衛署菌疫輸字第 000897 號
本藥限由醫師使用

恩瑞舒
凍晶注射劑 250 毫克
ORENCIA Lyophilized Powder for IV
Infusion 250mg

藥 商：台灣必治妥施貴寶股份有限公司
地 址：台北市健康路 156 號 5 樓

衛署菌疫輸字第 000897 號
本藥限由醫師使用

恩瑞舒

凍晶注射劑 250 毫克
ORENCIA Lyophilized Powder for IV Infusion 250mg

藥 商：台灣必治妥施貴寶股份有限公司
地 址：台北市健康路 156 號 5 樓

本藥限由醫師使用　　衛署菌疫輸字第 000897 號

恩瑞舒
凍晶注射劑 250 毫克
ORENCIA Lyophilized Powder for IV Infusion 250mg

1 適應症

1.1 類風濕性關節炎

ORENCIA 與 methotrexate 併用，用於治療罹患有中度至重度活動性類風濕性關節炎且對其他疾病修飾抗風濕病藥物 [包括 methotrexate (MTX) 或一種腫瘤壞死因子 (TNF) 抑制劑] 反應不良或耐受性不佳的成人患者。

1.2 幼年型慢性關節炎

ORENCIA 與 methotrexate 併用，用於治療罹患有中度至重度幼年型慢性關節炎且對其他疾病修飾抗風濕病藥物 [包括一種腫瘤壞死因子 (TNF) 抑制劑] 反應不良或耐受性不佳的 6 歲或 6 歲以上兒童患者。
**ORENCIA 未於 6 歲以下的兒童進行任何研究。

1.3 重要用藥限制

ORENCIA 不可與其他治療類風濕性關節炎 (RA) 的生物製劑同時使用。

2 用法用量

本藥品必須由對類風濕性關節炎具有診斷與治療經驗的專科醫師進行起始治療與監督。
若對於 abatacept 的治療六個月內仍未出現療效，後續的治療應重新考慮。

成人

於表 1 之建議劑量以持續 30 分鐘靜脈輸注方式治療。開始給藥後，ORENCIA 應在第一次輸注後的第 2 及 4 週後給藥，此後每 4 週給藥一次。

表 1：ORENCIA 劑量 [a]

患者體重	劑量	所需瓶數 [b]
<60 kg	500 mg	2
60 至 100 kg	750 mg	3
>100 kg	1000 mg	4

[a] 大約 10mg/kg

[b] 每瓶內有 250 mg 的 abatacept。

當與其他 DMARDs、corticosteroids、salicylates、nonsteroidal anti-inflammatory drugs(NSAID) 或止痛劑併用時，不需調整劑量。

老年人

不需調整劑量。

小兒患者

幼年型慢性關節炎：對於 6 至 17 歲且體重未達 75 kg 的幼年型慢性關節炎患者，ORENCIA 的建議劑量為 10 mg/kg，並於每次投藥根據患者體重計算劑量。兒童患者的體重達到 75 kg 或以上時，則按照成人劑量處方給藥，但最大劑量不能超過 1000 mg。投予時須採靜脈輸注方式持續 30 分鐘。開始給藥後，ORENCIA 應在第一次輸注後的第 2 及 4 週後給藥，此後每 4 週給藥一次。
ORENCIA 尚未於六歲以下孩童進行安全性與有效性的研究，因此，ORENCIA 不建議使用於六歲以下孩童。

腎、肝功能不全患者

ORENCIA 尚未對於這些患者族群進行研究，因此無建議使用劑量。

使用方法

每一小瓶的 ORENCIA 250mg 必須以 10 毫升的注射用水配製，並使用盒內所附不含矽膠的注射筒。在靜脈輸注前，配製溶液必須進一步以 9mg/ml (0.9%)Sodium Chloride 注射用溶液稀釋到 100 ml (請見"準備事項與投藥指示")。

2.1 準備事項與投藥指示

使用無菌技術。

ORENCIA 是凍晶粉末，裝在無防腐劑的單次使用小瓶內。每支 ORENCIA 小瓶提供 250 mg 的 abatacept。每支小瓶的 ORENCIA 粉末**只能使用每支小瓶所附不含矽膠的拋棄式注射筒**和**18 ~ 21 號注射針**，以 10 毫升 (mL) 無菌注射用水 (UPS 級) 配製成注射溶液。配製後，瓶內的 abatacept 濃度為 25 mg/mL。如果不小心用含矽膠的注射筒配製 ORENCIA 粉末，溶液會出現一些半透明粒子。任何以含矽膠的注射筒準備的溶液都要丟棄。
配製時，為了使 ORENCIA 溶液形成的泡沫減至最少，應該輕輕旋轉小瓶直到內容物完全溶解。避免長時間或劇烈的攪動。不可振搖。凍晶粉末一旦完全溶解，小瓶應該用注射針排氣使泡沫消散。配好的溶液應該是無色至淡黃色的澄清溶液。若有不透明粒子、變色或其他異物，請勿使用。

1) 配製 ORENCIA 粉末時，剝除小瓶的掀蓋式瓶蓋，用酒精棉擦拭頂端。將注射針插入小瓶橡膠瓶塞的中央，並且沿著玻璃小瓶的內壁注入無菌注射用水 (UPS 級)。如果小瓶沒有真空，請勿使用。輕輕旋轉小瓶，直到內容物完全溶解。
2) 凍晶粉末一旦完全溶解，小瓶應該用注射針排氣使泡沫消散。配製後，一毫升溶液含有 25 mg (250 mg/10 mL)。
3) 配好的 ORENCIA 溶液必須按照下列步驟進一步稀釋到 100 mL。對應患者所需的 ORENCIA 配製溶液量，從 100 mL 輸注藥袋或藥瓶內抽出等量的 0.9% Sodium Chloride Injection (USP 級)。使用同一支小瓶隨附的不含矽膠拋棄式注射筒，將配好的 ORENCIA 溶液慢慢加入輸注藥袋或藥瓶中。輕輕混合，不要搖晃藥袋或藥瓶。依據您加入的藥量，藥袋或藥瓶中的 abatacept 最終濃度會隨之不同，但不會超過 10 mg/mL。小瓶中未使用的部分必須立即丟棄。
4) 給藥前，應用肉眼檢查 ORENCIA 溶液有無粒子或變色。如果看到粒子或變色，就應該丟棄該溶液。
5) 完全稀釋過的 ORENCIA 溶液全部應以 30 分鐘的時間給藥，並且必須使用輸注組合和**無菌、無致熱原、低蛋白質結合過濾器** (孔徑 0.2 µm 至 1.2 µm) 給藥。
6) 完全稀釋過的 ORENCIA 溶液必須在配製 ORENCIA 小瓶後 24 小時以前輸注完畢。完全稀釋過的 ORENCIA 溶液，使用前可於室溫儲存或 2 至 8° C (36 至 46° F) 冷藏。
7) ORENCIA 不可與其他藥品經由同一條靜脈輸注管線同時輸注。ORENCIA 與其他藥品同時給藥的物理或生化相容性尚未經研究評估。

3 劑型與含量

單次使用型 250 mg 小瓶

4 禁忌症

本品禁止使用於以下狀況

- 對本品主成分或賦形劑過敏者禁止使用。
- 嚴重或是無法控制的感染，包括敗血症或伺機性感染，急性病毒性肝炎、肺結核、擴散性結核。

5 警語與注意事項

肺結核與肝炎等事項已列入我國風險管理計劃，相關細節請參考 Orencia 風險管理計劃。
使用 ORENCIA 與 B 型肝炎帶原者 (例如 B 型肝炎表面抗原呈陽性) 的 B 型肝炎 (HBV) 再活化有關聯性。曾有感染慢性 C 型肝炎的病患於接受 ORENCIA 治療時發生 C 型肝炎惡化的報告。因此，開始 ORENCIA 治療前，應進行包括 HBV 及 HCV 在內的病毒篩檢。建議 HBV 帶原者或者患有活動性 HBV 或 HCV 感染症的病患，在開始 ORENCIA 治療前，應與具有肝炎治療專長的醫師，就肝炎進一步的醫療處置進行諮商。未接受有效抗病毒藥物治療之活動性 HBV 或 HCV 感染症病患，不建議用 ORENCIA 治療。對於需用 ORENCIA 治療的 HBV 帶原者或 HCV 慢性病患，應於整個治療期間密切監視其活動性 HBV 與 HCV 的實驗室徵兆，並視需要給予有效的抗病毒藥物治療。

肺結核

1. 用藥前之篩檢與用藥後之追蹤，除了 Tuberculin skin test 外，建議應再納入 QuantiFERON test；另 tuberculin skin test 結果應下修至以 ≥5mm 者為陽性，陽性者應接受胸部 X 光、痰液 acid fast stain 及分枝桿菌培養等測試
2. 所有接受本品治療患者，應每半年執行一次胸部 X 光及 QuantiFERON test；若發現有陽性等情況發生，即應依前述規範執行風險管控。

5.1 與 TNF 拮抗劑同時使用

在成人 RA 患者所進行的對照性臨床試驗中，同時接受 ORENCIA 靜脈注射劑及 TNF 拮抗劑治療的患者發生感染 (63%) 與嚴重感染 (4.4%) 的比率，高於僅接受 TNF 拮抗劑治療的患者 (分別是 43% 和 0.8%) [參閱*不良反應 (6.1)*]。這些試驗不能證明同時投予 ORENCIA 和 TNF 拮抗劑能明顯增加療效，因此不建議同時使用 ORENCIA 與 TNF 拮抗劑進行治療。由 TNF 拮抗劑治療改為使用 ORENCIA 治療時，應監測患者有無感染的徵兆。

5.2 過敏

在 2688 名接受 ORENCIA 靜脈輸注治療的成人 RA 患者之臨床試驗中，發生兩例 (<0.1%) 過敏性反應或類過敏性反應。經治療的患者發生其他可能與藥品過敏有關的反應 (例如血壓過低、蕁麻疹、呼吸困難)ORENCIA 的比率皆低於 0.9%。在 190 名幼年型慢性關節炎患者接受 ORENCIA 治療的臨床試驗中，曾有一例過敏反應 (0.5%)。因此，當使用 Orencia 治療時，應備有適當的醫療支持措施，以便發生過敏反應時能立即治療 [參閱*不良反應 (6.1, 6.3)*]。首次輸注後可能會發生過敏性反應或類過敏性反應，有可能危及生命。在上市後經驗中，曾有一例於首次輸注 ORENCIA 後發生致命性過敏反應的通報。若出現過敏性反應或其他嚴重過敏反應，應立即停止使用 ORENCIA 並施以適當治療，且應永久停用 ORENCIA。

5.3 感染

在接受 ORENCIA 治療的患者中，曾有發生嚴重感染 (包括敗血症和肺炎) 的通報。其中曾有感染致死的案例。許多嚴重感染發生於併用免疫抑制劑治療的患者，除了患者的潛在疾病之外，該治療亦會使患者更容易遭受感染。對於有復發性感染病史、患有可能誘發感染之潛在疾病，或患有慢性、潛伏性或局部感染的患者，醫師在考慮使用 ORENCIA 時應謹慎。在接受 ORENCIA 治療期間發生新感染的患者，應該受到嚴密監測。如果患者發生嚴重的感染，應停止投予 ORENCIA [參閱*不良反應 (6.1)*]。同時接受 TNF 拮抗劑與 ORENCIA 治療的成人 RA 患者發生嚴重感染的機率較高 [參閱*警語與注意事項 (5.1)*]。
開始使用免疫調節劑 (包括 ORENCIA) 治療之前，應以結核菌素皮膚試驗篩檢患者有無潛伏性結核病感染。目前尚未針對結核病篩檢陽性患者進行過 ORENCIA 的研究，也不確知 ORENCIA 用於有潛伏性結核病感染者的安全性。結核病篩檢試驗陽性患者在接受 ORENCIA 治療之前，應先按照標準醫療作業接受治療。
已發現抗風病療法與 B 型肝炎再活化及 C 型肝炎惡化有關聯性。因此，在開始以 ORENCIA 治療前，應依據現行準則進行病毒性肝炎篩檢。

5.4 免疫接種

接受 ORENCIA 治療的患者或可同時接受除了活毒疫苗之外的疫苗接種
活疫苗不可與 ORENCIA 同時投予，也不可以在停用 ORENCIA 後的 3 個月內使用。目前並無由接受活疫苗的人傳染給接受 ORENCIA 治療之患者的相關資料。根據 ORENCIA 的作用機制，ORENCIA 可能會減弱某些免疫接種的有效性。[參閱*藥物交互作用 (7.4)*]。
建議幼年型慢性關節炎患者在開始接受 ORENCIA 治療前，先按照現行之疫苗施打指引，完成所有疫苗接種。

5.5 用於有慢性阻塞性肺病 (COPD) 患者

和使用安慰劑治療者相比較，接受 ORENCIA 的成人 COPD 患者較常發生不良事件，包括 COPD 惡化、咳嗽、乾囉音 (rhonchi)、及呼吸困難。同時患有 COPD 的 RA 患者，使用 ORENCIA 時應謹慎，並應監測是否出現呼吸狀態惡化的現象 [參閱*不良反應 (6.1)*]。。

5.6 免疫抑制

因為 T 細胞會媒介細胞免疫反應，所以抑制 T 細胞活化的藥物 (包括 ORENCIA) 可能會影響宿主對感染與惡性腫瘤的抵抗力。目前尚未充分瞭解使用 ORENCIA 治療對惡性腫瘤之發生與病程的影響 [參閱*不良反應 (6.1)*]。在針對成人 RA 患者所進行的臨床試驗中， ORENCIA 治療組發生感染的比率高於安慰劑組 [參閱*不良反應 (6.1)*]。

6 不良反應

6.1 接受 ORENCIA 靜脈注射劑治療之成人 RA 患者的臨床研究經驗

因為臨床試驗是在各種不同且受控制的條件下進行，所以在一種藥物之臨床試驗中所觀察到的不良反應比率，不可直接和在另一種藥物之臨床試驗的比率直接做比較，也可能無法據以預測在更廣大的患者群體臨床觀察到的比率。
本節所描述之來自於安慰劑對照試驗的數據係反映活動性 RA 患者暴露於 ORENCIA 靜脈輸注的結果 (ORENCIA 組 1955 名患者，安慰劑組 989 名患者)。這些研究的雙盲安慰劑對照為期 6 個月 (ORENCIA 組 258 名患者，安慰劑組 133 名患者) 或 1 年 (ORENCIA 組 1697 名患者，安慰劑組 856 名患者)。其中一部分患者同時接受生物性 DMARD 的治療，例如 TNF 阻斷劑 (ORENCIA 組 204 名患者，安慰劑組 134 名患者)。
在 RA 臨床試驗中，大多數患者都是同時接受 ORENCIA 與一種或多種下列藥物：methotrexate、非類固醇抗發炎藥 (NSAID)、皮質類固醇、TNF 阻斷劑、azathioprine、chloroquine、金製劑、hydroxychloroquine、leflunomide、sulfasalazine 及 anakinra。
最嚴重的不良反應是嚴重感染與惡性腫瘤。
最常通報的不良事件 (發生於 ≥ 10% 接受 ORENCIA 治療的患者) 是頭痛、上呼吸道感染、鼻咽炎與噁心。
最常造成必須進行臨床處置 (中斷或停止使用 ORENCIA) 的不良事件是感染。最常造成中斷給藥的感染是上呼吸道感染 (1.0%)、支氣管炎 (0.7%)、帶狀皰疹 (0.7%)。最常造成停藥的感染是肺炎 (0.2%)、局部感染 (0.2%) 與支氣管炎 (0.1%)。

感染

在安慰劑對照試驗中，有 54% 接受 ORENCIA 治療的患者與 48% 接受安慰劑的患者發生感染症狀。最常通報的感染 (5%-13% 患者通報) 是上呼吸道感染、鼻咽炎、鼻竇炎、泌尿道感染、流行性感冒及支氣管炎。其他患者通報小於 5% 但在 ORENCIA 組的發生的頻率高於安慰劑組 (> 0.5%) 的感染為鼻炎、單純皰疹與肺炎 [參閱*警語和注意事項 (5.3)*]。
有 3.0% 接受 ORENCIA 治療的患者與 1.9% 接受安慰劑的患者通報發生嚴重感染。ORENCIA 治療組最常通報 (0.2%-0.5%) 的嚴重感染為肺炎、蜂窩性組織炎、泌尿道感染、支氣管炎、憩室炎及急性腎盂腎炎 [參閱*警語和注意事項 (5.3)*]。

惡性腫瘤

在臨床試驗的安慰劑對照部分 (1955 名患者接受 ORENCIA 治療為期 12 個月 [中位數])，接受 ORENCIA 治療與接受安慰劑治療之患者中，發生惡性腫瘤的總體頻率類似 (分別是 1.3% 與 1.1%)。然而，在接受 ORENCIA 治療的患者中所觀察到的肺癌病例 (4 例，0.2%) 比接受安慰劑的患者 (0 例) 多。在累積的 ORENCIA 臨床試驗 (包括設有安慰劑對照與非對照試驗、開放性試驗) 的 2688 名患者中 (3827 病患 - 年)，總共觀察到 8 例肺癌 (每 100 個病患 - 年有 0.21 例) 與 4 例淋巴瘤 (每 100 個病患 - 年有 0.10 例)。根據美國國家癌症研究所的監測、流行病學和最終結果資料庫 (National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results Database) 所觀察到的淋巴瘤比率，大約比年齡性別配對後的一般群體高出 3.5 倍。RA 患者 (尤其是患有高度活動性疾病的患者) 發生淋巴瘤的風險比較高。其他惡性腫瘤包括皮膚癌、乳癌、膽管癌、膀胱癌、子宮頸癌、子宮內膜癌、淋巴瘤、黑色素瘤、骨髓發育不良症候群、卵巢癌、前列腺癌、腎癌、甲狀腺癌與子宮癌 [參閱*警語與注意事項 (5.6)*]。目前並不確知 ORENCIA 在人類發生惡性腫瘤可能扮演的角色。

輸注相關反應與過敏反應

在研究三、四、五 [參閱*臨床研究 (13.1)*] 中，接受 ORENCIA 治療的患者發生的急性輸注相關事件 (開始輸注後一小時以內發生的不良反應) 比接受安慰劑的患者多 (ORENCIA 組 9%，安慰劑組 6%)。最常通報的事件 (1%-2%) 是頭暈、頭痛與高血壓。
接受 ORENCIA 治療的患者通報的急性輸注相關事件 (超過 0.1% 且 ≤ 1%) 包括心肺症狀，例如低血壓、血壓升高、與呼吸困難；其他症狀包括噁心、潮紅、蕁麻疹、咳嗽、過敏、搔癢、皮疹與哮喘。這些反應大多是輕度 (68%) 至中度 (28%) 反應。少於 1% 接受 ORENCIA 治療的患者因為急性輸注相關事件停藥。在對照試驗中，有 6 名接受 ORENCIA 治療的患者與 2 名接受安慰劑的患者因為急性輸注相關事件停止研究治療。
在 2688 名接受 ORENCIA 靜脈輸注治療的成人 RA 患者之臨床試驗中，曾發生兩例 (<0.1%) 過敏性反應或類過敏性反應。其他可能與藥品過敏有關的反應發生在輸注 ORENCIA 後 24 小時內 (例如血壓過低、蕁麻疹、呼吸困難) 的發生率亦低 (<1%)。應備有適當的醫療支持措施，以便發生過敏反應時能立即治療 [參閱*警語與注意事項 (5.2)*]。

COPD 患者中的不良反應

在研究五 [參閱*臨床研究 (13.1)*]，有 37 名接受 ORENCIA 治療的患者與 17 名接受安慰劑的患者患有慢性阻塞性肺病 (COPD)。接受 ORENCIA 治療的 COPD 患者發生不良事件的頻率比接受安慰劑者為高 (97% 比 88%)。接受 ORENCIA 治療的患者比接受安慰劑者更常發生呼吸疾病 (43% 比 24%)，包括 COPD 惡化、咳嗽、乾囉音與呼吸困難。接受 ORENCIA 治療的患者發生嚴重不良事件的比率要大於接受安慰劑治療的患者 (27% 比 6%)，包括 COPD 惡化 (37 名患者中有 3 例 [8%]) 和肺炎 (37 名患者中有 1 例 [3%]) [參閱*警語與注意事項 (5.5)*]。

其他不良反應

在安慰劑對照的 RA 研究期間，發生在 3% 以上的患者且發生在 ORENCIA 治療組比安慰劑組至少高出 1% 的不良反應摘錄於表 2。

表 2：在安慰劑對照 RA 研究期間發生在 3% 以上的患者，而且在接受 ORENCIA 治療者中的發生頻率至少多出 1% 的不良反應

不良反應 [1](編碼用辭)	ORENCIA (n=1955)[a] 百分比	安慰劑 (n=989)[b] 百分比
頭痛	18	13
鼻咽炎	12	9
頭暈	9	7
咳嗽	8	7
背痛	7	6
高血壓	7	4
消化不良	6	4
泌尿道感染	6	5
皮疹	4	3
四肢疼痛	3	2

[a] 包括 204 名同時使用生物 DMARDs (adalimumab、anakinra、etanercept 或 infliximab) 的患者。

[b] 包括 134 名同時使用生物 DMARDs (adalimumab、anakinra、etanercept 或 infliximab) 的患者。

免疫原性

曾針對反覆使用 ORENCIA 治療最長達 2 年之久的 RA 患者，利用酵素連結免疫吸附分析法 (ELISA) 檢測可直接對抗整個 abatacept 分子或可對抗 abatacept 之 CTLA-4 部分的抗體。1993 名患者中有 34 人 (1.7%) 對整個 abatacept 分子或對 abatacept 的 CTLA-4 部分產生結合性抗體。因為 abatacept 的谷底濃度可能干擾分析結果，所以做了一個子集分析，在這個分析中發現，154 名停止使用 ORENCIA 治療長達 56 天的患者中有 9 人 (5.8%) 產生了抗體。
利用細胞螢光素酶報導基因分析法 (Cell-based luciferase reporter assay) 檢測確定帶有對 CTLA-4 具結合活性的樣本是否存有中和抗體。9 名可評估的患者中有 6 人 (67%) 證實具有中和抗體。不過，中和抗體的生成可能因分析靈敏度不足而被低估。
並未發現生成抗體與臨床反應或不良事件之間存有任何關聯性。
這些數據反映了特定分析中 abatacept 抗體呈陽性的患者百分比。在分析中觀察到的抗體 (包括中和抗體) 陽性率會高度受到多種因素所影響，包括分析靈敏度與特異性、分析方法、樣本處理、採樣時機、併用的藥物、以及潛在疾病。基於這些原因，將對 abatacept 之抗體的發生率與對其他產品的抗體發生率進行比較可能會造成誤導。

未曾使用過 Methotrexate 之患者的臨床經驗

研究六 (Study VI) 是一項針對未曾使用過 methotrexate 之患者所進行的活性藥物對照性臨床試驗 [參閱*臨床研究 (13.1)*]。這些患者的安全經驗與研究一至五 (Studies I-V) 一致。

6.2 幼年型慢性關節炎的臨床研究經驗

因為臨床試驗是在各種不同且受控制的條件下進行，所以在一種藥的臨床試驗中所觀察到的不良反應比率，不可直接和在另一種藥的臨床試驗的比率直接做比較，也可能無法據以預測實際在更大的患者群體臨床觀察到的比率。
整體而言，兒童患者不良反應的頻率和型態，與成人患者相近 [參閱*警語和注意事項 (5)*、*不良反應 (6)*]。
共有 190 位 6 至 17 歲的幼年型慢性關節炎患者參與 ORENCIA 試驗。在這項為期 4 個月、導入式的開放性試驗期間，整體不良反應發生率為 70%；感染率為 36% [參閱*臨床試驗 (13.2)*]。最常見的感染症為上呼吸道感染與鼻咽炎。這些感染多會恢復，不會有後遺症，且其感染型態與門診常見的兒童族群相符。其他發生率在 5% 以上的事件還有頭痛、噁心、腹瀉、咳嗽、發燒和腹痛。
ORENCIA 治療初期的 4 個月內共通報 6 例嚴重不良反應事件 (急性淋巴性白血病、卵巢囊腫、水痘感染、疾病驟發和關節磨損)
在臨床試驗中接受 ORENCIA 治療的 190 名幼年型慢性關節炎患者中，有一例過敏反應 (0.5%)。A、B、C 期發生急性輸注相關反應的頻率分別為 4%、2% 和 3%，且通報的事件型態與成人相符。
除了有一例患者於開放性治療期間診斷罹患多發性硬化症外，開放性延伸期持續治療所出現的不良反應事件在型態或頻率上均近似於成人患者。

免疫原性

在開放性試驗期反覆的 ORENCIA 治療後，以 ELISA 分析法針對幼年型慢性關節炎病患，評估其所產生直接對抗整個 abatacept 分子或 abatacept 之 CTLA-4 部分的抗體。於雙盲試驗期間退出治療達 6 個月的患者，對該分子的 CTLA-4 部分產生抗體的比率為 41% (22/54)，而持續接受治療者的比率則為 13% (7/54)。這些患者中有 20 人的檢體供測試含中和活性的抗體。其中有 8 個病患 (40%) 顯示具有中和抗體。
一般而言抗體僅短暫存在，且效價偏低。抗體的存在與不良反應事件無關，同時也不會改變療效或影響 abatacept 的血清濃度。於雙盲試驗期間退出 ORENCIA 治療達 6 個月的患者，再度開始 ORENCIA 治療時並無嚴重的急性輸注相關反應事件。

6.3 上市後經驗

ORENCIA 核准後的使用期間曾有不良反應通報。由於這些反應是由不特定大小的族群主動通報而得，因此並不一定總是能可靠地估算其發生頻率或確立其與使用 ORENCIA 的因果關係。根據在成人 RA 患者的上市後使用經驗，在 ORENCIA 核准後的使用期間曾發現下列不良反應：

- 血管炎 (包括皮膚血管炎及白血球破碎性血管炎)
  ORENCIA 靜脈給藥的上市後經驗中，除了一例致命的過敏反應，全身性輸注反應與臨床試驗中靜脈輸注射 ORENCIA 後所看到的反應相似 [參閱*警語與注意事項 (5.2)*]。

7 藥物交互作用

7.1 TNF 拮抗劑

TNF 拮抗劑與 ORENCIA 同時給藥會增加嚴重感染的風險，而且與單獨使用 TNF 拮抗劑相比，並無明顯的額外療效，因此不建議併用 ORENCIA 和 TNF 拮抗劑治療 [參閱*警語與注意事項 (5.1)*]。

7.2 其他生物性 RA 治療

目前沒有充分的經驗可據以評估同時投予 ORENCIA 與其他生物性 RA 治療藥物 (例如 anakinra) 的安全性與療效，因此不建議二者併用。

7.3 血糖檢測

含有麥芽糖的注射藥品會干擾使用含有葡萄糖脫氫酶 (pyrroloquinolinequinone; GDH-PQQ) 試紙的血糖監測器的檢測讀數。以 GDH-PQQ 為依據的血糖監測系統可能會與 ORENCIA 靜脈注射劑所包含的麥芽糖產生反應，造成輸注當天的血糖讀數假性升高。應指導需要監測血糖的患者，接受 ORENCIA 靜脈注射治療時，考慮採用不會與麥芽糖交互作用的方法監測血糖，例如以葡萄糖脫氫酶菸鹼腺嘌呤二核苷 (GDH-NAD)、葡萄糖氧化酶、或葡萄糖己糖激酶 (hexokinase) 為依據的檢驗方法。

7.4 疫苗接種

曾在接受 ORENCIA 的受試者中，研究對於肺炎鏈球菌和去活化流感疫苗的反應。在健康受試者中，使用標準 23 價疫苗進行肺炎鏈球菌疫苗接種，評估 ORENCIA 對於肺炎鏈球菌疫苗抗體反應的作用。此研究顯示 ORENCIA 可能會使免疫反應的有效性鈍化，但不會顯著抑制健康受試者對 23 價肺炎鏈球菌疫苗發展出具臨床意義或正面免疫反應 (至少較基準點增加 2 倍) 的能力。在施打 23 價肺炎鏈球菌疫苗的 RA 患者之開放式標記試驗中，曾評估 ORENCIA。接種肺炎鏈球菌疫苗後，大多數接受 ORENCIA 治療患者 (62/112) 可達到適當的免疫反應，對肺炎鏈球菌多醣體疫苗的抗體效價增加至少 2 倍。也在施打季節流感三價病毒疫苗之 RA 患者的開放標記試驗中，評估過 ORENCIA。接種流感疫苗後，119 名接受 ORENCIA 治療且在基準點沒有保護性抗體量的患者中，73 名達到適當的免疫反應，對三價流感疫苗的抗體效價增加至少 4 倍 [參閱*警語與注意事項 (5.1)*]。

8 用於特殊族群

8.1 懷孕

懷孕用藥分級 C 級

目前尚無任何針對孕婦使用 ORENCIA 之適當且控制良好的研究。目前已證實 abatacept 能通過動物胎盤，且動物生殖試驗亦顯示免疫功能會產生變化。所以只有在對母體的潛在效益明確超過對胎兒的潛在危險時，才可在懷孕期間使用 ORENCIA。
給予懷孕小鼠高達每日 300 mg/kg，以及對懷孕大鼠和兔子投予每日 200 mg/kg 的 abatacept 並不會導致畸胎性。根據 AUC (時間濃度曲線下面積)，這些劑量約相當於人類最高建議劑量 (MRHD) 10 mg/kg 所達到之暴露量的 29 倍。
於雌性大鼠的懷孕初期和整個泌乳期每隔 3 天投予一次高達 45 mg/kg 的 abatacept(根據 AUC，相當於 MRHD 10 mg/kg 暴露量的 3 倍)，並未對其子代造成不良影響。不過，在 200 mg/kg 劑量 (即相當於 MRHD 暴露量的 11 倍時) 觀察到免疫功能出現變化，包括雌性小鼠的 T 細胞依賴型抗體反應呈 9 倍上升，以及有 1 隻雌性小鼠出現甲狀腺發炎。目前仍不清楚這些發現是否意味人類在*子宮內*暴露於 abatacep 會發展出自體免疫疾病的風險。不過，幼年大鼠 (可能較能代表人類胎兒的免疫系統狀態) 暴露於 abatacept 會導致甲狀腺和胰臟發炎等免疫系統異常 [參閱*非臨床毒理學 (12.2)*]。

8.2 哺乳的母親

目前並不確知 ORENCIA 是否會分泌至人類的乳汁，或哺乳時被嬰兒食入後會產生全身性吸收與否，目前尚不清楚。不過 abatacept 會分泌至大鼠的乳汁中。由於許多藥品都會分泌到人類乳汁中，又 ORENCIA 可能會使吃母乳的嬰兒發生嚴重的不良反應，故應考慮本藥對母親的重要性，據以決定停止哺乳抑或停用本藥。

8.3 兒童之使用

ORENCIA 靜脈輸注適用於 6 歲以上、中重度活動性幼年型慢性關節炎兒童患者，可減緩其徵候與症狀。
幼年大鼠於免疫系統成熟前暴露於 ORENCIA 的試驗顯示其免疫系統出現異常，包括導致死亡之感染的發生率升高，以及出現甲狀腺和胰臟發炎 [參閱*非臨床毒理學 (12.2)*]。成年小鼠和猴子的研究則未顯示類似的發現。由於大鼠的免疫系統在出生後最初數週期間尚未發育完成，因此，目前並不確知這些結果與 6 歲以上人類孩童 (免疫系統已大致發育完成) 的關聯性。ORENCIA 不建議用於 6 歲以下的病患。
ORENCIA 用於 6 歲以下兒童患者使用的安全性和療效尚未獲得證實。
ORENCIA 用於幼年型特異性慢性關節炎以外之兒童患者的安全性和療效亦尚未獲得證實。

8.4 老年人之使用

總共有 323 名 65 歲 (含) 以上患者，包括 53 名 75 歲 (含) 以上患者，在臨床試驗接受 ORENCIA 的治療。在這些患者與年輕患者之間未觀察到任何安全性與有效性的整體差異，但是因為人數太少，所以不能排除存有差異的可能性。在接受 ORENCIA 治療的 65 歲以上患者中發生嚴重感染與惡性腫瘤的頻率高於 65 歲以下的患者。由於老年群體中感染與惡性腫瘤的發生率通常比較高，因此治療老年人時應小心。

9 過量

曾經靜脈投予高達 50 mg/kg 的劑量，結果並未出現明顯的毒性效應。萬一發生用藥過量，建議監測患者是否出現不良反應的徵兆或症狀，並施以適當的症狀治療。

10 成分敘述

ORENCIA® (abatacept) 是一種可溶性融合蛋白，由人類細胞毒性 T 淋巴細胞相關抗原 4 (Human Cytotoxic T-lymphocyte-associate antigen 4，CTLA-4) 的細胞外區域與人類免疫球蛋白 G1 (IgG1) 經修飾的 Fc (鉸鏈 [hinge]、CH2、及 CH3 區) 部分聯結組成。Abatacept 是利用 DNA 重組技術在哺乳細胞表現系統中製造而得。Abatacept 的分子量為 92 千道爾頓 (kilodaltons)。
ORENCIA 靜脈輸注用藥為不含防腐劑的無菌白色凍晶粉末。用 10 mL 的無菌注射用水配製後，ORENCIA 溶液是無色至淡黃色的澄清溶液，pH 值範圍 7.2 至 7.8。每支單次使用 ORENCIA 小瓶提供 abatacept 250 mg、麥芽糖 500 mg、磷酸二氫鈉 (monobasic sodium phosphate) 17.2 mg、氯化鈉 14.6 mg。

11臨床藥理學

11.1 作用機轉

Abatacept 是一種選擇性協同刺激調節劑，藉由與 CD80 及 CD86 結合從而阻斷與 CD28 的交互作用，進而抑制 T 細胞 (T 淋巴細胞) 活化。這種交互作用提供完全活化 T 淋巴細胞所需要的協同刺激信號。活化的 T 淋巴細胞與類風濕性關節炎 (RA) 的致病機制有關，在 RA 患者的滑膜中亦可發現。
在體外，abatacept 會減少 T 細胞增生，並抑制腫瘤壞死因子 α (TNFα)、干擾素 γ 與介白素 -2 等細胞激素的製造。在一個大鼠膠原蛋白誘發關節炎模型中，abatacept 抑制發炎，減少抗膠原蛋白抗體的製造，並減少抗原特異性干擾素 γ 的製造。這些生物反應標記與 Orencia 藉以在 RA 發揮效果的作用機制間，兩者關係尚不清楚。

11.2 藥效學

ORENCIA 的臨床試驗發現，在約為 10 mg/kg 的劑量下，可溶性介白素 2 受體 (sIL-2R)、介白素 6 (IL-6)、類風濕因子 (RF)、C 反應蛋白 (CRP)、基質金屬蛋白酶 -3 (matrix metalloproteinase-3，MMP3) 與腫瘤壞死因子 α (TNFα) 的血清濃度有下降的現象。這些生物反應標記與 ORENCIA 藉以發揮治療 RA 效果的作用機制之間的關係目前尚未釐清。

11.3 藥動學

健康成人與 RA 成人患者 - 靜脈注射

對健康的成人受試者單次靜脈輸注 10 mg/kg 的劑量，以及對 RA 患者多次靜脈輸注 10 mg/kg 的劑量，以探討 abatacept 的藥動學 (參閱表 3)。

表 3：在健康受試者與 RA 患者中，靜脈輸注 10 mg/kg 之後的藥動學參數 (平均值，範圍)

PK 參數	健康受試者 (投予 10 mg/kg 單一劑量之後) n=13	RA 患者 (投予 10 mg/kg 多次劑量之後 [a]) n=14
最高濃度 (C_{max}) [mcg/mL]	292 (175-427)	295 (171-398)
終期半衰期 ($t_{1/2}$) [天]	16.7 (12-23)	13.1 (8-25)
全身清除率 (CL) [mL/h/kg]	0.23 (0.16-0.30)	0.22 (0.13-0.47)
分佈體積 (Vss) [L/kg]	0.09 (0.06-0.13)	0.07 (0.02-0.13)

[a] 多次靜脈輸注是在第 1、15、30 天給藥，此後每個月一次。

RA 患者與健康受試者的 abatacept 藥動學相當。對 RA 患者多次靜脈輸注後，數據顯示 abatacept 的藥動學在 2 mg/kg 至 10 mg/kg 的劑量範圍內，C_{max} 和 AUC 隨劑量成比例增加。在 10 mg/kg 下，血清濃度在第 60 天達到穩定狀態，谷底濃度的平均值 (範圍) 是 24 mcg/mL (1 ~ 66 mcg/mL)。繼續以 10 mg/kg 每個月投予一次的間隔繼續重複治療的 RA 患者並未發生 abatacept 全身性蓄積。
對 RA 患者群體進行的藥動學分析顯示，abatacept 的清除率有隨體重增加而提高的趨勢。年齡與性別 (以體重校正時) 不會影響清除率。同時使用 MTX、NSAID、皮質類固醇和 TNF 阻斷劑並不會影響 abatacept 的清除率。
未做正式的研究來檢查腎功能不全或肝功能不全對 abatacept 的藥動學的影響。

幼年型慢性關節炎

6 至 17 歲患者的 abatacept 穩定狀態血清尖峰與波谷濃度平均值 (範圍) 為 217 mcg/mL (57 ~ 700 mcg/mL) 和 11.9 mcg/mL (0.15 ~ 44.6 mcg/mL)。血清濃度的群體藥動學分析數據顯示，abatacept 的清除率會隨基期體重而上升。幼年型慢性關節炎患者使用 abatacept 的估計平均清除率 (範圍) 為 0.4 (0.20 ~ 1.12) mL/h/kg。考量體重影響後，abatacept 的清除率與年齡和性別無關。同時使用 methotrexate、皮質類固醇和 NSAID 也不會影響 abatacept 的清除率。

12非臨床毒理學

12.1 致癌性、致突變性、損害生育力

在一項小鼠致癌性研究中，對雄鼠給予長達 84 週、雌鼠長達 88 週之 abatacept 20、65、或 200 mg/kg 皮下注射每週一次，與惡性淋巴瘤 (所有的劑量) 及乳腺腫瘤 (雌鼠的中劑量與高劑量組) 的發生率增加有關。這個研究中的小鼠感染了白血病病毒與小鼠乳腺腫瘤病毒。這些病毒在免疫力被抑制的小鼠中分別與淋巴瘤和乳腺腫瘤發生的增加有關。根據 AUC (時間濃度曲線下面積) 計算，試驗劑量所達到的暴露量分別相當於人類最高建議劑量 (MRHD) 10 mg/kg 的 0.8、2.0 和 3.0 倍之暴露量。目前並不確知這些發現與臨床使用 ORENCIA 之間的關聯性。
在一項以食蟹猴 (cynomolgus monkey) 進行的一年期毒性研究中，曾以每週靜脈注射一次的方式投予劑量最高達 50 mg/kg(根據 AUC，是相當於 MRHD 暴露量的 9 倍) 的 abatacept。Abatacept 並未引發任何明顯的藥品相關毒性。可逆性藥理作用包括血清 IgG 短暫性略微減少與脾臟及 / 或淋巴節生發中心 (germinal centers) 出現輕度至重度類淋巴耗竭 (lymphoid depletion)。在研究期間，雖然在免疫功能受到抑制的猴子身上，發現已知會導致淋巴瘤或癌前形態學變化的淋巴潛隱病毒 (lymphocryptovirus)，但並未觀察到發生這些病變的證據。目前並不確知這些發現與臨床使用 ORENCIA 的關聯性。
*在體外*細菌逆向突變 (Ames) 或中國倉鼠卵巢 / 次黃嘌呤 - 鳥嘌呤 - 磷酸核糖轉移酶 (CHO/HGPRT) 正向點突變檢測中，不論有沒有代謝活化，abatacept 都沒有致突變性；在經 abatacept 處理的人類淋巴細胞，不論有沒有代謝活化，均未觀察到染色體異常 (chromosomal aberrations)。
每隔 3 天投予高達 200 mg/kg 的 abatacept(根據 AUC，是相當於 MRHD 暴露量的 11 倍) 對雄性或雌性大鼠的生育能力皆未造成任何不良作用。

12.2 動物毒理學和 / 或藥理學

一項針對年齡 4 至 94 天大鼠進行 abatacept 投藥的幼年動物試驗顯示，相對於控制組，所有劑量均會增加致死性感染的發生率。也觀察到 T 細胞亞群的變化，包括輔助性 T 細胞增加和調控性 T 細胞減少。另外，亦觀察到 T 細胞依賴型抗體反應 (TDAR) 受到抑制。追蹤這些動物至成年期後觀察到甲狀腺與胰島有淋巴細胞發炎的現象。
成年小鼠和猴子的試驗中， TDAR 受到抑制的現象很明顯，但未觀察到感染、死亡、輔助性 T 細胞變化、甲狀腺與胰臟發炎等情形。

13臨床研究

13.1 成人類風濕性關節炎

有六項隨機雙盲對照試驗 (五項安慰劑對照試驗與一項活性藥物對照試驗) 曾評估過 ORENCIA 靜脈給藥的有效性與安全性，試驗對象為依據美國風濕病學會 (American College of Rheumatology，ACR) 標準診斷患有活動性 RA 的 18 歲 (含) 以上患者。研究一、二、三、四和六的患者必須在隨機分組時至少有 12 個觸痛關節與 10 個腫脹關節。研究五並未要求任何特定數目的觸痛或腫脹關節。在靜脈給藥的研究一、二、三、四和六中，係於第 0、2、4 週以靜脈給藥的方式使用 ORENCIA 或安慰劑治療，之後每 4 週靜脈給藥一次。
研究一係針對 122 名活動性 RA 患者中評估 ORENCIA 單方治療的效果，這些患者至少有一次非生物性疾病修飾抗風濕病藥物 (Disease-modifying Antirheumatic Drugs，DMARD) 或 etanercept 治療失敗的經驗。研究二與研究三係針對使用 methotrexate 無適當反應但仍繼續接受穩定劑量之 methotrexate 的患者評估 ORENCIA 的療效與安全性。研究四係針對使用 TNF 阻斷劑無適當反應的患者評估 ORENCIA 的療效與安全性，TNF 阻斷劑在隨機分組前停用，其他 DMARD 則容許使用。研究五主要是針對即使接受 DMARD 治療仍需額外介入治療的活動性 RA 患者評估 ORENCIA 的安全性；收錄進入試驗時正在使用的 DMARD 均可繼續使用。研究五未排除有合併症的患者。研究六係針對罹病期未滿 2 年且未曾使用過 methotrexate 的 RA 患者評估 ORENCIA 的療效與安全性。在研究六中，這些過去不曾使用 methotrexate 的患者於隨機分組後分別接受 ORENCIA 加 methotrexate 或 methotrexate 加安慰劑。
研究一的患者係於隨機分組後接受三種 ORENCIA 劑量 (0.5、2、10 mg/kg) 之中任一種劑量或安慰劑，到第 8 週結束。研究二的患者隨機分組後接受 2 或 10 mg/kg 的 ORENCIA 或安慰劑，為期 12 個月。研究三、四、五、六的患者則是於隨機分組後接受依體重範圍而定的 ORENCIA 劑量或安慰劑，為期 12 個月 (研究三、五與研究六) 或 6 個月 (研究四)。ORENCIA 的劑量如下：體重未滿 60kg 者 500 mg，體重 60-100kg 者 750 mg，體重超過 100kg 者 1000 mg。

臨床反應

在研究一、三、四、六中，接受 ORENCIA 治療的患者達到 ACR 20、50、70 反應與主要臨床反應的百分比列於表 4。接受 ORENCIA 治療的患者在 6 個月時比接受安慰劑治療的患者有較高的 ACR 20、50、70 反應率。研究二的 10 mg/kg 組第 6 個月時的 ACR 反應率與研究三的 ORENCIA 組類似。
研究三和四中部分患者的 ACR 20 反應率在 15 天內觀察到較安慰劑改善的現象，以及研究六中於在 29 天內觀察到較 methotrexate 組均有改善。
在研究二、三、六中，ORENCIA 治療組患者的 ACR 反應率可維持 12 個月。
在研究二的開放性 (open-lable) 延伸試驗中，ACR 反應維持達三年之久。
研究三中 ORENCIA 治療組患者的晨間關節僵硬改善幅度大於安慰劑治療組的患者。
研究六中，接受 ORENCIA 加 methotrexate 治療之患者達到低疾病活性 (評估標準為第 12 個月時的 DAS28-CRP 小於 2.6) 的比例高於 methotrexate 加安慰劑者 (表四)。接受 ORENCIA 加 methotrexate 治療並達到 DAS28-CRP 小於 2.6 的患者中，有 54% 無活動性關節 (即被認定為觸痛或腫脹或兩者兼具的關節)，17% 有 1 處，7% 有 2 處，而 22% 有 3 處 (含) 以上的活動性關節，其定義方式為關節被認定有觸痛或腫脹現象，或兩者兼有。

表 4：對照性試驗的臨床反應

	靜脈注射治療							
	對 DMARD 無適當反應		對 MTX 無適當反應		對 TNF 阻斷劑無適當反應		未使用過 MTX	
	研究一		研究三		研究四		研究六	
反應率	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
ACR 20								
第 3 個月	53%	31%	62%[‡]	37%	46%[‡]	18%	64%*	53%
第 6 個月	NA	NA	68%[‡]	40%	50%[‡]	20%	75%[†]	62%
第 12 個月	NA	NA	73%[‡]	40%	NA	NA	76%[‡]	62%
ACR 50								
第 3 個月	16%	6%	32%[‡]	8%	18%[†]	6%	40%[‡]	23%
第 6 個月	NA	NA	40%[‡]	17%	20%[‡]	4%	53%[‡]	38%
第 12 個月	NA	NA	48%[‡]	18%	NA	NA	57%[‡]	42%
ACR 70								
第 3 個月	6%	0	13%[‡]	3%	6%*	1%	19%[†]	10%
第 6 個月	NA	NA	20%[‡]	7%	10%[†]	2%	32%[†]	20%
第 12 個月	NA	NA	29%[‡]	6%	NA	NA	43%[‡]	27%
主要臨床反應 [c]	NA	NA	14%[‡]	2%	NA	NA	27%[‡]	12%
DAS28-CRP <2.6[d]								
第 12 個月	NA	NA	NA	NA	NA	NA	41%[‡]	23%

* p < 0.05，ORENCIA (ORN) 相較於安慰劑 (PBO) 或 MTX。

[†] p < 0.01，ORENCIA 相較於安慰劑或 MTX。

[‡] p < 0.001，ORENCIA 相較於安慰劑或 MTX。

[a] 10 mg/kg。

[b] 根據體重範圍之劑量 [參閱*用法用量 (2.1)*]。

[c] 主要臨床反應被定義為達到 ACR 70 反應持續 6 個月。

[d] 請參考其餘關節發炎活性的額外說明文字。

研究三、四的 ACR 反應標準的各個項目結果列於表 5 (基礎期 [BL] 與第 6 個月 [6M] 結果)。在 ORENCIA 治療組患者中，ACR 反應標準的各個項目在 6 個月與 12 個月改善幅度都大於安慰劑組。

表 5：6 個月時的 ACR 反應

	靜脈注射治療							
	對 MTX 無適當反應				對 TNF 阻斷劑無適當反應			
	研究三				研究四			
	ORN +MTX n=424		PBO +MTX n=214		ORN +DMARDs n=256		PBO +DMARDs n=133	
細項 (中位數)	BL	6 M	BL	6 M	BL	6 M	BL	6 M
觸痛關節總數 (0 ~ 68)	28	7[‡]	31	14	30	13[‡]	31	24
腫脹關節總數 (0 ~ 66)	19	5[‡]	20	11	21	10[‡]	20	14
疼痛 [a]	67	27[†]	70	50	73	43[†]	74	64
患者整體評估 [a]	66	29[†]	64	48	71	44[‡]	73	63
殘障指數 [b]	1.75	1.13[‡]	1.75	1.38	1.88	1.38[‡]	2.00	1.75
醫師整體評估 [a]	69	21[‡]	68	40	71	32[‡]	69	54
CRP (mg/dL)	2.2	0.9[‡]	2.1	1.8	3.4	1.3[‡]	2.8	2.3

[†] p < 0.01，ORENCIA 相較於安慰劑，以自基期的平均百分變化值為依據。

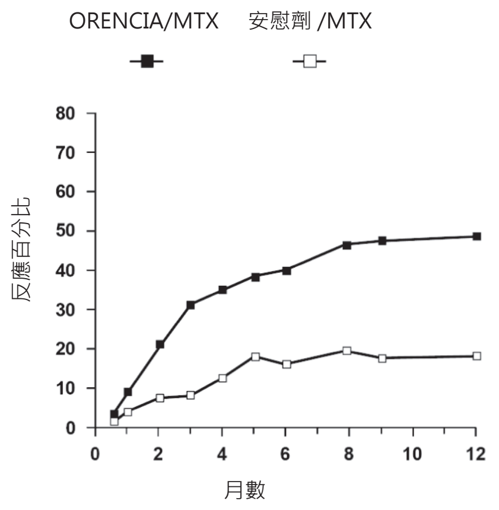
[‡] p < 0.001，ORENCIA 相較於安慰劑，以自基期的平均百分變化值為依據。

[a] 視覺類比量表：0 = 最佳，100 = 最差。

[b] 健康評估問卷：0 = 最佳，3 = 最差 ; 20 個問題 ; 8 類：穿著打扮、起立、吃東西、步行、衛生保健、伸手、抓握、活動。

研究三中，根據回診達到 ACR 50 反應的患者百分比如圖 1 所示。研究六中，ORENCIA 組的時程與研究三類似。

圖 1：根據回診時 * 達到 ACR 50 反應的患者百分比 (研究三)



* 同一位患者不一定在每個時間點都有反應。

放射攝影反應

在研究三和研究六中，曾利用放射影像來評估結構性關節損傷，並以 Genant 調整過的全部 Sharp 分數 (Genant-modified Total Sharp Score，TSS) 及其個別評估項 - 侵蝕分數 (erosion score; ES) 和關節間隙狹窄分數 (JSN) 相較於基期的分數變化來表示。如表 6 所示，經過 12 個月的治療後，與安慰劑 /methotrexate 相比，ORENCIA/ methotrexate 減緩了結構性損傷的惡化速度。

表 6：研究三 [a] 與研究六 [b] 的平均放射攝影變化

參數	ORENCIA/MTX	安慰劑 /MTX	差異	P 值 [d]
研究三				
第一年				
TSS	1.07	2.43	1.36	<0.01
ES	0.61	1.47	0.86	<0.01
JSN 分數	0.46	0.97	0.51	<0.01
第二年				
TSS	0.48	0.74[c]	-	-
ES	0.23	0.22[c]	-	-
JSN 分數	0.25	0.51[c]	-	-
研究六				
第一年				
TSS	0.6	1.1	0.5	0.04

[a] 對 MTX 無適當反應的患者。

[b] 未使用過 MTX 的患者。

[c] 患者接受安慰劑 /MTX 治療 1 年，然後接受 ORENCIA/MTX 治療 1 年。

[d] 依據無母數共變異數分析 (ANCOVA) 模型。

在研究三的開放性延伸研究中，有 75% 起初隨機分配到 ORENCIA/ methotrexate 組的患者和 65% 起初隨機分配到安慰劑 /methotrexate 組的患者在第 2 年接受了放射攝影評估。如表 6 所示，到治療後第二年，ORENCIA/ methotrexate 治療組患者結構性損傷的惡化更形減緩。
以 ORENCIA/methotrexate 治療 2 年以後，51% 患者的結構性損傷未繼續惡化惡化 (其定義是 TSS 相較於基礎值的變化是 0 或更小)。有 56% 接受 ORENCIA/ methotrexate 治療的患者，以及 45% 接受安慰劑 /MTX 治療的患者在第一年病情未惡化。使用 ORENCIA/ methotrexate 治療的第二年，疾病未惡化的患者比第一年更多 (65% 比 56%)。

身體功能反應與健康相關結果

身體功能的改善是以健康評估問卷失能指數 (HAQ-DI) 來衡量的。以 HAQ-DI 而言，在研究二至五中和安慰劑相比較，以及研究六中和 methotrexate 相比較，ORENCIA 更能展現自基礎期以來的改善。研究二與研究三的結果列於表 7。在研究五中相較於安慰劑，以及研究六中相較於 methotrexate 也觀察到類似結果。在研究二的開放性治療期，身體功能的改善維持了 3 年之久。

表 7：健康評估問卷失能指數 (HAQ-DI) 相較於基期的改善平均值

	對 Methotrexate 無適當反應			
	研究二		研究三	
HAQ 失能指數	ORENCIA[a] +MTX (n=115)	安慰劑 +MTX (n=119)	ORENCIA[b] +MTX (n=422)	安慰劑 +MTX (n=212)
基期 (平均值)	0.98[c]	0.97[c]	1.69[d]	1.69[d]
第 1 年平均改善情形	0.40[c],***	0.15[c]	0.66[d],***	0.37[d]

*** p < 0.001，ORENCIA 相較於安慰劑。

[a] 10 mg/kg。

[b] 根據體重範圍之劑量 [參閱*用法用量 (2.1)*]。

[c] 健康評估問卷修訂版：0 = 最佳，3 = 最差；8 個問題；8 類：穿著打扮、起立、吃東西、步行、衛生保健、伸手、抓握、活動。

[d] 健康評估問卷：0 = 最佳，3 = 最差 ; 20 個問題 ; 8 類：穿著打扮、起立、吃東西、步行、衛生保健、伸手、抓握、活動。

研究二、三、四皆於第 6 個月時使用 SF-36 問卷評估健康相關生活品質，研究二與研究三在第 12 個月時再評估一次。在這些研究中，ORENCIA 組在 SF-36 的 8 個範疇，以及生理層面總分 (Physical Component Summary，PCS) 與心理層面總分 (Mental Component Summary，MCS) 都比安慰劑組有較大的改善。

日本研究 (銜接試驗)

針對 methotrexate (MTX) 反應不良且仍接受穩定劑量 MTX (6-8 mg/ 週) RA 患者進行的一項雙盲、安慰劑對照試驗。相較於接受安慰劑治療的患者，可觀察到接受 ORENCIA 治療者 (無論劑量為 2mg/kg 或 10mg/kg) 其 ACR 20 反應有較大的改善 (P < 0.001)。表 3 列出 6 個月後達到 ACR 20 的患者百分比。

	ORENCIA		安慰劑
	10 mg/kg[b]	2 mg/kg	
ACR20[a] (%)	77.0**	62.7**	21.2
反應 % (受試者人數)	47 / 61	42 / 67	14 / 66

** P< 0.001

[a] 顯示 ACR 核心表中觸痛和腫脹關節數有 ≥ 20% 改善以及 5 項細項中任 3 項有 ≥ 20% 改善的患者百分比。

[b] 10 mg/kg。建議劑量為體重 < 60 kg：500 mg、體重 60 至 100 kg：750 mg、體重 > 100 kg：1 g。

目前尚未有 ORENCIA 對亞洲族群長於六個月之療效試驗結果。應謹慎評估長期使用之臨床療效和可能的不良反應。

13.2 幼年型慢性關節炎

以一項 3 部分試驗評估 ORENCIA 的安全性與療效，其中包括幼年型慢性關節炎 (JIA) 兒童患者的開放性延伸試驗。治療對象為 6 至 17 歲 (190 人) 的中重度活動性多關節 JIA 患者，且對 methotrexate 或 TNF 拮抗劑等 1 或多種 DMARD 治療無適當反應者。患者的疾病期約為 4 年，加入試驗時的疾病活性為中至重度，其以基期的活動性關節炎 (平均為 16 處) 和喪失活動能力的關節數 (平均為 16 處) 判定；這些患者並有 C- 反應蛋白 (CRP) (平均為 3.2 mg/dL) 濃度和紅血球沉降速率 (ESR) 上升 (平均為 32 mm/h) 的情形。納入的患者中，JIA 分型在疾病初期包括少關節型 (16%)、多關節型 (64%；20% 具有陽性類風濕因子) 和全身型 (20%)。74% 的患者進入試驗時接受 methotrexate 治療 (平均劑量為每週 13.2 mg/m²)，並維持穩定劑量 (未使用 methotrexate 者也未在試驗期間開始 methotrexate 治療)。
患者於 A 期 (開放性、導入式) 的第 1、15、29 日，以及之後每個月接受 10 mg/kg 靜脈注射 (每次最大劑量為 1000 mg)。以 ACR 的兒童 30 改善定義評估治療反應，依據定義，在 6 個 JIA 核心類別變數中需有至少 3 項達到 ≥ 30% 的改善，且惡化 ≥ 30% 的變數不超過 1 項。A 期結束時，達到 ACR 兒童 30 反應的患者接著進行隨機分配並進入雙盲試驗 (B 期)，這些患者會接受 ORENCIA 或安慰劑治療長達 6 個月，或是直到疾病驟發為止。疾病驟發的定義為 6 個 JIA 核心類別變數中有至少 3 項出現 ≥ 30% 的惡化，且改善 ≥ 30% 的變數不超過 1 項；如果 3 項 JIA 核心類別變數包括醫師或父母一方整體評估，則惡化需 ≥ 2 cm；如果 3 項 JIA 核心類別變數包括活動性關節炎或活動受限的關節數，則需有 ≥ 2 處關節出現惡化。A 期結論顯示，兒童 ACR 30/50/70 的反應分別為 65%、50% 和 28%。研究中所有 JIA 亞型的兒童 ACR 30 反應均類似。
在雙盲的隨機分配中斷期 (B 期)，ORENCIA 治療組的疾病驟發情形明顯較安慰劑組少 (20% 比 53%)；差異採 95% 信賴區間 (15%，52%)。持續使用 ORENCIA 的患者，其疾病驟發風險不及退出 ORENCIA 治療者的三分之一 (風險比為 0.31，95% 信賴區間 [0.16，0.59])。於整個試驗期間 (A、B 和開放性延伸試驗 C 期) 使用 ORENCIA 的患者，其兒童 ACR 30/50/70 的反應率於 1 年內維持一致。

14包裝 / 儲存與處理

ORENCIA® (abatacept) 靜脈輸注用凍晶粉末是個別包裝的單次使用小瓶，附一支不含矽膠的拋棄式注射筒。15 mL 小瓶含 abatacept 250 mg。

儲存

小瓶裝 ORENCIA 凍晶粉末應在 2° C 至 8° C(36° F 至 46° F) 環境下冷藏保存。超過有效期限的產品請勿使用。保存在原始包裝內避光，直到使用時為止。

製造廠：Bristol-Myers Squibb Holdings Pharma, Ltd.
廠　址：Bo. Tierras Nuevas, Route 686, Km. 2.3, Manati, Puerto Rico 00674, USA
包裝廠：Bristol-Myers Squibb S.R.L.
廠　址：Localita Fontana del Ceraso, 03012 Anagni, Italy
藥　商：台灣必治妥施貴寶股份有限公司
地　址：台北市健康路 156 號 5 樓
電　話：(02) 2756-1234

CCDS [May-12+01Jul2014+19Nov2014(USPI-DEC14+Jun15)]_+(-BC)