciferase reporter assay. Six of 9 (67%) evaluable patients were shown to possess neutralizing antibodies. However, the development of neutralizing antibodies may be underreported due to lack of assay sensitivity.

No correlation of antibody development to clinical response or adverse events was observed.

The data reflect the percentage of patients whose test results were positive for antibodies to abatacept in specific assays. The observed incidence of antibody (including neutralizing antibody) positivity in an assay is highly dependent on several factors, including assay sensitivity and specificity, assay methodology, sample handling, timing of sample collection, concomitant medication, and underlying disease. For these reasons, comparison of the incidence of antibodies to abatacept with the incidence of antibodies to other products may be misleading.

Clinical Experience in Methotrexate-Naive Patients

Study VI was an active-controlled clinical trial in methotrexate-naive patients [*see Clinical Studies (14.1)*]. The safety experience in these patients was consistent with Studies I-V.

6.2 Clinical Studies Experience in Adult RA Patients Treated with Subcutaneous ORENCIA

Study SC-1 was a randomized, double-blind, double-dummy, non-inferiority study that compared the efficacy and safety of abatacept administered subcutaneously (SC) and intravenously (IV) in 1457 subjects with rheumatoid arthritis, receiving background methotrexate, and experiencing an inadequate response to methotrexate (MTX-IR) [*see Clinical Studies (14.1)*]. The safety experience and immunogenicity for ORENCIA administered subcutaneously was consistent with intravenous Studies I-VI. Due to the route of administration, injection site reactions and immunogenicity were evaluated in Study SC-1 and two other smaller studies discussed in the sections below.

Injection Site Reactions in Adult RA Patients Treated with Subcutaneous ORENCIA

Study SC-1 compared the safety of abatacept including injection site reactions following subcutaneous or intravenous administration. The overall frequency of injection site reactions was 2.6% (19/736) and 2.5% (18/721) for the subcutaneous abatacept group and the intravenous

abatacept group (subcutaneous placebo), respectively. All these injection site reactions (including hematoma, pruritus, and erythema) were mild (83%) to moderate (17%) in severity, and none necessitated drug discontinuation.

Immunogenicity in Adult RA Patients Treated with Subcutaneous ORENCIA

Study SC-1 compared the immunogenicity to abatacept following subcutaneous or intravenous administration. The overall immunogenicity frequency to abatacept was 1.1% (8/725) and 2.3% (16/710) for the subcutaneous and intravenous groups, respectively. The rate is consistent with previous experience, and there was no correlation of immunogenicity with effects on pharmacokinetics, safety, or efficacy.

Immunogenicity and Safety of Subcutaneous ORENCIA Administration as Monotherapy without an Intravenous Loading Dose

Study SC-2 was conducted to determine the effect of monotherapy use of ORENCIA on immunogenicity following subcutaneous administration without an intravenous load in 100 RA patients, who had not previously received abatacept or other CTLA4Ig, who received either subcutaneous ORENCIA plus methotrexate (n=51) or subcutaneous ORENCIA monotherapy (n=49). No patients in either group developed anti-product antibodies after 4 months of treatment. The safety observed in this study was consistent with that observed in the other subcutaneous studies.

Immunogenicity and Safety of Subcutaneous ORENCIA upon Withdrawal (Three Months) and Restart of Treatment

Study SC-3 in the subcutaneous program was conducted to investigate the effect of withdrawal (three months) and restart of ORENCIA subcutaneous treatment on immunogenicity in RA patients treated concomitantly with methotrexate. One hundred sixty-seven patients were enrolled in the first 3-month treatment period and responders (n=120) were randomized to either subcutaneous ORENCIA or placebo for the second 3-month period (withdrawal period). Patients from this period then received open-label ORENCIA treatment in the final 3-month period of the study (period 3). At the end of the withdrawal period, 0/38 patients who continued to receive subcutaneous ORENCIA developed anti-product antibodies compared to 7/73 (9.6%) of patients who had subcutaneous ORENCIA withdrawn during this period. Half of the patients receiving subcutaneous placebo during the withdrawal period received a single intravenous infusion of ORENCIA at the start of period 3 and half received intravenous placebo. At the end of period 3, when all patients again received subcutaneous ORENCIA, the immunogenicity rates were 1/38 (2.6%) in the group receiving subcutaneous ORENCIA throughout, and 2/73 (2.7%) in the group

that had received placebo during the withdrawal period. Upon reinitiating therapy, there were no injection reactions and no differences in response to therapy in patients who were withdrawn from subcutaneous therapy for up to 3 months relative to those who remained on subcutaneous therapy, whether therapy was reintroduced with or without an intravenous loading dose. The safety observed in this study was consistent with that observed in the other studies.

6.3 Clinical Studies Experience in Juvenile Idiopathic Arthritis Patients Treated with Intravenous ORENCIA

In general, the adverse events in pediatric patients were similar in frequency and type to those seen in adult patients [*see Warnings and Precautions (5)*, *Adverse Reactions (6)*].

Study JIA-1 was a three-part study including an open-label extension that assessed the safety and efficacy of intravenous ORENCIA in 190 pediatric patients, 6 to 17 years of age, with polyarticular juvenile idiopathic arthritis. Overall frequency of adverse events in the 4-month, lead-in, open-label period of the study was 70%; infections occurred at a frequency of 36% [*see Clinical Studies (14.2)*]. The most common infections were upper respiratory tract infection and nasopharyngitis. The infections resolved without sequelae, and the types of infections were consistent with those commonly seen in outpatient pediatric populations. Other events that occurred at a prevalence of at least 5% were headache, nausea, diarrhea, cough, pyrexia, and abdominal pain.

A total of 6 serious adverse events (acute lymphocytic leukemia, ovarian cyst, varicella infection, disease flare [2], and joint wear) were reported during the initial 4 months of treatment with ORENCIA.

Of the 190 patients with juvenile idiopathic arthritis treated with ORENCIA in clinical trials, there was one case of a hypersensitivity reaction (0.5%). During Periods A, B, and C, acute infusion-related reactions occurred at a frequency of 4%, 2%, and 3%, respectively, and were consistent with the types of events reported in adults.

Upon continued treatment in the open-label extension period, the types of adverse events were similar in frequency and type to those seen in adult patients, except for a single patient diagnosed with multiple sclerosis while on open-label treatment.

Immunogenicity

Antibodies directed against the entire abatacept molecule or to the CTLA-4 portion of abatacept were assessed by ELISA assays in patients with juvenile idiopathic arthritis following repeated treatment with ORENCIA throughout the open-label period. For patients who were withdrawn

from therapy for up to 6 months during the double-blind period, the rate of antibody formation to the CTLA-4 portion of the molecule was 41% (22/54), while for those who remained on therapy the rate was 13% (7/54). Twenty of these patients had samples that could be tested for antibodies with neutralizing activity; of these, 8 (40%) patients were shown to possess neutralizing antibodies.

The presence of antibodies was generally transient and titers were low. The presence of antibodies was not associated with adverse events, changes in efficacy, or an effect on serum concentrations of abatacept. For patients who were withdrawn from ORENCIA during the double-blind period for up to 6 months, no serious acute infusion-related events were observed upon re-initiation of ORENCIA therapy.

6.4 Clinical Studies Experience in Juvenile Idiopathic Arthritis Patients Treated with Subcutaneous ORENCIA

Study JIA-2 was an open-label study with a 4-month short-term period and a long-term extension period that assessed the pharmacokinetics (PK), safety, and efficacy of subcutaneous ORENCIA in 205 pediatric patients, 2 to 17 years of age with juvenile idiopathic arthritis. The safety experience and immunogenicity for ORENCIA administered subcutaneously were consistent with the intravenous Study JIA-1.

There were no reported cases of hypersensitivity reactions. Local injection-site reactions occurred at a frequency of 4.4%.

6.5 Clinical Studies Experience in Adult PsA Patients

The safety of ORENCIA was evaluated in 594 patients with psoriatic arthritis (341 patients on ORENCIA and 253 patients on placebo), in two randomized, double-blind, placebo-controlled trials. Of the 341 patients who received ORENCIA, 128 patients received intravenous ORENCIA (PsA-I) and 213 patients received subcutaneous ORENCIA (PsA-II). The safety profile was comparable between studies PsA-I and PsA-II and consistent with the safety profile in rheumatoid arthritis [*see Warnings and Precautions (5), Adverse Reactions (6.1, 6.2)*].

6.6 Postmarketing Experience

Adverse reactions have been reported during the postapproval use of ORENCIA. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to ORENCIA. Based on the postmarketing experience in adult RA patients, the following adverse reaction has been identified during postapproval use with ORENCIA.

- Vasculitis (including cutaneous vasculitis and leukocytoclastic vasculitis)

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 TNF Antagonists

Concurrent administration of a TNF antagonist with ORENCIA has been associated with an increased risk of serious infections and no significant additional efficacy over use of the TNF antagonists alone. Concurrent therapy with ORENCIA and TNF antagonists is not recommended [*see Warnings and Precautions (5.1)*].

7.2 Other Biologic RA Therapy

There is insufficient experience to assess the safety and efficacy of ORENCIA administered concurrently with other biologic RA therapy, such as anakinra, and therefore such use is not recommended.

7.3 Blood Glucose Testing

Parenteral drug products containing maltose can interfere with the readings of blood glucose monitors that use test strips with glucose dehydrogenase pyrroloquinoline quinone (GDH-PQQ). The GDH-PQQ based glucose monitoring systems may react with the maltose present in ORENCIA for intravenous administration, resulting in falsely elevated blood glucose readings on the day of infusion. When receiving ORENCIA through intravenous administration, patients that require blood glucose monitoring should be advised to consider methods that do not react with maltose, such as those based on glucose dehydrogenase nicotine adenine dinucleotide (GDH-NAD), glucose oxidase, or glucose hexokinase test methods.

ORENCIA for subcutaneous administration does not contain maltose; therefore, patients do not need to alter their glucose monitoring.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Exposure Registry

There is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to ORENCIA during pregnancy. Healthcare professionals are encouraged to register patients and pregnant women are encouraged to enroll themselves by calling 1-877-311-8972.

Risk Summary

The data with ORENCIA use in pregnant women are insufficient to inform on drug-associated risk. In reproductive toxicology studies in rats and rabbits, no fetal malformations were observed with intravenous administration of ORENCIA during organogenesis at doses that produced exposures approximately 29 times the exposure at the maximum recommended human dose (MRHD) of 10 mg/kg/month on an AUC basis. However, in a pre- and postnatal development study in rats, ORENCIA altered immune function in female rats at 11 times the MRHD on an AUC basis.

Data

Human Data

There are no adequate and well-controlled studies of ORENCIA use in pregnant women. The data with ORENCIA use in pregnant women are insufficient to inform on drug-associated risk.

Animal Data

Intravenous administration of abatacept during organogenesis to mice (10, 55, or 300 mg/kg/day), rats (10, 45, or 200 mg/kg/day), and rabbits (10, 45, or 200 mg/kg every 3 days) produced exposures in rats and rabbits that were approximately 29 times the MRHD on an AUC basis (at maternal doses of 200 mg/kg/day in rats and rabbits), and no embryotoxicity or fetal malformations were observed in any species.

In a study of pre- and postnatal development in rats (10, 45, or 200 mg/kg every 3 days from gestation day 6 through lactation day 21), alterations in immune function in female offspring, consisting of a 9-fold increase in T-cell-dependent antibody response relative to controls on postnatal day (PND) 56 and thyroiditis in a single female pup on PND 112, occurred at approximately 11 times the MRHD on an AUC basis (at a maternal dose of 200 mg/kg). No adverse effects were observed at approximately 3 times the MRHD (a maternal dose of 45 mg/kg). It is not known if immunologic perturbations in rats are relevant indicators of a risk for development of autoimmune diseases in humans exposed *in utero* to abatacept. Exposure to abatacept in the juvenile rat, which may be more representative of the fetal immune system state in the human, resulted in immune system abnormalities including inflammation of the thyroid and pancreas [*see Nonclinical Toxicology (13.2)*].

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no information regarding the presence of abatacept in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. However, abatacept was present in the milk of lactating rats dosed with abatacept.

8.4 Pediatric Use

In Study JIA-1, ORENCIA with intravenous administration was shown to reduce signs and symptoms of active polyarticular JIA in patients 6 to 17 years of age [*see Clinical Studies (14.2)*]. ORENCIA with intravenous administration has not been studied in patients younger than 6 years of age.

In Study JIA-2, the PK and safety of ORENCIA prefilled syringe for subcutaneous injection have been studied in patients 2 to 17 years of age. The efficacy of ORENCIA for subcutaneous injection in children 2 to 17 years of age is based on pharmacokinetic exposure and extrapolation of established efficacy of intravenous ORENCIA in polyarticular JIA patients and subcutaneous ORENCIA in patients with RA [*see Clinical Pharmacology (12.3) and Clinical Studies (14.2)*]. The safety and immunogenicity of ORENCIA for subcutaneous injection in children 2 to 17 years of age were assessed descriptively [*see Adverse Reactions (6.4)*]. ORENCIA may be used as monotherapy or concomitantly with methotrexate.

The safety and efficacy of ORENCIA ClickJect autoinjector for subcutaneous injection have not been studied in patients under 18 years of age.

Studies in juvenile rats exposed to ORENCIA prior to immune system maturity have shown immune system abnormalities including an increase in the incidence of infections leading to death as well as inflammation of the thyroid and pancreas [*see Nonclinical Toxicology (13.2)*]. Studies in adult mice and monkeys have not demonstrated similar findings. As the immune system of the rat is undeveloped in the first few weeks after birth, the relevance of these results to humans is unknown.

The safety and efficacy of ORENCIA in pediatric patients for uses other than juvenile idiopathic arthritis have not been established.

It is unknown if abatacept can cross the placenta into the fetus when the woman is treated with abatacept during pregnancy. Since abatacept is an immunomodulatory agent, the safety of

administering live vaccines in infants exposed *in utero* to abatacept is unknown. Risk and benefits should be considered prior to vaccinating such infants.

8.5 Geriatric Use

A total of 323 patients 65 years of age and older, including 53 patients 75 years and older, received ORENCIA in clinical studies. No overall differences in safety or effectiveness were observed between these patients and younger patients, but these numbers are too low to rule out differences. The frequency of serious infection and malignancy among ORENCIA-treated patients over age 65 was higher than for those under age 65. Because there is a higher incidence of infections and malignancies in the elderly population in general, caution should be used when treating the elderly.

10 OVERDOSAGE

Doses up to 50 mg/kg have been administered intravenously without apparent toxic effect. In case of overdosage, it is recommended that the patient be monitored for any signs or symptoms of adverse reactions and appropriate symptomatic treatment instituted.

11 DESCRIPTION

ORENCIA® (abatacept) is a selective T cell costimulation modulator. ORENCIA is a soluble fusion protein that consists of the extracellular domain of human cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4) linked to the modified Fc (hinge, CH2, and CH3 domains) portion of human immunoglobulin G1 (IgG1). Abatacept is produced by recombinant DNA technology in a mammalian cell expression system. The apparent molecular weight of abatacept is 92 kilodaltons.

ORENCIA for Injection is a lyophilized powder for intravenous infusion. ORENCIA for Injection is supplied as a sterile, white, preservative-free, lyophilized powder for reconstitution and dilution prior to intravenous administration. Following reconstitution of the lyophilized powder with 10 mL of Sterile Water for Injection, USP, the solution of ORENCIA is clear, colorless to pale yellow, with a pH range of 7.2 to 7.8. Each single-use vial of ORENCIA for Injection provides 250 mg abatacept, maltose (500 mg), monobasic sodium phosphate (17.2 mg), and sodium chloride (14.6 mg) for administration.

ORENCIA Injection is a sterile, preservative-free, clear to slightly opalescent, colorless to pale-yellow solution with a pH range of 6.8 to 7.4 for subcutaneous administration. ORENCIA Injection is supplied as a single-dose prefilled syringe or as a single-dose ClickJect autoinjector (see Table 4).

Table 4: Contents of ORENCIA Subcutaneous Injection

Presentation	Active Ingredient Quantity and Label Volume	Inactive Ingredient Content
ORENCIA Injection 50 mg/0.4 mL Prefilled Syringe	50 mg of abatacept in 0.4 mL of solution	dibasic sodium phosphate anhydrous (0.335 mg) monobasic sodium phosphate monohydrate (0.114 mg) poloxamer 188 (3.2 mg) sucrose (68 mg) qs to 0.4 mL water for injection
ORENCIA Injection 87.5 mg/0.7 mL Prefilled Syringe	87.5 mg of abatacept in 0.7 mL of solution	dibasic sodium phosphate anhydrous (0.587 mg) monobasic sodium phosphate monohydrate (0.200 mg) poloxamer 188 (5.6 mg) sucrose (119 mg) qs to 0.7 mL water for injection
ORENCIA Injection 125 mg/mL Prefilled Syringe and ClickJect Autoinjector	125 mg of abatacept in 1 mL of solution	dibasic sodium phosphate anhydrous (0.838 mg) monobasic sodium phosphate monohydrate (0.286 mg) poloxamer 188 (8 mg) sucrose (170 mg) qs to 1.0 mL water for injection

Unlike the lyophilized formulation for intravenous use, the ORENCIA solutions for subcutaneous administration contain no maltose.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Abatacept, a selective costimulation modulator, inhibits T cell (T lymphocyte) activation by binding to CD80 and CD86, thereby blocking interaction with CD28. This interaction provides a costimulatory signal necessary for full activation of T lymphocytes. Activated T lymphocytes are implicated in the pathogenesis of RA and PsA and are found in the synovium of patients with RA and PsA.

In vitro, abatacept decreases T cell proliferation and inhibits the production of the cytokines TNF alpha (TNFα), interferon-γ, and interleukin-2. In a rat collagen-induced arthritis model, abatacept suppresses inflammation, decreases anti-collagen antibody production, and reduces antigen specific production of interferon-γ. The relationship of these biological response markers to the mechanisms by which ORENCIA exerts its clinical effects is unknown.

12.2 Pharmacodynamics

In clinical trials with ORENCIA at doses approximating 10 mg/kg, decreases were observed in serum levels of soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R), interleukin-6 (IL-6), rheumatoid factor (RF), C-reactive protein (CRP), matrix metalloproteinase-3 (MMP3), and TNFα. The

relationship of these biological response markers to the mechanisms by which ORENCIA exerts its clinical effects is unknown.

12.3 Pharmacokinetics

Healthy Adults and Adult RA - Intravenous Administration

The pharmacokinetics of abatacept were studied in healthy adult subjects after a single 10 mg/kg intravenous infusion and in RA patients after multiple 10 mg/kg intravenous infusions (see Table 5).

Table 5: Pharmacokinetic Parameters (Mean, Range) in Healthy Subjects and RA Patients After 10 mg/kg Intravenous Infusion(s)

PK Parameter	Healthy Subjects (After 10 mg/kg Single Dose) n=13	RA Patients (After 10 mg/kg Multiple Doses[a]) n=14
Peak Concentration (C_{max}) [mcg/mL]	292 (175-427)	295 (171-398)
Terminal half-life ($t_{1/2}$) [days]	16.7 (12-23)	13.1 (8-25)
Systemic clearance (CL) [mL/h/kg]	0.23 (0.16-0.30)	0.22 (0.13-0.47)
Volume of distribution (Vss) [L/kg]	0.09 (0.06-0.13)	0.07 (0.02-0.13)

[a] Multiple intravenous infusions were administered at days 1, 15, 30, and monthly thereafter.

The pharmacokinetics of abatacept in RA patients and healthy subjects appeared to be comparable. In RA patients, after multiple intravenous infusions, the pharmacokinetics of abatacept showed proportional increases of C_{max} and AUC over the dose range of 2 mg/kg to 10 mg/kg. At 10 mg/kg, serum concentration appeared to reach a steady state by day 60 with a mean (range) trough concentration of 24 mcg/mL (1 to 66 mcg/mL). No systemic accumulation of abatacept occurred upon continued repeated treatment with 10 mg/kg at monthly intervals in RA patients.

Population pharmacokinetic analyses in RA patients revealed that there was a trend toward higher clearance of abatacept with increasing body weight. Age and gender (when corrected for body weight) did not affect clearance. Concomitant methotrexate, NSAIDs, corticosteroids, and TNF blocking agents did not influence abatacept clearance.

No formal studies were conducted to examine the effects of either renal or hepatic impairment on the pharmacokinetics of abatacept.

Adult RA - Subcutaneous Administration

Abatacept exhibited linear pharmacokinetics following subcutaneous administration. The mean (range) for C_{min} and C_{max} at steady state observed after 85 days of treatment was 32.5 mcg/mL (6.6 to 113.8 mcg/mL) and 48.1 mcg/mL (9.8 to 132.4 mcg/mL), respectively. The bioavailability of abatacept following subcutaneous administration relative to intravenous administration is 78.6%. Mean estimates for systemic clearance (0.28 mL/h/kg), volume of distribution (0.11 L/kg), and terminal half-life (14.3 days) were comparable between subcutaneous and intravenous administration.

Study SC-2 was conducted to determine the effect of monotherapy use of ORENCIA on immunogenicity following subcutaneous administration without an intravenous load. When the intravenous loading dose was not administered, a mean trough concentration of 12.6 mcg/mL was achieved after 2 weeks of dosing.

Consistent with the intravenous data, population pharmacokinetic analyses for subcutaneous abatacept in RA patients revealed that there was a trend toward higher clearance of abatacept with increasing body weight. Age and gender (when corrected for body weight) did not affect apparent clearance. Concomitant medication, such as methotrexate, corticosteroids, and NSAIDs, did not influence abatacept apparent clearance.

Juvenile Idiopathic Arthritis - Intravenous Administration

In Study JIA-1 among patients 6 to 17 years of age, the mean (range) steady state serum peak and trough concentrations of abatacept were 217 mcg/mL (57 to 700 mcg/mL) and 11.9 mcg/mL (0.15 to 44.6 mcg/mL). Population pharmacokinetic analyses of the serum concentration data showed that clearance of abatacept increased with baseline body weight. The estimated mean (range) clearance of abatacept in the juvenile idiopathic arthritis patients was 0.4 mL/h/kg (0.20 to 1.12 mL/h/kg). After accounting for the effect of body weight, the clearance of abatacept was not related to age and gender. Concomitant methotrexate, corticosteroids, and NSAIDs were also shown not to influence abatacept clearance.

Juvenile Idiopathic Arthritis - Subcutaneous Administration

In Study JIA-2 among patients 2 to 17 years of age, steady state of abatacept was achieved by Day 85 following the weekly body-weight–tiered subcutaneous abatacept dosing. Comparable trough concentrations across weight tiers and age groups were achieved by the body-weight–tiered subcutaneous dosing regimen. The mean (range) trough concentration of abatacept at Day 113 was 44.4 mcg/mL (13.4 to 88.1 mcg/mL), 46.6 mcg/mL (22.4 to 97.0 mcg/mL), and

38.5 mcg/mL (9.3 to 73.2 mcg/mL) in pediatric JIA patients weighing 10 to <25 kg, 25 to <50 kg, and ≥50 kg, respectively.

Consistent with the intravenous data, population pharmacokinetic analyses for subcutaneous abatacept in JIA patients revealed that there was a trend toward higher clearance of abatacept with increasing body weight. Age and gender (when corrected for body weight) did not affect apparent clearance. Concomitant medication, such as methotrexate, corticosteroids, and NSAIDs, did not influence abatacept apparent clearance.

Adult Psoriatic Arthritis - Intravenous and Subcutaneous Administration

In Study PsA-I, a dose ranging study, IV abatacept was administered at 3 mg/kg, 10 mg/kg (weight range-based dosing: 500 mg for patients weighing less than 60 kg, 750 mg for patients weighing 60 to 100 kg, and 1000 mg for patients weighing greater than 100 kg), or two doses of 30 mg/kg followed by weight range-based dose of 10 mg/kg. Following monthly IV administration, abatacept showed linear PK over the dose range of 3 mg/kg to 10 mg/kg. At 10 mg/kg, the steady state of abatacept was reached by Day 57 and the geometric mean (CV%) trough concentration (Cmin) was 24.3 mcg/mL (40.8%) at Day 169. In Study PsA-II following weekly SC administration of abatacept at 125 mg, the steady state of abatacept was reached at Day 57 and the geometric mean (CV%) Cmin was 25.6 mcg/mL (47.7%) at Day 169.

Consistent with the RA results, population pharmacokinetic analyses for abatacept in psoriatic arthritis patients revealed that there was a trend toward higher clearance (L/h) of abatacept with increasing body weight. In addition, relative to the RA patients with the same body weight, abatacept clearance in psoriatic arthritis patients was approximately 8% lower, resulting in higher abatacept exposures in patients with PsA. This slight difference in exposures, however, is not considered to be clinically meaningful.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

In a mouse carcinogenicity study, weekly subcutaneous injections of 20, 65, or 200 mg/kg of abatacept administered for up to 84 weeks in males and 88 weeks in females were associated with increases in the incidence of malignant lymphomas (all doses) and mammary gland tumors (intermediate- and high-dose in females). The mice from this study were infected with murine leukemia virus and mouse mammary tumor virus. These viruses are associated with an increased incidence of lymphomas and mammary gland tumors, respectively, in immunosuppressed mice. The doses used in these studies produced exposures 0.8, 2.0, and 3.0 times higher, respectively, than the exposure associated with the maximum recommended human dose (MRHD) of

10 mg/kg based on AUC (area under the time-concentration curve). The relevance of these findings to the clinical use of ORENCIA is unknown.

In a one-year toxicity study in cynomolgus monkeys, abatacept was administered intravenously once weekly at doses up to 50 mg/kg (producing 9 times the MRHD exposure based on AUC). Abatacept was not associated with any significant drug-related toxicity. Reversible pharmacological effects consisted of minimal transient decreases in serum IgG and minimal to severe lymphoid depletion of germinal centers in the spleen and/or lymph nodes. No evidence of lymphomas or preneoplastic morphologic changes was observed, despite the presence of a virus (lymphocryptovirus) known to cause these lesions in immunosuppressed monkeys within the time frame of this study. The relevance of these findings to the clinical use of ORENCIA is unknown.

No mutagenic potential of abatacept was observed in the *in vitro* bacterial reverse mutation (Ames) or Chinese hamster ovary/hypoxanthine guanine phosphoribosyl-transferase (CHO/HGPRT) forward point mutation assays with or without metabolic activation, and no chromosomal aberrations were observed in human lymphocytes treated with abatacept with or without metabolic activation.

Abatacept had no adverse effects on male or female fertility in rats at doses up to 200 mg/kg every three days (11 times the MRHD exposure based on AUC).

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

A juvenile animal study was conducted in rats dosed with abatacept from 4 to 94 days of age in which an increase in the incidence of infections leading to death occurred at all doses compared with controls. Altered T-cell subsets including increased T-helper cells and reduced T-regulatory cells were observed. In addition, inhibition of T-cell-dependent antibody responses (TDAR) was observed. Upon following these animals into adulthood, lymphocytic inflammation of the thyroid and pancreatic islets was observed.

In studies of adult mice and monkeys, inhibition of TDAR was apparent. However, infection and mortality, altered T-helper cells, and inflammation of thyroid and pancreas were not observed.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Adult Rheumatoid Arthritis

The efficacy and safety of ORENCIA for intravenous administration were assessed in six randomized, double-blind, controlled studies (five placebo-controlled and one active-controlled)

in patients ≥18 years of age with active RA diagnosed according to American College of Rheumatology (ACR) criteria. Studies I, II, III, IV, and VI required patients to have at least 12 tender and 10 swollen joints at randomization. Study V did not require any specific number of tender or swollen joints. ORENCIA or placebo treatment was given intravenously at weeks 0, 2, and 4 and then every 4 weeks thereafter in intravenous Studies I, II, III, IV, and VI. The safety and efficacy of ORENCIA for subcutaneous administration were assessed in Study SC-1, which was a randomized, double-blind, double-dummy, non-inferiority study that compared abatacept administered subcutaneously and intravenously in 1457 subjects with rheumatoid arthritis (RA), receiving background methotrexate (MTX), and experiencing an inadequate response to methotrexate (MTX-IR).

Study I evaluated ORENCIA as monotherapy in 122 patients with active RA who had failed at least one non-biologic DMARD or etanercept. In Study II and Study III, the efficacy and safety of ORENCIA were assessed in patients with an inadequate response to methotrexate and who were continued on their stable dose of methotrexate. In Study IV, the efficacy and safety of ORENCIA were assessed in patients with an inadequate response to a TNF blocking agent, with the TNF blocking agent discontinued prior to randomization; other DMARDs were permitted. Study V primarily assessed safety in patients with active RA requiring additional intervention in spite of current therapy with DMARDs; all DMARDs used at enrollment were continued. Patients in Study V were not excluded for comorbid medical conditions. In Study VI, the efficacy and safety of ORENCIA were assessed in methotrexate-naive patients with RA of less than 2 years disease duration. In Study VI, patients previously naive to methotrexate were randomized to receive ORENCIA plus methotrexate or methotrexate plus placebo. In Study SC-1, the goal was to demonstrate the efficacy and safety of ORENCIA subcutaneous relative to ORENCIA intravenous administration in subjects with moderate to severely active RA and experiencing inadequate response to methotrexate, using a non-inferiority study design.

Study I patients were randomized to receive one of three doses of ORENCIA (0.5, 2, or 10 mg/kg) or placebo ending at week 8. Study II patients were randomized to receive ORENCIA 2 or 10 mg/kg or placebo for 12 months. Study III, IV, V, and VI patients were randomized to receive a dose of ORENCIA based on weight range or placebo for 12 months (Studies III, V, and VI) or 6 months (Study IV). The dose of ORENCIA was 500 mg for patients weighing less than 60 kg, 750 mg for patients weighing 60 to 100 kg, and 1000 mg for patients weighing greater than 100 kg. In Study SC-1, patients were randomized with stratification by body weight (<60 kg, 60 to 100 kg, >100 kg) to receive ORENCIA 125 mg subcutaneous injections weekly, after a single intravenous loading dose of ORENCIA based on body weight or ORENCIA intravenously on Days 1, 15, 29, and every four weeks thereafter. Subjects continued taking their current dose of methotrexate from the day of randomization.

Clinical Response

The percent of ORENCIA-treated patients achieving ACR 20, 50, and 70 responses and major clinical response in Studies I, III, IV, and VI are shown in Table 6. ORENCIA-treated patients had higher ACR 20, 50, and 70 response rates at 6 months compared to placebo-treated patients. Month 6 ACR response rates in Study II for the 10 mg/kg group were similar to the ORENCIA group in Study III.

In Studies III and IV, improvement in the ACR 20 response rate versus placebo was observed within 15 days in some patients and within 29 days versus methotrexate in Study VI. In Studies II, III, and VI, ACR response rates were maintained to 12 months in ORENCIA-treated patients. ACR responses were maintained up to three years in the open-label extension of Study II. In Study III, ORENCIA-treated patients experienced greater improvement than placebo-treated patients in morning stiffness.

In Study VI, a greater proportion of patients treated with ORENCIA plus methotrexate achieved a low level of disease activity as measured by a DAS28-CRP less than 2.6 at 12 months compared to those treated with methotrexate plus placebo (Table 6). Of patients treated with ORENCIA plus methotrexate who achieved DAS28-CRP less than 2.6, 54% had no active joints, 17% had one active joint, 7% had two active joints, and 22% had three or more active joints, where an active joint was a joint that was rated as tender or swollen or both.

In Study SC-1, the main outcome measure was ACR 20 at 6 months. The pre-specified non-inferiority margin was a treatment difference of −7.5%. As shown in Table 6, the study demonstrated non-inferiority of ORENCIA administered subcutaneously to intravenous infusions of ORENCIA with respect to ACR 20 responses up to 6 months of treatment. ACR 50 and 70 responses are also shown in Table 6. No major differences in ACR responses were observed between intravenous and subcutaneous treatment groups in subgroups based on weight categories (less than 60 kg, 60 to 100 kg, and more than 100 kg; data not shown).

Table 6: Clinical Responses in Controlled Trials

	Percent of Patients				
	Intravenous Administration				**Subcutaneous Administration**
	Inadequate Response to DMARDs	**Inadequate Response to Methotrexate (MTX)**	**Inadequate Response to TNF Blocking Agent**	**MTX-Naive**	**Inadequate Response to MTX**
	Study I	**Study III**	**Study IV**	**Study VI**	**Study SC-1**

Response Rate	ORN[a] n=32	PBO n=32	ORN[b] +MTX n=424	PBO +MTX n=214	ORN[b] + DMARDs n=256	PBO + DMARDs n=133	ORN[b] +MTX n=256	PBO +MTX n=253	ORN[e] SC +MTX n=693	ORN[e] IV +MTX n=678
ACR 20										
Month 3	53%	31%	62%‡	37%	46%‡	18%	64%*	53%	68%	69%
Month 6	NA	NA	68%‡	40%	50%‡	20%	75%†	62%	76%§	76%
Month 12	NA	NA	73%‡	40%	NA	NA	76%‡	62%	NA	NA
ACR 50										
Month 3	16%	6%	32%‡	8%	18%†	6%	40%‡	23%	33%	39%
Month 6	NA	NA	40%‡	17%	20%‡	4%	53%‡	38%	52%	50%
Month 12	NA	NA	48%‡	18%	NA	NA	57%‡	42%	NA	NA
ACR 70										
Month 3	6%	0	13%‡	3%	6%*	1%	19%†	10%	13%	16%
Month 6	NA	NA	20%‡	7%	10%†	2%	32%†	20%	26%	25%
Month 12	NA	NA	29%‡	6%	NA	NA	43%‡	27%	NA	NA
Major Clinical Response[c]	NA	NA	14%‡	2%	NA	NA	27%‡	12%	NA	NA
DAS28-CRP <2.6[d]										
Month 12	NA	NA	NA	NA	NA	NA	41%‡	23%	NA	NA

* p<0.05, ORENCIA (ORN) vs placebo (PBO) or MTX.

† p<0.01, ORENCIA vs placebo or MTX.

‡ p<0.001, ORENCIA vs placebo or MTX.

§ 95% CI: −4.2, 4.8 (based on prespecified margin for non-inferiority of −7.5%).

a 10 mg/kg.

b Dosing based on weight range [*see Dosage and Administration (2.1)*].

c Major clinical response is defined as achieving an ACR 70 response for a continuous 6-month period.

d Refer to text for additional description of remaining joint activity.

e Per protocol data is presented in table. For ITT; n=736, 721 for SC and IV ORENCIA, respectively.

The results of the components of the ACR response criteria for Studies III, IV, and SC-1 are shown in Table 7 (results at Baseline [BL] and 6 months [6 M]). In ORENCIA-treated patients, greater improvement was seen in all ACR response criteria components through 6 and 12 months than in placebo-treated patients.

Table 7: Components of ACR Responses at 6 Months

	Intravenous Administration								**Subcutaneous Administration**			
	Inadequate Response to Methotrexate (MTX)				**Inadequate Response to TNF Blocking Agent**				**Inadequate Response to MTX**			
	Study III				**Study IV**				**Study SC-1[c]**			
	ORN +MTX n=424		PBO +MTX n=214		ORN +DMARDs n=256		PBO +DMARDs n=133		ORN SC +MTX n=693		ORN IV +MTX n=678	
Component (median)	BL	6 M	BL	6 M	BL	6 M	BL	6 M	BL	6 M	BL	6 M
Number of tender joints (0-68)	28	7‡	31	14	30	13‡	31	24	27	5	27	6
Number of swollen joints (0-66)	19	5‡	20	11	21	10‡	20	14	18	4	18	3
Pain[a]	67	27‡	70	50	73	43†	74	64	71	25	70	28
Patient global assessment[a]	66	29‡	64	48	71	44‡	73	63	70	26	68	27
Disability index[b]	1.75	1.13‡	1.75	1.38	1.88	1.38‡	2.00	1.75	1.88	1.00	1.75	1.00
Physician global assessment[a]	69	21‡	68	40	71	32‡	69	54	65	16	65	15
CRP (mg/dL)	2.2	0.9‡	2.1	1.8	3.4	1.3‡	2.8	2.3	1.6	0.7	1.8	0.7

† p<0.01, ORENCIA (ORN) vs placebo (PBO), based on mean percent change from baseline.

‡ p<0.001, ORENCIA vs placebo, based on mean percent change from baseline.

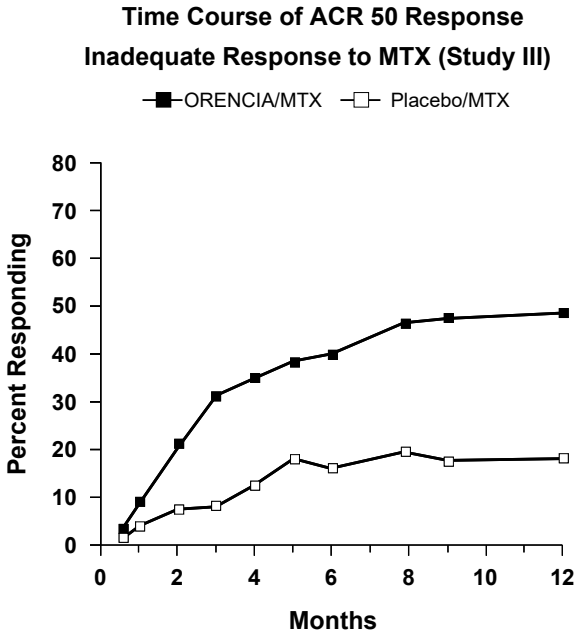
[a] Visual analog scale: 0 = best, 100 = worst.

[b] Health Assessment Questionnaire: 0 = best, 3 = worst; 20 questions; 8 categories: dressing and grooming, arising, eating, walking, hygiene, reach, grip, and activities.

[c] SC-1 is a non-inferiority study. Per protocol data is presented in table.

The percent of patients achieving the ACR 50 response for Study III by visit is shown in Figure 1. The time course for the ORENCIA group in Study VI was similar to that in Study III.

Figure 1: Percent of Patients Achieving ACR 50 Response by Visit* (Study III)



*The same patients may not have responded at each time point.

The percent of patients achieving the ACR 50 response for Study SC-1 in the ORENCIA subcutaneous (SC) and intravenous (IV) treatment arms at each treatment visit was as follows: Day 15—SC 3%, IV 5%; Day 29—SC 11%, IV 14%; Day 57—SC 24%, IV 30%; Day 85—SC 33%, IV 38%; Day 113—SC 39%, IV 41%; Day 141—SC 46%, IV 47%; Day 169—SC 51%, IV 50%.

Radiographic Response

In Study III and Study VI, structural joint damage was assessed radiographically and expressed as change from baseline in the Genant-modified Total Sharp Score (TSS) and its components, the Erosion Score (ES) and Joint Space Narrowing (JSN) score. ORENCIA/methotrexate slowed the progression of structural damage compared to placebo/methotrexate after 12 months of treatment as shown in Table 8.

Table 8: Mean Radiographic Changes in Study III[a] and Study VI[b]

Parameter	ORENCIA/MTX	Placebo/MTX	Differences	P-value[d]
Study III				
First Year				
TSS	1.07	2.43	1.36	<0.01
ES	0.61	1.47	0.86	<0.01
JSN score	0.46	0.97	0.51	<0.01
Second Year				
TSS	0.48	0.74[c]	-	-
ES	0.23	0.22[c]	-	-
JSN score	0.25	0.51[c]	-	-
Study VI				
First Year				
TSS	0.6	1.1	0.5	0.04

[a] Patients with an inadequate response to MTX.
[b] MTX-naive patients.
[c] Patients received 1 year of placebo/MTX followed by 1 year of ORENCIA/MTX.
[d] Based on a nonparametric ANCOVA model.

In the open-label extension of Study III, 75% of patients initially randomized to ORENCIA/methotrexate and 65% of patients initially randomized to placebo/methotrexate were evaluated radiographically at Year 2. As shown in Table 8, progression of structural damage in ORENCIA/methotrexate-treated patients was further reduced in the second year of treatment.

Following 2 years of treatment with ORENCIA/methotrexate, 51% of patients had no progression of structural damage as defined by a change in the TSS of zero or less compared with baseline. Fifty-six percent (56%) of ORENCIA/methotrexate-treated patients had no progression during the first year compared to 45% of placebo/methotrexate-treated patients. In their second year of treatment with ORENCIA/methotrexate, more patients had no progression than in the first year (65% vs 56%).

Physical Function Response and Health-Related Outcomes

Improvement in physical function was measured by the Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI). In the HAQ-DI, ORENCIA demonstrated greater improvement from baseline versus placebo in Studies II-V and versus methotrexate in Study VI. In Study SC-1, improvement from baseline as measured by HAQ-DI at 6 months and over time was similar between subcutaneous and intravenous administration. The results from Studies II and III are shown in Table 9. Similar results were observed in Study V compared to placebo and in

Study VI compared to methotrexate. During the open-label period of Study II, the improvement in physical function has been maintained for up to 3 years.

Table 9: Mean Improvement from Baseline in Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI)

	Inadequate Response to Methotrexate			
	Study II		Study III	
HAQ Disability Index	ORENCIA[a] +MTX (n=115)	Placebo +MTX (n=119)	ORENCIA[b] +MTX (n=422)	Placebo +MTX (n=212)
Baseline (Mean)	0.98[c]	0.97[c]	1.69[d]	1.69[d]
Mean Improvement Year 1	0.40[c,***]	0.15[c]	0.66[d,***]	0.37[d]

*** p<0.001, ORENCIA vs placebo.

[a] 10 mg/kg.

[b] Dosing based on weight range [*see Dosage and Administration (2.1)*].

[c] Modified Health Assessment Questionnaire: 0 = best, 3 = worst; 8 questions; 8 categories: dressing and grooming, arising, eating, walking, hygiene, reach, grip, and activities.

[d] Health Assessment Questionnaire: 0 = best, 3 = worst; 20 questions; 8 categories: dressing and grooming, arising, eating, walking, hygiene, reach, grip, and activities.

Health-related quality of life was assessed by the SF-36 questionnaire at 6 months in Studies II, III, and IV and at 12 months in Studies II and III. In these studies, improvement was observed in the ORENCIA group as compared with the placebo group in all 8 domains of the SF-36 as well as the Physical Component Summary (PCS) and the Mental Component Summary (MCS).

14.2 Juvenile Idiopathic Arthritis

Juvenile Idiopathic Arthritis - Intravenous Administration

The safety and efficacy of ORENCIA with intravenous administration were assessed in Study JIA-1, a three-part study including an open-label extension in children with polyarticular juvenile idiopathic arthritis (JIA). Patients 6 to 17 years of age (n=190) with moderately to severely active polyarticular JIA who had an inadequate response to one or more DMARDs, such as methotrexate or TNF antagonists, were treated. Patients had a disease duration of approximately 4 years with moderately to severely active disease at study entry, as determined by baseline counts of active joints (mean, 16) and joints with loss of motion (mean, 16); patients had elevated C-reactive protein (CRP) levels (mean, 3.2 mg/dL) and ESR (mean, 32 mm/h). The patients enrolled had subtypes of JIA that at disease onset included Oligoarticular (16%), Polyarticular (64%; 20% were rheumatoid factor positive), and Systemic (20%). At study entry, 74% of patients were receiving methotrexate (mean dose, 13.2 mg/m^2 per week) and remained

on a stable dose of methotrexate (those not receiving methotrexate did not initiate methotrexate treatment during the study).

In Period A (open-label, lead-in), patients received 10 mg/kg (maximum 1000 mg per dose) intravenously on days 1, 15, 29, and monthly thereafter. Response was assessed utilizing the ACR Pediatric 30 definition of improvement, defined as ≥30% improvement in at least 3 of the 6 JIA core set variables and ≥30% worsening in not more than 1 of the 6 JIA core set variables. Patients demonstrating an ACR Pedi 30 response at the end of Period A were randomized into the double-blind phase (Period B) and received either ORENCIA or placebo for 6 months or until disease flare. Disease flare was defined as a ≥30% worsening in at least 3 of the 6 JIA core set variables with ≥30% improvement in not more than 1 of the 6 JIA core set variables; ≥2 cm of worsening of the Physician or Parent Global Assessment was necessary if used as 1 of the 3 JIA core set variables used to define flare, and worsening in ≥2 joints was necessary if the number of active joints or joints with limitation of motion was used as 1 of the 3 JIA core set variables used to define flare.

At the conclusion of Period A, pediatric ACR 30/50/70 responses were 65%, 50%, and 28%, respectively. Pediatric ACR 30 responses were similar in all subtypes of JIA studied.

During the double-blind randomized withdrawal phase (Period B), ORENCIA-treated patients experienced significantly fewer disease flares compared to placebo-treated patients (20% vs 53%); 95% CI of the difference (15%, 52%). The risk of disease flare among patients continuing on ORENCIA was less than one-third than that for patients withdrawn from ORENCIA treatment (hazard ratio=0.31, 95% CI [0.16, 0.59]). Among patients who received ORENCIA throughout the study (Period A, Period B, and the open-label extension Period C), the proportion of pediatric ACR 30/50/70 responders has remained consistent for 1 year.

Juvenile Idiopathic Arthritis - Subcutaneous Administration

ORENCIA for subcutaneous administration without an intravenous loading dose was assessed in Study JIA-2, a 2-period, open-label study that included children 2 to 17 years of age (n=205). Patients had active polyarticular disease at the time of the study and had inadequate response to at least one nonbiologic or biologic DMARD. The patient subtypes at study entry included Polyarticular (79%; 22% were rheumatoid factor positive), Extended and Persistent Oligoarticular (14%), Enthesitis-Related Arthritis (1%), and Systemic (2%). Patients had a mean disease duration of 2.5 years with active joints (mean, 11.9), joints with loss of motion (mean, 10.4), and elevated C-reactive protein (CRP) levels (mean, 1.2 mg/dL). At study entry, 80% of patients were receiving methotrexate and remained on a stable dose of methotrexate. Patients received weekly open-label ORENCIA subcutaneously by a weight-tiered dosing regimen. The

primary objective of the study was evaluation of PK in order to support the extrapolation of efficacy based on exposure to ORENCIA supported by descriptive efficacy [*see Clinical Pharmacology (12.3)*].

JIA ACR 30/50/70 responses assessed at 4 months in the 2- to 17-year-old patients were consistent with the results from the intravenous study, JIA-1.

14.3 Adult Psoriatic Arthritis

The efficacy of ORENCIA was assessed in 594 patients with psoriatic arthritis, in two randomized, double-blind, placebo-controlled studies (Studies PsA-I and PsA-II) in adult patients, age 18 years and older. Patients had active psoriatic arthritis (≥3 swollen joints and ≥3 tender joints) despite prior treatment with DMARD therapy and had one qualifying psoriatic skin lesion of at least 2 cm in diameter. In PsA-I and PsA-II, 37% and 61% of patients, respectively, were treated with TNFi previously.

In PsA-I, a dose-ranging study, 170 patients received study drug IV at Day 1, 15, 29, and then every 28 days thereafter in a double blind manner for 24 weeks, followed by open-label ORENCIA every 28 days. Patients were randomized to receive placebo or ORENCIA 3 mg/kg, 10 mg/kg (weight range-based dosing: 500 mg for patients weighing less than 60 kg, 750 mg for patients weighing 60 to 100 kg, and 1000 mg for patients weighing greater than 100 kg), or two doses of 30 mg/kg followed by weight range-based dosing of 10 mg/kg without escape for 24 weeks. Patients were allowed to receive stable doses of concomitant methotrexate, low dose corticosteroids (equivalent to ≤10 mg of prednisone) and/or NSAIDs during the trial. At enrollment, approximately 60% of patients were receiving methotrexate. At baseline, the mean (SD) CRP for ORENCIA IV was 17 mg/L (33.0) and mean number (SD) of tender joints and swollen joints was 22.2 (14.3) and 10.9 (7.6), respectively.

In PsA-II, 424 patients were randomized 1:1 to receive weekly doses of SC placebo or ORENCIA 125 mg without a loading dose for 24 weeks-in a double-blind manner, followed by open-label ORENCIA 125 mg SC weekly. Patients were allowed to receive stable doses of concomitant methotrexate, sulfasalazine, leflunomide, hydroxychloroquine, low dose corticosteroids (equivalent to ≤10 mg of prednisone) and/or NSAIDs during the trial. At randomization, 60.4% of patients were receiving methotrexate. The baseline disease characteristics included presence of joint erosion on X-rays in 84% (341/424) with a mean (SD) PsA-modified Sharp van der Heijde erosion score (SHS) of 10.8 (24.2), elevated serum C reactive protein (CRP) in 66% [277/424]) with a mean (SD) of 14.1 mg/L (25.9), and polyarticular disease in 98% (416/424) of patients with a mean number (SD) of tender joints and

swollen joints of 20.2 (13.3) and 11.6 (7.5), respectively. Patients who had not achieved at least a 20% improvement from baseline in their swollen and tender joint counts by Week 16 escaped to open-label ORENCIA 125 mg SC weekly.

The primary endpoint for both PsA-I and PsA-II was the proportion of patients achieving ACR 20 response at Week 24 (Day 169).

Clinical Response

A higher proportion of patients achieved an ACR20 response after treatment with ORENCIA 10 mg/kg IV (weight range-based dosing as described above) or 125 mg SC compared to placebo at Week 24. Responses were seen regardless of prior TNFi treatment and regardless of concomitant non-biologic DMARD treatment. The percent of patients achieving ACR 20, 50, or 70 responses in Studies PsA-I and PsA-II are presented in Table 10 below.

Table 10: Proportion of Patients With ACR Responses at Week 24 in Studies PsA-I and PsA-II[a]

	PsA-I		PsA-II	
	ORENCIA 10mg/kg IV[b]	**Placebo**	**ORENCIA 125 mg SC**	**Placebo**
	N=40	**N=42**	**N=213**	**N=211**
ACR 20	47.5%*	19.0%	39.4%*	22.3%
ACR 50	25.0%	2.4%	19.2%	12.3%
ACR 70	12.5%	0%	10.3%	6.6%

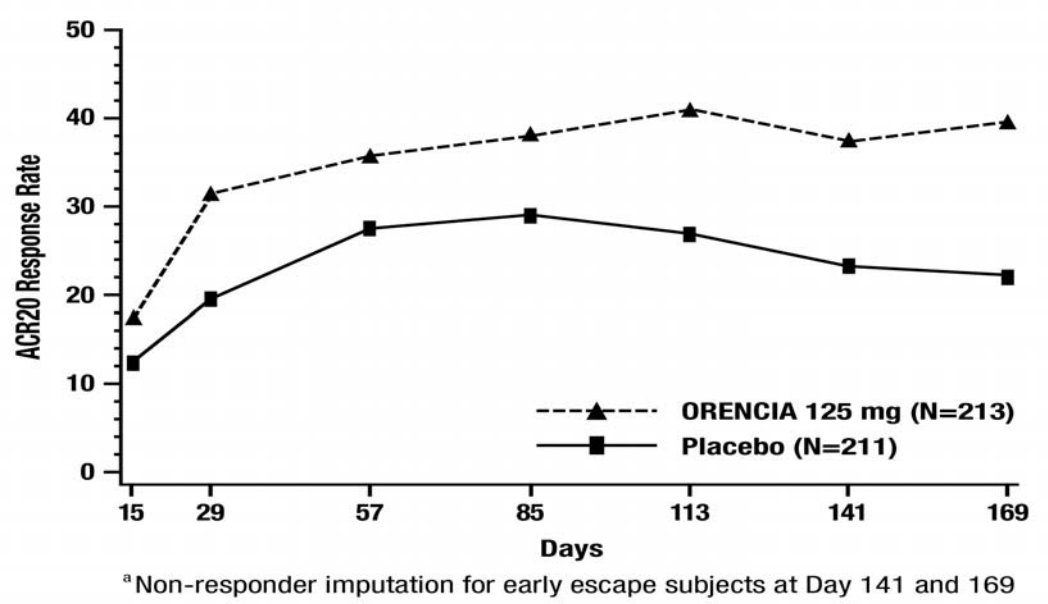
* $p<0.05$ versus placebo

[a] Patients who had less than 20% improvement in tender or swollen joint counts at Week 16 met escape criteria and were considered non-responders.

[b] Weight range-based dosing (as described above).

The percentage of patients in PsA-II achieving ACR20 response through Week 24 is shown below in Figure 2.

Figure 2: Percent of Patients Achieving ACR20 Response[a] in PsA-II Study Through Week 24 (Day 169)



Results were generally consistent across the ACR components in Study PsA-I and PsA-II.

Improvements in enthesitis and dactylitis were seen with ORENCIA treatment at Week 24 in both PsA-I and PsA-II.

Physical Function Response

In study PsA-I, there was a higher proportion of patients with at least a 0.30 decrease from baseline in Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI) score at Week 24, with an estimated difference for ORENCIA 10 mg/kg (weight range-based dosing as described above) (45.0%) vs. placebo (19.0%) of 26.1 (95% confidence interval: 6.8, 45.5). In study PsA-II, the proportion of patients with at least a 0.35 decrease from baseline in HAQ-DI on ORENCIA was 31%, as compared to 24% on placebo (estimated difference: 7%; 95% confidence interval: -1%, 16%). There was a higher adjusted mean change from baseline in HAQ-DI on ORENCIA (-0.33) vs. placebo (-0.20) at Week 24, with an estimated difference of -0.13 (95% confidence interval: -0.25, -0.01).

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

For Intravenous Infusion

ORENCIA® (abatacept) for Injection is a lyophilized powder for intravenous infusion after

reconstitution and dilution. It is supplied as an individually packaged, single-use vial with a silicone-free disposable syringe, providing 250 mg of abatacept in a 15-mL vial:

NDC 0003-2187-10: in a clamshell presentation

NDC 0003-2187-13: in a carton presentation

For Subcutaneous Injection

ORENCIA® (abatacept) Injection and ORENCIA® ClickJect (abatacept) are solutions for subcutaneous administration.

Prefilled Syringe

ORENCIA Injection, 50 mg/0.4 mL, 87.5 mg/0.7 mL, and 125 mg/mL, is supplied as single-dose disposable prefilled glass syringes with BD UltraSafe Passive™ needle guard and flange extenders.

The Type I glass syringe has a coated stopper and fixed stainless steel needle (5 bevel, 29-gauge thin wall, ½-inch needle) covered with a rigid needle shield. The prefilled syringe provides abatacept in the following packages:

NDC 0003-2814-11 (50 mg/0.4 mL): pack of 4 syringes with a passive needle safety guard

NDC 0003-2818-11 (87.5 mg/0.7 mL): pack of 4 syringes with a passive needle safety guard

NDC 0003-2188-11 (125 mg/mL): pack of 4 syringes with a passive needle safety guard

ClickJect Autoinjector

ORENCIA ClickJect, 125 mg/mL, is supplied as a single-dose disposable prefilled autoinjector. The Type I glass syringe contained in the autoinjector has a coated stopper and fixed stainless steel needle (5 bevel, 27-gauge special thin wall, ½-inch needle) covered with a rigid needle shield. The autoinjector provides 125 mg of abatacept in 1 mL and is provided in the following package:

NDC 0003-2188-51: pack of 4 autoinjectors

Storage

ORENCIA lyophilized powder supplied in a vial should be refrigerated at 2°C to 8°C (36°F to 46°F). Do not use beyond the expiration date on the vial. Protect the vials from light by storing in the original package until time of use.

ORENCIA solution supplied in a prefilled syringe or ClickJect autoinjector should be refrigerated at 2°C to 8°C (36°F to 46°F). Do not use beyond the expiration date on the prefilled syringe or autoinjector. Protect from light by storing in the original package until time of use. Do not allow the prefilled syringe or autoinjector to freeze.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information and Instructions for Use).

Concomitant Use With Biologic Medications for RA

Inform patients that they should not receive ORENCIA treatment concomitantly with a TNF antagonist, such as adalimumab, etanercept, and infliximab because such combination therapy may increase their risk for infections [*see Indications and Usage (1.4)*, *Warnings and Precautions (5.1)*, and *Drug Interactions (7.1)*], and that they should not receive ORENCIA concomitantly with other biologic RA therapy, such as anakinra because there is not enough information to assess the safety and efficacy of such combination therapy [*see Indications and Usage (1.4)*, *Drug Interactions (7.2)*].

Hypersensitivity

Instruct patients to immediately tell their healthcare professional if they experience symptoms of an allergic reaction during or for the first day after the administration of ORENCIA [*see Warnings and Precautions (5.2)*].

Infections

Ask patients if they have a history of recurrent infections, have underlying conditions which may predispose them to infections, or have chronic, latent, or localized infections. Ask patients if they have had tuberculosis (TB), a positive skin test for TB, or recently have been in close contact with someone who has had TB. Instruct patients that they may be tested for TB before they receive ORENCIA. Inform patients to tell their healthcare professional if they develop an infection during therapy with ORENCIA [*see Warnings and Precautions (5.3)*].

Immunizations

Inform patients that live vaccines should not be given concurrently with ORENCIA or within 3 months of its discontinuation. Inform caregivers of patients with juvenile idiopathic arthritis that the patient should be brought up to date with all immunizations in agreement with current immunization guidelines prior to initiating ORENCIA therapy and to discuss with their healthcare provider how best to handle future immunizations once ORENCIA therapy has been initiated [*see Warnings and Precautions (5.4)*].

Pregnancy and Nursing Mothers

Inform patients that ORENCIA has not been studied in pregnant women or nursing mothers so the effects of ORENCIA on pregnant women or nursing infants are not known. Instruct patients to tell their healthcare professional if they are pregnant, become pregnant, or are thinking about becoming pregnant [*see Use in Specific Populations (8.1)*]. Instruct patients to tell their healthcare professional if they plan to breastfeed their infant [*see Use in Specific Populations (8.2)*].

Blood Glucose Testing

Intravenous Administration

Ask patients if they have diabetes. Maltose is contained in ORENCIA for intravenous administration and can give falsely elevated blood glucose readings with certain blood glucose monitors on the day of ORENCIA infusion. If a patient is using such a monitor, advise the patient to discuss with their healthcare professional methods that do not react with maltose [*see Drug Interactions (7.3)*].

Subcutaneous Administration

ORENCIA for subcutaneous administration does not contain maltose; therefore, patients do not need to alter their glucose monitoring.

Disposal of Prefilled Syringes and ClickJect Autoinjectors

Advise patients to follow disposal instructions in the Instructions for Use. A puncture-resistant container for disposal of needles and syringes should be used. Instruct patients that they will need to follow their community guidelines for the correct way to dispose of their sharps disposal container. Instruct patients not to recycle their used sharps disposal container.

Bristol-Myers Squibb Company
Princeton, New Jersey 08543 USA
U.S. License Number 1713

PATIENT INFORMATION

ORENCIA® (oh-REN-see-ah)
(abatacept)
for injection, for intravenous use

ORENCIA® (oh-REN-see-ah)
(abatacept)
injection, for subcutaneous use

What is ORENCIA?

ORENCIA is a prescription medicine that reduces signs and symptoms in:

- adults with moderate to severe rheumatoid arthritis (RA), including those who have not been helped enough by other medicines for RA. ORENCIA may prevent further damage to your bones and joints and may help your ability to perform daily activities. In adults, ORENCIA may be used alone or with other RA treatments other than tumor necrosis factor (TNF) antagonists.
- patients 2 years of age and older with moderate to severe polyarticular juvenile idiopathic arthritis (JIA). ORENCIA may be used alone or with methotrexate.
- adults with active psoriatic arthritis (PsA). In adults, ORENCIA can be used alone or with other PsA treatments.

It is not known if ORENCIA is safe and effective in children under 2 years of age.
It is not known if ORENCIA is safe and effective in children for uses other than juvenile idiopathic arthritis.

Before you use ORENCIA, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- have any kind of infection even if it is small (such as an open cut or sore), or an infection that is in your whole body (such as the flu). If you have an infection when taking ORENCIA, you may have a higher chance for getting serious side effects.
- have an infection that will not go away or an infection that keeps coming back.
- are allergic to abatacept or any of the ingredients in ORENCIA. See the end of this Patient Information leaflet for a complete list of ingredients in ORENCIA.
- have or have had inflammation of your liver due to an infection (viral hepatitis). Before you use ORENCIA, your healthcare provider may examine you for hepatitis.
- have had a lung infection called tuberculosis (TB), a positive skin test for TB, or you recently have been in close contact with someone who has had TB. Before you use ORENCIA, your healthcare provider may examine you for TB or perform a skin test. Symptoms of TB may include:
    - a cough that does not go away
    - fever
    - weight loss
    - night sweats
- are scheduled to have surgery.
- recently received a vaccination or are scheduled for a vaccination. If you are receiving ORENCIA, and for 3 months after you stop receiving ORENCIA, you should not receive live vaccines.
- have a history of a breathing problem called chronic obstructive pulmonary disease (COPD).
- have diabetes and use a blood glucose monitor to check your blood sugar (blood glucose) levels. ORENCIA for intravenous infusion (given through a needle placed in a vein) contains maltose, a type of sugar, that can give false high blood sugar readings with certain types of blood glucose monitors on the day of ORENCIA infusion. Your healthcare provider may tell you to use a different way to monitor your blood sugar levels.
- ORENCIA for subcutaneous injection (injected under the skin) does not contain maltose. You do not need to change your blood sugar monitoring if you are taking ORENCIA subcutaneously.
- are pregnant or plan to become pregnant. It is not known if ORENCIA can harm your unborn baby. If you took ORENCIA during pregnancy, talk to your healthcare provider before your baby receives any vaccines.
    - Bristol-Myers Squibb Company has a registry for pregnant women exposed to ORENCIA. The purpose of this registry is to check the health of the pregnant mother and her child. Women are encouraged to call the registry themselves or ask their healthcare provider to contact the registry for them by calling 1-877-311-8972.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if ORENCIA passes into your breast milk. Talk

to your healthcare provider about the best way to feed your baby if you use ORENCIA.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements.

ORENCIA may affect the way other medicines work, and other medicines may affect the way ORENCIA works causing serious side effects.

Especially tell your healthcare provider if you take other biologic medicines to treat RA, JIA or PsA that may affect your immune system, such as:

- Enbrel® (etanercept)
- Humira® (adalimumab)
- Remicade® (infliximab)
- Kineret® (anakinra)
- Rituxan® (rituximab)
- Simponi® (golimumab)
- Cimzia® (certolizumab pegol)
- Actemra® (tocilizumab)

You may have a higher chance of getting a serious infection if you take ORENCIA with other biologic medicines for your RA, JIA, or PsA.

Know the medicines you take. Keep a list of your medicines and show it to your healthcare provider and pharmacist when you get a new prescription.

How should I use ORENCIA?

- You may receive ORENCIA given by a healthcare provider through a vein in your arm (IV or intravenous infusion). It takes about 30 minutes to give you the full dose of medicine. You will then receive ORENCIA 2 weeks and 4 weeks after the first dose and then every 4 weeks.
- You may also receive ORENCIA as an injection under your skin (subcutaneous). For home use, ORENCIA comes in a prefilled syringe or prefilled ClickJect autoinjector. Your healthcare provider will prescribe the type that is best for you. If your healthcare provider decides that you or a caregiver can give your injections of ORENCIA prefilled syringes or ORENCIA ClickJect autoinjectors at home, you or your caregiver should receive training on the right way to prepare and inject ORENCIA. Do not try to inject ORENCIA until you have been shown the right way to give the injections by your healthcare provider.
- Your healthcare provider will tell you how much ORENCIA to use and when to use it.
- **See the Instructions for Use at the end of this Patient Information leaflet for instructions about the right way to prepare and give your ORENCIA injections at home.**

What are the possible side effects of ORENCIA?

ORENCIA can cause serious side effects including:

- **infections**. ORENCIA can make you more likely to get infections or make the infection that you have get worse. Some people have died from these infections. Call your healthcare provider right away if you have any symptoms of an infection. Symptoms of an infection may include:
  - fever
  - feel very tired
  - have a cough
  - have flu-like symptoms
  - warm, red, or painful skin
- **allergic reactions**. Allergic reactions can happen to people who use ORENCIA. Call your healthcare provider or go to the emergency room right away if you have any symptoms of an allergic reaction. Symptoms of an allergic reaction may include:
  - hives
  - swollen face, eyelids, lips, or tongue
  - trouble breathing
- **hepatitis B infection in people who carry the virus in their blood.** If you are a carrier of the hepatitis B virus (a virus that affects the liver), the virus can become active while you use ORENCIA. Your healthcare provider may do a blood test before you start treatment with ORENCIA.
- **vaccinations.** You should not receive ORENCIA with certain types of vaccines (live vaccines). ORENCIA may also cause some vaccinations to be less effective. Talk with your healthcare provider about your vaccination plans.
- **breathing problems in people with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).** Some people may get certain respiratory problems more often if they receive ORENCIA and have COPD. Symptoms of respiratory problems include:
  - COPD that becomes worse
  - cough
  - trouble breathing
- **cancer (malignancies).** Certain kinds of cancer have been reported in people using ORENCIA. It is not known if ORENCIA increases your chance of getting certain kinds of cancer.

Common side effects of ORENCIA include:

- headache
- upper respiratory tract infection
- sore throat
- nausea

In children and adolescents, other side effects may include:

- diarrhea
- cough
- fever
- abdominal pain

These are not all the possible side effects of ORENCIA.
Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store ORENCIA?

- Store ORENCIA in the refrigerator at 36°F to 46°F (2°C to 8°C).
- Keep ORENCIA in the original package and out of the light.
- Do not freeze ORENCIA.
- Safely throw away medicine that is out of date or no longer needed.

Keep ORENCIA and all medicines out of the reach of children.

General information about the safe and effective use of ORENCIA

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Patient Information leaflet. Do not use ORENCIA for a condition for which it was not prescribed. Do not give ORENCIA to other people, even if they have the same symptoms that you have. It may harm them.
You can ask your pharmacist or healthcare provider for information about ORENCIA that is written for health professionals.

What are the ingredients in ORENCIA?

Active ingredient: abatacept
Intravenous inactive ingredients: maltose, monobasic sodium phosphate, sodium chloride for administration
Subcutaneous inactive ingredients: sucrose, poloxamer 188, monobasic sodium phosphate monohydrate, dibasic sodium phosphate anhydrous, water for injection

Bristol-Myers Squibb Company
Princeton, NJ 08543 USA, U.S. License Number 1713

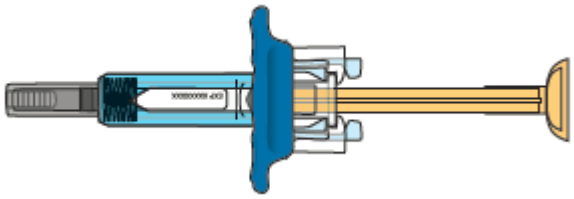
All other trademarks are property of their respective owners.
For more information, go to www.ORENCIA.com or call 1-800-ORENCIA.

This Patient Information has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

Rev June 2017

INSTRUCTIONS FOR USE
ORENCIA® (oh-REN-see-ah)
(abatacept)
Prefilled Syringe with BD UltraSafe Passive™ Needle Guard

ORENCIA® Prefilled Syringe with BD UltraSafe Passive™ Needle Guard (abatacept) Injection



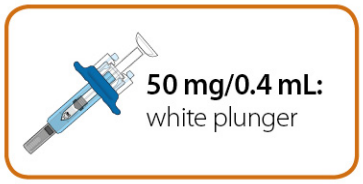
Read these instructions before you start using your ORENCIA Prefilled Syringe and each time you get a refill. There may be new information. Before you use the prefilled syringe for the first time, make sure your healthcare provider shows you the right way to use it and decides that you or a caregiver may be able to give your injections of ORENCIA at home.

Important:

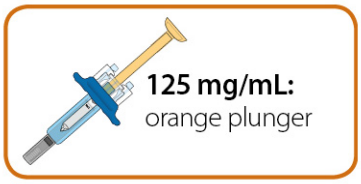
- **Keep the Prefilled Syringe in the refrigerator until ready to use.**
- **Do not freeze.**

Before You Begin: Get to Know Your Prefilled Syringe

There are **3 types** of prefilled syringes:

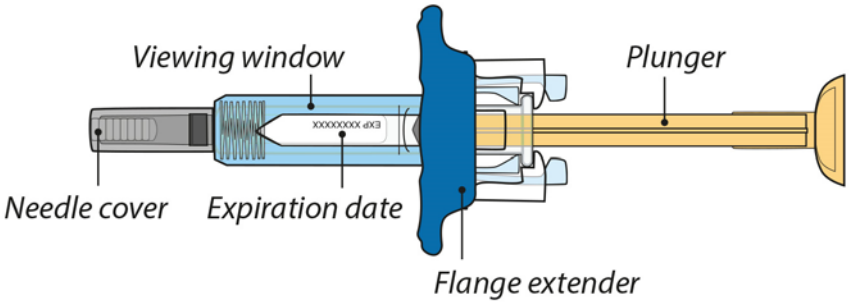




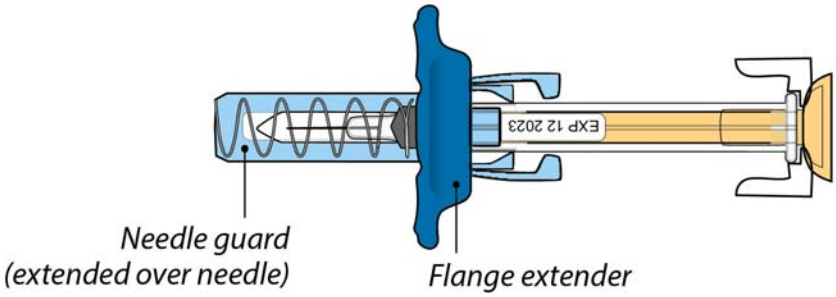


The type of prefilled syringe you receive depends on the dose prescribed by your healthcare provider. The 125 mg/mL prefilled syringe is shown below.

Before Use



After Use



The prefilled syringe has a **flange extender** that makes it easier to hold and inject, and a **needle guard** that automatically covers the needle after a complete injection.



DO NOT remove the needle cover until you are ready to inject.

DO NOT PULL back on the plunger at any time.

DO NOT RECAP the prefilled syringe at any time, as this may damage, bend, or break the needle.

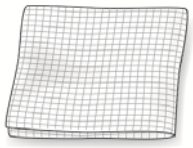
Go to Step 1

Step 1: Preparing for an ORENCIA Injection

Gather and place supplies for your injection on a clean, flat surface.

Only the prefilled syringe is included in the package:

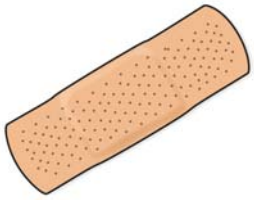
- Alcohol swab



- Prefilled Syringe with UltraSafe Passive Needle Guard



- Adhesive bandage



- Sharps disposal container



- Cotton ball or gauze



Let your Prefilled Syringe warm up.



Remove one prefilled syringe from the refrigerator and wait **30 minutes** to allow it to reach room temperature.

- **Do not** speed up the warming process in any way, such as using the microwave or placing the syringe in warm water.
- **Do not** remove the needle cover while allowing the prefilled syringe to reach room temperature.

Wash your hands well with soap and water.



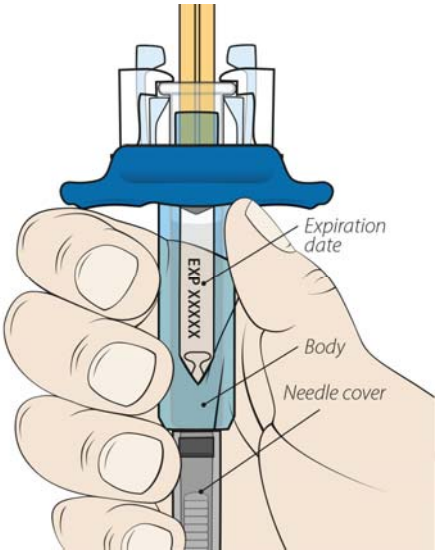
Go to Step 2

Step 2: Examine the Prefilled Syringe

Hold the prefilled syringe by the body with the needle cover pointing down as shown.

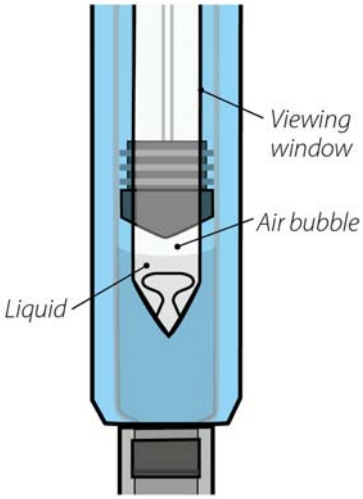
- **Check the expiration date** printed on the label.
  Do not use if the expiration date has passed.

- **Check the prefilled syringe for damage.**
  Do not use if it is cracked or broken.



Check the Liquid.

- **Check the liquid** in the prefilled syringe through the viewing window. It should be clear and colorless to pale yellow.



Do not inject if the liquid is **cloudy, discolored, or has particles in it.**

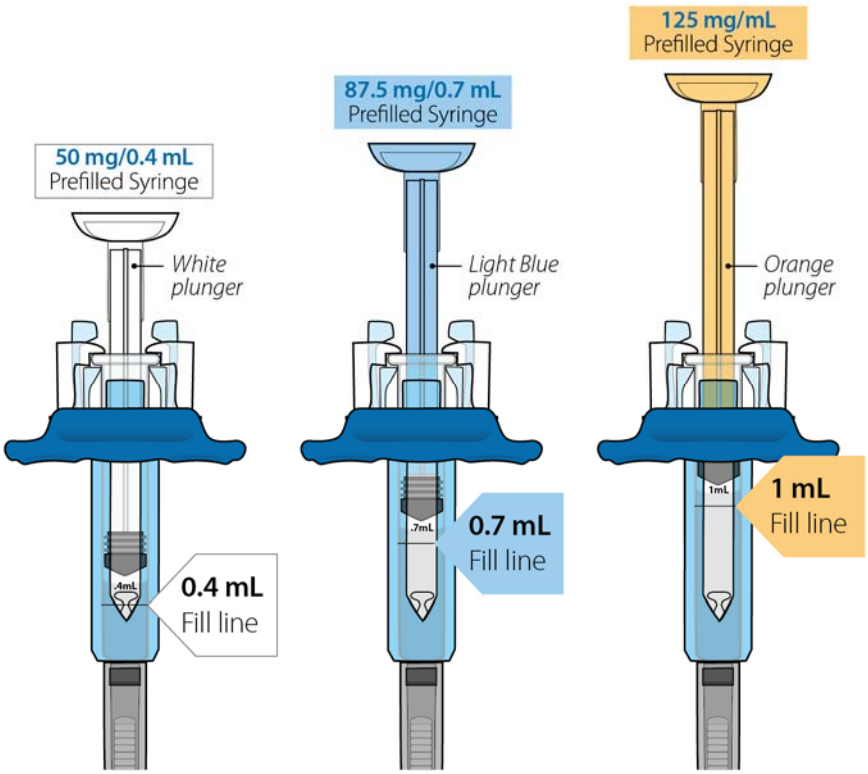
*Note: the 50 mg prefilled syringe is shown.

Note: It is normal to see an air bubble. **Do not** attempt to remove it.

Go to Step 3

Step 3: Check the Dose on the Prefilled Syringe

Hold the syringe at eye level. Look closely to make sure that the amount of liquid in the prefilled syringe is **at or just above the fill line** for your prescribed dose:



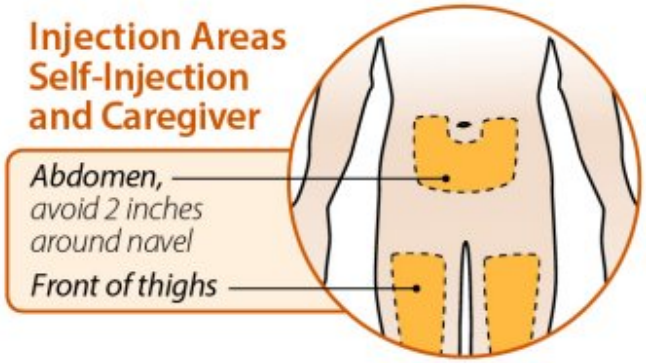
Do not use if your prefilled syringe does not have the correct amount of liquid. Call your pharmacist immediately.

Go to Step 4

Step 4: Choose and Prepare an Injection Site

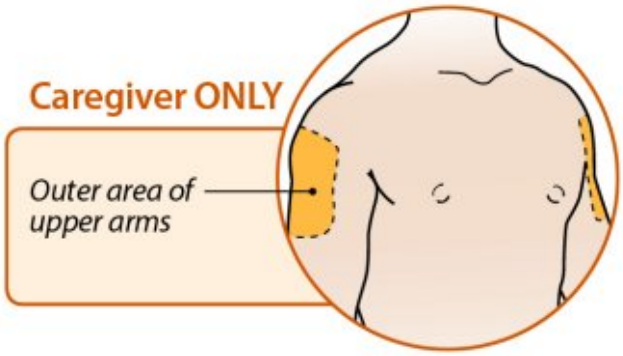
Choose your injection site.

Choose your injection site in either the stomach **(abdomen)**, front of the **thighs,** or outer area of **upper arm** (only if caregiver administered).



Rotate injection site.

- Each week you can use the same area of your body, but use a different injection site in that area.
- **Do not** inject into an area where the skin is tender, bruised, red, scaly, or hard. **Do not** give the injection in any areas with scars or stretch marks.
- Record the date, time, and site where you inject.



Gently clean injection site.

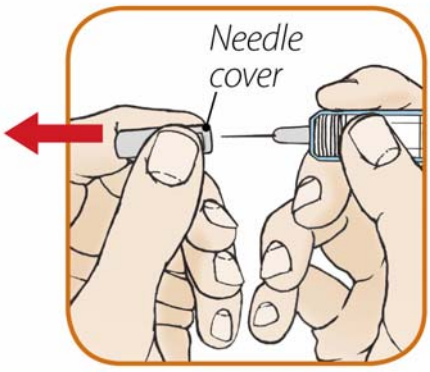
- Wipe the injection site with an alcohol swab and let it air dry.
- **Do not** touch the injection site again before giving the injection.
- **Do not** fan or blow on the clean area.

Remove the needle cover by holding the body of the prefilled syringe with one hand and pulling the cover straight off with your other hand.

Do not put the needle cover back on the needle after you remove it. Throw away the needle cover in your household trash.

- **Do not** use the prefilled syringe if it is dropped after the needle cover is removed.
- **Do not** use the prefilled syringe if the needle is damaged or bent.

Note: It is normal to see a drop of fluid leaving the needle.



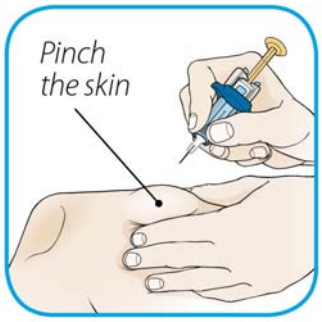


DO NOT RECAP the Prefilled Syringe, as this may damage the needle.

Go to Step 5

Step 5: Inject Your Dose of ORENCIA

Hold the body of the prefilled syringe in your hand using your thumb and index finger**.** With your other hand, **pinch the area of skin you cleaned**.

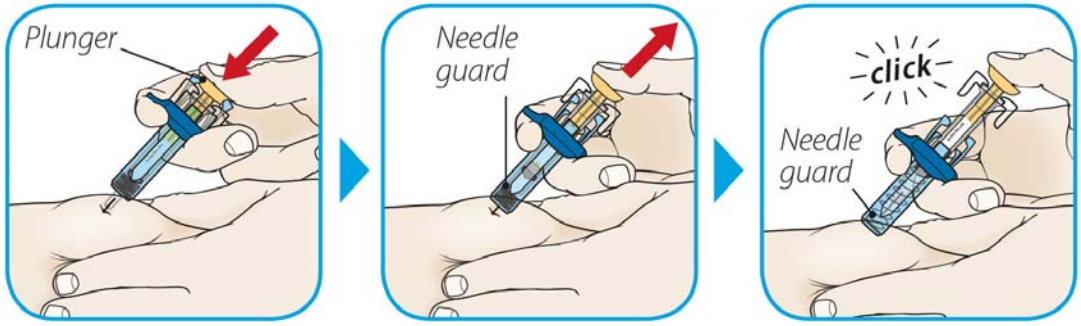


Insert the needle.

Gently insert the needle into the pinched skin at a 45º angle.



Complete all steps to deliver your full dose of the medicine.



Inject: push the plunger with your thumb as far as it will go.

Release Needle Guard: slowly lift your thumb from the plunger to activate the needle guard.

Confirm: after a complete injection, **the needle guard will cover the needle** and you may hear a click.

Remove the prefilled syringe and let go of the pinched skin.

Go to Step 6

Step 6: After the Injection

Care of injection site:

- There may be a little bleeding at the injection site. You can press a cotton ball or gauze over the injection site.



- **Do not** rub the injection site.

- If needed, you may cover the injection site with an adhesive bandage.



Disposing of used Prefilled Syringes:

- Put your used ORENCIA prefilled syringes in a FDA-cleared sharps disposal container right away after use. **Do not throw away (dispose of) loose needles and prefilled syringes in your household trash.**
- If you do not have a FDA-cleared sharps disposal container, you may use a household container that is:
    - made of a heavy-duty plastic,
    - can be closed with a tight-fitting, puncture-resistant lid, without sharps being able to come out,
    - upright and stable during use,
    - leak resistant, and
    - properly labeled to warn of hazardous waste inside the container.
- When your sharps disposal container is almost full, you will need to follow your community guidelines for the right way to dispose of your sharps disposal container. There may be state or local laws about how you should throw away used needles and syringes. For more information about safe sharps disposal, and for specific information about sharps disposal in the state that you live in, go to the FDA's website at: http://www.fda.gov/safesharpsdisposal.
- **Do not** throw away (dispose of) your used sharps disposal container in your household trash unless your community guidelines permit this. **Do not** recycle your used sharps disposal container.

See **Frequently Asked Questions** for additional disposal information.

If your injection is administered by a caregiver, this person must also be careful handling the syringe to prevent accidental needle stick injury and possibly spreading infection.

Keep ORENCIA prefilled syringes and the disposal container out of the reach of children.



How to store ORENCIA Prefilled Syringe

- Store ORENCIA in the refrigerator at 36°F to 46°F (2°C to 8°C).
- Keep ORENCIA in the original package and out of the light.
- Do not freeze ORENCIA.
- Safely throw away medicine that is out of date or no longer needed.

Go to Next Page

Frequently Asked Questions

Q. Why do I need to allow the prefilled syringe to warm up at room temperature for 30 minutes prior to injecting?

A. This step is primarily for your comfort. Never try to speed up the warming process in any way, like using the microwave or placing the syringe in warm water.

Q. Is it necessary to hold the skin pinch during the entire time I inject the dose?

A. You must pinch the skin during needle insertion however, for your comfort you may release the skin pinch as you deliver the injection.

Q. What if my prefilled syringe appears to be broken or damaged?

A. Do not use the prefilled syringe. Contact your healthcare provider or pharmacist for further instructions.

Q. What if I cannot clearly see the liquid inside the syringe?

A. Look at the syringe closely by holding at eye level and up to the light. You may tilt the syringe slowly to get a better view of the drug fluid. If you still have trouble, contact your healthcare provider or pharmacist for further instructions.

Q. Is it normal to feel a little bit of burning or pain during injection?

A. You may feel a prick from the needle. Sometimes, the medicine can cause slight irritation near the injection site. Discomfort should be mild to moderate. If you have any side effects, including pain, swelling, or discoloration near the injection site, contact your healthcare provider.

Go to next page

Frequently Asked Questions

Q. How should I dispose of a used prefilled syringe?

A. Place the used prefilled syringe into an FDA-cleared sharps disposal container.
If you do not have one you may use a household container that is:

- made of a heavy-duty plastic,
- can be closed with a tight-fitting, puncture-resistant lid, without sharps being able to come out,
- upright and stable during use, leak-resistant, and properly labeled to warn of hazardous waste inside the container.

When your sharps disposal container is almost full, you will need to follow your community guidelines for the right way to dispose of your sharps disposal container. There may be state or local laws about how you should throw away used needles and injector pens. For more information about safe sharps disposal, and for specific information about sharps disposal in the state that you live in, go to the FDA's website at: http://www.fda.gov/safesharpsdisposal.

Q. How should I keep my prefilled syringes cool while traveling?

A. Store them in a cool carrier between 36ºF to 46ºF (2ºC to 8ºC).
Do not freeze them. Keep them in the original carton and protected from light. Your healthcare provider may know about special carrying cases.

Q. Can I take my prefilled syringes on an airplane?

A. Generally you are allowed to carry your prefilled syringes with you on an airplane. Do not put them in your checked luggage. You should carry your prefilled syringes with you in your travel cooler at a temperature of 36ºF to 46ºF (2ºC to 8ºC). Keep your prefilled syringes in the original carton, and with its original preprinted labels and protected from light.

Q. What if my prefilled syringe does not stay cool for an extended period of time? Is it dangerous to use?

A. Contact 1-800-673-6242 for more information.

Go to Back Cover

If you have questions or concerns about your prefilled syringe, please contact your healthcare provider or call our toll-free help line at 1-800-673-6242.

Bristol-Myers Squibb Company
Princeton, NJ 08543 USA, U.S. License Number 1713

This Instructions for Use has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

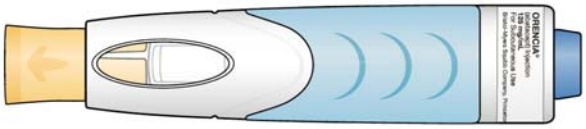
ORENCIA is a registered trademark of Bristol-Myers Squibb Company.

BD UltraSafe Passive™ is a trademark of Becton, Dickinson and Company.

Revised March 2017

INSTRUCTIONS FOR USE
ORENCIA® ClickJect™ (oh-REN-see-ah)
(abatacept)
Prefilled Autoinjector

ORENCIA® ClickJect™
(abatacept) Injection
Prefilled Autoinjector



125 mg/mL, Single-Dose Autoinjector, For Subcutaneous Use Only

Read these instructions before you use the ClickJect Autoinjector and each time you get a refill. There may be new information. Before you use the Autoinjector for the first time, make sure your healthcare provider shows you the right way to use it.

Important:

- **Keep the ClickJect Autoinjector in the refrigerator** until ready to use.
- **Do not freeze.**

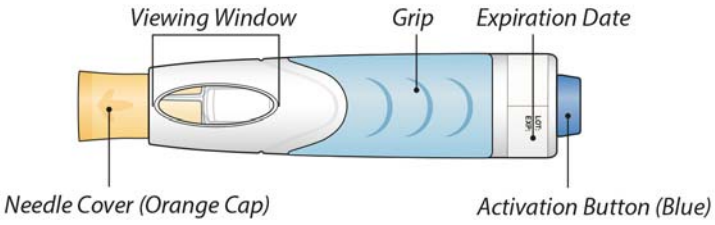
Before You Begin

Get to know the ClickJect Autoinjector

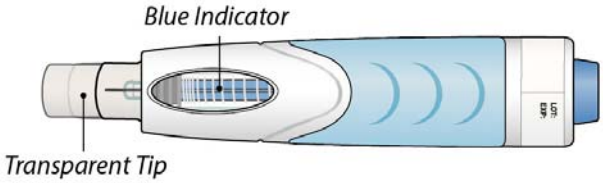
- The Autoinjector automatically delivers the medicine. The transparent tip locks over the needle once the injection is complete and the Autoinjector is removed from the skin.

- **Do not remove the orange needle cover until you are ready to inject.**

Before Use

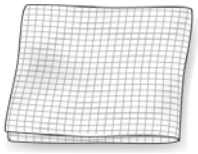


After Use

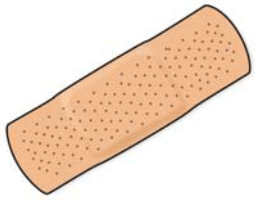


Gather supplies for your injection on a clean, flat surface
(only the ClickJect Autoinjector is included in the package):

- Alcohol swab



- Adhesive bandage



- Cotton ball or gauze



- ClickJect Autoinjector



- Sharps disposal container



Go to Step 1

Step 1: Prepare Your Autoinjector



Let your ClickJect Autoinjector warm up.

Remove one Autoinjector from the refrigerator and let it rest at room temperature for **30 minutes**.

Do not remove the Autoinjector needle cover while allowing it to reach room temperature.

Wash your hands well with soap and water.

Examine the ClickJect Autoinjector:

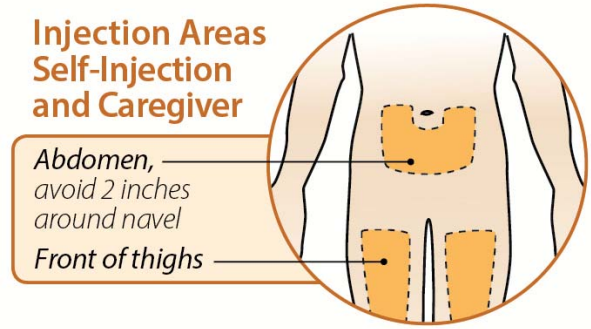
- **Check expiration date** printed on the label. **Do not** use if past the expiration date.
- **Check the Autoinjector for damage.** **Do not** use if it is cracked or broken.
- **Check the liquid** through the viewing window. It should be clear and colorless to pale yellow. You may see a small air bubble. You do not need to remove it. **Do not inject** if the liquid is cloudy, discolored, or has particles in it.



Go to Step 2

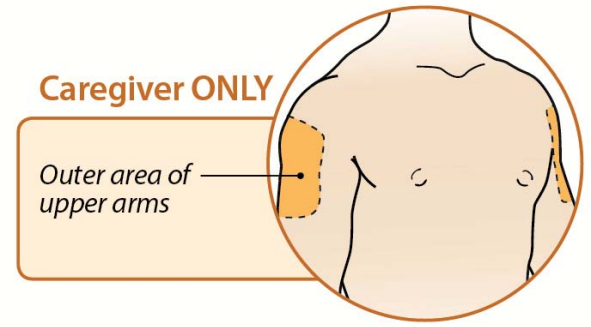
Step 2: Prepare for Injection

Choose your injection site
in either the stomach **(abdomen)**, front of the **thighs**, or outer area of **upper arm** (only if caregiver administered).



Rotate injection site.

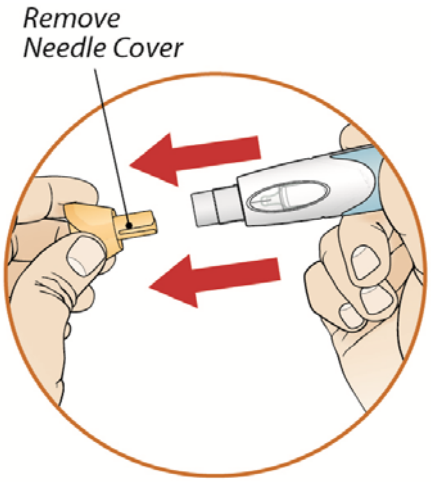
- Each week you can use the same area of your body, but use a different injection site in that area.
- **Do not** inject into an area where the skin is tender, bruised, red, scaly, or hard. **Do not** give the injection in any areas with scars or stretch marks.
- Record the date, time, and site where you inject.



Gently clean injection site:

- Wipe the injection site with an alcohol swab and let it air dry.
- **Do not** touch the injection site again before giving the injection.
- **Do not** fan or blow on the clean area.

Pull orange needle cover STRAIGHT off.



- **DO NOT RECAP** the Autoinjector.
- Throw away (discard) the needle cover in your household trash.
- **Do not** use the Autoinjector if it is dropped after the needle cover is removed.

  Note: It is normal to see a drop of fluid leaving the needle.

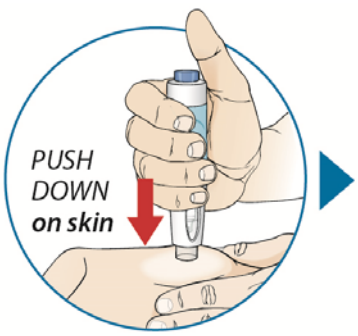
Go to Step 3

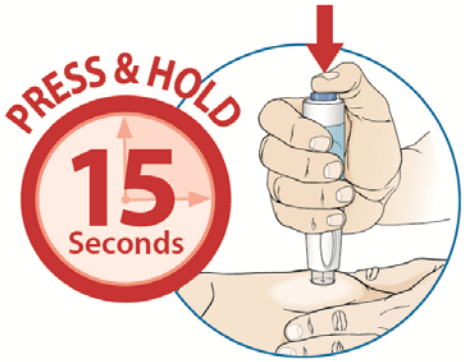
Step 3: Inject Your Dose

Position the Autoinjector so you can see the **viewing window** and it is at a 90º angle to the injection site. With your other hand, gently **pinch the cleaned skin**.



Complete all steps to deliver your full dose of medicine:







Push DOWN
on the skin to unlock the Autoinjector.

Press button, HOLD for 15 seconds AND watch window.

- You will hear a click as the injection begins.
- To deliver the full dose of medicine, hold the Autoinjector in place for 15 seconds **AND** wait until the blue indicator stops moving in window.

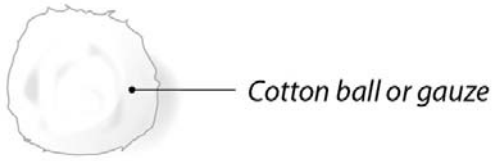
Remove the ClickJect Autoinjector from the injection site by lifting it straight up. After you remove it from your skin, the transparent tip will lock over the needle. Release skin pinch.

Go to Step 4

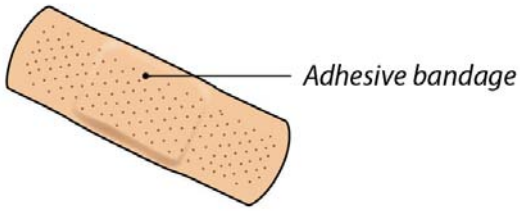
Step 4: After the Injection

Care of injection site:

- There may be a little bleeding at the injection site. You can press a cotton ball or gauze over the injection site.



- **Do not** rub the injection site.
- If needed, you may cover the injection site with an adhesive bandage.



Disposing of used ClickJect Autoinjectors:

- Put your used ClickJect Autoinjector in a FDA-cleared sharps disposal container right away after use. **Do not throw away (dispose of) loose needles and prefilled syringes in your household trash.**
- If you do not have a FDA-cleared sharps disposal container, you may use a household container that is:
  - made of a heavy-duty plastic,
  - can be closed with a tight-fitting, puncture-resistant lid, without sharps being able to come out,
  - upright and stable during use,
  - leak resistant, and
  - properly labeled to warn of hazardous waste inside the container.
- When your sharps disposal container is almost full, you will need to follow your community guidelines for the right way to dispose of your sharps disposal container. There may be state or local laws about how you should throw away used needles and syringes. For more information about safe sharps disposal, and for specific information about sharps disposal in the state that you live in, go to the FDA's website at: http://www.fda.gov/safesharpsdisposal.
- **Do not** dispose of your used sharps disposal container in your household trash unless your community guidelines permit this. **Do not** recycle your used sharps disposal container.

See **Frequently Asked Questions** for additional disposal information.

If your injection is administered by a caregiver, this person must also handle the Autoinjector carefully to prevent accidental needle stick injury and possibly spreading infection.



Keep Autoinjector and the disposal container out of the reach of children.

How to store ORENCIA ClickJect Autoinjector

- Store ORENCIA in the refrigerator at 36°F to 46°F (2°C to 8°C).
- Keep ORENCIA in the original package and out of the light.
- Do not freeze ORENCIA.
- Safely throw away medicine that is out of date or no longer needed.

Continued on next page

Frequently Asked Questions

Q. Why do I need to allow the Autoinjector to warm up at room temperature for 30 minutes prior to injecting?

A. This step is primarily for your comfort. If the medicine is cold, the injection may take longer than 15 seconds. Never try to speed the warming process in any way, like using the microwave or placing the Autoinjector in warm water.

Q. What if I accidentally remove the needle cover (orange cap) before I'm ready to use the Autoinjector?

A. If you remove the cover before you are ready to use the Autoinjector, be careful. Do not try to replace it. Use the Autoinjector as soon as possible. While you prepare for the injection, carefully place the Autoinjector on its side on a clean, flat surface. Be sure to keep the Autoinjector away from children.

Q. What if the Autoinjector appears to be broken or damaged?

A. Do not use the Autoinjector. Contact your healthcare provider or pharmacist for further instructions.

Q. What if the injection was not triggered?

A. Before the injection can be triggered, the device must be unlocked. To unlock, firmly push the Autoinjector down on the skin without touching the button. Once the stop-point is felt, the device is unlocked and can be triggered by pushing the button.

Q. I feel a little bit of burning or pain during injection. Is this normal?

A. When giving an injection, you may feel a prick from the needle. Sometimes, the medicine can cause slight irritation near the injection site. If this occurs, the discomfort should be mild to moderate. If you experience any side effects, including pain, swelling, or discoloration near the injection site, contact your healthcare provider or pharmacist immediately. You are encouraged to report side effects of prescription drugs to the FDA. Visit www.fda.gov/medwatch or call 1-800-FDA-1088.

Q. How do I know I received my full dose?

A. Before lifting the Autoinjector from the injection site, check to ensure that the blue indicator has stopped moving. Then, before disposing of the Autoinjector, check the bottom of the transparent viewing window to make sure there is no liquid left inside. If the medicine has not been completely injected, consult your healthcare provider or pharmacist.

Continued on next page

Frequently Asked Questions

Q. How should I dispose of a used Autoinjector?

A. Place used Autoinjector into an FDA-cleared sharps disposal container right away after use.
- If you do not have one, you may use a household container that is:
  - made of a heavy-duty plastic,
  - can be closed with a tight-fitting, puncture-resistant lid, without sharps being able to come out,
  - upright and stable during use, leak-resistant, and properly labeled to warn of hazardous waste inside the container.
- When your sharps disposal container is almost full, you will need to follow your community guidelines for the right way to dispose of your sharps disposal container. There may be state or local laws about how you should throw away used needles and Autoinjectors. For more information about safe sharps disposal, and for specific information about sharps disposal in the state that you live in, go to the FDA's website at: http://www.fda.gov/safesharpsdisposal.
- **Do not** recycle your used sharps disposal container.

Q. How should I keep my Autoinjector cool while traveling?

A. Your healthcare provider or pharmacist may be familiar with special carrying cases for injectable medicines. Store at 36°F to 46°F (2°C to 8°C). Do not freeze. Protect from light.

Q. Can I take my Autoinjector on board an aircraft?

A. Generally, this is allowed. Be sure to pack your Autoinjector in your carry-on, and do not put it in your checked luggage. You should carry it with you in your travel cooler at a temperature of 36°F to 46°F (2°C to 8°C) until you are ready to use it. Airport security procedures and airline policies change from time to time, so it's best to check with airport authorities and the airline for any special rules. Prior to flying, get a letter from your healthcare provider to explain that you are traveling with prescription medicine that uses a device with a needle; if you are carrying a sharps container in your carry-on baggage, notify the screener at the airport.

Q. What if my Autoinjector does not stay cool for an extended period of time? Is it dangerous to use?

A. Contact 1-800-673-6242 for details.

If you have questions or concerns about your Autoinjector, please contact a healthcare provider or call our toll-free help line at 1-800-673-6242.

Bristol-Myers Squibb Company
Princeton, NJ 08543 USA, U.S. License Number 1713

This Instructions for Use has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

ORENCIA is a registered trademark and ClickJect is a trademark of Bristol-Myers Squibb Company.

Revised March 2017

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

ORENCIA 250 mg powder for concentrate for solution for infusion.

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each vial contains 250 mg of abatacept.
Each mL contains 25 mg of abatacept, after reconstitution.

Abatacept is a fusion protein produced by recombinant DNA technology in Chinese hamster ovary cells.

Excipient with known effect: sodium: 0.375 mmol (8.625 mg) per vial

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Powder for concentrate for solution for infusion.

The powder is a white to off-white whole or fragmented cake.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Rheumatoid arthritis
ORENCIA, in combination with methotrexate, is indicated for:

- the treatment of moderate to severe active rheumatoid arthritis (RA) in adult patients who responded inadequately to previous therapy with one or more disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) including methotrexate (MTX) or a tumour necrosis factor (TNF)-alpha inhibitor.
- the treatment of highly active and progressive disease in adult patients with rheumatoid arthritis not previously treated with methotrexate.

A reduction in the progression of joint damage and improvement of physical function have been demonstrated during combination treatment with abatacept and methotrexate.

Psoriatic Arthritis
ORENCIA, alone or in combination with methotrexate (MTX), is indicated for the treatment of active psoriatic arthritis (PsA) in adult patients when the response to previous DMARD therapy including MTX has been inadequate, and for whom additional systemic therapy for psoriatic skin lesions is not required.

Polyarticular juvenile idiopathic arthritis
ORENCIA in combination with methotrexate is indicated for the treatment of moderate to severe active polyarticular juvenile idiopathic arthritis (JIA) in paediatric patients 6 years of age and older who have had an insufficient response to other DMARDs including at least one TNF inhibitor.

4.2 Posology and method of administration

Treatment should be initiated and supervised by specialist physicians experienced in the diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis or JIA.

If a response to abatacept is not present within 6 months of treatment, the continuation of the treatment should be reconsidered (see section 5.1).

Posology

Rheumatoid arthritis
Adults
To be administered as a 30-minute intravenous infusion at the dose specified in Table 1. Following the initial administration, ORENCIA should be given 2 and 4 weeks after the first infusion, then every 4 weeks thereafter.

Table 1: Dose of ORENCIA[a]

Body Weight of Patient	Dose	Number of Vials[b]
< 60 kg	500 mg	2
≥ 60 kg to ≤ 100 kg	750 mg	3
> 100 kg	1,000 mg	4

[a] Approximating 10 mg/kg.
[b] Each vial provides 250 mg of abatacept for administration.

No dose adjustment is required when used in combination with other DMARDs, corticosteroids, salicylates, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), or analgesics.

Psoriatic arthritis
Adults
To be administered as a 30-minute intravenous infusion at the dose specified in Table 1. Following the initial administration, ORENCIA should be given 2 and 4 weeks after the first infusion, then every 4 weeks thereafter.

Juvenile Idiopathic Arthritis
Paediatric population
The recommended dose of ORENCIA for patients 6 to 17 years of age with juvenile idiopathic arthritis who weigh less than 75 kg is 10 mg/kg calculated based on the patient's body weight at each administration. Paediatric patients weighing 75 kg or more should be administered ORENCIA following the adult dosing regimen, not to exceed a maximum dose of 1,000 mg. ORENCIA should be administered as a 30-minute intravenous infusion. Following the initial administration, ORENCIA should be given at 2 and 4 weeks after the first infusion and every 4 weeks thereafter.

The safety and efficacy of ORENCIA in children below 6 years of age have not been studied and therefore, ORENCIA is not recommended for use in children under six years old.

Special population
Elderly patients
No dose adjustment is required (see section 4.4).

Renal and hepatic impairment
ORENCIA has not been studied in these patient populations. No dose recommendations can be made.

Method of administration
The entire, fully diluted ORENCIA solution should be administered over a period of 30 minutes and must be administered with an infusion set and a sterile, non-pyrogenic, low-protein-binding filter (pore size of 0.2 to 1.2 µm). See section 6.6 for information on reconstitution and dilution.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

Severe and uncontrolled infections such as sepsis and opportunistic infections (see section 4.4).

4.4 Special warnings and precautions for use

Combination with TNF-inhibitors
There is limited experience with use of abatacept in combination with TNF-inhibitors (see section 5.1). In placebo-controlled clinical trials, in comparison with patients treated with TNF-inhibitors and placebo, patients who received combination TNF-inhibitors with abatacept experienced an increase in overall infections and serious infections (see section 4.5). Abatacept is not recommended for use in combination with TNF-inhibitors.

While transitioning from TNF-inhibitor therapy to ORENCIA therapy, patients should be monitored for signs of infection (see section 5.1, Study VII).

Allergic reactions
Allergic reactions have been reported uncommonly with abatacept administration in clinical trials, where patients were not required to be pretreated to prevent allergic reactions (see section 4.8). Anaphylaxis or anaphylactoid reactions can occur after the first infusion and can be life-threatening. In postmarketing experience, a case of fatal anaphylaxis following the first infusion of ORENCIA has been reported. If any serious allergic or anaphylactic reaction occurs, intravenous or subcutaneous ORENCIA therapy should be discontinued immediately and appropriate therapy initiated, and the use of ORENCIA should be permanently discontinued.

Effects on the immune system
Medicinal products which affect the immune system, including ORENCIA, may affect host defences against infections and malignancies, and affect vaccination responses.

Co-administration of ORENCIA with biologic immunosuppressive or immunomodulatory agents could potentiate the effects of abatacept on the immune system (see section 4.5).

Infections
Serious infections, including sepsis and pneumonia, have been reported with abatacept (see section 4.8). Some of these infections have been fatal. Many of the serious infections have occurred in patients on concomitant immunosuppressive therapy which in addition to their underlying disease, could further predispose them to infections. Treatment with ORENCIA should not be initiated in patients with active infections until infections are controlled. Physicians should exercise caution when considering the use of ORENCIA in patients with a history of recurrent infections or underlying conditions which may predispose them to infections. Patients who develop a new infection while undergoing treatment with ORENCIA should be monitored closely. Administration of ORENCIA should be discontinued if a patient develops a serious infection.

No increase of tuberculosis was observed in the pivotal placebo-controlled studies; however, all ORENCIA patients were screened for tuberculosis. The safety of ORENCIA in individuals with latent tuberculosis is unknown. There have been reports of tuberculosis in patients receiving ORENCIA (see section 4.8). Patients should be screened for latent tuberculosis prior to initiating ORENCIA. The available medical guidelines should also be taken into account.

Anti-rheumatic therapies have been associated with hepatitis B reactivation. Therefore, screening for viral hepatitis should be performed in accordance with published guidelines before starting therapy with ORENCIA.

Treatment with immunosuppressive therapy, such as ORENCIA, may be associated with progressive multifocal leukoencephalopathy (PML). If neurological symptoms suggestive of PML occur during ORENCIA therapy, treatment with ORENCIA should be discontinued and appropriate diagnostic measures initiated.

Malignancies
In the placebo-controlled clinical trials, the frequencies of malignancies in abatacept- and placebo-treated patients were 1.2% and 0.9%, respectively (see section 4.8). Patients with known malignancies were not included in these clinical trials. In carcinogenicity studies in mice, an increase in lymphomas and mammary tumours were noted. The clinical significance of this observation is unknown (see section 5.3). The potential role of abatacept in the development of malignancies, including lymphoma, in humans is unknown. There have been reports of non-melanoma skin cancers in patients receiving ORENCIA (see section 4.8). Periodic skin examination is recommended for all patients, particularly for those with risk factors for skin cancer.

Vaccinations
Patients treated with ORENCIA may receive concurrent vaccinations, except for live vaccines. Live vaccines should not be given concurrently with abatacept or within 3 months of its discontinuation. Medicinal products that affect the immune system, including ORENCIA, may blunt the effectiveness of some immunisations.
It is recommended that patients with juvenile idiopathic arthritis be brought up to date with all immunizations in agreement with current immunization guidelines prior to initiating ORENCIA therapy (see section 4.5).

Elderly patients
A total of 404 patients 65 years of age and older, including 67 patients 75 years and older, received abatacept in placebo-controlled clinical trials. Similar efficacy was observed in these patients and in younger patients. The frequencies of serious infection and malignancy relative to placebo among abatacept-treated patients over age 65 were higher than among those under age 65. Because there is a higher incidence of infections and malignancies in the elderly in general, caution should be used when treating the elderly (see section 4.8).

Autoimmune processes
There is a theoretical concern that treatment with abatacept might increase the risk for autoimmune processes in adults and children, for example deterioration of multiple sclerosis. In the placebo-controlled clinical trials, abatacept treatment did not lead to increased autoantibody formation, such as antinuclear and anti-dsDNA antibodies, relative to placebo treatment (see sections 4.8 and 5.3).

Blood glucose testing
Parenteral medicinal products containing maltose can interfere with the readings of blood glucose monitors that use test strips with glucose dehydrogenase pyrroloquinolinequinone (GDH-PQQ). The GDH-PQQ based glucose monitoring systems may react with the maltose present in ORENCIA, resulting in falsely elevated blood glucose readings on the day of infusion. When receiving ORENCIA, patients that require blood glucose monitoring should be advised to consider methods that do not react with maltose, such as those based on glucose dehydrogenase nicotine adenine dinucleotide (GDH-NAD), glucose oxidase, or glucose hexokinase test methods.

Patients on controlled sodium diet
This medicinal product contains 1.5 mmol (or 34.5 mg) sodium per maximum dose of 4 vials (0.375 mmol or 8.625 mg sodium per vial). To be taken into consideration when treating patients on a controlled sodium diet.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Combination with TNF-inhibitors
There is limited experience with the use of abatacept in combination with TNF-inhibitors (see section 5.1). While TNF-inhibitors did not influence abatacept clearance, in placebo-controlled clinical trials, patients receiving concomitant treatment with abatacept and TNF-inhibitors experienced more infections and serious infections than patients treated with only TNF-inhibitors. Therefore, concurrent therapy with ORENCIA and a TNF-inhibitor is not recommended.

Combination with other medicinal products
Population pharmacokinetic analyses did not detect any effect of methotrexate, NSAIDs, and corticosteroids on abatacept clearance (see section 5.2).
No major safety issues were identified with use of abatacept in combination with sulfasalazine, hydroxychloroquine, or leflunomide.

Combination with other medicinal products that affect the immune system and with vaccinations
Co-administration of ORENCIA with biologic immunosuppressive or immunomodulatory agents could potentiate the effects of abatacept on the immune system. There is insufficient evidence to assess the safety and efficacy of ORENCIA in combination with anakinra or rituximab (see section 4.4).

Vaccinations
Live vaccines should not be given concurrently with abatacept or within 3 months of its discontinuation. No data are available on the secondary transmission of infection from persons receiving live vaccines to patients receiving ORENCIA. Medicinal products that affect the immune system, including ORENCIA, may blunt the effectiveness of some immunisations (see sections 4.4 and 4.6).

Exploratory studies to assess the effect of abatacept on the antibody response to vaccination in healthy subjects as well as the antibody response to influenza and pneumococcal vaccines in rheumatoid arthritis patients suggested that abatacept may blunt the effectiveness of the immune response, but did not significantly inhibit the ability to develop a clinically significant or positive immune response.

Abatacept was evaluated in an open-label study in rheumatoid arthritis patients administered the 23-valent pneumococcal vaccine. After pneumococcal vaccination, 62 of 112 abatacept-treated patients were able to mount an adequate immune response of at least a 2-fold increase in antibody titers to pneumococcal polysaccharide vaccine.

Abatacept was also evaluated in an open-label study in rheumatoid arthritis patients administered the seasonal influenza trivalent virus vaccine. After influenza vaccination, 73 of 119 abatacept-treated patients without protective antibody levels at baseline were able to mount an adequate immune response of at least a 4-fold increase in antibody titers to trivalent influenza vaccine.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy and Women of childbearing potential
There are no adequate data from use of abatacept in pregnant women. In pre-clinical embryo-fetal development studies no undesirable effects were observed at doses up to 29-fold a human 10 mg/kg dose based on AUC. In a pre- and postnatal development study in rats, limited changes in immune function were observed at 11-fold higher than a human 10 mg/kg dose based on AUC (see section 5.3). ORENCIA should not be used in pregnant women unless clearly necessary. Women of child-bearing potential should use effective contraception during treatment with ORENCIA and up to 14 weeks after the last dose of abatacept treatment.

Abatacept may cross the placenta into the serum of infants born to women treated with abatacept during pregnancy. Consequently, these infants may be at increased risk of infection. The safety of administering live vaccines to infants exposed to abatacept *in utero* is unknown. Administration of live vaccines to infants exposed to abatacept *in utero* is not recommended for 14 weeks following the mother's last exposure to abatacept during pregnancy.

Breast-feeding
Abatacept has been shown to be present in rat milk. It is not known whether abatacept is excreted in human milk. Women should not breastfeed while treated with ORENCIA and for up to 14 weeks after the last dose of abatacept treatment.

Fertility
Formal studies of the potential effect of abatacept on human fertility have not been conducted.
In rats, abatacept had no undesirable effects on male or female fertility (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Based on its mechanism of action, abatacept is expected to have no or negligible influence on the ability to drive and use machines. However, dizziness and reduced visual acuity have been reported as common and uncommon adverse reactions respectively from patients treated with ORENCIA, therefore if a patient experiences such symptoms, driving and use of machinery should be avoided.

4.8 Undesirable effects

Adverse reactions in adults

Summary of the safety profile in rheumatoid arthritis
Abatacept has been studied in patients with active rheumatoid arthritis in placebo-controlled clinical trials (2,653 patients with abatacept, 1,485 with placebo).
In placebo-controlled clinical trials with abatacept, adverse reactions (ARs) were reported in 49.4% of abatacept-treated patients and 45.8% of placebo-treated patients. The most frequently reported adverse reactions (≥ 5%) among abatacept-treated patients were headache, nausea, and upper respiratory tract infections (including sinusitis). The proportion of patients who discontinued treatment due to ARs was 3.0% for abatacept-treated patients and 2.0% for placebo-treated patients.

Tabulated list of adverse reactions
Listed in Table 2 are adverse reactions observed in clinical trials and post-marketing experience presented by system organ class and frequency, using the following categories: very common (≥ 1/10); common (≥ 1/100 to < 1/10); uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100); rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000); very rare (< 1/10,000). Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

Table 2: Adverse Reactions

Infections and infestations	Very Common	Upper respiratory tract infection (including tracheitis, nasopharyngitis, and sinusitis)
	Common	Lower respiratory tract infection (including bronchitis), urinary tract infection, herpes infections (including herpes simplex, oral herpes, and herpes zoster), pneumonia, influenza
	Uncommon	Tooth infection, onychomycosis, sepsis, muskuloskeletal infections, skin abscess, pyelonephritis, rhinitis, ear infection
	Rare	Tuberculosis, bacteraemia, gastrointestinal infection, pelvic inflammatory disease
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl. cysts and polyps)	Uncommon	Basal cell carcinoma, skin papilloma
	Rare	Lymphoma, lung neoplasm malignant, squamous cell carcinoma
Blood and lymphatic system disorders	Uncommon	Thrombocytopenia, leukopenia

Immune system disorders	Uncommon	Hypersensitivity
Psychiatric disorders	Uncommon	Depression, anxiety, sleep disorder (including insomnia)
Nervous system disorders	Common Uncommon	Headache, dizziness Migraine, paraesthesia
Eye disorders	Uncommon	Conjunctivitis, dry eye, visual acuity reduced
Ear and labyrinth disorders	Uncommon	Vertigo
Cardiac disorders	Uncommon	Palpitations, tachycardia, bradycardia
Vascular disorders	Common Uncommon	Hypertension, blood pressure increased Hypotension, hot flush, flushing, vasculitis, blood pressure decreased
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Common Uncommon	Cough Chronic obstructive pulmonary disease exacerbated, bronchospasm, wheezing, dyspnea, throat tightness
Gastrointestinal disorders	Common Uncommon	Abdominal pain, diarrhoea, nausea, dyspepsia, mouth ulceration, aphthous stomatitis, vomiting Gastritis
Hepatobiliary disorders	Common	Liver function test abnormal (including transaminases increased)
Skin and subcutaneous tissue disorders	Common Uncommon	Rash (including dermatitis) Increased tendency to bruise, dry skin, alopecia, pruritus, urticaria, psoriasis, acne, erythema, hyperhidrosis
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Uncommon	Arthralgia, pain in extremity
Reproductive system and breast disorders	Uncommon	Amenorrhea, menorrhagia
General disorders and administration site conditions	Common Uncommon	Fatigue, asthenia Influenza like illness, weight increased

Description of selected adverse reactions

Infections
In the placebo-controlled clinical trials, infections at least possibly related to treatment were reported in 22.7% of abatacept-treated patients and 20.5% of placebo-treated patients.

Serious infections at least possibly related to treatment were reported in 1.5% of abatacept-treated patients and 1.1% of placebo-treated patients. The type of serious infections was similar between the abatacept and placebo treatment groups (see section 4.4).

The incidence rates (95% CI) for serious infections was 3.0 (2.3, 3.8) per 100 patient-years for abatacept-treated patients and 2.3 (1.5, 3.3) per 100 patient-years for placebo-treated patients in the double-blind studies.

In the cumulative period in clinical trials in 7,044 patients treated with abatacept during 20,510 patient-years, the incidence rate of serious infections was 2.4 per 100 patient-years, and the annualized incidence rate remained stable.

Malignancies
In placebo-controlled clinical trials, malignancies were reported in 1.2% (31/2,653) of abatacept-treated patients and in 0.9% (14/1,485) of placebo-treated patients. The incidence rates for malignancies was 1.3 (0.9, 1.9) per 100 patient-years for abatacept-treated patients and 1.1 (0.6, 1.9) per 100 patient-years for placebo-treated patients.

In the cumulative period 7,044 patients treated with abatacept during 21,011 patient-years (of which over 1,000 were treated with abatacept for over 5 years), the incidence rate of malignancy was 1.2 (1.1, 1.4) per 100 patient-years, and the annualized incidence rates remained stable.

The most frequently reported malignancy in the placebo-controlled clinical trials was non-melanoma skin cancer; 0.6 (0.3, 1.0) per 100 patient-years for abatacept-treated patients and 0.4 (0.1, 0.9) per 100 patient-years for placebo-treated patients and 0.5 (0.4, 0.6) per 100 patient-years in the cumulative period.

The most frequently reported organ cancer in the placebo-controlled clinical trials was lung cancer 0.17 (0.05, 0.43) per 100 patient-years for abatacept-treated patients, 0 for placebo-treated patients and 0.12 (0.08, 0.17) per 100 patient-years in the cumulative period. The most common hematologic malignancy was lymphoma 0.04 (0, 0.24) per 100 patient-years for abatacept-treated patients, 0 for placebo-treated patients and 0.06 (0.03, 0.1) per 100 patient-years in the cumulative period.

Infusion-related reactions
Acute infusion-related events (adverse reactions occurring within 1 hour of the start of the infusion) in seven pooled intravenous studies (for Studies II, III, IV and V see section 5.1) were more common in the abatacept-treated patients than the placebo-treated patients (5.2% for abatacept, 3.7% for placebo). The most frequently reported event with abatacept (1-2%) was dizziness.

Acute infusion-related events that were reported in > 0.1% and ≤ 1% of patients treated with abatacept included cardiopulmonary symptoms such as hypotension, decreased blood pressure, tachycardia, bronchospasm, and dyspnea; other symptoms included myalgia, nausea, erythema, flushing, urticaria, hypersensitivity, pruritus, throat tightness, chest discomfort, chills, infusion site extravasation, infusion site pain, infusion site swelling, infusion related reaction, and rash. Most of these reactions were mild to moderate.

The occurrence of anaphylaxis remained rare during the double blind and the cumulative period. Hypersensitivity was reported uncommonly. Other reactions potentially associated with hypersensitivity to the medicinal product, such as hypotension, urticaria, and dyspnea, that occurred within 24 hours of ORENCIA infusion, were uncommon.

Discontinuation due to an acute infusion-related reaction occurred in 0.3% of patients receiving abatacept and in 0.1% of placebo-treated patients.

Adverse reactions in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)
In Study IV, there were 37 patients with COPD treated with abatacept and 17 treated with placebo. The COPD patients treated with abatacept developed adverse reactions more frequently than those treated with placebo (51.4% vs. 47.1%, respectively). Respiratory disorders occurred more frequently in abatacept-treated patients than in placebo-treated patients (10.8% vs. 5.9%, respectively); these included COPD exacerbation, and dyspnea. A greater percentage of abatacept- than placebo-treated patients with COPD developed a serious adverse reaction (5.4% vs. 0%), including COPD exacerbation (1 of 37 patients [2.7%]) and bronchitis (1 of 37 patients [2.7%]).

Autoimmune processes
Abatacept therapy did not lead to increased formation of autoantibodies, i.e., antinuclear and anti-dsDNA antibodies, compared with placebo.

The incidence rate of autoimmune disorders in abatacept-treated patients during the double-blind period was 8.8 (7.6, 10.1) per 100 person-years of exposure and for placebo-treated patients was 9.6 (7.9, 11.5) per 100 person-years of exposure. The incidence rate in abatacept-treated patients was 3.8 per 100 person-years in the cumulative period. The most frequently reported autoimmune-related disorders other than the indication being studied during the cumulative period were psoriasis, rheumatoid nodule, and Sjogren's syndrome.

Immunogenicity
Antibodies directed against the abatacept molecule were assessed by ELISA assays in 3,985 rheumatoid arthritis patients treated for up to 8 years with abatacept. One hundred and eighty-seven of 3,877 (4.8%) patients developed anti-abatacept antibodies while on treatment. In patients assessed for anti-abatacept antibodies after discontinuation of abatacept (> 42 days after last dose), 103 of 1,888 (5.5%) were seropositive.

Samples with confirmed binding activity to CTLA-4 were assessed for the presence of neutralizing antibodies. Twenty-two of 48 evaluable patients showed significant neutralizing activity. The potential clinical relevance of neutralizing antibody formation is not known.

Overall, there was no apparent correlation of antibody development to clinical response or adverse events. However, the number of patients that developed antibodies was too limited to make a definitive assessment. Because immunogenicity analyses are product-specific, comparison of antibody rates with those from other products is not appropriate.

Safety information related to the pharmacological class
Abatacept is the first selective co-stimulation modulator. Information on the relative safety in a clinical trial versus infliximab is summarized in section 5.1.

Summary of the safety profile in psoriatic arthritis
Abatacept has been studied in patients with active psoriatic arthritis in two placebo-controlled clinical trials (341 patients with abatacept, 253 patients with placebo) (see Section 5.1). During the 24-week placebo-controlled period in the larger study PsA-II, the proportion of patients with adverse reactions was similar in the abatacept and placebo treatment groups (15.5% and 11.4%, respectively). There were no adverse reactions that occurred at ≥ 2% in either treatment group during the 24-week placebo-controlled period. The overall safety profile was comparable between studies PsA-I and PsA-II and consistent with the safety profile in rheumatoid arthritis (Table 2).

Adverse reactions in paediatric patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis

ORENCIA has been studied in 190 paediatric patients, 6 to 17 years of age, with polyarticular JIA (see section 5.1). Adverse reactions occurring in the 4 month, lead-in, open-label period of the study were similar in type and frequency to those seen in adults (Table 2) with the following exceptions:

Common: upper respiratory tract infection (including sinusitis, nasopharyngitis and rhinitis), otitis (media and externa), haematuria, pyrexia.

Description of selected adverse reactions

Infections
The types of infections were consistent with those commonly seen in outpatient paediatric populations. The infections resolved without sequelae. One serious infection (varicella) was reported during the initial 4 months of treatment with ORENCIA.

Infusion-related reactions
Of the 190 patients with JIA treated with ORENCIA in this study, one (0.5%) patient discontinued due to non-consecutive infusion reactions, consisting of bronchospasm and urticaria. During Periods A, B, and C, acute infusion-related reactions occurred at a frequency of 4%, 2%, and 4%, respectively, and were consistent with the types of reactions reported in adults.

Immunogenicity
Antibodies directed against the entire abatacept molecule or to the CTLA-4 portion of abatacept were assessed by ELISA assays in patients with polyarticular JIA following repeated treatment with ORENCIA. The rate of seropositivity while patients were receiving abatacept therapy was 0.5% (1/189) during Period A; 13.0% (7/54) during Period B; and 12.8% (19/148) during Period C. For patients in Period B who were randomized to placebo (therefore withdrawn from therapy for up to 6 months) the rate of seropositivity was 40.7% (22/54). Anti-abatacept antibodies were generally transient and of low titer. The absence of concomitant methotrexate (MTX) did not appear to be associated with a higher rate of seropositivity in Period B placebo recipients. The presence of antibodies was not associated with adverse reactions or infusional reactions, or with changes in efficacy or serum abatacept concentrations. Of the 54 patients withdrawn from ORENCIA during the double-blind period for up to 6 months, none had an infusion reaction upon re-initiation of ORENCIA.

Open-label extension period
Upon continued treatment in the open-label extension period, the adverse reactions were similar in type to those seen in adult patients. One patient was diagnosed with multiple sclerosis while in Period C (open-label extension).

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

Doses up to 50 mg/kg have been administered without apparent toxic effect. In case of overdose, it is recommended that the patient be monitored for any signs or symptoms of adverse reactions and appropriate symptomatic treatment instituted.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: selective immunosuppressants, ATC code: L04AA24

Abatacept is a fusion protein that consists of the extracellular domain of human cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4) linked to a modified Fc portion of human immunoglobulin G1 (IgG1). Abatacept is produced by recombinant DNA technology in Chinese hamster ovary cells.

Mechanism of action

Abatacept selectively modulates a key costimulatory signal required for full activation of T lymphocytes expressing CD28. Full activation of T lymphocytes requires two signals provided by antigen presenting cells: recognition of a specific antigen by a T cell receptor (signal 1) and a second, costimulatory signal. A major costimulatory pathway involves the binding of CD80 and CD86 molecules on the surface of antigen presenting cells to the CD28 receptor on T lymphocytes (signal 2). Abatacept selectively inhibits this costimulatory pathway by specifically binding to CD80 and CD86. Studies indicate that naive T lymphocyte responses are more affected by abatacept than memory T lymphocyte responses.

Studies *in vitro* and in animal models demonstrate that abatacept modulates T lymphocyte-dependent antibody responses and inflammation. *In vitro*, abatacept attenuates human T lymphocyte activation as measured by decreased proliferation and cytokine production. Abatacept decreases antigen specific TNFα, interferon-γ, and interleukin-2 production by T lymphocytes.

Pharmacodynamic effects

Dose-dependent reductions were observed with abatacept in serum levels of soluble interleukin-2 receptor, a marker of T lymphocyte activation; serum interleukin-6, a product of activated synovial macrophages and fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis; rheumatoid factor, an autoantibody produced by plasma cells; and C-reactive protein, an acute phase reactant of inflammation. In addition, serum levels of matrix metalloproteinase-3, which produces cartilage destruction and tissue remodelling, were decreased. Reductions in serum TNFα were also observed.

Clinical efficacy and safety in adult rheumatoid arthritis

The efficacy and safety of abatacept were assessed in randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trials in adult patients with active rheumatoid arthritis diagnosed according to American College of Rheumatology (ACR) criteria. Studies I, II, III, V, and VI required patients to have at least 12 tender and 10 swollen joints at randomization. Study IV did not require any specific number of tender or swollen joints.

In Studies I, II, and V the efficacy and safety of abatacept compared to placebo were assessed in patients with an inadequate response to methotrexate and who continued on their stable dose of methotrexate. In addition, Study V investigated the safety and efficacy of abatacept or infliximab relative to placebo. In Study III the efficacy and safety of abatacept were assessed in patients with an inadequate response to a TNF-inhibitor, with the TNF-inhibitor discontinued prior to randomization; other DMARDs were permitted. Study IV primarily assessed safety in patients with active rheumatoid arthritis requiring additional intervention in spite of current therapy with non-biological and/or biological DMARDs; all DMARDs used at enrollment were continued. In Study VI, the efficacy and safety of abatacept were assessed in methotrexate-naive, Rheumatoid Factor (RF) and/or anti-Cyclic Citrullinated Peptide 2 (Anti-CCP2)-positive patients with early, erosive rheumatoid arthritis ($\leq$ 2 years disease duration) who were randomized to receive abatacept plus methotrexate or methotrexate plus placebo. Study SC-II investigated the relative efficacy and safety of abatacept and adalimumab, both given subcutaneously without an intravenous loading dose and with background MTX, in patients with moderate to severely active RA and an inadequate response to previous MTX therapy. In study SC-III, abatacept SC was evaluated in combination with methotrexate (MTX), or as abatacept monotherapy, and compared to MTX monotherapy in induction of remission following 12 months of treatment, and the possible maintenance of drug-free remission after complete drug withdrawal, in adult MTX-naive patients with highly active early, rheumatoid arthritis (mean DAS28-CRP of 5.4; mean symptom duration less than 6.7 months) with poor prognostic factors for rapidly progressive disease (e.g., anti-citrullinated protein antibodies [ACPA+], as measured by anti-CCP2 assay, and/or RF+, baseline joint erosions).

Study I patients were randomized to receive abatacept 2 or 10 mg/kg or placebo for 12 months. Study II, III, IV, and VI patients were randomized to receive a fixed dose approximating 10 mg/kg of abatacept or placebo for 12 (Studies II, IV, and VI) or 6 months (Study III). The dose of abatacept was 500 mg for patients weighing less than 60 kg, 750 mg for patients weighing 60 to 100 kg, and 1,000 mg for patients weighing greater than 100 kg. Study V patients were randomized to receive this same fixed dose of abatacept or 3 mg/kg infliximab or placebo for 6 months. Study V continued for an additional 6 months with the abatacept and infliximab groups only.

Studies I, II, III, IV, V, VI, SC-II, and SC-III evaluated 339, 638, 389, 1441, 431, 509, 646, and 351 adult patients, respectively.

Clinical response

ACR response
The percent of abatacept-treated patients achieving ACR 20, 50, and 70 responses in Study II (patients with inadequate response to methotrexate), Study III (patients with inadequate response to TNF-inhibitor), and Study VI (methotrexate-naive patients) are shown in Table 3.

In abatacept-treated patients in Studies II and III, statistically significant improvement in the ACR 20 response versus placebo was observed after administration of the first dose (day 15), and this improvement remained significant for the duration of the studies. In Study VI, statistically significant improvement in the ACR 20 response in abatacept plus methotrexate-treated patients versus methotrexate plus placebo-treated patients was observed at 29 days, and was maintained through the duration of the study. In Study II, 43% of the patients who had not achieved an ACR 20 response at 6 months developed an ACR 20 response at 12 months.

Table 3: Clinical Responses in Controlled Trials

	Percent of Patients					
	MTX-Naive		Inadequate Response to MTX		Inadequate Response to TNF Inhibitor	
	Study VI		Study II		Study III	
Response Rate	Abatacept[a] +MTX n = 256	Placebo +MTX n = 253	Abatacept[a] +MTX n = 424	Placebo +MTX n = 214	Abatacept[a] +DMARDs[b] n = 256	Placebo +DMARDs[b] n = 133
ACR 20						
Day 15	24%	18%	23%*	14%	18%**	5%
Month 3	64%††	53%	62%***	37%	46%***	18%
Month 6	75%†	62%	68%***	40%	50%***	20%
Month 12	76%‡	62%	73%***	40%	NA[d]	NA[d]
ACR 50						
Month 3	40%‡	23%	32%***	8%	18%**	6%
Month 6	53%‡	38%	40%***	17%	20%***	4%
Month 12	57%‡	42%	48%***	18%	NA[d]	NA[d]
ACR 70						
Month 3	19%†	10%	13%***	3%	6%††	1%
Month 6	32%†	20%	20%***	7%	10%**	2%
Month 12	43%‡	27%	29%***	6%	NA[d]	NA[d]
Major Clinical Response[c]	27%‡	12%	14%***	2%	NA[d]	NA[d]
DAS28-CRP Remission[e]						
Month 6	28%‡	15%	NA	NA	NA	NA
Month 12	41%‡	23%	NA	NA	NA	NA

* $p < 0.05$, abatacept vs. placebo.
** $p < 0.01$, abatacept vs. placebo.
*** $p < 0.001$, abatacept vs. placebo.
† $p < 0.01$, abatacept plus MTX vs. MTX plus placebo
‡ $p < 0.001$, abatacept plus MTX vs. MTX plus placebo
†† $p < 0.05$, abatacept plus MTX vs. MTX plus placebo
[a] Fixed dose approximating 10 mg/kg (see section 4.2).
[b] Concurrent DMARDs included one or more of the following: methotrexate, chloroquine/hydroxychloroquine, sulfasalazine, leflunomide, azathioprine, gold, and anakinra.
[c] Major clinical response is defined as achieving an ACR 70 response for a continuous 6-month period.
[d] After 6 months, patients were given the opportunity to enter an open-label study.
[e] DAS28-CRP Remission is defined as a DAS28-CRP score < 2.6

In the open-label extension of Studies I, II, III, and VI durable and sustained ACR 20, 50, and 70 responses have been observed through 7 years, 5 years, 5 years, and 2 years, respectively, of abatacept treatment. In study I, ACR responses were assessed at 7 years in 43 patients with 72% ACR 20 responses, 58% ACR 50 responses, and 44% ACR 70 responses. In study II, ACR responses were assessed at 5 years in 270 patients with 84% ACR 20 responses, 61% ACR 50 responses, and 40% ACR 70 responses. In study III, ACR responses were assessed at 5 years in 91 patients with 74% ACR 20 responses, 51% ACR 50 responses, and 23% ACR 70 responses. In study VI, ACR responses were assessed at 2 years in 232 patients with 85% ACR 20 responses, 74% ACR 50 responses, and 54% ACR 70 responses.

Greater improvements were seen with abatacept than with placebo in other measures of rheumatoid arthritis disease activity not included in the ACR response criteria, such as morning stiffness.

DAS28 response
Disease activity was also assessed using the Disease Activity Score 28. There was a significant improvement of DAS in Studies II, III, V, and VI as compared to placebo or comparator.

In study VI, which only included adults, a significantly higher proportion of patients in the abatacept plus methotrexate group (41%) achieved DAS28 (CRP)-defined remission (score < 2.6) versus the methotrexate plus placebo group (23%) at year 1. The response at year 1 in the abatacept group was maintained through year 2.

In the substudy of study VI, patients who had achieved remission at 2 years (DAS 28 ESR < 2.6) and after at least 1 year of treatment with abatacept in Study VI were eligible to enter a substudy. In the substudy 108 subjects were randomized 1:1 in double blinded fashion to receive abatacept at doses approximating 10 mg/kg (ABA 10) or 5 mg/kg (ABA 5). After 1 year of treatment, the maintenance of remission was assessed by the relapse of the disease. The time to and proportion of patients with the relapse of the disease observed between the two groups were similar.

Study V: abatacept or infliximab versus placebo
A randomized, double-blind study was conducted to assess the safety and efficacy of abatacept or infliximab versus placebo in patients with an inadequate response to methotrexate (Study V). The primary outcome was the mean change in disease activity in abatacept- treated patients compared to placebo-treated patients at 6 months with a subsequent double-blind assessment of safety and efficacy of abatacept and infliximab at 12 months. Greater improvement ($p < 0.001$) in DAS28 was observed with abatacept and with infliximab compared to placebo at six months in the placebo-controlled portion of the trial; the results between the abatacept and infliximab groups were similar. The ACR responses in Study V were consistent with the DAS28 score. Further improvement was observed at 12 months with abatacept. At 6 months, the incidence of AE of infections were 48.1% (75), 52.1% (86), and 51.8% (57) and the incidence of serious AE of infections were 1.3% (2), 4.2% (7), and 2.7% (3) for abatacept, infliximab and placebo groups, respectively. At 12 months, the incidence of AE of infections were 59.6% (93), 68.5% (113), and the incidence of serious AE of infections were 1.9% (3) and 8.5% (14) for abatacept and infliximab groups, respectively. The open label period of the study provided an assessment of the ability of abatacept to maintain efficacy for subjects originally randomized to abatacept and the efficacy response of those subjects who were switched to abatacept following treatment with infliximab. The reduction from baseline in mean DAS28 score at day 365 (-3.06) was maintained through day 729 (-3.34) in those patients who continued with abatacept. In those patients who initially received infliximab and then switched to abatacept, the reduction in the mean DAS28 score from baseline were 3.29 at day 729 and 2.48 at day 365.

Study SC-II: abatacept versus adalimumab
A randomized, single(investigator)-blinded, non-inferiority study was conducted to assess the safety and efficacy of weekly subcutaneous (SC) abatacept without an abatacept intravenous (IV) loading dose versus every-other-weekly subcutaneous adalimumab, both with background MTX, in patients with an inadequate response to methotrexate (Study SC-II). The primary endpoint showed non-inferiority (predefined margin of 12%) of ACR 20 response after 12 months of treatment, 64.8% (206/318) for the abatacept SC group and 63.4% (208/328) for the adalimumab SC group; treatment difference was 1.8% [95% confidence interval (CI): -5.6, 9.2], with comparable responses throughout the 24-month period. The respective values for ACR 20 at 24 months were 59.7% (190/318) for the abatacept SC group and 60.1% (197/328) for the adalimumab SC group. The respective values for ACR 50 and ACR 70 at 12 months and 24 months were consistent and similar for abatacept and adalimumab. The adjusted mean changes (standard error; SE) from baseline in DAS28-CRP were -2.35 (SE 0.08) [95% CI: -2.51, -2.19] and -2.33 (SE 0.08) [95% CI: -2.50, -2.17] in the SC abatacept group and the adalimumab group, respectively, at 24 months, with similar changes over time. At 24 months, 50.6% (127/251) [95% CI: 44.4, 56.8] of patients in abatacept and 53.3% (130/244) [95% CI: 47.0, 59.5] of patients in adalimumab groups achieved DAS 28 < 2.6. Improvement from baseline as measured by HAQ-DI at 24 months and over time was also similar between abatacept SC and adalimumab SC.

Safety and structural damage assessments were conducted at one and two years. The overall safety profile with respect to adverse events was similar between the two groups over the 24-month period. After 24 months, adverse reactions were reported in 41.5% (132/318) and 50% (164/328) of abatacept and adalimumab-treated patients. Serious adverse reactions were reported in 3.5% (11/318) and 6.1% (20/328) of the respective group. At 24 months, 20.8 % (66/318) of patients on abatacept and 25.3 % (83/328) on adalimumab had discontinued.
In SC-II, serious infections were reported in 3.8 % (12/318) of patients treated with abatacept SC weekly, none of which led to discontinuation and in 5.8 % (19/328) of patients treated with adalimumab SC every-other-week, leading to 9 discontinuations in the 24-month period.
The frequency of local injection site reactions was 3.8% (12/318) and 9.1% (30/328) at 12 months (p=0.006) and 4.1% (13/318) and 10.4% (34/328) at 24 months for abatacept SC and adalimumab SC, respectively. Over the 2 year study period, 3.8 % (12/318) and 1.5 % (5/328) patients treated with abatacept SC and adalimumab SC respectively reported autoimmune disorders mild to moderate in severity (e.g., psoriasis, Raynaud's phenomenon, erythema nodosum).

Study SC-III: Induction of remission in methotrexate-naive RA patients
A randomized and double-blinded study evaluated abatacept SC in combination with methotrexate (abatacept + MTX), abatacept SC monotherapy, or methotrexate monotherapy (MTX group) in induction of remission following 12 months of treatment, and maintenance of drug-free remission after complete drug withdrawal in MTX-naive adult patients with highly active early rheumatoid arthritis with poor prognostic factors. Complete drug withdrawal led to loss of remission (return to disease activity) in all three treatment arms (abatacept with methotrexate, abatacept or methotrexate alone) in a majority of patients (Table 4).

Table 4: Remission Rates at End of Drug Treatment and Drug Withdrawal Phases in Study SC-III

Number of Patients	Abatacept SC+ MTX n = 119	MTX n = 116	Abatacept SC n = 116
Proportion of Randomized Patients with Induction of Remission after 12 Months of Treatment			
DAS28-Remission[a]	60.9%	45.2%	42.5%
Odds Ratio (95% CI) vs. MTX	2.01 (1.18, 3.43)	N/A	0.92 (0.55, 1.57)
P value	0.010	N/A	N/A
SDAI Clinical Remission[b]	42.0%	25.0%	29.3%
Estimate of Difference (95% CI) vs. MTX	17.02 (4.30, 29.73)	N/A	4.31 (-7.98, 16.61)
Boolean Clinical Remission	37.0%	22.4%	26.7%
Estimate of Difference (95% CI) vs. MTX	14.56 (2.19, 26.94)	N/A	4.31 (-7.62, 16.24)
Proportion of Randomized Patients in Remission at 12 Months and at 18 Months (6 Months of Complete Drug Withdrawal)			
DAS28-Remission [a]	14.8%	7.8%	12.4%
Odds Ratio (95% CI) vs. MTX	2.51 (1.02, 6.18)	N/A	2.04 (0.81, 5.14)
P value	0.045	N/A	N/A

[a] DAS28-defined remission (DAS28-CRP <2.6)
[b] SDAI criterion (SDAI ≤ 3.3)

In SC-III the safety profiles of the three treatment groups (abatacept + MTX, abatacept monotherapy, MTX group) were overall similar. During the 12-month treatment period, adverse reactions were reported in 44.5% (53/119), 41.4% (48/116), and 44.0% (51/116) and serious adverse reactions were reported in 2.5% (3/119), 2.6% (3/116) and 0.9% (1/116) of patients treated in the three treatment

groups, respectively. Serious infections were reported in 0.8% (1/119), 3.4% (4/116) and 0% (0/116) patients.

Radiographic response

Structural joint damage was assessed radiographically over a two-year period in Studies II, and VI. The results were measured using the Genant-modified total Sharp score (TSS) and its components, the erosion score and joint space narrowing (JSN) score.

In Study II, the baseline median TSS was 31.7 in abatacept-treated patients and 33.4 in placebo-treated patients. Abatacept/methotrexate reduced the rate of progression of structural damage compared to placebo/methotrexate after 12 months of treatment as shown in Table 5. The rate of progression of structural damage in year 2 was significantly lower than that in year 1 for patients randomized to abatacept ($p < 0.0001$). Subjects entering the long term extension after 1 year of double blind treatment all received abatacept treatment and radiographic progression was investigated through year 5. Data were analyzed in an as-observed analysis using mean change in total score from the previous annual visit. The mean change was, 0.41 and 0.74 from year 1 to year 2 (n=290, 130), 0.37 and 0.68 from year 2 to year 3 (n=293, 130), 0.34 and 0.43 year from 3 to year 4 (n=290, 128) and the change was 0.26 and 0.29 (n=233, 114) from year 4 to year 5 for patients originally randomized to abatacept plus MTX and placebo plus MTX respectively.

Table 5: Mean Radiographic Changes Over 12 Months in Study II

Parameter	Abatacept/MTX n = 391	Placebo/MTX n = 195	P-value[a]
Total Sharp score	1.21	2.32	0.012
Erosion score	0.63	1.14	0.029
JSN score	0.58	1.18	0.009

[a] Based on non-parametric analysis.

In Study VI, the mean change in TSS at 12 months was significantly lower in patients treated with abatacept plus methotrexate compared to those treated with methotrexate plus placebo. At 12 months 61% (148/242) of the patients treated with abatacept plus methotrexate and 53% (128/242) of the patients treated with methotrexate plus placebo had no progression ($TSS \leq 0$). The progression of structural damage was lower in patients receiving continuous abatacept plus methotrexate treatment (for 24 months) compared to patients who initially received methotrexate plus placebo (for 12 months) and were switched to abatacept plus methotrexate for the next 12 months. Among the patients who entered the open-label 12 month period, 59% (125/213) of patients receiving continuous abatacept plus methotrexate treatment and 48% (92/192) of patients who initially received methotrexate and switched to combination with abatacept had no progression.

In Study SC-III, structural joint damage was assessed by MRI. The abatacept + MTX group had less progression in structural damage compared with MTX group as reflected by mean treatment difference of the abatacept + MTX group versus MTX group (Table 6).

Table 6: Structural and Inflammatory MRI Assessment in Study SC-III

Mean Treatment Difference between Abatacept SC+MTX vs. MTX at 12 Months (95% CI)*	
MRI Erosion Score	-1.22 (-2.20, -0.25)
MRI Osteitis/Bone Oedema Score	-1.43 (-2.68, -0.18)
MRI Synovitis Score	-1.60, (-2.42, -0.78)

* n = 119 for Abatacept SC + MTX; n = 116 for MTX

Physical function response

Improvement in physical function was measured by the Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) in Studies II, III, IV, V, and VI and the modified HAQ-DI in Study I. The results from Studies II, III, and VI are shown in Table 7.

Table 7: Improvement in Physical Function in Controlled Trials

	Methotrexate-Naive		**Inadequate Response to Methotrexate**		**Inadequate Response to TNF Inhibitor**	
	Study VI		**Study II**		**Study III**	
HAQ[c] Disability Index	Abatacept[a] +MTX	Placebo +MTX	Abatacept[a] +MTX	Placebo +MTX	Abatacept[a] +DMARDs[b]	Placebo +DMARDs[b]
Baseline (Mean)	1.7 (n=254)	1.7 (n=251)	1.69 (n=422)	1.69 (n=212)	1.83 (n=249)	1.82 (n=130)
Mean Improvement from Baseline						
Month 6	0.85 (n=250)	0.68 (n=249)	0.59*** (n=420)	0.40 (n=211)	0.45*** (n=249)	0.11 (n=130)
Month 12	0.96 (n=254)	0.76 (n=251)	0.66*** (n=422)	0.37 (n=212)	NA[e]	NA[e]
Proportion of patients with a clinically meaningful improvement[d]						
Month 6	72%†	63%	61%***	45%	47%***	23%
Month 12	72%†	62%	64%***	39%	NA[e]	NA[e]

*** $p < 0.001$, abatacept vs. placebo.

† $p < 0.05$, abatacept plus MTX vs MTX plus placebo

[a] Fixed dose approximating 10 mg/kg (see section 4.2).

[b] Concurrent DMARDs included one or more of the following: methotrexate, chloroquine/hydroxychloroquine, sulfasalazine, leflunomide, azathioprine, gold, and anakinra.

[c] Health Assessment Questionnaire; 0 = best, 3 = worst; 20 questions; 8 categories: dressing and grooming, arising, eating, walking, hygiene, reach, grip, and activities.

[d] Reduction in HAQ-DI of ≥ 0.3 units from baseline.

[e] After 6 months, patients were given the opportunity to enter into an open-label study.

In Study II, among patients with clinically meaningful improvement at month 12, 88% retained the response at month 18, and 85% retained the response at month 24. During the open-label periods of Studies I, II, III, and VI the improvement in physical function has been maintained through 7 years, 5 years, 5 years, and 2 years, respectively.

In Study SC-III, the proportion of subjects with a HAQ response as a measure of clinically meaningful improvement in physical function (reduction from baseline in HAQ-D1 score of ≥ 0.3) was greater for the abatacept+ MTX group vs. the MTX group at Month 12 (65.5% vs 44.0%, respectively; treatment difference vs. MTX group of 21.6% [95% CI: 8.3, 34.9]).

Health-related outcomes and quality of life

Health-related quality of life was assessed by the SF-36 questionnaire at 6 months in Studies I, II, and III and at 12 months in Studies I and II. In these studies, clinically and statistically significant improvement was observed in the abatacept group as compared with the placebo group in all 8 domains of the SF-36 (4 physical domains: physical function, role physical, bodily pain, general health; and 4 mental domains: vitality, social function, role emotional, mental health), as well as the Physical Component Summary (PCS) and the Mental Component Summary (MCS). In Study VI, improvement was observed at 12 months in abatacept plus methotrexate group as compared with the methotrexate plus placebo group in both PCS and MCS, and was maintained through 2 years.

Study VII: Safety of abatacept in patients with or without washout of previous TNF-inhibitor therapy
A study of open-label abatacept on a background of nonbiologic DMARDs was conducted in patients with active RA who had an inadequate response to previous (washout for at least 2 months; n=449) or current (no washout period; n=597) TNF-inhibitor therapy (Study VII). The primary outcome, incidence of AEs, SAEs, and discontinuations due to AEs during 6 months of treatment, was similar between those who were previous and current TNF-inhibitor users at enrollment, as was the frequency of serious infections.

Clinical efficacy and safety in adult psoriatic arthritis
The efficacy and safety of abatacept were assessed in two randomized, double-blind, placebo-controlled trials (Studies PsA-I and PsA-II) in adult patients, age 18 years and older. Patients had active PsA (≥ 3 swollen joints and ≥ 3 tender joints) despite prior treatment with DMARD therapy and had one qualifying psoriatic skin lesion of at least 2 cm in diameter.

In study PsA-I, 170 patients received placebo or abatacept intravenously (IV) on Day 1, 15, 29, and then every 28 days thereafter in a double blind manner for 24 weeks, followed by open-label abatacept 10 mg/kg IV every 28 days. Patients were randomized to receive placebo or abatacept 3 mg/kg, 10 mg/kg, or two doses of 30 mg/kg followed by 10 mg/kg, without escape for 24 weeks, followed by open label abatacept 10 mg/kg monthly IV every month. Patients were allowed to receive stable doses of concomitant methotrexate, low dose corticosteroids (equivalent to ≤ 10 mg of prednisone) and/or NSAIDs during the trial.

In study PsA-II, 424 patients were randomized 1:1 to receive in a double-blind manner weekly doses of subcutaneous (SC) placebo or abatacept 125 mg without a loading dose for 24 weeks, followed by open-label abatacept 125 mg SC weekly. Patients were allowed to receive stable doses of concomitant methotrexate, sulfasalazine, leflunomide, hydroxychloroquine, low dose corticosteroids (equivalent to ≤ 10 mg of prednisone) and/or NSAIDs during the trial. Patients who had not achieved at least a 20% improvement from baseline in their swollen and tender joint counts by Week 16 escaped to open-label abatacept 125 mg SC weekly.

The primary endpoint for both PsA-I and PsA-II was the proportion of patients achieving ACR 20 response at Week 24 (Day 169).

Clinical Response
Signs and symptoms
The percent of patients achieving ACR 20, 50, or 70 responses at the recommended abatacept dose in Studies PsA-I (10 mg/kg IV) and PsA-II (125 mg SC) are presented in Table 8 below.

Table 8: Proportion of Patients With ACR Responses at Week 24 in Studies PsA-I and PsA-II

	PsA-I[a]			**PsA-II[b,c]**		
	Abatacept 10 mg/kg IV N=40	**Placebo N=42**	**Estimate of difference (95% CI)**	**Abatacept 125 mg SC N=213**	**Placebo N=211**	**Estimate of difference (95% CI)**
ACR 20	47.5%*	19.0%	28.7 (9.4, 48.0)	39.4%*	22.3%	17.2 (8.7, 25.6)
ACR 50	25.0%	2.4%	22.7 (8.6, 36.9)	19.2%	12.3%	6.9 (0.1, 13.7)
ACR 70	12.5%	0%	12.5 (2.3, 22.7)	10.3%	6.6%	3.7 (-1.5, 8.9)

* $p < 0.05$ vs placebo, p values not assessed for ACR 50 and ACR 70.

[a] 37% of patients were previously treated with TNF inhibitor.

[b] 61% of patients were previously treated with TNF inhibitor.

[c] Patients who had less than 20% improvement in tender or swollen joint counts at Week 16 met escape criteria and were considered non-responders.

A significantly higher proportion of patients achieved an ACR 20 response after treatment with abatacept 10 mg/kg IV in PsA-I or 125 mg SC in PsA-II compared to placebo at Week 24 in the overall study populations. Higher ACR 20 responses were observed with abatacept vs placebo regardless of prior TNF-inhibitor treatment in both studies. In the smaller study PsA-I, the ACR 20 responses with abatacept 10 mg/kg IV vs placebo in patients who were TNF inhibitor-naive were 55.6% vs 20.0%, respectively, and in patients who were TNF inhibitor-experienced were 30.8% vs 16.7%, respectively. In study PsA-II, the ACR 20 responses with abatacept 125 mg SC vs placebo in patients who were TNF inhibitor-naive were 44.0% vs 22.2%, respectively (21.9 [8.3, 35.6], estimate of difference [95% CI]), and in patients who were TNF inhibitor-experienced were 36.4% vs 22.3%, respectively (14.0 [3.3, 24.8], estimate of difference [95% CI]).

Higher ACR 20 responses in study PsA-II were seen with abatacept 125 mg SC vs. placebo irrespective of concomitant nonbiological DMARD treatment. The ACR 20 responses with abatacept 125 mg SC vs placebo in patients who did not use nonbiological DMARDs were 27.3% vs 12.1%, respectively, (15.15 [1.83, 28.47], estimate of difference [95% CI]), and in patients who had used non-biological DMARDs were 44.9% vs 26.9%, respectively, (18.00 [7.20, 28.81], estimate of difference [95% CI]). Clinical responses were maintained or continued to improve up to one year in studies PsA-I and PsA-II.

Structural response

In study PsA-II, the proportion of radiographic non-progressors (≤ 0 change from baseline) in total PsA-modified SHS on x-rays at Week 24 was greater with abatacept 125 mg SC (42.7%) than placebo (32.7%) (10.0 [1.0, 19.1] estimate of difference [95% CI]).

Physical Function Response

In study PsA-I, the proportion of patients with ≥ 0.30 decrease from baseline in HAQ-DI score was 45.0% with IV abatacept vs 19.0% with placebo (26.1 [6.8, 45.5], estimate of difference [95% CI]) at Week 24. In study PsA-II, the proportion of patients with at least ≥ 0.35 decrease from baseline in HAQ-DI was 31.0% with abatacept vs. 23.7% with placebo (7.2 [-1.1, 15.6], estimate of difference [95% CI]). Improvement in HAQ-DI scores was maintained or improved for up to 1 year with continuing abatacept treatment in both PsA-I and PsA-II studies.

No significant changes in PASI scores with abatacept treatment were seen over the 24-week double-blind period. Patients entering the two PsA studies had mild to moderate psoriasis with median PASI scores of 8.6 in PsA-I and 4.5 in PsA-II. In study PsA-I, the proportions of patients achieving PASI 50 response was 28.6% with abatacept vs. 14.3% with placebo (14.3 [-15.3, 43.9], estimate of difference [95% CI]), and the proportion of patients who achieved PASI 75 response was 14.3% with abatacept vs. 4.8% with placebo (9.5 [-13.0, 32.0], estimate of difference [95% CI]). In study PsA-II, the proportion of patients who achieved PASI 50 response was 26.7% with abatacept vs. 19.6% with placebo (7.3 [-2.2, 16.7], estimate of difference [95% CI]), and the proportion of patients who achieved PASI 75 response was 16.4% with abatacept vs. 10.1% with placebo (6.4 [-1.3, 14.1], estimate of difference [95% CI]).

Paediatric population in polyarticular juvenile idiopathic arthritis

Children and adolescents with moderate to severe active JIA, ages 6 to 17 years with an inadequate response or intolerance to at least one DMARD, which may have included biologic agents, were enrolled. The safety and efficacy of abatacept were assessed in a three-part study. Period A was a 4-month open-label lead-in designed to induce an ACR Pedi 30 response. Patients achieving at least a ACR Pedi 30 response at the end of Period A were randomized into a double-blind, withdrawal phase (Period B), and received either abatacept or placebo for 6 months or until JIA disease flare as defined in the study. Unless they had discontinued due to safety reasons, all patients who completed, or had a flare during Period B or were non-responders in Period A were offered entry into Period C, the open-label extension, which assessed long-term safety and efficacy.

In Period A all patients received 10 mg/kg of abatacept on days 1, 15, 29, 57 and 85 and were assessed on day 113. During period A, 74% were taking methotrexate (mean dose at study entry,

13.2 mg/m^2/week) thus, 26% of patients received abatacept monotherapy in Period A. Of the 190 patients entering the study, 57 (30%) had previously been treated with TNF-inhibitor therapy.

ACR Pedi 30 responders at the end of Period A were randomized into Period B, the double-blind, withdrawal phase, to receive either abatacept or placebo for 6 months or until JIA flare.
Flare was defined as:

- ≥ 30% worsening in at least 3 of the 6 polyarticular JIA core set variables
- ≥ 30% improvement in not more than 1 of the 6 polyarticular JIA core set variables
- ≥ 2 cm (possible up to 10 cm) of worsening must have been present if the Physician or Parent Global Assessment was used to define flare
- worsening in ≥ 2 joints must have been present if the number of active joints or joints with limited range of motion was used to define flare

The patients entered in the trial were a mean of 12.4 years of age with mean disease duration of 4.4 years. They had active disease, with baseline mean active joint count of 16 and a mean number of joints with loss of motion of 16; and elevated C-reactive protein (CRP) levels (mean, 3.2 mg/dl) and ESRs (mean, 32 mm/h). Their JIA subtypes at disease onset were: Oligoarticular (16%), Polyarticular (64%; 20% of the total were rheumatoid factor positive), and Systemic (20%).

Of the 190 patients enrolled, 170 completed Period A, 65% (123/190) achieved an ACR Pedi 30 response, and 122 were randomized to Period B. Responses were similar in all subtypes of JIA studied and for patients with or without methotrexate use. Of the 133 (70%) patients with no prior TNF-inhibitor therapy, 101 (76%) achieved at least an ACR Pedi 30 response; of the 57 patients who had received prior TNF-inhibitor therapy, 22 (39%) achieved at least an ACR Pedi 30 response.

During Period B, the time to disease flare for the patients randomized to placebo was significantly shorter than for those randomized to abatacept (primary endpoint, p=0.0002; log-rank test). Significantly more placebo recipients flared during Period B (33/62; 53%) than those maintained on abatacept (12/60; 20%; chi-square p<0.001). The risk of disease flare for patients continuing on abatacept was less than one third that for placebo-treated patients (hazard ratio estimate=0.31; 95% CI 0.16, 0.59).

Most randomized Period B patients entered Period C (58/60 Period B abatacept recipients; 59/62 Period B placebo recipients), as did 36 of the 47 Period A non-responders (n=153 total patients).

Response rates at the end of Period A, at the end of Period B and after 5 years exposure in Period C are summarized in Table 9:

Table 9: Proportion (%) of Polyarticular JIA Patients with ACR Responses or Inactive Disease

	End of Period A (Day 113)	End of Period B[a] (Day 169)		Period C[b] (Day 1765)		
	Abatacept	Abatacept	Placebo	Abatacept group in Period B	Placebo group in Period B	Non-responder in Period A
	n= 190	n= 58	n= 59	n= 33	n= 30	n= 13
ACR30	65	85	68	97	87	69
ACR50	50	79	53	94	80	69
ACR70	28	55	31	79	63	54
ACR90	13	41	15	67	40	39
Inactive disease	Not assessed	31	10	52	33	31

[a] Day 169 Last Observation Carried Forward (LOCF) for patients treated in Period C
[b] As observed

Participants in Period C at day 1765 included 33 of the 58 Period B abatacept recipients, 30 of the 59 Period B placebo recipients, and 13 of the 36 Period A non-responders. The median duration of abatacept treatment in Period C was 1815 days (range 57–2,415 days; nearly 61 months). One hundred and two (67%) of the subjects had received at least 1,080 days (~ 36 months) of abatacept therapy in Period C. All patients had at least 4 months of prior, open-label abatacept treatment in Period A.

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with ORENCIA in all subsets of the paediatric population from birth to less than 18 years of age with Rheumatoid arthritis (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Adult rheumatoid arthritis
After multiple intravenous infusions (days 1, 15, 30, and every 4 weeks thereafter), the pharmacokinetics of abatacept in rheumatoid arthritis patients showed dose-proportional increases of C_{max} and AUC over the dose range of 2 mg/kg to 10 mg/kg. At 10 mg/kg, the mean terminal half-life was 13.1 days, ranging from 8 to 25 days. The mean distribution volume (Vss) was 0.07 L/kg and ranged from 0.02 to 0.13 L/kg. The systemic clearance was approximately 0.22 mL/h/kg. Mean steady-state trough concentrations were approximately 25 µg/mL, and mean C_{max} concentrations were approximately 290 µg/mL. No systemic accumulation of abatacept occurred upon continued repeated treatment with 10 mg/kg at monthly intervals in rheumatoid arthritis patients.

Population pharmacokinetic analyses revealed that there was a trend toward higher clearance of abatacept with increasing body weight. Age and gender (when corrected for body weight) did not affect clearance. Methotrexate, NSAIDs, corticosteroids, and TNF-inhibitors were not found to influence abatacept clearance. No studies were conducted to examine the effects of either renal or hepatic impairment on the pharmacokinetics of abatacept.

Adult psoriatic arthritis
In PsA-I, patients were randomized to receive IV placebo or abatacept 3 mg/kg (3/3 mg/kg), 10 mg/kg (10/10 mg/kg), or two doses of 30 mg/kg followed by 10 mg/kg (30/10 mg/kg), on Day 1, 15, 29, and then every 28 days thereafter. In this study, the steady-state concentrations of abatacept were dose-related. The geometric mean (CV%) Cmin at Day 169 were 7.8 mcg/mL (56.3%) for the 3/3 mg/kg, 24.3 mcg/mL (40.8%) for 10/10 mg/kg, and 26.6 mcg/mL (39.0%) for the 30/10 mg/kg regimens.
In study PsA-II following weekly SC administration of abatacept at 125 mg, steady-state of abatacept was reached at Day 57 with the geometric mean (CV%) Cmin ranging from 22.3 (54.2%) to 25.6 (47.7%) mcg/mL on Days 57 to 169, respectively.
Consistent with the results observed earlier in RA patients, population pharmacokinetic analyses for abatacept in PsA patients revealed that there was a trend toward higher clearance (L/h) of abatacept with increasing body weight.

Paediatric population
Population pharmacokinetic analysis of abatacept serum concentration data from patients with JIA 6 to 17 years of age following administration of abatacept 10 mg/kg revealed that the estimated clearance of abatacept, when normalized for baseline body weight, was higher in JIA patients (0.4 mL/h/kg for a child weighing 40 kg) versus adult rheumatoid arthritis patients. Typical estimates for distribution volume and elimination half-life were 0.12 L/kg and 11.4 days, respectively, for a child weighing 40 kg. As a result of the higher body-weight normalized clearance and volume of distribution in JIA patients, the predicted and observed systemic exposures of abatacept were lower than that observed in adults, such that the observed mean (range) peak and trough concentrations were 204 (66 to 595) µg/mL and 10.6 (0.15 to 44.2) µg/mL, respectively, in patients weighing less than 40 kg, and 229 (58 to 700) µg/mL and 13.1 (0.34 to 44.6) µg/mL, respectively, in patients weighing 40 kg or greater.

5.3 Preclinical safety data

No mutagenicity or clastogenicity was observed with abatacept in a battery of *in vitro* studies. In a mouse carcinogenicity study, increases in the incidence of malignant lymphomas and mammary gland

tumours (in females) occurred. The increased incidence of lymphomas and mammary tumours observed in mice treated with abatacept may have been associated with decreased control of murine leukaemia virus and mouse mammary tumour virus, respectively, in the presence of long-term immunomodulation. In a one-year toxicity study in cynomolgus monkeys, abatacept was not associated with any significant toxicity. Reversible pharmacological effects consisted of minimal transient decreases in serum IgG and minimal to severe lymphoid depletion of germinal centres in the spleen and/or lymph nodes. No evidence of lymphomas or preneoplastic morphological changes was observed, despite the presence of a virus, lymphocryptovirus, which is known to cause such lesions in immunosuppressed monkeys within the time frame of this study. The relevance of these findings to the clinical use of abatacept is unknown.

In rats, abatacept had no undesirable effects on male or female fertility. Embryo-foetal development studies were conducted with abatacept in mice, rats, and rabbits at doses up to 20 to 30 times a human 10 mg/kg dose and no undesirable effects were observed in the offspring. In rats and rabbits, abatacept exposure was up to 29-fold a human 10 mg/kg exposure based on AUC. Abatacept was shown to cross the placenta in rats and rabbits. In a pre- and postnatal development study with abatacept in rats, no undesirable effects were observed in pups of dams given abatacept at doses up to 45 mg/kg, representing 3-fold a human 10 mg/kg exposure based on AUC. At a dose of 200 mg/kg, representing 11-fold a human exposure at 10 mg/kg based on AUC, limited changes in immune function (a 9-fold increase in the mean T-cell-dependent antibody response in female pups and inflammation of the thyroid of 1 female pup out of 10 male and 10 female pups evaluated at this dose) were observed.

Non-clinical studies relevant for use in the paediatric population
Studies in rats exposed to abatacept have shown immune system abnormalities including a low incidence of infections leading to death (juvenile rats). In addition, inflammation of the thyroid and pancreas was frequently seen in both juvenile and adult rats exposed to abatacept. Juvenile rats seemed to be more sensitive to lymphocytic inflammation of thyroid. Studies in adult mice and monkeys have not demonstrated similar findings. It is likely that the increased susceptibility to opportunistic infections observed in juvenile rats is associated with the exposure to abatacept before development of memory responses. The relevance of these results to humans greater than 6 years of age is unknown.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Maltose
Sodium dihydrogen phosphate monohydrate
Sodium chloride

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products. ORENCIA should not be infused concomitantly in the same intravenous line with other medicinal products.
ORENCIA should NOT be used with siliconised syringes (see section 6.6).

6.3 Shelf life

Unopened vial: 3 years

After reconstitution: chemical and physical in-use stability has been demonstrated for 24 hours at 2°C - 8°C. From a microbiological point of view, the reconstituted solution should be diluted immediately.

After dilution: when the reconstituted solution is diluted immediately, the chemical and physical in-use stability of the diluted infusion solution has been demonstrated for 24 hours at 2°C - 8°C. From a microbiological point of view, the product should be used immediately.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C - 8°C).
Store in the original package in order to protect from light.
For storage conditions after reconstitution and dilution of the medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

Powder in a vial (15 mL Type 1 glass) with a stopper (halobutyl-rubber) and flip off seal (aluminium) with a silicone-free syringe (polyethylene).

Pack of 1 vial and 1 silicone-free syringe, and multipacks containing 2, or 3 vials and 2, or 3 silicone-free syringes (2 or 3 packs of 1).

Not all pack-sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Reconstitution and dilution should be performed in accordance with good practices rules, particularly with respect to asepsis.

Reconstitution
1. Determine the dose and the number of ORENCIA vials needed (see section 4.2).

2. Under aseptic conditions, reconstitute each vial with 10 mL of water for injections, using the **silicone-free disposable syringe provided with each vial** (see section 6.2) and an 18-21 gauge needle.
- Remove the flip-top from the vial and wipe the top with an alcohol swab.
- Insert the syringe needle into the vial through the centre of the rubber stopper and direct the stream of water for injections to the glass wall of the vial.
- Do not use the vial if the vacuum is not present.
- Remove the syringe and needle after 10 mL of water for injections have been injected into the vial.
- To minimise foam formation in solutions of ORENCIA, the vial should be rotated with gentle swirling until the contents are completely dissolved. **Do not shake.** Avoid prolonged or vigorous agitation.
- Upon complete dissolution of the powder, the vial should be vented with a needle to dissipate any foam that may be present.
- After reconstitution the solution should be clear and colourless to pale yellow. Do not use if opaque particles, discolouration, or other foreign particles are present.

Dilution
3. Immediately after reconstitution, the concentrate must be further diluted to 100 mL with sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection.
- From a 100 mL infusion bag or bottle, withdraw a volume of sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection equal to the volume of the reconstituted vials.
- Slowly add the reconstituted ORENCIA solution from each vial to the infusion bag or bottle using the same **silicone-free disposable syringe provided with each vial**.
- Gently mix. The final concentration of abatacept in the bag or bottle will depend upon the amount of active substance added, but will be no more than 10 mg/mL.
- Any unused portion in the vials must be immediately discarded in accordance with local requirements.

4. When reconstitution and dilution are performed under aseptic conditions ORENCIA infusion solution can be used immediately or within 24 hours if stored refrigerated at 2°C to 8°C. Prior to administration, the ORENCIA solution should be inspected visually for particulate matter and discolouration. Discard the solution if any particulate matter or discolouration is observed. The entire, fully diluted ORENCIA solution should be administered over a period of 30 minutes and must be administered with an infusion set and a sterile, non-pyrogenic, low-protein-binding filter (pore size of 0.2 to 1.2 μm).

- Do not store any unused portion of the infusion solution for reuse.

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBERS

EU/1/07/389/001-003

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 21 May 2007
Date of latest Renewal: 21 May 2012

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

ORENCIA 125 mg solution for injection in pre-filled syringe.

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each pre-filled syringe contains 125 mg of abatacept in one mL.

Abatacept is a fusion protein produced by recombinant DNA technology in Chinese hamster ovary cells.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection (injection) in pre-filled syringe.

The solution is clear, colorless to pale yellow with a pH of 6.8 to 7.4.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Rheumatoid arthritis
ORENCIA, in combination with methotrexate, is indicated for:

- the treatment of moderate to severe active rheumatoid arthritis (RA) in adult patients who responded inadequately to previous therapy with one or more disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) including methotrexate (MTX) or a tumour necrosis factor (TNF)-alpha inhibitor.
- the treatment of highly active and progressive disease in adult patients with rheumatoid arthritis not previously treated with methotrexate.

A reduction in the progression of joint damage and improvement of physical function have been demonstrated during combination treatment with abatacept and methotrexate.

Psoriatic Arthritis
ORENCIA, alone or in combination with methotrexate (MTX), is indicated for the treatment of active psoriatic arthritis (PsA) in adult patients when the response to previous DMARD therapy including MTX has been inadequate, and for whom additional systemic therapy for psoriatic skin lesions is not required.

4.2 Posology and method of administration

Treatment should be initiated and supervised by specialist physicians experienced in the diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis.

If a response to abatacept is not present within 6 months of treatment, the continuation of the treatment should be reconsidered (see section 5.1).

Posology

Rheumatoid arthritis
Adults
ORENCIA subcutaneous (SC) may be initiated with or without an intravenous (IV) loading dose. ORENCIA SC should be administered weekly at a dose of 125 mg by subcutaneous injection regardless of weight (see section 5.1). If a single IV infusion is given to initiate treatment (IV loading dose before SC administration), the first 125 mg abatacept SC should be administered within a day of the IV infusion, followed by the weekly 125 mg abatacept SC injections (for the posology of the intravenous loading dose, please refer to section 4.2 of ORENCIA 250 mg powder for concentrate for solution for infusion).

Patients switching from ORENCIA intravenous therapy to subcutaneous administration should administer the first subcutaneous dose instead of the next scheduled intravenous dose.

No dose adjustment is required when used in combination with other DMARDs, corticosteroids, salicylates, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), or analgesics.

Psoriatic Arthritis
Adults
ORENCIA should be administered weekly at a dose of 125 mg by subcutaneous (SC) injection without the need for an intravenous (IV) loading dose.
Patients switching from ORENCIA intravenous therapy to subcutaneous administration should administer the first subcutaneous dose instead of the next scheduled intravenous dose.

Missed dose
If a patient misses an injection of ORENCIA and is within three days of the planned date, he/she should be instructed to take the missed dose immediately and remain on the original weekly schedule. If the dose is missed by more than three days, the patient should be instructed when to take the next dose based on medical judgment (condition of the patient, status of disease activity, etc).

Elderly patients
No dose adjustment is required (see section 4.4).

Renal and hepatic impairment
ORENCIA has not been studied in these patient populations. No dose recommendations can be made.

Paediatric population
The safety and efficacy of ORENCIA subcutaneous administration in children below 18 years of age have not been established. No data are available.
The safety and efficacy of ORENCIA intravenous administration have been studied in children. The currently available data are described in the Summary of Product Characteristics of ORENCIA 250 mg powder for concentrate for solution for infusion.

Method of administration
For subcutaneous use.
ORENCIA is intended for use under the guidance of a healthcare professional. After proper training in subcutaneous injection technique, a patient may self-inject with ORENCIA if a physician/healthcare professional determines that it is appropriate.
The total content (1 mL) of the pre-filled syringe should be administered as a subcutaneous injection only. Injection sites should be rotated and injections should never be given into areas where the skin is tender, bruised, red, or hard.
Comprehensive instructions for the preparation and administration of ORENCIA in a pre-filled syringe are given in the package leaflet. For instructions on preparation, see section 6.6.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

Severe and uncontrolled infections such as sepsis and opportunistic infections (see section 4.4).

4.4 Special warnings and precautions for use

Combination with TNF-inhibitors
There is limited experience with use of abatacept in combination with TNF-inhibitors (see section 5.1). In placebo-controlled clinical trials, in comparison with patients treated with TNF-inhibitors and placebo, patients who received combination TNF-inhibitors with abatacept experienced an increase in overall infections and serious infections (see section 4.5). Abatacept is not recommended for use in combination with TNF-inhibitors.

While transitioning from TNF-inhibitor therapy to ORENCIA therapy, patients should be monitored for signs of infection (see section 5.1, Study VII).

Allergic reactions
Allergic reactions have been reported uncommonly with abatacept administration in clinical trials, where patients were not required to be pretreated to prevent allergic reactions (see section 4.8). Anaphylaxis or anaphylactoid reactions can occur after the first infusion and can be life-threatening. In postmarketing experience, a case of fatal anaphylaxis following the first infusion of ORENCIA has been reported. If any serious allergic or anaphylactic reaction occurs, intravenous or subcutaneous ORENCIA therapy should be discontinued immediately and appropriate therapy initiated, and the use of ORENCIA should be permanently discontinued (see section 4.8).

Effects on the immune system
Medicinal products which affect the immune system, including ORENCIA, may affect host defences against infections and malignancies, and affect vaccination responses.

Co-administration of ORENCIA with biologic immunosuppressive or immunomodulatory agents could potentiate the effects of abatacept on the immune system (see section 4.5).

Infections
Serious infections, including sepsis and pneumonia, have been reported with abatacept (see section 4.8). Some of these infections have been fatal. Many of the serious infections have occurred in patients on concomitant immunosuppressive therapy which in addition to their underlying disease, could further predispose them to infections. Treatment with ORENCIA should not be initiated in patients with active infections until infections are controlled. Physicians should exercise caution when considering the use of ORENCIA in patients with a history of recurrent infections or underlying conditions which may predispose them to infections. Patients who develop a new infection while undergoing treatment with ORENCIA should be monitored closely. Administration of ORENCIA should be discontinued if a patient develops a serious infection.

No increase of tuberculosis was observed in the pivotal placebo-controlled studies; however, all ORENCIA patients were screened for tuberculosis. The safety of ORENCIA in individuals with latent tuberculosis is unknown. There have been reports of tuberculosis in patients receiving ORENCIA (see section 4.8). Patients should be screened for latent tuberculosis prior to initiating ORENCIA. The available medical guidelines should also be taken into account.

Anti-rheumatic therapies have been associated with hepatitis B reactivation. Therefore, screening for viral hepatitis should be performed in accordance with published guidelines before starting therapy with ORENCIA.

Treatment with immunosuppressive therapy, such as ORENCIA, may be associated with progressive multifocal leukoencephalopathy (PML). If neurological symptoms suggestive of PML occur during

ORENCIA therapy, treatment with ORENCIA should be discontinued and appropriate diagnostic measures initiated.

Malignancies
In the placebo-controlled clinical trials, the frequencies of malignancies in abatacept- and placebo-treated patients were 1.2% and 0.9%, respectively (see section 4.8). Patients with known malignancies were not included in these clinical trials. In carcinogenicity studies in mice, an increase in lymphomas and mammary tumours were noted. The clinical significance of this observation is unknown (see section 5.3). The potential role of abatacept in the development of malignancies, including lymphoma, in humans is unknown. There have been reports of non-melanoma skin cancers in patients receiving ORENCIA (see section 4.8). Periodic skin examination is recommended for all patients, particularly those with risk factors for skin cancer.

Vaccinations
Patients treated with ORENCIA may receive concurrent vaccinations, except for live vaccines. Live vaccines should not be given concurrently with abatacept or within 3 months of its discontinuation. Medicinal products that affect the immune system, including abatacept, may blunt the effectiveness of some immunisations (see section 4.5).

Elderly patients
A total of 404 patients 65 years of age and older, including 67 patients 75 years and older, received intravenous abatacept in placebo-controlled clinical trials. A total of 270 patients 65 years of age and older, including 46 patients 75 years and older, received subcutaneous abatacept in controlled clinical trials. The frequencies of serious infection and malignancy relative to placebo among intravenous abatacept-treated patients over age 65 were higher than among those under age 65. Similarly, the frequencies of serious infection and malignancy among subcutaneous abatacept-treated patients over age 65 were higher than among those under age 65. Because there is a higher incidence of infections and malignancies in the elderly in general, caution should be used when treating the elderly (see section 4.8).

Autoimmune processes
There is a theoretical concern that treatment with abatacept might increase the risk for autoimmune processes in adults, for example deterioration of multiple sclerosis. In the placebo-controlled clinical trials, abatacept treatment did not lead to increased autoantibody formation, such as antinuclear and anti-dsDNA antibodies, relative to placebo treatment (see sections 4.8 and 5.3).

Patients on controlled sodium diet
This medicinal product contains 0.014 mmol sodium (0.322 mg) per pre-filled syringe, i.e. essentially ‘sodium- free’.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Combination with TNF-inhibitors
There is limited experience with the use of abatacept in combination with TNF-inhibitors (see section 5.1). While TNF-inhibitors did not influence abatacept clearance, in placebo-controlled clinical trials, patients receiving concomitant treatment with abatacept and TNF-inhibitors experienced more infections and serious infections than patients treated with only TNF-inhibitors. Therefore, concurrent therapy with ORENCIA and a TNF-inhibitor is not recommended.

Combination with other medicinal products
Population pharmacokinetic analyses did not detect any effect of methotrexate, NSAIDs, and corticosteroids on abatacept clearance (see section 5.2).
No major safety issues were identified with use of abatacept in combination with sulfasalazine, hydroxychloroquine, or leflunomide.

Combination with other medicinal products that affect the immune system and with vaccinations
Co-administration of ORENCIA with biologic immunosuppressive or immunomodulatory agents could potentiate the effects of abatacept on the immune system. There is insufficient evidence to assess the safety and efficacy of ORENCIA in combination with anakinra or rituximab (see section 4.4).

Vaccinations
Live vaccines should not be given concurrently with abatacept or within 3 months of its discontinuation. No data are available on the secondary transmission of infection from persons receiving live vaccines to patients receiving ORENCIA. Medicinal products that affect the immune system, including ORENCIA, may blunt the effectiveness of some immunisations (see sections 4.4 and 4.6).

Exploratory studies to assess the effect of abatacept on the antibody response to vaccination in healthy subjects as well as the antibody response to influenza and pneumococcal vaccines in rheumatoid arthritis patients suggested that abatacept may blunt the effectiveness of the immune response, but did not significantly inhibit the ability to develop a clinically significant or positive immune response.

Abatacept was evaluated in an open-label study in rheumatoid arthritis patients administered the 23-valent pneumococcal vaccine. After pneumococcal vaccination, 62 of 112 abatacept-treated patients were able to mount an adequate immune response of at least a 2-fold increase in antibody titers to pneumococcal polysaccharide vaccine.

Abatacept was also evaluated in an open-label study in rheumatoid arthritis patients administered the seasonal influenza trivalent virus vaccine. After influenza vaccination, 73 of 119 abatacept-treated patients without protective antibody levels at baseline were able to mount an adequate immune response of at least a 4-fold increase in antibody titers to trivalent influenza vaccine.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy and Women of childbearing potential
There are no adequate data from use of abatacept in pregnant women. In pre-clinical embryo-fetal development studies no undesirable effects were observed at doses up to 29-fold a human 10 mg/kg dose based on AUC. In a pre- and postnatal development study in rats, limited changes in immune function were observed at 11-fold higher than a human 10 mg/kg dose based on AUC (see section 5.3). ORENCIA should not be used in pregnant women unless clearly necessary. Women of child-bearing potential should use effective contraception during treatment with ORENCIA and up to 14 weeks after the last dose of abatacept treatment.

Abatacept may cross the placenta into the serum of infants born to women treated with abatacept during pregnancy. Consequently, these infants may be at increased risk of infection. The safety of administering live vaccines to infants exposed to abatacept *in utero* is unknown. Administration of live vaccines to infants exposed to abatacept *in utero* is not recommended for 14 weeks following the mother's last exposure to abatacept during pregnancy.

Breast-feeding
Abatacept has been shown to be present in rat milk. It is not known whether abatacept is excreted in human milk. Women should not breastfeed while treated with ORENCIA and for up to 14 weeks after the last dose of abatacept treatment.

Fertility
Formal studies of the potential effect of abatacept on human fertility have not been conducted.
In rats, abatacept had no undesirable effects on male or female fertility (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Based on its mechanism of action, abatacept is expected to have no or negligible influence on the ability to drive and use machines. However, dizziness and reduced visual acuity have been reported as common and uncommon adverse reactions respectively from patients treated with ORENCIA, therefore if a patient experiences such symptoms, driving and use of machinery should be avoided.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile in rheumatoid arthritis

Abatacept has been studied in patients with active rheumatoid arthritis in placebo-controlled clinical trials (2,653 patients with abatacept, 1,485 with placebo).

In placebo-controlled clinical trials with abatacept, adverse reactions (ARs) were reported in 49.4% of abatacept-treated patients and 45.8% of placebo-treated patients. The most frequently reported adverse reactions (≥ 5%) among abatacept-treated patients were headache, nausea, and upper respiratory tract infections (including sinusitis). The proportion of patients who discontinued treatment due to ARs was 3.0% for abatacept-treated patients and 2.0% for placebo-treated patients.

Tabulated list of adverse reactions

Listed in Table 1 are adverse reactions observed in clinical trials and post-marketing experience presented by system organ class and frequency, using the following categories: very common (≥ 1/10); common (≥ 1/100 to < 1/10); uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100); rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000); very rare (< 1/10,000). Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

Table 1: Adverse Reactions

Infections and infestations	Very Common	Upper respiratory tract infection (including tracheitis, nasopharyngitis, and sinusitis)
	Common	Lower respiratory tract infection (including bronchitis), urinary tract infection, herpes infections (including herpes simplex, oral herpes, and herpes zoster), pneumonia, influenza
	Uncommon	Tooth infection, onychomycosis, sepsis, muskuloskeletal infections, skin abscess, pyelonephritis, rhinitis, ear infection
	Rare	Tuberculosis, bacteraemia, gastrointestinal infection, pelvic inflammatory disease
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl. cysts and polyps)	Uncommon	Basal cell carcinoma, skin papilloma
	Rare	Lymphoma, lung neoplasm malignant, squamous cell carcinoma
Blood and lymphatic system disorders	Uncommon	Thrombocytopenia, leukopenia
Immune system disorders	Uncommon	Hypersensitivity
Psychiatric disorders	Uncommon	Depression, anxiety, sleep disorder (including insomnia)

Nervous system disorders	Common Uncommon	Headache, dizziness Migraine, paraesthesia
Eye disorders	Uncommon	Conjunctivitis, dry eye, visual acuity reduced
Ear and labyrinth disorders	Uncommon	Vertigo
Cardiac disorders	Uncommon	Palpitations, tachycardia, bradycardia
Vascular disorders	Common Uncommon	Hypertension, blood pressure increased Hypotension, hot flush, flushing, vasculitis, blood pressure decreased
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Common Uncommon	Cough Chronic obstructive pulmonary disease exacerbated, bronchospasm, wheezing, dyspnea, throat tightness
Gastrointestinal disorders	Common Uncommon	Abdominal pain, diarrhoea, nausea, dyspepsia, mouth ulceration, aphthous stomatitis, vomiting Gastritis
Hepatobiliary disorders	Common	Liver function test abnormal (including transaminases increased)
Skin and subcutaneous tissue disorders	Common Uncommon	Rash (including dermatitis) Increased tendency to bruise, dry skin, alopecia, pruritus, urticaria, psoriasis, acne, erythema, hyperhidrosis
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Uncommon	Arthralgia, pain in extremity
Reproductive system and breast disorders	Uncommon	Amenorrhea, menorrhagia
General disorders and administration site conditions	Common Uncommon	Fatigue, asthenia, local injection site reactions, systemic injection reactions* Influenza like illness, weight increased

*(e.g. pruritus, throat tightness, dyspnea)

Description of selected adverse reactions

Infections
In the placebo-controlled clinical trials with abatacept, infections at least possibly related to treatment were reported in 22.7% of abatacept-treated patients and 20.5% of placebo-treated patients.

Serious infections at least possibly related to treatment were reported in 1.5% of abatacept-treated patients and 1.1% of placebo-treated patients. The type of serious infections was similar between the abatacept and placebo treatment groups (see section 4.4).

The incidence rates (95% CI) for serious infections was 3.0 (2.3, 3.8) per 100 patient-years for abatacept-treated patients and 2.3 (1.5, 3.3) per 100 patient-years for placebo-treated patients in the double-blind studies.

In the cumulative period in clinical trials in 7,044 patients treated with abatacept during 20,510 patient-years, the incidence rate of serious infections was 2.4 per 100 patient-years, and the annualized incidence rate remained stable.

Malignancies
In placebo-controlled clinical trials, malignancies were reported in 1.2 % (31/2,653) of abatacept-treated patients, and in 0.9% (14/1,485) of placebo-treated patients. The incidence rates for malignancies was 1.3 (0.9, 1.9) per 100 patient-years for abatacept-treated patients and 1.1 (0.6, 1.9) per 100 patient-years for placebo-treated patients.

In the cumulative period 7,044 patients treated with abatacept during 21,011 patient-years (of which over 1,000 were treated with abatacept for over 5 years), the incidence rate of malignancy was 1.2 (1.1, 1.4) per 100 patient-years, and the annualized incidence rates remained stable.

The most frequently reported malignancy in the placebo-controlled clinical trials was non-melanoma skin cancer; 0.6 (0.3, 1.0) per 100 patient-years for abatacept-treated patients and 0.4 (0.1, 0.9) per 100 patient-years for placebo-treated patients and 0.5 (0.4, 0.6) per 100 patient-years in the cumulative period.

The most frequently reported organ cancer in the placebo-controlled clinical trials was lung cancer 0.17 (0.05, 0.43) per 100 patient-years for abatacept-treated patients, 0 for placebo-treated patients and 0.12 (0.08, 0.17) per 100 patient-years in the cumulative period. The most common hematologic malignancy was lymphoma 0.04 (0, 0.24) per 100 patient-years for abatacept-treated patients, 0 for placebo-treated patients, and 0.06 (0.03, 0.1) per 100 patient-years in the cumulative period.

Adverse reactions in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)
In Study IV, there were 37 patients with COPD treated with intravenous abatacept and 17 treated with placebo. The COPD patients treated with abatacept developed adverse reactions more frequently than those treated with placebo (51.4% vs. 47.1%, respectively). Respiratory disorders occurred more frequently in abatacept-treated patients than in placebo-treated patients (10.8% vs. 5.9%, respectively); these included COPD exacerbation, and dyspnea. A greater percentage of abatacept- than placebo-treated patients with COPD developed a serious adverse reaction (5.4% vs. 0%), including COPD exacerbation (1 of 37 patients [2.7%]) and bronchitis (1 of 37 patients [2.7%]).

Autoimmune processes
Abatacept therapy did not lead to increased formation of autoantibodies, i.e., antinuclear and anti-dsDNA antibodies, compared with placebo.

The incidence rate of autoimmune disorders in abatacept-treated patients during the double-blind period was 8.8 (7.6, 10.1) per 100 person-years of exposure and for placebo-treated patients was 9.6 (7.9, 11.5) per 100 person-years of exposure. The incidence rate in abatacept-treated patients was 3.8 per 100 person-years in the cumulative period. The most frequently reported autoimmune-related disorders other than the indication being studied during the cumulative period were psoriasis, rheumatoid nodule, and Sjogren's syndrome.

Immunogenicity in adults treated with intravenous abatacept
Antibodies directed against the abatacept molecule were assessed by ELISA assays in 3,985 rheumatoid arthritis patients treated for up to 8 years with abatacept. One hundred and eighty-seven of 3,877 (4.8%) patients developed anti-abatacept antibodies while on treatment. In patients assessed

for anti-abatacept antibodies after discontinuation of abatacept (> 42 days after last dose), 103 of 1,888 (5.5%) were seropositive.

Samples with confirmed binding activity to CTLA-4 were assessed for the presence of neutralizing antibodies. Twenty-two of 48 evaluable patients showed significant neutralizing activity. The potential clinical relevance of neutralizing antibody formation is not known.

Overall, there was no apparent correlation of antibody development to clinical response or adverse events. However, the number of patients that developed antibodies was too limited to make a definitive assessment. Because immunogenicity analyses are product-specific, comparison of antibody rates with those from other products is not appropriate.

Immunogenicity in adults treated with subcutaneous abatacept
Study SC-I compared the immunogenicity to abatacept following subcutaneous or intravenous administration as assessed by ELISA assay. During the initial double blind 6 months period (short-term period), the overall immunogenicity frequency to abatacept was 1.1% (8/725) and 2.3% (16/710) for the subcutaneous and intravenous groups, respectively. The rate is consistent with previous experience, and there was no effect of immunogenicity on pharmacokinetics, safety, or efficacy.

Immunogenicity to abatacept following long-term subcutaneous administration was assessed by a new ECL assay. Comparison of incidence rates across different assays is not appropriate, as the ECL assay was developed to be more sensitive and drug tolerant than the previous ELISA assay. The cumulative immunogenicity frequency to abatacept by the ECL assay with at least one positive sample in the short-term and long-term periods combined was 15.7% (215/1369) while on abatacept, with a mean duration of exposure of 48.8 months, and 17.3% (194/1121) after discontinuation (> 21 days up to 168 days after last dose). The exposure adjusted incidence rate (expressed per 100 person-years) remained stable over the treatment duration.

Consistent with previous experience, titers and persistence of antibody responses were generally low and did not increase upon continued dosing (6.8% subjects were seropositive on 2 consecutive visits), and there was no apparent correlation of antibody development to clinical response, adverse events, or PK.

In Study SC-III, similar immunogenicity rates were seen in patients on treatment for the abatacept+MTX, and abatacept monotherapy groups (2.9% (3/103) and 5.0% (5/101), respectively) during the double-blind 12 month period. As in Study SC-I, there was no effect of immunogenicity on safety or efficacy.

Immunogenicity and safety of abatacept upon withdrawal and restart of treatment
A study in the subcutaneous program was conducted to investigate the effect of withdrawal (three months) and restart of abatacept subcutaneous treatment on immunogenicity. Upon withdrawal of abatacept subcutaneous treatment, the increased rate of immunogenicity was consistent with that seen upon discontinuation of abatacept administered intravenously. Upon reinitiating therapy, there were no injection reactions and no other safety concerns in patients who were withdrawn from subcutaneous therapy for up to 3 months relative to those who remained on subcutaneous therapy, whether therapy was reintroduced with or without an intravenous loading dose. The safety observed in the treatment arm that reinitiated therapy without an intravenous loading dose was also consistent with that observed in the other studies.

In SC-III, increased rates of immunogenicity were observed in subjects tested during 6 months of complete drug withdrawal in the abatacept+MTX and abatacept monotherapy groups (37.7% [29/77] and 44.1% [27/59], respectively) with generally low titer antibody responses. No clinical impact of these antibody responses was detected, and no safety concerns were observed upon reinitiation of abatacept therapy.

Injection Reactions in adult patients treated with subcutaneous abatacept
Study SC-I compared the safety of abatacept including injection site reactions following subcutaneous or intravenous administration. The overall frequency of injection site reactions was 2.6% (19/736) and 2.5% (18/721) for the subcutaneous abatacept group and the subcutaneous placebo group (intravenous abatacept), respectively. All injection site reactions were described as mild to moderate (hematoma, pruritus, or erythema) and generally did not necessitate drug discontinuation. During the cumulative study period when all subjects treated with abatacept in 7 SC studies were included, the frequency of injection site reactions was 4.6% (116/2,538) with an incidence rate of 1.32 per 100 person-years. Postmarketing reports of systemic injection reactions (e.g. pruritus, throat tightness, dyspnea) have been received following the use of subcutaneous ORENCIA.

Safety information related to the pharmacological class
Abatacept is the first selective co-stimulation modulator. Information on the relative safety in a clinical trial versus infliximab is summarized in section 5.1.

Summary of the safety profile in psoriatic arthritis
Abatacept has been studied in patients with active psoriatic arthritis in two placebo-controlled clinical trials (341 patients with abatacept, 253 patients with placebo) (see Section 5.1). During the 24-week placebo-controlled period in the larger study PsA-II, the proportion of patients with adverse reactions was similar in the abatacept and placebo treatment groups (15.5% and 11.4%, respectively). There were no adverse reactions that occurred at ≥ 2% in either treatment group during the 24-week placebo-controlled period. The overall safety profile was comparable between studies PsA-I and PsA-II and consistent with the safety profile in rheumatoid arthritis (Table 1).

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

Doses up to 50 mg/kg have been administered intravenously without apparent toxic effect. In case of overdose, it is recommended that the patient be monitored for any signs or symptoms of adverse reactions and appropriate symptomatic treatment instituted.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: selective immunosuppressants, ATC code: L04AA24

Abatacept is a fusion protein that consists of the extracellular domain of human cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4) linked to a modified Fc portion of human immunoglobulin G1 (IgG1). Abatacept is produced by recombinant DNA technology in Chinese hamster ovary cells.

Mechanism of action
Abatacept selectively modulates a key costimulatory signal required for full activation of T lymphocytes expressing CD28. Full activation of T lymphocytes requires two signals provided by antigen presenting cells: recognition of a specific antigen by a T cell receptor (signal 1) and a second, costimulatory signal. A major costimulatory pathway involves the binding of CD80 and CD86 molecules on the surface of antigen presenting cells to the CD28 receptor on T lymphocytes (signal 2). Abatacept selectively inhibits this costimulatory pathway by specifically binding to CD80 and CD86. Studies indicate that naive T lymphocyte responses are more affected by abatacept than memory T lymphocyte responses.

Studies *in vitro* and in animal models demonstrate that abatacept modulates T lymphocyte-dependent antibody responses and inflammation. *In vitro*, abatacept attenuates human T lymphocyte activation as measured by decreased proliferation and cytokine production. Abatacept decreases antigen specific TNFα, interferon-γ, and interleukin-2 production by T lymphocytes.

Pharmacodynamic effects

Dose-dependent reductions were observed with abatacept in serum levels of soluble interleukin-2 receptor, a marker of T lymphocyte activation; serum interleukin-6, a product of activated synovial macrophages and fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis; rheumatoid factor, an autoantibody produced by plasma cells; and C-reactive protein, an acute phase reactant of inflammation. In addition, serum levels of matrix metalloproteinase-3, which produces cartilage destruction and tissue remodelling, were decreased. Reductions in serum TNFα were also observed.

Clinical efficacy and safety in adult rheumatoid arthritis

The efficacy and safety of intravenous abatacept were assessed in randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trials in adult patients with active rheumatoid arthritis diagnosed according to American College of Rheumatology (ACR) criteria. Studies I, II, III, V, and VI required patients to have at least 12 tender and 10 swollen joints at randomization. Study IV did not require any specific number of tender or swollen joints. Study SC-I was a randomized, double-blind, double-dummy non-inferiority study administered to patients stratified by body weight (< 60 kg, 60 to 100 kg, > 100 kg) that compared the efficacy and safety of abatacept administered subcutaneously and intravenously in subjects with rheumatoid arthritis (RA), receiving background methotrexate (MTX), and experiencing an inadequate response to MTX (MTX-IR).

In Studies I, II, and V the efficacy and safety of abatacept compared to placebo were assessed in patients with an inadequate response to methotrexate and who continued on their stable dose of methotrexate. In addition, Study V investigated the safety and efficacy of abatacept or infliximab relative to placebo. In Study III the efficacy and safety of abatacept were assessed in patients with an inadequate response to a TNF-inhibitor, with the TNF-inhibitor discontinued prior to randomization; other DMARDs were permitted. Study IV primarily assessed safety in patients with active rheumatoid arthritis requiring additional intervention in spite of current therapy with non-biological and/or biological DMARDs; all DMARDs used at enrollment were continued. In Study VI, the efficacy and safety of abatacept were assessed in methotrexate-naive, Rheumatoid Factor (RF) and/or anti-Cyclic Citrullinated Peptide 2 (Anti-CCP2)-positive patients with early, erosive rheumatoid arthritis (≤ 2 years disease duration) who were randomized to receive abatacept plus methotrexate or methotrexate plus placebo. In Study SC-I, the goal was to demonstrate non-inferiority of the efficacy and comparability of the safety of abatacept subcutaneous relative to intravenous administration in subjects with moderate to severely active RA and experiencing inadequate response to MTX. Study SC-II investigated the relative efficacy and safety of abatacept and adalimumab, both given subcutaneously without an intravenous loading dose and with background MTX, in patients with moderate to severely active RA and an inadequate response to previous MTX therapy. In study SC-III, abatacept SC was evaluated in combination with methotrexate, or as abatacept monotherapy, and compared to MTX monotherapy in induction of remission following 12 months of treatment, and the possible maintenance of drug-free remission after complete drug withdrawal, in adult MTX-naive patients with highly active early rheumatoid arthritis (mean DAS28-CRP of 5.4; mean symptom duration less than 6.7 months) with poor prognostic factors for rapidly progressive disease (e.g. anti-citrullinated protein antibodies [ACPA+], as measured by anti-CCP2 assay, and/or RF+, baseline joint erosions).

Study I patients were randomized to receive abatacept 2 or 10 mg/kg or placebo for 12 months. Study II, III, IV, and VI patients were randomized to receive a fixed dose approximating 10 mg/kg of abatacept or placebo for 12 (Studies II, IV, and VI) or 6 months (Study III). The dose of abatacept was 500 mg for patients weighing less than 60 kg, 750 mg for patients weighing 60 to 100 kg, and 1,000 mg for patients weighing greater than 100 kg. In Study SC-I, abatacept was given subcutaneously to patients after a single loading dose of intravenous abatacept and then every week thereafter. Subjects continued taking their current dose of MTX from the day of randomization. Study

V patients were randomized to receive this same fixed dose of abatacept or 3 mg/kg infliximab or placebo for 6 months. Study V continued for an additional 6 months with the abatacept and infliximab groups only.

Studies I, II, III, IV, V, VI, SC-I, SC-II, and SC-III evaluated 339, 638, 389, 1441, 431, 509 1371, 646, and 351 adult patients, respectively.

Clinical response

ACR response
The percent of abatacept-treated patients achieving ACR 20, 50, and 70 responses in Study II (patients with inadequate response to methotrexate), Study III (patients with inadequate response to TNF-inhibitor), Study VI (methotrexate-naive patients), and Study SC-I (subcutaneous abatacept) are shown in Table 2.

In abatacept-treated patients in Studies II and III, statistically significant improvement in the ACR 20 response versus placebo was observed after administration of the first dose (day 15), and this improvement remained significant for the duration of the studies. In Study VI, statistically significant improvement in the ACR 20 response in abatacept plus methotrexate-treated patients versus methotrexate plus placebo-treated patients was observed at 29 days, and was maintained through the duration of the study. In Study II, 43% of the patients who had not achieved an ACR 20 response at 6 months developed an ACR 20 response at 12 months.

In Study SC-I, abatacept administered subcutaneously (SC) was non-inferior relative to intravenous (IV) infusions of abatacept with respect to ACR 20 responses up to 6 months of treatment. Patients treated with abatacept subcutaneously also achieved similar ACR 50 and 70 responses as those patients receiving abatacept intravenously at 6 months.
No difference in clinical response between subcutaneous and intravenous abatacept was seen across the 3 weight groups. In SC-1, the ACR 20 response rates at Day 169 for subcutaneous and intravenous abatacept were respectively 78.3% (472/603 SC) and 76.0% (456/600 IV) in patients < 65 years, versus 61.1% (55/90 SC) and 74.4% (58/78 IV) for patients ≥ 65 years.

Table 2: Clinical Responses in Controlled Trials

	Percent of Patients							
	Intravenous administration						Subcutaneous administration	
	MTX-Naive		Inadequate Response to MTX		Inadequate Response to TNF Inhibitor		Inadequate Response to MTX	
	Study VI		Study II		Study III		Study SC-I	
Response Rate	Abatacept[a] +MTX n = 256	Placebo +MTX n = 253	Abatacept[a] +MTX n = 424	Placebo +MTX n = 214	Abatacept[a] +DMARDs[b] n = 256	Placebo +DMARDs[b] n = 133	Abatacept[f] SC +MTX n=693	Abatacept[f] IV +MTX n=678
ACR 20								
Day 15	24%	18%	23%*	14%	18%**	5%	25%	25%
Month 3	64%[††]	53%	62%***	37%	46%***	18%	68%	69%
Month 6	75%[†]	62%	68%***	40%	50%***	20%	76%[§]	76%
Month 12	76%[‡]	62%	73%***	40%	NA[d]	NA[d]	NA	NA
ACR 50								
Month 3	40%[‡]	23%	32%***	8%	18%**	6%	33%	39%
Month 6	53%[‡]	38%	40%***	17%	20%***	4%	52%	50%
Month 12	57%[‡]	42%	48%***	18%	NA[d]	NA[d]	NA	NA
ACR 70								
Month 3	19%[†]	10%	13%***	3%	6%[††]	1%	13%	16%
Month 6	32%[†]	20%	20%***	7%	10%**	2%	26%	25%
Month 12	43%[‡]	27%	29%***	6%	NA[d]	NA[d]	NA	NA
Major Clinical Response[c]	27%[‡]	12%	14%***	2%	NA[d]	NA[d]	NA	NA
DAS28-CRP Remission[e]								
Month 6	28%[‡]	15%	NA	NA	NA	NA	24%[§§]	25%
Month 12	41%[‡]	23%	NA	NA	NA	NA	NA	NA

* $p < 0.05$, abatacept vs. placebo.
** $p < 0.01$, abatacept vs. placebo.
*** $p < 0.001$, abatacept vs. placebo.
† $p < 0.01$, abatacept plus MTX vs. MTX plus placebo
‡ $p < 0.001$, abatacept plus MTX vs. MTX plus placebo
†† $p < 0.05$, abatacept plus MTX vs. MTX plus placebo
§ 95% CI: −4.2, 4.8 (based on prespecified margin for non-inferiority of −7.5%)
§§ITT data is presented in table
[a] Fixed dose approximating 10 mg/kg (see section 4.2).
[b] Concurrent DMARDs included one or more of the following: methotrexate, chloroquine/hydroxychloroquine, sulfasalazine, leflunomide, azathioprine, gold, and anakinra.
[c] Major clinical response is defined as achieving an ACR 70 response for a continuous 6-month period.
[d] After 6 months, patients were given the opportunity to enter an open-label study.
[e] DAS28-CRP Remission is defined as a DAS28-CRP score < 2.6
[f] Per protocol data is presented in table. For ITT; n=736, 721 for subcutaneous (SC) and intravenous (IV) abatacept, respectively

In the open-label extension of Studies I, II, III, VI, and SC-I durable and sustained ACR 20, 50, and 70 responses have been observed through 7 years, 5 years, 5 years, 2 years, and 5years, respectively, of abatacept treatment. In study I, ACR responses were assessed at 7 years in 43 patients with 72% ACR 20 responses, 58% ACR 50 responses, and 44% ACR 70 responses. In study II, ACR responses were assessed at 5 years in 270 patients with 84% ACR 20 responses, 61% ACR 50

responses, and 40% ACR 70 responses. In study III, ACR responses were assessed at 5 years in 91 patients with 74% ACR 20 responses, 51% ACR 50 responses, and 23% ACR 70 responses. In study VI, ACR responses were assessed at 2 years in 232 patients with 85% ACR 20 responses, 74% ACR 50 responses, and 54% ACR 70 responses. In study SC-I, ACR responses were assessed at 5 years with 85% (356/421) ACR 20 responses, 66% (277/423) ACR 50 responses, and 45% (191/425) ACR 70 responses.

Greater improvements were seen with abatacept than with placebo in other measures of rheumatoid arthritis disease activity not included in the ACR response criteria, such as morning stiffness.

DAS28 response
Disease activity was also assessed using the Disease Activity Score 28. There was a significant improvement of DAS in Studies II, III, V, and VI as compared to placebo or comparator.

In study VI, which only included adults, a significantly higher proportion of patients in the abatacept plus methotrexate group (41%) achieved DAS28 (CRP)-defined remission (score < 2.6) versus the methotrexate plus placebo group (23%) at year 1. The response at year 1 in the abatacept group was maintained through year 2.

Study V: abatacept or infliximab versus placebo
A randomized, double-blind study was conducted to assess the safety and efficacy of intravenous abatacept or infliximab versus placebo in patients with an inadequate response to methotrexate (Study V). The primary outcome was the mean change in disease activity in abatacept- treated patients compared to placebo-treated patients at 6 months with a subsequent double-blind assessment of safety and efficacy of abatacept and infliximab at 12 months. Greater improvement ($p < 0.001$) in DAS28 was observed with abatacept and with infliximab compared to placebo at six months in the placebo-controlled portion of the trial; the results between the abatacept and infliximab groups were similar. The ACR responses in Study V were consistent with the DAS28 score. Further improvement was observed at 12 months with abatacept. At 6 months, the incidence of AE of infections were 48.1% (75), 52.1% (86), and 51.8% (57) and the incidence of serious AE of infections were 1.3% (2), 4.2% (7), and 2.7% (3) for abatacept, infliximab and placebo groups, respectively. At 12 months, the incidence of AE of infections were 59.6% (93), 68.5% (113), and the incidence of serious AE of infections were 1.9% (3) and 8.5% (14) for abatacept and infliximab groups, respectively. The open label period of the study provided an assessment of the ability of abatacept to maintain efficacy for subjects originally randomized to abatacept and the efficacy response of those subjects who were switched to abatacept following treatment with infliximab. The reduction from baseline in mean DAS28 score at day 365 (-3.06) was maintained through day 729 (-3.34) in those patients who continued with abatacept. In those patients who initially received infliximab and then switched to abatacept, the reduction in the mean DAS28 score from baseline were 3.29 at day 729 and 2.48 at day 365.

Study SC-II: abatacept versus adalimumab
A randomized, single(investigator)-blinded, non-inferiority study was conducted to assess the safety and efficacy of weekly subcutaneous (SC) abatacept without an abatacept intravenous (IV) loading dose versus every-other-weekly subcutaneous adalimumab, both with background MTX, in patients with an inadequate response to methotrexate (Study SC-II). The primary endpoint showed non-inferiority (predefined margin of 12%) of ACR20 response after 12 months of treatment, 64.8% (206/318) for the abatacept SC group and 63.4% (208/328) for the adalimumab SC group; treatment difference was 1.8% [95% confidence interval (CI): -5.6, 9.2], with comparable responses throughout the 24-month period. The respective values for ACR 20 at 24 months were 59.7% (190/318) for the abatacept SC group and 60.1% (197/328) for the adalimumab SC group. The respective values for ACR 50 and ACR 70 at 12 months and 24 months were consistent and similar for abatacept and adalimumab. The adjusted mean changes (standard error; SE) from baseline in DAS28-CRP were -2.35 (SE 0.08) [95% CI: -2.51, -2.19] and -2.33 (SE 0.08) [95% CI: -2.50, -2.17] in the SC abatacept group and the adalimumab group, respectively, at 24 months, with similar changes over time. At 24 months, 50.6% (127/251) [95% CI: 44.4, 56.8] of patients in abatacept and 53.3% (130/244) [95% CI: 47.0, 59.5] of patients in adalimumab groups achieved DAS 28 < 2.6. Improvement from baseline as

measured by HAQ-DI at 24 months and over time was also similar between abatacept SC and adalimumab SC.

Safety and structural damage assessments were conducted at one and two years. The overall safety profile with respect to adverse events was similar between the two groups over the 24-month period. After 24 months, adverse reactions were reported in 41.5% (132/318) and 50% (164/328) of abatacept and adalimumab-treated patients. Serious adverse reactions were reported in 3.5% (11/318) and 6.1% (20/328) of the respective group. At 24 months, 20.8 % (66/318) of patients on abatacept and 25.3 % (83/328) on adalimumab had discontinued.
In SC-II, serious infections were reported in 3.8 % (12/318) of patients treated with abatacept SC weekly, none of which led to discontinuation and in 5.8 % (19/328) of patients treated with adalimumab SC every-other-week, leading to 9 discontinuations in the 24-month period.
The frequency of local injection site reactions was 3.8% (12/318) and 9.1% (30/328) at 12 months (p=0.006) and 4.1% (13/318) and 10.4% (34/328) at 24 months for abatacept SC and adalimumab SC, respectively. Over the 2 year study period, 3.8 % (12/318) and 1.5 % (5/328) patients treated with abatacept SC and adalimumab SC respectively reported autoimmune disorders mild to moderate in severity (e.g., psoriasis, Raynaud's phenomenon, erythema nodosum).

Study SC-III: Induction of remission in methotrexate-naive RA patients
A randomized and double-blinded study evaluated abatacept SC in combination with methotrexate (abatacept + MTX), abatacept SC monotherapy, or methotrexate monotherapy (MTX group) in induction of remission following 12 months of treatment, and maintenance of drug-free remission after complete drug withdrawal in MTX-naive adult patients with highly active early rheumatoid arthritis with poor prognostic factors. Complete drug withdrawal led to loss of remission (return to disease activity) in all three treatment arms (abatacept with methotrexate, abatacept or methotrexate alone) in a majority of patients (Table 3).

Table 3: Remission Rates at End of Drug Treatment and Drug Withdrawal Phases in Study SC-III

Number of Patients	Abatacept SC+ MTX n = 119	MTX n = 116	Abatacept SC n = 116
Proportion of Randomized Patients with Induction of Remission after 12 Months of Treatment			
DAS28-Remission[a]	60.9%	45.2%	42.5%
Odds Ratio (95% CI) vs. MTX	2.01 (1.18, 3.43)	N/A	0.92 (0.55, 1.57)
P value	0.010	N/A	N/A
SDAI Clinical Remission[b]	42.0%	25.0%	29.3%
Estimate of Difference (95% CI) vs. MTX	17.02 (4.30, 29.73)	N/A	4.31 (-7.98, 16.61)
Boolean Clinical Remission	37.0%	22.4%	26.7%
Estimate of Difference (95% CI) vs. MTX	14.56 (2.19, 26.94)	N/A	4.31 (-7.62, 16.24)
Proportion of Randomized Patients in Remission at 12 Months and at 18 Months (6 Months of Complete Drug Withdrawal)			
DAS28-Remission [a]	14.8%	7.8%	12.4%
Odds Ratio (95% CI) vs. MTX	2.51 (1.02, 6.18)	N/A	2.04 (0.81, 5.14)
P value	0.045	N/A	N/A

[a] DAS28-defined remission (DAS28-CRP <2.6)
[b] SDAI criterion (SDAI ≤ 3.3)

In SC-III the safety profiles of the three treatment groups (abatacept + MTX, abatacept monotherapy, MTX group) were overall similar. During the 12-month treatment period, adverse reactions were reported in 44.5% (53/119), 41.4% (48/116), and 44.0% (51/116) and serious adverse reactions were

reported in 2.5% (3/119), 2.6% (3/116) and 0.9% (1/116) of patients treated in the three treatment groups, respectively. Serious infections were reported in 0.8% (1/119), 3.4% (4/116) and 0% (0/116) patients.

Radiographic response

Structural joint damage was assessed radiographically over a two-year period in Studies II, VI, and SC-II. The results were measured using the Genant-modified total Sharp score (TSS) and its components, the erosion score and joint space narrowing (JSN) score.

In Study II, the baseline median TSS was 31.7 in abatacept-treated patients and 33.4 in placebo-treated patients. Abatacept/methotrexate reduced the rate of progression of structural damage compared to placebo/methotrexate after 12 months of treatment as shown in Table 4. The rate of progression of structural damage in year 2 was significantly lower than that in year 1 for patients randomized to abatacept ($p < 0.0001$). Subjects entering the long term extension after 1 year of double blind treatment all received abatacept treatment and radiographic progression was investigated through year 5. Data were analyzed in an as-observed analysis using mean change in total score from the previous annual visit. The mean change was, 0.41 and 0.74 from year 1 to year 2 (n=290, 130), 0.37 and 0.68 from year 2 to year 3 (n=293, 130), 0.34 and 0.43 year from 3 to year 4 (n=290, 128) and the change was 0.26 and 0.29 (n=233, 114) from year 4 to year 5 for patients originally randomized to abatacept plus MTX and placebo plus MTX respectively.

Table 4: Mean Radiographic Changes Over 12 Months in Study II

Parameter	Abatacept/MTX n = 391	Placebo/MTX n = 195	P-value[a]
Total Sharp score	1.21	2.32	0.012
Erosion score	0.63	1.14	0.029
JSN score	0.58	1.18	0.009

[a] Based on non-parametric analysis.

In Study VI, the mean change in TSS at 12 months was significantly lower in patients treated with abatacept plus methotrexate compared to those treated with methotrexate plus placebo. At 12 months 61% (148/242) of the patients treated with abatacept plus methotrexate and 53% (128/242) of the patients treated with methotrexate plus placebo had no progression ($TSS \leq 0$). The progression of structural damage was lower in patients receiving continuous abatacept plus methotrexate treatment (for 24 months) compared to patients who initially received methotrexate plus placebo (for 12 months) and were switched to abatacept plus methotrexate for the next 12 months. Among the patients who entered the open-label 12 month period, 59% (125/213) of patients receiving continuous abatacept plus methotrexate treatment and 48% (92/192) of patients who initially received methotrexate and switched to combination with abatacept had no progression.

In Study SC-II, structural joint damage was assessed radiographically and expressed as a change from baseline in the van der Heijde-modified Total Sharp Score (mTSS) and its components. Similar inhibition was observed in both treatment groups up to 24 months (mTSS (mean ± standard deviation [SD] = 0.89 ± 4.13 vs 1.13 ±8.66), erosion score (0.41 ± 2.57 vs 0.41 ±5.04), and JSN score (0.48 ±2.18 vs 0.72 ±3.81)) for the abatacept (n=257) and adalimumab (n=260) groups, respectively.

In Study SC-III, structural joint damage was assessed by MRI. The abatacept + MTX group had less progression in structural damage compared with MTX group as reflected by mean treatment difference of the abatacept + MTX group versus MTX group (Table 5).

Table 5: Structural and Inflammatory MRI Assessment in Study SC-III

Mean Treatment Difference between Abatacept SC+MTX vs. MTX at 12 Months (95% CI)*

MRI Erosion Score	-1.22 (-2.20, -0.25)
MRI Osteitis/Bone Oedema Score	-1.43 (-2.68, -0.18)
MRI Synovitis Score	-1.60, (-2.42, -0.78)

* n = 119 for Abatacept SC + MTX; n = 116 for MTX

Physical function response

Improvement in physical function was measured by the Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) in Studies II, III, IV, V, and VI and the modified HAQ-DI in Study I. In Study SC-I, improvement from baseline as measured by HAQ-DI at 6 months and over time was similar between subcutaneous and intravenous administration. The results from Studies II, III, and VI are shown in Table 6.

Table 6: Improvement in Physical Function in Controlled Trials

	Methotrexate-Naive		**Inadequate Response to Methotrexate**		**Inadequate Response to TNF Inhibitor**	
	Study VI		**Study II**		**Study III**	
HAQ[c] Disability Index	Abatacept[a] +MTX	Placebo +MTX	Abatacept[a] +MTX	Placebo +MTX	Abatacept[a] +DMARDs[b]	Placebo +DMARDs[b]
Baseline (Mean)	1.7 (n=254)	1.7 (n=251)	1.69 (n=422)	1.69 (n=212)	1.83 (n=249)	1.82 (n=130)
Mean Improvement from Baseline						
Month 6	0.85 (n=250)	0.68 (n=249)	0.59*** (n=420)	0.40 (n=211)	0.45*** (n=249)	0.11 (n=130)
Month 12	0.96 (n=254)	0.76 (n=251)	0.66*** (n=422)	0.37 (n=212)	NA[e]	NA[e]
Proportion of patients with a clinically meaningful improvement[d]						
Month 6	72%†	63%	61%***	45%	47%***	23%
Month 12	72%†	62%	64%***	39%	NA[e]	NA[e]

*** $p < 0.001$, abatacept vs. placebo.

† $p < 0.05$, abatacept plus MTX vs MTX plus placebo

[a] Fixed dose approximating 10 mg/kg (see section 4.2).

[b] Concurrent DMARDs included one or more of the following: methotrexate, chloroquine/hydroxychloroquine, sulfasalazine, leflunomide, azathioprine, gold, and anakinra.

[c] Health Assessment Questionnaire; 0 = best, 3 = worst; 20 questions; 8 categories: dressing and grooming, arising, eating, walking, hygiene, reach, grip, and activities.

[d] Reduction in HAQ-DI of ≥ 0.3 units from baseline.

[e] After 6 months, patients were given the opportunity to enter into an open-label study.

In Study II, among patients with clinically meaningful improvement at month 12, 88% retained the response at month 18, and 85% retained the response at month 24. During the open-label periods of Studies I, II, III, and VI the improvement in physical function has been maintained through 7 years, 5 years, 5 years, and 2 years, respectively.

In Study SC-III, the proportion of subjects with a HAQ response as a measure of clinically meaningful improvement in physical function (reduction from baseline in HAQ-D1 score of ≥ 0.3) was greater for the abatacept+ MTX group vs. the MTX group at Month 12 (65.5% vs 44.0%, respectively; treatment difference vs. MTX group of 21.6% [95% CI: 8.3, 34.9]).

Health-related outcomes and quality of life

Health-related quality of life was assessed by the SF-36 questionnaire at 6 months in Studies I, II, and III and at 12 months in Studies I and II. In these studies, clinically and statistically significant improvement was observed in the abatacept group as compared with the placebo group in all 8 domains of the SF-36 (4 physical domains: physical function, role physical, bodily pain, general health; and 4 mental domains: vitality, social function, role emotional, mental health), as well as the Physical Component Summary (PCS) and the Mental Component Summary (MCS). In Study VI, improvement was observed at 12 months in abatacept plus methotrexate group as compared with the methotrexate plus placebo group in both PCS and MCS, and was maintained through 2 years.

Study VII: Safety of abatacept in patients with or without washout of previous TNF-inhibitor therapy

A study of open-label intravenous abatacept on a background of nonbiologic DMARDs was conducted in patients with active RA who had an inadequate response to previous (washout for at least 2 months; n=449) or current (no washout period; n=597) TNF-inhibitor therapy (Study VII). The primary outcome, incidence of AEs, SAEs, and discontinuations due to AEs during 6 months of treatment, was similar between those who were previous and current TNF-inhibitor users at enrollment, as was the frequency of serious infections.

Clinical efficacy and safety in adult psoriatic arthritis

The efficacy and safety of abatacept were assessed in two randomized, double-blind, placebo-controlled trials (Studies PsA-I and PsA-II) in adult patients, age 18 years and older. Patients had active PsA (≥ 3 swollen joints and ≥ 3 tender joints) despite prior treatment with DMARD therapy and had one qualifying psoriatic skin lesion of at least 2 cm in diameter.

In study PsA-I, 170 patients received placebo or abatacept intravenously (IV) on Day 1, 15, 29, and then every 28 days thereafter in a double blind manner for 24 weeks, followed by open-label abatacept 10 mg/kg IV every 28 days. Patients were randomized to receive placebo or abatacept 3 mg/kg, 10 mg/kg, or two doses of 30 mg/kg followed by 10 mg/kg, without escape for 24 weeks, followed by open label abatacept 10 mg/kg monthly IV every month. Patients were allowed to receive stable doses of concomitant methotrexate, low dose corticosteroids (equivalent to ≤ 10 mg of prednisone) and/or NSAIDs during the trial.

In study PsA-II, 424 patients were randomized 1:1 to receive in a double-blind manner weekly doses of subcutaneous (SC) placebo or abatacept 125 mg without a loading dose for 24 weeks, followed by open-label abatacept 125 mg SC weekly. Patients were allowed to receive stable doses of concomitant methotrexate, sulfasalazine, leflunomide, hydroxychloroquine, low dose corticosteroids (equivalent to ≤ 10 mg of prednisone) and/or NSAIDs during the trial. Patients who had not achieved at least a 20% improvement from baseline in their swollen and tender joint counts by Week 16 escaped to open-label abatacept 125 mg SC weekly.

The primary endpoint for both PsA-I and PsA-II was the proportion of patients achieving ACR 20 response at Week 24 (Day 169).

Clinical Response

Signs and symptoms

The percent of patients achieving ACR 20, 50, or 70 responses at the recommended abatacept dose in Studies PsA-I (10 mg/kg IV) and PsA-II (125 mg SC) are presented in Table 7 below.

Table 7: **Proportion of Patients With ACR Responses at Week 24 in Studies PsA-I and PsA-II**

	PsA-I[a]			PsA-II[b,c]		
	Abatacept 10 mg/kg IV N=40	Placebo N=42	Estimate of difference (95% CI)	Abatacept 125 mg SC N=213	Placebo N=211	Estimate of difference (95% CI)
ACR 20	47.5%*	19.0%	28.7 (9.4, 48.0)	39.4%*	22.3%	17.2 (8.7, 25.6)
ACR 50	25.0%	2.4%	22.7 (8.6, 36.9)	19.2%	12.3%	6.9 (0.1, 13.7)
ACR 70	12.5%	0%	12.5 (2.3, 22.7)	10.3%	6.6%	3.7 (-1.5, 8.9)

* $p < 0.05$ vs placebo, p values not assessed for ACR 50 and ACR 70.

[a] 37% of patients were previously treated with TNF inhibitor.

[b] 61% of patients were previously treated with TNF inhibitor.

[c] Patients who had less than 20% improvement in tender or swollen joint counts at Week 16 met escape criteria and were considered non-responders.

A significantly higher proportion of patients achieved an ACR 20 response after treatment with abatacept 10 mg/kg IV in PsA-I or 125 mg SC in PsA-II compared to placebo at Week 24 in the overall study populations. Higher ACR 20 responses were observed with abatacept vs placebo regardless of prior TNF-inhibitor treatment in both studies. In the smaller study PsA-I, the ACR 20 responses with abatacept 10 mg/kg IV vs placebo in patients who were TNF inhibitor-naive were 55.6% vs 20.0%, respectively, and in patients who were TNF inhibitor-experienced were 30.8% vs 16.7%, respectively. In study PsA-II, the ACR 20 responses with abatacept 125 mg SC vs placebo in patients who were TNF inhibitor-naive were 44.0% vs 22.2%, respectively (21.9 [8.3, 35.6], estimate of difference [95% CI]), and in patients who were TNF inhibitor-experienced were 36.4% vs 22.3%, respectively (14.0 [3.3, 24.8], estimate of difference [95% CI]).

Higher ACR 20 responses in study PsA-II were seen with abatacept 125 mg SC vs. placebo irrespective of concomitant non-biological DMARD treatment. The ACR 20 responses with abatacept 125 mg SC vs placebo in patients who did not use non-biological DMARDs were 27.3% vs 12.1%, respectively, (15.15 [1.83, 28.47], estimate of difference [95% CI]), and in patients who had used non-biological DMARDs were 44.9% vs 26.9%, respectively, (18.00 [7.20, 28.81], estimate of difference [95% CI]). Clinical responses were maintained or continued to improve up to one year in studies PsA-I and PsA-II.

Structural response

In study PsA-II, the proportion of radiographic non-progressors (≤ 0 change from baseline) in total PsA-modified SHS on x-rays at Week 24 was greater with abatacept 125 mg SC (42.7%) than placebo (32.7%) (10.0 [1.0, 19.1] estimate of difference [95% CI]).

Physical Function Response

In study PsA-I, the proportion of patients with ≥ 0.30 decrease from baseline in HAQ-DI score was 45.0% with IV abatacept vs 19.0% with placebo (26.1 [6.8, 45.5], estimate of difference [95% CI]) at Week 24. In study PsA-II, the proportion of patients with at least ≥ 0.35 decrease from baseline in HAQ-DI was 31.0% with abatacept vs. 23.7% with placebo (7.2 [-1.1, 15.6], estimate of difference [95% CI]). Improvement in HAQ-DI scores was maintained or improved for up to 1 year with continuing abatacept treatment in both PsA-I and PsA-II studies.

No significant changes in PASI scores with abatacept treatment were seen over the 24-week double-blind period. Patients entering the two PsA studies had mild to moderate psoriasis with median PASI scores of 8.6 in PsA-I and 4.5 in PsA-II. In study PsA-I, the proportions of patients achieving PASI 50 response was 28.6% with abatacept vs. 14.3% with placebo (14.3 [-15.3, 43.9], estimate of difference [95% CI]), and the proportion of patients who achieved PASI 75 response was 14.3% with abatacept vs. 4.8% with placebo (9.5 [-13.0, 32.0], estimate of difference [95% CI]). In study PsA-II, the proportion of patients who achieved PASI 50 response was 26.7% with abatacept vs. 19.6% with

placebo (7.3 [-2.2, 16.7], estimate of difference [95% CI]), and the proportion of patients who achieved PASI 75 response was 16.4% with abatacept vs. 10.1% with placebo (6.4 [-1.3, 14.1], estimate of difference [95% CI]).

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with ORENCIA subcutaneous in one or more subsets of the paediatric population in chronic idiopathic arthritis (including rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and juvenile idiopathic arthritis) (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Adult rheumatoid arthritis
The geometric mean estimate (90% confidence interval) for the bioavailability of abatacept following subcutaneous administration relative to intravenous administration is 78.6% (64.7%, 95.6%). The mean (range) for C_{min} and C_{max} at steady state observed after 85 days of treatment was 32.5 mcg/mL (6.6 to 113.8 mcg/mL) and 48.1 mcg/mL (9.8 to 132.4 mcg/mL), respectively. Mean estimates for systemic clearance (0.28 mL/h/kg), volume of distribution (0.11 L/kg), and terminal half-life (14.3 days) were comparable between subcutaneous and intravenous administration.

A single study was conducted to determine the effect of monotherapy use of abatacept on immunogenicity following subcutaneous administration without an intravenous load. When the intravenous loading dose was not administered, a mean trough concentration of 12.6 mcg/mL was achieved after 2 weeks of dosing. The efficacy response over time in this study appeared consistent with studies that included an intravenous loading dose, however, the effect of no intravenous load on the onset of efficacy has not been formally studied.

Consistent with the intravenous data, population pharmacokinetic analyses for subcutaneous abatacept in RA patients revealed that there was a trend toward higher clearance of abatacept with increasing body weight. Age and gender (when corrected for body weight) did not affect apparent clearance. Concomitant MTX, NSAIDs, corticosteroids, and TNF-inhibitors did not influence abatacept apparent clearance.

Adult psoriatic arthritis
In PsA-I, patients were randomized to receive IV placebo or abatacept 3 mg/kg (3/3 mg/kg), 10 mg/kg (10/10 mg/kg), or two doses of 30 mg/kg followed by 10 mg/kg (30/10 mg/kg), on Day 1, 15, 29, and then every 28 days thereafter. In this study, the steady-state concentrations of abatacept were dose-related. The geometric mean (CV%) Cmin at Day 169 were 7.8 mcg/mL (56.3%) for the 3/3 mg/kg, 24.3 mcg/mL (40.8%) for 10/10 mg/kg, and 26.6 mcg/mL (39.0%) for the 30/10 mg/kg regimens.
In study PsA-II following weekly SC administration of abatacept at 125 mg, steady-state of abatacept was reached at Day 57 with the geometric mean (CV%) Cmin ranging from 22.3 (54.2%) to 25.6 (47.7%) mcg/mL on Days 57 to 169, respectively.
Consistent with the results observed earlier in RA patients, population pharmacokinetic analyses for abatacept in PsA patients revealed that there was a trend toward higher clearance (L/h) of abatacept with increasing body weight.

5.3 Preclinical safety data

No mutagenicity or clastogenicity was observed with abatacept in a battery of *in vitro* studies. In a mouse carcinogenicity study, increases in the incidence of malignant lymphomas and mammary gland tumours (in females) occurred. The increased incidence of lymphomas and mammary tumours observed in mice treated with abatacept may have been associated with decreased control of murine leukaemia virus and mouse mammary tumour virus, respectively, in the presence of long-term immunomodulation. In a one-year toxicity study in cynomolgus monkeys, abatacept was not associated with any significant toxicity. Reversible pharmacological effects consisted of minimal transient decreases in serum IgG and minimal to severe lymphoid depletion of germinal centres in the spleen and/or lymph nodes. No evidence of lymphomas or preneoplastic morphological changes was observed, despite the presence of a virus, lymphocryptovirus, which is known to cause such lesions in

immunosuppressed monkeys within the time frame of this study. The relevance of these findings to the clinical use of abatacept is unknown.

In rats, abatacept had no undesirable effects on male or female fertility. Embryo-foetal development studies were conducted with abatacept in mice, rats, and rabbits at doses up to 20 to 30 times a human 10 mg/kg dose and no undesirable effects were observed in the offspring. In rats and rabbits, abatacept exposure was up to 29-fold a human 10 mg/kg exposure based on AUC. Abatacept was shown to cross the placenta in rats and rabbits. In a pre- and postnatal development study with abatacept in rats, no undesirable effects were observed in pups of dams given abatacept at doses up to 45 mg/kg, representing 3-fold a human 10 mg/kg exposure based on AUC. At a dose of 200 mg/kg, representing 11-fold a human exposure at 10 mg/kg based on AUC, limited changes in immune function (a 9-fold increase in the mean T-cell-dependent antibody response in female pups and inflammation of the thyroid of 1 female pup out of 10 male and 10 female pups evaluated at this dose) were observed.

Non-clinical studies relevant for use in the paediatric population
Studies in rats exposed to abatacept have shown immune system abnormalities including a low incidence of infections leading to death (juvenile rats). In addition, inflammation of the thyroid and pancreas was frequently seen in both juvenile and adult rats exposed to abatacept. Juvenile rats seemed to be more sensitive to lymphocytic inflammation of thyroid. Studies in adult mice and monkeys have not demonstrated similar findings. It is likely that the increased susceptibility to opportunistic infections observed in juvenile rats is associated with the exposure to abatacept before development of memory responses. The relevance of these results to humans greater than 6 years of age is unknown.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Sucrose
Poloxamer 188
Sodium dihydrogen phosphate monohydrate
Disodium phosphate anhydrous
Water for injections

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf life

2 years

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C - 8°C). Do not freeze.
Store in the original package in order to protect from light.

6.5 Nature and contents of container

One mL pre-filled syringe (Type 1 glass) with flange extenders or one mL pre-filled syringe with a passive needle safety guard and flange extenders. The Type 1 glass syringe has a coated stopper and fixed stainless steel needle covered with a rigid needle shield.

Packs of 1 or 4 pre-filled syringes and multipack containing 12 pre-filled syringes (3 packs of 4).

Packs of 1, 3 or 4 pre-filled syringes with needle guard and multipack containing 12 pre-filled syringes with needle guard (3 packs of 4).

Not all pack-sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

The medicinal product is for single use only. After removing the pre-filled syringe from the refrigerator the pre-filled syringe should be allowed to reach room temperature by waiting 30 minutes, before injecting ORENCIA. The syringe should not be shaken.

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBERS

EU/1/07/389/004-010

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 21 May 2007
Date of latest Renewal: 21 May 2012

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

ORENCIA 125 mg solution for injection in pre-filled pen.

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each pre-filled pen contains 125 mg of abatacept in one mL.

Abatacept is a fusion protein produced by recombinant DNA technology in Chinese hamster ovary cells.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection (injection) in pre-filled pen (ClickJect).

The solution is clear, colorless to pale yellow with a pH of 6.8 to 7.4.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Rheumatoid arthritis
ORENCIA, in combination with methotrexate, is indicated for:

- the treatment of moderate to severe active rheumatoid arthritis (RA) in adult patients who responded inadequately to previous therapy with one or more disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) including methotrexate (MTX) or a tumour necrosis factor (TNF)-alpha inhibitor.
- the treatment of highly active and progressive disease in adult patients with rheumatoid arthritis not previously treated with methotrexate.

A reduction in the progression of joint damage and improvement of physical function have been demonstrated during combination treatment with abatacept and methotrexate.

Psoriatic Arthritis
ORENCIA, alone or in combination with methotrexate (MTX), is indicated for the treatment of active psoriatic arthritis (PsA) in adult patients when the response to previous DMARD therapy including MTX has been inadequate and for whom additional systemic therapy for psoriatic skin lesions is not required.

4.2 Posology and method of administration

Treatment should be initiated and supervised by specialist physicians experienced in the diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis.

If a response to abatacept is not present within 6 months of treatment, the continuation of the treatment should be reconsidered (see section 5.1).

Posology

Rheumatoid arthritis
Adults
ORENCIA subcutaneous (SC) may be initiated with or without an intravenous (IV) loading dose. ORENCIA SC should be administered weekly at a dose of 125 mg by subcutaneous injection regardless of weight (see section 5.1). If a single IV infusion is given to initiate treatment (IV loading dose before SC administration), the first 125 mg abatacept SC should be administered within a day of the IV infusion, followed by the weekly 125 mg abatacept SC injections (for the posology of the intravenous loading dose, please refer to section 4.2 of ORENCIA 250 mg powder for concentrate for solution for infusion).

Patients switching from ORENCIA intravenous therapy to subcutaneous administration should administer the first subcutaneous dose instead of the next scheduled intravenous dose.

No dose adjustment is required when used in combination with other DMARDs, corticosteroids, salicylates, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), or analgesics.

Psoriatic Arthritis
Adults
ORENCIA should be administered weekly at a dose of 125 mg by subcutaneous (SC) injection without the need for an intravenous (IV) loading dose.
Patients switching from ORENCIA intravenous therapy to subcutaneous administration should administer the first subcutaneous dose instead of the next scheduled intravenous dose.

Missed dose
If a patient misses an injection of ORENCIA and is within three days of the planned date, he/she should be instructed to take the missed dose immediately and remain on the original weekly schedule. If the dose is missed by more than three days, the patient should be instructed when to take the next dose based on medical judgment (condition of the patient, status of disease activity, etc).

Elderly patients
No dose adjustment is required (see section 4.4).

Renal and hepatic impairment
ORENCIA has not been studied in these patient populations. No dose recommendations can be made.

Paediatric population
The safety and efficacy of ORENCIA subcutaneous administration in children below 18 years of age have not been established. No data are available.
The safety and efficacy of ORENCIA intravenous administration have been studied in children. The currently available data are described in the Summary of Product Characteristics of ORENCIA 250 mg powder for concentrate for solution for infusion.

Method of administration
For subcutaneous use.
ORENCIA is intended for use under the guidance of a healthcare professional. After proper training in subcutaneous injection technique, a patient may self-inject with ORENCIA if a physician/healthcare professional determines that it is appropriate.
The total content (1 mL) of the pre-filled pen should be administered as a subcutaneous injection only. Injection sites should be rotated and injections should never be given into areas where the skin is tender, bruised, red, or hard.
Comprehensive instructions for the preparation and administration of ORENCIA in a ClickJect pre-filled pen are given in the package leaflet and "Important instructions for use". For instructions on preparation, see section 6.6.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

Severe and uncontrolled infections such as sepsis and opportunistic infections (see section 4.4).

4.4 Special warnings and precautions for use

Combination with TNF-inhibitors
There is limited experience with use of abatacept in combination with TNF-inhibitors (see section 5.1). In placebo-controlled clinical trials, in comparison with patients treated with TNF-inhibitors and placebo, patients who received combination TNF-inhibitors with abatacept experienced an increase in overall infections and serious infections (see section 4.5). Abatacept is not recommended for use in combination with TNF-inhibitors.

While transitioning from TNF-inhibitor therapy to ORENCIA therapy, patients should be monitored for signs of infection (see section 5.1, Study VII).

Allergic reactions
Allergic reactions have been reported uncommonly with abatacept administration in clinical trials, where patients were not required to be pretreated to prevent allergic reactions (see section 4.8). Anaphylaxis or anaphylactoid reactions can occur after the first infusion and can be life-threatening. In postmarketing experience, a case of fatal anaphylaxis following the first infusion of ORENCIA has been reported. If any serious allergic or anaphylactic reaction occurs, intravenous or subcutaneous ORENCIA therapy should be discontinued immediately and appropriate therapy initiated, and the use of ORENCIA should be permanently discontinued (see section 4.8).

Effects on the immune system
Medicinal products which affect the immune system, including ORENCIA, may affect host defences against infections and malignancies, and affect vaccination responses.

Co-administration of ORENCIA with biologic immunosuppressive or immunomodulatory agents could potentiate the effects of abatacept on the immune system (see section 4.5).

Infections
Serious infections, including sepsis and pneumonia, have been reported with abatacept (see section 4.8). Some of these infections have been fatal. Many of the serious infections have occurred in patients on concomitant immunosuppressive therapy which in addition to their underlying disease, could further predispose them to infections. Treatment with ORENCIA should not be initiated in patients with active infections until infections are controlled. Physicians should exercise caution when considering the use of ORENCIA in patients with a history of recurrent infections or underlying conditions which may predispose them to infections. Patients who develop a new infection while undergoing treatment with ORENCIA should be monitored closely. Administration of ORENCIA should be discontinued if a patient develops a serious infection.

No increase of tuberculosis was observed in the pivotal placebo-controlled studies; however, all ORENCIA patients were screened for tuberculosis. The safety of ORENCIA in individuals with latent tuberculosis is unknown. There have been reports of tuberculosis in patients receiving ORENCIA (see section 4.8). Patients should be screened for latent tuberculosis prior to initiating ORENCIA. The available medical guidelines should also be taken into account.

Anti-rheumatic therapies have been associated with hepatitis B reactivation. Therefore, screening for viral hepatitis should be performed in accordance with published guidelines before starting therapy with ORENCIA.

Treatment with immunosuppressive therapy, such as ORENCIA, may be associated with progressive multifocal leukoencephalopathy (PML). If neurological symptoms suggestive of PML occur during

ORENCIA therapy, treatment with ORENCIA should be discontinued and appropriate diagnostic measures initiated.

Malignancies
In the placebo-controlled clinical trials, the frequencies of malignancies in abatacept- and placebo-treated patients were 1.2% and 0.9%, respectively (see section 4.8). Patients with known malignancies were not included in these clinical trials. In carcinogenicity studies in mice, an increase in lymphomas and mammary tumours were noted. The clinical significance of this observation is unknown (see section 5.3). The potential role of abatacept in the development of malignancies, including lymphoma, in humans is unknown. There have been reports of non-melanoma skin cancers in patients receiving ORENCIA (see section 4.8). Periodic skin examination is recommended for all patients, particularly those with risk factors for skin cancer.

Vaccinations
Patients treated with ORENCIA may receive concurrent vaccinations, except for live vaccines. Live vaccines should not be given concurrently with abatacept or within 3 months of its discontinuation. Medicinal products that affect the immune system, including abatacept, may blunt the effectiveness of some immunisations (see section 4.5).

Elderly patients
A total of 404 patients 65 years of age and older, including 67 patients 75 years and older, received intravenous abatacept in placebo-controlled clinical trials. A total of 270 patients 65 years of age and older, including 46 patients 75 years and older, received subcutaneous abatacept in controlled clinical trials. The frequencies of serious infection and malignancy relative to placebo among intravenous abatacept-treated patients over age 65 were higher than among those under age 65. Similarly, the frequencies of serious infection and malignancy among subcutaneous abatacept-treated patients over age 65 were higher than among those under age 65. Because there is a higher incidence of infections and malignancies in the elderly in general, caution should be used when treating the elderly (see section 4.8).

Autoimmune processes
There is a theoretical concern that treatment with abatacept might increase the risk for autoimmune processes in adults, for example deterioration of multiple sclerosis. In the placebo-controlled clinical trials, abatacept treatment did not lead to increased autoantibody formation, such as antinuclear and anti-dsDNA antibodies, relative to placebo treatment (see sections 4.8 and 5.3).

Patients on controlled sodium diet
This medicinal product contains 0.014 mmol sodium (0.322 mg) per pre-filled pen, i.e. essentially ‘sodium- free’.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Combination with TNF-inhibitors
There is limited experience with the use of abatacept in combination with TNF-inhibitors (see section 5.1). While TNF-inhibitors did not influence abatacept clearance, in placebo-controlled clinical trials, patients receiving concomitant treatment with abatacept and TNF-inhibitors experienced more infections and serious infections than patients treated with only TNF-inhibitors. Therefore, concurrent therapy with ORENCIA and a TNF-inhibitor is not recommended.

Combination with other medicinal products
Population pharmacokinetic analyses did not detect any effect of methotrexate, NSAIDs, and corticosteroids on abatacept clearance (see section 5.2).
No major safety issues were identified with use of abatacept in combination with sulfasalazine, hydroxychloroquine, or leflunomide.

Combination with other medicinal products that affect the immune system and with vaccinations
Co-administration of ORENCIA with biologic immunosuppressive or immunomodulatory agents could potentiate the effects of abatacept on the immune system. There is insufficient evidence to assess the safety and efficacy of ORENCIA in combination with anakinra or rituximab (see section 4.4).

Vaccinations
Live vaccines should not be given concurrently with abatacept or within 3 months of its discontinuation. No data are available on the secondary transmission of infection from persons receiving live vaccines to patients receiving ORENCIA. Medicinal products that affect the immune system, including ORENCIA, may blunt the effectiveness of some immunisations (see sections 4.4 and 4.6).

Exploratory studies to assess the effect of abatacept on the antibody response to vaccination in healthy subjects as well as the antibody response to influenza and pneumococcal vaccines in rheumatoid arthritis patients suggested that abatacept may blunt the effectiveness of the immune response, but did not significantly inhibit the ability to develop a clinically significant or positive immune response.

Abatacept was evaluated in an open-label study in rheumatoid arthritis patients administered the 23-valent pneumococcal vaccine. After pneumococcal vaccination, 62 of 112 abatacept-treated patients were able to mount an adequate immune response of at least a 2-fold increase in antibody titers to pneumococcal polysaccharide vaccine.

Abatacept was also evaluated in an open-label study in rheumatoid arthritis patients administered the seasonal influenza trivalent virus vaccine. After influenza vaccination, 73 of 119 abatacept-treated patients without protective antibody levels at baseline were able to mount an adequate immune response of at least a 4-fold increase in antibody titers to trivalent influenza vaccine.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy and Women of childbearing potential
There are no adequate data from use of abatacept in pregnant women. In pre-clinical embryo-fetal development studies no undesirable effects were observed at doses up to 29-fold a human 10 mg/kg dose based on AUC. In a pre- and postnatal development study in rats, limited changes in immune function were observed at 11-fold higher than a human 10 mg/kg dose based on AUC (see section 5.3). ORENCIA should not be used in pregnant women unless clearly necessary. Women of child-bearing potential should use effective contraception during treatment with ORENCIA and up to 14 weeks after the last dose of abatacept treatment.

Abatacept may cross the placenta into the serum of infants born to women treated with abatacept during pregnancy. Consequently, these infants may be at increased risk of infection. The safety of administering live vaccines to infants exposed to abatacept *in utero* is unknown. Administration of live vaccines to infants exposed to abatacept *in utero* is not recommended for 14 weeks following the mother's last exposure to abatacept during pregnancy.

Breast-feeding
Abatacept has been shown to be present in rat milk. It is not known whether abatacept is excreted in human milk. Women should not breastfeed while treated with ORENCIA and for up to 14 weeks after the last dose of abatacept treatment.

Fertility
Formal studies of the potential effect of abatacept on human fertility have not been conducted.
In rats, abatacept had no undesirable effects on male or female fertility (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Based on its mechanism of action, abatacept is expected to have no or negligible influence on the ability to drive and use machines. However, dizziness and reduced visual acuity have been reported as common and uncommon adverse reactions respectively from patients treated with ORENCIA, therefore if a patient experiences such symptoms, driving and use of machinery should be avoided.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile in rheumatoid arthritis
Abatacept has been studied in patients with active rheumatoid arthritis in placebo-controlled clinical trials (2,653 patients with abatacept, 1,485 with placebo).
In placebo-controlled clinical trials with abatacept, adverse reactions (ARs) were reported in 49.4% of abatacept-treated patients and 45.8% of placebo-treated patients. The most frequently reported adverse reactions (≥ 5%) among abatacept-treated patients were headache, nausea, and upper respiratory tract infections (including sinusitis). The proportion of patients who discontinued treatment due to ARs was 3.0% for abatacept-treated patients and 2.0% for placebo-treated patients.

Tabulated list of adverse reactions
Listed in Table 1 are adverse reactions observed in clinical trials and post-marketing experience presented by system organ class and frequency, using the following categories: very common (≥ 1/10); common (≥ 1/100 to < 1/10); uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100); rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000); very rare (< 1/10,000). Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

Table 1: Adverse Reactions

Infections and infestations	Very Common	Upper respiratory tract infection (including tracheitis, nasopharyngitis, and sinusitis)
	Common	Lower respiratory tract infection (including bronchitis), urinary tract infection, herpes infections (including herpes simplex, oral herpes, and herpes zoster), pneumonia, influenza
	Uncommon	Tooth infection, onychomycosis, sepsis, muskuloskeletal infections, skin abscess, pyelonephritis, rhinitis, ear infection
	Rare	Tuberculosis, bacteraemia, gastrointestinal infection, pelvic inflammatory disease
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl. cysts and polyps)	Uncommon	Basal cell carcinoma, skin papilloma
	Rare	Lymphoma, lung neoplasm malignant, squamous cell carcinoma
Blood and lymphatic system disorders	Uncommon	Thrombocytopenia, leukopenia
Immune system disorders	Uncommon	Hypersensitivity

Psychiatric disorders	Uncommon	Depression, anxiety, sleep disorder (including insomnia)
Nervous system disorders	Common Uncommon	Headache, dizziness Migraine, paraesthesia
Eye disorders	Uncommon	Conjunctivitis, dry eye, visual acuity reduced
Ear and labyrinth disorders	Uncommon	Vertigo
Cardiac disorders	Uncommon	Palpitations, tachycardia, bradycardia
Vascular disorders	Common Uncommon	Hypertension, blood pressure increased Hypotension, hot flush, flushing, vasculitis, blood pressure decreased
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Common Uncommon	Cough Chronic obstructive pulmonary disease exacerbated, bronchospasm, wheezing, dyspnea, throat tightness
Gastrointestinal disorders	Common Uncommon	Abdominal pain, diarrhoea, nausea, dyspepsia, mouth ulceration, aphthous stomatitis, vomiting Gastritis
Hepatobiliary disorders	Common	Liver function test abnormal (including transaminases increased)
Skin and subcutaneous tissue disorders	Common Uncommon	Rash (including dermatitis) Increased tendency to bruise, dry skin, alopecia, pruritus, urticaria, psoriasis, acne, erythema, hyperhidrosis
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Uncommon	Arthralgia, pain in extremity
Reproductive system and breast disorders	Uncommon	Amenorrhea, menorrhagia
General disorders and administration site conditions	Common Uncommon	Fatigue, asthenia, local injection site reactions, systemic injection reactions* Influenza like illness, weight increased

*(e.g. pruritus, throat tightness, dyspnea)

Description of selected adverse reactions

Infections
In the placebo-controlled clinical trials with abatacept, infections at least possibly related to treatment were reported in 22.7% of abatacept-treated patients and 20.5% of placebo-treated patients.

Serious infections at least possibly related to treatment were reported in 1.5% of abatacept-treated patients and 1.1% of placebo-treated patients. The type of serious infections was similar between the abatacept and placebo treatment groups (see section 4.4).

The incidence rates (95% CI) for serious infections was 3.0 (2.3, 3.8) per 100 patient-years for abatacept-treated patients and 2.3 (1.5, 3.3) per 100 patient-years for placebo-treated patients in the double-blind studies.

In the cumulative period in clinical trials in 7,044 patients treated with abatacept during 20,510 patient-years, the incidence rate of serious infections was 2.4 per 100 patient -years, and the annualized incidence rate remained stable.

Malignancies
In placebo-controlled clinical trials, malignancies were reported in 1.2% (31/2,653) of abatacept-treated patients and in 0.9% (14/1,485) of placebo-treated patients. The incidence rates for malignancies was 1.3 (0.9, 1.9) per 100 patient-years for abatacept-treated patients and 1.1 (0.6, 1.9) per 100 patient-years for placebo-treated patients.

In the cumulative period 7,044 patients treated with abatacept during 21,011 patient-years (of which over 1,000 were treated with abatacept for over 5 years), the incidence rate of malignancy was 1.2 (1.1, 1.4) per 100 patient-years, and the annualized incidence rates remained stable.

The most frequently reported malignancy in the placebo-controlled clinical trials was non-melanoma skin cancer; 0.6 (0.3, 1.0) per 100 patient-years for abatacept-treated patients and 0.4 (0.1, 0.9) per 100 patient-years for placebo-treated patients and 0.5 (0.4, 0.6) per 100 patient-years in the cumulative period.

The most frequently reported organ cancer in the placebo-controlled clinical trials was lung cancer 0.17 (0.05, 0.43) per 100 patient-years for abatacept-treated patients, 0 for placebo-treated patients, and 0.12 (0.08, 0.17) per 100 patient-years in the cumulative period. The most common hematologic malignancy was lymphoma 0.04 (0, 0.24) per 100 patient-years for abatacept-treated patients, 0 for placebo-treated patients, and 0.06 (0.03, 0.1) per 100 patient-years in the cumulative period.

Adverse reactions in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)
In Study IV, there were 37 patients with COPD treated with intravenous abatacept and 17 treated with placebo. The COPD patients treated with abatacept developed adverse reactions more frequently than those treated with placebo (51.4% vs. 47.1%, respectively). Respiratory disorders occurred more frequently in abatacept-treated patients than in placebo-treated patients (10.8% vs. 5.9%, respectively); these included COPD exacerbation, and dyspnea. A greater percentage of abatacept- than placebo-treated patients with COPD developed a serious adverse reaction (5.4% vs. 0%), including COPD exacerbation (1 of 37 patients [2.7%]) and bronchitis (1 of 37 patients [2.7%]).

Autoimmune processes
Abatacept therapy did not lead to increased formation of autoantibodies, i.e., antinuclear and anti-dsDNA antibodies, compared with placebo.

The incidence rate of autoimmune disorders in abatacept-treated patients during the double-blind period was 8.8 (7.6, 10.1) per 100 person-years of exposure and for placebo-treated patients was 9.6 (7.9, 11.5) per 100 person-years of exposure. The incidence rate in abatacept-treated patients was 3.8

per 100 person-years in the cumulative period. The most frequently reported autoimmune-related disorders other than the indication being studied during the cumulative period were psoriasis, rheumatoid nodule, and Sjogren's syndrome.

Immunogenicity in adults treated with intravenous abatacept
Antibodies directed against the abatacept molecule were assessed by ELISA assays in 3,985 rheumatoid arthritis patients treated for up to 8 years with abatacept. One hundred and eighty-seven of 3,877 (4.8%) patients developed anti-abatacept antibodies while on treatment. In patients assessed for anti-abatacept antibodies after discontinuation of abatacept (> 42 days after last dose), 103 of 1,888 (5.5%) were seropositive.

Samples with confirmed binding activity to CTLA-4 were assessed for the presence of neutralizing antibodies. Twenty-two of 48 evaluable patients showed significant neutralizing activity. The potential clinical relevance of neutralizing antibody formation is not known.

Overall, there was no apparent correlation of antibody development to clinical response or adverse events. However, the number of patients that developed antibodies was too limited to make a definitive assessment. Because immunogenicity analyses are product-specific, comparison of antibody rates with those from other products is not appropriate.

Immunogenicity in adults treated with subcutaneous abatacept
Study SC-I compared the immunogenicity to abatacept following subcutaneous or intravenous administration as assessed by ELISA assay. During the initial double blind 6 months period (short-term period), the overall immunogenicity frequency to abatacept was 1.1% (8/725) and 2.3% (16/710) for the subcutaneous and intravenous groups, respectively. The rate is consistent with previous experience, and there was no effect of immunogenicity on pharmacokinetics, safety, or efficacy.

Immunogenicity to abatacept following long-term subcutaneous administration was assessed by a new ECL assay. Comparison of incidence rates across different assays is not appropriate, as the ECL assay was developed to be more sensitive and drug tolerant than the previous ELISA assay. The cumulative immunogenicity frequency to abatacept by the ECL assay with at least one positive sample in the short-term and long-term periods combined was 15.7% (215/1369) while on abatacept, with a mean duration of exposure of 48.8 months, and 17.3% (194/1121) after discontinuation (> 21 days up to 168 days after last dose). The exposure adjusted incidence rate (expressed per 100 person-years) remained stable over the treatment duration.

Consistent with previous experience, titers and persistence of antibody responses were generally low and did not increase upon continued dosing (6.8% subjects were seropositive on 2 consecutive visits), and there was no apparent correlation of antibody development to clinical response, adverse events, or PK.

In Study SC-III, similar immunogenicity rates were seen in patients on treatment for the abatacept+MTX, and abatacept monotherapy groups (2.9% (3/103) and 5.0% (5/101), respectively) during the double-blind 12 month period. As in Study SC-I, there was no effect of immunogenicity on safety or efficacy.

Immunogenicity and safety of abatacept upon withdrawal and restart of treatment
A study in the subcutaneous program was conducted to investigate the effect of withdrawal (three months) and restart of abatacept subcutaneous treatment on immunogenicity. Upon withdrawal of abatacept subcutaneous treatment, the increased rate of immunogenicity was consistent with that seen upon discontinuation of abatacept administered intravenously. Upon reinitiating therapy, there were no injection reactions and no other safety concerns in patients who were withdrawn from subcutaneous therapy for up to 3 months relative to those who remained on subcutaneous therapy, whether therapy was reintroduced with or without an intravenous loading dose. The safety observed in the treatment arm that reinitiated therapy without an intravenous loading dose was also consistent with that observed in the other studies.

In SC-III, increased rates of immunogenicity were observed in subjects tested during 6 months of complete drug withdrawal in the abatacept+MTX and abatacept monotherapy groups (37.7% [29/77] and 44.1% [27/59], respectively) with generally low titer antibody responses. No clinical impact of these antibody responses was detected, and no safety concerns were observed upon reinitiation of abatacept therapy.

Injection Reactions in adult patients treated with subcutaneous abatacept
Study SC-I compared the safety of abatacept including injection site reactions following subcutaneous or intravenous administration. The overall frequency of injection site reactions was 2.6% (19/736) and 2.5% (18/721) for the subcutaneous abatacept group and the subcutaneous placebo group (intravenous abatacept), respectively. All injection site reactions were described as mild to moderate (hematoma, pruritus, or erythema) and generally did not necessitate drug discontinuation. During the cumulative study period when all subjects treated with abatacept in 7 SC studies were included the frequency of injection site reactions was 4.6% (116/2,538) with an incidence rate of 1.32 per 100 person-years. Postmarketing reports of systemic injection reactions (e.g. pruritus, throat tightness, dyspnea) have been received following the use of subcutaneous ORENCIA.

Safety information related to the pharmacological class
Abatacept is the first selective co-stimulation modulator. Information on the relative safety in a clinical trial versus infliximab is summarized in section 5.1.

Summary of the safety profile in psoriatic arthritis
Abatacept has been studied in patients with active psoriatic arthritis in two placebo-controlled clinical trials (341 patients with abatacept, 253 patients with placebo) (see Section 5.1). During the 24-week placebo-controlled period in the larger study PsA-II, the proportion of patients with adverse reactions was similar in the abatacept and placebo treatment groups (15.5% and 11.4%, respectively). There were no adverse reactions that occurred at ≥ 2% in either treatment group during the 24-week placebo-controlled period. The overall safety profile was comparable between studies PsA-I and PsA-II and consistent with the safety profile in rheumatoid arthritis (Table 1).

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

Doses up to 50 mg/kg have been administered intravenously without apparent toxic effect. In case of overdose, it is recommended that the patient be monitored for any signs or symptoms of adverse reactions and appropriate symptomatic treatment instituted.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: selective immunosuppressants, ATC code: L04AA24

Abatacept is a fusion protein that consists of the extracellular domain of human cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4) linked to a modified Fc portion of human immunoglobulin G1 (IgG1). Abatacept is produced by recombinant DNA technology in Chinese hamster ovary cells.

Mechanism of action
Abatacept selectively modulates a key costimulatory signal required for full activation of T lymphocytes expressing CD28. Full activation of T lymphocytes requires two signals provided by

antigen presenting cells: recognition of a specific antigen by a T cell receptor (signal 1) and a second, costimulatory signal. A major costimulatory pathway involves the binding of CD80 and CD86 molecules on the surface of antigen presenting cells to the CD28 receptor on T lymphocytes (signal 2). Abatacept selectively inhibits this costimulatory pathway by specifically binding to CD80 and CD86. Studies indicate that naive T lymphocyte responses are more affected by abatacept than memory T lymphocyte responses.

Studies *in vitro* and in animal models demonstrate that abatacept modulates T lymphocyte-dependent antibody responses and inflammation. *In vitro*, abatacept attenuates human T lymphocyte activation as measured by decreased proliferation and cytokine production. Abatacept decreases antigen specific TNFα, interferon-γ, and interleukin-2 production by T lymphocytes.

Pharmacodynamic effects

Dose-dependent reductions were observed with abatacept in serum levels of soluble interleukin-2 receptor, a marker of T lymphocyte activation; serum interleukin-6, a product of activated synovial macrophages and fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis; rheumatoid factor, an autoantibody produced by plasma cells; and C-reactive protein, an acute phase reactant of inflammation. In addition, serum levels of matrix metalloproteinase-3, which produces cartilage destruction and tissue remodelling, were decreased. Reductions in serum TNFα were also observed.

Clinical efficacy and safety in adult rheumatoid arthritis

The efficacy and safety of intravenous abatacept were assessed in randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trials in adult patients with active rheumatoid arthritis diagnosed according to American College of Rheumatology (ACR) criteria. Studies I, II, III, V, and VI required patients to have at least 12 tender and 10 swollen joints at randomization. Study IV did not require any specific number of tender or swollen joints. Study SC-I was a randomized, double-blind, double-dummy non-inferiority study administered to patients stratified by body weight (< 60 kg, 60 to 100 kg, > 100 kg) that compared the efficacy and safety of abatacept administered subcutaneously and intravenously in subjects with rheumatoid arthritis (RA), receiving background methotrexate (MTX), and experiencing an inadequate response to MTX (MTX-IR).

In Studies I, II, and V the efficacy and safety of abatacept compared to placebo were assessed in patients with an inadequate response to methotrexate and who continued on their stable dose of methotrexate. In addition, Study V investigated the safety and efficacy of abatacept or infliximab relative to placebo. In Study III the efficacy and safety of abatacept were assessed in patients with an inadequate response to a TNF-inhibitor, with the TNF-inhibitor discontinued prior to randomization; other DMARDs were permitted. Study IV primarily assessed safety in patients with active rheumatoid arthritis requiring additional intervention in spite of current therapy with non-biological and/or biological DMARDs; all DMARDs used at enrollment were continued. In Study VI, the efficacy and safety of abatacept were assessed in methotrexate-naive, Rheumatoid Factor (RF) and/or anti-Cyclic Citrullinated Peptide 2 (Anti-CCP2)-positive patients with early, erosive rheumatoid arthritis (≤ 2 years disease duration) who were randomized to receive abatacept plus methotrexate or methotrexate plus placebo. In Study SC-I, the goal was to demonstrate non-inferiority of the efficacy and comparability of the safety of abatacept subcutaneous relative to intravenous administration in subjects with moderate to severely active RA and experiencing inadequate response to MTX. Study SC-II investigated the relative efficacy and safety of abatacept and adalimumab, both given subcutaneously without an intravenous loading dose and with background MTX, in patients with moderate to severely active RA and an inadequate response to previous MTX therapy. In study SC-III, abatacept SC was evaluated in combination with methotrexate, or as abatacept monotherapy, and compared to MTX monotherapy in induction of remission following 12 months of treatment, and the possible maintenance of drug-free remission after complete drug withdrawal, in adult MTX-naive patients with highly active early rheumatoid arthritis (mean DAS28-CRP of 5.4; mean symptom duration less than 6.7 months) with poor prognostic factors for rapidly progressive disease (e.g. anti-citrullinated protein antibodies [ACPA+], as measured by anti-CCP2 assay, and/or RF+, baseline joint erosions).

Study I patients were randomized to receive abatacept 2 or 10 mg/kg or placebo for 12 months. Study II, III, IV, and VI patients were randomized to receive a fixed dose approximating 10 mg/kg of abatacept or placebo for 12 (Studies II, IV, and VI) or 6 months (Study III). The dose of abatacept was 500 mg for patients weighing less than 60 kg, 750 mg for patients weighing 60 to 100 kg, and 1,000 mg for patients weighing greater than 100 kg. In Study SC-I, abatacept was given subcutaneously to patients after a single loading dose of intravenous abatacept and then every week thereafter. Subjects continued taking their current dose of MTX from the day of randomization. Study V patients were randomized to receive this same fixed dose of abatacept or 3 mg/kg infliximab or placebo for 6 months. Study V continued for an additional 6 months with the abatacept and infliximab groups only.

Studies I, II, III, IV, V, VI, SC-I, SC-II, and SC-III evaluated 339, 638, 389, 1441, 431, 509 1371, 646, and 351 adult patients, respectively.

Clinical response

ACR response
The percent of abatacept-treated patients achieving ACR 20, 50, and 70 responses in Study II (patients with inadequate response to methotrexate), Study III (patients with inadequate response to TNF-inhibitor), Study VI (methotrexate-naive patients), and Study SC-I (subcutaneous abatacept) are shown in Table 2.

In abatacept-treated patients in Studies II and III, statistically significant improvement in the ACR 20 response versus placebo was observed after administration of the first dose (day 15), and this improvement remained significant for the duration of the studies. In Study VI, statistically significant improvement in the ACR 20 response in abatacept plus methotrexate-treated patients versus methotrexate plus placebo-treated patients was observed at 29 days, and was maintained through the duration of the study. In Study II, 43% of the patients who had not achieved an ACR 20 response at 6 months developed an ACR 20 response at 12 months.

In Study SC-I, abatacept administered subcutaneously (SC) was non-inferior relative to intravenous (IV) infusions of abatacept with respect to ACR 20 responses up to 6 months of treatment. Patients treated with abatacept subcutaneously also achieved similar ACR 50 and 70 responses as those patients receiving abatacept intravenously at 6 months.
No difference in clinical response between subcutaneous and intravenous abatacept was seen across the 3 weight groups. In SC-1, the ACR 20 response rates at Day 169 for subcutaneous and intravenous abatacept were respectively 78.3% (472/603 SC) and 76.0% (456/600 IV) in patients < 65 years, versus 61.1% (55/90 SC) and 74.4% (58/78 IV) for patients ≥ 65 years.

Table 2: Clinical Responses in Controlled Trials

	Percent of Patients							
	Intravenous administration						Subcutaneous administration	
	MTX-Naive		Inadequate Response to MTX		Inadequate Response to TNF Inhibitor		Inadequate Response to MTX	
	Study VI		Study II		Study III		Study SC-I	
Response Rate	Abatacept[a] +MTX n = 256	Placebo +MTX n = 253	Abatacept[a] +MTX n = 424	Placebo +MTX n = 214	Abatacept[a] +DMARDs[b] n = 256	Placebo +DMARDs[b] n = 133	Abatacept[f] SC +MTX n=693	Abatacept[f] IV +MTX n=678
ACR 20								
Day 15	24%	18%	23%*	14%	18%**	5%	25%	25%
Month 3	64%††	53%	62%***	37%	46%***	18%	68%	69%
Month 6	75%†	62%	68%***	40%	50%***	20%	76%§	76%
Month 12	76%‡	62%	73%***	40%	NA[d]	NA[d]	NA	NA
ACR 50								
Month 3	40%‡	23%	32%***	8%	18%**	6%	33%	39%
Month 6	53%‡	38%	40%***	17%	20%***	4%	52%	50%
Month 12	57%‡	42%	48%***	18%	NA[d]	NA[d]	NA	NA
ACR 70								
Month 3	19%†	10%	13%***	3%	6%††	1%	13%	16%
Month 6	32%†	20%	20%***	7%	10%**	2%	26%	25%
Month 12	43%‡	27%	29%***	6%	NA[d]	NA[d]	NA	NA
Major Clinical Response[c]	27%‡	12%	14%***	2%	NA[d]	NA[d]	NA	NA
DAS28-CRP Remission[e]								
Month 6	28%‡	15%	NA	NA	NA	NA	24%§§	25%
Month 12	41%‡	23%	NA	NA	NA	NA	NA	NA

* $p < 0.05$, abatacept vs. placebo.
** $p < 0.01$, abatacept vs. placebo.
*** $p < 0.001$, abatacept vs. placebo.
† $p < 0.01$, abatacept plus MTX vs. MTX plus placebo
‡ $p < 0.001$, abatacept plus MTX vs. MTX plus placebo
†† $p < 0.05$, abatacept plus MTX vs. MTX plus placebo
§ 95% CI: −4.2, 4.8 (based on prespecified margin for non-inferiority of −7.5%)
§§ ITT data is presented in table
[a] Fixed dose approximating 10 mg/kg (see section 4.2).
[b] Concurrent DMARDs included one or more of the following: methotrexate, chloroquine/hydroxychloroquine, sulfasalazine, leflunomide, azathioprine, gold, and anakinra.
[c] Major clinical response is defined as achieving an ACR 70 response for a continuous 6-month period.
[d] After 6 months, patients were given the opportunity to enter an open-label study.
[e] DAS28-CRP Remission is defined as a DAS28-CRP score < 2.6
[f] Per protocol data is presented in table. For ITT; n=736, 721 for subcutaneous (SC) and intravenous (IV) abatacept, respectively

In the open-label extension of Studies I, II, III, VI, and SC-I durable and sustained ACR 20, 50, and 70 responses have been observed through 7 years, 5 years, 5 years, 2 years, and 5 years, respectively, of abatacept treatment. In study I, ACR responses were assessed at 7 years in 43 patients with 72% ACR 20 responses, 58% ACR 50 responses, and 44% ACR 70 responses. In study II, ACR responses were assessed at 5 years in 270 patients with 84% ACR 20 responses, 61% ACR 50

responses, and 40% ACR 70 responses. In study III, ACR responses were assessed at 5 years in 91 patients with 74% ACR 20 responses, 51% ACR 50 responses, and 23% ACR 70 responses. In study VI, ACR responses were assessed at 2 years in 232 patients with 85% ACR 20 responses, 74% ACR 50 responses, and 54% ACR 70 responses. In study SC-I, ACR responses were assessed at 5 years with 85% (356/421) ACR 20 responses, 66% (277/423) ACR 50 responses, and 45% (191/425) ACR 70 responses.

Greater improvements were seen with abatacept than with placebo in other measures of rheumatoid arthritis disease activity not included in the ACR response criteria, such as morning stiffness.

DAS28 response
Disease activity was also assessed using the Disease Activity Score 28. There was a significant improvement of DAS in Studies II, III, V, and VI as compared to placebo or comparator.

In study VI, which only included adults, a significantly higher proportion of patients in the abatacept plus methotrexate group (41%) achieved DAS28 (CRP)-defined remission (score < 2.6) versus the methotrexate plus placebo group (23%) at year 1. The response at year 1 in the abatacept group was maintained through year 2.

Study V: abatacept or infliximab versus placebo
A randomized, double-blind study was conducted to assess the safety and efficacy of intravenous abatacept or infliximab versus placebo in patients with an inadequate response to methotrexate (Study V). The primary outcome was the mean change in disease activity in abatacept- treated patients compared to placebo-treated patients at 6 months with a subsequent double-blind assessment of safety and efficacy of abatacept and infliximab at 12 months. Greater improvement ($p < 0.001$) in DAS28 was observed with abatacept and with infliximab compared to placebo at six months in the placebo-controlled portion of the trial; the results between the abatacept and infliximab groups were similar. The ACR responses in Study V were consistent with the DAS28 score. Further improvement was observed at 12 months with abatacept. At 6 months, the incidence of AE of infections were 48.1% (75), 52.1% (86), and 51.8% (57) and the incidence of serious AE of infections were 1.3% (2), 4.2% (7), and 2.7% (3) for abatacept, infliximab and placebo groups, respectively. At 12 months, the incidence of AE of infections were 59.6% (93), 68.5% (113), and the incidence of serious AE of infections were 1.9% (3) and 8.5% (14) for abatacept and infliximab groups, respectively. The open label period of the study provided an assessment of the ability of abatacept to maintain efficacy for subjects originally randomized to abatacept and the efficacy response of those subjects who were switched to abatacept following treatment with infliximab. The reduction from baseline in mean DAS28 score at day 365 (-3.06) was maintained through day 729 (-3.34) in those patients who continued with abatacept. In those patients who initially received infliximab and then switched to abatacept, the reduction in the mean DAS28 score from baseline were 3.29 at day 729 and 2.48 at day 365.

Study SC-II: abatacept versus adalimumab
A randomized, single(investigator)-blinded, non-inferiority study was conducted to assess the safety and efficacy of weekly subcutaneous (SC) abatacept without an abatacept intravenous (IV) loading dose versus every-other-weekly subcutaneous adalimumab, both with background MTX, in patients with an inadequate response to methotrexate (Study SC-II). The primary endpoint showed non-inferiority (predefined margin of 12%) of ACR20 response after 12 months of treatment, 64.8% (206/318) for the abatacept SC group and 63.4% (208/328) for the adalimumab SC group; treatment difference was 1.8% [95% confidence interval (CI): -5.6, 9.2], with comparable responses throughout the 24-month period. The respective values for ACR 20 at 24 months were 59.7% (190/318) for the abatacept SC group and 60.1% (197/328) for the adalimumab SC group. The respective values for ACR 50 and ACR 70 at 12 months and 24 months were consistent and similar for abatacept and adalimumab. The adjusted mean changes (standard error; SE) from baseline in DAS28-CRP were -2.35 (SE 0.08) [95% CI: -2.51, -2.19] and -2.33 (SE 0.08) [95% CI: -2.50, -2.17] in the SC abatacept group and the adalimumab group, respectively, at 24 months, with similar changes over time. At 24 months, 50.6% (127/251) [95% CI: 44.4, 56.8] of patients in abatacept and 53.3% (130/244) [95% CI: 47.0, 59.5] of patients in adalimumab groups achieved DAS 28 < 2.6. Improvement from baseline as

measured by HAQ-DI at 24 months and over time was also similar between abatacept SC and adalimumab SC.

Safety and structural damage assessments were conducted at one and two years. The overall safety profile with respect to adverse events was similar between the two groups over the 24-month period. After 24 months, adverse reactions were reported in 41.5% (132/318) and 50% (164/328) of abatacept and adalimumab-treated patients. Serious adverse reactions were reported in 3.5% (11/318) and 6.1% (20/328) of the respective group. At 24 months, 20.8 % (66/318) of patients on abatacept and 25.3 % (83/328) on adalimumab had discontinued.
In SC-II, serious infections were reported in 3.8 % (12/318) of patients treated with abatacept SC weekly, none of which led to discontinuation and in 5.8 % (19/328) of patients treated with adalimumab SC every-other-week, leading to 9 discontinuations in the 24-month period.
The frequency of local injection site reactions was 3.8% (12/318) and 9.1% (30/328) at 12 months (p=0.006) and 4.1% (13/318) and 10.4% (34/328) at 24 months for abatacept SC and adalimumab SC, respectively. Over the 2 year study period, 3.8 % (12/318) and 1.5 % (5/328) patients treated with abatacept SC and adalimumab SC respectively reported autoimmune disorders mild to moderate in severity (e.g., psoriasis, Raynaud's phenomenon, erythema nodosum).

Study SC-III: Induction of remission in methotrexate-naive RA patients
A randomized and double-blinded study evaluated abatacept SC in combination with methotrexate (abatacept + MTX), abatacept SC monotherapy, or methotrexate monotherapy (MTX group) in induction of remission following 12 months of treatment, and maintenance of drug-free remission after complete drug withdrawal in MTX-naive adult patients with highly active early rheumatoid arthritis with poor prognostic factors. Complete drug withdrawal led to loss of remission (return to disease activity) in all three treatment arms (abatacept with methotrexate, abatacept or methotrexate alone) in a majority of patients (Table 3).

Table 3: Remission Rates at End of Drug Treatment and Drug Withdrawal Phases in Study SC-III

Number of Patients	Abatacept SC+ MTX n = 119	MTX n = 116	Abatacept SC n = 116
Proportion of Randomized Patients with Induction of Remission after 12 Months of Treatment			
DAS28-Remission[a]	60.9%	45.2%	42.5%
Odds Ratio (95% CI) vs. MTX	2.01 (1.18, 3.43)	N/A	0.92 (0.55, 1.57)
P value	0.010	N/A	N/A
SDAI Clinical Remission[b]	42.0%	25.0%	29.3%
Estimate of Difference (95% CI) vs. MTX	17.02 (4.30, 29.73)	N/A	4.31 (-7.98, 16.61)
Boolean Clinical Remission	37.0%	22.4%	26.7%
Estimate of Difference (95% CI) vs. MTX	14.56 (2.19, 26.94)	N/A	4.31 (-7.62, 16.24)
Proportion of Randomized Patients in Remission at 12 Months and at 18 Months (6 Months of Complete Drug Withdrawal)			
DAS28-Remission [a]	14.8%	7.8%	12.4%
Odds Ratio (95% CI) vs. MTX	2.51 (1.02, 6.18)	N/A	2.04 (0.81, 5.14)
P value	0.045	N/A	N/A

[a] DAS28-defined remission (DAS28-CRP <2.6)
[b] SDAI criterion (SDAI ≤ 3.3)

In SC-III the safety profiles of the three treatment groups (abatacept + MTX, abatacept monotherapy, MTX group) were overall similar. During the 12-month treatment period, adverse reactions were reported in 44.5% (53/119), 41.4% (48/116), and 44.0% (51/116) and serious adverse reactions were

reported in 2.5% (3/119), 2.6% (3/116) and 0.9% (1/116) of patients treated in the three treatment groups, respectively. Serious infections were reported in 0.8% (1/119), 3.4% (4/116) and 0% (0/116) patients.

Radiographic response

Structural joint damage was assessed radiographically over a two-year period in Studies II, VI, and SC-II. The results were measured using the Genant-modified total Sharp score (TSS) and its components, the erosion score and joint space narrowing (JSN) score.

In Study II, the baseline median TSS was 31.7 in abatacept-treated patients and 33.4 in placebo-treated patients. Abatacept/methotrexate reduced the rate of progression of structural damage compared to placebo/methotrexate after 12 months of treatment as shown in Table 4. The rate of progression of structural damage in year 2 was significantly lower than that in year 1 for patients randomized to abatacept ($p < 0.0001$). Subjects entering the long term extension after 1 year of double blind treatment all received abatacept treatment and radiographic progression was investigated through year 5. Data were analyzed in an as-observed analysis using mean change in total score from the previous annual visit. The mean change was, 0.41 and 0.74 from year 1 to year 2 (n=290, 130), 0.37 and 0.68 from year 2 to year 3 (n=293, 130), 0.34 and 0.43 year from 3 to year 4 (n=290, 128) and the change was 0.26 and 0.29 (n=233, 114) from year 4 to year 5 for patients originally randomized to abatacept plus MTX and placebo plus MTX respectively.

Table 4: Mean Radiographic Changes Over 12 Months in Study II

Parameter	Abatacept/MTX n = 391	Placebo/MTX n = 195	P-value[a]
Total Sharp score	1.21	2.32	0.012
Erosion score	0.63	1.14	0.029
JSN score	0.58	1.18	0.009

[a] Based on non-parametric analysis.

In Study VI, the mean change in TSS at 12 months was significantly lower in patients treated with abatacept plus methotrexate compared to those treated with methotrexate plus placebo. At 12 months 61% (148/242) of the patients treated with abatacept plus methotrexate and 53% (128/242) of the patients treated with methotrexate plus placebo had no progression ($TSS \leq 0$). The progression of structural damage was lower in patients receiving continuous abatacept plus methotrexate treatment (for 24 months) compared to patients who initially received methotrexate plus placebo (for 12 months) and were switched to abatacept plus methotrexate for the next 12 months. Among the patients who entered the open-label 12 month period, 59% (125/213) of patients receiving continuous abatacept plus methotrexate treatment and 48% (92/192) of patients who initially received methotrexate and switched to combination with abatacept had no progression.

In Study SC-II, structural joint damage was assessed radiographically and expressed as a change from baseline in the van der Heijde-modified Total Sharp Score (mTSS) and its components. Similar inhibition was observed in both treatment groups up to 24 months (mTSS (mean ± standard deviation [SD] = 0.89 ± 4.13 vs 1.13 ±8.66), erosion score (0.41 ± 2.57 vs 0.41 ±5.04), and JSN score (0.48 ±2.18 vs 0.72 ±3.81)) for the abatacept (n=257) and adalimumab (n=260) groups, respectively.

In Study SC-III, structural joint damage was assessed by MRI. The abatacept + MTX group had less progression in structural damage compared with MTX group as reflected by mean treatment difference of the abatacept + MTX group versus MTX group (Table 5).

Table 5: Structural and Inflammatory MRI Assessment in Study SC-III

Mean Treatment Difference between Abatacept SC+MTX vs. MTX at 12 Months (95% CI)*

MRI Erosion Score	-1.22 (-2.20, -0.25)
MRI Osteitis/Bone Oedema Score	-1.43 (-2.68, -0.18)
MRI Synovitis Score	-1.60, (-2.42, -0.78)

* n = 119 for Abatacept SC + MTX; n = 116 for MTX

Physical function response

Improvement in physical function was measured by the Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) in Studies II, III, IV, V, and VI and the modified HAQ-DI in Study I. In Study SC-I, improvement from baseline as measured by HAQ-DI at 6 months and over time was similar between subcutaneous and intravenous administration. The results from Studies II, III, and VI are shown in Table 6.

Table 6: Improvement in Physical Function in Controlled Trials

	Methotrexate-Naive		**Inadequate Response to Methotrexate**		**Inadequate Response to TNF Inhibitor**	
	Study VI		**Study II**		**Study III**	
HAQ[c] Disability Index	Abatacept[a] +MTX	Placebo +MTX	Abatacept[a] +MTX	Placebo +MTX	Abatacept[a] +DMARDs[b]	Placebo +DMARDs[b]
Baseline (Mean)	1.7 (n=254)	1.7 (n=251)	1.69 (n=422)	1.69 (n=212)	1.83 (n=249)	1.82 (n=130)
Mean Improvement from Baseline						
Month 6	0.85 (n=250)	0.68 (n=249)	0.59*** (n=420)	0.40 (n=211)	0.45*** (n=249)	0.11 (n=130)
Month 12	0.96 (n=254)	0.76 (n=251)	0.66*** (n=422)	0.37 (n=212)	NA[e]	NA[e]
Proportion of patients with a clinically meaningful improvement[d]						
Month 6	72%†	63%	61%***	45%	47%***	23%
Month 12	72%†	62%	64%***	39%	NA[e]	NA[e]

*** $p < 0.001$, abatacept vs. placebo.

† $p < 0.05$, abatacept plus MTX vs MTX plus placebo

[a] Fixed dose approximating 10 mg/kg (see section 4.2).

[b] Concurrent DMARDs included one or more of the following: methotrexate, chloroquine/hydroxychloroquine, sulfasalazine, leflunomide, azathioprine, gold, and anakinra.

[c] Health Assessment Questionnaire; 0 = best, 3 = worst; 20 questions; 8 categories: dressing and grooming, arising, eating, walking, hygiene, reach, grip, and activities.

[d] Reduction in HAQ-DI of ≥ 0.3 units from baseline.

[e] After 6 months, patients were given the opportunity to enter into an open-label study.

In Study II, among patients with clinically meaningful improvement at month 12, 88% retained the response at month 18, and 85% retained the response at month 24. During the open-label periods of Studies I, II, III, and VI the improvement in physical function has been maintained through 7 years, 5 years, 5 years, and 2 years, respectively.

In Study SC-III, the proportion of subjects with a HAQ response as a measure of clinically meaningful improvement in physical function (reduction from baseline in HAQ-D1 score of ≥ 0.3) was greater for the abatacept+ MTX group vs. the MTX group at Month 12 (65.5% vs 44.0%, respectively; treatment difference vs. MTX group of 21.6% [95% CI: 8.3, 34.9]).

Health-related outcomes and quality of life

Health-related quality of life was assessed by the SF-36 questionnaire at 6 months in Studies I, II, and III and at 12 months in Studies I and II. In these studies, clinically and statistically significant improvement was observed in the abatacept group as compared with the placebo group in all 8 domains of the SF-36 (4 physical domains: physical function, role physical, bodily pain, general health; and 4 mental domains: vitality, social function, role emotional, mental health), as well as the Physical Component Summary (PCS) and the Mental Component Summary (MCS). In Study VI, improvement was observed at 12 months in abatacept plus methotrexate group as compared with the methotrexate plus placebo group in both PCS and MCS, and was maintained through 2 years.

Study VII: Safety of abatacept in patients with or without washout of previous TNF-inhibitor therapy

A study of open-label intravenous abatacept on a background of nonbiologic DMARDs was conducted in patients with active RA who had an inadequate response to previous (washout for at least 2 months; n=449) or current (no washout period; n=597) TNF-inhibitor therapy (Study VII). The primary outcome, incidence of AEs, SAEs, and discontinuations due to AEs during 6 months of treatment, was similar between those who were previous and current TNF-inhibitor users at enrollment, as was the frequency of serious infections.

Study SC-I: Pre-filled pen (ClickJect) sub-study

Patients in the sub-study (n=117) of the open-label extension of study SC-I received 125 mg of subcutaneous (SC) abatacept administered weekly via the pre-filled syringe for at least 4 months, and were then switched to receive 125 mg SC abatacept administered weekly via the pre-filled pen for 12 weeks. The adjusted geometric mean of abatacept at steady state trough concentration (Cminss) was 25.3 µg/mL for the SC pre-filled pen and 27.8 µg/mL for the SC pre-filled syringe with a ratio of 0.91 [90% CI: 0.83, 1.00]. During the 12-week pre-filled pen period of the sub-study, there were no deaths or related SAEs. Three patients had SAEs (postoperative wound infection, H1N1 influenza, and myocardial ischemia in 1 patient each) that were not considered related to the study drug. There were six overall discontinuations during this period, only one of which was due to an AE (the SAE of post-operative wound infection). Two patients (2/117, 1.7%) using the SC pre-filled pen experienced local injection site reactions.

Clinical efficacy and safety in adult psoriatic arthritis

The efficacy and safety of abatacept were assessed in two randomized, double-blind, placebo-controlled trials (Studies PsA-I and PsA-II) in adult patients, age 18 years and older. Patients had active PsA (≥ 3 swollen joints and ≥ 3 tender joints) despite prior treatment with DMARD therapy and had one qualifying psoriatic skin lesion of at least 2 cm in diameter.

In study PsA-I, 170 patients received placebo or abatacept intravenously (IV) on Day 1, 15, 29, and then every 28 days thereafter in a double blind manner for 24 weeks, followed by open-label abatacept 10 mg/kg IV every 28 days. Patients were randomized to receive placebo or abatacept 3 mg/kg, 10 mg/kg, or two doses of 30 mg/kg followed by 10 mg/kg, without escape for 24 weeks, followed by open label abatacept 10 mg/kg monthly IV every month. Patients were allowed to receive stable doses of concomitant methotrexate, low dose corticosteroids (equivalent to ≤ 10 mg of prednisone) and/or NSAIDs during the trial.

In study PsA-II, 424 patients were randomized 1:1 to receive in a double-blind manner weekly doses of subcutaneous (SC) placebo or abatacept 125 mg without a loading dose for 24 weeks, followed by open-label abatacept 125 mg SC weekly. Patients were allowed to receive stable doses of concomitant methotrexate, sulfasalazine, leflunomide, hydroxychloroquine, low dose corticosteroids (equivalent to ≤ 10 mg of prednisone) and/or NSAIDs during the trial. Patients who had not achieved at least a 20% improvement from baseline in their swollen and tender joint counts by Week 16 escaped to open-label abatacept 125 mg SC weekly.

The primary endpoint for both PsA-I and PsA-II was the proportion of patients achieving ACR 20 response at Week 24 (Day 169).

Clinical Response

Signs and symptoms

The percent of patients achieving ACR 20, 50, or 70 responses at the recommended abatacept dose in Studies PsA-I (10 mg/kg IV) and PsA-II (125 mg SC) are presented in Table 7 below.

Table 7: Proportion of Patients With ACR Responses at Week 24 in Studies PsA-I and PsA-II

	PsA-I[a]			PsA-II[b,c]		
	Abatacept 10 mg/kg IV N=40	**Placebo N=42**	**Estimate of difference (95% CI)**	**Abatacept 125 mg SC N=213**	**Placebo N=211**	**Estimate of difference (95% CI)**
ACR 20	47.5%*	19.0%	28.7 (9.4, 48.0)	39.4%*	22.3%	17.2 (8.7, 25.6)
ACR 50	25.0%	2.4%	22.7 (8.6, 36.9)	19.2%	12.3%	6.9 (0.1, 13.7)
ACR 70	12.5%	0%	12.5 (2.3, 22.7)	10.3%	6.6%	3.7 (-1.5, 8.9)

* $p < 0.05$ vs placebo, p values not assessed for ACR 50 and ACR 70.

[a] 37% of patients were previously treated with TNF inhibitor.

[b] 61% of patients were previously treated with TNF inhibitor.

[c] Patients who had less than 20% improvement in tender or swollen joint counts at Week 16 met escape criteria and were considered non-responders.

A significantly higher proportion of patients achieved an ACR 20 response after treatment with abatacept 10 mg/kg IV in PsA-I or 125 mg SC in PsA-II compared to placebo at Week 24 in the overall study populations. Higher ACR 20 responses were observed with abatacept vs placebo regardless of prior TNF-inhibitor treatment in both studies. In the smaller study PsA-I, the ACR 20 responses with abatacept 10 mg/kg IV vs placebo in patients who were TNF inhibitor-naive were 55.6% vs 20.0%, respectively, and in patients who were TNF inhibitor-experienced were 30.8% vs 16.7%, respectively. In study PsA-II, the ACR 20 responses with abatacept 125 mg SC vs placebo in patients who were TNF inhibitor-naive were 44.0% vs 22.2%, respectively (21.9 [8.3, 35.6], estimate of difference [95% CI]), and in patients who were TNF inhibitor-experienced were 36.4% vs 22.3%, respectively (14.0 [3.3, 24.8], estimate of difference [95% CI]).

Higher ACR 20 responses in study PsA-II were seen with abatacept 125 mg SC vs. placebo irrespective of concomitant non-biological DMARD treatment. The ACR 20 responses with abatacept 125 mg SC vs placebo in patients who did not use non-biological DMARDs were 27.3% vs 12.1%, respectively, (15.15 [1.83, 28.47] estimate of difference [95% CI]), and in patients who had used non-biological DMARDs were 44.9% vs 26.9%, respectively, (18.00 [7.20, 28.81], estimate of difference [95% CI]). Clinical responses were maintained or continued to improve up to one year in studies PsA-I and PsA-II.

Structural response

In study PsA-II, the proportion of radiographic non-progressors (≤ 0 change from baseline) in total PsA-modified SHS on x-rays at Week 24 was greater with abatacept 125 mg SC (42.7%) than placebo (32.7%) (10.0 [1.0, 19.1] estimate of difference [95% CI]).

Physical Function Response

In study PsA-I, the proportion of patients with ≥ 0.30 decrease from baseline in HAQ-DI score was 45.0% with IV abatacept vs 19.0% with placebo (26.1 [6.8, 45.5], estimate of difference [95% CI]) at Week 24. In study PsA-II, the proportion of patients with at least ≥ 0.35 decrease from baseline in HAQ-DI was 31.0% with abatacept vs. 23.7% with placebo (7.2 [-1.1, 15.6], estimate of difference

[95% CI]). Improvement in HAQ-DI scores was maintained or improved for up to 1 year with continuing abatacept treatment in both PsA-I and PsA-II studies.
No significant changes in PASI scores with abatacept treatment were seen over the 24-week double-blind period. Patients entering the two PsA studies had mild to moderate psoriasis with median PASI scores of 8.6 in PsA-I and 4.5 in PsA-II. In study PsA-I, the proportions of patients achieving PASI 50 response was 28.6% with abatacept vs. 14.3% with placebo (14.3 [-15.3, 43.9], estimate of difference [95% CI]), and the proportion of patients who achieved PASI 75 response was 14.3% with abatacept vs. 4.8% with placebo (9.5 [-13.0, 32.0], estimate of difference [95% CI]). In study PsA-II, the proportion of patients who achieved PASI 50 response was 26.7% with abatacept vs. 19.6% with placebo (7.3 [-2.2, 16.7], estimate of difference [95% CI]), and the proportion of patients who achieved PASI 75 response was 16.4% with abatacept vs. 10.1% with placebo (6.4 [-1.3, 14.1], estimate of difference [95% CI]).

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with ORENCIA subcutaneous in one or more subsets of the paediatric population in chronic idiopathic arthritis (including rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and juvenile idiopathic arthritis) (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Adult rheumatoid arthritis
The geometric mean estimate (90% confidence interval) for the bioavailability of abatacept following subcutaneous administration relative to intravenous administration is 78.6% (64.7%, 95.6%). The mean (range) for C_{min} and C_{max} at steady state observed after 85 days of treatment was 32.5 mcg/mL (6.6 to 113.8 mcg/mL) and 48.1 mcg/mL (9.8 to 132.4 mcg/mL), respectively. Mean estimates for systemic clearance (0.28 mL/h/kg), volume of distribution (0.11 L/kg), and terminal half-life (14.3 days) were comparable between subcutaneous and intravenous administration.

A single study was conducted to determine the effect of monotherapy use of abatacept on immunogenicity following subcutaneous administration without an intravenous load. When the intravenous loading dose was not administered, a mean trough concentration of 12.6 mcg/mL was achieved after 2 weeks of dosing. The efficacy response over time in this study appeared consistent with studies that included an intravenous loading dose, however, the effect of no intravenous load on the onset of efficacy has not been formally studied.

Consistent with the intravenous data, population pharmacokinetic analyses for subcutaneous abatacept in RA patients revealed that there was a trend toward higher clearance of abatacept with increasing body weight. Age and gender (when corrected for body weight) did not affect apparent clearance. Concomitant MTX, NSAIDs, corticosteroids, and TNF-inhibitors did not influence abatacept apparent clearance.

Adult psoriatic arthritis
In PsA-I, patients were randomized to receive IV placebo or abatacept 3 mg/kg (3/3 mg/kg), 10 mg/kg (10/10 mg/kg), or two doses of 30 mg/kg followed by 10 mg/kg (30/10 mg/kg), on Day 1, 15, 29, and then every 28 days thereafter. In this study, the steady-state concentrations of abatacept were dose-related. The geometric mean (CV%) Cmin at Day 169 were 7.8 mcg/mL (56.3%) for the 3/3 mg/kg, 24.3 mcg/mL (40.8%) for 10/10 mg/kg, and 26.6 mcg/mL (39.0%) for the 30/10 mg/kg regimens.
In study PsA-II following weekly SC administration of abatacept at 125 mg, steady-state of abatacept was reached at Day 57 with the geometric mean (CV%) Cmin ranging from 22.3 (54.2%) to 25.6 (47.7%) mcg/mL on Days 57 to 169, respectively.
Consistent with the results observed earlier in RA patients, population pharmacokinetic analyses for abatacept in PsA patients revealed that there was a trend toward higher clearance (L/h) of abatacept with increasing body weight.

5.3 Preclinical safety data

No mutagenicity or clastogenicity was observed with abatacept in a battery of *in vitro* studies. In a mouse carcinogenicity study, increases in the incidence of malignant lymphomas and mammary gland tumours (in females) occurred. The increased incidence of lymphomas and mammary tumours observed in mice treated with abatacept may have been associated with decreased control of murine leukaemia virus and mouse mammary tumour virus, respectively, in the presence of long-term immunomodulation. In a one-year toxicity study in cynomolgus monkeys, abatacept was not associated with any significant toxicity. Reversible pharmacological effects consisted of minimal transient decreases in serum IgG and minimal to severe lymphoid depletion of germinal centres in the spleen and/or lymph nodes. No evidence of lymphomas or preneoplastic morphological changes was observed, despite the presence of a virus, lymphocryptovirus, which is known to cause such lesions in immunosuppressed monkeys within the time frame of this study. The relevance of these findings to the clinical use of abatacept is unknown.

In rats, abatacept had no undesirable effects on male or female fertility. Embryo-foetal development studies were conducted with abatacept in mice, rats, and rabbits at doses up to 20 to 30 times a human 10 mg/kg dose and no undesirable effects were observed in the offspring. In rats and rabbits, abatacept exposure was up to 29-fold a human 10 mg/kg exposure based on AUC. Abatacept was shown to cross the placenta in rats and rabbits. In a pre- and postnatal development study with abatacept in rats, no undesirable effects were observed in pups of dams given abatacept at doses up to 45 mg/kg, representing 3-fold a human 10 mg/kg exposure based on AUC. At a dose of 200 mg/kg, representing 11-fold a human exposure at 10 mg/kg based on AUC, limited changes in immune function (a 9-fold increase in the mean T-cell-dependent antibody response in female pups and inflammation of the thyroid of 1 female pup out of 10 male and 10 female pups evaluated at this dose) were observed.

Non-clinical studies relevant for use in the paediatric population
Studies in rats exposed to abatacept have shown immune system abnormalities including a low incidence of infections leading to death (juvenile rats). In addition, inflammation of the thyroid and pancreas was frequently seen in both juvenile and adult rats exposed to abatacept. Juvenile rats seemed to be more sensitive to lymphocytic inflammation of thyroid. Studies in adult mice and monkeys have not demonstrated similar findings. It is likely that the increased susceptibility to opportunistic infections observed in juvenile rats is associated with the exposure to abatacept before development of memory responses. The relevance of these results to humans greater than 6 years of age is unknown.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Sucrose
Poloxamer 188
Sodium dihydrogen phosphate monohydrate
Disodium phosphate anhydrous
Water for injections

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf life

2 years

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C - 8°C). Do not freeze.
Store in the original package in order to protect from light.

6.5 Nature and contents of container

One mL pre-filled syringe (Type 1 glass) in a ClickJect pre-filled pen. The Type 1 glass syringe has a coated stopper and fixed stainless steel needle covered with a rigid needle shield.

Pack of 4 pre-filled pens and multipack containing 12 pre-filled pens (3 packs of 4).

Not all pack-sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

The medicinal product is for single use only. After removing the pre-filled pen from the refrigerator the pre-filled pen should be allowed to reach room temperature by waiting 30 minutes, before injecting ORENCIA. The pen should not be shaken.

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBERS

EU/1/07/389/011-012

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 21 May 2007
Date of latest Renewal: 21 May 2012

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu.

ANNEX II

A. MANUFACTURER OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE AND MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

A. MANUFACTURER OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE AND MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturers of the biological active substance

Lonza Biologics Inc.
101 International Drive
Portsmouth, NH 03801-2815
USA

Bristol-Myers Squibb Co.
38 Jackson Road
Devens, MA 01434
USA

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

Bristol-Myers Squibb S.R.L.
Contrada Fontana del Ceraso
03012 Anagni
Italy

Swords Laboratories t/a Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics
Cruiserath Road, Mulhuddart
Dublin 15
Ireland

The printed package leaflet of the medicinal product must state the name and address of the manufacturer responsible for the release of the concerned batch.

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic Safety Update Reports**

The requirements for submission of periodic safety update reports for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- **Risk Management Plan (RMP)**

The MAH shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the Marketing Authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;

- Whenever the risk management system is modified especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

- **Additional risk minimisation measures**

The MAH should provide a patient alert card in each pack, the text of which is included in Annex III.

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON FOR PACK OF 1 VIAL (INCLUDING BLUE BOX)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

ORENCIA 250 mg powder for concentrate for solution for infusion
abatacept

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each vial contains 250 mg abatacept.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: maltose, sodium dihydrogen phosphate monohydrate and sodium chloride

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Powder for concentrate for solution for infusion

1 vial
1 silicone-free syringe

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Intravenous use after reconstitution and dilution.
Read the package leaflet before reconstitution and use.
For single use only.
Use the silicone-free disposable syringe included in the package for reconstitution.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

Read the package leaflet for the shelf-life of the reconstituted product.

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator.
Store in the original package in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

Discard any unused solution.

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
United Kingdom

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/07/389/001 1 vial and 1 silicone-free syringe

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE

Intravenous use

16. INFORMATION IN BRAILLE

Justification for not including Braille accepted.

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:

NN:

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON FOR MULTIPACKS OF 2 AND 3 VIALS (INCLUDING BLUE BOX)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

ORENCIA 250 mg powder for concentrate for solution for infusion
abatacept

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each vial contains 250 mg abatacept.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: maltose, sodium dihydrogen phosphate monohydrate and sodium chloride

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Powder for concentrate for solution for infusion

Multipack: 2 vials and 2 silicone-free syringes (2 packs of 1)

Multipack: 3 vials and 3 silicone-free syringes (3 packs of 1)

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Intravenous use after reconstitution and dilution.
Read the package leaflet before reconstitution and use.
For single use only.
Use the silicone-free disposable syringe included in the package for reconstitution.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

Read the package leaflet for the shelf-life of the reconstituted product.

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator.
Store in the original package in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

Discard any unused solution.

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
United Kingdom

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/07/389/002 2 vials and 2 silicone-free syringes (2 packs of 1)
EU/1/07/389/003 3 vials and 3 silicone-free syringes (3 packs of 1)

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE

Intravenous use

16. INFORMATION IN BRAILLE

Justification for not including Braille accepted.

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC:

SN:
NN:

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON FOR 1 VIAL AS INTERMEDIATE PACK, COMPONENT OF A MULTIPACK (WITHOUT BLUE BOX)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

ORENCIA 250 mg powder for concentrate for solution for infusion
abatacept

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each vial contains 250 mg abatacept.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: maltose, sodium dihydrogen phosphate monohydrate and sodium chloride

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Powder for concentrate for solution for infusion

1 vial
1 silicone-free syringe

Component of a multipack, can't be sold separately.

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Intravenous use after reconstitution and dilution.
Read the package leaflet before reconstitution and use.
For single use only.
Use the silicone-free disposable syringe included in the package for reconstitution.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

Read the package leaflet for the shelf-life of the reconstituted product.

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator.
Store in the original package in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

Discard any unused solution.

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
United Kingdom

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/07/389/002 2 vials and 2 silicone-free syringes (2 packs of 1)
EU/1/07/389/003 3 vials and 3 silicone-free syringes (3 packs of 1)

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE

Intravenous use

16. INFORMATION IN BRAILLE

Justification for not including Braille accepted.

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

VIAL LABEL

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE OF ADMINISTRATION

ORENCIA 250 mg powder for concentrate for solution for infusion
abatacept
Intravenous use

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

6. OTHER

Use the silicone-free disposable syringe included in the package for reconstitution.

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON FOR PACKS OF 1 AND 4 PRE-FILLED SYRINGES (INCLUDING BLUE BOX)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

ORENCIA 125 mg solution for injection in pre-filled syringe
abatacept

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

One pre-filled syringe contains 125 mg abatacept in one mL.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: sucrose, poloxamer 188, sodium dihydrogen phosphate monohydrate, disodium phosphate anhydrous, and water for injections.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Solution for injection in pre-filled syringe

1 pre-filled syringe

4 pre-filled syringes

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Subcutaneous use.
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator.
Do not freeze.
Store in the original package in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
United Kingdom

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/07/389/004 1 pre-filled syringe
EU/1/07/389/005 4 pre-filled syringes

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

ORENCIA 125 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON FOR MULTIPACK OF 12 PRE-FILLED SYRINGES (INCLUDING BLUE BOX)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

ORENCIA 125 mg solution for injection in pre-filled syringe
abatacept

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

One pre-filled syringe contains 125 mg abatacept in one mL.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: sucrose, poloxamer 188, sodium dihydrogen phosphate monohydrate, disodium phosphate anhydrous, and water for injections.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Solution for injection in pre-filled syringe

Multipack: 12 pre-filled syringes (3 packs of 4)

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Subcutaneous use.
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator.
Do not freeze.

Store in the original package in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
United Kingdom

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/07/389/006 12 pre-filled syringes (3 packs of 4)

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

ORENCIA 125 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON FOR 4 PRE-FILLED SYRINGES AS INTERMEDIATE PACK, COMPONENT OF A MULTIPACK (WITHOUT BLUE BOX)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

ORENCIA 125 mg solution for injection in pre-filled syringe
abatacept

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

One pre-filled syringe contains 125 mg abatacept in one mL.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: sucrose, poloxamer 188, sodium dihydrogen phosphate monohydrate, disodium phosphate anhydrous, and water for injections.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Solution for injection in pre-filled syringe

4 pre-filled syringes

Component of a multipack, can't be sold separately.

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Subcutaneous use.
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator.
Do not freeze.
Store in the original package in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
United Kingdom

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/07/389/006 12 pre-filled syringes (3 packs of 4)

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

ORENCIA 125 mg

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

LABEL FOR SYRINGE

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

ORENCIA 125 mg injection
abatacept
SC

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

6. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON FOR PACKS OF 1, 3 AND 4 PRE-FILLED SYRINGES WITH NEEDLE GUARD (INCLUDING BLUE BOX)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

ORENCIA 125 mg solution for injection in pre-filled syringe
abatacept

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

One pre-filled syringe contains 125 mg abatacept in one mL.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: sucrose, poloxamer 188, sodium dihydrogen phosphate monohydrate, disodium phosphate anhydrous, and water for injections.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Solution for injection in pre-filled syringe

1 pre-filled syringe with needle guard

3 pre-filled syringes with needle guard

4 pre-filled syringes with needle guard

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Subcutaneous use.
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator.
Do not freeze.
Store in the original package in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
United Kingdom

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/07/389/007 1 pre-filled syringe with needle guard
EU/1/07/389/008 4 pre-filled syringes with needle guard
EU/1/07/389/010 3 pre-filled syringes with needle guard

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

ORENCIA 125 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON FOR MULTIPACK OF 12 PRE-FILLED SYRINGES WITH NEEDLE GUARD (INCLUDING BLUE BOX)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

ORENCIA 125 mg solution for injection in pre-filled syringe
abatacept

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

One pre-filled syringe contains 125 mg abatacept in one mL.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: sucrose, poloxamer 188, sodium dihydrogen phosphate monohydrate, disodium phosphate anhydrous, and water for injections.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Solution for injection in pre-filled syringe

Multipack: 12 pre-filled syringes with needle guard (3 packs of 4)

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Subcutaneous use.
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator.
Do not freeze.

Store in the original package in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
United Kingdom

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/07/389/009 12 pre-filled syringes with needle guard (3 packs of 4)

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

ORENCIA 125 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON FOR 4 PRE-FILLED SYRINGES WITH NEEDLE GUARD AS INTERMEDIATE PACK, COMPONENT OF A MULTIPACK (WITHOUT BLUE BOX)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

ORENCIA 125 mg solution for injection in pre-filled syringe
abatacept

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

One pre-filled syringe contains 125 mg abatacept in one mL.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: sucrose, poloxamer 188, sodium dihydrogen phosphate monohydrate, disodium phosphate anhydrous, and water for injections.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Solution for injection in pre-filled syringe

4 pre-filled syringes with needle guard

Component of a multipack, can't be sold separately.

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Subcutaneous use.
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator.
Do not freeze.
Store in the original package in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
United Kingdom

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/07/389/009 12 pre-filled syringes with needle guard (3 packs of 4)

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

ORENCIA 125 mg

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON FOR PACK OF 4 PRE-FILLED PENS (INCLUDING BLUE BOX)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

ORENCIA 125 mg solution for injection in pre-filled pen
abatacept

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

One pre-filled pen contains 125 mg abatacept in one mL.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: sucrose, poloxamer 188, sodium dihydrogen phosphate monohydrate, disodium phosphate anhydrous, and water for injections.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Solution for injection in pre-filled pen (ClickJect)

4 ClickJect pre-filled pens

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Subcutaneous use.
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator.
Do not freeze.
Store in the original package in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
United Kingdom

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/07/389/011 4 ClickJect pre-filled pens

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

ORENCIA 125 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON FOR MULTIPACK OF 12 PRE-FILLED PENS(INCLUDING BLUE BOX)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

ORENCIA 125 mg solution for injection in pre-filled pen
abatacept

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

One pre-filled pen contains 125 mg abatacept in one mL.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: sucrose, poloxamer 188, sodium dihydrogen phosphate monohydrate, disodium phosphate anhydrous, and water for injections.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Solution for injection in pre-filled pen (ClickJect)

Multipack: 12 ClickJect pre-filled pens(3 packs of 4)

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Subcutaneous use.
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator.
Do not freeze.
Store in the original package in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
United Kingdom

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/07/389/012 12 ClickJect pre-filled pens (3 packs of 4)

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

ORENCIA 125 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON FOR 4 PRE-FILLED PENS AS INTERMEDIATE PACK, COMPONENT OF A MULTIPACK (WITHOUT BLUE BOX)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

ORENCIA 125 mg solution for injection in pre-filled pen
abatacept

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

One pre-filled pen contains 125 mg abatacept in one mL.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: sucrose, poloxamer 188, sodium dihydrogen phosphate monohydrate, disodium phosphate anhydrous, and water for injections.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Solution for injection in pre-filled pen (ClickJect)

4 ClickJect pre-filled pens

Component of a multipack, can't be sold separately.

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Subcutaneous use.
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator.
Do not freeze.
Store in the original package in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
United Kingdom

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/07/389/012 12 ClickJect pre-filled pens (3 packs of 4)

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

ORENCIA 125 mg

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

LABEL FOR PRE-FILLED PEN

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

ORENCIA 125 mg injection
abatacept
Subcutaneous use

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

6. OTHER

ORENCIA IV PATIENT ALERT CARD TEXT

ORENCIA Patient Alert Card

This alert card contains important safety information that you need to be aware of before you are given ORENCIA and during treatment with ORENCIA.

- Show this card to any doctor involved in your treatment.

Infections

ORENCIA increases the risk of getting infections.

- You must not be treated with ORENCIA if you have severe infection.

- You should be screened for certain infections prior to treatment with ORENCIA.

Tuberculosis (TB): You should be screened for TB prior to ORENCIA treatment. It is very important that you tell your doctor if you have ever had TB, or if you have been in close contact with someone who has had TB.

Hepatitis: Anti-rheumatic therapies have been associated with hepatitis B reactivation. You should be screened for viral hepatitis in accordance with published guidelines.

Infections

– If you develop symptoms suggestive of infections, such as fever, persistent cough, weight loss, or listlessness, seek medical attention immediately.

Allergic Reactions

Allergic reactions may occur after the use of ORENCIA. If you experience symptoms such as chest tightness, wheezing, severe dizziness, or lightheadedness, seek medical attention immediately.

Dates of ORENCIA Treatment:

Start:

_____

Most recent:

_____

- See the ORENCIA package leaflet for more information.
- Please make sure you also have a list of all your other medicines with you at any visit to a health care professional.

Patient's Name: _____

Doctor's Name: _____

Doctor's Phone: _____

Keep this card with you for 3 months after the last ORENCIA dose, since side effects may occur a long time after your last dose of ORENCIA.

ORENCIA should not be used in pregnant women unless clearly necessary. If you have received ORENCIA while you were pregnant, it is important that you inform the baby's health care personnel before any vaccinations are given to your baby. Your baby may be at risk of severe infection caused by "live vaccines" for 14 weeks since your last ORENCIA administration.

ORENCIA SC PATIENT ALERT CARD TEXT

ORENCIA Patient Alert Card

This alert card contains important safety information that you need to be aware of before you are given ORENCIA and during treatment with ORENCIA.

- Show this card to any doctor involved in your treatment.

Infections

ORENCIA increases the risk of getting infections.

- You must not be treated with ORENCIA if you have severe infection.

- You should be screened for certain infections prior to treatment with ORENCIA.

Tuberculosis (TB): You should be screened for TB prior to ORENCIA treatment. It is very important that you tell your doctor if you have ever had TB, or if you have been in close contact with someone who has had TB.

Hepatitis: Anti-rheumatic therapies have been associated with hepatitis B reactivation. You should be screened for viral hepatitis in accordance with published guidelines.

Infections

– If you develop symptoms suggestive of infections, such as fever, persistent cough, weight loss, or listlessness, seek medical attention immediately.

Allergic Reactions

Allergic reactions may occur after the use of ORENCIA. If you experience symptoms such as chest tightness, wheezing, severe dizziness, or lightheadedness, seek medical attention immediately.

Start of ORENCIA Treatment:

_____

- See the ORENCIA package leaflet for more information.
- Please make sure you also have a list of all your other medicines with you at any visit to a health care professional.

Patient's Name: _____

Doctor's Name: _____

Doctor's Phone: _____

Keep this card with you for 3 months after the last ORENCIA dose, since side effects may occur a long time after your last dose of ORENCIA.

ORENCIA should not be used in pregnant women unless clearly necessary. If you have received ORENCIA while you were pregnant, it is important that you inform the baby's health care personnel before any vaccinations are given to your baby. Your baby may be at risk of severe infection caused by "live vaccines" for 14 weeks since your last ORENCIA administration.

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the patient
ORENCIA 250 mg powder for concentrate for solution for infusion
abatacept

Read all of this leaflet carefully before you are given this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist or nurse.
- If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What ORENCIA is and what it is used for
2. What you need to know before you are given ORENCIA
3. How to use ORENCIA
4. Possible side effects
5 How to store ORENCIA
6. Contents of the pack and other information

1. What ORENCIA is and what it is used for

ORENCIA contains the active substance abatacept, a protein produced in cell cultures. ORENCIA lessens the immune system's attack on normal tissues by interfering with the immune cells (called T lymphocytes) that contribute to the development of rheumatoid arthritis. ORENCIA selectively modulates the activation of T cells involved in the immune systems' inflammatory response.

ORENCIA is used to treat Rheumatoid arthritis and Psoriatic Arthritis in adults.

Rheumatoid Arthritis
Rheumatoid arthritis is a long-term progressive systemic disease that, if untreated, can lead to serious consequences, such as joint destruction, increased disability and impairment of daily activities. In people with rheumatoid arthritis the body's own immune system attacks normal body tissues, leading to pain and swelling of the joints. This can cause joint damage. Rheumatoid arthritis (RA) affects everyone differently. In most people, joint symptoms develop gradually over several years. However, in some, RA may progress rapidly and yet other people may have RA for a limited period of time and then enter a period of remission. RA is usually a chronic (long-term), progressive disease. This means, even if you're on treatment, whether or not you're still having symptoms, RA could be continuing to damage your joints. By finding the right treatment plan for you, you may be able to slow down this disease process, which may help reduce long-term joint damage, as well as pain and fatigue and improve your overall quality of life.

ORENCIA is used to treat moderate to severe active rheumatoid arthritis when you do not respond well enough to treatment with other disease-modifying medicines or with another group of medicines called 'tumour necrosis factor (TNF) blockers'. It is used in combination with a medicine called methotrexate.
ORENCIA can also be used with methotrexate to treat highly active and progressive rheumatoid arthritis without previous methotrexate treatment.

Psoriatic Arthritis
Psoriatic arthritis is an inflammatory disease of the joints, usually accompanied by psoriasis, an inflammatory disease of the skin. If you have active psoriatic arthritis you will first be given other medicines. If you do not respond well enough to these medicines, you may be given ORENCIA to:
- Reduce the signs and symptoms of your disease.
- Slow down the damage to your bones and joints.
- Improve your physical function and your ability to do normal daily activities.

ORENCIA is used to treat psoriatic arthritis alone or in combination with methotrexate.

Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis
Polyarticular juvenile idiopathic arthritis is a long-term inflammatory disease affecting one or more joints in children and adolescents.
ORENCIA is used in children and adolescents aged 6 to 17 years after another group of medicines called TNF blockers. If you do not respond well enough to these medicines, you will be given ORENCIA with methotrexate to treat your polyarticular juvenile idiopathic arthritis.

ORENCIA is used to:
- slow down the damage to your joints
- improve your physical function
- improve signs and symptoms of polyarticular juvenile idiopathic arthritis

2. What you need to know before you are given ORENCIA

You should not be given ORENCIA
- **if you are allergic** to abatacept or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).
- **if you have a severe or uncontrolled infection**, do not start treatment with ORENCIA. Having an infection could put you at risk of serious side effects from ORENCIA.

Warnings and precautions
Talk to your doctor, pharmacist or nurse:
- **if you experience allergic reactions** such as chest tightness, wheezing, severe dizziness or lightheadedness, swelling or skin rash **tell your doctor immediately**.
- **if you have any kind of infection**, including long-term or localised infection, if you often get infections or **if you have symptoms of infection (e.g. fever, malaise, dental problems), it is important to tell your doctor.** ORENCIA can lower your body's ability to fight infection and the treatment can make you more likely to get infections or make any infection you have worse.
- **if you have had tuberculosis (TB)** or have symptoms of tuberculosis (persistent cough, weight loss, listlessness, mild fever) **tell your doctor**. Before you are given ORENCIA, your doctor will examine you for tuberculosis or do a skin test.
- **if you have viral hepatitis** tell your doctor. Before you are given ORENCIA, your doctor may examine you for hepatitis.
- **if you have cancer,** your doctor will decide if you can still be given ORENCIA.
- **if you recently had a vaccination** or are planning to have one, **tell your doctor**. Some vaccines should not be given while you are receiving ORENCIA. **Check with your doctor before you are given any vaccines.** It is recommended that patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis, if possible, be brought up to date with all immunisations in agreement with current immunisation guidelines prior to starting ORENCIA therapy. Certain vaccinations may cause infections from the vaccine. If you received ORENCIA while you were pregnant, your baby may be at a higher risk for getting such an infection for up to approximately 14 weeks after the last dose you received during pregnancy. It is important that you tell your baby’s doctors and other health care professionals about your ORENCIA use during your pregnancy so they can decide when your baby should receive any vaccine.
- **if you are using a blood glucose monitor** to check your blood glucose levels. ORENCIA contains maltose, which is a type of sugar that can give falsely high blood glucose readings with certain types of blood glucose monitors. Your doctor may recommend a different method for monitoring your blood glucose levels.

Your doctor may also do tests to examine your blood values.

ORENCIA and older people
ORENCIA can be used by people over 65 with no change in dose.

Children and adolescents
ORENCIA has not been studied in patients under 6 years of age, therefore ORENCIA is not recommended in this patient population.

Other medicines and ORENCIA
Tell your doctor if you are taking, have recently taken or might take any other medicines.
ORENCIA should not be used with biological medicines for rheumatoid arthritis, including TNF-blockers like adalimumab, etanercept, and infliximab; there is not enough evidence to recommend its being given with anakinra and rituximab.

ORENCIA can be received with other medicines commonly used to treat rheumatoid arthritis, such as steroids or painkillers, including non-steroidal anti-inflammatories such as ibuprofen or diclofenac. Ask your doctor or pharmacist for advice before taking any other medicine while using ORENCIA.

Pregnancy and breast-feeding
The effects of ORENCIA in pregnancy are not known, so you should not be given ORENCIA if you are pregnant unless your doctor specifically recommends it.

- if you are a woman who could become pregnant, you must use reliable contraception (birth control) while using ORENCIA and up to 14 weeks after the last dose. Your doctor will advise you on suitable methods.
- if you become pregnant while using ORENCIA, tell your doctor.

- If you received ORENCIA during your pregnancy, your baby may have a higher risk for getting an infection. It is important that you tell your baby's doctors and other health care professionals about your ORENCIA use during your pregnancy before the baby receives any vaccine (for more information see section on vaccination).

It is not known whether ORENCIA passes into human milk. **You must stop breast-feeding** if you are being treated with ORENCIA and for up to 14 weeks after the last dose.

Driving and using machines
The use of ORENCIA is not expected to affect the ability to drive or use machines. However, if you are feeling tired or unwell after receiving ORENCIA, you should not drive or operate any machinery.

ORENCIA contains sodium
This medicine contains 1.5 mmol (or 34.5 mg) sodium per maximum dose of 4 vials (0.375 mmol or 8.625 mg sodium per vial). To be taken into consideration by patients on a controlled sodium diet.

3. How to use ORENCIA

ORENCIA will be given to you under the supervision of an experienced doctor.

Recommended dose in adults
The recommended dose of abatacept for adults with rheumatoid arthritis or psoriatic arthritis is based on body weight:

Your weight	Dose	Vials
Less than 60 kg	500 mg	2
60 kg - 100 kg	750 mg	3
More than 100 kg	1000 mg	4

Your doctor will advise you on the duration of treatment and what other medicines, including other disease-modifying medicines, if any, you may continue to take while on ORENCIA.

Use in children and adolescents
For children and adolescents aged 6 to 17 years with polyarticular juvenile idiopathic arthritis who weigh less than 75 kg, the recommended dose of abatacept is 10 mg/kg. Children weighing 75 kg or more should be administered ORENCIA following the adult dosing regimen.

How ORENCIA is given to you
ORENCIA is given to you into a vein, usually in your arm, over a period of 30 minutes. This procedure is referred to as an infusion. Healthcare professionals will monitor you while you receive your ORENCIA infusion.
ORENCIA is supplied as a powder for solution for infusion. This means that before ORENCIA is given to you, it is first dissolved in water for injections, then further diluted with sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection.

How often ORENCIA is given to you
ORENCIA should be given to you again, 2 and then 4 weeks after the first infusion. After that you will receive a dose every 4 weeks. Your doctor will advise you on the duration of treatment and what other medicines you may continue to take while on ORENCIA.

If you are given more ORENCIA than you should
If this happens, your doctor will monitor you for any signs or symptoms of side effects, and treat these symptoms if necessary.

If you forget to receive ORENCIA
If you miss receiving ORENCIA when you are supposed to, ask your doctor when to schedule your next dose.

If you stop using ORENCIA
The decision to stop using ORENCIA should be discussed with your doctor.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor or pharmacist.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them. The most common side effects with ORENCIA are infections of the upper airway (including infections of the nose and throat), headache and nausea, as listed below. ORENCIA can cause serious side effects, which may need treatment.

Possible serious side effects include serious infections, malignancies (cancer) and allergic reactions, as listed below.

Tell your doctor immediately if you notice any of the following:
- severe rash, hives or other signs of allergic reaction
- swollen face, hands or feet
- trouble breathing or swallowing
- fever, persistent cough, weight loss, listlessness

Tell your doctor as soon as possible if you notice any of the following:
- feeling generally unwell, dental problems, burning sensation during urination, painful skin rash, painful skin blisters, coughing

The symptoms described above can be signs of the side effects listed below, all of which have been observed with ORENCIA in adult clinical trials:

<u>List of side effects:</u>

Very common (may affect more than 1 in 10 people):
- infections of the upper airway (including infections of the nose, throat and sinuses).

Common (may affect up to 1 in 10 people):
- infections of lungs, urinary infections, painful skin blisters (herpes), flu
- headache, dizziness
- high blood pressure
- cough
- abdominal pain, diarrhoea, nausea, upset stomach, mouth sores, vomiting
- rash
- fatigue, weakness
- abnormal liver function tests

Uncommon (may affect up to 1 in 100 people):
- tooth infection, nail fungal infection, infection in the muscles, blood stream infection, collection of pus under the skin, kidney infection, ear infection
- low white blood cells count
- skin cancer, skin warts
- low blood platelet count
- allergic reactions
- depression, anxiety, sleep disturbance
- migraine
- numbness
- dry eye, reduced vision
- eye inflammation
- palpitation, rapid heart rate, low heart rate
- low blood pressure, hot flush, blood vessels inflammation, flushing
- difficulty in breathing, wheezing, shortness of breath, acute worsening of a lung disease called chronic obstructive pulmonary disease (COPD)
- throat tightness
- rhinitis
- increased tendency to bruise, dry skin, psoriasis, skin redness, excessive sweating, acne
- hair loss, itching, hives
- painful joints
- pain in the extremities
- absence of menstruation, excessive menses
- flu-like illness, increased weight, infusion-related reactions

Rare (may affect up to 1 in 1,000 people):
- tuberculosis
- inflammation of uterus, fallopian tubes and/or ovaries
- gastrointestinal infection
- cancer of white blood cells, lung cancer

Children and adolescents with polyarticular juvenile idiopathic arthritis

The side effects experienced in children and adolescents with polyarticular juvenile idiopathic arthritis are similar to those experienced in adults with rheumatoid arthritis, with the following differences:

Common (may affect up to 1 in 10 people): upper airway infection (including infections of nose, sinus and throat), ear infection, blood in urine, fever.

Reporting of side effects
If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store ORENCIA

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the label and the carton after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

Store in a refrigerator (2°C - 8°C).

Store in the original package in order to protect from light.

After reconstitution and dilution, the infusion solution is stable for 24 hours in a refrigerator, but for bacteriological reasons, it is to be used immediately.

Do not use ORENCIA if you notice opaque particles, discolouration or other foreign particles present in the infusion solution.

6. Contents of the pack and other information

What ORENCIA contains
- The active substance is abatacept.
- Each vial contains 250 mg of abatacept.
- After reconstitution, each mL contains 25 mg of abatacept.

- The other ingredients are maltose, sodium dihydrogen phosphate monohydrate and sodium chloride (see section 2 "ORENCIA contains sodium").

What ORENCIA looks like and contents of the pack
ORENCIA powder for concentrate for solution for infusion is a white to off-white powder that can appear solid or broken into pieces.
ORENCIA is available in packs of 1 vial and 1 silicone-free syringe, and in multipacks containing 2, or 3 vials and 2, or 3 silicone-free syringes (2 or 3 packs of 1).

Not all pack sizes may be marketed.

Marketing Authorisation Holder
Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
United Kingdom

Manufacturer
Bristol-Myers Squibb S.R.L.
Contrada Fontana del Ceraso
I-03012 Anagni-Frosinone
Italy

Swords Laboratories t/a Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics
Cruiserath Road, Mulhuddart
Dublin 15
Ireland

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

Belgique/België/Belgien
N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

България
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Тел.: + 359 800 12 400

Česká republika
Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111

Danmark
Bristol-Myers Squibb
Tlf: + 45 45 93 05 06

Deutschland
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: + 49 89 121 42-0

Eesti
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: +372 640 1030

Ελλάδα
BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

España
BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

France
Bristol-Myers Squibb SARL
Tél: +33 (0)1 58 83 84 96

Hrvatska
Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
TEL: +385 1 2078 508

Ireland
Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Ísland
Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia
BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Lietuva
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: +370 52 369140

Luxembourg/Luxemburg
N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Magyarország
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel.: + 36 1 301 9700

Malta
BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Nederland
Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222

Norge
Bristol-Myers Squibb Norway Ltd
Tlf: + 47 67 55 53 50

Österreich
Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30

Polska
BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.
Tel.: + 48 22 5796666

Portugal
Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

România
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Slovenija
Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: +386 1 2355 100

Slovenská republika
Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 421 2 59298411

Suomi/Finland
Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Κύπρος
BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 357 800 92666

Latvija
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: +371 67708347

Sverige
Bristol-Myers Squibb AB
Tel: + 46 8 704 71 00

United Kingdom
Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 44 (0800) 731 1736

This leaflet was last revised in

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: http://www.ema.europa.eu.

The following information is intended for healthcare professionals only

Reconstitution and dilution should be performed in accordance with good practices rules, particularly with respect to asepsis.

Dose selection: see section 3 'How to use ORENCIA' of the Package Leaflet

Reconstitution of vials: under aseptic conditions, reconstitute each vial with 10 mL of water for injections, using the **silicone-free disposable syringe provided with each vial** and an 18-21 gauge needle. Remove the flip-top from the vial and wipe the top with an alcohol swab. Insert the syringe needle into the vial through the centre of the rubber stopper and direct the stream of water for injections to the glass wall of the vial. Do not use the vial if a vacuum is not present. Remove the syringe and needle after 10 mL of water for injections have been injected into the vial. To minimise foam formation in solutions of ORENCIA the vial should be rotated with gentle swirling until the contents are completely dissolved. **Do not shake**. **Do not use prolonged or vigorous agitation**. Upon complete dissolution of the powder, the vial should be vented with a needle to dissipate any foam that may be present. After reconstitution the solution should be clear and colourless to pale yellow. Do not use if opaque particles, discolouration, or other foreign particles are present.

Preparation of infusion: immediately after reconstitution, dilute the concentrate to 100 mL with sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection. From a 100 mL infusion bag or bottle, withdraw a volume of 0.9% sodium chloride injection equal to the volume of the reconstituted ORENCIA vials. Slowly add the reconstituted ORENCIA solution from each vial to the infusion bag or bottle using the same **silicone-free disposable syringe provided with each vial**. Gently mix. The final concentration of abatacept in the bag or bottle will depend upon the amount of active substance added, but will be no more than 10 mg/mL.

Administration: when reconstitution and dilution are performed under aseptic conditions ORENCIA infusion solution can be used immediately or within 24 hours if stored refrigerated at 2°C to 8°C. However, for microbiological reasons, it is to be used immediately. Prior to administration, the ORENCIA solution should be inspected visually for particulate matter and discolouration. Discard the solution if any particulate matter or discolouration is observed. The entire, fully diluted ORENCIA solution should be administered over a period of 30 minutes and must be administered with an infusion set and a sterile, non-pyrogenic, low-protein-binding filter (pore size of 0.2 to 1.2 µm). Do not store any unused portion of the infusion solution for reuse.

Other medicines: ORENCIA should not be mixed with other medicines or infused concomitantly in the same intravenous line with other medicines. No physical or biochemical compatibility studies have been conducted to evaluate the co-administration of ORENCIA with other agents.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help to protect the environment.

Package leaflet: Information for the patient
ORENCIA 125 mg solution for injection in pre-filled syringe
abatacept

Read all of this leaflet carefully before you start using this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist or nurse.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What ORENCIA is and what it is used for
2. What you need to know before you use ORENCIA
3. How to use ORENCIA
4. Possible side effects
5 How to store ORENCIA
6. Contents of the pack and other information

1. What ORENCIA is and what it is used for

ORENCIA contains the active substance abatacept, a protein produced in cell cultures. ORENCIA lessens the immune system's attack on normal tissues by interfering with the immune cells (called T lymphocytes) that contribute to the development of rheumatoid arthritis. ORENCIA selectively modulates the activation of T cells involved in the immune system's inflammatory response.

ORENCIA is used to treat Rheumatoid arthritis and Psoriatic Arthritis in adults.

Rheumatoid Arthritis
Rheumatoid arthritis is a long-term progressive systemic disease that, if untreated, can lead to serious consequences, such as joint destruction, increased disability and impairment of daily activities. In people with rheumatoid arthritis the body's own immune system attacks normal body tissues, leading to pain and swelling of the joints. This can cause joint damage. Rheumatoid arthritis (RA) affects everyone differently. In most people, joint symptoms develop gradually over several years. However, in some, RA may progress rapidly and yet other people may have RA for a limited period of time and then enter a period of remission. RA is usually a chronic (long-term), progressive disease. This means, even if you're on treatment, whether or not you're still having symptoms, RA could be continuing to damage your joints. By finding the right treatment plan for you, you may be able to slow down this disease process, which may help reduce long-term joint damage, as well as pain and fatigue and improve your overall quality of life.

ORENCIA is used to treat moderate to severe active rheumatoid arthritis when you do not respond well enough to treatment with other disease-modifying medicines or with another group of medicines called 'tumour necrosis factor (TNF) blockers'. It is used in combination with a medicine called methotrexate.
ORENCIA can also be used with methotrexate to treat highly active and progressive rheumatoid arthritis without previous methotrexate treatment.

ORENCIA is used to:
- slow down the damage to your joints
- improve your physical function

Psoriatic Arthritis

Psoriatic arthritis is an inflammatory disease of the joints, usually accompanied by psoriasis, an inflammatory disease of the skin. If you have active psoriatic arthritis you will first be given other medicines. If you do not respond well enough to these medicines, you may be given ORENCIA to:
- Reduce the signs and symptoms of your disease.
- Slow down the damage to your bones and joints.
- Improve your physical function and your ability to do normal daily activities.

ORENCIA is used to treat psoriatic arthritis alone or in combination with methotrexate.

2. What you need to know before you use ORENCIA

Do not use ORENCIA
- **if you are allergic** to abatacept or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).
- **if you have a severe or uncontrolled infection**, do not start treatment with ORENCIA. Having an infection could put you at risk of serious side effects from ORENCIA.

Warnings and precautions
Talk to your doctor, pharmacist or nurse:
- **if you experience allergic reactions** such as chest tightness, wheezing, severe dizziness or lightheadedness, swelling or skin rash **tell your doctor immediately**.
- **if you have any kind of infection**, including long-term or localised infection, if you often get infections or **if you have symptoms of infection (e.g. fever, malaise, dental problems), it is important to tell your doctor.** ORENCIA can lower your body's ability to fight infection and the treatment can make you more likely to get infections or make any infection you have worse.
- **if you have had tuberculosis (TB)** or have symptoms of tuberculosis (persistent cough, weight loss, listlessness, mild fever) **tell your doctor**. Before you use ORENCIA, your doctor will examine you for tuberculosis or do a skin test.
- **if you have viral hepatitis** tell your doctor. Before you use ORENCIA, your doctor may examine you for hepatitis.
- **if you have cancer,** your doctor will decide if you can still be given ORENCIA.
- **if you recently had a vaccination** or are planning to have one, **tell your doctor**. Some vaccines should not be given while you are receiving ORENCIA. **Check with your doctor before you are given any vaccines.** Certain vaccinations may cause infections from the vaccine. If you received ORENCIA while you were pregnant, your baby may be at a higher risk for getting such an infection for up to approximately 14 weeks after the last dose you received during pregnancy. It is important that you tell your baby's doctors and other health care professionals about your ORENCIA use during your pregnancy so they can decide when your baby should receive any vaccine.

Your doctor may also do tests to examine your blood values.

ORENCIA and older people
ORENCIA can be used by people over 65 with no change in dose.

Children and adolescents
ORENCIA solution for injection has not been studied in children and adolescents under the age of 18 years. Therefore, ORENCIA solution for injection is not recommended for use in this patient population.

Other medicines and ORENCIA
Tell your doctor if you are taking, have recently taken or might take any other medicines.
ORENCIA should not be used with biological medicines for rheumatoid arthritis, including TNF-blockers like adalimumab, etanercept, and infliximab; there is not enough evidence to recommend its being given with anakinra and rituximab.

ORENCIA can be used with other medicines commonly used to treat rheumatoid arthritis, such as steroids or painkillers, including non-steroidal anti-inflammatories such as ibuprofen or diclofenac. Ask your doctor or pharmacist for advice before taking any other medicine while using ORENCIA.

Pregnancy and breast-feeding
The effects of ORENCIA in pregnancy are not known, so do not use ORENCIA if you are pregnant unless your doctor specifically recommends it.

- if you are a woman who could become pregnant, you must use reliable contraception (birth control) while using ORENCIA and up to 14 weeks after the last dose. Your doctor will advise you on suitable methods.
- if you become pregnant while using ORENCIA, tell your doctor.

- If you received ORENCIA during your pregnancy, your baby may have a higher risk for getting an infection. It is important that you tell your baby's doctors and other health care professionals about your ORENCIA use during your pregnancy before the baby receives any vaccine (for more information see section on vaccination).

It is not known whether ORENCIA passes into human milk. **You must stop breast-feeding** if you are being treated with ORENCIA and for up to 14 weeks after the last dose.

Driving and using machines
The use of ORENCIA is not expected to affect the ability to drive or use machines. However, if you are feeling tired or unwell after receiving ORENCIA, you should not drive or operate any machinery.

ORENCIA contains sodium
This medicine contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose, i.e. essentially 'sodium-free'.

3. How to use ORENCIA

Always use this medicine exactly as your doctor or pharmacist has told you. Check with your doctor or pharmacist if you are not sure.

ORENCIA solution for injection is injected under the skin (subcutaneous use).

Recommended dose
The recommended dose of ORENCIA for adults with rheumatoid arthritis or psoriatic arthritis is 125 mg given every week regardless of weight.

Your doctor may start your ORENCIA treatment with or without a one-time dose of powder for concentrate for solution for infusion (given to you into a vein, usually in your arm, over a period of 30 minutes). If a single intravenous dose is given to start the treatment, the first subcutaneous injection of ORENCIA should be given within a day of the intravenous infusion, followed by the weekly 125 mg subcutaneous injections.

If you are already on intravenous ORENCIA treatment and wish to transition to ORENCIA subcutaneous, you should receive a subcutaneous injection instead of your next intravenous infusion, followed by weekly subcutaneous injections of ORENCIA.

Your doctor will advise you on the duration of treatment and what other medicines, including other disease-modifying medicines, if any, you may continue to take while on ORENCIA.

At the start, your doctor or nurse may inject ORENCIA. However, you and your doctor may decide that you can inject ORENCIA yourself. In this case, you will get training on how to inject ORENCIA yourself.

Talk to your doctor if you have any questions about giving yourself an injection. You will find detailed **"Instructions for preparing and giving a subcutaneous injection of ORENCIA"** at the end of this leaflet.

If you use more ORENCIA than you should
If this happens, contact immediately your doctor who will monitor you for any signs or symptoms of side effects, and treat these symptoms if necessary.

If you forget to use ORENCIA
Keep track of your next dose. It is very important to use ORENCIA exactly as prescribed by your doctor. If you miss your dose within three days of when you are supposed to take it, take your dose as soon as you remember and then follow your original dosing schedule on your chosen day. If you miss your dose by more than three days, ask your doctor when to take your next dose.

If you stop using ORENCIA
The decision to stop using ORENCIA should be discussed with your doctor.

If you have any further questions on the use of this medicine, **ask your doctor, pharmacist or nurse**.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them. The most common side effects with ORENCIA are infections of the upper airway (including infections of the nose and throat), headache and nausea, as listed below. ORENCIA can cause serious side effects, which may need treatment.

Possible serious side effects include serious infections, malignancies (cancer) and allergic reactions, as listed below.

Tell your doctor immediately if you notice any of the following:
- severe rash, hives or other signs of allergic reaction
- swollen face, hands or feet
- trouble breathing or swallowing
- fever, persistent cough, weight loss, listlessness

Tell your doctor as soon as possible if you notice any of the following:
- feeling generally unwell, dental problems, burning sensation during urination, painful skin rash, painful skin blisters, coughing

The symptoms described above can be signs of the side effects listed below, all of which have been observed with ORENCIA in adult clinical trials:

<u>List of side effects:</u>

Very common (may affect more than 1 in 10 people):
- infections of the upper airway (including infections of the nose, throat and sinuses).

Common (may affect up to 1 in 10 people):
- infections of lungs, urinary infections, painful skin blisters (herpes), flu
- headache, dizziness
- high blood pressure
- cough
- abdominal pain, diarrhoea, nausea, upset stomach, mouth sores, vomiting
- rash
- fatigue, weakness, injection site reactions
- abnormal liver function tests.

Uncommon (may affect up to 1 in 100 people):
- tooth infection, nail fungal infection, infection in the muscles, blood stream infection, collection of pus under the skin, kidney infection, ear infection
- low white blood cells count
- skin cancer, skin warts
- low blood platelet count
- allergic reactions
- depression, anxiety, sleep disturbance
- migraine
- numbness
- dry eye, reduced vision
- eye inflammation
- palpitation, rapid heart rate, low heart rate
- low blood pressure, hot flush, blood vessels inflammation, flushing
- difficulty in breathing, wheezing, shortness of breath, acute worsening of a lung disease called chronic obstructive pulmonary disease (COPD)
- throat tightness
- rhinitis
- increased tendency to bruise, dry skin, psoriasis, skin redness, excessive sweating, acne
- hair loss, itching, hives
- painful joints
- pain in the extremities
- absence of menstruation, excessive menses
- flu-like illness, increased weight

Rare (may affect up to 1 in 1,000 people):
- tuberculosis
- inflammation of uterus, fallopian tubes and/or ovaries
- gastrointestinal infection
- cancer of white blood cells, lung cancer

Reporting of side effects
If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store ORENCIA

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the label and the carton after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

Store in a refrigerator (2°C to 8°C). Do not freeze.

Store in the original package in order to protect from light.

Do not use this medicine if the liquid is cloudy or discoloured, or has large particles. The liquid should be clear to pale yellow.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help to protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What ORENCIA contains
- The active substance is abatacept.
- Each pre-filled syringe contains 125 mg of abatacept in one mL.

- The other ingredients are sucrose, poloxamer 188, sodium dihydrogen phosphate monohydrate, disodium phosphate anhydrous, and water for injections (see section 2 "ORENCIA contains sodium").

What ORENCIA looks like and contents of the pack
ORENCIA solution for injection (injection) is a clear, colourless to pale yellow solution.
ORENCIA is available in the following presentations:
- packs of 1, or 4 pre-filled syringes and multipack containing 12 pre-filled syringes (3 packs of 4).
- packs of 1, 3, or 4 pre-filled syringes with needle guard and multipack containing 12 pre-filled syringes with needle guard (3 packs of 4).

Not all pack sizes may be marketed.

Marketing Authorisation Holder
Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
United Kingdom

Manufacturer
Bristol-Myers Squibb S.R.L.
Contrada Fontana del Ceraso
I-03012 Anagni-Frosinone
Italy

Swords Laboratories t/a Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics
Cruiserath Road, Mulhuddart
Dublin 15
Ireland

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

Belgique/België/Belgien
N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Lietuva
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: +370 52 369140

България
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Тел.: + 359 800 12 400

Luxembourg/Luxemburg
N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Česká republika
Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111

Magyarország
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel.: + 36 1 301 9700

Danmark
Bristol-Myers Squibb
Tlf: + 45 45 93 05 06

Malta
BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Deutschland
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: + 49 89 121 42-0

Eesti
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: +372 640 1030

Ελλάδα
BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

España
BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

France
Bristol-Myers Squibb SARL
Tél: +33 (0)1 58 83 84 96

Hrvatska
Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
TEL: +385 1 2078 508

Ireland
Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Ísland
Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia
BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Κύπρος
BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 357 800 92666

Latvija
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: +371 67708347

Nederland
Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222

Norge
Bristol-Myers Squibb Norway Ltd
Tlf: + 47 67 55 53 50

Österreich
Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30

Polska
BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.
Tel.: + 48 22 5796666

Portugal
Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

România
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Slovenija
Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: +386 1 2355 100

Slovenská republika
Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 421 2 59298411

Suomi/Finland
Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Sverige
Bristol-Myers Squibb AB
Tel: + 46 8 704 71 00

United Kingdom
Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 44 (0800) 731 1736

This leaflet was last revised in

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: http://www.ema.europa.eu.

Instructions for preparing and giving a subcutaneous injection of ORENCIA:

Please read these instructions carefully and follow them step by step.

You will be trained by your doctor or nurse on how to self-inject ORENCIA using the pre-filled syringe.

Don't try to self-inject until you are sure that you understand how to prepare and give the injection. After proper training, you can give the injection to yourself, or it can be given by another person, for example a family member or friend.

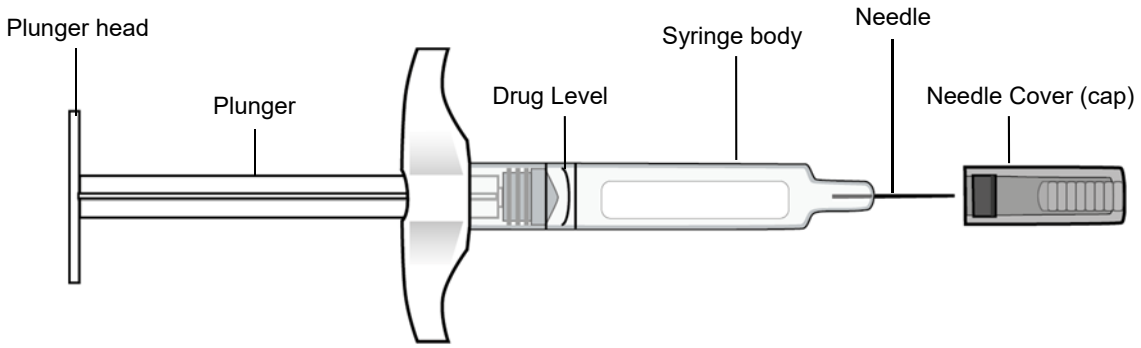


Figure 1

Before you start - some Do's and Don'ts

Do

- ✓ Always handle the ORENCIA syringe carefully, especially when you are around other people, and children.
- ✓ Always hold the syringe by its body.
- ✓ Store unused syringes in the refrigerator in the original carton.
- ✓ Have your additional injection supplies ready before you inject.
  - ☑ **Supplies checklist**: alcohol swabs, cotton ball or gauze, adhesive plaster, Sharps container. Sharps containers are special puncture-resistant disposal bins that can be bought at many retail outlets.

Don't

- × **Don't** remove the needle cover (cap) until you are ready to inject.
- × **Don't** pull back on the plunger at any time.
- × **Don't** shake the syringe, as this may damage the ORENCIA medicine.
- × **DON'T** recap the needle.

STEP 1: Get the syringe ready

A. Check the expiry date and batch number on the carton

- The expiry date can be found on the ORENCIA carton and on each syringe.
- If the expiry date has passed, do not use the syringes. Contact your doctor or pharmacist for assistance.

B. Let the syringe warm up

- Find a comfortable space with a clean, flat, working surface.
- Remove the syringe from the refrigerator. Keep any remaining unused syringes in their original carton, in the refrigerator.
- Check that the expiry date and batch number match the ones on the carton.
- Inspect the syringe for obvious flaws, but **don't** remove the needle cover.
- Allow the syringe to rest at room temperature for 30 to 60 minutes before you inject.

- × **Don't** speed the warming process in any way, such as using the microwave or placing the syringe in warm water.

C. Check the liquid in the syringe

- Hold the syringe by its body, with the covered needle pointing down.

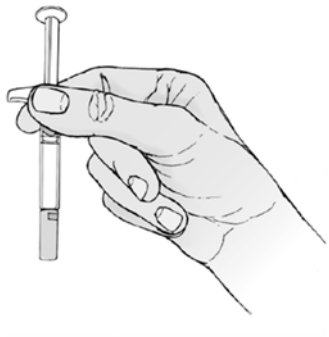


Figure 2

- Look at the liquid in the syringe (Figure 2). The liquid should be clear to pale yellow.
  - × **Don't** inject if the liquid is cloudy or discoloured, or has visible particles.
- It is normal to see an air bubble, and there is no reason to remove it. All contents of the syringe should be injected.

D. Gather your additional supplies and keep them within easy reach.

E. Wash your hands thoroughly with soap and warm water.

STEP 2: Choose and prepare your injection site

Have the syringe ready for use immediately after you have prepared your injection site.

A. Choose an area of your body for the injection (injection site)

- You can use:
  - the front of your thigh
  - your abdomen, except for the 5 cm area around the navel (Figure 3).

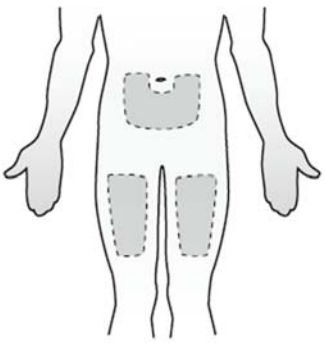


Figure 3

- Choose a different injection site for each new injection. You may use the same thigh for weekly injections, as long as each injection site is approximately 2.5 cm away from where you last injected.
- × **Don't** inject into areas where your skin is tender, bruised, red, scaly, or hard. Avoid any areas with scars or stretch marks.

B. Prepare your injection site

- Wipe your injection site with an alcohol swab in a circular motion.
- Let your skin dry before injecting.
  - × **Don't** touch your injection site again before giving the injection.
  - × **Don’t** fan or blow on the clean area.

STEP 3: Inject ORENCIA

A. Remove the needle cover (cap) only when you are ready to administer the injection.

- Hold the syringe by its body in one hand, and pull the needle cover straight off with your other hand (Figure 4).

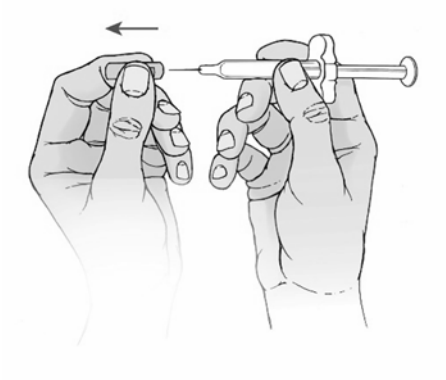


Figure 4

There may be a small air bubble in the liquid in the syringe. There is no need to remove the air bubble.
You may notice a drop of fluid leaving the needle. This is normal and will not affect your dose.

- × **Don’t** touch the plunger while you remove the needle cover.
- × **Don’t remove the needle cover until you are ready to inject ORENCIA**.
- × **Don’t** touch the needle or let it touch any surfaces.
- × **Don’t** use the syringe if it is dropped without the needle cover in place.
- × **Don’t** put the needle cover back on the needle once removed.
- × **Don’t** use the syringe if there are visible signs of needle damage or bending.

B. Position the syringe and inject ORENCIA

- Hold the syringe by its body in one hand between your thumb and index finger (Figure 5).
  - × **Don't** press on the plunger head until you begin your injection.
  - × **Don't** pull back on the plunger at any time.
- Using your other hand, gently pinch the area of skin you cleaned. Hold it firmly.
- Insert the needle with a quick motion into the pinched skin at a 45° angle (Figure 5).

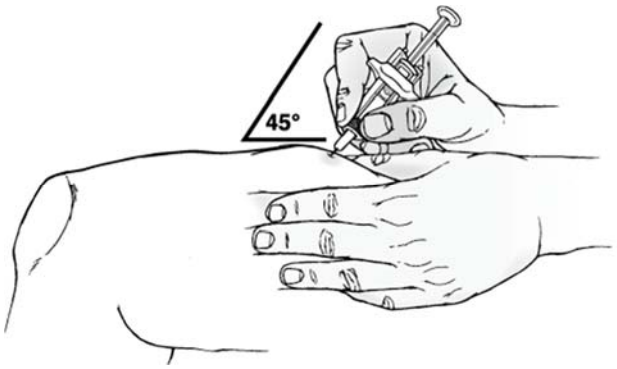


Figure 5

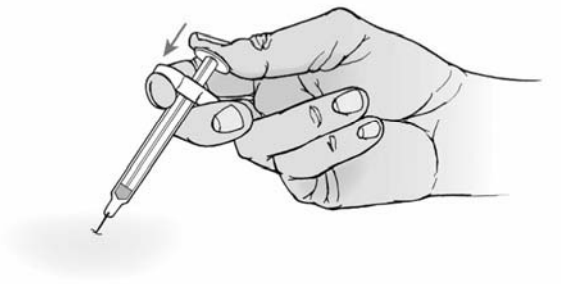


Figure 6

- Use your thumb to push the plunger down, pressing firmly until the plunger will go no further, and all of the medicine has been injected (Figure 6).
- Remove the needle from the skin and let go of the surrounding skin.
  - × **DON'T** recap the needle.
- Press a cotton ball over the injection site and hold for 10 seconds.
  - × **Don't** rub the injection site. Slight bleeding is normal.
- If needed, you may apply a small adhesive plaster to the injection site.

STEP 4: Dispose of the syringe and keep a record

A. Dispose of the used syringe in a Sharps container.

- Ask your doctor, nurse, or pharmacist about national and local laws regarding the proper disposal of medical products that contain needles.
- ✓ **Always** keep your Sharps container out of reach of children and animals.
- × **Don't** throw away used syringes in your household rubbish or recycling bins.

B. Keep a record of your injection

- Write down the date, time, and specific part of your body where you injected yourself. It may also be helpful to write down any questions or concerns about the injection so you can ask your doctor, nurse or pharmacist.

Medicines should not be disposed of via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to dispose of medicines no longer required. These measures will help to protect the environment.

Instructions for preparing and giving a subcutaneous injection of ORENCIA:

Please read these instructions carefully and follow them step by step.

You will be trained by your doctor or nurse on how to self-inject ORENCIA using the pre-filled syringe with needle guard.

Don't try to self-inject until you are sure that you understand how to prepare and give the injection. After proper training, you can give the injection to yourself, or it can be given by another person, for example a family member or friend.

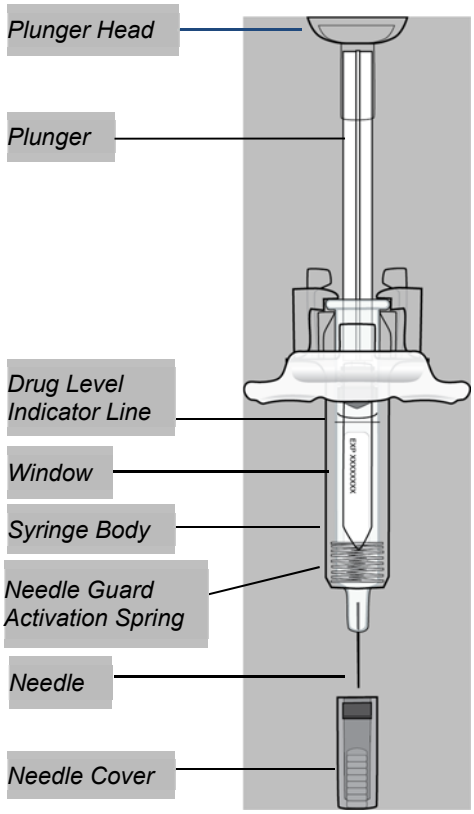


Figure 1

Before you start - some Do's and Don'ts

Do

✓ Always handle the ORENCIA syringe carefully, especially when you are around other people, and children.

✓ Always hold the syringe by its body.

✓ Store unused syringes in the refrigerator in the original carton.

✓ Have your additional injection supplies ready before you inject.

☑ **Supplies checklist**: alcohol swabs, cotton ball or gauze, adhesive plaster, Sharps container. Sharps containers are special puncture-resistant disposal bins that can be bought at many retail outlets.

Don't

× **Don't** pull by the plunger or the needle cover when removing the syringe from the tray.

× **Don't** remove the needle cover until you are ready to inject.

× **Don't** pull back on the plunger at any time.

× **Don't** shake the syringe, as this may damage the ORENCIA medicine.

× **DON'T** recap the needle.

STEP 1: Get the syringe ready

A. Check the expiry date and batch number on the carton

- The expiry date can be found on the ORENCIA carton and on each syringe.
- If the expiry date has passed, do not use the syringes. Contact your doctor or pharmacist for assistance.

B. Let the syringe warm up

- Find a comfortable space with a clean, flat working surface.
- Remove the syringe from the refrigerator. Keep any remaining unused syringes in their original carton, in the refrigerator.
- To remove the syringe from the package, hold it by its body as indicated by the arrows in the tray.
  - × **Don't** hold it by the plunger.
- Check that the expiry date and batch number match the ones on the carton.
- Inspect the syringe for obvious flaws, but **don't** remove the needle cover.
- Allow the syringe to rest at room temperature for 30 to 60 minutes before you inject.
  - × **Don't** speed the warming process in any way, such as using the microwave or placing the syringe in warm water.

C. Check the liquid in the pre-filled syringe

- Hold the syringe by its body with the covered needle pointing down.

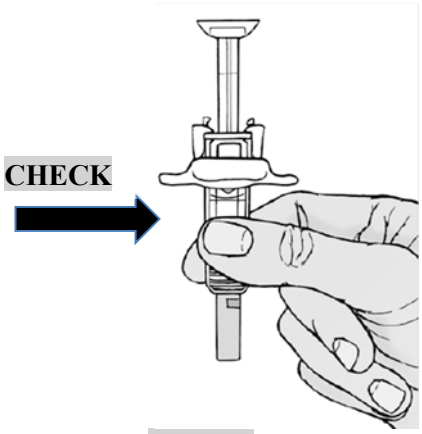


Figure 2

- Look at the liquid in the syringe window (Figure 2). The liquid should be clear to pale yellow.
  - × **Don't** inject if the liquid is cloudy or discoloured, or has visible particles.
- It is normal to see an air bubble, and there is no reason to remove it. All contents of the syringe should be injected.

D. Gather your additional supplies and keep them within easy reach.

E. Wash your hands thoroughly with soap and warm water.

STEP 2: Choose and prepare your injection site

Have the syringe ready for use immediately after you have prepared your injection site.

A. Choose an area of your body for the injection (injection site)

- You can use:
  - the front of your thigh
  - your abdomen, except for the 5 cm area around the navel (Figure 3).

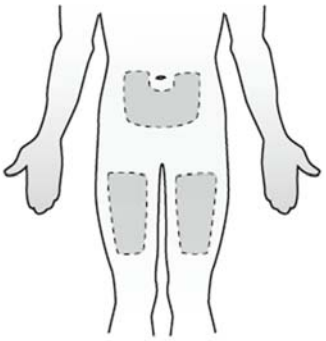


Figure 3

- Choose a different injection site for each new injection. You may use the same thigh for weekly injections, as long as each injection site is approximately 2.5 cm away from where you last injected.
  - × **Don't** inject into areas where your skin is tender, bruised, red, scaly, or hard. Avoid any areas with scars or stretch marks.

B. Prepare your injection site

- Wipe your injection site with an alcohol swab in a circular motion.
- Let your skin dry before injecting.
  - × **Don't** touch your injection site again before giving the injection.
  - × **Don't** fan or blow on the clean area.

STEP 3: Inject ORENCIA

A. Remove the needle cover (cap) only when you are ready to administer the injection.

- Hold the syringe by its body in one hand and pull the needle cover straight off with your other hand (Figure 4).

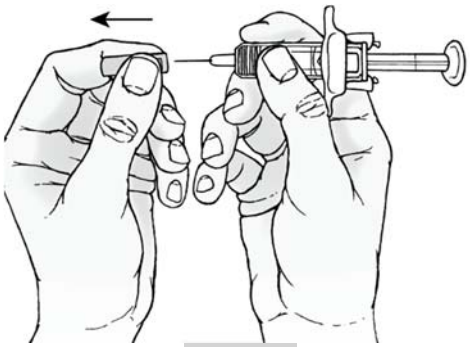


Figure 4

There may be a small air bubble in the liquid in the syringe. There is no need to remove the air bubble.
You may notice a drop of fluid leaving the needle. This is normal and will not affect your dose.

- × **Don't** touch the plunger while you remove the needle cover.
- × **Don't remove the needle cover until you are ready to inject ORENCIA.**
- × **Don't** touch the needle or let it touch any surfaces.
- × **Don't** use the syringe if it is dropped without the needle cover in place.
- × **Don't** put the needle cover back on the needle once removed.
- × **Don't** use the syringe if there are visible signs of needle damage or bending.

B. Position the syringe and inject ORENCIA

- Hold the syringe by its body in one hand between your thumb and index finger (Figure 5).
  - × **Don't** press on the plunger head until you begin your injection.
  - × **Don't** pull back on the plunger at any time.

- Using your other hand, gently pinch the area of skin you cleaned. Hold it firmly.
- Insert the needle with a quick motion into the pinched skin at a 45° angle (Figure 5).

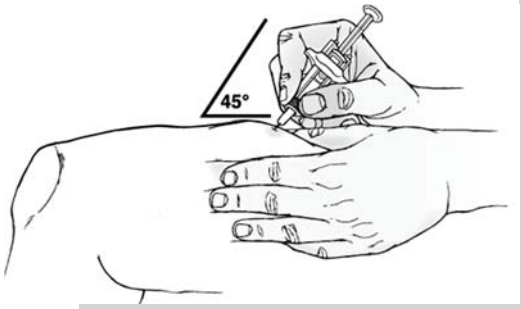


Figure 5

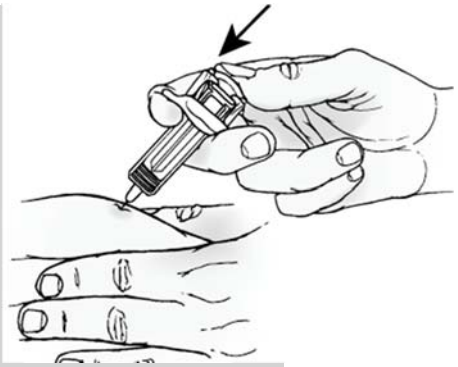


Figure 6

- Use your thumb to push the plunger down, pressing firmly until the plunger will go no further, and all of the medicine has been injected (Figure 6).
- When the plunger is pushed in as far as it will go, keep your thumb on the plunger head.
- Slowly relax the pressure of your thumb on the plunger head and allow it to move your thumb back upwards. This lets the empty syringe move up until the whole needle is covered by the needle guard (Figure 7).

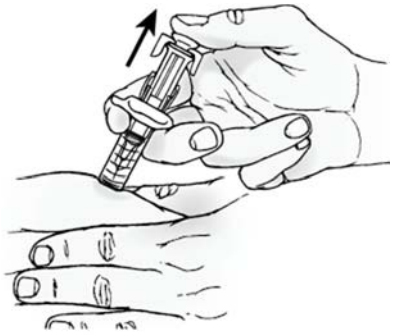


Figure 7

- Once the needle is completely covered by the needle guard, let go of the surrounding skin. Remove the syringe.
- Press a cotton ball over the injection site and hold for 10 seconds.
  - × **Don't** rub the injection site. Slight bleeding is normal.
- If needed, you may apply a small adhesive plaster to the injection site.

STEP 4: Dispose of the syringe and keep a record

A. Dispose of the used syringe in a Sharps container.

- Ask your doctor, nurse, or pharmacist about national and local laws regarding the proper disposal of medical products that contain needles.
- ✓ **Always** keep your Sharps container out of reach of children and animals.
- × **Don't** throw away used syringes in your household rubbish or recycling bins.

B. Keep a record of your injection

- Write down the date, time, and specific part of your body where you injected yourself. It may also be helpful to write down any questions or concerns about the injection so you can ask your doctor, nurse, or pharmacist.

Medicines should not be disposed of via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to dispose of medicines no longer required. These measures will help to protect the environment.

Package leaflet: Information for the patient
ORENCIA 125 mg solution for injection in pre-filled pen
abatacept

Read all of this leaflet carefully before you start using this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist or nurse.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What ORENCIA is and what it is used for
2. What you need to know before you use ORENCIA
3. How to use ORENCIA
4. Possible side effects
5 How to store ORENCIA
6. Contents of the pack and other information

1. What ORENCIA is and what it is used for

ORENCIA contains the active substance abatacept, a protein produced in cell cultures. ORENCIA lessens the immune system's attack on normal tissues by interfering with the immune cells (called T lymphocytes) that contribute to the development of rheumatoid arthritis. ORENCIA selectively modulates the activation of T cells involved in the immune system's inflammatory response.

ORENCIA is used to treat Rheumatoid arthritis and Psoriatic Arthritis in adults.

Rheumatoid Arthritis
Rheumatoid arthritis is a long-term progressive systemic disease that, if untreated, can lead to serious consequences, such as joint destruction, increased disability and impairment of daily activities. In people with rheumatoid arthritis the body's own immune system attacks normal body tissues, leading to pain and swelling of the joints. This can cause joint damage. Rheumatoid arthritis (RA) affects everyone differently. In most people, joint symptoms develop gradually over several years. However, in some, RA may progress rapidly and yet other people may have RA for a limited period of time and then enter a period of remission. RA is usually a chronic (long-term), progressive disease. This means, even if you're on treatment, whether or not you're still having symptoms, RA could be continuing to damage your joints. By finding the right treatment plan for you, you may be able to slow down this disease process, which may help reduce long-term joint damage, as well as pain and fatigue and improve your overall quality of life.

ORENCIA is used to treat moderate to severe active rheumatoid arthritis when you do not respond well enough to treatment with other disease-modifying medicines or with another group of medicines called 'tumour necrosis factor (TNF) blockers'. It is used in combination with a medicine called methotrexate.
ORENCIA can also be used with methotrexate to treat highly active and progressive rheumatoid arthritis without previous methotrexate treatment.

ORENCIA is used to:
- slow down the damage to your joints
- improve your physical function

Psoriatic Arthritis
Psoriatic arthritis is an inflammatory disease of the joints, usually accompanied by psoriasis, an inflammatory disease of the skin. If you have active psoriatic arthritis you will first be given other medicines. If you do not respond well enough to these medicines, you may be given ORENCIA to:
- Reduce the signs and symptoms of your disease.
- Slow down the damage to your bones and joints.
- Improve your physical function and your ability to do normal daily activities.

ORENCIA is used to treat psoriatic arthritis alone or in combination with methotrexate

2. What you need to know before you use ORENCIA

Do not use ORENCIA
- **if you are allergic** to abatacept or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).
- **if you have a severe or uncontrolled infection**, do not start treatment with ORENCIA. Having an infection could put you at risk of serious side effects from ORENCIA.

Warnings and precautions
Talk to your doctor, pharmacist or nurse:
- **if you experience allergic reactions** such as chest tightness, wheezing, severe dizziness or lightheadedness, swelling or skin rash **tell your doctor immediately**.
- **if you have any kind of infection**, including long-term or localised infection, if you often get infections or **if you have symptoms of infection (e.g. fever, malaise, dental problems), it is important to tell your doctor.** ORENCIA can lower your body's ability to fight infection and the treatment can make you more likely to get infections or make any infection you have worse.
- **if you have had tuberculosis (TB)** or have symptoms of tuberculosis (persistent cough, weight loss, listlessness, mild fever) **tell your doctor**. Before you use ORENCIA, your doctor will examine you for tuberculosis or do a skin test.
- **if you have viral hepatitis** tell your doctor. Before you use ORENCIA, your doctor may examine you for hepatitis.
- **if you have cancer,** your doctor will decide if you can still be given ORENCIA.
- **if you recently had a vaccination** or are planning to have one, **tell your doctor**. Some vaccines should not be given while you are receiving ORENCIA. **Check with your doctor before you are given any vaccines.** Certain vaccinations may cause infections from the vaccine. If you received ORENCIA while you were pregnant, your baby may be at a higher risk for getting such an infection for up to approximately 14 weeks after the last dose you received during pregnancy. It is important that you tell your baby's doctors and other health care professionals about your ORENCIA use during your pregnancy so they can decide when your baby should receive any vaccine.

Your doctor may also do tests to examine your blood values.

ORENCIA and older people
ORENCIA can be used by people over 65 with no change in dose.

Children and adolescents
ORENCIA solution for injection has not been studied in children and adolescents under the age of 18 years. Therefore, ORENCIA solution for injection is not recommended for use in this patient population.

Other medicines and ORENCIA
Tell your doctor if you are taking, have recently taken or might take any other medicines.
ORENCIA should not be used with biological medicines for rheumatoid arthritis, including TNF-blockers like adalimumab, etanercept, and infliximab; there is not enough evidence to recommend its being given with anakinra and rituximab.

ORENCIA can be used with other medicines commonly used to treat rheumatoid arthritis, such as steroids or painkillers, including non-steroidal anti-inflammatories such as ibuprofen or diclofenac. Ask your doctor or pharmacist for advice before taking any other medicine while using ORENCIA.

Pregnancy and breast-feeding
The effects of ORENCIA in pregnancy are not known, so do not use ORENCIA if you are pregnant unless your doctor specifically recommends it.

- if you are a woman who could become pregnant, you must use reliable contraception (birth control) while using ORENCIA and up to 14 weeks after the last dose. Your doctor will advise you on suitable methods.
- if you become pregnant while using ORENCIA, tell your doctor.

- If you received ORENCIA during your pregnancy, your baby may have a higher risk for getting an infection. It is important that you tell your baby's doctors and other health care professionals about your ORENCIA use during your pregnancy before the baby receives any vaccine (for more information see section on vaccination).

It is not known whether ORENCIA passes into human milk. **You must stop breast-feeding** if you are being treated with ORENCIA and for up to 14 weeks after the last dose.

Driving and using machines
The use of ORENCIA is not expected to affect the ability to drive or use machines. However, if you are feeling tired or unwell after receiving ORENCIA, you should not drive or operate any machinery.

ORENCIA contains sodium
This medicine contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose, i.e. essentially 'sodium-free'.

3. How to use ORENCIA

Always use this medicine exactly as your doctor or pharmacist has told you. Check with your doctor or pharmacist if you are not sure.

ORENCIA solution for injection is injected under the skin (subcutaneous use).

Recommended dose
The recommended dose of ORENCIA for adults with rheumatoid arthritis or psoriatic arthritis is 125 mg given every week regardless of weight.

Your doctor may start your ORENCIA treatment with or without a one-time dose of powder for concentrate for solution for infusion (given to you into a vein, usually in your arm, over a period of 30 minutes). If a single intravenous dose is given to start the treatment, the first subcutaneous injection of ORENCIA should be given within a day of the intravenous infusion, followed by the weekly 125 mg subcutaneous injections.

If you are already on intravenous ORENCIA treatment and wish to transition to ORENCIA subcutaneous, you should receive a subcutaneous injection instead of your next intravenous infusion, followed by weekly subcutaneous injections of ORENCIA.

Your doctor will advise you on the duration of treatment and what other medicines, including other disease-modifying medicines, if any, you may continue to take while on ORENCIA.

At the start, your doctor or nurse may inject ORENCIA. However, you and your doctor may decide that you can inject ORENCIA yourself. In this case, you will get training on how to inject ORENCIA yourself.

Talk to your doctor if you have any questions about giving yourself an injection. You will find detailed **"Important instructions for use"** in the booklet provided in the carton.

If you use more ORENCIA than you should
If this happens, contact immediately your doctor who will monitor you for any signs or symptoms of side effects, and treat these symptoms if necessary.

If you forget to use ORENCIA
Keep track of your next dose. It is very important to use ORENCIA exactly as prescribed by your doctor. If you miss your dose within three days of when you are supposed to take it, take your dose as soon as you remember and then follow your original dosing schedule on your chosen day. If you miss your dose by more than three days, ask your doctor when to take your next dose.

If you stop using ORENCIA
The decision to stop using ORENCIA should be discussed with your doctor.

If you have any further questions on the use of this medicine, **ask your doctor, pharmacist or nurse**.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them. The most common side effects with ORENCIA are infections of the upper airway (including infections of the nose and throat), headache and nausea, as listed below. ORENCIA can cause serious side effects, which may need treatment.

Possible serious side effects include serious infections, malignancies (cancer) and allergic reactions, as listed below.

Tell your doctor immediately if you notice any of the following:
- severe rash, hives or other signs of allergic reaction
- swollen face, hands or feet
- trouble breathing or swallowing
- fever, persistent cough, weight loss, listlessness

Tell your doctor as soon as possible if you notice any of the following:
- feeling generally unwell, dental problems, burning sensation during urination, painful skin rash, painful skin blisters, coughing

The symptoms described above can be signs of the side effects listed below, all of which have been observed with ORENCIA in adult clinical trials:

<u>List of side effects:</u>

Very common (may affect more than 1 in 10 people):
- infections of the upper airway (including infections of the nose, throat and sinuses).

Common (may affect up to 1 in 10 people):
- infections of lungs, urinary infections, painful skin blisters (herpes), flu
- headache, dizziness
- high blood pressure
- cough
- abdominal pain, diarrhoea, nausea, upset stomach, mouth sores, vomiting
- rash
- fatigue, weakness, injection site reactions
- abnormal liver function tests.

Uncommon (may affect up to 1 in 100 people):
- tooth infection, nail fungal infection, infection in the muscles, blood stream infection, collection of pus under the skin, kidney infection, ear infection
- low white blood cells count
- skin cancer, skin warts
- low blood platelet count
- allergic reactions
- depression, anxiety, sleep disturbance
- migraine
- numbness
- dry eye, reduced vision
- eye inflammation
- palpitation, rapid heart rate, low heart rate
- low blood pressure, hot flush, blood vessels inflammation, flushing
- difficulty in breathing, wheezing, shortness of breath, acute worsening of a lung disease called chronic obstructive pulmonary disease (COPD)
- throat tightness
- rhinitis
- increased tendency to bruise, dry skin, psoriasis, skin redness, excessive sweating, acne
- hair loss, itching, hives
- painful joints
- pain in the extremities
- absence of menstruation, excessive menses
- flu-like illness, increased weight

Rare (may affect up to 1 in 1,000 people):
- tuberculosis
- inflammation of uterus, fallopian tubes and/or ovaries
- gastrointestinal infection
- cancer of white blood cells, lung cancer

Reporting of side effects
If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store ORENCIA

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the label and the carton after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

Store in a refrigerator (2°C to 8°C). Do not freeze.

Store in the original package in order to protect from light.

Do not use this medicine if the liquid is cloudy or discoloured, or has large particles. The liquid should be clear to pale yellow.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help to protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What ORENCIA contains
- The active substance is abatacept.
- Each pre-filled pen contains 125 mg of abatacept in one mL.

- The other ingredients are sucrose, poloxamer 188, sodium dihydrogen phosphate monohydrate, disodium phosphate anhydrous, and water for injections (see section 2 "ORENCIA contains sodium").

What ORENCIA looks like and contents of the pack
ORENCIA solution for injection (injection) is a clear, colourless to pale yellow solution provided in a pre-filled pen called ClickJect.
ORENCIA is available in the following presentations:
- pack of 4 pre-filled pens and multipack containing 12 pre-filled pens (3 packs of 4).

Not all pack sizes may be marketed.

Marketing Authorisation Holder
Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
United Kingdom

Manufacturer
Bristol-Myers Squibb S.R.L.
Contrada Fontana del Ceraso
I-03012 Anagni-Frosinone
Italy

Swords Laboratories t/a Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics
Cruiserath Road, Mulhuddart
Dublin 15
Ireland

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

Belgique/België/Belgien
N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Lietuva
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: +370 52 369140

България
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Тел.: + 359 800 12 400

Luxembourg/Luxemburg
N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Česká republika
Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111

Magyarország
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel.: + 36 1 301 9700

Danmark
Bristol-Myers Squibb
Tlf: + 45 45 93 05 06

Malta
BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Deutschland
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: + 49 89 121 42-0

Eesti
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: +372 640 1030

Ελλάδα
BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

España
BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

France
Bristol-Myers Squibb SARL
Tél: +33 (0)1 58 83 84 96

Hrvatska
Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
TEL: +385 1 2078 508

Ireland
Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Ísland
Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia
BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Κύπρος
BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 357 800 92666

Latvija
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: +371 67708347

Nederland
Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222

Norge
Bristol-Myers Squibb Norway Ltd
Tlf: + 47 67 55 53 50

Österreich
Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30

Polska
BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.
Tel.: + 48 22 5796666

Portugal
Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

România
Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Slovenija
Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: +386 1 2355 100

Slovenská republika
Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 421 2 59298411

Suomi/Finland
Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Sverige
Bristol-Myers Squibb AB
Tel: + 46 8 704 71 00

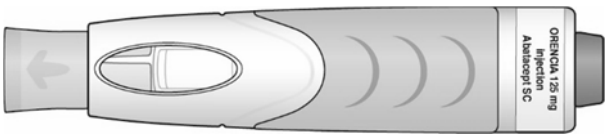
United Kingdom
Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 44 (0800) 731 1736

This leaflet was last revised in

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: http://www.ema.europa.eu.

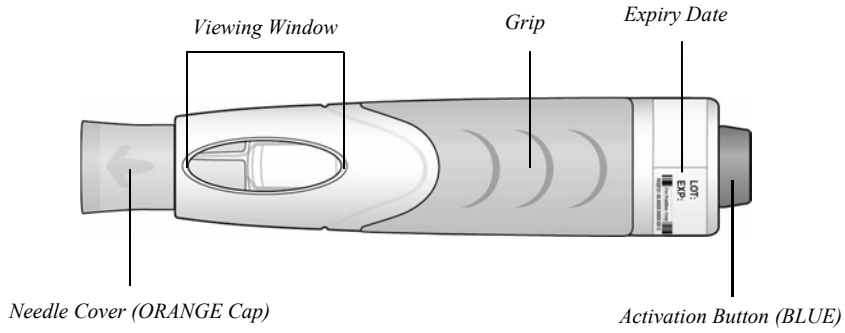
Important instructions for use. Read carefully.
HOW TO USE
ORENCIA (abatacept)
ClickJect Pre-filled Pen
125 mg, solution for injection
subcutaneous use



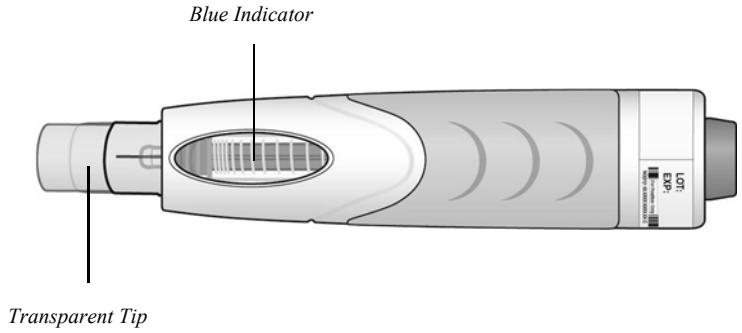
Read these instructions before you use the ClickJect Pre-filled Pen.
Before you use the ClickJect Pen for the first time, make sure your healthcare provider shows you the right way to use it.
Keep the pen refrigerated until ready to use. **DO NOT FREEZE.**
If you have questions about this product, please read the section Frequently Asked Questions and the Package Leaflet.

BEFORE YOU BEGIN
Get to know the ClickJect Pre-filled Pen
- The Pen automatically delivers the medicine. The transparent tip locks over the needle once the injection is complete and the Pen is removed from the skin.
- **DO NOT remove the orange needle cover until you are ready to inject.**

Before Use



After Use



Gather supplies for your injection on a clean, flat surface
(only the ClickJect Pre-filled Pen is included in the package):
- Alcohol swab
- Adhesive plaster
- Cotton ball or gauze
- ClickJect Pre-filled Pen

- Sharps disposal container

Proceed to Step 1

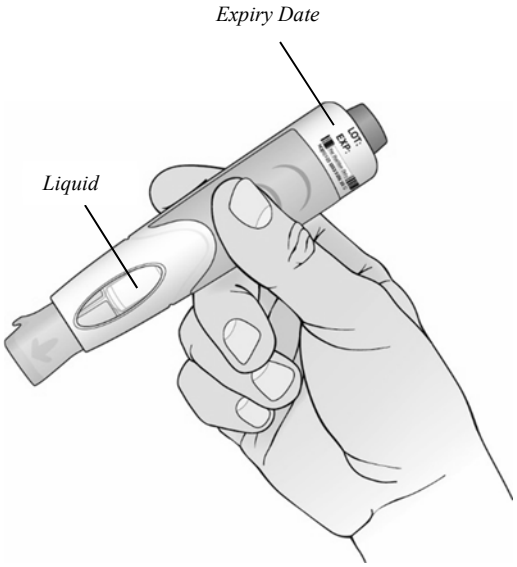
1. PREPARE YOUR CLICKJECT PEN

Let your ClickJect Pen warm up.
Remove one Pen from the refrigerator and let it rest at room temperature (about 25°C) for **30 minutes**.
DO NOT remove the needle cover from the Pen while allowing it to reach room temperature.



Wash your hands well with soap and water to prepare for injection.

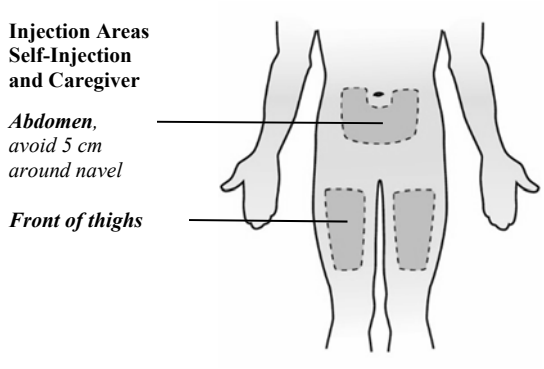
Examine the ClickJect Pre-filled Pen:
- **Check the expiry date** printed on the label.
  DO NOT use if past the expiry date.
- **Check the Pen for damage.**
  DO NOT use if it is cracked or broken.
- **Check the liquid** through the viewing window. It should be clear to pale yellow. You may see a small air bubble. You do not need to remove it.
  DO NOT inject if the liquid is cloudy, discoloured or has visible particles.



Proceed to Step 2

2. PREPARE FOR INJECTION

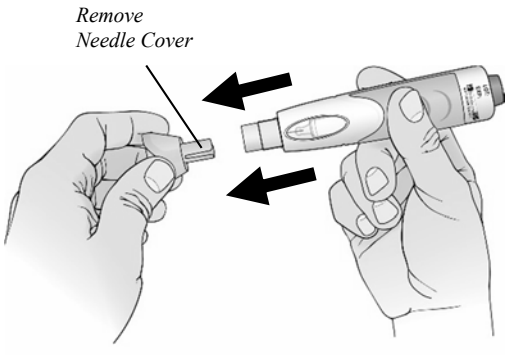
Choose your injection site in either the **abdomen** or front of the **thigh**.
Each week you can use the same area of your body, but use a different injection site in that area.
DO NOT inject into an area where the skin is tender, bruised, red, scaly, or hard. Avoid any areas with scars or stretch marks.



Gently clean injection site with an alcohol swab and let your skin dry.

Pull orange needle cover STRAIGHT off.

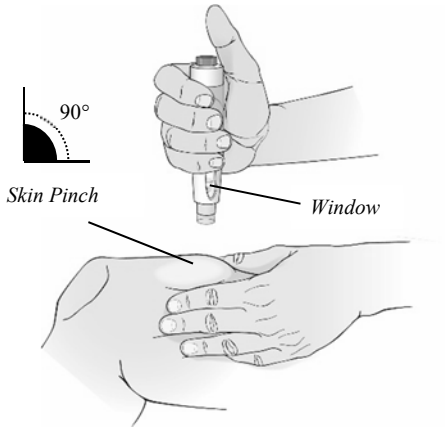
- **DO NOT** replace the cap on the Pen.
  You can discard the cap in your household waste after the injection.
- **DO NOT** use the Pen if it is dropped after the cap is removed.
  It's normal to see a drop of fluid leaving the needle.



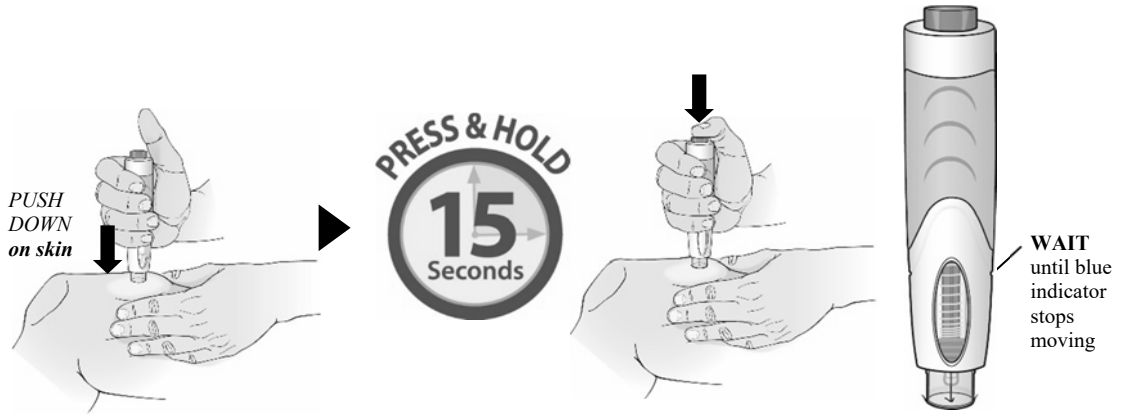
Proceed to Step 3

3. INJECT YOUR DOSE

Position the ClickJect Pen so you can see the **viewing window** and it's at a 90º angle to the injection site. With your other hand, gently **pinch the cleaned skin**.



Complete ALL steps for full-dose delivery:



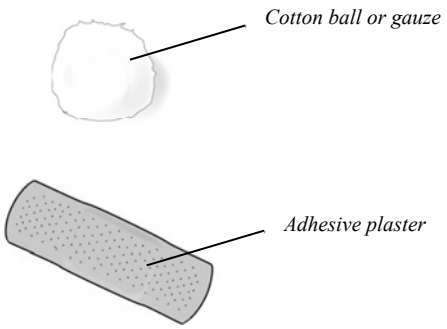
Push DOWN on skin to unlock the Pen.

Press button, HOLD for 15 seconds AND watch window.
- You will hear a click as the injection begins.
- For full-dose delivery, hold the Pre-filled Pen in place for 15 seconds AND wait until blue indicator stops moving in window.

Remove the ClickJect Pre-filled Pen from the injection site by lifting it straight up. Once you remove it from your skin, the transparent tip will lock over the needle. Release skin pinch.

Proceed to Step 4

4. AFTER THE INJECTION
Care of injection site:
- There may be a little bleeding at the injection site. You can press a cotton ball or gauze over the injection site.
- **DO NOT** rub the injection site.
- If needed, you may cover the injection site with a small adhesive plaster.



Dispose of used ClickJect Pre-filled Pen into sharps disposal container right away after use. Should you have any questions, ask your pharmacist.
- **DO NOT** replace the cap on the used Pen.

See Frequently Asked Questions or Package Leaflet for additional disposal information.
If your injection is administered by a caregiver, this person must also handle the Pen carefully to prevent accidental needle stick injury and possibly spreading infection.
Keep Pen and the disposal container out of the reach of children.

Record the date, time and site where you injected.

Continued on next page

FREQUENTLY ASKED QUESTIONS

Q. Why do I need to allow the Pre-filled Pen to warm up at room temperature for 30 minutes prior to injecting?

A. This step is primarily for your comfort. If the medicine is cold, the injection may take longer than 15 seconds. Never try to speed the warming process in any way, like using the microwave or placing the Pen in warm water.

Q. What if I accidentally remove the needle cover (orange cap) before I'm ready to use the Pre-filled Pen?

A. If you remove the cover before you are ready to use the Pen, be careful. Do not try to replace it. Use the Pen as soon as possible according to these instructions for use. While you prepare for the injection, carefully place the Pen on its side on a clean, flat surface. Be sure to keep the Pen away from children.

Q. What if the Pre-filled Pen appears to be broken or damaged?

A. Do not use the Pen. Contact your doctor, nurse, or pharmacist for further instructions.

Q. What if the injection was not triggered?

A. Before the injection can be triggered, the device must be unlocked. To unlock, firmly push the Pen down on the skin without touching the button. Once the stop-point is felt, the device is unlocked and can be triggered by pushing the button.

Q. I feel a little bit of burning and/or pain during injection. Is this normal?

A. When giving an injection, you may feel a prick from the needle. Sometimes, the medicine can cause slight irritation near the injection site. If this occurs, the discomfort should be mild to moderate. If you experience any side effects, including pain, swelling, or discoloration near the injection site, contact your doctor, nurse, or pharmacist immediately. You are encouraged to report side effects, please refer to section 4 of the Package Leaflet: Reporting of Side Effects.

Continued on next page

FREQUENTLY ASKED QUESTIONS

Q. How do I know I received my full dose?

A. Before lifting the Pen from the injection site, check to ensure that the blue indicator has stopped moving. Then, before disposing of the Pen, check the bottom of the transparent viewing window to make sure there is no liquid left inside. If the medicine has been incompletely injected, consult your doctor, nurse, or pharmacist.

Q. How should I dispose of a used Pre-filled Pen?

A. Ask your doctor, nurse, or pharmacist about national and local laws regarding the proper disposal of medical products that contain needles. These measures will help protect the environment.

Q. How should I keep my Pre-filled Pen cool while travelling?

A. Your doctor, nurse, or pharmacist may be familiar with special carrying cases for injectable medicines. Store at 2°C to 8°C. Do not freeze. Protect from light.

Q. Can I take my Pre-filled Pen on board an aircraft?

A. Generally, this is allowed. Be sure to pack your Pen in your carry-on, and do not put it in your checked luggage. You should carry it with you in your travel cooler at a temperature of 2°C to 8°C until you are ready to use it. Do not freeze. Airport security procedures and airline policies change from time to time, so it's best to check with airport authorities and the airline for any special rules. Prior to flying, get a letter from your doctor to explain that you are travelling with prescription medicine that uses a device with a needle; and if you are carrying a sharps container in your carry-on baggage, notify the screener at the airport.

Q. What if my Pre-filled Pen does not stay cool for an extended period of time? Is it dangerous to use?

A. Contact your healthcare provider.

Bristol-Myers Squibb Company

COMPANY CORE DATA SHEET

(CCDS)

ABATACEPT

LYOPHILIZED POWDER FOR IV INFUSION

&

SOLUTION FOR SUBCUTANEOUS INJECTION

CONFIDENTIAL

Approval Date: [redacted]

Replaces Document Dated: [redacted]

*2～109**ページは非公開のため削除した。**

1. 同種同効品一覧表

一般的名称	アバタセプト（遺伝子組換え）	アダリムマブ（遺伝子組換え）
販売名	オレンシア点滴静注用 250mg	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg ペン 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg ペン 0.8mL
会社名	ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社	アッヴィ合同会社
承認年月日	2010 年 7 月 23 日	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL： 2011 年 7 月 1 日 ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL： 2008 年 4 月 16 日 ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL，ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL： 2016 年 6 月 17 日 ヒュミラ皮下注 40mg ペン 0.4mL： 2017 年 7 月 28 日 ヒュミラ皮下注 80mg ペン 0.8mL： 2017 年 12 月 19 日
再審査・再評価年月日	再審査年月日：－ 再評価年月日：－	再審査年月日：－ 再評価年月日：－
規制区分	生物由来製品，劇薬，処方箋医薬品	生物由来製品，劇薬，処方箋医薬品
化学構造式	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。	本質： ヒト抗ヒト TNFα モノクローナル抗体である IgG_1 の重鎖（γ1 鎖）及び軽鎖（κ 鎖）をコードする cDNA の発現によりチャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される 451 個のアミノ酸残基（$C_{2197}H_{3396}N_{584}O_{678}S_{15}$; 分子量：49,318.95，C 末端のリジン残基が欠落しているもの $C_{2191}H_{3384}N_{582}O_{677}S_{15}$; 分子量：49,190.78 を含む）からなる重鎖 2 分子と 214 個のアミノ酸残基（$C_{1027}H_{1606}N_{282}O_{332}S_6$; 分子量： 23,407.82）からなる軽鎖 2 分子からなる糖たん白質
剤型・含量	（1 バイアル中）アバタセプト（遺伝子組換え）250mg	（1 シリンジ又はペン中）アダリムマブ（遺伝子組換え）20mg，40mg，40mg，80mg，40mg，80mg
効能・効果	既存治療で効果不十分な下記疾患 関節リウマチ 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg ペン 0.4mL 既存治療で効果不十分な下記疾患 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>アバタセプト（遺伝子組換え）</td><td>アダリムマブ（遺伝子組換え）</td></tr>
<tr><td>販売名</td><td>オレンシア点滴静注用 250mg</td><td>ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL
ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL
ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL
ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL
ヒュミラ皮下注 40mg ペン 0.4mL
ヒュミラ皮下注 80mg ペン 0.8mL</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL
ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL
ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL
ヒュミラ皮下注 40mg ペン 0.4mL
ヒュミラ皮下注 80mg ペン 0.8mL
関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）
既存治療で効果不十分な下記疾患
尋常性乾癬，関節症性乾癬
強直性脊椎炎
腸管型ベーチェット病
非感染性の中間部，後部又は汎ぶどう膜炎
中等症又は重症の活動期にあるクローン病の寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）
中等症又は重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）
（参考）
<table>
<tr><td rowspan="2"></td><td colspan="4">ヒュミラ皮下注</td></tr>
<tr><td>20mg シリンジ 0.4mL</td><td>40mg シリンジ 0.8mL</td><td>40mg シリンジ 0.4mL
40mg ペン 0.4mL</td><td>80mg シリンジ 0.8mL
80mg ペン 0.8mL</td></tr>
<tr><td>関節リウマチ</td><td>—</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>尋常性乾癬，関節症性乾癬</td><td>—</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>強直性脊椎炎</td><td>—</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>多関節に活動性を有する若年性特発性関</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td><td>—</td></tr>
<tr><td>腸管型ベーチェット病</td><td>—</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>クローン病</td><td>—</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>潰瘍性大腸炎</td><td>—</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>非感染性の中間</td><td>—</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

一般的名称	アバタセプト（遺伝子組換え）	アダリムマブ（遺伝子組換え）
販売名	オレンシア点滴静注用 250mg	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg ペン 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg ペン 0.8mL
		部，後部又は汎ぶどう膜炎
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。 (3) 若年性特発性関節炎のうち全身型若年性特発性関節炎については，全身症状に対する有効性及び安全性は確立していないので，全身症状が安定し，多関節炎が主症状の場合に投与すること。	関節リウマチ (1) 本剤の適用は，原則として既存治療で効果不十分な関節リウマチ患者に限定すること．ただし，関節の構造的損傷の進展が早いと予想される患者に対しては，抗リウマチ薬による治療歴がない場合でも使用できるが，最新のガイドライン等を参照した上で，患者の状態を評価し，本剤の使用の必要性を慎重に判断すること． (2) 本剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用は行わないこと（「重要な基本的注意」の項参照）． 尋常性乾癬及び関節症性乾癬 (1) 少なくとも 1 種類の既存の全身療法（紫外線療法を含む）で十分な効果が得られず，皮疹が体表面積（BSA）の 10%以上に及ぶ場合に投与すること． (2) 難治性の皮疹又は関節症状を有する場合に投与すること． 強直性脊椎炎 過去の治療において，既存治療薬（非ステロイド性抗炎症薬等）による適切な治療を行っても，疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること． 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎 過去の治療において，少なくとも 1 剤の抗リウマチ薬（生物製剤を除く）等による適切な治療を行っても，疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること． 全身型若年性特発性関節炎については，全身症状に対する有効性及び安全性が確立していないため，全身症状が安定し，多関節炎が主症状の場合に投与すること． 腸管型ベーチェット病 過去の治療において，既存治療薬（ステロイド又は免疫調節剤等）による適切な治療を行っても，疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること． クローン病

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>アバタセプト（遺伝子組換え）</td><td>アダリムマブ（遺伝子組換え）</td></tr>
<tr><td>販売名</td><td>オレンシア点滴静注用 250mg</td><td>ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL
ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL
ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL
ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL
ヒュミラ皮下注 40mg ペン 0.4mL
ヒュミラ皮下注 80mg ペン 0.8mL</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>過去の治療において，栄養療法，他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤，ステロイド，アザチオプリン等）等による適切な治療を行っても，疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること．なお，寛解維持投与は漫然と行わず経過を観察しながら行うこと．
潰瘍性大腸炎
(1) 過去の治療において，他の薬物療法（ステロイド，アザチオプリン等）等による適切な治療を行っても，疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること．ただし，本剤よりも先に他の抗 TNF 製剤による治療を考慮すること［国内臨床試験において主要評価項目の 1 つである投与 8 週時の寛解率ではプラセボ群との差は認められていない（「臨床成績」の項参照）］．
(2) 寛解維持効果は確認されていないため，漫然と投与しないこと．
非感染性の中間部，後部又は汎ぶどう膜炎
過去の治療において，既存治療薬（ベーチェット病によるぶどう膜炎ではシクロスポリン等，その他の非感染性ぶどう膜炎では経口ステロイド剤等）による適切な治療を行っても，疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること．</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>関節リウマチ
通常，成人にはアバタセプト（遺伝子組換え）として以下の用量を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後，2 週，4 週に投与し，以後 4 週間の間隔で投与を行うこと。
<table>
<tr><th>患者の体重</th><th>投与量</th><th>バイアル数</th></tr>
<tr><td>60kg 未満</td><td>500mg</td><td>2 バイアル</td></tr>
<tr><td>60kg 以上 100kg 以下</td><td>750mg</td><td>3 バイアル</td></tr>
<tr><td>100kg を超える</td><td>1g</td><td>4 バイアル</td></tr>
</table>
多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎</td><td>ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL
ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL
ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL
ヒュミラ皮下注 40mg ペン 0.4mL
多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎
通常，アダリムマブ（遺伝子組換え）として，体重 15kg 以上 30kg 未満の場合は 20mg を，体重 30kg 以上の場合は 40mg を 2 週に 1 回，皮下注射する．
ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL
ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL
ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL
ヒュミラ皮下注 40mg ペン 0.4mL</td></tr>
</table>

一般的名称	アバタセプト（遺伝子組換え）	アダリムマブ（遺伝子組換え）
販売名	オレンシア点滴静注用 250mg	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg ペン 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg ペン 0.8mL
	通常，アバタセプト（遺伝子組換え）として 1 回 10mg/kg（体重）を点滴静注する。初回投与後，2 週，4 週に投与し，以後 4 週間の間隔で投与を行うこと。 ただし，体重 75kg 以上 100kg 以下の場合は 1 回 750mg，体重 100kg を超える場合は 1 回 1g を点滴静注すること。	ヒュミラ皮下注 80mg ペン 0.8mL 関節リウマチ 通常，成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として 40mg を 2 週に 1 回，皮下注射する．なお，効果不十分な場合，1 回 80mg まで増量できる． 尋常性乾癬及び関節症性乾癬 通常，成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 80mg を皮下注射し，以後 2 週に 1 回，40mg を皮下注射する．なお，効果不十分な場合には 1 回 80mg まで増量できる． 強直性脊椎炎 通常，成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として 40mg を 2 週に 1 回，皮下注射する．なお，効果不十分な場合，1 回 80mg まで増量できる． 腸管型ベーチェット病 通常，成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 160mg を，初回投与 2 週間後に 80mg を皮下注射する．初回投与 4 週間後以降は，40mg を 2 週に 1 回，皮下注射する． クローン病 通常，成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 160mg を，初回投与 2 週間後に 80mg を皮下注射する．初回投与 4 週間後以降は，40mg を 2 週に 1 回，皮下注射する． なお，効果が減弱した場合には 1 回 80mg に増量できる． 潰瘍性大腸炎 通常，成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 160mg を，初回投与 2 週間後に 80mg を皮下注射する．初回投与 4 週間後以降は，40mg を 2 週に 1 回，皮下注射する． 非感染性の中間部，後部又は汎ぶどう膜炎 通常，成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 80mg を，初回投与 1 週間後に 40mg を皮下注射する．初回投与 3

一般的名称	アバタセプト（遺伝子組換え）	アダリムマブ（遺伝子組換え）
販売名	オレンシア点滴静注用 250mg	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg ペン 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg ペン 0.8mL
		週間後以降は，40mg を 2 週に 1 回，皮下注射する．
用法・用量に関連する使用上の注意	(1) 調製方法 1) 患者の体重に基づき必要なバイアル数を準備する。 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）で溶解してアバタセプト(遺伝子組換え)25mg/mL の濃度とした後，必要量を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。	(1) 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．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，自己投与も可能である（「重要な基本的注意」の項参照）． (2) 投与毎に注射部位を変えること．また，皮膚が敏感な部位，皮膚に異常のある部位（傷，発疹，発赤，硬結等の部位），乾癬の部位には注射しないこと（「適用上の注意」の項参照）． (3) 関節リウマチ及び強直性脊椎炎において，本剤による治療反応は，通常投与開始から 12 週以内に得られる．12 週以内に治療反応が得られない場合は，現在の治療計画の継続を慎重に再考すること．また，増量を行っても効果が得られない場合，現在の治療計画の継続を慎重に再考すること． (4) 尋常性乾癬及び関節症性乾癬において，本剤による治療反応は，通常投与開始から 16 週以内に得られる．16 週以内に治療反応が得られない場合は，現在の治療計画の継続を慎重に再考すること．また，増量を行っても効果が得られない場合，現在の治療計画の継続を慎重に再考すること． (5) 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎において，本剤による治療反応は，通常投与開始から 12 週以内に得られる．12 週以内に治療反応が得られない場合は，現在の治療計画の継続を慎重に再考すること． (6) 腸管型ベーチェット病において，12 週以内に臨床症状や内視鏡所見等による治療反応が得られない場合は，本剤の継続投与の必要性を慎重に再考すること． (7) クローン病において，本剤による治療反応は，通常投与開始から 4 週以内に得られる．4 週時点で臨床症状や内視鏡所見等による治療反応が得られない場合は，本剤の継続投与の必要性を検討し，他の治療法への切替

一般的名称	アバタセプト（遺伝子組換え）	アダリムマブ（遺伝子組換え）
販売名	オレンシア点滴静注用 250mg	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg ペン 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg ペン 0.8mL
		えを考慮すること．また，80mg への増量は，40mg による治療で効果は認められたものの，維持療法中に効果が減弱した患者に対して行うこと．80mg に増量しても効果が得られない場合，本剤の継続投与の必要性を慎重に再考すること． (8) 潰瘍性大腸炎において，本剤による治療反応は，通常投与開始から 8 週以内に得られる．8 週時点で臨床症状や内視鏡所見等による明らかな改善効果が得られない場合は，本剤の投与を中止すること． (9) 本剤は 1 回に全量を使用すること．
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適応疾患の治療の経験をもつ医師が使用すること。	1. 本剤投与により，結核，肺炎，敗血症を含む重篤な感染症及び脱髄疾患の新たな発生もしくは悪化等が報告されており，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，緊急時の対応が十分可能な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，主治医に連絡するよう患者に注意を与えること． 2. 感染症 (1) 重篤な感染症 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症に注意すること． (2) 結核 播種性結核（粟粒結核）及び肺外結核（胸膜，リンパ節等）を含む結核が発症し，死亡例も認められている．結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため，本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部 X 線検査に加え，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

一般的名称	アバタセプト（遺伝子組換え）	アダリムマブ（遺伝子組換え）
販売名	オレンシア点滴静注用 250mg	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg ペン 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg ペン 0.8mL
		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，結核の既感染者には，抗結核薬の投与をした上で，本剤を投与すること．ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において，投与後活動性結核が認められた例も報告されている． 3. 脱髄疾患（多発性硬化症等）の臨床症状・画像診断上の新たな発生もしくは悪化が，本剤を含む抗 TNF 製剤でみられたとの報告がある．脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者には投与しないこととし，脱髄疾患を疑う患者や家族歴を有する患者に投与する場合には，適宜画像診断等の検査を実施するなど，十分な観察を行うこと． 4. 関節リウマチ患者では，本剤の治療を行う前に，少なくとも 1 剤の抗リウマチ薬等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し，自己投与の場合もその管理指導のもとで使用すること． 5. 尋常性乾癬及び関節症性乾癬の患者では，本剤の治療を行う前に，既存の全身療法（紫外線療法を含む）の適用を十分に勘案すること．乾癬の治療経験を持つ医師と本剤の副作用への対応について十分な知識を有する医師との連携のもと使用すること．自己投与の場合もこれらの医師の管理指導のもとで使用すること． 6. 強直性脊椎炎では，本剤の治療を行う前に，既存治療薬（非ステロイド性抗炎症薬等）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強直性脊椎炎の診断及び治療の経験をもつ医師が使用し，自己投与の場合もその管理指導のもとで使用すること． 7. 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎の患者では，本剤の治療を行う前に，少なくとも 1 剤の抗リウマチ薬等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若年性特発性関節炎治療の経験をもつ医師が使用し，自己投与の場合もその管理指導

一般的名称	アバタセプト（遺伝子組換え）	アダリムマブ（遺伝子組換え）
販売名	オレンシア点滴静注用 250mg	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg ペン 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg ペン 0.8mL
		のもとで使用すること（「小児等への投与」の項参照）. 8. 腸管型ベーチェット病では，本剤の治療を行う前に，ステロイド又は免疫調節剤等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腸管型ベーチェット病治療の経験をもつ医師が使用し，自己投与の場合もその管理指導のもとで使用すること. 9. クローン病では，本剤の治療を行う前に，栄養療法，ステロイド，免疫調節剤等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クローン病治療の経験をもつ医師が使用し，自己投与の場合もその管理指導のもとで使用すること. 10. 潰瘍性大腸炎では，本剤の治療を行う前に，ステロイド又は免疫調節剤等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潰瘍性大腸炎治療の経験をもつ医師が使用し，自己投与の場合もその管理指導のもとで使用すること. 11. 非感染性ぶどう膜炎では，本剤の治療を行う前に，既存治療薬（ベーチェット病によるぶどう膜炎ではシクロスポリン等，その他の非感染性ぶどう膜炎では経口ステロイド剤等）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非感染性ぶどう膜炎治療の経験をもつ眼科医と本剤について十分な知識をもつ内科等の医師が診断と治療に対して十分な連携をとり使用し，自己投与の場合もその管理指導のもとで使用すること.
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。］	1. 重篤な感染症（敗血症等）の患者［症状を悪化させるおそれがある．］ 2. 活動性結核の患者［症状を悪化させるおそれがある．］ 3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 4. 脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者［症状の再燃及び悪化のおそれがある．］ 5. うっ血性心不全の患者［症状を悪化させるおそれがある．］

一般的名称	アバタセプト（遺伝子組換え）	アダリムマブ（遺伝子組換え）
販売名	オレンシア点滴静注用 250mg	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg ペン 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg ペン 0.8mL
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。］ (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）	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［本剤は免疫反応を減弱する作用を有し，正常な免疫応答に影響を与える可能性があるので，適切な処置と十分な観察が必要である（「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 X 線上結核治癒所見のある患者）［結核を活動化させるおそれがあるので，胸部 X 線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) 脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者及び家族歴のある患者［脱髄疾患発現のおそれがあるため，適宜画像診断等の検査を実施し，十分注意すること（「重要な基本的注意」の項参照）．］ (4) 重篤な血液疾患（汎血球減少，再生不良性貧血等）の患者又はその既往歴のある患者［血液疾患が悪化するおそれがある（「副作用」の項参照）．］ (5) 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（「副作用」の項参照）．］ (6) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照） (7) 小児等（「小児等への投与」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	2. 重要な基本的注意 (1) 本剤は，細胞性免疫反応を調節する TNF α（腫瘍壊死因子 α）の生理活性を抑制するので，感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼす可能性がある．そのため本剤の投与に際しては，十分な観察を行い，感染症の発現や増悪に注意すること．また，投与中に重篤な感染症を発現した場合は，速やかに適切な処置を行い，感染症がコントロールできるようになるまでは投与を中止すること．他の生物製剤との切替えの際も注意すること．また，患者に対しても，発熱，倦怠感等があらわれた場合には，速やかに主治医に相談するよう指導すること．

一般的名称	アバタセプト（遺伝子組換え）	アダリムマブ（遺伝子組換え）
販売名	オレンシア点滴静注用 250mg	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg ペン 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg ペン 0.8mL
	は，速やかに投与を中止し適切な処置を行うこと（「重大な副作用」の項参照）。 (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ので，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。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。 (1) 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 (2) 結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者 (3) 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 (4) 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	(2) 本剤を含む抗 TNF 製剤の臨床試験で，悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現頻度が対照群に比し，高かったとの報告がある．また，関節リウマチのような慢性炎症性疾患のある患者に免疫抑制剤を長期間投与した場合，感染症や悪性リンパ腫等のリスクが高まることが報告されている．また，抗 TNF 製剤を使用した小児や若年成人においても，悪性リンパ腫等の悪性腫瘍が報告されている．本剤との因果関係は明確ではないが，悪性腫瘍等の発現には注意すること（「臨床成績」の項参照）．本剤投与に先立って全ての患者（特に，免疫抑制剤の長期間投与経験がある患者又は PUVA 療法を行った経験のある乾癬患者）において，非黒色腫皮膚癌の有無を検査し，投与中も監視を継続すること． (3) 結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため，本剤の投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部 X 線検査に加え，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，原則として本剤の開始前に適切な抗結核薬を投与すること． 1) 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 2) 結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者 3) インターフェロン-γ遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により，既感染が強く疑われる患者 4) 結核患者との濃厚接触歴を有する患者 特に，重篤な疾患もしくは易感染状態の患者においては，ツベルクリン反応で偽陰性となる可能性があるので注意すること．また，本剤の適用にあたっては本剤投与のリスクベネフィットを慎重に検討すること．本剤投与前にツベルクリン反応等の検査が陰性の患者に

一般的名称	アバタセプト（遺伝子組換え）	アダリムマブ（遺伝子組換え）
販売名	オレンシア点滴静注用 250mg	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg ペン 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg ペン 0.8mL
	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。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。小児患者には本剤投与前に必要なワクチンを接種しておくことが望ましい。 (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。	おいても，投与後活動性結核があらわれることがあるため，本剤投与中は胸部 X 線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現に十分注意すること．患者に対し，結核の症状が疑われる場合（持続する咳，体重減少，発熱等）は速やかに主治医に連絡するよう説明すること．なお，活動性結核と診断された場合は本剤を投与しないこと． (4) 本剤を含む抗 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）において，B 型肝炎ウイルスの再活性化が認められ，致命的な例も報告されている．本剤投与に先立って，B 型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又は既往感染者に本剤を投与する場合は，肝機能検査値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活性化の徴候や症状の発現に注意すること．なお，これらの報告の多くは，他の免疫抑制作用をもつ薬剤を併用投与した患者に起きている（「副作用」の項参照）． (5) 本剤投与において，生ワクチンの接種に起因する感染症を発現したとの報告はないが，感染症発現のリスクを否定できないので，生ワクチン接種は行わないこと．小児患者には本剤投与前に必要なワクチンを接種しておくことが望ましい． (6) 本剤を含む抗 TNF 療法において，中枢神経系（多発性硬化症，視神経炎，横断性脊髄炎等）及び末梢神経系（ギラン・バレー症候群等）の脱髄疾患の発現や悪化が報告されている．そのため脱髄疾患及びその既往歴のある患者へは本剤を投与しないこと．脱髄疾患が疑われる患者については，神経学的評価や画像診断等の検査を行い，慎重に危険性と有益性を評価した上で本剤適用の妥当性を検討し，投与後は十分に観察を行うこと． (7) 本剤に関連したアナフィラキシーを含む重篤なアレルギー反応が報告されている．ア

一般的名称	アバタセプト（遺伝子組換え）	アダリムマブ（遺伝子組換え）
販売名	オレンシア点滴静注用 250mg	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg ペン 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg ペン 0.8mL
		レルギー反応が発現した場合は，速やかに投与を中止し適切な処置を行うこと．また，注射部位において紅斑，発赤，疼痛，腫脹，そう痒，出血等が多数認められているので，本剤を慎重に投与するとともに，発現に注意し，必要に応じて適切な処置を行うこと（「副作用」の項参照）． (8) 本剤を含む抗 TNF 療法において，新たな自己抗体（抗核抗体）の発現が報告されている．本剤投与後に抗核抗体陽性のループス様症候群を発現した場合は，投与を中止すること（本剤投与により，まれにループス様症候群を疑わせる症状が発現したとの報告がある．）（「その他の注意」の項参照）． (9) 本剤を含む抗 TNF 療法において，既存の乾癬の悪化もしくは新規発現（膿疱性乾癬を含む）が報告されている．これらの多くは，他の免疫抑制作用を有する薬剤を併用した患者において報告されている．多くの症例は抗 TNF 製剤の投与中止によって回復したが，他の抗 TNF 製剤の再投与によって再度発現した例もある．症状が重度の場合及び局所療法により改善しない場合は本剤の中止を考慮すること． (10) 本剤において，サルコイドーシスの悪化（皮膚，肺又は眼症状）が報告されている．サルコイドーシス患者に本剤を投与する場合には，十分な観察を行い，サルコイドーシスの悪化に注意すること．サルコイドーシス症状が悪化した場合には，適切な処置を行うこと． (11) メトトレキサート等の抗リウマチ薬を併用する場合は，80mg 隔週投与への増量は行わないこと． (12) 本剤の投与により，本剤に対する抗体が産生されることがある．臨床試験における日本人での産生率は，関節リウマチ 44.0%（メトトレキサート併用下では 19.3%），尋常性乾癬 11.6%，強直性脊椎炎 16.0%，若年性特発性関節炎 20.0%（メトトレキサート併用下では 15.0%），腸管型ベーチェット病

一般的名称	アバタセプト（遺伝子組換え）	アダリムマブ（遺伝子組換え）
販売名	オレンシア点滴静注用 250mg	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg ペン 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg ペン 0.8mL
		5.0%，クローン病 6.1%，潰瘍性大腸炎 7.8%及び非感染性ぶどう膜炎 12.5%であった．臨床試験において本剤に対する抗体の産生が確認された患者においては，本剤の血中濃度が低下する傾向がみられた．血中濃度が低下した患者では効果減弱のおそれがある． (13) 1) 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． 2) シリンジ又はペン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ペンを廃棄する容器を提供すること． (14) 本剤とアバタセプト（遺伝子組換え）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，本剤を含む抗 TNF 製剤とアバタセプト（遺伝子組換え）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本剤を含む抗 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，有効性及び安全性が確立していないので併用を避けること． (15) 本剤の生産培養工程には，ウシ由来成分を含まない培養液を使用しているが，本剤のマスター・セル・バンクの保存培養液中に，ウシの脾臓及び血液由来成分が用いられている．この成分は，米国農務省により食用可能とされた米国産ウシからの由来成分であり，伝達性海綿状脳症（TSE）回避のための欧州連合（EU）基準に適合している．なお，本剤はマスター・セル・バンクの作製時に使用

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>アバタセプト（遺伝子組換え）</td><td>アダリムマブ（遺伝子組換え）</td></tr>
<tr><td>販売名</td><td>オレンシア点滴静注用 250mg</td><td>ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL
ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL
ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL
ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL
ヒュミラ皮下注 40mg ペン 0.4mL
ヒュミラ皮下注 80mg ペン 0.8mL</td></tr>
<tr><td rowspan="3"></td><td></td><td>した培養液成分の一部として組換えヒトインスリンを使用している．この組換えヒトインスリンは製造工程の極めて初期の段階で，培地成分の一部としてカナダ産及び米国産のウシ由来成分を使用しているが，これらウシ由来成分は使用した組換えヒトインスリンの成分としては含まれていない．本剤の製造工程には，これら成分を洗い流す工程を含んでおり，TSE 伝播の原因であるプリオンたん白を除去できることをウエスタンブロット法で確認している．従って，本剤の投与により TSE 伝播のリスクは極めて低いものと考えられるが，理論的にリスクは完全には否定し得ないため，その旨を患者へ説明することを考慮すること．なお，本剤の投与により TSE をヒトに伝播したとの報告はない．</td></tr>
<tr><td></td><td>3. 相互作用
併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>メトトレキサート</td><td>本剤のクリアランスが低下するおそれがある．</td><td>機序不明</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>3. 副作用
関節リウマチ
＜国内臨床試験＞
国内の臨床試験において，安全性評価対象 223 例中 186 例（83.4%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。
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。（承認時まで）</td><td>4. 副作用
本剤の臨床試験における副作用の発現状況は，以下のとおりである．
＜国内臨床試験＞
関節リウマチ，尋常性乾癬，関節症性乾癬，強直性脊椎炎，若年性特発性関節炎，腸管型ベーチェット病，クローン病，潰瘍性大腸炎及び非感染性ぶどう膜炎の臨床試験において，日本人安全性評価対象 1,298 例中 1,076 例（82.9%）に副作用が認められ，その主なものは，鼻咽頭炎 389 例（30.0%），注射部位紅斑 126 例（9.7%），注射部位反応 111 例（8.6%），発疹 98 例（7.6%），上気道感染 83 例（6.4%）等であった．
＜海外臨床試験＞</td></tr>
</table>

一般的名称	アバタセプト（遺伝子組換え）	アダリムマブ（遺伝子組換え）
販売名	オレンシア点滴静注用 250mg	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg ペン 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg ペン 0.8mL
	注 1）鼻咽頭炎を含む 注 2）湿疹，痒疹，紅斑を含む ＜国内使用成績調査（全例調査）＞ 市販後に実施した使用成績調査（全例調査）において，安全性解析対象症例 3,985 例中 614 例（15.4%）に副作用が認められた。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） ＜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。（承認時まで） （投与直後の有害事象） 海外の二重盲検比較試験のうち 3 試験（安全性評価対象 1,650 例）において，投与直後の有害事象（投与開始後 1 時間以内に発現した有害事象）は，プラセボ群に比べ本剤投与群の患者でより多く認められた（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。 若年性特発性関節炎 ＜国内臨床試験＞ 国内第 III 相試験において，安全性評価対象 20 例中 6 例（30.0%）に副作用が認められた。副作用の内訳は，胃腸炎，鼻咽頭炎，口腔カンジダ症，口腔ヘルペス，便秘，悪心，	海外における関節リウマチ（本剤単独投与），尋常性乾癬，関節症性乾癬，強直性脊椎炎，若年性特発性関節炎，クローン病，潰瘍性大腸炎及び非感染性ぶどう膜炎の臨床試験において，本剤総症例数 6,594 例中 3,403 例（51.6%）に認められた主な副作用は，鼻咽頭炎 361 例（5.5%），頭痛 347 例（5.3%），注射部位反応 316 例（4.8%），注射部位疼痛 247 例（3.7%），上気道感染 231 例（3.5%）等であった. (1) 重大な副作用 1) 敗血症（0.3%），肺炎（2.8%）等の重篤な感染症：敗血症，肺炎等の重篤な感染症（細菌，真菌（ニューモシスティス等），ウイルス等の日和見感染によるもの）があらわれることがあるので，治療中は十分に観察を行い，異常が認められた場合には投与を中止する等の適切な処置を行うこと．なお，感染症により死亡に至った症例が報告されている. 2) 結核（0.3%）：結核（肺外結核（胸膜，リンパ節等），播種性結核を含む）があらわれることがある．ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において，投与後活動性結核があらわれることもある．結核の既感染者では，症状が顕在化するおそれがあるため，投与開始前に，結核菌感染の診断を行い，抗結核薬を投与すること．結核の既感染者には，問診及び胸部 X 線検査等を定期的に行うことにより，結核症状の発現に十分に注意すること．また，肺外結核（胸膜，リンパ節等）もあらわれることがあることから，その可能性も十分考慮した観察を行うこと．異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと. 3) ループス様症候群（0.1%）：ループス様症候群があらわれることがある．このような場合には，投与を中止すること. 4) 脱髄疾患（頻度不明[注)]）：脱髄疾患（多発性硬化症，視神経炎，横断性脊髄炎，ギラン・バレー症候群等）の新たな発生もしくは

一般的名称	アバタセプト（遺伝子組換え）	アダリムマブ（遺伝子組換え）
販売名	オレンシア点滴静注用 250mg	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg ペン 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg ペン 0.8mL
	口内炎，低体温各 1 例（5.0%）であった。（承認時まで） ＜海外臨床試験＞ 海外第 III 相試験の非盲検導入期（投与開始後 16 週まで）において，安全性評価対象 190 例中 52 例（27.4%）に副作用が認められた。主な副作用は，頭痛 10 例（5.3%），浮動性めまい 5 例（2.6%），悪心 4 例（2.1%），副鼻腔炎 4 例（2.1%）等であった。（承認時まで） 副作用の発現頻度は，関節リウマチの適応に対する本剤及び皮下注製剤の国内臨床試験並びに本剤の全例調査，若年性特発性関節炎の適応に対する本剤の国内臨床試験の結果により算出した。 (1) 重大な副作用 1) 重篤な感染症：敗血症（0.1%），肺炎（1.0%），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，投与中止等の適切な処置を行うこと。 2) 重篤な過敏症：ショック，アナフィラキシー様症状（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，適切な処置を行うこと。 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	悪化があらわれることがある．異常が認められた場合には，投与を中止する等の適切な処置を行うこと． 5) 重篤なアレルギー反応（頻度不明[注)]）：アナフィラキシー等の重篤なアレルギー反応があらわれることがある．十分に観察を行い，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． 6) 重篤な血液障害（汎血球減少症，血小板減少症，白血球減少症，顆粒球減少症）（頻度不明[注)]）：再生不良性貧血を含む汎血球減少症，血球減少症（血小板減少症，白血球減少症，顆粒球減少症等）があらわれることがある．異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと． 7) 間質性肺炎（0.7%）：肺線維症を含む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 X 線検査，胸部 CT 検査及び血液ガス検査等を実施し，本剤投与を中止するとともにニューモシスティス肺炎と鑑別診断（β-D-グルカンの測定等）を考慮に入れ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． 8) 劇症肝炎，肝機能障害，黄疸，肝不全（頻度不明[注)]）：劇症肝炎，著しい AST（GOT），ALT（GPT）等の上昇を伴う肝機能障害，黄疸，肝不全があらわれることがあるので，十分に観察を行い，異常が認められた場合には投与を中止する等の適切な処置を行うこと．なお，これらの中には B 型肝炎ウイルスの再活性化によるものが含まれていた． [注)] 海外又は自発報告で認められた副作用のため，頻度は不明． (2) その他の副作用 次のような症状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．

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>アバタセプト（遺伝子組換え）</td><td>アダリムマブ（遺伝子組換え）</td></tr>
<tr><td>販売名</td><td>オレンシア点滴静注用 250mg</td><td>ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL
ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL
ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL
ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL
ヒュミラ皮下注 40mg ペン 0.4mL
ヒュミラ皮下注 80mg ペン 0.8mL</td></tr>
<tr><td></td><td>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。
<table>
<tr><th>種類＼頻度</th><th>1%以上</th><th>0.1～1%未満</th><th>0.1%未満</th><th>頻度不明注)</th></tr>
<tr><td>血液・リンパ系</td><td></td><td>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</td><td></td><td>赤芽球癆</td></tr>
<tr><td>精神・神経系</td><td></td><td>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</td><td>錯感覚，うつ病，味覚異常，片頭痛，脳梗塞，脳炎</td><td>不安</td></tr>
<tr><td>眼</td><td></td><td>結膜炎，眼乾燥，角膜炎</td><td>麦粒腫，眼瞼炎，結膜出血，眼痛，細菌性結膜炎</td><td>視力低下</td></tr>
<tr><td>耳</td><td></td><td>回転性めまい，中耳炎</td><td>耳鳴，耳不快感</td><td></td></tr>
<tr><td>循環器</td><td></td><td>血圧上昇，血圧低下，高血圧，動悸</td><td>徐脈，潮紅，頻脈，低血圧，ほてり，上室性期外収縮</td><td></td></tr>
</table></td><td>
<table>
<tr><th></th><th>5%以上</th><th>1～5%未満</th><th>1%未満</th><th>頻度不明注 1)</th></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td>頭痛</td><td>不眠症，回転性めまい，浮動性めまい，感覚減退</td><td>脳出血，脳梗塞，味覚異常，ラクナ梗塞，神経痛，健忘，筋萎縮性側索硬化症，脳虚血，頚髄症，頭蓋内動脈瘤，頭蓋内圧上昇，片頭痛，腓骨神経麻痺，神経根障害，傾眠，くも膜下出血，振戦，三叉神経痛，迷走神経障害，不安障害，譫妄，摂食障害，神経症，良性神経鞘腫，意識消失，脳炎，錯覚，末梢性ニューロパチー，気分変化，体位性めまい，うつ病，感情障害，構音障害</td><td>気分障害，神経過敏，激越，落ち着きのなさ，神経感覚障害（錯感覚を含む），睡眠障害</td></tr>
<tr><td>血液・リンパ</td><td>自己抗体陽性（抗DNA抗体陽性，抗核抗体陽性）（16.5%）</td><td>貧血，リンパ球数減少，好酸球数増加，白血球百分率数異常（白血球数増加を含む）</td><td>リンパ球形態異常，血小板数増加，リンパ節症，リンパ節炎，脾臓出血，脾臓梗塞，リンパ管炎，リウマトイド因子（RF）増加，血中β-D-グルカン増加，リンパ球百分率異常（百分率増加を含む），単球数異常（百分率増加及び減少を含む），大小不同赤血球陽性，赤血球連銭形成，赤血球数増加，好中球数増加，血中免疫グロブリンE増加，リンパ球数増加，トロンビ</td><td>特発性血小板減少性紫斑病（ITP），APTT 延長</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

一般的名称	アバタセプト（遺伝子組換え）	アダリムマブ（遺伝子組換え）
販売名	オレンシア点滴静注用 250mg	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg ペン 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg ペン 0.8mL

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	消化不良，アフタ性口内炎，歯感染，歯周病，舌炎，口唇炎，逆流性食道炎，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

			ン・アンチトロンビン III 複合体増加，血中アミラーゼ増加，血中トリプシン増加	
代謝・栄養		血中トリグリセリド上昇，血中尿酸増加，血中コレステロール上昇，乳酸脱水素酵素（LDH）上昇，体重増加，高血糖，CK（CPK）上昇，CRP 上昇，体重減少，高脂血症，糖尿病	血中リン減少，食欲不振，血中アルブミン減少，総蛋白増加，血中カリウム減少，血中カルシウム減少，血中カルシウム増加，血中クロール減少，血中コレステロール減少，血中ナトリウム減少，血中トリグリセリド減少，CK（CPK）減少，総蛋白減少，脱水，高カリウム血症，痛風，食欲亢進，肥満，低血糖，血中マグネシウム増加，血中リン増加，グリコヘモグロビン増加	
感覚器		結膜炎，眼の異常感，麦粒腫	難聴，中耳炎，耳鳴，眼瞼浮腫，外耳炎，白内障，耳不快感，耳出血，結膜出血，眼脂，乾性角結膜炎，乱視，眼瞼炎，霰粒腫，複視，角膜炎，角膜症，高眼圧症，光視症，網膜変性，網膜静脈閉塞，高血圧性網膜症，強膜出血，強膜炎，真珠腫，緑内障，耳痛，角膜損	眼の刺激又は炎症，視覚障害，眼球感覚障害，全眼球炎，虹彩炎，耳介腫脹，耳そう痒症

一般的名称	アバタセプト（遺伝子組換え）	アダリムマブ（遺伝子組換え）
販売名	オレンシア点滴静注用 250mg	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg ペン 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg ペン 0.8mL

	生殖器				無月経，月経過多			傷，耳垢栓塞，角膜びらん，眼出血，硝子体浮遊物，耳感染，聴覚刺激検査異常，流涙増加，霧視，一過性視力低下，網膜出血，眼圧上昇	
	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	膿尿，頻尿，血尿，腎盂腎炎，排尿困難		循環器		高血圧	動悸，期外収縮，低血圧，心房細動，狭心症，心弁膜疾患，不整脈，心房頻脈，心不全，心タンポナーデ，心血管障害，冠動脈疾患，心室拡張，左房拡張，フィブリン D ダイマー増加，頻脈，血栓性静脈炎，動脈硬化症，出血，ほてり，不安定血圧，末梢動脈瘤，静脈炎，壊死性血管炎，血管拡張，急性心筋梗塞，心電図異常，レイノー現象	心停止，冠動脈不全，心嚢液貯留，血腫，血管閉塞，大動脈狭窄，大動脈瘤
	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（GPT）増加，AST（GOT）増加，γ-GTP 増加，脂肪肝，血中アルカリホスファターゼ増加	胆石症，胆嚢ポリープ，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）		呼吸器	上気道感染（鼻咽頭炎等）（55.5%），咳嗽	インフルエンザ，鼻炎，鼻漏，鼻閉	慢性気管支炎，喘息，気管支肺炎，喉頭気管気管支炎，インフルエンザ性肺炎，鼻出血，特発性器質化肺炎，発声障害，呼吸困難，中葉症候群，咽頭紅斑，くしゃみ，気管支狭窄，過換気，胸水，胸膜線維症，胸膜炎，気胸，喘鳴，声帯ポリープ，百日咳，喀血，下気道の炎症，肺塞栓症，扁桃肥大	肺水腫，咽頭浮腫
	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				

一般的名称	アバタセプト（遺伝子組換え）	アダリムマブ（遺伝子組換え）				
販売名	オレンシア点滴静注用 250mg	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg ペン 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg ペン 0.8mL				
	注）海外のみで認められた副作用のため頻度不明	消化器	下痢	腹痛，歯周病，便秘，悪心，口内炎，腸炎，齲歯，嘔吐，胃炎，口唇炎，腹部膨満，口腔ヘルペス，イレウス	胃不快感，ウイルス性胃腸炎，痔核，食道炎，歯痛（歯知覚過敏を含む），胃潰瘍，口腔カンジダ症，口内乾燥，消化不良，歯肉腫脹，腹部不快感，腹部腫瘤，痔瘻，結腸ポリープ，腸憩室，十二指腸潰瘍，十二指腸炎，心窩部不快感，胃ポリープ，消化管アミロイドーシス，胃腸出血，歯肉形成不全，歯肉痛，舌痛，口の感覚鈍麻，過敏性腸症候群，食道潰瘍，腹膜炎，肛門周囲痛，顎下腺腫大，舌苔，歯の脱落，食道静脈瘤，腹部膿瘍，胃腸感染，ヘリコバクター感染，耳下腺炎，歯膿瘍，歯感染，血便，便通不規則，歯不快感，口唇乾燥，耳下腺腫大，舌腫脹，歯の障害，カンピロバクター腸感染，肛門周囲膿瘍，歯髄炎，膵臓の良性新生物，腸管穿孔，肛門性器疣贅，肛門狭窄，横隔膜下膿瘍，瘢痕ヘルニア，臍径ヘルニア，胃酸過多，膵腫大，急性膵炎，直腸腺腫，	憩室炎，口腔内潰瘍形成，直腸出血，大腸炎，小腸炎

一般的名称	アバタセプト（遺伝子組換え）	アダリムマブ（遺伝子組換え）
販売名	オレンシア点滴静注用 250mg	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg ペン 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg ペン 0.8mL

				胃腸異形成，口唇痛，唾液腺炎	
肝臓	肝酵素上昇	脂肪肝，血中ビリルビン増加	胆石症，アルコール性肝疾患，原発性胆汁性肝硬変，胆嚢ポリープ，肝臓うっ血，肝機能検査値異常，ALP 減少，胆嚢炎，胆管炎	肝壊死，肝炎，B 型肝炎の再燃
皮膚	発疹，そう痒症，湿疹，白癬感染	紅斑，蕁麻疹，毛包炎，皮膚炎（接触性皮膚炎，アレルギー性皮膚炎を含む），皮膚真菌感染，皮膚乳頭腫，帯状疱疹，ざ瘡	皮下出血，脱毛症，爪囲炎，皮膚潰瘍，皮膚乾燥，過角化，皮下組織膿瘍，紫斑，感染性表皮嚢胞，伝染性軟属腫，皮膚細菌感染，手足口病，膿痂疹，膿皮症，挫傷，結核菌皮膚テスト陽性，メラノサイト性母斑，脂漏性角化症，脂肪腫，黄色腫，紅色汗疹，ヘノッホ・シェンライン紫斑病，膿疱性乾癬，多汗症，嵌入爪，乾癬，水疱，褥瘡性潰瘍，皮膚嚢腫，発汗障害，皮膚疼痛，光線過敏性反応，脂漏，皮膚びらん，皮膚剥脱，皮膚硬結，顔面腫脹，乾皮症，黄色爪症候群，せつ，冷汗，面皰，皮膚エリテマトーデス，痂皮，皮膚小結節，肉芽腫，肥厚性瘢痕，多形紅斑，爪の障害，口唇色素沈着，禿瘡	血管浮腫，斑状出血，脂肪織炎，血管神経性浮腫，皮膚血管炎

一般的名称	アバタセプト（遺伝子組換え）	アダリムマブ（遺伝子組換え）
販売名	オレンシア点滴静注用 250mg	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg ペン 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg ペン 0.8mL

筋骨格系		背部痛，関節痛	骨折，四肢痛，筋痛，骨粗鬆症，滑液嚢腫，腱断裂，骨密度減少，筋骨格硬直，変形性脊椎炎，関節破壊，筋骨格系胸痛，筋骨格痛，環軸椎不安定，単径部腫瘤，椎間板突出，関節腫脹，四肢不快感，腰部脊椎管狭窄，筋痙縮，筋力低下，頚部痛，骨関節炎，肩回旋筋腱板症候群，筋肉減少症，関節炎，関節障害，四肢の結節，脊椎すべり症，臀部痛，椎間板変性症，関節周囲炎，肩痛，椎間板炎，関節捻挫，頚部腫瘤，筋炎，手根管症候群，滑液包炎，ミオパチー，骨壊死	横紋筋融解症
内分泌系			甲状腺腫，甲状腺機能亢進症，血中ヒト絨毛性ゴナドトロピン増加，甲状腺機能低下症，副腎腺腫，クッシング様症状	甲状腺障害
泌尿器・生殖器		血尿，膀胱炎，女性生殖器系感染，蛋白尿，尿沈渣陽性	血中尿素増加，尿中白血球エステラーゼ陽性，尿中ブドウ糖陽性，尿中ケトン体陽性，尿中細菌検出，夜間頻尿，不正子宮出血，腎・尿路結石，腎膿瘍，血中クレアチニン増加，子宮平滑筋腫，腎機能障	膀胱及び尿道症状，腎臓痛，月経周期障害

一般的名称	アバタセプト（遺伝子組換え）	アダリムマブ（遺伝子組換え）				
販売名	オレンシア点滴静注用 250mg	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg ペン 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg ペン 0.8mL				
					害，頻尿，慢性腎不全，水腎症，腎梗塞，腺筋症，性器出血，月経過多，前立腺炎，陰部そう痒症，腟分泌物，尿 pH 上昇，陰嚢水瘤，尖圭コンジローマ，淋疾，尿道炎，尿中結晶陽性，排尿困難，尿意切迫，腎血管障害，良性前立腺肥大症，精巣上体炎，膣腫脹，前立腺特異性抗原増加，緊張性膀胱，無月経，不規則月経，閉経期症状	
		全身症状	発熱	倦怠感，浮腫，胸痛，季節性アレルギー，単純ヘルペス感染	異常感，胸部不快感，ウイルス感染，悪寒，冷感，化膿，口渇，疲労，腫瘤，顔面浮腫，熱感，低体温，治癒不良，異物感，潰瘍，食物アレルギー，抗酸性桿菌感染，クリプトコッカス症，感染，転倒，背部損傷，創腐敗，CT 異常，胸部 X 線異常，免疫学的検査異常，全身性エリテマトーデス，線維腺腫，乳房の良性新生物，乳房痛，乳頭痛，側腹部痛，真菌感染，腋窩痛，細菌感染，疼痛，圧迫感，腫脹，金属アレルギー，大腸菌感染，無力症，成長遅延	インフルエンザ様疾患，サルコイドーシス

一般的名称	アバタセプト（遺伝子組換え）	アダリムマブ（遺伝子組換え）
販売名	オレンシア点滴静注用 250mg	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg ペン 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg ペン 0.8mL
		投与部位 / 注射部位反応注2)（紅斑，そう痒感，発疹，出血，腫脹，硬結等）（25.6%） （頻度は国内の臨床試験の集計結果による） 注 1) 海外臨床試験もしくは自発報告で認められている． 注 2) 注射部位反応は投与開始から 1 ヵ月の間に高頻度で発現し，その後減少している．
	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. 高齢者への投与 高齢者において重篤な有害事象の発現率の上昇が認められている．また，一般に高齢者では生理機能（免疫機能等）が低下しているので，十分な観察を行い，感染症等の副作用の発現に留意すること．
	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。］	6. 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，使用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］． (2) 本剤は胎盤通過性があるとの報告がある．従って，本剤の投与を受けた患者からの出生児においては，感染のリスクが高まる可能性があるため，生ワクチンを投与する際には注意が必要である． (3) 授乳中の投与に関する安全性は確立していない．授乳中の婦人には授乳を中止させること［本剤のヒト乳汁への移行は不明であ

一般的名称	アバタセプト（遺伝子組換え）	アダリムマブ（遺伝子組換え）
販売名	オレンシア点滴静注用 250mg	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg ペン 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg ペン 0.8mL
	(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。］	る．他の抗 TNF 製剤では動物実験で乳汁への移行が報告されている］．
	6. 小児等への投与 5 歳未満の幼児等に対する安全性及び有効性は確立していない［使用経験がない］。	7. 小児等への投与 (1) 若年性特発性関節炎 4 歳未満の幼児等に対する安全性は確立していない．（使用経験がない．） (2) 若年性特発性関節炎以外 小児等に対する安全性は確立していない． （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. 過量投与 ヒトにおける本剤の最大耐量は確立されていない．臨床試験において，関節リウマチ患者に本剤を最大 10mg/kg まで反復投与した検討では，用量制限毒性は認められていない．過量投与の場合は，有害事象の徴候や症状を注意深く観察し，速やかに適切な対症療法を行うこと．
	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）で溶解してアバタセプト(遺伝子組換え)25mg/mL の濃度とする。 ●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	9. 適用上の注意 (1) 投与経路： 皮下にのみ投与すること． (2) 投与時： 1) 注射部位は大腿部，腹部又は上腕部を選び，順番に場所を変更し，短期間に同一部位へ繰り返し注射は行わないこと．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． 2) 乾癬の部位又は皮膚が敏感な部位，皮膚に異常のある部位（傷，発疹，発赤，硬結等の部位）には注射しないこと． 3) 他の薬剤と混合しないこと．

一般的名称	アバタセプト（遺伝子組換え）	アダリムマブ（遺伝子組換え）
販売名	オレンシア点滴静注用 250mg	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg ペン 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg ペン 0.8mL
	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，注入する溶解液と同じ容量分を抜き取っておく。 ●本剤に添付されたシリコーン油を塗布していない専用のディスポーザブルシリンジ及び 18～21G の注射針を用いて，必要量の溶解液をバイアルから採取し，点滴バッグ又はボトルに緩徐に注入し，緩やかに混和する。バイアル中の残液は廃棄すること。 2) 希釈液に微粒子や変色がないか目視で確認すること。微粒子又は変色が認められた場合は希釈液を使用しないこと。 3) 希釈後は速やかに使用すること（なお，希釈後やむをえず保存する場合は，2～25℃で保存し，24 時間以内に使用すること）。 (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。	4) 本剤は 1 回使用の製剤であり，再使用しないこと.
	9. その他の注意 (1) 本剤の臨床試験は，国内では 37.7 ヵ月（長期試験の投与期間 1.0～45.1 ヵ月の中央値）まで，海外では 42.9 ヵ月（長期試験の投与期間 1.9～71.9 ヵ月の中央値）までの期間で実施されており，これらの期間を超えた	10. その他の注意 (1) 本剤の臨床試験は，国内で 299 週間まで，海外では 13 年間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されていない.

一般的名称	アバタセプト（遺伝子組換え）	アダリムマブ（遺伝子組換え）
販売名	オレンシア点滴静注用 250mg	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg ペン 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg ペン 0.8mL
	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。	(2) 尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者において，本剤と紫外線療法又は既存の全身療法との併用について，有効性及び安全性は確立されていない. (3) 海外の臨床試験において，抗核抗体（ANA）陽性化が認められた本剤投与患者の割合は，プラセボ群と比較して増加した. これらの患者においてまれに，新たにループス様症候群を示唆する徴候が認められたが，投与中止後に改善した. (4) 本剤は，マウス及びラット等げっ歯類に投与すると，中和抗体陽性化と薬理学的活性の消失が認められ，十分な曝露量が得られない．このため，がん原性試験は実施されていない. (5) 本剤はうっ血性心不全患者を対象とした臨床試験を実施していないが，本剤投与下でうっ血性心不全の悪化が報告されている．また，他の抗 TNF 製剤におけるうっ血性心不全を対象とした臨床試験では，心不全症状の悪化，死亡率の上昇が報告されている.
添付文書の作成年月日	―	2017 年 12 月（第 26 版）

一般的名称	エタネルセプト（遺伝子組換え）	トシリズマブ（遺伝子組換え）
販売名	エンブレル皮下注用 10mg エンブレル皮下注用 25mg	アクテムラ点滴静注用 80mg アクテムラ点滴静注用 200mg アクテムラ点滴静注用 400mg
会社名	ファイザー株式会社	中外製薬株式会社
承認年月	エンブレル皮下注用 25mg： 2005 年 1 月 19 日 エンブレル皮下注用 10mg： 2009 年 7 月 7 日	アクテムラ点滴静注用 200mg： 2007 年 9 月 10 日 アクテムラ点滴静注用 80mg，アクテムラ点滴静注用 400mg： 2008 年 4 月 16 日
再審査・再評価年月日	再審査年月日：－ 再評価年月日：－	再審査年月日： キャッスルマン病 2016 年 9 月 30 日 関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む），多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎，全身型若年性特発性関節炎 2016 年 3 月 25 日 再評価年月日：－
規制区分	生物由来製品，劇薬，処方箋医薬品	生物由来製品，劇薬，処方箋医薬品
化学構造式	本質： チャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO）を利用した遺伝子組換えにより産生された、ヒト IgG1 の Fc 領域と分子量 75kDa（p75）のヒト腫瘍壊死因子 II 型受容体（TNFR-II）の細胞外ドメインのサブユニット二量体からなる糖蛋白質。	構造式： アミノ酸 214 個の軽鎖 2 分子とアミノ酸 447、448（主成分）又は 449 個の重鎖 2 分子からなる糖蛋白質
剤型・含量	（1 バイアル中）エタネルセプト（遺伝子組換え）10mg，25mg	（1 バイアル中）トシリズマブ（遺伝子組換え）[注 2)] 80mg，200mg，400mg 注 2）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。また、細胞培養工程の培地成分として、ウシの乳由来のガラクトースを使用している。
効能・効果	既存治療で効果不十分な下記疾患 　関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む） 　多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎	○既存治療で効果不十分な下記疾患 関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎、全身型若年性特発性関節炎 ○キャッスルマン病に伴う諸症状及び検査所見（C 反応性タンパク高値、フィブリノーゲン高値、赤血球沈降速度亢進、ヘモグロビン低値、アルブミン低値、全身けん怠感）の改善。ただし、リンパ節の摘除が適応とならない患者に限る。
効能・効果に関連する	（関節リウマチ） 1. 過去の治療において、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ薬等による適切な治	関節リウマチ及び多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎：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

一般的名称	エタネルセプト（遺伝子組換え）	トシリズマブ（遺伝子組換え）
販売名	エンブレル皮下注用 10mg エンブレル皮下注用 25mg	アクテムラ点滴静注用 80mg アクテムラ点滴静注用 200mg アクテムラ点滴静注用 400mg
使用上の注意	療を行っても、疾患に起因する明らかな症状が残る場合に投与すること。 2. 本剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用は行わないこと。［「重要な基本的注意」の項参照］ （多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎） メトトレキサートの少量パルス療法を中核とする併用療法を行っても効果不十分あるいは治療不応の場合、本剤適応の可否を判断すること。 全身型若年性特発性関節炎については、全身症状に対する有効性及び安全性は確立していないため、全身症状が安定し、多関節炎が主症状である場合のみに本剤を投与すること。	療を行っても、効果不十分な場合に投与すること。 全身型若年性特発性関節炎： 1. 過去の治療において、副腎皮質ステロイド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. 重篤な合併症としてマクロファージ活性化症候群（MAS）を発症することがある。MAS を合併している患者では MAS に対する治療を優先させ本剤の投与を開始しないこと。 また、本剤投与中に MAS が発現した場合は、投与を中止し、速やかに MAS に対する適切な治療を行うこと。
用法・用量	関節リウマチ 本剤を日本薬局方注射用水 1mL で溶解し、通常、成人にはエタネルセプト（遺伝子組換え）として 10～25mg を 1 日 1 回、週に 2 回、又は 25～50mg を 1 日 1 回、週に 1 回、皮下注射する。 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎 本剤を日本薬局方注射用水 1mL で溶解し、通常、小児にはエタネルセプト（遺伝子組換え）として 0.2～0.4mg/kg を 1 日 1 回、週に 2 回、皮下注射する。（小児の 1 回投与量は成人の標準用量（1 回 25mg）を上限とすること）	○関節リウマチ、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎 通常、トシリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 8mg/kg を 4 週間隔で点滴静注する。 ○全身型若年性特発性関節炎、キャッスルマン病 通常、トシリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 8mg/kg を 2 週間隔で点滴静注する。なお、症状により 1 週間まで投与間隔を短縮できる。
用法・用量に関連する使用上の注意	1. 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。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、自己投与も可能である。 [「重要な基本的注意」の項参照] 2. 注射部位反応（紅斑、発赤、疼痛、腫脹、そう痒等）が報告されているので、投与毎に注射部位を変えること。 3. 本剤を週に 2 回投与する場合は、投与間隔を 3～4 日間隔とすること。	1. 血清中トシリズマブ濃度が維持されない状態で投与を継続すると、抗トシリズマブ抗体が発現する可能性が高くなるため、用法・用量を遵守すること。 2. 全身型若年性特発性関節炎：症状改善が不十分であり、かつ CRP*を指標として IL-6 作用の抑制効果が不十分と判断される場合に限り、投与間隔を短縮できる。 3. キャッスルマン病：投与毎に CRP を測定し、症状改善が不十分と判断される場合に限り、CRP を指標として投与間隔を短縮できる。 *：C 反応性タンパク 4. 希釈方法：本剤の各バイアル中のトシリズマブ濃度は 20mg/mL である。患者の体重か

一般的名称	エタネルセプト（遺伝子組換え）	トシリズマブ（遺伝子組換え）
販売名	エンブレル皮下注用 10mg エンブレル皮下注用 25mg	アクテムラ点滴静注用 80mg アクテムラ点滴静注用 200mg アクテムラ点滴静注用 400mg
		ら換算した必要量を体重 25kg 以下の場合は 50mL、25kg を超える場合は 100～250mL の日局生理食塩液に加え、希釈する。 <<体重あたりの換算式>> 抜き取り量（mL）＝体重（kg）×8（mg/kg）／20（mg/mL） 5. 投与方法 (1) 本剤はインラインフィルターを用いて投与すること（「適用上の注意」の項参照）。 (2) 投与開始時は緩徐に点滴静注を行い、患者の状態を十分に観察し、異常がないことを確認後、点滴速度を速め 1 時間程度で投与する。
警告	1. 本剤投与により、結核、敗血症を含む重篤な感染症及び脱髄疾患の悪化等が報告されており、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、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師が使用し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。 2. 感染症 (1) 重篤な感染症 敗血症、真菌感染症を含む日和見感染症等の致死的な感染 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症に注意すること。 (2) 結核 播種性結核（粟粒結核）及び肺外結核（胸膜、リンパ節等）を含む結核が発症し、死亡例も報告されている。結核の既 感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、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。	1. 感染症 本剤投与により、敗血症、肺炎等の重篤な感染症があらわれ、致命的な経過をたどることがある。本剤は IL-6 の作用を抑制し治療効果を得る薬剤である。IL-6 は急性期反応（発熱、CRP 増加等）を誘引するサイトカインであり、本剤投与によりこれらの反応は抑制されるため、感染症に伴う症状が抑制される。そのため感染症の発見が遅れ、重篤化することがあるので、本剤投与中は患者の状態を十分に観察し問診を行うこと。症状が軽微であり急性期反応が認められないときでも、白血球数、好中球数の変動に注意し、感染症が疑われる場合には、胸部 X 線、CT 等の検査を実施し、適切な処置を行うこと（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。 2. 治療開始に際しては、重篤な感染症等の副作用があらわれることがあること及び本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含めて患者に十分説明し、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本剤を投与すること。 3. 関節リウマチ患者及び多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者では、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いずれかの疾患の治療経験をもつ医師が使用すること。 4. 全身型若年性特発性関節炎患者では、本剤についての十分な知識と全身型若年性特発性

一般的名称	エタネルセプト（遺伝子組換え）	トシリズマブ（遺伝子組換え）
販売名	エンブレル皮下注用 10mg エンブレル皮下注用 25mg	アクテムラ点滴静注用 80mg アクテムラ点滴静注用 200mg アクテムラ点滴静注用 400mg
	また、結核の既感染者には、抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与すること。ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後 活動性結核が認められた例も報告されている。 3. 脱髄疾患の臨床症状・画像診断上の悪化が、本剤を含む TNF 抑制作用を有する薬剤でみられたとの報告がある。脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者には投与しないこととし、脱髄疾患を疑う患者や家族歴を有する患者に投与する場合には、適宜画像診断等の検査を実施するなど、十分な観察を行うこと。 4. 本剤の治療を行う前に、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。 5. (1) 関節リウマチ 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。 (2) 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎 本剤についての十分な知識と若年性特発性関節炎治療の経験をもつ医師が使用すること。［「小児等への投与」の項参照］	関節炎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. 敗血症の患者又はそのリスクを有する患者［敗血症患者を対象とした臨床試験において、本剤投与群では用量の増加に伴い死亡率が上昇した。「その他の注意」の項参照］ 2. 重篤な感染症の患者［症状を悪化させるおそれがある。］ 3. 活動性結核の患者［症状を悪化させるおそれがある。］ 4. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 5. 脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者［症状の再燃及び悪化のおそれがある。］ 6. うっ血性心不全の患者［症状を悪化させるおそれがある。「その他の注意」の項参照］	1. 重篤な感染症を合併している患者［感染症が悪化するおそれがある。］ 2. 活動性結核の患者［症状を悪化させるおそれがある。］ 3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
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［本剤は免疫反応を減弱する作用を有し、正	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

一般的名称	エタネルセプト（遺伝子組換え）	トシリズマブ（遺伝子組換え）
販売名	エンブレル皮下注用 10mg エンブレル皮下注用 25mg	アクテムラ点滴静注用 80mg アクテムラ点滴静注用 200mg アクテムラ点滴静注用 400mg
	常な免疫応答に影響を与える可能性があるので、適切な処置と十分な観察が必要である。「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おそれがあるので、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。］ (4) 脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者及び家族歴のある患者［脱髄疾患発現のおそれがあるため、適宜画像診断等の検査を実施し、十分注意すること。「重要な基本的注意」の項参照］ (5) 重篤な血液疾患（汎血球減少、再生不良性貧血等）の患者又はその既往を有する患者［症状が悪化するおそれがある。「副作用」の「重大な副作用」の項参照］ (6) 高齢者［「高齢者への投与」の項参照］ (7) 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］	(1) 感染症を合併している患者又は感染症が疑われる患者［感染症が悪化するおそれがある。］（「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 X 線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 X 線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。］ (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) 腸管憩室のある患者（「重大な副作用」の項参照） (6) 白血球減少、好中球減少、血小板減少のある患者［白血球減少、好中球減少、血小板減少が更に悪化するおそれがある。］（「重大な副作用」の項参照）
	2. 重要な基本的注意 (1) 本剤は、細胞性免疫反応を調整する TNF の生理活性を抑制するので、感染症に対する宿主側防御に影響を及ぼすことがある。そのため本剤投与に際しては、十分な観察を行い感染症の発現や増悪に注意すること。他の生物製剤との切替えの際も注意すること。また、患者に対し、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。 (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。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、原則として本剤の開始前に適切な抗結核薬を投与すること。	2. 重要な基本的注意 (1) アナフィラキシーショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、適切な薬物治療（アドレナリン、副腎皮質ステロイド薬、抗ヒスタミン薬等）や緊急処置を直ちに実施できるようにしておくこと。異常が認められた場合には直ちに投与を中止すること。 (2) 本剤投与中又は投与当日に Infusion Reaction（発熱、悪寒、嘔気、嘔吐、頭痛、発疹等）が発現する可能性があるため、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置（抗ヒスタミン薬、解熱鎮痛薬の投与等）を行うこと。 (3) 感染症を合併している患者に本剤を投与することにより、感染症が重篤化するおそれがあるため、下記の点に留意すること。 1) 投与開始に際しては、肺炎等の感染症の有無を確認すること。なお、キャッスルマン

一般的名称	エタネルセプト（遺伝子組換え）	トシリズマブ（遺伝子組換え）
販売名	エンブレル皮下注用 10mg エンブレル皮下注用 25mg	アクテムラ点滴静注用 80mg アクテムラ点滴静注用 200mg アクテムラ点滴静注用 400mg
	1) 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 2) 結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者 3) インターフェロン-γ遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者 4) 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）には速やかに主治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) 本剤を含む抗 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）において、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、B 型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又は既往感染者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値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活性化の徴候や症状の発現に注意すること。なお、これらの報告の多くは、他の免疫抑制作用をもつ薬剤を併用投与した患者に起きている。 (4) 本剤投与中は、生ワクチン接種により感染するおそれがあるので、生ワクチン接種は行わないこと。小児患者には、本剤投与前に、必要なワクチンを接種しておくことが望ましい。［「その他の注意」の項参照］ (5) 本剤を含む抗 TNF 療法において、新たな自己抗体の発現が報告されている。［「副作用」の「その他の副作用」の項参照］ (6) 本剤を含む抗 TNF 療法において、中枢神経系（多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎等）及び末梢神経系（ギラン・バレー症候群等）の脱髄疾患の発現や悪化が報告されている。そのため脱髄疾患及びその既往歴のある患者へは本剤を投与しないこと。脱髄疾患が疑われる患者については、神経学的評価や画像診断等の検査を行い、慎重に危険性と有	病、全身型若年性特発性関節炎、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎、関節リウマチの臨床症状（発熱、けん怠感、リンパ節腫脹等）は感染症の症状と類似しているため、鑑別を十分に行うこと。 2) 易感染性の状態では、日和見感染が顕在化するおそれがあることから、投与を避けることが望ましい。なお、リンパ球数減少が遷延化した場合（目安として 500/μL）は、投与を開始しないこと。 3) 感染症を合併している場合は感染症の治療を優先すること。 (4) 抗リウマチ生物製剤を投与された 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）において、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、B 型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及び既往感染者に本剤を投与する場合は、最新の B 型肝炎治療ガイドラインを参考に肝機能検査値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活性化の徴候や症状の発現に注意すること。 (5) 本剤投与により、急性期反応（発熱、CRP 増加等）、感染症状が抑制され、感染症発見が遅れる可能性があるため、急性期反応が認められないときでも、白血球数、好中球数を定期的に測定し、これらの変動及び喘鳴、咳嗽、咽頭痛等の症状から感染症が疑われる場合には、胸部 X 線、CT 等の検査を実施し適切な処置を行うこと。また、呼吸器感染のみならず皮膚感染や尿路感染等の自他覚症状についても注意し、異常が見られる場合には、速やかに担当医師に相談するよう、患者を指導すること。 (6) 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診（結核の既往歴、結核患者との濃厚接触歴等）及び胸部 X 線検査に加え、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

一般的名称	エタネルセプト（遺伝子組換え）	トシリズマブ（遺伝子組換え）
販売名	エンブレル皮下注用 10mg エンブレル皮下注用 25mg	アクテムラ点滴静注用 80mg アクテムラ点滴静注用 200mg アクテムラ点滴静注用 400mg
	益性を評価した上で本剤適用の妥当性を検討し、投与後は十分に観察を行うこと。 (7) 本剤に関連したアレルギー反応が報告されている。重篤なアレルギー又はアナフィラキシー反応が発現した場合は、速やかに投与を中止し適切な処置を行うこと。［「副作用」の「重大な副作用」の項参照］ また、重篤な症状以外でも、本剤投与時には、注射部位に紅斑、発赤、疼痛、腫脹、そう痒等の注射部位反応あるいは注射部位出血等が多数認められているので、本剤を慎重に投与するとともに、発現に注意し、必要に応じて適切な処置を行うこと。 (8) 臨床試験及びその後 5 年間の長期試験で、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現が報告されている。一般に、慢性炎症性疾患のある患者に免疫抑制剤を長期間投与した場合、感染症や悪性リンパ腫の発現の危険性が高まることが報告されている。また、本剤を含む抗 TNF 製剤を使用した小児や若年成人においても、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍が報告されている。本剤に起因するか明らかでないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること。［「臨床成績」の項参照］ (9) 本剤投与後にループス様症候群が発現し、さらに抗 dsDNA 抗体陽性となった場合は、投与を中止すること（本剤投与により抗 dsDNA 抗体の陽性化及びループス様症候群を疑わせる症状が発現することがある）。［「その他の注意」の項参照］ (10) 1) 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。 2) 使用済みの注射針あるいは注射器を再使用しないように患者に注意を促し、安全な廃棄方法について指導を徹底すること。全ての器	相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤の投与開始前に適切に抗結核薬を投与すること。 1) 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 2) 結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者 3) インターフェロン-γ遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者 4) 結核患者との濃厚接触歴を有する患者 本剤投与中は、胸部 X 線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師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せず、結核の治療を優先すること。 (7) 本剤投与中は、生ワクチン接種により感染するおそれがあるので、生ワクチン接種は行わないこと。 (8) 臨床試験において胸膜炎（感染症が特定できなかったものを含む）が報告されている。治療期間中に胸膜炎（所見：胸水貯留、胸部痛、呼吸困難等）が認められた場合には、その病因を十分に鑑別し、感染症でない場合も考慮して適切な処置を行うこと。 (9) 総コレステロール値、トリグリセリド値、LDL コレステロール値の増加等の脂質検査値異常があらわれることがあるので、投与開始 3 カ月後を目安に、以後は必要に応じて脂質検査を実施し、臨床上必要と認められた場合には、高脂血症治療薬の投与等の適切な処置を考慮すること。 (10) 肝障害を起こす可能性のある薬剤と併用する場合や活動性肝疾患又は肝障害の患者に投与する場合には、トランスアミナーゼ値上昇に注意するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなどの適切な処置を行うこと（「その他の注意」の項参照）。 (11) 全身型若年性特発性関節炎及びキャッスルマン病の場合

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>エタネルセプト（遺伝子組換え）</td><td>トシリズマブ（遺伝子組換え）</td></tr>
<tr><td>販売名</td><td>エンブレル皮下注用 10mg
エンブレル皮下注用 25mg</td><td>アクテムラ点滴静注用 80mg
アクテムラ点滴静注用 200mg
アクテムラ点滴静注用 400mg</td></tr>
<tr><td></td><td>具の安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、使用済みの針及び注射器を廃棄する容器を提供すること。
(11) 本剤投与により乾癬が発現又は悪化することが報告されている。重症な場合には本剤投与の中止を考慮すること。
(12) 本剤とアバタセプト（遺伝子組換え）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、本剤を含む抗 TNF 製剤とアバタセプト（遺伝子組換え）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本剤を含む抗 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安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。</td><td>本剤を休薬・中止する際には、IL-6 の作用が過剰に発現し病態が悪化する可能性が否定できないので、必要に応じて副腎皮質ステロイド薬の追加・増量等の適切な処置を考慮すること。
(12) 臨床試験において心障害が認められていることから、患者の状態を十分に観察し、必要に応じて心電図検査、血液検査、胸部エコー等を実施すること。心疾患を合併している患者に投与する際は、定期的に心電図検査を行いその変化に注意すること。
(13) 本剤と他の抗リウマチ生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。また、他の抗リウマチ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。</td></tr>
<tr><td></td><td>3. 相互作用
併用注意（併用に注意すること）<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>サラゾスルファピリジン</td><td>サラゾスルファピリジン投与中の患者に本剤を追加投与したところ、各々の単独投与群と比較して、平均白血球数が統計学的に有意に減少したとの報告がある。</td><td>機序は不明である。</td></tr></table></td><td></td></tr>
<tr><td></td><td>4. 副作用
関節リウマチ
＜国内臨床試験成績＞
本剤の 10mg 及び 25mg、週 2 回投与ならびに本剤の 25mg 及び 50mg 週 1 回投与を検討した国内の臨床試験において、安全性評価対象 660 例中 448 例（67.9%）に副作用が認め</td><td>3. 副作用
キャッスルマン病、関節リウマチ、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎及び全身型若年性特発性関節炎の国内臨床試験の安全性解析対象症例計 828 例（各々35 例、625 例、19 例、149 例）において、副作用は 802 例（96.9%）に認められた。主な副作用は、</td></tr>
</table>

一般的名称	エタネルセプト（遺伝子組換え）	トシリズマブ（遺伝子組換え）
販売名	エンブレル皮下注用 10mg エンブレル皮下注用 25mg	アクテムラ点滴静注用 80mg アクテムラ点滴静注用 200mg アクテムラ点滴静注用 400mg
	られ、その主なものは、感染症（注 2）282 例（42.7%）、注射部位反応（注 3）156 例（23.6%）、発疹（注 4）106 例（16.1%）、そう痒症 26 例（3.9%）、頭痛 25 例（3.8%）、浮動性めまい 21 例（3.2%）、下痢 21 例（3.2%）等であった。また臨床検査値異常変動は、ALT（GPT）上昇 34 例（5.2%）、AST（GOT）上昇 25 例（3.8%）等であった。（週 2 回投与 2008 年 5 月集計時、一変承認時） （注 2）鼻咽頭炎、上気道感染、咽頭炎、膀胱炎、気管支炎、帯状疱疹、肺炎、口腔ヘルペス、歯周炎等 （注 3）注射部位の紅斑、そう痒感、腫脹等 （注 4）湿疹、皮膚炎、紅斑等 ＜国内使用成績調査結果（全例調査）＞ 市販後の一定期間に投与症例の全例を登録して実施した調査において、安全性評価対象 13894 例中 3714 例（26.7%）に副作用が認められ、その主なものは、感染症（注 5）1207 例（8.7%）、注射部位反応 609 例（4.4%）、発疹（注 6）557 例（4.0%）、鼻咽頭炎 242 例（1.7%）、肝機能異常 228 例（1.6%）、発熱 222 例（1.6%）等であった。（2008 年 4 月集計時） （注 5）鼻咽頭炎、気管支炎、肺炎、帯状疱疹等 （注 6）紅斑、湿疹、皮膚炎等 ＜海外臨床試験成績＞ 本剤の 10mg 及び 25mg、週 2 回投与を検討した海外（米国）の第 III 相二重盲検比較試験において、安全性評価対象 154 例中、感染症 88 例（57.1%）、注射部位反応 71 例（46.1%）、その他 118 例（76.6%）の有害事象（注 7）が認められた。感染症を除く有害事象のうち、本剤との因果関係が否定できないものは、注射部位反応 70 例（45.5%）、頭痛 8 例（5.2%）、発疹 5 例（3.2%）、咳嗽増加、鼻炎、そう痒症、脱毛症各 4 例（2.6%）等であった。（承認時） （注 7）本剤との因果関係の有無にかかわらず発現した事象	上気道感染 574 例（69.3%）、コレステロール増加 310 例（37.4%）、発疹 239 例（28.9%）、LDL 増加 163 例（19.7%）、胃腸炎 148 例（17.9%）等であった。（再審査終了時） キャッスルマン病、関節リウマチ、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎及び全身型若年性特発性関節炎の製造販売後調査の安全性解析対象症例計 9,726 例（各々384 例、8,747 例、178 例、417 例）において、副作用は 4,237 例（43.6%）に認められた。主な副作用は、上気道感染 546 例（5.6%）、肝機能異常 499 例（5.1%）、白血球減少 402 例（4.1%）、肺炎 281 例（2.9%）、発疹 230 例（2.4%）等であった。（再審査終了時） 「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度は、国内臨床試験及び製造販売後調査の結果を合わせて算出した。 (1) 重大な副作用 1) アナフィラキシーショック（0.1%）、アナフィラキシー（0.1%）：血圧低下、呼吸困難、意識消失、めまい、嘔気、嘔吐、瘙痒感、潮紅等があらわれることがあるので、本剤投与中は、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、アドレナリン、副腎皮質ステロイド薬、抗ヒスタミン薬を投与するなど適切な処置を行うとともに症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。また、投与終了後も症状のないことを確認すること。 2) 感染症：肺炎（3.3%）、帯状疱疹（2.0%）、感染性胃腸炎（0.7%）、蜂巣炎（1.4%)、感染性関節炎（0.5%）、敗血症（0.6%）、非結核性抗酸菌症（0.4%）、結核（0.1%）、ニューモシスチス肺炎（0.3%）等の日和見感染を含む重篤な感染症があらわれ、致命的な経過をたどることがある。本剤投与後は、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を中止するなどの適切な処置を行うこと。 3) 間質性肺炎（0.5%）：関節リウマチ患者では、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に注意し、異常が認められた場合には、

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>エタネルセプト（遺伝子組換え）</td><td>トシリズマブ（遺伝子組換え）</td></tr>
<tr><td>販売名</td><td>エンブレル皮下注用 10mg
エンブレル皮下注用 25mg</td><td>アクテムラ点滴静注用 80mg
アクテムラ点滴静注用 200mg
アクテムラ点滴静注用 400mg</td></tr>
<tr><td></td><td>本剤の 25mg 週 2 回投与及び 50mg 週 1 回投与を検討した海外（米国及びカナダ）の第 III 相二重盲検比較試験において、安全性評価対象 367 例中 166 例（45.2%）に副作用が認められ、その主なものは、注射部位反応 67 例（18.3%）、頭痛 21 例（5.7%）、悪心 20 例（5.4%）、発疹 17 例（4.6%）等であった。（承認時）

若年性特発性関節炎
＜国内臨床試験成績＞
国内の若年性特発性関節炎に対する臨床試験において、安全性評価対象 35 例中 35 例（100%）に副作用が認められ、その主なものは、感染症 (注 8) 34 例（97.1%）、注射部位反応 (注 9) 27 例（77.1%）、発疹 (注 10) 18 例（51.4%）、頭痛 17 例（48.6%）、便秘 13 例（37.1%）、腹痛 12 例（34.3%）等であった。また、臨床検査値異常変動は、白血球増加 8 例（22.9%）、ヘモグロビン減少 6 例（17.1%）等であった。（2010 年 4 月集計時）
（注 8）鼻咽頭炎、胃腸炎、インフルエンザ、上気道感染、咽頭炎、気管支炎、麦粒腫、膿痂疹等
（注 9）注射部位出血を含む
（注 10）湿疹、紅斑、皮膚炎等
＜海外臨床試験成績＞
海外（米国）の若年性特発性関節炎に対する臨床試験において、安全性評価対象 69 例中 60 例（87.0%）に副作用が認められ、その主なものは、感染症 (注 11) 47 例（68.1%）、注射部位反応 26 例（37.7%）、頭痛 11 例（15.9%）、鼻炎 9 例（13.0%）、嘔吐 6 例（8.7%）等であった。（承認時）
（注 11）上気道感染、咽頭炎、胃腸炎、耳炎、インフルエンザ症候群、皮膚感染、副鼻腔炎、感染性結膜炎等

(1) 重大な副作用
1) 敗血症（0.2%）、肺炎（ニューモシスティス肺炎を含む）（1.5%）、真菌感染症（0.2%）等の日和見感染症（2.6%）</td><td>速やかに胸部 X 線、CT 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ニューモシスチス肺炎との鑑別診断（β-D-グルカンの測定等）を考慮に入れ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。
4) 腸管穿孔（0.2%）：腸管穿孔が報告されている。本剤投与により、憩室炎等の急性腹症の症状（腹痛、発熱等）が抑制され、発見が遅れて穿孔に至る可能性があるため、異常が認められた場合には、腹部 X 線、CT 等の検査を実施するなど十分に観察し、適切な処置を行うこと。
5) 無顆粒球症（0.1%未満）、白血球減少（4.5%）、好中球減少（1.6%）、血小板減少（2.1%）：無顆粒球症、白血球減少、好中球減少、血小板減少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の適切な処置を行うこと。
6) 心不全（0.2%）：心不全の報告があるので、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を中止するなどの適切な処置を行うこと。
(2) その他の副作用
次のような副作用が認められた場合には、休薬・中止など適切な処置を行うこと。
<table>
<tr><th>項目名</th><th>1%以上</th><th>0.1～1%未満</th><th>0.1%未満</th></tr>
<tr><td>抵抗機構</td><td>ヘルペスウイルス感染</td><td>インフルエンザ、口腔カンジダ症、耳下腺炎、創傷感染</td><td></td></tr>
<tr><td>呼吸器</td><td>上気道感染〔鼻咽頭炎、上気道炎等〕（10.6%）、気管支炎、咽喉頭疼痛</td><td>咳嗽、副鼻腔炎、鼻炎、鼻漏、胸膜炎、喀血、喘息、咽頭不快感、咽頭紅斑、鼻閉、鼻出血</td><td>気管支拡張症</td></tr>
<tr><td>代謝</td><td>コレステロール増加（4.9%）、トリグリセリド増加、高脂血症、高コレステ</td><td>LDH 上昇、HDL 増加、高トリグリセリド血症、血中尿酸増加、CK（CPK）上昇、総蛋白減少、糖尿病増悪、血中カリウ</td><td>血中リン減少、血中カルシウム減少</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

一般的名称	エタネルセプト（遺伝子組換え）	トシリズマブ（遺伝子組換え）
販売名	エンブレル皮下注用 10mg エンブレル皮下注用 25mg	アクテムラ点滴静注用 80mg アクテムラ点滴静注用 200mg アクテムラ点滴静注用 400mg

このような症状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。なお、感染症により死亡に至った症例が報告されている。

2) 結核（0.1%未満）

本剤投与による結核の発症は、投与初期からあらわれる可能性があるため、結核の既感染者には、本剤投与後、問診及び胸部レントゲン検査等を定期的（投与開始後 2 カ月間は可能な限り 1 カ月に 1 回、以降は適宜必要に応じて）に行うことにより、結核症状の発現に十分に注意すること。また、肺外結核（胸膜、リンパ節等）も報告されていることから、その可能性も十分考慮した観察を行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3) 重篤なアレルギー反応（0.5%）

血管浮腫、アナフィラキシー、気管支痙攣及び蕁麻疹等の重篤なアレルギー反応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。

4) 重篤な血液障害（0.9%）

再生不良性貧血及び汎血球減少（致命的な転帰に至った例を含む）、白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血、血球貪食症候群があらわれることがある。患者に対し、本剤投与中に血液障害や感染症を疑う症状（発熱の持続、咽頭痛、挫傷、蒼白等）があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。このような患者には、速やかに血液検査等を実施し、血液障害が認められた場合には、投与を中止すること。

5) 脱髄疾患（頻度不明〔注 12)〕）

脱髄疾患（多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎、ギラン・バレー症候群等）があらわれることがある。異常が認められた場合には、投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

6) 間質性肺炎（0.7%）

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に注意し、異常が認められた場合には、速やか

	ロール血症、LDL 増加	ム減少、血糖増加、血中リン増加、血清フェリチン減少	
肝臓	肝機能異常、ALT（GPT）上昇、AST（GOT）上昇	γ-GTP 上昇、ビリルビン増加、Al-P 上昇、脂肪肝、胆石症	
循環器	高血圧	血圧上昇、血圧低下、動悸、T 波逆転、T 波振幅減少、上室性期外収縮、心室性期外収縮	ST 部分上昇、ST 部分下降、T 波振幅増加
血液・凝固		リンパ球数減少、貧血、白血球数増加、フィブリノゲン減少、好酸球数増加、フィブリン分解産物〔FDP、D ダイマー〕増加、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、リンパ節炎、リンパ節腫脹、好中球数増加、赤血球数減少	TAT 増加
消化器	口内炎、下痢、胃腸炎、腹痛	悪心、便秘、嘔吐、腹部不快感、口唇炎、腹部膨満、食欲不振、胃・腸ポリープ、逆流性食道炎、痔核、消化不良、舌炎、胃潰瘍、急性膵炎	口渇
		歯周病、齲歯、歯痛	
精神神経	頭痛	浮動性めまい、感覚減退、不眠症、末梢性ニューロパシー	
耳		中耳炎、眩暈、突発難聴、外耳炎、耳鳴	耳不快感
眼		結膜炎、麦粒腫、眼乾燥、結膜出血、霰粒腫、白内障、眼瞼炎	硝子体浮遊物、網膜出血
皮膚	発疹〔湿疹、痒疹、丘疹等〕、	爪感染、蕁麻疹、紅斑、皮膚潰瘍、皮下出血、嵌入	

一般的名称	エタネルセプト（遺伝子組換え）	トシリズマブ（遺伝子組換え）
販売名	エンブレル皮下注用 10mg エンブレル皮下注用 25mg	アクテムラ点滴静注用 80mg アクテムラ点滴静注用 200mg アクテムラ点滴静注用 400mg

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ニューモシスティス肺炎との鑑別診断（β-D グルカンの測定等）を考慮に入れ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。
7) 抗 dsDNA 抗体の陽性化を伴うループス様症候群（0.1%未満）
抗 dsDNA 抗体が陽性化し、関節痛、筋肉痛、皮疹等の症状があらわれることがある。このような場合には、投与を中止すること。
8) 肝機能障害（3.1%）
AST（GOT）、ALT（GPT）等の上昇を伴う肝機能障害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し、適切な処置を行うこと。
9) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明 (注 12)）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（0.1%未満）、多形紅斑（0.1%未満）
中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑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し、適切な処置を行うこと。
10) 抗好中球細胞質抗体（ANCA）陽性血管炎（頻度不明 (注 12)）
抗好中球細胞質抗体（ANCA）陽性血管炎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し、適切な処置を行うこと。
11) 急性腎不全（0.1%）、ネフローゼ症候群（0.1%未満）
急性腎不全、ネフローゼ症候群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し、適切な処置を行うこと。
12) 心不全（0.1%未満）
心不全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、投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	瘙痒症、白癬、皮膚感染	爪、ざ瘡、皮膚乾燥、水疱、角化症、脱毛症、皮膚嚢腫	
筋・骨格		関節痛、背部痛、筋痛〔筋痛、肩こり〕、四肢痛、骨粗鬆症、骨密度減少、頚部痛、若年性関節炎増悪	
泌尿器		膀胱炎、尿路感染、BUN 増加、尿中赤血球陽性、腎盂腎炎、尿糖、尿蛋白、腎結石、NAG 増加、頻尿	尿中白血球陽性
生殖器		腟感染、性器出血	子宮頚管ポリープ
その他	膿瘍、発熱	浮腫、けん怠感、免疫グロブリン G 減少、胸痛、胸部不快感、季節性アレルギー、CRP 増加、悪寒、潮紅、アレルギー性鼻炎、気分不良、ほてり、注射部位反応〔紅斑、腫脹、血腫、疼痛、静脈炎、発疹等〕、血栓性静脈炎、DNA 抗体陽性注 3)、体重増加、抗核抗体陽性注 3)	リウマチ因子陽性、発汗障害

注 3) 関節リウマチ第 III 相 2 試験での DNA 抗体の推移は、217 例において陰性化 10 例（4.6%）、陽性化 0 例である。抗核抗体の推移は 216 例において陰性化 24 例（11.1%）、陽性化 18 例（8.3%）である。

一般的名称	エタネルセプト（遺伝子組換え）	トシリズマブ（遺伝子組換え）
販売名	エンブレル皮下注用 10mg エンブレル皮下注用 25mg	アクテムラ点滴静注用 80mg アクテムラ点滴静注用 200mg アクテムラ点滴静注用 400mg

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。

種類＼頻度	1%以上	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明（注12）
呼吸器	感冒、上気道感染、気管支炎	咳嗽、咽頭炎、鼻炎、副鼻腔炎、鼻漏、扁桃炎	喘息、喀痰、嗄声、鼻閉、血痰、気管狭窄、気管支拡張症、気管支肺異形成症、肺嚢胞、胸水	
皮膚	発疹（湿疹、皮膚炎、紅斑等）、そう痒症	蕁麻疹、白癬、脱毛、爪囲炎	膿痂疹、皮膚乾燥、爪感染、膿疱性乾癬、爪の異常、胼胝、光線過敏症、乾癬（悪化を含む）、凍瘡、化膿性汗腺炎、色素性母斑	乾癬様皮疹
消化器		胃腸炎、下痢・軟便、口内炎、腹痛、咽喉頭疼痛、悪心、嘔吐、便秘、歯周炎、食欲不振、歯肉炎、齲歯、胃部不快感、消化性潰瘍	咽頭不快感、口唇炎（口角炎等）、腹部膨満、歯痛、歯髄炎、口腔感染、歯の知覚過敏、歯肉腫脹、舌苔、膵炎	
投与部位	注射部位反応（注13）（紅斑、出血斑、そう痒感、皮膚炎、疼痛、挫傷等）			
泌尿器		尿路感染（膀胱炎	蛋白尿、クレアチニン上	

一般的名称	エタネルセプト（遺伝子組換え）	トシリズマブ（遺伝子組換え）
販売名	エンブレル皮下注用 10mg エンブレル皮下注用 25mg	アクテムラ点滴静注用 80mg アクテムラ点滴静注用 200mg アクテムラ点滴静注用 400mg

		等）、腎盂腎炎、BUN 増加、尿沈渣、血尿	昇、頻尿、尿糖、残尿感、腎結石	
精神神経系		頭痛、浮動性めまい、感覚減退（しびれ感等）、不眠	錯感覚（ピリピリ感等）、眠気、味覚異常、手根管症候群、不安、嗅覚異常、四肢異常感覚	
肝臓		ALT（GPT）上昇、AST（GOT）上昇、ALP 上昇、LDH 上昇		
循環器		高血圧、血圧上昇、動悸、潮紅	期外収縮、頻脈、血管炎（白血球破砕性血管炎、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病等）	
血液		白血球増加、貧血（鉄欠乏性を含む）、ヘモグロビン減少	好酸球増加、ヘマトクリット減少、赤血球減少、血小板増加、リンパ球増加、血沈亢進、好中球増加、赤血球形態異常、白血球分画異常、網状赤血球増加	
眼		結膜炎、麦粒腫	ブドウ膜炎、白内障、結膜充血、角膜潰瘍、眼精疲労、眼のちらつき、眼乾燥、眼痛、強膜炎、眼の異常感	
筋・骨格系		化膿性関節炎、疼痛（四肢、腰、背部、臀部等）	関節痛、筋痛、ループス様症候群（注14）、滑膜炎、肩こり、靭帯障害、関	

一般的名称	エタネルセプト（遺伝子組換え）	トシリズマブ（遺伝子組換え）
販売名	エンブレル皮下注用 10mg エンブレル皮下注用 25mg	アクテムラ点滴静注用 80mg アクテムラ点滴静注用 200mg アクテムラ点滴静注用 400mg
	<table><tr><td></td><td></td><td></td><td>節脱臼、脊椎症</td><td></td></tr><tr><td>抵抗機構</td><td></td><td>帯状疱疹、蜂巣炎、インフルエンザ、膿瘍</td><td>創傷感染、化膿性リンパ節炎、サルコイドーシス</td><td></td></tr><tr><td>生殖器</td><td></td><td></td><td>月経不順、乳腺炎</td><td></td></tr><tr><td>その他</td><td>発熱</td><td>倦怠感、浮腫（局所性を含む）、出血、胸痛、中耳炎、胸部X線異常</td><td>コレステロール上昇、胸部不快感、疲労、脱力感、アルブミン減少、口渇、自己抗体陽性(注14)、難聴、気分不良、CRP増加、体重減少、痙攣、外耳炎、四肢不快感、総蛋白増加、脱水、耳下腺腫脹、総蛋白減少</td><td></td></tr></table> （注12）自発報告あるいは海外からの報告 （注13）注射部位反応は、投与開始から1カ月の間に高頻度で発現し、その後減少している。注射部位反応は、以前に注射した部位にもあらわれる可能性がある。 （注14）「その他の注意」参照のこと。 頻度は国内の臨床試験（関節リウマチ及び若年性特発性関節炎）及び国内使用成績調査結果（全例調査、関節リウマチ）の集計結果による。	
	5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能（免疫機能等）が低下しているので、感染症等の副作用の発現に留意し、十分な観察を行うこと。	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すること。
	6. 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まわ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。］	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。［本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立されてい

一般的名称	エタネルセプト（遺伝子組換え）	トシリズマブ（遺伝子組換え）
販売名	エンブレル皮下注用 10mg エンブレル皮下注用 25mg	アクテムラ点滴静注用 80mg アクテムラ点滴静注用 200mg アクテムラ点滴静注用 400mg
	(2) 妊娠中に本剤を投与した患者からの出生児においては、感染症発現のリスクが否定できないため、生ワクチン接種時などには感染に注意すること。［本剤は胎盤通過性があり、出生児の血清から本剤が検出されたとの報告がある。］ (3) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。［ヒト母乳中へ移行することが報告されている。］	ない。また、カニクイザルにおいて本剤は胎盤関門を通過することが報告されている。］ (2) 授乳婦に投与する場合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。］
	7. 小児等への投与 4 歳未満の幼児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。	6. 小児等への投与 低出生体重児、新生児又は乳児に対する安全性は確立していない（「薬物動態」の項参照）。
	8. 過量投与 ヒトにおける本剤の最大忍容量は確立されていない。内毒素血症試験において、健康被験者に 60mg/m^2 までを単回静脈内投与したところ、用量制限的な毒性はみられなかった。関節リウマチ患者における最高投与量は、初回投与量 32mg/m^2 の静脈内投与〔その後は皮下投与 16mg/m^2（～25mg）を 1 週間に 2 回投与〕であった。 本剤の解毒薬は知られていない。	
	9. 適用上の注意 (1) 投与経路 皮下にのみ投与すること。 (2) 調製時 1) 日局注射用水 1mL をゆっくりとバイアル内に注入する。内容物を泡立て過ぎないように注意し、ゆるやかに渦をまくように回しながら溶解すること。激しく振とうしないこと。本剤は完全に溶解するまで、数分から 10 分程度の時間を要する。 2) 溶解後は速やかに使用すること（なお、溶解後やむをえず保存する場合は、2～8℃で保存し、6 時間以内に使用すること。保存した注射液は、投与約 15～30 分前に室温に戻しておくこと）。 (3) 投与時 1) 注射部位を大腿部、腹部、上腕部等に求め、順序良く移動し、短期間に同一部位への	7. 適用上の注意 (1) 調製時 1) 希釈時及び希釈後に泡立つような激しい振動を与えないこと。［本剤はポリソルベートを含有しているので、泡立ちやすい。］ 2) 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。また、残液は廃棄すること。 (2) 投与時 1) 本剤は点滴静注用としてのみ用い、皮下・筋肉内には投与しないこと。 2) 本剤は無菌・パイロジェンフリーのインラインフィルター（ポアサイズ 1.2 ミクロン以下）を用い独立したラインにて投与すること。 3) 他の注射剤、輸液等と混合しないこと。

一般的名称	エタネルセプト（遺伝子組換え）	トシリズマブ（遺伝子組換え）
販売名	エンブレル皮下注用 10mg エンブレル皮下注用 25mg	アクテムラ点滴静注用 80mg アクテムラ点滴静注用 200mg アクテムラ点滴静注用 400mg
	反復注射は行わないこと。新注射部位は、前回の注射部位から少なくとも 3cm 離すこと。 2) 皮膚が敏感なところ、挫傷のあるところ、発赤又は硬結しているところへの注射は避けること。	
	10. その他の注意 (1) 本剤の臨床試験は、国内では 52 週間（長期試験の投与期間 3 週～112 週の中央値）まで、海外では 5 年間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) 比較臨床試験において、抗核抗体陽性化（ANA）（≧1:40）、抗 dsDNA 抗体陽性化及び抗カルジオリピン抗体陽性化が認められた本剤投与患者の割合は、プラセボ群と比較して増加した。 また、リウマトイド因子陽性の関節リウマチ患者を含めて、臨床症状発現及び生検により、亜急性皮膚ループス又は円板状ループスにみられる発疹及びループス様症候群を伴う新たな自己抗体を発現した患者が報告されている。 (3) 海外において、本剤投与中の乾癬性関節炎患者では、肺炎球菌多糖体ワクチンに対して有効な B 細胞免疫応答を得ることができたとの報告がある。しかし本剤を投与していない患者と比較すると、全体的にみて抗体価がやや低く、抗体価が 2 倍に達した患者は少なかった。この臨床的意義は不明である。 (4) 本剤をマウス、ラット等のげっ歯類に投与すると、中和抗体陽性化と薬理学的活性の消失が認められ、十分な曝露量が得られない。このため、がん原性試験は実施されていない。 (5) 本邦において、本剤と他の抗リウマチ薬との併用について、有効性及び安全性は確立されていない。 (6) 海外で敗血症性ショックの患者 141 例を対象に、プラセボ又は本剤 0.15、0.45、1.5mg/kg を単回静脈内投与するプラセボ対照無作為二重盲検試験が実施された。それによると、本剤の投与では疾患の進行を妨げることができず、本剤投与群で用量の増加に伴い死亡率の上昇がみられた。主要評価項目であ	8. その他の注意 (1) 本剤投与により抗トシリズマブ抗体が発現したとの報告がある（国内臨床試験・疾患別、関節リウマチ：601 例中 18 例（3.0%）、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎：19 例中 1 例（5.3%）、全身型若年性特発性関節炎：128 例中 11 例（8.6%）［以上、効能追加時］、キャッスルマン病：35 例中 1 例（2.9%）［承認時］）。 (2) 本邦において、本剤と抗リウマチ薬（DMARD）との併用療法における有効性及び安全性は確立していない。なお、海外の関節リウマチを対象とした臨床試験では、トランスアミナーゼ値上昇の発現頻度が本剤単剤療法時に比べて DMARD 併用療法時で高かった。基準値の 3 倍を超える ALT（GPT）あるいは AST（GOT）上昇の発現頻度は、DMARD 併用療法：本剤 8mg/kg＋DMARD 群 103/1582 例（6.5%）、プラセボ＋DMARD 群 18/1170 例（1.5%）、単剤療法：本剤 8mg/kg 群 6/288 例（2.1%）、MTX 単剤群 14/284 例（4.9%）で、これらの異常は一過性で肝炎や肝不全に伴うものではなかった。 (3) 国内の臨床試験では 2.9 年（投与期間 0.1～8.1 年の中央値）まで、海外の関節リウマチを対象とした臨床試験では 4.6 年（投与期間 0.0～5.8 年の中央値）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。 (4) ヒト肝細胞を用いた in vitro 試験において、IL-6 が肝薬物代謝酵素（CYPs）発現を抑制することが報告されていることから、ヒト肝細胞に IL-6 をトシリズマブ共存下で添加したところ、CYPs の発現に変化は認められなかった。また、炎症反応を有する患者では、IL-6 の過剰産生により CYPs の発現が抑制されているとの報告がある。関節リウマチ

一般的名称	エタネルセプト（遺伝子組換え）	トシリズマブ（遺伝子組換え）
販売名	エンブレル皮下注用 10mg エンブレル皮下注用 25mg	アクテムラ点滴静注用 80mg アクテムラ点滴静注用 200mg アクテムラ点滴静注用 400mg
	る 28 日間死亡率は、プラセボ群で 30%（10/33 例）、本剤 0.15mg/kg 群で 30%（9/30 例）、0.45mg/kg 群で 48%（14/29 例）、1.5mg/kg 群で 53%（26/49 例）であった。 (7) 海外でうっ血性心不全患者（NYHA 心機能分類 II～IV）を対象とした 2 つのプラセボ対照無作為二重盲検試験が実施されたが、いずれも有効性が認められないことから早期に中止された（追跡期間中の中央値はそれぞれ、12.7 カ月、5.7 カ月であった）。最初の試験では、本剤 25mg 週 2 回群（308 例）及び本剤 25mg 週 3 回群（308 例）のいずれも、プラセボ群（309 例）と比較して心不全の悪化及び死亡率が高い傾向にあった。投与後 24 週の心不全の悪化は、本剤 25mg 週 2 回群が 89 例（29%）、25mg 週 3 回群が 83 例（27%）、プラセボ群が 62 例（20%）であった。また最終死亡例数は、本剤 25mg 週 2 回群が 55 例（18%）、25mg 週 3 回群 61 例（20%）、プラセボ群が 44 例（14%）であった。2 番目の試験では、1123 例が本剤 25mg 週 1 回群、本剤 25mg 週 2 回群、又はプラセボ投与群のいずれかに割り付けられたが、心不全の悪化及び死亡において、本剤投与群とプラセボ群の間で差はみられなかった。 なお、他の抗 TNF 療法においては、心不全症状の悪化及び死亡が、プラセボ群よりも高率に認められたとの報告がある。 (8) 手術前後の本剤の投与について、安全性は確立されていない。	患者を対象とした臨床試験において、本剤投与後に IL-6 阻害に伴って CYP3A4、CYP2C19 及び CYP2D6 発現量が増加することが示唆された。このことから、過剰の IL-6 によって抑制されていた CYPs の発現が本剤投与により回復し、炎症反応の改善に伴って併用薬の効果が減弱する可能性は否定できない。 (5) 動物実験（マウス）において、gp130 を介したシグナル伝達が心筋細胞の保護作用を有することが報告されている。gp130 を介してシグナル伝達に関与するサイトカインは複数知られており、IL-6 もその一つである。本薬は IL-6 の作用を阻害することから、心臓への影響は否定できない。 (6) 本薬はヒトとカニクイザルの IL-6 レセプターに対しては中和活性を示すが、マウス及びラットの IL-6 レセプターに対しては中和活性を示さない。このため、がん原性試験は実施されていない。 (7) 関節リウマチを対象とした本剤の海外臨床試験において、本剤 8mg/kg 投与時の重篤な感染症の発現頻度が体重 100kg を超える患者群で高い傾向が認められたため、海外における 1 回投与量の上限は 800mg とされている。 (8) 関節リウマチを対象とした海外臨床試験において、本剤との因果関係は不明であるが脱髄関連疾患が認められたとの報告がある。
添付文書の作成年月日	2015 年 1 月改訂（第 20 版）	2016 年 11 月改訂（第 18 版）

1. 効能・効果（案）及びその設定根拠

1.1 効能・効果（案）

既存治療で効果不十分な下記疾患
多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

1.2 効能・効果（案）の設定根拠

効能・効果（案）は、アバタセプト点滴静注用製剤（以下、本剤）の国内第 3 相試験（IM101-365、以下 365 試験）及び海外第 3 相試験（IM101-033、以下 033 試験）の結果を基に、同効薬（トシリズマブ、エタネルセプト、アダリムマブ）の国内での効能・効果を参考に設定した。

365 試験は、少なくとも 1 剤の生物学的製剤又はメトトレキサート（以下、MTX）に対して効果不十分又は不耐容であった、多関節に活動性を有する 4～17 歳の日本人の若年性特発性関節炎（以下、JIA）患者を対象とし、本剤投与時の有効性、安全性、薬物動態（以下、PK）及び免疫原性を検討する試験であった。主要目的は 16 週目（Day 113）における、米国リウマチ学会（以下、ACR）Pediatric（以下、Pedi）30%改善率を検討することであった。

033 試験の対象は、少なくとも 1 剤の疾患修飾性抗リウマチ薬に対して効果不十分又は不耐容であった、多関節に活動性を有する 6～17 歳の若年性関節リウマチ又は JIA 患者であり、主要目的は 16 週間の非盲検下での本剤投与により ACR Pedi 30%改善を達成した被験者を対象に、本剤の有効性をプラセボと比較することであった。主要評価項目は、二重盲検期における再燃までの期間とした。

ACR Pedi 30%改善及び再燃は、JIA を対象とした臨床試験において効果の指標として広く用いられている。ACR Pedi 30%改善の定義及び JIA コアセットの各項目は【モジュール 2.7.3、1.2 項】に示した。

365 試験は、033 試験との比較ができるよう組入れ基準及び評価項目を可能な限り同様に設定した。これらの試験成績から、PK プロファイルが類似し、16 週投与における有効性に類似性が認められた場合、033 試験で得られた臨床データの日本人への外挿が可能であると考えた。

365 試験の結果、Day 113 における ACR Pedi 30%改善率は 90.0%（18/20 例）であり、033 試験の非盲検導入期の結果と同様に、多くの被験者が ACR Pedi 30%改善を達成した。

033 試験の結果、二重盲検期における再燃までの期間に、投与群間で統計学的に有意な差が認められた（ログランク検定：$p = 0.0002$）。ハザード比は 0.31（95% CI：0.16, 0.59）であり、本剤投与を継続した被験者の再燃リスクは、本剤を中断した被験者の 3 分の 1 未満であった。

また、いずれの試験でも、MTX を併用せず本剤を単剤投与した被験者、又は生物学的製剤による前治療歴のある被験者においても本剤の有効性が認められた。

365 試験の PK 解析の結果、PK プロファイルは 033 試験と比較して類似していた。また、母集団薬物動態解析の結果、365 試験と 033 試験から得られた各曝露量推定値に大きな違いは認められなかった。

以上のことから、033 試験で認められた多関節に活動性を有する JIA 患者における本剤の有効性は日本人患者でも期待できると考え、同効薬の効能・効果を参考にして、本申請における効能・効果（案）を「既存治療で効果不十分な多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎」とした。

2. 用法・用量（案）及びその設定根拠

2.1 用法・用量（案）

通常、アバタセプト（遺伝子組換え）として 1 回 10 mg/kg（体重）を点滴静注する。初回投与後、2 週、4 週に投与し、以後 4 週間の間隔で投与を行うこと。
ただし、体重 75 kg 以上 100 kg 以下の場合は 1 回 750 mg、体重 100 kg を超える場合は 1 回 1 g を点滴静注すること。

2.2 用法・用量（案）の設定根拠

用法・用量（案）は、365 試験及び 033 試験の結果を基に設定した。なお、本用法・用量（案）は海外での推奨用法・用量と同一である。

本剤の米国添付文書における用法・用量と 365 試験及び 033 試験の治験薬投与方法を以下に示す。

米国添付文書

1. 成人関節リウマチ

ORENCIA は、成人 RA 患者に対し、点滴静注又は皮下注射することができる。ORENCIA は単独又は TNF 阻害薬以外の DMARD と併用投与が可能である。

静注投与量

ORENCIA 凍結乾燥粉末製剤は溶解後に希釈し、表 1 に示す用量で 30 分かけて点滴静注する。ORENCIA 点滴静注用製剤の初回静注後、点滴静注を 2 週後及び 4 週後に行い、その後は 4 週間ごとに行う。

表 1 成人関節リウマチ患者に対する点滴静注用 ORENCIA 投与量

患者の体重	用量	バイアル数[a]
60 kg 未満	500 mg	2 バイアル
60 kg 以上 100 kg 以下	750 mg	3 バイアル
100 kg を超える	1000 mg	4 バイアル

[a] 1 バイアル当たりアバタセプト 250 mg が充填されている。

皮下注投与量
（略）

	2. 若年性特発性関節炎 静注投与量 6～17 歳の JIA 患者の推奨用量は、体重に応じて設定する。75 kg 未満の場合は各投与時の体重 1 kg 当たり 10 mg の用量を静脈内投与すること。75 kg 以上の場合は成人 RA の静注投与量に従って投与すること（表 1）。ただし、1000 mg は超えないこと。ORENCIA 凍結乾燥粉末製剤は溶解後に希釈し、30 分間点滴静注する。初回投与後、2 週後及び 4 週後に投与し、その後は 4 週間ごとに投与する。バイアル内に残った未使用分は直ちに廃棄すること。 皮下注投与量 （略）
365 試験	本剤の用量は 10 mg/kg（ただし、体重 75 kg 以上 100 kg 以下では 750 mg、100 kg 超では 1000 mg の固定用量）とし、Day 1（0 週）、Day 15（2 週）、Day 29（4 週）、以降 28 日（4 週間）間隔で投与した。
033 試験	Day 1、Day 15、Day 29 及びそれ以降は 4 週間ごとに、10 mg/kg（被験者の体重が 100 kg を超える場合は最大 1000 mg）の用量で投与した。

033 試験の結果、本剤の有効性が示され、安全性に関して JIA 特有の新たな懸念は認められなかった。多関節に活動性を有する JIA 患者での本剤の PK プロファイルは、RA 患者と類似していた。これらの結果から、多関節に活動性を有する JIA に対する本剤の海外での推奨用量は、033 試験で設定した用量を基に定められた。ただし、033 試験において、本剤 10 mg/kg が投与された体重 75 kg 以上の被験者数は限られ、体重 75 kg 以上 100 kg 以下の JIA 患者に、10 mg/kg の用量（75 kg 超 x 10 mg = 750 mg 超）を使用すると、成人 RA 患者に対する推奨用量（750 mg）を超える可能性がある。一方、体重 75 kg 以上の成人 RA 患者において、体重別固定用量の 750 mg による有効性及び安全性は広く認められている。これらのことから、体重 75 kg 以上 100 kg 以下の JIA 患者に対しては、この体重層での臨床経験が豊富な成人 RA 患者と同一の体重別固定用量を推奨することとした。本剤の海外承認用量と 033 試験での用量が異なる理由の詳細は、[redacted] 平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日付照会事項回答【モジュール 1.13.2、照会事項 2 回答】中に示した。

365 試験では、海外での推奨用法・用量と同一の用法・用量を用いた。365 試験の結果、033 試験と同様に日本人患者においても良好な有効性が認められた。感染症を始めとした本剤でこれまでに明らかとなっているリスクは同様にあるものの、多関節に活動性を有する JIA 患者において新たに懸念される安全性上の問題は認められなかった。また、033 試験と比較して本剤の PK プロファイルに大きな違いは認められなかった。365 試験では Day 113 までの投与期間中に体重が 75 kg を超える被験者がいなかったため（体重の範囲：15～72 kg）、すべての被験者に本剤を 10 mg/kg の用量で投与した。365 試験では、体重 75 kg 以上の日本人 JIA 被験者における PK を評価することができなかったものの、体重 75 kg 以上の日本人 JIA 患者の曝露量をシミュレーションした結果、本剤を体重別固定用量で投与することによって体重が 75 kg を超える日本人 JIA 患者でも同様の有効性が得られることが示唆された（【モジュール 2.7.2、3.3.3 項】参照）。

以上より、365 試験で設定した海外での推奨用法・用量と同じ用法・用量を、本申請における用法・用量（案）とした。

1. 使用上の注意（案）及びその設定根拠

現行の添付文書（2016 年 5 月改訂）からの追加・変更箇所に下線を付し，設定の根拠を記載した。

使用上の注意（案）	設定根拠
【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適応疾患の治療の経験をもつ医師が使用すること。	1. 変更なし。 2. 若年性特発性関節炎の効能・効果追加に伴い，記載を整備した。
【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。]	変更なし。
〈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。 (3) 若年性特発性関節炎のうち全身型若年性特発性関節炎については，全身症状に対する有効性及び安全性は確立していないので，全身症状が安定し，多関節炎が主症状の場合に投与すること。	(1)～(2) 変更なし。 (3) 若年性特発性関節炎の効能・効果追加に伴い，追記した。
〈用法・用量に関連する使用上の注意〉 (1) 調製方法 1) 患者の体重に基づき必要なバイアル数を準備する。 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	(1) 若年性特発性関節炎の用法・用量に基づき，記載を整備した。 (2) 変更なし。

使用上の注意（案）	設定根拠
理食塩液も使用可）で溶解してアバタセプト(遺伝子組換え)25mg/mLの濃度とした後，必要量を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。	
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。］ (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）	変更なし。
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（「重大な副作用」の項参照）。	(1)～(2) 変更なし。 (3) 小児患者に対するワクチン接種について追記した。 (4)～(5) 変更なし。

使用上の注意（案）	設定根拠
(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ので，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 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。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。 (1) 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 (2) 結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者 (3) 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 (4) 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 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。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すること。なお，臨床試験では，ウイルス肝	

使用上の注意（案）	設定根拠
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。小児患者には本剤投与前に必要なワクチンを接種しておくことが望ましい。 (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。	
3. **副作用** **副作用の概要** **関節リウマチ** **＜国内臨床試験＞** 国内の臨床試験において，安全性評価対象223例中186例（83.4%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。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。（承認時まで） 注1) 鼻咽頭炎を含む 注2) 湿疹，痒疹，紅斑を含む **＜国内使用成績調査（全例調査）＞** 市販後に実施した使用成績調査（全例調査）において，安全性解析対象症例3,985例中614例（15.4%）に副作用が認められた。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）	本項の冒頭に、若年性特発性関節炎患者を対象とした国内第 III 相試験及び海外第 III 相試験（非盲検導入期）で認められた副作用について記載した。 また、(1) 重大な副作用及び(2) その他の副作用における副作用の発現頻度について、若年性特発性関節炎患者を対象とした国内第 III 相試験の結果を集計に追加して算出した。 それに伴い、(2) その他の副作用の「その他：低体温」の頻度区分を「0.1%未満」から「0.1～1%未満」に変更した。「低体温」以外の(1) 重大な副作用及び(2)その他の副作用における副作用の発現頻度（頻度区分）に変更がないことを確認した。

使用上の注意（案）	設定根拠
＜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。（承認時まで） （投与直後の有害事象） 海外の二重盲検比較試験のうち3試験（安全性評価対象1,650例）において，投与直後の有害事象（投与開始後1時間以内に発現した有害事象）は，プラセボ群に比べ本剤投与群の患者でより多く認められた（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。 **若年性特発性関節炎** **＜国内臨床試験＞** 国内第III相試験において，安全性評価対象20例中6例（30.0%）に副作用が認められた。副作用の内訳は，胃腸炎，鼻咽頭炎，口腔カンジダ症，口腔ヘルペス，便秘，悪心，口内炎，低体温各1例（5.0%）であった。（承認時まで） **＜海外臨床試験＞** 海外第III相試験の非盲検導入期（投与開始後16週まで）において，安全性評価対象190例中52例（27.4%）に副作用が認められた。主な副作用は，頭痛10例（5.3%），浮動性めまい5例（2.6%），悪心4例（2.1%），副鼻腔炎4例（2.1%）等であった。（承認時まで） 副作用の発現頻度は，関節リウマチの適応に対する本剤及び皮下注製剤の国内臨床試験並びに本剤の全例調査，若年性特発性関節炎の適応に対する本剤の国内臨床試験の結果により算出した。 (1) **重大な副作用** 1) **重篤な感染症**：敗血症（0.1%），肺炎（1.0%），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，投与中止等の適切な処置を行うこと。	

使用上の注意（案）	設定根拠

2) **重篤な過敏症**：ショック，アナフィラキシー様症状（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，適切な処置を行うこと。

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。

種類＼頻度	1%以上	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明[注]
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	麦粒腫，眼瞼炎，結膜出血，眼痛，細菌性結膜炎	視力低下
耳		回転性めまい，中耳炎	耳鳴，耳不快感	
循環器		血圧上昇，血圧低下，高血圧，動悸	徐脈，潮紅，頻脈，低血圧，ほてり，上室性期外収縮	
呼吸器	上気道感染（鼻咽頭炎を含む），上気道の炎症，下気道感染（気管支炎を含む）	咳嗽，鼻炎，副鼻腔炎，鼻漏，口腔咽頭痛，アレルギー性鼻炎	気管支痙攣，咽頭膿瘍，高炭酸ガス血症，鼻閉	咽頭絞扼感

使用上の注意（案）					設定根拠
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	消化不良，アフタ性口内炎，歯感染，歯周病，舌炎，口唇炎，逆流性食道炎，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	膿尿，頻尿，血尿，腎盂腎炎，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（GPT）増加，AST（GOT）増加，γ-GTP増加，脂肪肝，血中アルカリホスファターゼ増加	胆石症，胆嚢ポリープ，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）		

使用上の注意（案）	設定根拠

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)海外のみで認められた副作用のため頻度不明

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。

変更なし。

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まわ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。]

変更なし。

6. 小児等への投与

5歳未満の幼児等に対する安全性は確立していない[使用経験がない]。

4～17 歳の若年性特発性関節炎患者を対象とした国内第 III 相試験において、5 歳未満の幼児等に対する使用経験はない。

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。

変更なし。

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

(1)～(2) 若年性特発性関節炎の用法・用量に基づき，記載を整備した。

(3) 変更なし。

使用上の注意（案）	設定根拠
食塩液も使用可）で溶解してアバタセプト（遺伝子組換え）25mg/mLの濃度とする。 ● 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，注入する溶解液と同じ容量分を抜き取っておく。 ● **本剤に添付されたシリコーン油を塗布していない専用のディスポーザブルシリンジ**及び18～21Gの注射針を用いて，必要量の溶解液をバイアルから採取し，点滴バッグ又はボトルに緩徐に注入し，緩やかに混和する。バイアル中の残液は廃棄すること。 2) 希釈液に微粒子や変色がないか目視で確認すること。微粒子又は変色が認められた場合は希釈液を使用しないこと。 3) 希釈後は速やかに使用すること（なお，希釈後やむをえず保存する場合は，2～25℃で保存し，24時間以内に使用すること）。 (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37.7ヵ月（長期試験の投与期間1.0～45.1ヵ月の中央値）まで，海外では42.9ヵ月（長期試験の投与期間1.9～71.9ヵ月の中央値）までの期間で実施されており，これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。	変更なし。

使用上の注意（案）	設定根拠
(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。	

201●年●月改訂（第●版）
201●年●月改訂

＊添付文書（案）は審査段階のものであり、最新の添付文書を参照すること。

日本標準商品分類番号
873999

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。）

承認番号	22200AMX00863000
薬価収載	2010年9月
販売開始	2010年9月
効能追加	201●年●月
国際誕生	2005年12月

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

T細胞選択的共刺激調節剤

オレンシア® 点滴静注用250mg

ORENCIA® 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適応疾患の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。］

【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。

	成分		1バイアル中の分量
オレンシア点滴静注用250mg	有効成分	アバタセプト（遺伝子組換え）	250mg
	添加剤	マルトース水和物	500mg
		リン酸二水素ナトリウム一水和物	17.2mg
		その他，等張化剤及びpH調節剤を含有する。	
調製専用シリンジ：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。

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】

既存治療で効果不十分な下記疾患
関節リウマチ
多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

〈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。
(3) 若年性特発性関節炎のうち全身型若年性特発性関節炎については，全身症状に対する有効性及び安全性は確立していないので，全身症状が安定し，多関節炎が主症状の場合に投与すること。

【用法及び用量】

関節リウマチ

通常，成人にはアバタセプト（遺伝子組換え）として以下の用量を1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後，2週，4週に投与し，以後4週間の間隔で投与を行うこと。

患者の体重	投与量	バイアル数
60kg未満	500mg	2バイアル
60kg以上100kg以下	750mg	3バイアル
100kgを超える	1g	4バイアル

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

通常，アバタセプト（遺伝子組換え）として1回10mg/kg（体重）を点滴静注する。初回投与後，2週，4週に投与し，以後4週間の間隔で投与を行うこと。
ただし，体重75kg以上100kg以下の場合は1回750mg，体重100kgを超える場合は1回1gを点滴静注すること。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

(1) 調製方法
1) 患者の体重に基づき必要なバイアル数を準備する。
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）で溶解してアバタセプト（遺伝子組換え）25mg/mLの濃度とした後，必要量を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。

【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。］
   (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）
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（「重大な副作用」の項参照）。
   (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ので，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 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。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。
            (1) 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
            (2) 結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
            (3) 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
            (4) 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 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。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。小児患者には本剤投与前に必要なワクチンを接種しておくことが望ましい。
   (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。
3. **副作用**

副作用の概要

関節リウマチ

＜国内臨床試験＞

国内の臨床試験において，安全性評価対象223例中186例（83.4%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。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。（承認時まで）

注1）鼻咽頭炎を含む
注2）湿疹，痒疹，紅斑を含む

＜国内使用成績調査（全例調査）＞

市販後に実施した使用成績調査（全例調査）において，安全性解析対象症例3,985例中614例（15.4%）に副作用が認められた。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）

＜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。（承認時まで）

（投与直後の有害事象）

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

若年性特発性関節炎

＜国内臨床試験＞

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

＜海外臨床試験＞

海外第III相試験の非盲検導入期（投与開始後16週まで）において，安全性評価対象190例中52例（27.4%）に副作用が認められた。主な副作用は，頭痛10例（5.3%），浮動性めま

い5例（2.6%），悪心4例（2.1%），副鼻腔炎4例（2.1%）等であった。（承認時まで）

副作用の発現頻度は，関節リウマチの適応に対する本剤及び皮下注製剤の国内臨床試験並びに本剤の全例調査，若年性特発性関節炎の適応に対する本剤の国内臨床試験の結果により算出した。

(1) **重大な副作用**

1) **重篤な感染症**：敗血症（0.1%），肺炎（1.0%），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，投与中止等の適切な処置を行うこと。

2) **重篤な過敏症**：ショック，アナフィラキシー様症状（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，適切な処置を行うこと。

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。

種類＼頻度	1%以上	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明[注]
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	麦粒腫，眼瞼炎，結膜出血，眼痛，細菌性結膜炎	視力低下
耳		回転性めまい，中耳炎	耳鳴，耳不快感	
循環器		血圧上昇，血圧低下，高血圧，動悸	徐脈，潮紅，頻脈，低血圧，ほてり，上室性期外収縮	
呼吸器	上気道感染（鼻咽頭炎を含む），上気道の炎症，下気道感染（気管支炎を含む）	咳嗽，鼻炎，副鼻腔炎，鼻漏，口腔咽頭痛，アレルギー性鼻炎	気管支痙攣，咽頭膿瘍，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	消化不良，アフタ性口内炎，歯感染，歯周病，舌炎，口唇炎，逆流性食道炎，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	膿尿，頻尿，血尿，腎盂腎炎，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（GPT）増加，AST（GOT）増加，γ-GTP増加，脂肪肝，血中アルカリホスファターゼ増加	胆石症，胆嚢ポリープ，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

種類＼頻度	1%以上	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明[注]
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)海外のみで認められた副作用のため頻度不明

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まわ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**

5歳未満の幼児等に対する安全性は確立していない[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）で溶解してアバタセプト(遺伝子組換え)25mg/mLの濃度とする。

- 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，注入する溶解液と同じ容量分を抜き取っておく。
- **本剤に添付されたシリコーン油を塗布していない専用のディスポーザブルシリンジ**及び18～21Gの注射針を用いて，必要量の溶解液をバイアルから採取し，点滴バッグ又はボトルに緩徐に注入し，緩やかに混和する。バイアル中の残液は廃棄すること。

2) 希釈液に微粒子や変色がないか目視で確認すること。微粒子又は変色が認められた場合は希釈液を使用しないこと。

3) 希釈後は速やかに使用すること（なお，希釈後やむをえず保存する場合は，2～25℃で保存し，24時間以内に使用すること）。

(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37.7ヵ月（長期試験の投与期間1.0～45.1ヵ月の中央値）まで，海外では42.9ヵ月（長期試験の投与期間1.9～71.9ヵ月の中央値）までの期間で実施されており，これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。

(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。

【薬物動態】

血中濃度（国内）

関節リウマチ[1),2)]

関節リウマチ患者に本剤2～16mg/kgを30分かけて単回点滴静注したときの薬物動態パラメータを表1に示す。アバタセプトの薬物動態は線形性を示し，半減期（$t_{1/2}$）は約10日であった。

表1 関節リウマチ患者にアバタセプトを単回投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	C_{max}[a] (μg/mL)	AUC[a,b] (μg･h/mL)	$t_{1/2}$[c] (日)	CL[c] (mL/h/kg)	V_{ss}[c] (L/kg)
2 (n=6)	36 (24)	4509 (36)	8.8 (3.2)	0.46 (0.15)	0.11 (0.02)
8 (n=7)	161 (14)	21330 (23)	9.5 (2.6)	0.38 (0.09)	0.10 (0.02)
16 (n=6)	318 (43)	46065 (44)	10.3 (4.5)	0.37 (0.16)	0.12 (0.06)

a 幾何平均値（変動係数%）
b 0時間から無限大時間までの血清中濃度曲線下面積
c 算術平均値（標準偏差）

初回投与後2及び4週の負荷投与により，アバタセプトの血清中濃度は速やかに定常状態を超える濃度に達し，以後4週間隔の投与開始3回目までに定常状態に到達した。また，関節リウマチ患者から得られた血清中濃度データを用いて，母集団薬物動態解析を実施した。用法[注3)]及び用量[注4)]に従い反復点滴静注したときの定常状態時の薬物動態パラメータ推定値を表2に示す。定常状態における各患者（216例）のトラフ濃度（C_{min}）推定値の平均値±標準偏差は24±10μg/mLであった。アバタセプトの薬物動態に対する年齢及び性別の

影響はみられなかったが，クリアランスの変動要因として体重及び糸球体ろ過率（GFR）が選択された。体重別固定用量[注4)]により用量を調整した場合，臨床上重要な体重の影響は認められていない。

表2　臨床用量で関節リウマチ患者にアバタセプトを反復投与したときの定常状態時の薬物動態パラメータ推定値（母集団薬物動態解析）

薬物動態パラメータ推定値の算術平均値±標準偏差			
CL (mL/h/kg)	AUC (μg･h/mL)	C_{max} (μg/mL)	C_{min} (μg/mL)
0.30±0.08	48475±12631	236±43	24±10

注3）初回投与後，2週，4週に投与し，以後4週間の間隔で投与
注4）体重60kg未満：500mg，体重60kg以上100kg以下：750mg，体重100kgを超える：1g

若年性特発性関節炎[3),4)]

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者に，本剤10mg/kg[注5)]を反復点滴静注したとき，初回投与後2及び4週の負荷投与により，アバタセプトの血清中濃度は速やかに定常状態を超える濃度に達し，以後4週間隔の投与開始2回目までに定常状態に到達した。また，日本人を含む関節リウマチ患者及び多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者から得られた血清中濃度データを用いて，母集団薬物動態解析を実施した。本剤10mg/kg[注5)]で反復点滴静注したときの定常状態における日本人の薬物動態パラメータ推定値（20例）を表3に示す。定常状態におけるCmin推定値の幾何平均値（変動係数%）は14.4μg/mL（33.7%）であった。

表3　多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者にアバタセプトを反復投与したときの定常状態における日本人の薬物動態パラメータ推定値（母集団薬物動態解析）

薬物動態パラメータ推定値の幾何平均値（変動係数%）			
CL (mL/h/kg)	AUC (μg･h/mL)	C_{max} (μg/mL)	C_{min} (μg/mL)
0.346 (26.3)	28837 (23.6)	168 (17.9)	14.4 (33.7)

注5）75kg未満：10mg/kg、75kg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

【臨床成績】

1. 関節リウマチ

(1) 国内臨床試験成績（第II相用量反応試験）[5)]

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），プラセボ対照二重盲検比較試験における6ヵ月後のACR改善基準20%における有効率（ACR20）を表4に示す。本剤投与群におけるACR20は，プラセボ群に比較して有意に高かった（＜0.001）。

表4　ACR20（国内臨床試験）

	本剤投与群[b]		プラセボ群
	10mg/kg	2mg/kg	
ACR20[a](%)	77.0	62.7	21.2
改善例数/ 有効性評価例数	47/61	42/67	14/66

a 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。
b 体重1kg当たり本剤10mg又は2mgを投与した。本剤の承認用量は，10mg/kgに相当する体重別固定用量（体重60kg未満：500mg，体重60kg以上100kg以下：750mg，体重100kgを超える：1g）である。

(2) 海外臨床試験成績（第III相臨床試験）[6),7)]

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），プラセボ対照二重盲検比較試験（AIM試験）における6ヵ月後のACR20，及び抗TNF製剤に効果不十分な関節リウマチ患者を対象とした，DMARD併用下，プラセボ対照二重盲検比較試験（ATTAIN試験）における6ヵ月後のACR20を表5に示す。いずれの試験においても本剤投与群におけるACR20は，プラセボ群に比較して有意に高かった（＜0.001）。

表5　ACR20（海外臨床試験）

	AIM試験		ATTAIN試験	
	本剤投与群[b]	プラセボ群	本剤投与群[b]	プラセボ群
ACR20[a](%)	67.9	39.7	50.4	19.5
改善例数/ 有効性評価例数	288/424	85/214	129/256	26/133

a 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。
b 10mg/kgに相当する体重別固定用量（体重60kg未満：500mg，体重60kg以上100kg以下：750mg，体重100kgを超える：1g）

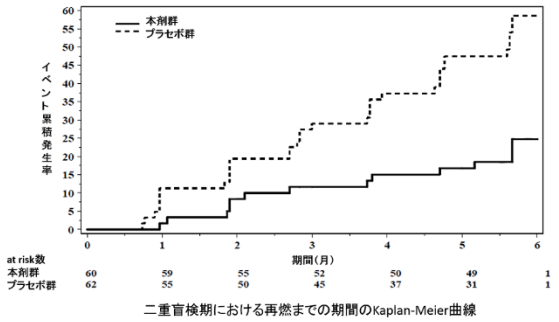
2. 若年性特発性関節炎

(1) 国内臨床試験成績（第III相臨床試験）[3)]

メトトレキサート又は生物製剤に対して効果不十分又は不耐容の多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者（4～17歳）を対象[注)]とした非盲検試験における投与16週後のACR改善基準30%による有効率（ACR Pedi 30）は90.0%（18/20例）であった。
注）患者20例のベースライン時の年齢内訳は，5歳：1例、6～12歳未満：10例、12歳以上：9例

(2) 海外臨床試験成績（第III相臨床試験）[8)]

疾患修飾性抗リウマチ薬に対して効果不十分又は不耐容の多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者（6～17歳）を対象とした非盲検導入期における投与16週後のACR Pedi 30は64.7%（123/190例）であった。
また，非盲検導入期（16週）でACR Pedi 30に達した患者を対象とした二重盲検期において，プラセボ群に対する本剤投与群の再燃リスクのハザード比は0.31（95%信頼区間：0.16, 0.59）であり，本剤投与群はプラセボ群に比べて再燃までの期間が統計学的に有意に長かった（p=0.0002, log-rank検定）。



二重盲検期における再燃までの期間のKaplan-Meier曲線

3. 海外臨床試験における悪性腫瘍発現頻度[9)]

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。

【薬効薬理】

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。

2. 薬理作用[10),11)]

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。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。

【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。

【承認条件】

関節リウマチ

1）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。
2）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。

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

（更新予定）

【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

【主要文献及び文献請求先】

主要文献

1） 社内資料：日本人関節リウマチ患者における単回及び反復投与試験［IM00-001］
2） 社内資料：日本人関節リウマチ患者における母集団薬物動態解析報告書［IM00-002］
3） *（更新予定）*
4） *（更新予定）*
5） 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abatacept 2用量の静脈内投与による有効性及び安全性を検討する多施設共同プラセボ対照無作為化二重盲検用量反応試験（第II相臨床試験）［IM00-003］
6） Kremer, J. M. , et al.： Ann Intern Med. , 144（12）, 865（2006）［IMA6-004］
7） Genovese, M. C. , et al.：N. Engl. J. Med. , 353（11）, 1114（2005）［IMA5-001］
8） *（更新予定）*
9） 社内資料：海外臨床試験における悪性腫瘍発現頻度［IM00-004］
10） 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*）［IM00-005］
11） 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*）［IM00-006］

文献請求先

「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社　メディカル情報部
（住所）東京都新宿区西新宿6―5―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

Ⓡ：登録商標

製造販売元
ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社
東京都新宿区西新宿6-5-1

プロモーション提携
小野薬品工業株式会社
大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号

CTD 第 1 部

1.9　一般的名称に係る文書

ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社

1　国内の一般的名称（JAN）

平成 20 年 9 月 5 日付薬食審査発第 0905002 号により通知された（添付資料 1）。

一般的名称：　（日本名）　アバタセプト（遺伝子組換え）
（英　名）　Abatacept (Genetical Recombination)

化学名：（日本名）　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．

（英　名）　Abatacept is a recombinant fusion protein composed of the extracellular domain of human T-lymphocyte-associated antigen 4 at positions 1-125 and modified Fc domain of human IgG1 at positions 126-358, and whose amino acid residues at positions 131, 137, 140 and 149 are substituted by Ser. Abatacept is produced in Chinese hamster ovary cells. Abatacept is a glycoprotein (molecular weight: ca. 92,000) composed of 2 subunit molecules consisting of 358 amino acid residues each.

2　国際一般的名称（INN）

abatacept

（International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances, WHO Drug Information, 2005; 19 (1), Rec. INN: List 53, p69（添付資料 2））

薬食審査発第 0905002 号
平 成 20 年 9 月 5 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

医薬品の一般的名称について

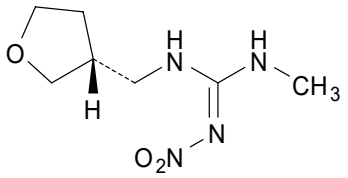
標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、「我が国における医薬品一般的名称（JAN）（ただし、国際一般名（INN）に収載された品目を除く。）」及び「INN に収載された品目の JAN」について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

なお、本件写しについては、日本製薬団体連合会あて通知していることを申し添える。

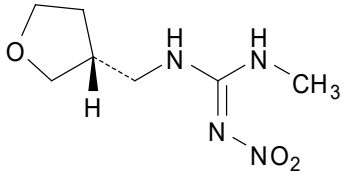
別添

○我が国における医薬品一般的名称（ただし、INN に収載された品目を除く。）（平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表１）

登録番号：　　18-3-A1
ＪＡＮ（日本名）：　　ジノテフラン
ＪＡＮ（英　名）：　　Dinotefuran



及び鏡像異性体

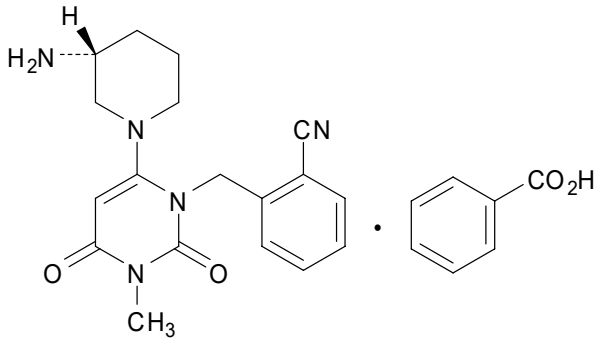


及び鏡像異性体

○INN に収載された品目の我が国における医薬品一般的名称
（平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表２）

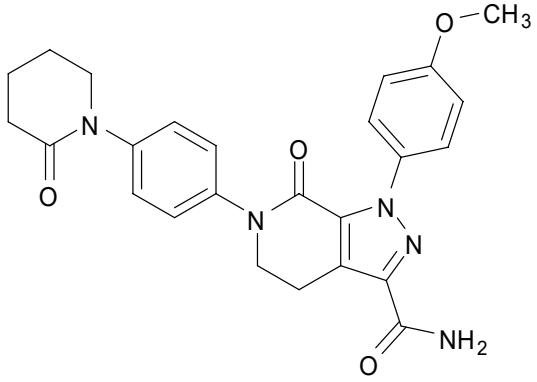
登録番号：　19-1-B9
ＪＡＮ（日本名）：　アバタセプト（遺伝子組換え）
ＪＡＮ（英　名）：　Abatacept (Genetical Recombination)

登録番号：　19-4-B1
ＪＡＮ（日本名）：　アログリプチン安息香酸
ＪＡＮ（英　名）：　Alogliptin Benzoate



登録番号：　19-4-B2
ＪＡＮ（日本名）：　セルトリズマブ　ペゴル（遺伝子組換え）
ＪＡＮ（英　名）：　Certolizumab Pegol (Genetical Recombination)

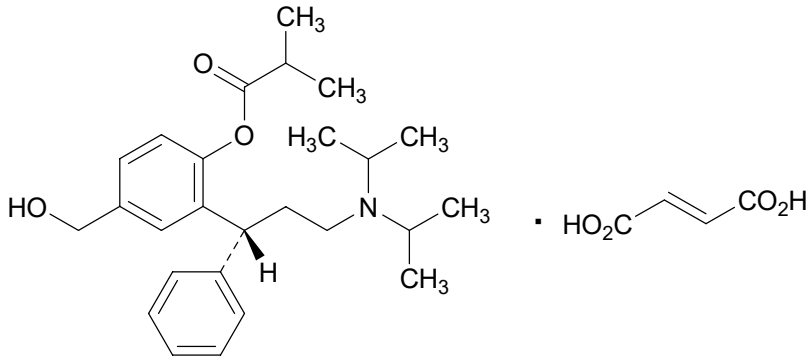
登録番号：　　19-4-B3
ＪＡＮ（日本名）：　アピキサバン
ＪＡＮ（英　名）：　Apixaban



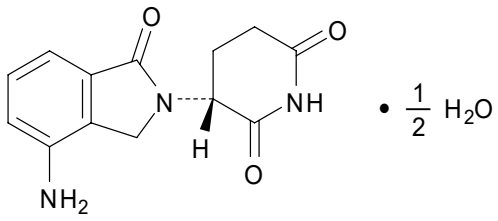
登録番号：　　19-4-B4
ＪＡＮ（日本名）：　エキセナチド
ＪＡＮ（英　名）：　Exenatide

登録番号：　　19-4-B5
ＪＡＮ（日本名）：　テリパラチド（遺伝子組換え）
ＪＡＮ（英　名）：　Teriparatide (Genetical Recombination)

登録番号：　　19-4-B6
ＪＡＮ（日本名）：　フェソテロジンフマル酸塩
ＪＡＮ（英　名）：　Fesoterodine Fumarate

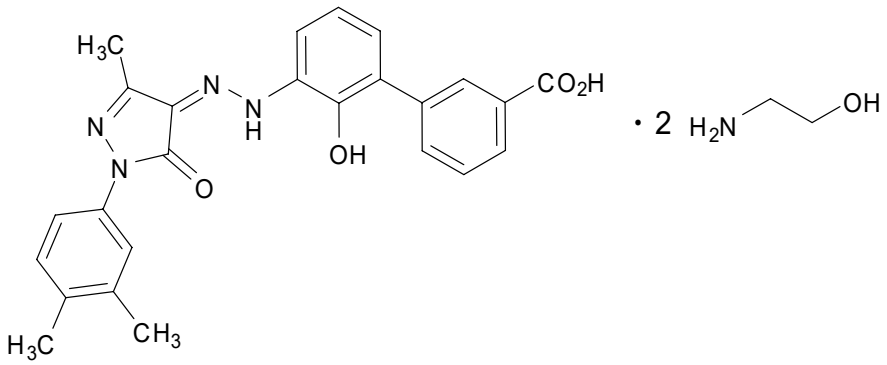


登録番号：　　19-4-B7
ＪＡＮ（日本名）：　　レナリドミド水和物
ＪＡＮ（英　名）：　　Lenalidomide Hydrate

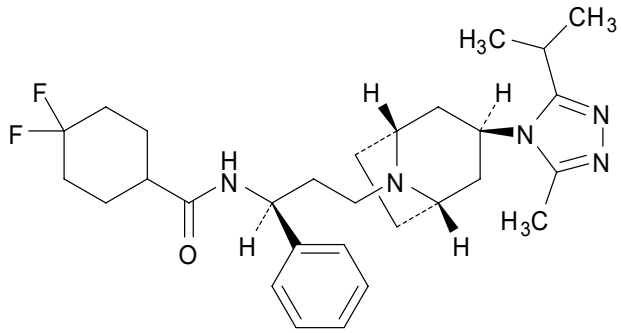


及び鏡像異性体

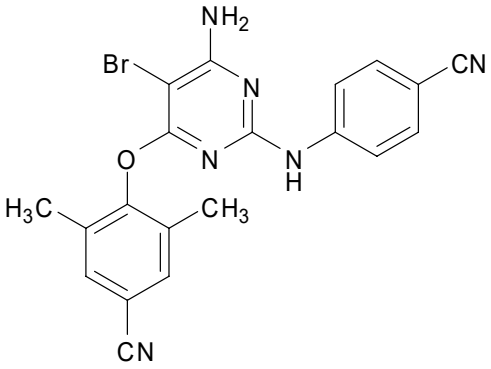
登録番号：　　19-5-B1
ＪＡＮ（日本名）：　　エルトロンボパグ　オラミン
ＪＡＮ（英　名）：　　Eltrombopag Olamine



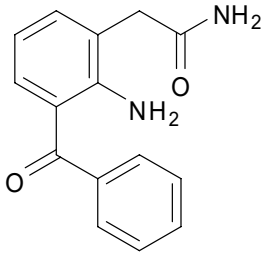
登録番号：　　19-5-B2
ＪＡＮ（日本名）：　　マラビロク
ＪＡＮ（英　名）：　　Maraviroc



登録番号：　　19-5-B3
ＪＡＮ（日本名）：　エトラビリン
ＪＡＮ（英　名）：　Etravirine



登録番号：　　19-5-B5
ＪＡＮ（日本名）：　ネパフェナク
ＪＡＮ（英　名）：　Nepafenac

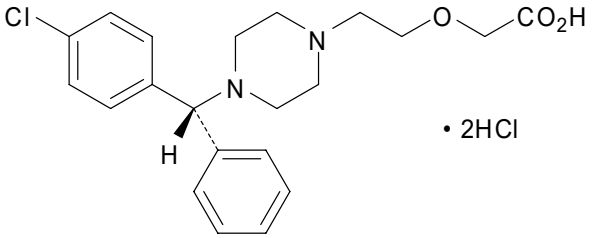


登録番号：　　20-1-B1
ＪＡＮ（日本名）：　ベペルミノゲン　ペルプラスミド
ＪＡＮ（英　名）：　Beperminogene Perplasmid

登録番号：　　20-1-B2

ＪＡＮ（日本名）：　　レボセチリジン塩酸塩

ＪＡＮ（英　名）：　　Levocetirizine Hydrochloride



International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 53

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.
Lists of Proposed (1–91) and Recommended (1–52) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 11, 2004* (available in CD-ROM only).

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 53

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.
On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–91) et recommandées (1–52) dans la *Liste récapitulative No. 11, 2004* (disponible sur CD-ROM seulement).

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 53

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.
Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–91) y Recomendadas (1–52) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 11, 2004* (disponible sólo en CD-ROM).

Latin, English, French, Spanish: *Recommended INN*	*Chemical name or description; Molecular formula; Graphic formula*
DCI Recommandée	*Nom chimique ou description; Formule brute; Formule développée*
DCI Recomendada	*Nombre químico o descripción; Fórmula empírica; Fórmula desarrollada*

abataceptum

abatacept

1-25-oncostatin M (human precursor) fusion protein with CTLA-4 (antigen) (human) fusion protein with immunoglobulin G1 (human heavy chain fragment), bimolecular (146→146')-disulfide

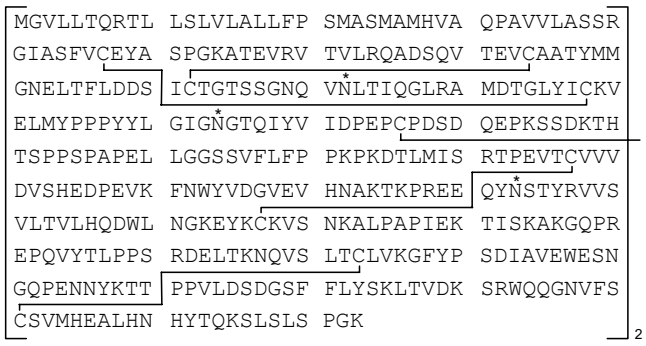
abatacept

(146→146')-disulfure bimoléculaire de [Gln^{151},Ser^{156},Ser^{162},Ser^{165},Ser^{174}] (protéine de fusion entre le précurseur de l'oncostatine M humaine-(1-25)-peptide (séquence signal), la protéine 4 cytotoxique du lymphocyte-T humaine-[2-126]-peptide (partie extracellulaire de l'antigène CD152) et le peptide de 233 résidus fragment *C*-terminal de la chaîne lourde de l'immunoglobuline G1 humaine)

abatacept

1-25-oncostatina M (precursor humano) proteína da fusión con CTLA-4 (antígeno) (humano) proteína da fusión con inmunoglobulina G1 (fragmento humano de la pesada cadena), bimolecular (146→146')-disulfido

$C_{3750}H_{5872}N_{982}O_{1154}S_{38}$



* glycosylation site
* sites de glycosylation
* posiciones de glicosilación

1. 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

原体アバタセプト（遺伝子組換え）及び既承認製剤オレンシア点滴静注用 250 mg（2010 年 7 月承認）は劇薬に指定されている。オレンシア点滴静注用 250 mg に係る現行の毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ及び追加・変更点を下表に示す。

【現行】

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td colspan="5">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。</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td colspan="5">アミノ酸配列　：別紙 1 参照
糖鎖構造　　：別紙 2 参照</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td colspan="5">関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限る）</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td colspan="5">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。
<table>
<tr><th>患者の体重</th><th>投与量</th><th>バイアル数</th></tr>
<tr><td>60 kg 未満</td><td>500 mg</td><td>2 バイアル</td></tr>
<tr><td>60 kg 以上 100 kg 以下</td><td>750 mg</td><td>3 バイアル</td></tr>
<tr><td>100 kg を超える</td><td>1 g</td><td>4 バイアル</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td colspan="5">生物由来製品、原体及び製剤ともに劇薬</td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td colspan="5">オレンシア点滴静注用
1 バイアル中アバタセプト（遺伝子組換え）250 mg 含有</td></tr>
<tr><td rowspan="4">毒　性</td><td colspan="5">単回投与毒性</td></tr>
<tr><td>動物種</td><td>投与経路</td><td>投与量
(mg/kg)</td><td>概略の致死量
（mg/kg）</td><td>主な所見</td></tr>
<tr><td>サル</td><td>静脈内</td><td>10, 33, 100</td><td>> 100</td><td>全投与量：投薬に関連した変化なし</td></tr>
<tr><td colspan="5">反復投与毒性</td></tr>
<tr><td></td><td>動物種</td><td>投与期間
/投与経路</td><td>投与量
(mg/kg)</td><td>無毒性量
(mg/kg)</td><td>主な所見</td></tr>
<tr><td></td><td>マウス</td><td>6 ヵ月間
/皮下</td><td>20, 65, 200</td><td>200</td><td>≥ 65 mg/kg：
血清 IgG 量の一過性の減少、雄で脾臓 B 細胞比率の低下・B 細胞及び T 細胞の幼若化反応の抑制、脾臓重量の可逆的な増加、胸腺重量の可逆的な減少、腎臓における慢性多巣性炎・リンパ球浸潤及び尿細管上皮細胞変性を伴う可逆的な巨大核の発現頻度及び程度の上昇</td></tr>
<tr><td></td><td>ラット</td><td>2 週間
/皮下,
静脈内</td><td>皮下：80,
200
静脈内：200</td><td>200</td><td>≥ 80 mg/kg（皮下）：
血清ナトリウム濃度の上昇、血清アスパラギン酸アミノトラスフェラーゼ・アルブミンの減少
200 mg/kg（皮下）：
ヘマトクリットの低下、フィブリノーゲンの増加、血清クレアチンキナーゼの減少、血清コレステロール・塩素濃度の上昇、14 日目に血清 IgG・IgA 量の減少</td></tr>
</table>

					200 mg/kg（静脈内）： 血清コレステロール･塩素･ナトリウム濃度の上昇､血清アスパラギン酸アミノトラスフェラーゼ･クレアチンキナーゼの減少､14 日目に血清 IgG･IgA 量の減少
	ラット	3 ヵ月間 /静脈内	65, 200	< 65	全投与量： 1) 以下の免疫学的パラメータ及び臨床病理学的パラメータの変化が認められた。 ・14 及び 21 週目に血清 IgG 量の減少（対照群と比較して 0.07～0.30 倍）による血清グロブリン量の減少 ・4, 8, 13 及び 21 週目に、主にヘルパーT 細胞（CD4 陽性 CD8 陰性）数の増加（対照群と比較して 1.32～2.01 倍）による、総リンパ球数の増加と関連した T 細胞総数の増加 ・4, 8, 13 及び 21 週目に、制御性 T 細胞（CD4 陽性 CD25 陽性 Foxp3 陽性）数の減少（対照群と比較して 0.23～0.60 倍） 2) 以下の病理組織学的所見が認められた。 ・脾臓及び腸管膜/下顎リンパ節で、T 細胞領域の拡大及び胚中心の減少（数及び大きさ）を特徴とする B 細胞領域の縮小 ・14 週目（雄で 20%）及び 21 週目（雄で 45%、雌で 5%）に膵島のリンパ球性炎 ・14 週目（雌で 5%）及び 21 週目（雌雄ともに 10%）に甲状腺のリンパ球性炎
	サル	1 ヵ月間 /静脈内	10, 22.4, 50	50	全投与量： 血清 IgG 量の用量依存的で可逆的な減少 ≥ 22.4 mg/kg： 投与量 22.4 mg/kg の 1/3 例及び投与量 50 mg/kg の 2/3 例の雄で摂餌量の減少
	サル	1 年間 /静脈内	10, 22, 50	50	全投与量： 脾臓及び下顎リンパ節で胚中心の数及び直径の可逆的な減少 50 mg/kg： 8 週目に偶発的な外傷による大腿脛骨脱臼が疑われた雄 1 例を屠殺、32 週目に雄で血清 IgG 量の一過性の減少
副作用	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。 副作用： 上気道感染 76 例（34.1%） 上気道の炎症 24 例（10.8%） 口内炎 20 例（9.0%）） 発疹 15 例（6.7%） 高血圧 13 例（5.8%）等 臨床検査値異常： リンパ球数減少 28 例（12.6%） 血圧上昇 26 例（11.7%） 白血球数増加 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				

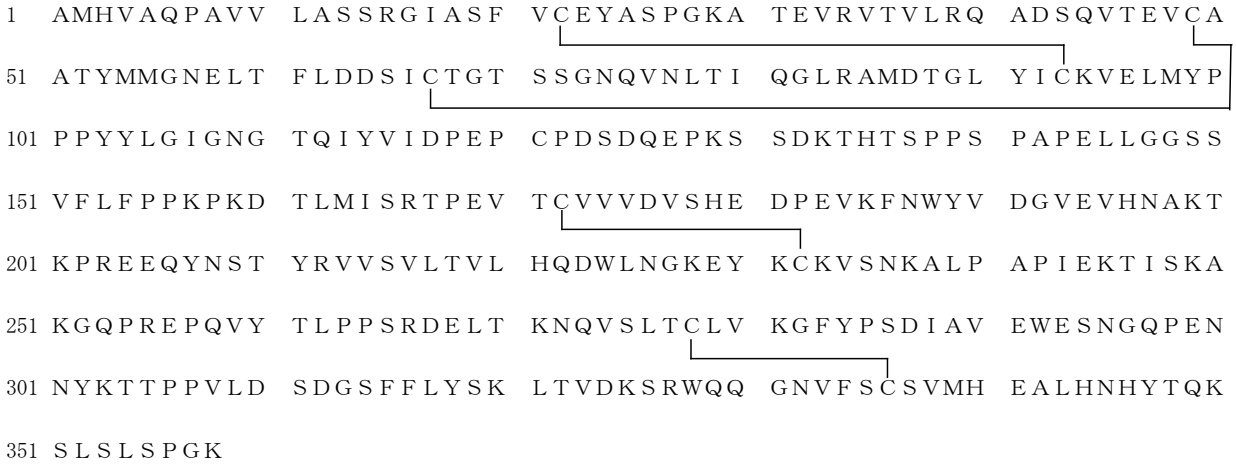
	海外の二重盲検比較試験において、安全性評価対象 1,955 例中 1,020 例（52.2%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。 副作用： 頭痛 195 例（10.0%） 悪心 118 例（6.0%） 上気道感染 93 例（4.8%） 浮動性めまい 90 例（4.6%） 下痢 72 例（3.7%） 疲労 69 例（3.5%） 鼻咽頭炎 63 例（3.2%）等
会社	ブリストル・マイヤーズ株式会社

【追加・変更】

化学名・別名	
構造式	
効能・効果	既存治療で効果不十分な下記疾患 関節リウマチ 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎
用法・用量	関節リウマチ 変更なし 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎 通常、アバタセプト（遺伝子組換え）として 1 回 10 mg/kg（体重）を点滴静注する。初回投与後、2 週、4 週に投与し、以後 4 週間の間隔で投与を行うこと。 ただし、体重 75 kg 以上 100 kg 以下の場合は 1 回 750 mg、体重 100 kg を超える場合は 1 回 1 g を点滴静注すること。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	
毒性	
副作用	関節リウマチ
	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。 副作用： 上気道感染 76 例（34.1%） 上気道の炎症 24 例（10.8%） 口内炎 20 例（9.0%）） 発疹 15 例（6.7%） 高血圧 13 例（5.8%）等 臨床検査値異常： リンパ球数減少 28 例（12.6%） 血圧上昇 26 例（11.7%） 白血球数増加 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
	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 3,985 例中 614 例（15.4%）に副作用が認められた。 副作用： 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

	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。 副作用： 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
	若年性特発性関節炎
	国内第 III 相試験において、安全性評価対象 20 例中 6 例（30.0%）に副作用が認められた。 副作用： 胃腸炎 1 例（5.0%） 鼻咽頭炎 1 例（5.0%） 口腔カンジダ症 1 例（5.0%） 口腔ヘルペス 1 例（5.0%） 便秘 1 例（5.0%） 悪心 1 例（5.0%） 口内炎 1 例（5.0%） 低体温 1 例（5.0%）
	海外第 III 相試験の非盲検導入期（投与開始後 16 週まで）において、安全性評価対象 190 例中 52 例（27.4%）に副作用が認められた。 副作用： 頭痛 10 例（5.3%） 浮動性めまい 5 例（2.6%） 悪心 4 例（2.1%） 副鼻腔炎 4 例（2.1%）等
会社	ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社 （共同開発会社：小野薬品工業株式会社）

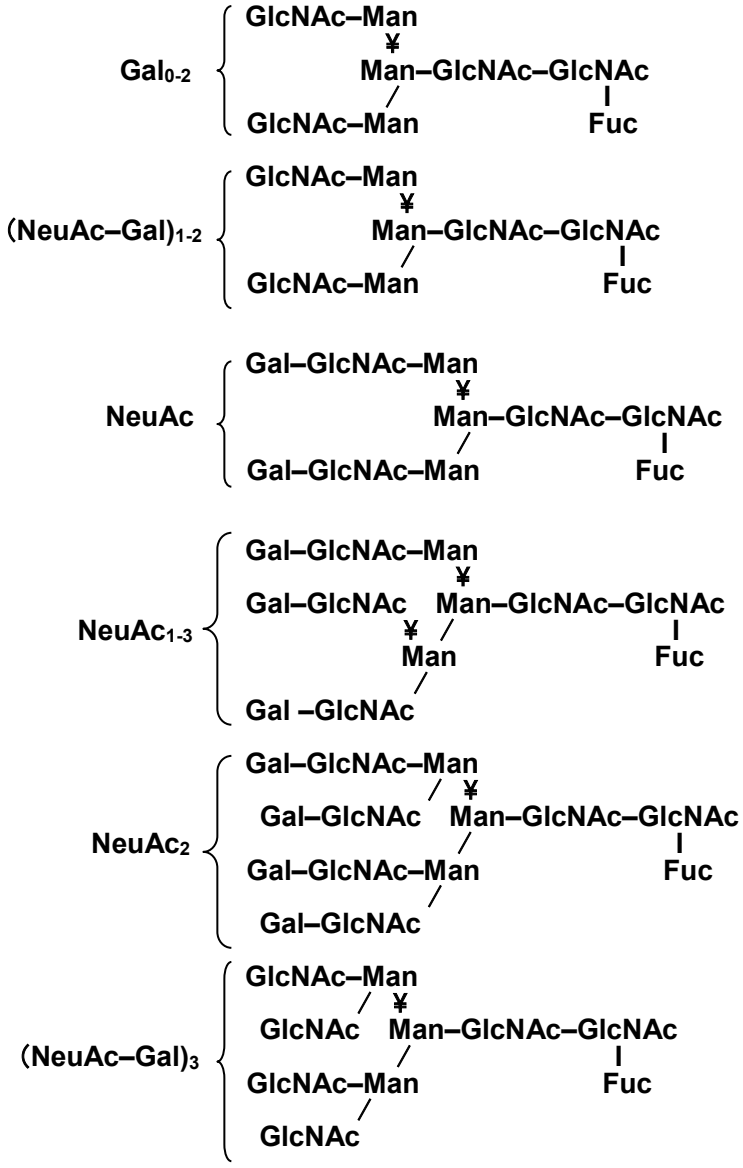
別紙 1 ： アミノ酸配列



A1－D125，CTLA4 の細胞外ドメイン
Q126－K358，ヒト IgG1 の改変 Fc ドメイン
S131，S137，S140，S149，改変アミノ酸残基
C121，サブユニット間ジスルフィド結合
N77，N109，N208，*N*－結合型糖鎖
S130，S140，*O*－結合型糖鎖
A1，部分的プロセッシング
K358，部分的プロセッシング

別紙 2 ：糖鎖構造

（1）*N*-結合型糖鎖



略号

アミノ単糖

N-アセチルグルコサミン：**GlcNAc**

中性単糖

マンノース：**Man**

フコース：**Fuc**

ガラクトース：**Gal**

シアル酸

N-アセチルノイラミン酸：**NeuAc**

（2）*O*-結合型糖鎖

NeuAc–Hex–HexNAc

略号

ヘキソース：**Hex**
N-アセチルヘキソサミン：**HexNAc**

第3部　品質に関する文書

3.2.S　原薬
（該当なし）

3.2.P　製剤
（該当なし）

3.2.A　その他
（該当なし）

3.2.R　各極の要求資料
（該当なし）

3.3　参考文献
（該当なし）

第4部　非臨床試験報告書

4.2.1　薬理試験
4.2.1.1　効力を裏付ける試験
（該当なし）

4.2.1.2　副次的薬理試験
（該当なし）

4.2.1.3　安全性薬理試験
（該当なし）

4.2.1.4　薬力学的薬物相互作用試験
（該当なし）

4.2.2　薬物動態試験
4.2.2.1　分析法及びバリデーション報告書
（該当なし）

4.2.2.2　吸収
（該当なし）

4.2.2.3　分布
（該当なし）

4.2.2.4　代謝
（該当なし）

4.2.2.5　排泄
（該当なし）

4.2.2.6　薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）
（該当なし）

4.2.2.7 その他の薬物動態試験
（該当なし）

4.2.3 毒性試験
4.2.3.1 単回投与毒性試験
（該当なし）

4.2.3.2 反復投与毒性試験
（該当なし）

4.2.3.3 遺伝毒性試験
4.2.3.3.1 *In Vitro* 試験
（該当なし）

4.2.3.3.2 *In Vivo* 試験
（該当なし）

4.2.3.4 がん原性試験
4.2.3.4.1 長期がん原性試験
（該当なし）

4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験
（該当なし）

4.2.3.4.3 その他の試験
（該当なし）

4.2.3.5 生殖発生毒性試験
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験
（該当なし）

4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験
（該当なし）

4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験
（該当なし）

4.2.3.5.4 新生児を用いた試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所国内/海外	掲載誌	評価/参考	申請電子データ有無
4.2.3.5.4-1	Three-Month Intermittent-Dose (Q2W) Subcutaneous Investigative Immunotoxicity Study in Juvenile Rats	R. Li	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	評価	無

4.2.3.6 局所刺激性試験
（該当なし）

4.2.3.7 その他の毒性試験
4.2.3.7.1 抗原性試験
（該当なし）

4.2.3.7.2 免疫毒性試験
（該当なし）

4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験
（該当なし）

4.2.3.7.4 依存性試験
（該当なし）

4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験
（該当なし）

4.2.3.7.6 不純物の毒性試験
（該当なし）

4.2.3.7.7 その他の試験
（該当なし）

4.3 参考文献
（該当なし）

第5部　臨床試験報告書

5.2　臨床試験一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所国内/海外	掲載誌	評価/参考	申請電子データ有無
5.2	臨床試験一覧表	-	-	-	-	-	-

5.3　試験報告書及び関連情報
5.3.1　生物薬剤学試験報告書
5.3.1.1　バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書
（該当なし）

5.3.1.2　比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書
（該当なし）

5.3.1.3　*In Vitro -In Vivo* の関連を検討した試験報告書
（該当なし）

5.3.1.4　生物学的及び理化学的分析法検討報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所国内/海外	掲載誌	評価/参考	申請電子データ有無
5.3.1.4-1	Partial Validation of an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) for Detecting Abatacept-Specific Antibodies in Human Serum from Rheumatoid Arthritis Subjects; [redacted] Job Number: 166770, BMS Validation V0078	-	20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	無
5.3.1.4-2	Partial Validation of an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) for Detecting Abatacept-Specific Antibodies in Human Serum from Juvenile Rheumatoid Arthritis Subjects; [redacted] Job Number: 169123.	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	無

5.3.1.4-3	Partial Validation of an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) for Detecting CTLA4-T-Specific Antibodies in Human Serum from Juvenile Rheumatoid Arthritis Subjects; [redacted] Job Numbers: 169123 and 169217	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	無
5.3.1.4-4	Partial Validation of an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) for Detecting CTLA4-T-Specific Antibodies in Human Serum from Rheumatoid Arthritis Subjects; [redacted] Job Number: 166772	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	無
5.3.1.4-5	Validation of an ELISA Assay for the Quantification of Abatacept (BMS-188667) in Human Serum; Report [redacted] 08-355 Addendum 1, 20[redacted].	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	無
	Validation of an ELISA Assay for the Quantification of Abatacept (BMS-188667) in Human Serum; Report [redacted] 08-355 Addendum 2, 20[redacted].	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	無
	Validation of an ELISA Assay for the Quantification of Abatacept (BMS-188667) in Human Serum; Report [redacted] 08-355 Addendum 3, 20[redacted].	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	無
5.3.1.4-6	Immunoassay Validation Report for the Detection of Anti-Abatacept Antibodies in Human Serum by an Electrochemiluminescent Assay (ECLA). 20[redacted]	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	無
5.3.1.4-7	Validation of Electrochemiluminescence (ECL) Assay for the Detection of Anti-Abatacept Antibodies in Human Serum. 20[redacted]	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	無

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書

（該当なし）

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書
（該当なし）

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書
（該当なし）

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
（該当なし）

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
（該当なし）

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書
（該当なし）

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書
（該当なし）

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/参考	申請電子データ有無
5.3.3.5-1	Population Pharmacokinetic Clinical Study Report for Study IM101033: A Phase 3 Multi-center, Multi-national, Randomized, Withdrawal Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Abatacept in Children and Adolescents with Active Polyarticular Juvenile Rheumatoid Arthritis, 20[redacted]	-	-	-	社内報	-	無
5.3.3.5-2	Exposure-Efficacy Response of Intravenously Administered Abatacept and Dose Selection for Subcutaneously Administered Abatacept in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis, 20[redacted]	-	-	-	社内報	-	無

5.3.3.5-3	Population Pharmacokinetic Analysis for IV Abatacept (BMS-188667) in Japanese Children and Adolescents with Juvenile Idiopathic Arthritis, 20[redacted]	-	-	-	社内報	-	無

5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書

5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

（該当なし）

5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

（該当なし）

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所 国内/海外	掲載誌	評価/参考	申請電子データ有無
5.3.5.1-1	IM101033A: Clinical Study Report for Study IM101033 (Up to Period B) A Phase 3 Multi-center, Multi-national, Randomized, Withdrawal Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Abatacept in Children and Adolescents with Active Polyarticular Juvenile Rheumatoid Arthritis	-	2004年2月～2011年11月	海外	社内報	評価	無
	IM101033B: Addendum 01 to Clinical Study Report for Study IM101033 (Up to Period B) A Phase 3 Multi-center, Multi-national, Randomized, Withdrawal Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Abatacept in Children with Active Polyarticular Juvenile Rheumatoid Arthritis	-	-	-	社内報	-	無

IM101033C: Clinical Study Report for Study IM101033 (Open-label Extension Phase [Period C]) A Phase 3 Multi-center, Multi-national, Randomized, Withdrawal Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Abatacept in Children and Adolescents with Active Polyarticular Juvenile Rheumatoid Arthritis (Open-label Period up to [redacted])	-	-	-	社内報	-	無
IM101033D: Clinical Study Report for Study IM101033 (Open-label Extension Phase [Period C]) A Phase 3 Multi-center, Multi-national, Randomized, Withdrawal Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Abatacept in Children and Adolescents with Active Polyarticular Juvenile Rheumatoid Arthritis (Open-label Period up to [redacted])	-	-	-	社内報	-	無
IM101033E: Clinical Study Report for Study IM101033 (Open-label Extension Phase [Period C]) Addendum 3 (Final Report) A Phase 3 Multi-center, Multi-national, Randomized, Withdrawal Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Abatacept in Children and Adolescents with Active Polyarticular Juvenile Rheumatoid Arthritis	-	-	-	社内報	-	無
IM101033F: Immunogenicity Report for Study IM101033. A Phase 3 Multi-center, Multi-national, Randomized, Withdrawal Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Abatacept in Children and Adolescents with Active Polyarticular Juvenile Rheumatoid Arthritis, [redacted]	-	-	-	社内報	-	無

	IM101033G: Immunogenicity Report for Study IM101033. A Phase 3 Multi-center, Multi-national, Randomized, Withdrawal Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Abatacept in Children and Adolescents with Active Polyarticular Juvenile Rheumatoid Arthritis, 20[redacted].	-	-	-	社内報	-	無
	Determination of BMS-188667 in human serum. Bristol-Myers Squibb Company; 20[redacted]	-	-	海外	社内報	参考	無
	Determination of BMS-188667 in Human Serum. [redacted], Inc. Bristol-Myers Squibb Company; 20[redacted]	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	無
	Determination of BMS-188667 in Human Serum from Immunogenicity Samples from Study Period C. [redacted], Inc. Bristol-Myers Squibb Company; 20[redacted]	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	無
	Note to file: Addendum 01 to Clinical Study Report for Study IM101033 (Up to Period B) A Phase 3 Multi-center, Multi-national, Randomized, Withdrawal Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Abatacept in Children with Active Polyarticular Juvenile Rheumatoid Arthritis. [redacted]-[redacted]-20[redacted]. Document Control No. 930016107.	-	-	-	社内報	-	無

5.3.5.2 非対照試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所国内/海外	掲載誌	評価/参考	申請電子データ有無
5.3.5.2-1	Final Clinical Study Report for Study IM101365 A Phase III, Multicenter, Open-Label Study to Assess Efficacy, Safety, Pharmacokinetics and Immunogenicity of Abatacept Administered Intravenously in Japanese Children and Adolescents with Active Juvenile Idiopathic Arthritis Who Have a History of an Inadequate Response or Intolerance to Methotrexate or Biologics	-	2013年9月～進行中	国内	社内報	評価	無
	Immunoassay Sample Analysis Report for the Detection of Anti-Abatacept Antibodies in Human Serum by an Electrochemiluminescent Assay (ECLA) in Support of IM101-365 (180058)	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	無
	Quantitation of Abatacept (BMS-188667) and Detection of Neutralizing Antibodies to Abatacept in Human Serum in Support of Bristol-Myers Squibb Protocol Number IM101365.	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内報	参考	無

5.3.5.2-2	IM101301A: Clinical Study Report for Study IM101301 A Phase 3 Multi-Center, Open-Label Study to Evaluate Pharmacokinetics, Efficacy and Safety of Abatacept Administered Subcutaneously (SC) in Children and Adolescents with Active Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis (pJIA) and Inadequate Response (IR) to Biologic or Non-Biologic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs (DMARDS)	-	2013年8月～進行中	海外	社内報	参考	無
	IM101301B: Addendum to Clinical Study Report for Study IM101301 A Phase 3 Multi-Center, Open-Label Study to Evaluate Pharmacokinetics, Efficacy and Safety of Abatacept Administered Subcutaneously (SC) in Children and Adolescents with Active Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis (pJIA) and Inadequate Response (IR) to Biologic or Non-Biologic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs (DMARDS)	-	-	-	社内報	-	無

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

（該当なし）

5.3.5.4 その他の試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所国内/海外	掲載誌	評価/参考	申請電子データ有無
5.3.5.4-1	治験総括報告書（IM101-129）：第I相試験（IM101-034）及び第II相試験（IM101-071）に参加した被験者、並びにDMARDs効果不十分な関節リウマチ患者を対象としたabatacept（BMS-188667）の安全性を検討する多施設共同、オープンラベル、長期（継続）投与試験（第III相臨床試験）	-	2006年12月～2010年12月	国内	社内報	参考	-

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所国内/海外	掲載誌	評価/参考	申請電子データ有無
5.3.6-1	Abatacept Lyophilized Powder for Intravenous Infusion & Solution for Subcutaneous Injection Periodic Benefit Risk Evaluation Report #10; 23 December 2011 through 22 December 2012	-	2011年12月～2012年12月	海外	社内報	-	-
5.3.6-2	Abatacept Lyophilized Powder for Intravenous Infusion & Solution for Subcutaneous Injection Periodic Benefit Risk Evaluation Report #11; 23 December 2012 through 22 December 2013	-	2012年12月～2013年12月	海外	社内報	-	-
5.3.6-3	Abatacept Lyophilized Powder for Intravenous Infusion & Solution for Subcutaneous Injection Periodic Benefit Risk Evaluation Report #12; 23 December 2013 through 22 December 2014	-	2013年12月～2014年12月	海外	社内報	-	-
5.3.6-4	Abatacept Lyophilized Powder for Intravenous Infusion & Solution for Subcutaneous Injection Periodic Benefit Risk Evaluation Report #13; 23 December 2014 through 22 December 2015	-	2014年12月～2015年12月	海外	社内報	-	-
5.3.6-5	Abatacept Lyophilized Powder for Intravenous Infusion & Solution for Subcutaneous Injection 3-year Periodic Benefit Risk Evaluation Report #14; 23 December 2013 through 22 December 2016	-	2013年12月～2016年12月	海外	社内報	-	-

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

5.3.7.1 主要な臨床試験の症例一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所国内/海外	掲載誌	評価/参考	申請電子データ有無
5.3.7.1	主要な臨床試験の症例一覧表	-	-	-	-	-	-

5.3.7.2 有害事象発現症例一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所国内/海外	掲載誌	評価/参考	申請電子データ有無
5.3.7.2	有害事象発現症例一覧表	-	-	-	-	-	-

5.3.7.3 重篤な有害事象発現症例一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所国内/海外	掲載誌	評価/参考	申請電子データ有無
5.3.7.3	重篤な有害事象発現症例一覧表	-	-	-	-	-	-

5.3.7.4 臨床検査値異常変動発現症例一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所国内/海外	掲載誌	評価/参考	申請電子データ有無
5.3.7.4	臨床検査値異常変動発現症例一覧表	-	-	-	-	-	-

5.3.7.5 臨床検査値の変動図

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所国内/海外	掲載誌	評価/参考	申請電子データ有無
5.3.7.5	臨床検査値の変動図	-	-	-	-	-	-

5.4 参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所国内/海外	掲載誌	評価/参考	申請電子データ有無
-	2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features	Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, et al.	-	-	Arthritis Care Res (Hoboken). 2011; 63: 465–82	-	-
-	2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications	Ringold S, Weiss PF, Beukelman T, et al.	-	-	Arthritis & Rheumatism. 2013; 65: 2499-512	-	-
-	Blood and synovial fluid cytokine signatures in patients with juvenile idiopathic arthritis: a cross‐sectional study	de Jager W, Hoppenreijs EP, Wulffraat NM, et al.	-	-	Ann Rheum Dis. 2007; 66: 589-98	-	-
-	BMS-188667: FDA Written Request Interim Study Report: An observational registry of abatacept in patients with juvenile idiopathic arthritis (Study IM101240).	-	-	-	社内報	-	-
-	BMS-188667: Non-interventional Study Report: An observational registry of abatacept in patients with juvenile idiopathic arthritis (Study IM101643)	-	-	-	社内報	-	-
-	Efficacy, pharmacokinetics, and safety of adalimumab in pediatric patients with juvenile idiopathic arthritis in Japan	Imagawa T, Takei S, Umebayashi H, et al.	-	-	Clin Rheumatol. 2012; 31: 1713–1721	-	-

-	European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of juvenile idiopathic arthritis (EMA/CHMP/239770/2014 Rev. 2)	-	-	-	-	-	-
-	International League of Associations for Rheumatology Classification of Juvenile Idiopathic Arthritis: Second Revision, Edmonton, 2001	Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al.	-	-	J Rheumatol. 2004; 31: 390-2	-	-
-	Pathogenesis of systemic juvenile idiopathic arthritis: some answers, more questions	Mellins ED, Macaubas C, Grom AA	-	-	Nat Rev Rheumatol. 2011; 7: 416-26	-	-
-	Pharmacokinetics, efficacy, and safety of short-term (12 weeks) etanercept for methotrexate-refractory polyarticular juvenile idiopathic arthritis in Japan	Mori M, Takei S, Imagawa T, et al.	-	-	Mod Rheumatol. 2005; 15: 397–404	-	-
-	Safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6-receptor monoclonal antibody, in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis	Imagawa T, Yokota S, Mori M, et al.	-	-	Mod Rheumatol. 2012; 22: 109–115	-	-
-	The pathogenesis of oligoarticular/polyarticular vs systemic juvenile idiopathic arthritis	Lin YT, Wang CT, Gershwin ME, et al.	-	-	Autoimmun Rev. 2011; 10: 482-9	-	-
-	U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Guidance for industry: Clinical development programs for drugs, devices, and biological products for the treatment of rheumatoid arthritis (RA)	Rockville, MD	-	-	-	-	-
-	若年性特発性関節炎 初期診療の手引き2015	一般社団法人 小児リウマチ調査検討小委員会（編）	-	-	-	-	-
-	若年性特発性関節炎に対する生物学的製剤治療の手引き（2008）I. トシリズマブ	横田俊平、今川智之、武井修治、他	-	-	日本小児学会雑誌.2008; 112: 911-23	-	-

-	若年性特発性関節炎に対する生物学的製剤治療の手引き2009 II. エタネルセプト	横田俊平、森雅亮、今川智之、他	-	-	日本小児学会雑誌.2009; 113: 1344-52	-	-
-	若年性特発性関節炎に対する生物学的製剤治療の手引き2011 III. アダリムマブ	横田俊平、今川智之、村田卓士、他	-	-	日本小児学会雑誌.2011; 115: 1836-45	-	-
-	小慢データを利用した若年性特発性関節炎JIAの二次調査	武井修治	-	-	厚生労働科学研究費助成金（子供家庭総合研究事業）分担研究報告, 2008; 102-13	-	-