

ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.2mL
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

に係る医薬品リスク管理計画書

アッヴィ合同会社

ヒュミラに係る
医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	ヒュミラ皮下注20 mg シリンジ0.2 mL ヒュミラ皮下注40 mg シリンジ0.4 mL ヒュミラ皮下注80 mg シリンジ0.8 mL ヒュミラ皮下注40 mg ペン0.4 mL ヒュミラ皮下注80 mg ペン0.8 mL	有効成分	アダリムマブ（遺伝子組換え）
製造販売業者	アッヴィ合同会社	薬効分類	他に分類されない代謝性医薬品
提出年月日		2025年2月20日	

1.1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
重篤な感染症	悪性腫瘍	なし
B型肝炎の再活性化	乾癬の悪化及び新規発現	
結核	サルコイドーシスの悪化	
脱髄疾患	免疫原性	
ループス様症候群	腸管狭窄（クローン病の場合）	
重篤なアレルギー反応		
間質性肺炎		
重篤な血液障害		
劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全		
1.2. 有効性に関する検討事項		
なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討
追加の医薬品安全性監視活動
特定使用成績調査（壊疽性膿皮症患者を対象とした長期使用に関する調査）
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
通常の医薬品安全性監視活動の概要：添付文書、及び患者向医薬品ガイドの作成・改訂による情報提供
追加のリスク最小化活動
医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供
納入前の確実な情報提供
自己投与に関する資材の作成及び提供

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

医薬品リスク管理計画書

会社名：アッヴィ合同会社

品目の概要			
承認年月日	2008 年 4 月 16 日	薬効分類	399
再審査期間	8 年間 (2008 年 4 月 16 日から 2016 年 4 月 15 日) 効能又は効果①②③④⑤ 4 年間 (2013 年 5 月 16 日から 2017 年 5 月 15 日) 効能又は効果⑥⑦ 4 年間 (2016 年 9 月 28 日から 2020 年 9 月 27 日) 効能又は効果⑧ 10 年間 (2019 年 2 月 21 日から 2029 年 2 月 20 日) 効能又は効果⑨ 10 年間 (2020 年 11 月 27 日から 2030 年 11 月 26 日) 効能又は効果⑩ 4 年間 (2021 年 9 月 27 日から 2025 年 9 月 26 日) 効能又は効果⑪	承認番号	ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.4 mL 22800AMX00410000 ヒュミラ皮下注 80 mg シリンジ 0.8 mL 22800AMX00411000 ヒュミラ皮下注 20 mg シリンジ 0.2 mL 23000AMX00187000 ヒュミラ皮下注 40 mg ペン 0.4 mL 22900AMX00636000 ヒュミラ皮下注 80 mg ペン 0.8 mL 22900AMX00995000
国際誕生日	2002 年 12 月 31 日		
販売名	ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.4 mL、ヒュミラ皮下注 80 mg シリンジ 0.8 mL、ヒュミラ皮下注 20 mg シリンジ 0.2 mL、ヒュミラ皮下注 40 mg ペン 0.4 mL、ヒュミラ皮下注 80 mg ペン 0.8 mL		
有効成分	アダリムマブ（遺伝子組換え）		
含量及び剤型	ヒュミラ皮下注 20 mg シリンジ 0.2 mL 1 シリンジ中アダリムマブ（遺伝子組換え） 20 mg を含む。 ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.4 mL、ヒュミラ皮下注 40 mg ペン 0.4 mL 1 シリンジあるいは 1 ペン中アダリムマブ（遺伝子組換え） 40 mg を含む。 ヒュミラ皮下注 80 mg シリンジ 0.8 mL、ヒュミラ皮下注 80 mg ペン 0.8 mL 1 シリンジあるいは 1 ペン中アダリムマブ（遺伝子組換え） 80 mg を含む。		
用法及び用量	ヒュミラ皮下注 20 mg シリンジ 0.2 mL ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.4 mL ヒュミラ皮下注 40 mg ペン 0.4 mL 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 15 kg 以上 30 kg 未満の場合は 20 mg を、 体重 30 kg 以上の場合は 40 mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。 ヒュミラ皮下注 20 mg シリンジ 0.2 mL ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.4 mL ヒュミラ皮下注 80 mg シリンジ 0.8 mL ヒュミラ皮下注 40 mg ペン 0.4 mL		

	ヒュミラ皮下注 80 mg ペン 0.8 mL 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） 成人： 通常、アダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 160 mg を、初回投与 2 週間後に 80 mg を皮下注射する。初回投与 4 週間後以降は、40 mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。なお、初回投与 4 週間後以降は、患者の状態に応じて 40mg を毎週 1 回又は 80mg を 2 週に 1 回、皮下注射することもできる。 小児： 体重 40kg 以上の場合は、通常、アダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 160mg を、初回投与 1 週間後及び 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 を毎週 1 回又は 80mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。 体重 25kg 以上 40kg 未満の場合は、通常、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 週間後及び 2 週間後に 40mg を皮下注射する。初回投与 4 週間後以降は、20mg を毎週 1 回又は 40mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。 体重 15kg 以上 25kg 未満の場合は、通常、アダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 40mg を、初回投与 1 週間後及び 2 週間後に 20mg を皮下注射する。初回投与 4 週間後以降は、20mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。 <u>ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.4 mL</u> <u>ヒュミラ皮下注 40 mg ペン 0.4 mL</u> <u>X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎</u> <u>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。</u> ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.4 mL ヒュミラ皮下注 80 mg シリンジ 0.8 mL ヒュミラ皮下注 40 mg ペン 0.4 mL ヒュミラ皮下注 80 mg ペン 0.8 mL 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 40 mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。なお、効果不十分な場合、1 回 80 mg まで増量できる。 化膿性汗腺炎 通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 160 mg を、初回投与 2 週間後に 80 mg を皮下注射する。初回投与 4 週間後以降は、40 mg を毎週 1 回又は 80mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。 壊疽性膿皮症 通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 160 mg を、初回投与 2 週間後に 80 mg を皮下注射する。初回投与 4 週間後以降は、40 mg を毎週 1 回、皮下注射する。 尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬 通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 80 mg を皮下注射し、以後 2 週に 1 回、40 mg を皮下注射する。なお、効果不十分な場合には 1 回 80 mg 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 40 mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。なお、効果不十分な場合、1 回 80 mg 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 160 mg を、初回投与 2 週間後に 80 mg を皮下注射する。初回投与 4 週間後以降は、40 mg 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 160 mg を、初回投与 2 週間後に 80 mg を皮下注射する。初回投与 4 週間後以降は、40 mg 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 80 mg に増量できる。 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 80 mg を、初回投与 1 週間後に 40 mg を皮下注射する。初回投与 3 週間後以降は、40 mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。
--	--

効能又は効果	ヒュミラ皮下注 20 mg シリンジ 0.2 mL ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.4 mL ヒュミラ皮下注 40 mg ペン 0.4 mL 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 ヒュミラ皮下注 20 mg シリンジ 0.2 mL ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.4 mL ヒュミラ皮下注 80 mg シリンジ 0.8 mL ヒュミラ皮下注 40 mg ペン 0.4 mL ヒュミラ皮下注 80 mg ペン 0.8 mL 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） <u>ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.4 mL</u> <u>ヒュミラ皮下注 40 mg ペン 0.4 mL</u> 既存治療で効果不十分な下記疾患 <u>X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎</u> ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.4 mL ヒュミラ皮下注 80 mg シリンジ 0.8 mL ヒュミラ皮下注 40 mg ペン 0.4 mL ヒュミラ皮下注 80 mg ペン 0.8 mL 関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む） 化膿性汗腺炎 壊疽性膿皮症 既存治療で効果不十分な下記疾患 尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬 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）
承認条件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
備考	承認日 ①関節リウマチ：2008 年 4 月 16 日 ②尋常性乾癬、乾癬性関節炎：2010 年 1 月 20 日 ③強直性脊椎炎及び④クローン病：2010 年 10 月 27 日 ⑤若年性特発性関節炎：2011 年 7 月 1 日 ⑥腸管型ベーチェット病：2013 年 5 月 16 日 ⑦潰瘍性大腸炎：2013 年 6 月 14 日 ⑧非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎：2016 年 9 月 28 日 膿疱性乾癬：2018 年 3 月 23 日 ⑨化膿性汗腺炎：2019 年 2 月 21 日 ⑩壊疽性膿皮症：2020 年 11 月 27 日 ⑪潰瘍性大腸炎（小児）：2021 年 9 月 27 日 ⑫<u>X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎：2025 年 2 月 20 日</u>

変更の履歴
前回提出日 2024 年 6 月 3 日
変更内容の概要： - 品目の概要：「用法及び用量」「効能又は効果」「備考」 「X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎」に関する記載を追加 - 資材（「適正使用ガイド」「自己注射のためのガイドブック」）の改訂 「X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎」に関する記載を追加 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」 特定使用成績調査（壊疽性膿皮症患者を対象とした長期使用に関する調査）の報告書作成予定日を変更（軽微な変更） - 品目の概要：「備考」 「X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎」の承認日を追加（軽微変更）
変更理由： 1.～2. 「X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎」に関する承認事項一部変更承認取得に伴う変更 3. 特定使用成績調査（壊疽性膿皮症患者）の実施状況に基づく変更 4. 承認事項一部変更承認取得後の更新

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1. 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
重篤な感染症	
	重要な特定されたリスクとした理由： ・本剤は、細胞性免疫反応を調節する $\text{TNF}\alpha$ 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。 ・非感染性ぶどう膜炎、関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）、尋常性乾癬・乾癬性関節炎、クローン病、若年性特発性関節炎、強直性脊椎炎、腸管型ベーチェット病、潰瘍性大腸炎、膿疱性乾癬、化膿性汗腺炎、及び壊疽性膿皮症を対象とした国内臨床試験（以下、国内臨床試験とする。）において、1,452 例中肺炎は 38 例（2.6%）、結核は 4 例（0.3%）、敗血症は 4 例（0.3%）の因果関係が否定できない重篤な感染症が報告された。 ・国内製造販売後調査、及び自発報告において、因果関係が否定できない重篤な感染症が報告され、その中には致命的な転帰に至った症例も認められた。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 1. 特定使用成績調査（壊疽性膿皮症患者を対象とした長期使用に関する調査） 【選択理由】 本剤における製造販売後での、重篤な感染症の発現状況を把握するために実施する。
	リスク最小化の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「警告」、「禁忌」、「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」、「重大な副作用」の項、及び患者向医薬品ガイドに投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 医療関係者向け資料の作成と提供 ・適正使用ガイド 2. 納入前の確実な情報提供 【選択理由】 ・重篤な感染症に対する情報を、医療関係者等に対し確実に提供し、適正使用を推進する。
B 型肝炎の再活性化	
	重要な特定されたリスクとした理由： ・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た。 ・国内臨床試験において、因果関係が否定できない B 型肝炎の再活性化の症例が報告された。 ・国内製造販売後調査、及び自発報告において、因果関係が否定できない B 型肝炎の再活性化の症例が報告され、その中には致命的な転帰に至った症例も認められた。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 本剤における製造販売後での、B 型肝炎の再活性化の発現状況を把握するために実施する。
	リスク最小化の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者

	に関する注意」、「重大な副作用」の項、及び患者向医薬品ガイドに投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 医療関係者向け資材の作成と提供 ・適正使用ガイド 2. 納入前の確実な情報提供 【選択理由】 ・B型肝炎の再活性化に対する情報を、医療関係者等に対し確実に提供し、適正使用を推進する。
結核	
	重要な特定されたリスクとした理由： ・本剤は、細胞性免疫反応を調節する $\text{TNF}\alpha$ 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。 ・結核既感染者では、本剤投与により症状の顕在化及び悪化の恐れがある。 ・国内臨床試験において、因果関係が否定できない結核は 1,452 例中 4 例（0.3%）に確認された。 ・国内製造販売後調査、及び自発報告において、因果関係が否定できない結核症例が報告され、その中には致命的な転帰に至った症例も認められた。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 本剤における製造販売後での、結核の発現状況を把握するために実施する。
	リスク最小化の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「警告」、「禁忌」、「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」、「重大な副作用」の項、及び患者向医薬品ガイドに投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 医療関係者向け資材の作成と提供 ・適正使用ガイド 2. 納入前の確実な情報提供 【選択理由】 ・結核に対する情報を、医療関係者等に対し確実に提供し、適正使用を推進する。
脱髄疾患	
	重要な特定されたリスクとした理由： ・海外の臨床試験において、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。 ・国内製造販売後調査、及び自発報告において、因果関係が否定できない脱髄疾患が報告された。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 本剤における製造販売後での、脱髄疾患の発現状況を把握するために実施する。なお、中間部ぶどう膜炎では、中枢神経系の脱髄疾患への関与が考えられるため。
	リスク最小化の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「警告」、「禁忌」、「特定の背景を有する患者に関する注意」、「重大な副作用」の項、及び患者向医薬品ガイドに投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。

	・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 医療関係者向け資材の作成と提供 ・適正使用ガイド 2. 納入前の確実な情報提供 【選択理由】 ・脱髄疾患に対する情報を、医療関係者等に対し確実に提供し、適正使用を推進する。
ループス様症候群	
	重要な特定されたリスクとした理由： ・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。 ・国内臨床試験において、因果関係が否定できないループス様症候群は 1,452 例中 1 例（0.1%）に確認された。 ・国内製造販売後調査、及び自発報告において、因果関係が否定できないループス様症候群が報告された。 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 本剤における製造販売後での、ループス様症候群の発現状況を把握するために実施する。 リスク最小化の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項、及び患者向医薬品ガイドに投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 医療関係者向け資材の作成と提供 ・適正使用ガイド 2. 納入前の確実な情報提供 【選択理由】 ・ループス様症候群に対する情報を、医療関係者等に対し確実に提供し、適正使用を推進する。
重篤なアレルギー反応	
	重要な特定されたリスクとした理由： ・国内製造販売後調査、及び自発報告において、因果関係が否定できないアナフィラキシー等の重篤なアレルギー反応が報告された。 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 本剤における製造販売後での、重篤なアレルギー反応の発現状況を把握するために実施する。 リスク最小化の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項、及び患者向医薬品ガイドに投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 医療関係者向け資材の作成と提供 ・適正使用ガイド 2. 納入前の確実な情報提供 【選択理由】

	・重篤なアレルギー反応に対する情報を、医療関係者等に対し確実に提供し、適正使用を推進する。
間質性肺炎	
	重要な特定されたリスクとした理由： ・間質性肺炎の既往歴のある患者では、間質性肺炎が増悪又は再発することがある。 ・国内臨床試験において、因果関係が否定できない間質性肺炎は 1,452 例中 11 例（0.8%）に確認された。 ・国内製造販売後調査、及び自発報告において、因果関係が否定できない間質性肺炎が報告され、その中には致命的な転帰に至った症例も認められた。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 本剤における製造販売後での、間質性肺炎の発現状況を把握するために実施する。
	リスク最小化の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「特定の背景を有する患者に関する注意」、「重大な副作用」の項、及び患者向医薬品ガイドに投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 医療関係者向け資材の作成と提供 ・適正使用ガイド 2. 納入前の確実な情報提供 【選択理由】 ・間質性肺炎に対する情報を、医療関係者等に対し確実に提供し、適正使用を推進する。
重篤な血液障害	
	重要な特定されたリスクとした理由： ・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では、血液疾患が悪化するおそれがある。 ・国内製造販売後調査、及び自発報告において、因果関係が否定できない重篤な血液障害が報告され、その中には致命的な転帰に至った症例も認められた。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 本剤における製造販売後での、重篤な血液障害の発現状況を把握するために実施する。
	リスク最小化の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「特定の背景を有する患者に関する注意」、「重大な副作用」の項、及び患者向医薬品ガイドに投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 医療関係者向け資材の作成と提供 ・適正使用ガイド 2. 納入前の確実な情報提供 【選択理由】 ・重篤な血液障害に対する情報を、医療関係者等に対し確実に提供し、適正使用を推進する。
劇症肝炎・肝機能障害・黄疸・肝不全	

	重要な特定されたリスクとした理由： ・国内製造販売後調査、及び自発報告において、因果関係が否定できない劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全が報告され、その中には致命的な転帰に至った症例も認められた。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 本剤における製造販売後での、劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全の発現状況を把握するために実施する。
	リスク最小化の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項、及び患者向医薬品ガイドに投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 医療関係者向け資材の作成と提供 ・適正使用ガイド 2. 納入前の確実な情報提供 【選択理由】 ・劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全に対する情報を、医療関係者に対し確実に提供し、適正使用を推進する。

重要な潜在的リスク	
悪性腫瘍	
	重要な潜在的リスクとした理由： ・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。関節リウマチは慢性炎症性疾患であり、免疫抑制剤を長期間投与した場合、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。 ・国内臨床試験において、因果関係が否定できない悪性腫瘍が報告された。 ・国内製造販売後調査、及び自発報告において、因果関係が否定できない悪性腫瘍が報告された。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 本剤における製造販売後での、悪性腫瘍の発現状況を把握するために実施する。
	リスク最小化の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「警告」、「重要な基本的注意」の項、及び患者向医薬品ガイドに投与期間中に悪性腫瘍の報告がある旨を記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 医療関係者向け資材の作成と提供 ・適正使用ガイド 2. 納入前の確実な情報提供 【選択理由】 ・悪性腫瘍に対する情報を、医療関係者等に対し確実に提供し、適正使用を推進する。
乾癬の悪化及び新規発現	
	重要な潜在的リスクとした理由： ・本剤を含む抗 TNF 療法において、既存の乾癬の悪化若しくは新規発現（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。 ・国内臨床試験において、因果関係が否定できない乾癬の悪化及び新規発現が報告された。 ・国内製造販売後調査、及び自発報告において、因果関係が否定できない乾癬の悪化及び新規発現が報告された。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 本剤における製造販売後での、乾癬の悪化及び新規発現の発現状況を把握するために実施する。
	リスク最小化の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」、「その他の副作用」の項に記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 医療関係者向け資材の作成と提供 ・適正使用ガイド 2. 納入前の確実な情報提供 【選択理由】 ・乾癬の悪化及び新規発現に対する情報を、医療関係者等に対し確実に提供し、適正使用を推進する。

サルコイドーシスの悪化	
	重要な潜在的リスクとした理由： ・臨床試験において、サルコイドーシスに伴うぶどう膜炎患者で、サルコイドーシスの悪化が報告された。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 本剤における製造販売後での、サルコイドーシスの悪化の発現状況を把握するために実施する。
	リスク最小化の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」、「その他の副作用」の項に記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 医療関係者向け資材の作成と提供 ・適正使用ガイド 2. 納入前の確実な情報提供 【選択理由】 ・サルコイドーシスの悪化に対する情報を、医療関係者等に対し確実に提供し、適正使用を推進する。
免疫原性	
	重要な潜在的リスクとした理由： ・本剤の投与により、本剤に対する抗体（抗アダリムマブ抗体）が産生されることがある。 ・国内臨床試験における産生率は、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 5.0%、クローン病 6.1%、潰瘍性大腸炎 3.7%、非感染性ぶどう膜炎 12.5%、膿疱性乾癬 30.0%、化膿性汗腺炎 13.3%、及び壊疽性膿皮症 0%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では、本剤の血中濃度が低下する傾向がみられた。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 本剤における製造販売後での、抗アダリムマブ抗体産生の状況を把握するために実施する。
	リスク最小化の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」の項について記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 医療関係者向け資材の作成と提供 ・適正使用ガイド 2. 納入前の確実な情報提供 【選択理由】 ・抗アダリムマブ抗体産生に対する情報を、医療関係者等に対し確実に提供し、適正使用を推進する。
腸管狭窄（クローン病の場合）	
	重要な潜在的リスクとした理由： ・国内臨床試験において、因果関係が否定できない腸管狭窄が報告された。

	・国内製造販売後調査、及び自発報告において、因果関係が否定できない腸管狭窄が報告された。 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 本剤における製造販売後での、クローン病における腸管狭窄の発現状況を把握するために実施する。 リスク最小化の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「その他の副作用」の項に記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 医療関係者向け資材の作成と提供 2. 納入前の確実な情報提供 【選択理由】 ・クローン病における腸管狭窄に対する情報を、医療関係者等に対し確実に提供し、適正使用を推進する。
--	---

重要な不足情報
該当なし

1.2. 有効性に関する検討事項

該当なし

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）	
追加の医薬品安全性監視活動	
特定使用成績調査（壊疽性膿皮症患者を対象とした長期使用に関する調査）	
	【安全性検討事項】 重篤な感染症 【目的】 本剤の壊疽性膿皮症に対する使用実態下における安全性及び有効性に関するデータを収集、把握することを目的とする。 【実施計画案】 実施期間：2020 年 11 月 27 日から 2025 年 3 月 31 日まで 登録期間：2020 年 11 月 27 日から 2023 年 1 月 31 日まで 調査予定症例数：60 例（安全性解析対象として） 実施方法：中央登録方式にて実施する。 観察期間：本剤投与開始から 52 週間とする。本剤投与開始 52 週より前に投与を中止した場合は、本剤投与中止から 70 日後までの有害事象発現状況を調査する。 【実施計画の根拠】 本剤の壊疽性膿皮症に対する臨床試験（M16-119）の症例数が 22 例と限られており、一つのサブタイプを対象としていた。これらのことから、使用実態下での本剤の壊疽性膿皮症患者に対する安全性及び有効性データを収集するために本調査を実施する。 症例数の設定根拠：本調査の目的は壊疽性膿皮症患者における本剤の副作用発現状況を確認することであり、感染症は TNF-α 阻害薬の重大なリスクの 1 つである。壊疽性膿皮症に対する第 III 相試験（M16-119 試験）では、治験薬と関連のある感染症が 18.2%（4/22 例）報告された。したがって、壊疽性膿皮症治療における本剤関連感染症の発現率を 18.2%と仮定すると、α 水準 0.05 で 8.2%~28.2%（18.2%$\pm$10%）の発現率を推定するためには、少なくとも被験者 58 名が必要であり、脱落症例を考慮して 60 例と設定した。 【節目となる予定の時期及びその根拠】 ・最終集計時：収集した全登録症例のデータを固定した段階で最終集計を実施する。 ・安全性定期報告ごとに、安全情報について包括的な検討を行うため。 【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 節目となる時期に、以下の内容を含めた、医薬品リスク管理計画の見直しを行う。 ・安全性検討項目について、好発時期やリスク要因が明確になった場合には、資材の改訂要否を検討する。 ・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。 ・新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要：添付文書、及び患者向医薬品ガイドの作成・改訂による情報提供	
追加のリスク最小化活動	
医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供	
	【安全性検討事項】 重篤な感染症、B型肝炎の再活性化、結核、脱髄疾患、ループス様症候群、重篤なアレルギー反応、間質性肺炎、重篤な血液障害、劇症肝炎・肝機能障害・黄疸・肝不全、悪性腫瘍、乾癬の悪化及び新規発現、サルコイドーシスの悪化、免疫原性、腸管狭窄（クローン病の場合） 【目的】 上記安全性検討項目に関する注意喚起、及び適切な診断・治療のための本剤の使用方法に関する情報を提供する。 【具体的な方法】 ・本剤を使用、あるいは今後使用予定の医療関係者等にMRが提供、説明し、本剤の適正使用を推進する。 【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告、及び各製造販売後調査結果報告書作成時点で、副作用の発現傾向、当該資材の配布状況等を確認し、リスク最小化策の強化が必要と判断された場合には、当該資材の改訂、資材配布方法の検討、又は新たな対策資材の作成を検討する。 報告の予定時期：安全性定期報告書提出時
納入前の確実な情報提供	
	【安全性検討事項】 重篤な感染症、B型肝炎の再活性化、結核、脱髄疾患、ループス様症候群、重篤なアレルギー反応、間質性肺炎、重篤な血液障害、劇症肝炎・肝機能障害・黄疸・肝不全、悪性腫瘍、乾癬の悪化及び新規発現、サルコイドーシスの悪化、免疫原性、腸管狭窄（クローン病の場合） 【目的】 本剤の適正使用を促進し、安全性を確保する。 【具体的な方法】 本剤を始めて使用する医師、医療機関に対して、本剤を投与する前には安全対策資材を用いて情報提供を行う。特に、既に本剤が納入されている医療機関において、非感染性ぶどう膜炎の治療を目的として眼科で本剤が投与される医療機関に確実な情報提供を実施するために、日本眼炎症学会が作成を予定しているガイドライン等で設定する医師及び施設要件について、承認時の医療機関向けのダイレクトメール、眼科関連雑誌への広告掲載及び同学会セミナー等でのアナウンスにより、眼科領域に広く情報提供を行い、当該ガイドラインの遵守を依頼し、ぶどう膜炎に対する本剤の適正使用を実施する。その上で、本剤が納入されている眼科のある施設では、書面にて薬剤部等に対してぶどう膜炎に関するガイドラインが作成される予定であることを説明するとともに、ぶどう膜炎に対して本剤が使用される予定が判明した場合には、医薬情報担当者等に連絡をもらえるように徹底する。連絡を受けた場合には、医薬情報担当者が当該施設の眼科を訪問し、安全対策資材を用いて確実に情報提供を実施する予定である。なお、本剤がぶどう膜炎患者に使用される際の医師要件及び施設要件に該当しない場合には、ガイドラインを遵守した使用を依頼する。 化膿性汗腺炎に対して本剤を使用する際の、リスク最小化活動を確実に実施する目的で、本剤の納入実績のある医療機関において、化膿性汗腺炎の治療を実施している医療機関、医師に対して、安全対策資材を用いた情報提供を行う。 【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告書提出時に、各安全性検討項目の発現状況から、更新について検討する。
自己投与に関する資材の作成及び提供	
	【目的】 患者が、本剤の自己注射の安全性に関する情報の理解と、自己注射の方法を理解することを目的とする。 【具体的な方法】

	「ヒュミラ®自己注射のためのガイドブック」を作成・配布し、医療機関に資材の活用を依頼する。 【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告書提出時に、各安全性検討項目の発現状況から、更新について検討する。
--	--

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1. 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献・学会情報、外国措置報告、臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象症例の評価				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 / 目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
特定使用成績調査（化膿性汗腺炎患者を対象とした長期使用に関する調査）	80 例/80 例	安全性定期報告時	終了	2022 年 3 月提出済
特定使用成績調査（壊疽性膿皮症患者を対象とした長期使用に関する調査）	60 例/60 例	安全性定期報告時	2020 年 11 月より実施	<u>2025 年 3 月予定</u>

5.2. 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

該当なし

5.3. リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書を作成し、必要に応じて改訂するとともに、医療従事者に情報を提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
医療関係者向け資材の作成と提供 ・適正使用ガイド	安全性定期報告書提出時	実施中
納入前の確実な情報提供	安全性定期報告書提出時	実施中
自己投与に関する資材の作成及び提供 ・自己注射のためのガイドブック	安全性定期報告書提出時	実施中