ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.8 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
に関する資料

本資料中に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアッヴィ合同会社にあります。当該製品の適正使用の利用目的以外の営業目的に本資料を利用することは出来ません。

アッヴィ合同会社

1.5 起源又は発見の経緯及び開発の経緯

起原又は発見の経緯及び開発の経緯については，平成 13 年 6 月 21 日付け医薬審発第 899 号医薬局審査管理課長通知「新医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領について」の別紙 2 の 5（1）に作成要領が示されているが，その中の「当該内容が第 2 部（5）に記載できる場合は，第 1 部において提出を省略することができる。」との記述を基に，当該内容（1.5 起源又は発見の経緯及び開発の経緯）を主に第 2 部（5）（臨床に関する概括評価）に記載した。表 1.5-1 に，第 2 部（5）での当該内容の記載場所を示す。

アダリムマブは遺伝子組換え技術の応用によって創製されたモノクローナル抗体であり，ヒト型抗ヒト TNFα モノクローナル抗体製剤としては世界で最初のものである。アダリムマブは，TNFα に選択的かつ特異的に結合し，TNFα の生物学的作用を中和する。

Knoll 社は，ヒトモノクローナル抗体作製技術を Cambridge Antibody Technology 社より導入し，ファージディスプレイ法を用いてヒトの TNFα に対して非常に高い親和性と選択性を持つヒトモノクローナル抗体を作製した。

本剤の臨床開発は，Knoll 社により 19[redacted]年から欧州で開発され，20[redacted]年に Abbott Laboratories 社が Knoll 社を吸収合併したことから，それ以降は Abbott Laboratories 社が，2013 年からは Abbott Laboratories 社から分社独立した AbbVie Inc.社が本剤の開発を引き継いだ。

本剤は，2002 年 12 月に米国，2003 年 9 月に欧州で関節リウマチの治療薬として承認された。その後，早期関節リウマチ，関節症性乾癬，強直性脊椎炎，クローン病，尋常性乾癬，若年性特発性関節炎，潰瘍性大腸炎，小児クローン病及び化膿性汗腺炎の効能追加が米国及び欧州で承認された。また，X 線所見が認められない体軸性脊椎関節炎及び小児尋常性乾癬が欧州で承認され，広くこれらの疾患の治療に用いられている。

表 1.5-1. 第 1 部（5）に関する内容の第 2 部（5）（臨床に関する概括評価）における記載場所

第 1 部（5）に記載すべき内容	第 2 部（5）での記載場所
起源又は発見の経緯，開発の経緯，治験相談，申請に至った経緯，開発計画，申請の妥当性	2.5.1 製品開発の根拠
本剤の有効性及び安全性	2.5.4 有効性の概括評価 2.5.5 安全性の概括評価
本剤の有効性及び安全性に基づく有用性に関する記載	2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論
非臨床試験成績（薬理試験）	2.4 非臨床試験の概括評価 2.4.2 薬理試験 2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

日本における開発

本邦での開発は，Knoll 社の日本法人であるクノールジャパン株式会社とエーザイ株式会社の共同開発により開始されたが，その後，クノールジャパン株式会社から現在のアボット ジャパン株式会社へ引き継がれた。アボット ジャパン株式会社とエーザイ株式会社の共同開発により進められ，2008 年 4 月に関節リウマチを効能・効果として承認され，2010 年 1 月に尋常性乾癬及び関節症性乾癬，2010 年 10 月にクローン病及び強直性脊椎炎，2011 年 7 月に若年性特発性関節炎，2012 年 8 月に関節リウマチの効能に「関節の構造的損傷の防止を含む」が追加された。2013 年以降は，アッヴィ合同会社がアボット ジャパン株式会社の開発業務を引き継いだ。2013 年 5 月及び 6 月に腸管型ベーチェット病及び潰瘍性大腸炎の効能追加がそれぞれ承認された。また，2015 年 6 月に高濃度製剤（ヒュミラ® 皮下注 40 mg シリンジ 0.4 mL 及び同皮下注 80 mg シリンジ 0.8 mL）の剤型追加に伴う承認申請，同 7 月にクローン病の用法・用量に係る承認事項一部変更（用量増加）の承認申請を行い，2016 年 6 月に承認された。それ以外の効能として，現在，潰瘍性大腸炎を対象とした高用量のアダリムマブでの導入療法及び維持療法を標準用量と比較する国際共同治験（第 III 相試験），小児の潰瘍性大腸炎患者を対象とした国際共同治験（第 III 相試験），膿疱性乾癬及び化膿性汗腺炎の効能追加を目的とした国内試験（第 III 相試験）を実施中である。

以下に示す非感染性ぶどう膜炎患者を対象とした 3 つの国際共同試験が，Abbott Laboratories 社（現 AbbVie Inc.社）及びアボット ジャパン株式会社（現 アッヴィ合同会社）により実施された。

表 1.5-2 及び図 1.5-1 に，本申請における臨床試験データパッケージ及び開発の経緯図を示す。

表 1.5-2.　　臨床データパッケージ

試験番号	資料区分	評価			内容
		有効性	安全性	PK	
国際共同試験					
M10-877	評価	○	○	○	日本人サブグループを含む，非感染性の活動性ぶどう膜炎患者を対象とした第 III 相無作為化二重盲検プラセボ対照多施設国際共同試験（有効性，安全性及び薬物動態の検討）
M10-880	評価	○	○	○	日本人サブグループを含む，非感染性の非活動性ぶどう膜炎患者を対象とした第 III 相無作為化二重盲検プラセボ対照多施設国際共同試験（有効性，安全性及び薬物動態の検討）
M11-327*	評価	○	○	-	M10-877 試験および M10-880 試験からの非盲検多施設国際共同試験（長期投与における安全性及び有効性の検討） ＊治験実施中

○：評価資料
*：本報告書のカットオフ日：2015 年 4 月 30 日（申請時）
2015 年 8 月 31 日（4-Month Safety Update として追加提出）

図 1.5-1.　　開発の経緯図

試験の種類		対象患者	国内	海外	[redacted]
薬理試験	効力を裏付ける試験	－		○	
第 III 相試験	M10-877	活動性 非感染性ぶどう膜炎	○	○	
	M10-880	非活動性 非感染性ぶどう膜炎	○	○	
長期試験	M11-327	非感染性ぶどう膜炎	○	○	

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における使用状況等

アダリムマブは，40 mg 皮下注射剤として 2016 年 6 月現在までに，関節リウマチに対し，世界 93 ヵ国で既に承認されている。また，関節症性乾癬の効能で 91 ヵ国，強直性脊椎炎の効能で 90 ヵ国，体軸性脊椎関節炎の効能で 70 ヵ国，クローン病の効能で 91 ヵ国，尋常性乾癬の効能で 87 ヵ国，若年性特発性関節炎の効能で 13 歳～17 歳（固定用量）では 77 ヵ国，4 歳～12 歳では 60 ヵ国，4 歳～17 歳では 10 ヵ国，2 歳～4 歳未満では 61 ヵ国，小児クローン病の効能で 63 ヵ国，潰瘍性大腸炎の効能で 77 ヵ国，腸管型ベーチェット病の効能で 4 ヵ国，小児腱付着部炎関連関節炎の効能で 47 ヵ国，小児乾癬の効能で 48 ヵ国及び化膿性汗腺炎の効能で 66 ヵ国において承認されている。

関節リウマチを適応として，米国においては 20[redacted] 年 [redacted] 月に生物学的製剤承認申請（以下「BLA」）を米国食品医薬品局（以下「FDA」）に申請し，2002 年 12 月に承認を得ている。また EU においては，中央審査方式により 20[redacted]年 [redacted]月に欧州医薬品庁（以下「EMA」）に申請し，2003 年 9 月に承認された。

米国では，関節症性乾癬，強直性脊椎炎，クローン病，尋常性乾癬，若年性特発性関節炎（4 歳～17 歳：固定用量），潰瘍性大腸炎，小児クローン病，若年性特発性関節炎（2 歳～4 歳：固定用量）及び化膿性汗腺炎について各々2005 年 10 月，2006 年 7 月，2007 年 2 月，2008 年 1 月，2008 年 2 月，2012 年 9 月，2014 年 9 月，2014 年 9 月及び 2015 年 9 月に承認を得ている。また，EU では，関節症性乾癬，強直性脊椎炎，クローン病，尋常性乾癬，若年性特発性関節炎（13 歳～17 歳：固定用量），若年性特発性関節炎（4 歳～12 歳：体表面積あたりの用量），潰瘍性大腸炎，体軸性脊椎関節炎，小児クローン病，若年性特発性関節炎（2 歳～4 歳：体表面積あたりの用量），小児腱付着部炎関連関節炎，小児乾癬及び化膿性汗腺炎について各々2005 年 8 月，2006 年 6 月，2007 年 6 月，2007 年 12 月，2008 年 8 月，2011 年 3 月，2012 年 4 月，2012 年 7 月，2012 年 11 月，2013 年 2 月，2014 年 9 月，2015 年 3 月及び 2015 年 7 月に承認を得ている。

また，本剤の単回投与用のプレフィルドペン（自動注入用ペン型製剤）も米国で 2006 年 6 月，EU で 2006 年 11 月に承認されている。その他スイス連邦，オーストラリア，カナダ等 60 ヵ国においても承認を得ている。

なお，非感染性ぶどう膜炎については，米国及び EU では 2015 年 9 月に承認申請が行われ，いずれの国でも 2016 年 6 月に承認を得ている。

主要国の承認状況（2016 年 6 月現在）を表 1 に示す。

海外において本剤は，医師の指導及び監視下で投与することとされ，医師が適切と判断した患者については自己注射が可能となっている。自己注射を開始する前には，注射方法の技術的なトレーニングを十分に行い，必要に応じて医師が追跡調査を行うこととしている。

表 1.　　主要国の承認状況（海外における販売名：Humira® ）

国名 (関節リウマチ承認年月)	剤型・含量	効能・効果	用法・用量
米国 (2002 年 12 月)	皮下注射用剤 40 mg/0.8 mL 20 mg/0.4 mL 10 mg/0.2 mL	関節リウマチ 中等症から重症の活動性関節リウマチ成人患者の徴候及び症状を緩和し，主要な臨床的効果の誘導，関節の構造的損傷の進展抑制及び身体機能を改善する。HUMIRA は，単独あるいは MTX 又は他の非生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬(DMARDs)と併用できる。	40 mg 隔週投与 関節リウマチ患者で MTX を併用していない患者では，HUMIRA の投与頻度を週 1 回 40 mg に増やすことで更なる効果が得られることがある。
		関節症性乾癬 活動性関節症性乾癬成人患者に対し活動性関節炎の徴候及び症状を緩和し，関節の構造的損傷の進展抑制及び身体機能を改善する。HUMIRA は単独又は非生物学的 DMARDs と併用できる。	
		強直性脊椎炎 活動性強直性脊椎炎の成人患者の徴候及び症状を緩和する。	
		若年性特発性関節炎 中等症から重症の 2 歳以上の活動性多関節型若年性特発性関節炎患者の徴候及び症状を緩和する。HUMIRA は，単独又は MTX と併用できる。	10 kg (22 ポンド) から 15 kg (33 ポンド) 未満：10 mg 隔週投与 15 kg (33 ポンド) から 30 kg (66 ポンド) 未満：20 mg 隔週投与 30 kg (66 ポンド) 以上：40 mg 隔週投与
		クローン病 通常の治療では十分な効果が得られない中等症から重症の活動性クローン病成人患者の徴候及び症状を緩和し，臨床的寛解を導入及び維持する。HUMIRA は，インフリキシマブの効果が消失，若しくは不耐の場合も臨床的寛解を導入し，徴候や症状を緩和する。	初回投与 (Day 1) は 160 mg (1 日に 40 mg を 4 回投与又は連続した 2 日で 40 mg を 2 回投与)，続いて 2 週後 (Day 15) に 80 mg。2 週後 (Day 29) から 40 mg 隔週投与の維持量を開始。
		小児クローン病 副腎皮質ステロイド又は，アザチオプリン，6-メルカプトプリン及びメトトレキサート等の免疫抑制剤では十分な効果が得られない中等症から重症の活動性クローン病の 6 歳以上の患者の徴候及び症状を緩和し，臨	17 kg (37 ポンド) から 40 kg (88 ポンド)： 初回投与 (Day 1)：80 mg (1 日に 40 mg を 2 回投与) 2 週後 (Day 15)：40 mg 2 週後 (Day 29)：40 mg 隔週投与の

		床的寛解を導入及び維持する。	維持量の開始 40 kg (88 ポンド) 以上： 初回投与 (Day 1)：160 mg (1 日に 40 mg を 4 回投与又は連続した 2 日で 40 mg を 2 回ずつ投与) 2 週後 (Day 15)：80 mg (1 日に 40 mg を 2 回投与) 2 週後 (Day 29)：40 mg 隔週投与の維持量の開始
		潰瘍性大腸炎 副腎皮質ステロイド，アザチオプリン及び 6-メルカプトプリン等の免疫抑制剤では十分な効果が得られない中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎の成人患者における臨床的寛解の誘導と維持の治療に適応される。 TNF 阻害薬の効果が消失若しくは不耐の患者では，HUMIRA の有効性は確立されていない。	初回投与 (Day 1) は 160 mg (1 日に 40 mg を 4 回投与又は連続した 2 日で 40 mg を 2 回投与)，続いて 2 週後 (Day 15) に 80 mg。2 週後 (Day 29) から 40 mg 隔週投与の維持量を開始。 8 週 (Day 57) までに臨床的寛解が得られた患者のみ HUMIRA を継続投与。
		乾癬 全身療法又は光線療法の対象で，他の全身療法に効果が見られない中等症から重症の慢性尋常性乾癬の成人患者の治療。HUMIRA は，投与中患者を注意深く観察し，医師の定期的な診察を受けることができる場合にのみ投与すること。	初回 80 mg 投与，初回投与後 1 週時から 40 mg を隔週投与。
		化膿性汗腺炎 中等症から重症の化膿性汗腺症の治療。	初回投与 (Day1) ：160mg (Day1 に 40mg を 4 回投与又は Day1 及び Day2 で 1 日に 40mg を 2 回投与) 2 回目投与/2 週間後 (Day15)：80mg (1 日に 40mg を 2 回投与) 3 回目 (Day29) 及びその後の投与：毎週 40mg 投与。
		ぶどう膜炎 非感染性の中間部，後部，又は汎ぶどう膜炎の治療	初回 80 mg 投与，初回投与後 1 週時から 40 mg を隔週投与。
スイス (2003 年 4 月)	皮下注射用剤 40 mg/0.8 mL	関節リウマチ DMARDs の効果不十分な中等症から重症の活動性関節リウマチ成人患者の徴候及び症状を緩和し，関節の構造的損傷の進展抑制及び身体機能を改善する。 HUMIRA は，単独投与あるいは MTX 又は他の DMARD と併用でき	40 mg 隔週投与 グルココルチコイド，サリチル酸，非ステロイド性抗炎症薬，鎮痛薬又は DMARDs(シクロスポリン，アザチオプリン及び他の抗 TNF-α 療法を除く)は HUMIRA の治療中も投与を継続することは可能である。 効果が減弱した患者では，HUMIRA

		るが，HUMIRA とシクロスポリン，アザチオプリン及び他の抗 TNF-α 療法との併用については検討されていない。 中等症から重症の関節リウマチが最近診断され(病歴 3 年未満)，かつ MTX による治療歴のない患者において，MTX 併用下での HUMIRA の有効性が示されている。	することにより，効果を得られる可能性がある。
		多関節型若年性特発性関節炎 MTX との併用において，1 剤以上の DMARDs の効果不十分な，活動性多関節型若年性特発性関節炎の 4~17 歳以上の患者に対する治療。MTX 不耐の場合又は MTX の治療継続が適切でない場合，HUMIRA を単独投与する。	体表面積あたり 24 mg/m^2 の皮下注射による隔週投与。アダリムマブ最大単独用量は 40 mg。 注射量は患者の身長及び体重に基づき選択される。 通常，治療 12 週間以内に臨床的効果が得られる。この時期まで効果が得られない患者においては，治療の継続を慎重に再検討すること。
		関節症性乾癬 DMARDs の効果が不十分な，関節症性乾癬患者の徴候及び症状を緩和する。 対称性多関節型の患者において関節の構造的損傷の進展抑制及び身体機能を改善する。 HUMIRA は単独又は非生物学的 DMARDs と併用できる。	40 mg 隔週投与 グルココルチコイド，サリチル酸，非ステロイド性抗炎症薬，鎮痛薬又は DMARDs は HUMIRA の治療中も投与を継続することは可能である。
		強直性脊椎炎 通常療法で効果不十分な活動性強直性脊椎炎の成人患者の治療。	40 mg 隔週投与 12 週以内に効果が得られない場合は，本剤の治療の継続を検討すること。 非ステロイド性抗炎症薬は HUMIRA の治療中も投与を継続することは可能である。
		クローン病 通常の治療では十分な効果が得られない又はインフリキシマブの効果消失若しくは不耐の中等症から重症の活動性クローン病の成人患者の治療。	0 週時で 160 mg (1 日 4 回に分けて投与若しくは連続 2 日間で 2 回ずつ投与が可能)，2 週時で 80 mg 投与，その後 40 mg 隔週投与。 アミノサリチル酸，副腎皮質ステロイド及び免疫抑制剤(6-メルカプトプリン，アザチオプリン等)は HUMIRA の治療中も投与を継続することは可能である。 効果が減弱した患者では，HUMIRA の投与頻度を 40 mg 週 1 回投与へ増加することにより，効果を得られる

			可能性がある。 8 週までに効果が得られた患者のみ HUMIRA を継続投与。
		潰瘍性大腸炎 副腎皮質ステロイド，6-メルカプトプリン又はアザチオプリンを含む通常の治療法で効果不十分，又はこの治療に不耐又は禁忌である中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎の成人患者に対する治療。	0 週時で 160 mg（1 日 4 回投与若しくは連続 2 日間で 2 回ずつ投与が可能）及び 2 週時で 80 mg 投与。導入療法後，40 mg 隔週投与。 維持療法期間中，標準的治療法ガイドラインに従い，副腎皮質ステロイドの投与量を徐々に減らすことができる。
		小児クローン病 栄養療法，グルココルチコイド，免疫抑制剤を含む既存治療で効果不十分若しくは不耐，又はこれらの治療が禁忌である，重症の活動性クローン病の 6 歳以上の患者の徴候及び症状を緩和し，臨床的寛解を導入及び維持する。	0 週時で 160 mg（1 日 4 回投与若しくは連続 2 日間で 2 回ずつ投与が可能）及び 2 週時で 80 mg 投与。導入療法後，推奨維持用量は 40 mg 又は 20 mg 隔週投与。 小児クローン病患者<40 kg： 推奨導入用量は，0 週時で 80 mg（1 日 2 回投与），続いて 2 週時で 40 mg 投与。導入療法後，推奨用量は 20 mg 又は 10 mg 隔週投与。 30 kg 以下の小児患者での HUMIR 投与データは限られている。別の用量スキームは国際的ガイダンスを推奨する。 維持療法期間に再燃又は効果不十分な場合には，毎週に投与頻度を増やすことにより，効果を得られる可能性がある。
		尋常性乾癬 全身療法又は光線療法の対象となる中等症から重症の慢性尋常性乾癬の成人患者の治療。	初回 80 mg 投与，初回投与後 1 週時より 40 mg を隔週投与。 16 週以内に効果が得られない場合は，本剤の治療は継続しないこと。
		化膿性汗腺炎（Acne inversa） 既存治療では十分な効果が得られない中等症から重症の活動性化膿性汗腺炎の成人患者の治療。	0 週に 160 mg（1 日で 40 mg を 4 回，又は 1 日に 40 mg を 2 回連続 2 日間），2 週後に 80 mg，4 週以降は 40 mg 毎週投与する。 必要な場合，HUMIRA による治療期間中に抗生物質の継続使用が可能である。日常の治療においてはその病変に局所消毒洗浄液を使用する。 12 週間以内に効果が得られない場合は，本剤の治療の継続を慎重に再検

			討すること。 治療のリスク・ベネフィットを定期的に評価すること。36 週を超える治療期間のデータは限られている。臨床試験では，抗生物質と併用又は非併用で HUMIRA を投与した。 HUMIRA による治療を中断する必要がある場合でも，治療の再開は可能である。
EU (27 カ国) (2003 年 9 月)	皮下注射用剤 40 mg/0.8 mL バイアル 40mg/0.8mL	関節リウマチ MTX と HUMIRA の併用において， • MTX を含む DMARDs の効果が不十分な中等症から重症の活動性関節リウマチの成人患者に対する治療。 • MTX の治療歴のない重症の活動性及び進行性関節リウマチの成人患者に対する治療。 MTX 不耐の場合，又は MTX 治療の継続が適切でない場合，HUMIRA を単独投与する。HUMIRA は，MTX との併用において，X 線検査により測定される関節の構造的損傷の進展抑制及び身体機能の改善がみられた。	40 mg 隔週投与 単独療法で効果が減弱した患者では，40 mg 週 1 回投与で更なる効果が得られることがある。 手術前又は重篤な感染症が発症した等，投与の中断が必要な場合がある。
		多関節型若年性特発性関節炎 MTX との併用において，1 剤以上の DMARDs の効果不十分な，活動性多関節型若年性特発性関節炎の 2 歳以上の患者に対する治療。MTX 不耐容の場合又は MTX の治療継続が適切でない場合，HUMIRA を単独投与する。	体表面積あたり 24 mg/m^2 の皮下注射による隔週投与。アダリムマブ最大単独用量は 2-4 歳未満で 20 mg、4-12 歳で 40 mg。 13 歳以上の患者では，体表面積にかかわらずアダリムマブ 40 mg を隔週投与する。 通常，治療 12 週間以内に臨床的効果が得られる。この時期まで効果が得られない患者においては，治療の継続を慎重に再検討すること。
		腱付着部炎関連関節炎 通常の治療法で効果不十分，又は不耐容である活動性腱付着部炎関連関節炎の 6 歳以上の患者に対する治療。	体表面積あたり 24 mg/m^2 の皮下注射による隔週投与。アダリムマブ最大単独用量は 40 mg。
		関節症性乾癬 DMARDs の効果が不十分な，活動性及び進行性の関節症性乾癬の成人患者に対する治療。HUMIRA 投与に	40 mg 隔週投与。 12 週以内に効果が得られない場は，本剤の治療の継続を検討すること。

		より，対称性多関節型の患者においてX 線検査により末梢関節の構造的損傷の進展抑制及び身体機能の改善がみられた。	
		強直性脊椎炎 通常の治療法の効果が不十分な重症の活動性強直性脊椎炎の成人患者に対する治療。	
		強直性脊椎炎の証拠となるX線像が認められない体軸性脊椎関節炎 HUMIRA は，非ステロイド性抗炎症薬で十分な効果が得られなかった又は不耐容であった，強直性脊椎炎の証拠となるX線像は認められず，CRP の上昇及び/又は MRI により炎症の客観的兆候が認められる重症の体軸性脊椎関節炎の成人の治療に適応される。	
		クローン病 副腎皮質ステロイド/ 免疫抑制剤による治療の効果が不十分又はこの治療に不耐容又は禁忌である重症の活動性クローン病患者に対する治療。	導入用量は，0 週時で 80 mg 続いて 2 週時で 40 mg 投与。より速やかな効果が必要な場合，導入期間中に有害事象のリスクが高まることを考慮の上，0 週時で 160 mg (1 日 4 回に分けて投与若しくは連続 2 日間で 2 回ずつ投与が可能)，2 週時で 80 mg 投与が可能である。 導入療法後，推奨用量は隔週 40 mg 皮下投与。患者が HUMIRA の投与を中止し，疾患の徴候や症状が再発した場合，HUMIRA を再度投与できる。前回の投与から 8 週間以上経過後の再投与の報告はほとんどない。 維持療法期間中，標準的治療法ガイドラインに従い，副腎皮質ステロイドの投与量を徐々に減らすことができる。 効果が減弱した患者では，HUMIRA の投与頻度を 40 mg 週 1 回投与へ増加することにより，効果を得られる可能性がある。 4 週時までに効果が現れない患者は，12 週時まで維持療法の継続により，効果が得られる可能性がある。この時期まで効果が得られない患者に対する継続投与については，慎重に再検討すること。
		小児クローン病	小児クローン病患者<40 kg :

		一次栄養療法，副腎皮質ステロイド及び免疫調節薬を含む通常の治療法で効果不十分，又はこれらの治療に不耐容又は禁忌である重症の活動性クローン病の小児患者 (6 歳以上) に対する治療。	重症の小児クローン病患者に対する推奨導入用量は，0 週時で 40 mg，続いて 2 週時で 20 mg 投与。より速やかな効果が必要な場合，より高い導入用量により有害事象のリスクが高まる可能性があることを考慮の上，0 週時で 80 mg (1 日 2 回に分けて投与)，2 週時で 40 mg 投与が可能である。 導入療法後，推奨用量は 20 mg の隔週皮下投与。十分な効果が得られない患者では，HUMIRA の投与頻度を 20 mg 週 1 回投与へ増加することにより，効果を得られる可能性がある。 小児クローン病患者≥40 kg： 重症の小児クローン病患者に対する推奨導入用量は，0 週時で 80 mg，続いて 2 週時で 40 mg 投与。より速やかな効果が必要な場合，より高い導入用量により有害事象のリスクが高まる可能性があることを考慮の上，0 週時で 160 mg (1 日 4 回に分けて投与若しくは連続 2 日間で 2 回ずつ投与)，2 週時で 80 mg 投与が可能である。 導入療法後，推奨用量は 40 mg の隔週皮下投与。十分な効果が得られない患者では，HUMIRA の投与頻度を 40 mg 週 1 回投与へ増加することにより，効果を得られる可能性がある。12 週時までに効果が現れない患者に対する継続投与については，慎重に検討すること。
		乾癬 シクロスポリン，MTX 又は PUVA を含む他の全身療法で効果不十分，禁忌又は不耐容の中等症から重症の慢性尋常性乾癬の成人患者に対する治療。	初回 80 mg，初回投与後 1 週時より 40 mg 隔週投与。 16 週以内に効果が得られなかった患者においては，治療の継続を注意深く再検討すること。
		小児尋常性乾癬 局所療法及び光線療法で効果不十分，又はこれらの治療に不耐容である重症の慢性尋常性乾癬を有する 4 歳以上の小児及び若年患者に対する治療。	最初の 2 回を 0.8 mg/kg 体重(最大用量は 40 mg/回)にて週 1 回投与後，隔週投与。 16 週以内に効果が得られない患者に対する継続投与については，慎重に検討すること。 注射量は患者の体重に基づき選択される。

		潰瘍性大腸炎 副腎皮質ステロイド，6-メルカプトプリン又はアザチオプリンを含む通常の治療法で効果不十分，又はこの治療に不耐容又は禁忌である中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎の成人患者に対する治療。	中等症から重症の潰瘍性大腸炎成人患者に対する導入用量は，0 週時で 160 mg（1 日 4 回投与若しくは連続 2 日間で 2 回ずつ投与が可能）及び 2 週時で 80 mg 投与。導入療法後，推奨用量は隔週 40 mg 皮下投与。 維持療法期間中，標準的治療法ガイドラインに従い，副腎皮質ステロイドの投与量を徐々に減らすことができる。 効果が減弱した患者では，HUMIRA の投与頻度を 40 mg 週 1 回投与へ増加することにより，効果を得られる可能性がある。 通常，治療 2-8 週間以内に臨床的効果が得られることを示唆するデータはある。この時期に効果が得られない患者においては，治療を継続しないこと。
		化膿性汗腺炎 従来の全身療法では十分な効果が得られない中等症から重症の活動性化膿性汗腺炎の成人患者の治療。	初回投与（Day1）は 160mg 投与（1 日に 40mg を 4 回投与又は連続した 2 日で 40mg を 2 回投与），続いて 2 週間後（Day15）に 80mg（1 日に 40mg を 2 回投与）。 更に 2 週間後（Day29)及びそれ以降は，毎週 40mg 投与。 HUMIRA の治療中，必要に応じて抗生物質を継続できる。日常の治療においてはその病変に局所消毒洗浄液を使用する。 12 週間以内に効果が得られない場合は，本剤の治療の継続を慎重に再検討すること。 HUMIRA の治療中断後も毎週 40mg の再投与ができる（Section 5.1 参照）。 長期治療における効能とリスクについて定期的に評価すること（Section 5.1 参照）。
		ぶどう膜炎 副腎皮質ステロイドで効果不十分，副腎皮質ステロイドによる治療が不適切，若しくは副腎皮質ステロイド依存性で副腎皮質ステロイドの減量を必要とする非感染性の中間部，後部，又は汎ぶどう膜炎の成人患者に対する治療。	成人ぶどう膜炎病患者に対する推奨初回用量は 80 mg，続いて初回投与後 1 週時から 40 mg を隔週投与。導入療法時における HUMIRA 単剤投与経験は限られている。導入療法時における HUMIRA と副腎皮質ステロイド及び／若しくは非生物学製剤である免疫調整薬との併用投与は可

			能である。 併用中の副腎皮質ステロイドは HUMIRA の導入療法 2 週後以降，患者の臨床症状により漸減される場合がある。
オーストラリア (2003 年 12 月)	皮下注射用剤 40 mg/0.8 mL	関節リウマチ 中等症から重症の活動性 RA の成人患者における徴候及び症状の緩和，関節の構造的損傷の進展抑制。 MTX の治療歴がなく，直近に中等症から重症の活動性 RA と診断された患者の治療	40 mg 隔週投与。 グルココルチコイド，サリチル酸，非ステロイド性抗炎症薬，鎮痛薬又は DMARDs は HUMIRA の治療中も投与を継続することは可能である。 MTX を併用していない患者では，HUMIRA の投与頻度を 40 mg 週 1 回投与へ増加することにより，効果を得られる可能性がある。
		関節症性乾癬 DMARDs で効果不十分な中等症から重症の活動性 PsA の成人患者における徴候及び症状の緩和，関節の構造的損傷の進展抑制。	40 mg 隔週投与。 グルココルチコイド，サリチル酸，非ステロイド性抗炎症薬，鎮痛薬又は DMARDs は HUMIRA の治療中も投与を継続することは可能である。
		強直性脊椎炎 活動性 AS 患者の徴候及び症状の緩和。	
		成人及び小児 (6 歳以上) クローン病 通常の治療では十分な効果が得られない又はインフリキシマブの効果消失若しくは不耐の中等症から重症の CD の成人患者における徴候及び症状の緩和，寛解の導入及び維持	<u>クローン病</u> 160 mg：初回投与(Day 0)として 4 回に分けて投与，若しくは Day 0 及び Day 1 に 2 回ずつ投与 80 mg：2 回目投与(Day 14)として 2 回に分けて投与 40 mg：Day 28 から隔週投与を開始。 アミノサリチル酸，副腎皮質ステロイド/免疫抑制剤(6-メルカプトプリン，アザチオプリン等)は HUMIRA の治療中も投与を継続することは可能である。 <u>小児クローン病</u> 体重 40 kg 未満の患者： 中等症のクローン病 • 80 mg：初回投与(Day0)として 40 mg を 2 回投与 • 40 mg：2 回目投与(Day 14)として 40 mg を 1 回投与 • 10 mg：Day 28 から隔週投与を開始

			重症のクローン病 • 80 mg：初回投与(Day 0)として40 mgを2回投与 • 40 mg：2回目投与(Day 14)として40 mgを1回投与 • 20 mg：Day 28から隔週投与を開始 体重40 kg以上の患者： 中等症のクローン病 • 160 mg：初回投与(Day 0)として40 mgを4回投与，若しくはDay 0及びDay 1に40 mgを2回ずつ投与 • 80 mg：2回目投与(Day 14)として40 mgを2回投与 • 20 mg：Day 28から隔週投与を開始。 重症のクローン病 • 160 mg：初回投与(Day 0)として40 mgを4回投与又はDay 0とDay 1に40 mgを2回ずつ投与 • 80 mg：2回目投与(Day 14)として40 mgを2回投与 • 40 mg：Day 28から隔週投与を開始。 維持療法中，疾患の再燃をきたした場合又は十分な効果が得られない場合，HUMIRAの投与頻度を40 mg週1回投与へ増加することにより，効果を得られる可能性がある。 12週時までに効果が現れない患者に対する継続投与については，慎重に検討すること。 適切な発育を可能にするため、薬物療法と並行して栄養状態を良好にするよう奨励すること。
		乾癬 全身療法又は光線療法の対象となる中等症から重症の慢性尋常性乾癬の成人患者の治療。	初回80 mg，続いて1週後から40 mg 隔週投与。
		多関節型若年性特発性関節炎 MTXとの併用において，1剤以上のDMARDの効果不十分な，中等症か	10 kg 以上 15 kg 未満：10 mg 隔週投与。 15 kg 以上 30 kg 未満：20 mg 隔

		ら重症の活動性多関節型若年性特発性関節炎患者(2 歳以上)の徴候及び症状の緩和。MTX 不耐の場合又は MTX の治療継続が適切でない場合，HUMIRA を単独投与する。	週投与。 30 kg 以上：40 mg 隔週投与。
		潰瘍性大腸炎 通常療法で効果不十分，若しくは不耐又は禁忌である中等症から重症の潰瘍性大腸炎成人患者に対する治療。8 週以内に臨床的効果が得られた患者でのみ継続投与すること。	160 mg：初回投与(Day 0)として 4 回に分けて投与，若しくは Day 0 及び Day 1 に 2 回ずつ投与 80 mg：2 回目投与(Day 14)として 2 回に分けて投与 40 mg：Day 28 から隔週投与を開始。 維持療法中，標準的治療法ガイドラインに従い，副腎皮質ステロイドの投与量を徐々に減らすことができる。 効果が減弱した患者では，HUMIRA の投与頻度を 40 mg 週 1 回投与へ増加することにより，効果を得られる可能性がある。 8 週間時までに効果が得られない患者は，HUMIRA の投与を継続しないこと。抗 TNF 療法で効果が得られない患者における潰瘍性大腸炎に対する HUMIRA の有効性は確認されていない。
		化膿性汗腺炎 Humira は、従来の化膿性汗腺炎の全身治療に対して十分に奏功しない、活動性が中等度から重度の成人患者の化膿性汗腺炎（又は acne inversa）の治療に適応される。	初回（Day 1）に 160mg（1 日で 40mg を 4 回，又は 1 日に 40mg を 2 回連続 2 日間），2 週後（Day 15）に 80mg（1 日に 40mg を 2 回）を投与。更に、その 2 週後（Day 29）以降，40mg 毎週投与を継続する。 必要な場合、Humira による治療期間中に抗生物質の継続使用が可能である。 Humira による治療を中断する必要がある場合でも，治療の再開は可能である。 投与 12 週後にいかなる改善も認められない患者は，治療を中止する。 12 週以降，アダリムマブ投与を継続中の患者について，改善の継続，効果喪失の可能性，及び治療のリスクを定期的に評価する必要がある（たとえば，更に 12 週後及びその後 6 ヵ月毎）。 2 本の主要試験において，有効性の主要評価項目は化膿性汗腺炎の臨床反応（HiSCR）とし，HiSCR は膿瘍

<table>
<tr><td></td><td></td><td></td><td>数及び炎症性結節数の総和（AN数）が投与前より50%以上低下し，かつ膿瘍数及び排膿性瘻孔数の増加が認められないことと定義した（臨床試験参照）。</td></tr>
<tr><td rowspan="2"></td><td rowspan="2"></td><td>小児尋常性乾癬（4～17歳）</td><td>体重によるHUMIRAの推奨用量は下表のとおり。最初の2回を週1回投与後，隔週投与。16週以内に効果が得られない患者に対する継続投与については，慎重に検討すること。
<table><tr><th>小児患者
（4歳及び以上）</th><th>用量</th></tr><tr><td>< 40 kg</td><td>20 mg隔週</td></tr><tr><td>≥ 40 kg</td><td>40 mg隔週</td></tr></table>HUMIRAを再投与する場合には，上記のガイダンスに従って投与すること。この適応症では4歳未満の小児におけるHUMIRAの使用はない。52週を超える小児尋常性乾癬のけるHUMIRA使用の有効性及び安全性のデータは限られている。</td></tr>
<tr><td>腱付着部炎関連関節炎
通常の治療法で効果不十分，又は不耐容である活動性腱付着部炎関連関節炎の小児患者に対する治療。</td><td>10 kg to < 15 kg: 10 mg 隔週
15 kg to < 30 kg: 20 mg 隔週
≥ 30 kg: 40 mg 隔週</td></tr>
<tr><td rowspan="3">カナダ
(2004年9月)</td><td rowspan="3">皮下注射用剤
40 mg/0.8 mL</td><td>関節リウマチ
中等症から重症の活動性RAの成人患者における徴候及び症状の緩和，主要な臨床的効果及び寛解の誘導，関節の構造的損傷の進展抑制及び身体機能の改善。単独，MTXとの併用，他のDMARDsとの併用のいずれも可能。MTXの治療歴がなく，直近に診断された患者で第一選択薬として使用する際はMTXと併用すること。MTX不耐又は禁忌の場合，単独投与も可能。</td><td rowspan="2">40 mg 隔週投与
12週以内に効果が得られない患者に対する継続投与については，慎重に再検討すること。</td></tr>
<tr><td>関節症性乾癬
成人関節症性乾癬における活動性関節炎の徴候及び症状の緩和，関節の構造的損傷の進展抑制及び身体機能の改善。MTX単独で十分な効果が得られない場合，MTXと併用可能。</td></tr>
<tr><td>強直性脊椎炎
通常の療法で効果不十分な活動性強直性脊椎炎患者の徴候及び症状の緩和。</td><td>40 mg 隔週投与
グルココルチコイド，サリチル酸，非ステロイド性抗炎症薬，鎮痛薬又はDMARDsはHUMIRAの治療中も</td></tr>
</table>

			投与を継続することは可能である。
		多関節型若年性特発性関節炎 MTX との併用において，1 剤以上の DMARDs の効果不十分な，中等症から重症の活動性多関節型若年性特発性関節炎患者(4～17 歳)の徴候及び症状の緩和。MTX 不耐の場合又は MTX の治療継続が適切でない場合，HUMIRA を単独投与する。	体表面積あたり 24 mg/m^2 の皮下注射による隔週投与。HUMIRA の最大単独用量は 40 mg。注射量は患者の身長及び体重に基づき選択される。 これまでに入手されたデータから，通常，治療 12 週間以内に臨床的効果が得られる。16 週時までに効果が得られない患者における有効性及び安全性は確立されていない。
		クローン病 副腎皮質ステロイド/免疫抑制剤を含む通常の治療では十分な効果が得られない中等症から重症の活動性クローン病の成人患者における徴候及び症状の緩和，寛解の導入及び維持。インフリキシマブの効果消失若しくは不耐の患者における，徴候及び症状の緩和，寛解の導入。	初回投与は 160 mg (1 日に 4 回投与又は連続した 2 日で 2 回投与)，2 週後に 80 mg。維持療法として，4 週後から 40mg 隔週投与。 HUMIRA 投与中，他の併用薬(副腎皮質ステロイド/免疫抑制剤)の投与を最適化すること。 再発した患者では，投与量を減らすことができる。 4 週までに効果が得られない患者で，12 週まで維持療法の継続により効果が得られることがある。4 週以内に効果が得られない患者に対する継続投与については，慎重に再検討すること。
		小児クローン病 通常療法(副腎皮質ステロイド及び/又はアミノサリチル酸)や TNF 阻害薬で十分な効果が得られない又は不耐の重症のクローン病の体重 40 kg 以上の 13～17 歳の小児患者における徴候及び症状の緩和，寛解の導入及び維持。	0 週時で 160 mg(1 日 4 回に分けて投与又は連続した 2 日で 2 回投与)，2 週後に 80 mg 投与(1 日で 40 mg を 2 回投与)。維持用量は，4 週時から 20 mg 隔週投与。 再発又は効果が得られない小児患者では，40 mg 隔週投与までの投与量を減らすことができる。 12 週時までに効果が得られない患者に対する継続投与については，慎重に検討すること。
		潰瘍性大腸炎 副腎皮質ステロイド，アザチオプリン及び 6-メルカプトプリン(6-MP)を含む通常療法で効果不十分又は不耐の中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎成人患者に対する治療。TNF 阻害薬の効果が消失若しくは不耐の患者では，HUMIRA の有効性は確立されていない。	導入用量は，0 週時で 160 mg(1 日 4 回に分けて投与又は連続した 2 日で 2 回投与)，2 週後に 80 mg。4 週時より 40 mg 隔週投与の維持量を開始。 8 週までに効果が得られた患者のみ HUMIRA を継続投与。 アミノサリチル酸及び/又は副腎皮質ステロイドは HUMIRA の治療中も投与を継続することは可能である。必要であれば，アザチオプリン及び 6-メルカプトプリン(6-MP)は

			HUMIRA の治療中も投与を継続することは可能である。 維持療法中，標準的治療法ガイドラインに従い，副腎皮質ステロイドの投与量を減らすことができる。
		乾癬 全身療法の対象となり，中等症から重症の慢性乾癬成人患者の治療。中等症の慢性尋常性乾癬患者では，光線療法で効果がない又は不適切な場合に使用。	初回 80 mg，初回投与後 1 週時より 40 mg 隔週投与。16 週以内に効果が得られなかった患者においては，治療の継続を注意深く再検討すること。
		既存治療で十分な効果が得られない中等症から重症の活動性化膿性汗腺炎患者の治療（抗生物質を含む）	初回投与は 160 mg 投与，続いて 2 週間後に 80 mg 投与する。160 mg の初回投与は，1 日に 4 回投与又は連続した 2 日で 2 回投与することができる。80 mg の投与は，1 日に 40 mg を 2 回投与することができる。

1.6.2 海外における添付文書

1.6.2.1 米国における添付文書

Humira® (adalimumab) (原文)

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use HUMIRA safely and effectively. See full prescribing information for HUMIRA.

HUMIRA (adalimumab) injection, for subcutaneous use
Initial U.S. Approval: 2002

WARNING: SERIOUS INFECTIONS AND MALIGNANCY
See full prescribing information for complete boxed warning.

SERIOUS INFECTIONS (5.1, 6.1):
- **Increased risk of serious infections leading to hospitalization or death, including tuberculosis (TB), bacterial sepsis, invasive fungal infections (such as histoplasmosis), and infections due to other opportunistic pathogens.**
- **Discontinue HUMIRA if a patient develops a serious infection or sepsis during treatment.**
- **Perform test for latent TB; if positive, start treatment for TB prior to starting HUMIRA.**
- **Monitor all patients for active TB during treatment, even if initial latent TB test is negative.**

MALIGNANCY (5.2):
- **Lymphoma and other malignancies, some fatal, have been reported in children and adolescent patients treated with TNF blockers including HUMIRA.**
- **Post-marketing cases of hepatosplenic T-cell lymphoma (HSTCL), a rare type of T-cell lymphoma, have occurred in adolescent and young adults with inflammatory bowel disease treated with TNF blockers including HUMIRA.**

RECENT MAJOR CHANGES

Indications and Usage, Hidradenitis Suppurativa (1.9)	9/2015
Indications and Usage, Uveitis (1.10)	6/2016
Dosage and Administration, Plaque Psoriasis and Uveitis (2.6)	6/2016
Dosage and Administration, Hidradenitis Suppurativa (2.7)	9/2015
Dosage and Administration, General Considerations for Administration (2.9)	11/2015
Warnings and Precautions, Malignancies (5.2)	6/2016
Warnings and Precautions, Neurologic Reactions (5.5)	6/2016
Warnings and Precautions, Immunizations (5.10)	6/2016

INDICATIONS AND USAGE

HUMIRA is a tumor necrosis factor (TNF) blocker indicated for treatment of:
- **Rheumatoid Arthritis (RA) (1.1):** 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 RA.
- **Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) (1.2):** Reducing signs and symptoms of moderately to severely active polyarticular JIA in patients 2 years of age and older.
- **Psoriatic Arthritis (PsA) (1.3):** Reducing signs and symptoms, inhibiting the progression of structural damage, and improving physical function in adult patients with active PsA.
- **Ankylosing Spondylitis (AS) (1.4):** Reducing signs and symptoms in adult patients with active AS.
- **Adult Crohn's Disease (CD) (1.5):** Reducing signs and symptoms and inducing and maintaining clinical remission in adult patients with moderately to severely active Crohn's disease who have had an inadequate response to conventional therapy. Reducing signs and symptoms and inducing clinical remission in these patients if they have also lost response to or are intolerant to infliximab.
- **Pediatric Crohn's Disease (1.6):** Reducing signs and symptoms and inducing and maintaining clinical remission in patients 6 years of age and older with moderately to severely active Crohn's disease who have had an inadequate response to corticosteroids or immunomodulators such as azathioprine, 6-mercaptopurine, or methotrexate.
- **Ulcerative Colitis (UC) (1.7):** Inducing and sustaining clinical remission in adult patients with moderately to severely active ulcerative colitis who have had an inadequate response to immunosuppressants such as corticosteroids, azathioprine or 6-mercaptopurine (6-MP). The effectiveness of HUMIRA has not been established in patients who have lost response to or were intolerant to TNF blockers.
- **Plaque Psoriasis (Ps) (1.8):** The treatment of adult patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis who are candidates for systemic therapy or phototherapy, and when other systemic therapies are medically less appropriate.
- **Hidradenitis Suppurativa (HS) (1.9):** The treatment of moderate to severe hidradenitis suppurativa.
- **Uveitis (UV) (1.10):** The treatment of non-infectious intermediate, posterior and panuveitis in adult patients.

DOSAGE AND ADMINISTRATION
- Administered by subcutaneous injection (2)

Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis, Ankylosing Spondylitis (2.1):
- 40 mg every other week.
  - Some patients with RA not receiving methotrexate may benefit from increasing the frequency to 40 mg every week.

Juvenile Idiopathic Arthritis (2.2):
- *10 kg (22 lbs) to <15 kg (33 lbs):* 10 mg every other week
- *15 kg (33 lbs) to < 30 kg (66 lbs):* 20 mg every other week
- *≥ 30 kg (66 lbs):* 40 mg every other week

Adult Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (2.3, 2.5):
- Initial dose (Day 1): 160 mg (four 40 mg injections in one day or two 40 mg injections per day for two consecutive days)
- Second dose two weeks later (Day 15): 80 mg
  - Two weeks later (Day 29): Begin a maintenance dose of 40 mg every other week.
- For patients with Ulcerative Colitis only: Only continue HUMIRA in patients who have shown evidence of clinical remission by eight weeks (Day 57) of therapy.

Pediatric Crohn's Disease (2.4):
- ***17 kg (37 lbs) to < 40 kg (88 lbs):***
  - Initial dose (Day 1): 80 mg (two 40 mg injections in one day)
  - Second dose two weeks later (Day 15): 40 mg
    - Two weeks later (Day 29): Begin a maintenance dose of 20 mg every other week.
- ***≥ 40 kg (88 lbs):***
  - Initial dose (Day 1): 160 mg (four 40 mg injections in one day or two 40 mg injections per day for two consecutive days)
  - Second dose two weeks later (Day 15): 80 mg (two 40 mg injections in one day)
    - Two weeks later (Day 29): Begin a maintenance dose of 40 mg every other week.

Plaque Psoriasis or Uveitis (2.6):
- 80 mg initial dose, followed by 40 mg every other week starting one week after initial dose.

Hidradenitis Suppurativa (2.7):
- Initial dose (Day 1): 160 mg (given as four 40 mg injections on Day 1 or as two 40 mg injections per day on Days 1 and 2)
- Second dose two weeks later (Day 15): 80 mg (two 40 mg injections in one day)
- Third (Day 29) and subsequent doses: 40 mg every week.

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
- Injection: 40 mg/0.8 mL in a single-use prefilled pen (HUMIRA Pen) (3)
- Injection: 40 mg/0.4 mL in a single-use prefilled pen (HUMIRA Pen) (3)
- Injection: 40 mg/0.8 mL in a single-use prefilled glass syringe (3)
- Injection: 40 mg/0.4 mL in a single-use prefilled glass syringe (3)
- Injection: 20 mg/0.4 mL in a single-use prefilled glass syringe (3)
- Injection: 10 mg/0.2 mL in a single-use prefilled glass syringe (3)
- Injection: 40 mg/0.8 mL in a single-use glass vial for institutional use only (3)

CONTRAINDICATIONS

None (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS
- *Serious infections:* Do not start HUMIRA during an active infection. If an infection develops, monitor carefully, and stop HUMIRA if infection becomes serious (5.1)
- *Invasive fungal infections:* For patients who develop a systemic illness on HUMIRA, consider empiric antifungal therapy for those who reside or travel to regions where mycoses are endemic (5.1)
- *Malignancies:* Incidence of malignancies was greater in HUMIRA-treated patients than in controls (5.2)
- *Anaphylaxis or serious allergic reactions* may occur (5.3)
- *Hepatitis B virus reactivation:* Monitor HBV carriers during and several

months after therapy. If reactivation occurs, stop HUMIRA and begin anti-viral therapy (5.4)
- *Demyelinating disease:* Exacerbation or new onset, may occur (5.5)
- *Cytopenias, pancytopenia:* Advise patients to seek immediate medical attention if symptoms develop, and consider stopping HUMIRA (5.6)
- *Heart failure:* Worsening or new onset, may occur (5.8)
- *Lupus-like syndrome:* Stop HUMIRA if syndrome develops (5.9)

ADVERSE REACTIONS

Most common adverse reactions (incidence >10%): infections (e.g. upper respiratory, sinusitis), injection site reactions, headache and rash (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact AbbVie Inc. at 1-800-633-9110 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch

DRUG INTERACTIONS

- *Abatacept:* Increased risk of serious infection (5.1, 5.11, 7.2)
- *Anakinra:* Increased risk of serious infection (5.1, 5.7, 7.2)
- *Live vaccines:* Avoid use with HUMIRA (5.10, 7.3)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 6/2016

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: SERIOUS INFECTIONS AND MALIGNANCY
1 INDICATIONS AND USAGE
1.1 Rheumatoid Arthritis
1.2 Juvenile Idiopathic Arthritis
1.3 Psoriatic Arthritis
1.4 Ankylosing Spondylitis
1.5 Adult Crohn's Disease
1.6 Pediatric Crohn's Disease
1.7 Ulcerative Colitis
1.8 Plaque Psoriasis
1.9 Hidradenitis Suppurativa
1.10 Uveitis
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis, and Ankylosing Spondylitis
2.2 Juvenile Idiopathic Arthritis
2.3 Adult Crohn's Disease
2.4 Pediatric Crohn's Disease
2.5 Ulcerative Colitis
2.6 Plaque Psoriasis or Uveitis
2.7 Hidradenitis Suppurativa
2.8 Monitoring to Assess Safety
2.9 General Considerations for Administration
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Serious Infections
5.2 Malignancies
5.3 Hypersensitivity Reactions
5.4 Hepatitis B Virus Reactivation
5.5 Neurologic Reactions
5.6 Hematological Reactions
5.7 Use with Anakinra
5.8 Heart Failure
5.9 Autoimmunity
5.10 Immunizations
5.11 Use with Abatacept
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
6.2 Postmarketing Experience
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 Methotrexate
7.2 Biological Products
7.3 Live Vaccines
7.4 Cytochrome P450 Substrates
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
14 CLINICAL STUDIES
14.1 Rheumatoid Arthritis
14.2 Juvenile Idiopathic Arthritis
14.3 Psoriatic Arthritis
14.4 Ankylosing Spondylitis
14.5 Adult Crohn's Disease
14.6 Pediatric Crohn's Disease
14.7 Ulcerative Colitis
14.8 Plaque Psoriasis
14.9 Hidradenitis Suppurativa
14.10 Uveitis
15 REFERENCES
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

WARNING: SERIOUS INFECTIONS AND MALIGNANCY

SERIOUS INFECTIONS

Patients treated with HUMIRA are at increased risk for developing serious infections that may lead to hospitalization or death *[see Warnings and Precautions (5.1)]*. Most patients who developed these infections were taking concomitant immunosuppressants such as methotrexate or corticosteroids.

Discontinue HUMIRA if a patient develops a serious infection or sepsis.

Reported infections include:

- **Active tuberculosis (TB), including reactivation of latent TB. Patients with TB have frequently presented with disseminated or extrapulmonary disease. Test patients for latent TB before HUMIRA use and during therapy. Initiate treatment for latent TB prior to HUMIRA use.**
- **Invasive fungal infections, including histoplasmosis, coccidioidomycosis, candidiasis, aspergillosis, blastomycosis, and pneumocystosis. Patients with histoplasmosis or other invasive fungal infections may present with disseminated, rather than localized, disease. Antigen and antibody testing for histoplasmosis may be negative in some patients with active infection. Consider empiric anti-fungal therapy in patients at risk for invasive fungal infections who develop severe systemic illness.**
- **Bacterial, viral and other infections due to opportunistic pathogens, including Legionella and Listeria.**

Carefully consider the risks and benefits of treatment with HUMIRA prior to initiating therapy in patients with chronic or recurrent infection.

Monitor patients closely for the development of signs and symptoms of infection during and after treatment with HUMIRA, including the possible development of TB in patients who tested negative for latent TB infection prior to initiating therapy *[see Warnings and Precautions (5.1) and Adverse Reactions (6.1)]*.

MALIGNANCY

Lymphoma and other malignancies, some fatal, have been reported in children and adolescent patients treated with TNF blockers including HUMIRA *[see Warnings and Precautions (5.2)]*. Post-marketing cases of hepatosplenic T-cell lymphoma (HSTCL), a rare type of T-cell lymphoma, have been reported in patients treated with TNF blockers including HUMIRA. These cases have had a very aggressive disease course and have been fatal. The majority of reported TNF blocker cases have occurred in patients with Crohn's disease or ulcerative colitis and the majority were in adolescent and young adult males. Almost all these patients had received treatment with azathioprine or 6-mercaptopurine (6–MP) concomitantly with a TNF blocker at or prior to diagnosis. It is uncertain whether the occurrence of HSTCL is related to use of a TNF blocker or a TNF blocker in combination with these other immunosuppressants *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Rheumatoid Arthritis

HUMIRA 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. HUMIRA can be used alone or in combination with methotrexate or other non-biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs).

1.2 Juvenile Idiopathic Arthritis

HUMIRA is indicated for reducing signs and symptoms of moderately to severely active polyarticular juvenile idiopathic arthritis in patients 2 years of age and older. HUMIRA can be used alone or in combination with methotrexate.

1.3 Psoriatic Arthritis

HUMIRA is indicated for reducing signs and symptoms, inhibiting the progression of structural damage, and improving physical function in adult patients with active psoriatic arthritis. HUMIRA can be used alone or in combination with non-biologic DMARDs.

1.4 Ankylosing Spondylitis

HUMIRA is indicated for reducing signs and symptoms in adult patients with active ankylosing spondylitis.

1.5 Adult Crohn's Disease

HUMIRA is indicated for reducing signs and symptoms and inducing and maintaining clinical remission in adult patients with moderately to severely active Crohn's disease who have had an inadequate response to conventional therapy. HUMIRA is indicated for reducing signs and symptoms and inducing clinical remission in these patients if they have also lost response to or are intolerant to infliximab.

1.6 Pediatric Crohn's Disease

HUMIRA is indicated for reducing signs and symptoms and inducing and maintaining clinical remission in pediatric patients 6 years of age and older with moderately to severely active Crohn's disease who have had an inadequate response to corticosteroids or immunomodulators such as azathioprine, 6-mercaptopurine, or methotrexate.

1.7 Ulcerative Colitis

HUMIRA is indicated for inducing and sustaining clinical remission in adult patients with moderately to severely active ulcerative colitis who have had an inadequate response to immunosuppressants such as corticosteroids, azathioprine or 6-mercaptopurine (6-MP). The effectiveness of HUMIRA has not been established in patients who have lost response to or were intolerant to TNF blockers *[see Clinical Studies (14.7)]*.

1.8 Plaque Psoriasis

HUMIRA is indicated for the treatment of adult patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis who are candidates for systemic therapy or phototherapy, and when other systemic therapies are medically less appropriate. HUMIRA should only be administered to patients who will be closely monitored and have regular follow-up visits with a physician *[see Boxed Warning and Warnings and Precautions (5)]*.

1.9 Hidradenitis Suppurativa

HUMIRA is indicated for the treatment of moderate to severe hidradenitis suppurativa.

1.10 Uveitis

HUMIRA is indicated for the treatment of non-infectious intermediate, posterior and panuveitis in adult patients.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

HUMIRA is administered by subcutaneous injection.

2.1 Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis, and Ankylosing Spondylitis

The recommended dose of HUMIRA for adult patients with rheumatoid arthritis (RA), psoriatic arthritis (PsA), or ankylosing spondylitis (AS) is 40 mg administered every other week. Methotrexate (MTX), other non-biologic DMARDS, glucocorticoids, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), and/or analgesics may be continued during treatment with HUMIRA. In the treatment of RA, some patients not taking concomitant MTX may derive additional benefit from increasing the dosing frequency of HUMIRA to 40 mg every week.

2.2 Juvenile Idiopathic Arthritis

The recommended dose of HUMIRA for patients 2 years of age and older with polyarticular juvenile idiopathic arthritis (JIA) is based on weight as shown below. MTX, glucocorticoids, NSAIDs, and/or analgesics may be continued during treatment with HUMIRA.

Patients (2 years of age and older)	**Dose**
10 kg (22 lbs) to <15 kg (33 lbs)	10 mg every other week (10 mg Prefilled Syringe)
15 kg (33 lbs) to <30 kg (66 lbs)	20 mg every other week (20 mg Prefilled Syringe)
≥30 kg (66 lbs)	40 mg every other week (HUMIRA Pen or 40 mg Prefilled Syringe)

HUMIRA has not been studied in patients with polyarticular JIA less than 2 years of age or in patients with a weight below 10 kg.

2.3 Adult Crohn's Disease

The recommended HUMIRA dose regimen for adult patients with Crohn's disease (CD) is 160 mg initially on Day 1 (given as four 40 mg injections in one day or as two 40 mg injections per day for two consecutive days), followed by 80 mg two weeks later (Day 15). Two weeks later (Day 29) begin a maintenance dose of 40 mg every other week. Aminosalicylates and/or corticosteroids may be continued during treatment with HUMIRA. Azathioprine, 6-mercaptopurine (6-MP) *[see Warnings and Precautions (5.2)]* or MTX may be continued during treatment with HUMIRA if necessary. The use of HUMIRA in CD beyond one year has not been evaluated in controlled clinical studies.

2.4 Pediatric Crohn's Disease

The recommended HUMIRA dose regimen for pediatric patients 6 years of age and older with Crohn's disease (CD) is based on body weight as shown below:

Pediatric Patients	Induction Dose	Maintenance Dose Starting at Week 4 (Day 29)
17 kg (37 lbs) to < 40 kg (88 lbs)	• 80 mg on Day 1 (administered as two 40 mg injections in one day); and • 40 mg two weeks later (on Day 15)	• 20 mg every other week
≥ 40 kg (88 lbs)	• 160 mg on Day 1 (administered as four injections in one day or as two 40 mg injections per day for two consecutive days); and • 80 mg two weeks later (on Day 15) (administered as two 40 mg injections in one day)	• 40 mg every other week

2.5 Ulcerative Colitis

The recommended HUMIRA dose regimen for adult patients with ulcerative colitis (UC) is 160 mg initially on Day 1 (given as four 40 mg injections in one day or as two 40 mg injections per day for two consecutive days), followed by 80 mg two weeks later (Day 15). Two weeks later (Day 29) continue with a dose of 40 mg every other week.

Only continue HUMIRA in patients who have shown evidence of clinical remission by eight weeks (Day 57) of therapy. Aminosalicylates and/or corticosteroids may be continued during treatment with HUMIRA. Azathioprine and 6-mercaptopurine (6-MP) *[see Warnings and Precautions (5.2)]* may be continued during treatment with HUMIRA if necessary.

2.6 Plaque Psoriasis or Uveitis

The recommended dose of HUMIRA for adult patients with plaque psoriasis (Ps) or Uveitis (UV) is an initial dose of 80 mg, followed by 40 mg given every other week starting one week after the initial dose. The use of HUMIRA in moderate to severe chronic Ps beyond one year has not been evaluated in controlled clinical studies.

2.7 Hidradenitis Suppurativa

The recommended dose of HUMIRA for adult patients with hidradenitis suppurativa (HS) is 160 mg (given as four 40 mg injections on Day 1 or as two 40 mg injections per day on Days 1 and 2), followed by 80 mg two weeks later (Day 15). Begin 40 mg weekly dosing two weeks later (Day 29).

2.8 Monitoring to Assess Safety

Prior to initiating HUMIRA and periodically during therapy, evaluate patients for active tuberculosis and test for latent infection *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

2.9 General Considerations for Administration

HUMIRA is intended for use under the guidance and supervision of a physician. A patient may self-inject HUMIRA or a caregiver may inject HUMIRA using either the HUMIRA Pen or prefilled syringe if a physician determines that it is appropriate, and with medical follow-up, as necessary, after proper training in subcutaneous injection technique.

You may leave HUMIRA at room temperature for about 15 to 30 minutes before injecting. Do not remove the cap or cover while allowing it to reach room temperature. Carefully inspect the solution in the HUMIRA Pen, prefilled syringe, or single-use institutional use vial for particulate matter and discoloration prior to subcutaneous administration. If particulates and discolorations are noted, do not use the product. HUMIRA does not contain preservatives; therefore, discard unused portions of drug remaining from the syringe. NOTE: Instruct patients sensitive to latex not to handle the gray needle cover of the 27 gauge HUMIRA Pen and prefilled syringe because it contains natural rubber latex *[see How Supplied/Storage and Handling (16) for specific information]*.

Instruct patients using the HUMIRA Pen or prefilled syringe to inject the full amount in the syringe, according to the directions provided in the Instructions for Use *[see Instructions for Use]*.

Injections should occur at separate sites in the thigh or abdomen. Rotate injection sites and do not give injections into areas where the skin is tender, bruised, red or hard.

The HUMIRA single-use institutional use vial is for administration within an institutional setting only, such as a hospital, physician's office or clinic. Withdraw the dose using a sterile needle and syringe and administer promptly by a healthcare provider within an institutional setting. Only administer one dose per vial. The vial does not contain preservatives; therefore, discard unused portions.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- **Pen**
  Injection: 40 mg/0.8 mL of HUMIRA is provided by a single-use pen (HUMIRA Pen), containing a 1 mL prefilled glass syringe with a fixed 27 gauge, ½ inch needle and a gray needle cover.

Injection: 40 mg/0.4 mL of HUMIRA is provided by a single-use pen (HUMIRA Pen), containing a 1 mL prefilled glass syringe with a fixed 29 gauge thin wall, ½ inch needle and a black needle cover.

- **Prefilled Syringe**
  Injection: 40 mg/0.8 mL of HUMIRA is provided by a single-use, 1 mL prefilled glass syringe with a fixed 27 gauge, ½ inch needle and a gray needle cover.
  Injection: 40 mg/0.4 mL of HUMIRA is provided by a single-use, 1 mL prefilled glass syringe with a fixed 29 gauge thin wall, ½ inch needle and a black needle cover.
  Injection: 20 mg/0.4 mL of HUMIRA is provided by a single-use, 1 mL prefilled glass syringe with a fixed 27 gauge, ½ inch needle and a gray needle cover.
  Injection: 10 mg/0.2 mL of HUMIRA is provided by a single-use, 1 mL prefilled glass syringe with a fixed 27 gauge, ½ inch needle and a gray needle cover.
- **Single-Use Institutional Use Vial**
  Injection: 40 mg/0.8 mL of HUMIRA is provided by a single-use, glass vial for institutional use only.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Serious Infections

Patients treated with HUMIRA are at increased risk for developing serious infections involving various organ systems and sites that may lead to hospitalization or death *[see Boxed Warning]*. Opportunistic infections due to bacterial, mycobacterial, invasive fungal, viral, parasitic, or other opportunistic pathogens including aspergillosis, blastomycosis, candidiasis, coccidioidomycosis, histoplasmosis, legionellosis, listeriosis, pneumocystosis and tuberculosis have been reported with TNF blockers. Patients have frequently presented with disseminated rather than localized disease.

The concomitant use of a TNF blocker and abatacept or anakinra was associated with a higher risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis (RA); therefore, the concomitant use of HUMIRA and these biologic products is not recommended in the treatment of patients with RA *[see Warnings and Precautions (5.7, 5.11) and Drug Interactions (7.2)]*.

Treatment with HUMIRA should not be initiated in patients with an active infection, including localized infections. Patients greater than 65 years of age, patients with co-morbid conditions and/or patients taking concomitant immunosuppressants (such as corticosteroids or methotrexate), may be at greater risk of infection. Consider the risks and benefits of treatment prior to initiating therapy in patients:

- with chronic or recurrent infection;
- who have been exposed to tuberculosis;
- with a history of an opportunistic infection;

- who have resided or traveled in areas of endemic tuberculosis or endemic mycoses, such as histoplasmosis, coccidioidomycosis, or blastomycosis; or
- with underlying conditions that may predispose them to infection.

Tuberculosis

Cases of reactivation of tuberculosis and new onset tuberculosis infections have been reported in patients receiving HUMIRA, including patients who have previously received treatment for latent or active tuberculosis. Reports included cases of pulmonary and extrapulmonary (i.e., disseminated) tuberculosis. Evaluate patients for tuberculosis risk factors and test for latent infection prior to initiating HUMIRA and periodically during therapy.

Treatment of latent tuberculosis infection prior to therapy with TNF blocking agents has been shown to reduce the risk of tuberculosis reactivation during therapy. Prior to initiating HUMIRA, assess if treatment for latent tuberculosis is needed; and consider an induration of $\geq$ 5 mm a positive tuberculin skin test result, even for patients previously vaccinated with Bacille Calmette-Guerin (BCG).

Consider anti-tuberculosis therapy prior to initiation of HUMIRA in patients with a past history of latent or active tuberculosis in whom an adequate course of treatment cannot be confirmed, and for patients with a negative test for latent tuberculosis but having risk factors for tuberculosis infection. Despite prophylactic treatment for tuberculosis, cases of reactivated tuberculosis have occurred in patients treated with HUMIRA. Consultation with a physician with expertise in the treatment of tuberculosis is recommended to aid in the decision whether initiating anti-tuberculosis therapy is appropriate for an individual patient.

Strongly consider tuberculosis in the differential diagnosis in patients who develop a new infection during HUMIRA treatment, especially in patients who have previously or recently traveled to countries with a high prevalence of tuberculosis, or who have had close contact with a person with active tuberculosis.

Monitoring

Closely monitor patients for the development of signs and symptoms of infection during and after treatment with HUMIRA, including the development of tuberculosis in patients who tested negative for latent tuberculosis infection prior to initiating therapy. Tests for latent tuberculosis infection may also be falsely negative while on therapy with HUMIRA.

Discontinue HUMIRA if a patient develops a serious infection or sepsis. For a patient who develops a new infection during treatment with HUMIRA, closely monitor them, perform a prompt and complete diagnostic workup appropriate for an immunocompromised patient, and initiate appropriate antimicrobial therapy.

Invasive Fungal Infections

If patients develop a serious systemic illness and they reside or travel in regions where mycoses are endemic, consider invasive fungal infection in the differential diagnosis. Antigen and antibody testing for histoplasmosis may be negative in some patients with active infection. Consider appropriate empiric antifungal therapy, taking into account both the risk for severe fungal infection and the risks of antifungal therapy, while a diagnostic workup is being

performed. To aid in the management of such patients, consider consultation with a physician with expertise in the diagnosis and treatment of invasive fungal infections.

5.2 Malignancies

Consider the risks and benefits of TNF-blocker treatment including HUMIRA prior to initiating therapy in patients with a known malignancy other than a successfully treated non-melanoma skin cancer (NMSC) or when considering continuing a TNF blocker in patients who develop a malignancy.

Malignancies in Adults

In the controlled portions of clinical trials of some TNF-blockers, including HUMIRA, more cases of malignancies have been observed among TNF-blocker-treated adult patients compared to control-treated adult patients. During the controlled portions of 39 global HUMIRA clinical trials in adult patients with rheumatoid arthritis (RA), psoriatic arthritis (PsA), ankylosing spondylitis (AS), Crohn's disease (CD), ulcerative colitis (UC), plaque psoriasis (Ps), hidradenitis suppurativa (HS) and uveitis (UV), malignancies, other than non-melanoma (basal cell and squamous cell) skin cancer, were observed at a rate (95% confidence interval) of 0.7 (0.48, 1.03) per 100 patient-years among 7973 HUMIRA-treated patients versus a rate of 0.7 (0.41, 1.17) per 100 patient-years among 4848 control-treated patients (median duration of treatment of 4 months for HUMIRA-treated patients and 4 months for control-treated patients). In 52 global controlled and uncontrolled clinical trials of HUMIRA in adult patients with RA, PsA, AS, CD, UC, Ps, HS and UV the most frequently observed malignancies, other than lymphoma and NMSC, were breast, colon, prostate, lung, and melanoma. The malignancies in HUMIRA-treated patients in the controlled and uncontrolled portions of the studies were similar in type and number to what would be expected in the general U.S. population according to the SEER database (adjusted for age, gender, and race).[1]

In controlled trials of other TNF blockers in adult patients at higher risk for malignancies (i.e., patients with COPD with a significant smoking history and cyclophosphamide-treated patients with Wegener's granulomatosis), a greater portion of malignancies occurred in the TNF blocker group compared to the control group.

Non-Melanoma Skin Cancer

During the controlled portions of 39 global HUMIRA clinical trials in adult patients with RA, PsA, AS, CD, UC, Ps, HS and UV, the rate (95% confidence interval) of NMSC was 0.8 (0.52, 1.09) per 100 patient-years among HUMIRA-treated patients and 0.2 (0.10, 0.59) per 100 patient-years among control-treated patients. Examine all patients, and in particular patients with a medical history of prior prolonged immunosuppressant therapy or psoriasis patients with a history of PUVA treatment for the presence of NMSC prior to and during treatment with HUMIRA.

Lymphoma and Leukemia

In the controlled portions of clinical trials of all the TNF-blockers in adults, more cases of lymphoma have been observed among TNF-blocker-treated patients compared to control-treated patients. In the controlled portions of 39 global HUMIRA clinical trials in adult patients with RA, PsA, AS, CD, UC, Ps, HS and UV, 2 lymphomas occurred among 7973 HUMIRA-treated

patients versus 1 among 4848 control-treated patients. In 52 global controlled and uncontrolled clinical trials of HUMIRA in adult patients with RA, PsA, AS, CD, UC, Ps, HS and UV with a median duration of approximately 0.7 years, including 24,605 patients and over 40,215 patient-years of HUMIRA, the observed rate of lymphomas was approximately 0.11 per 100 patient-years. This is approximately 3-fold higher than expected in the general U.S. population according to the SEER database (adjusted for age, gender, and race).[1] Rates of lymphoma in clinical trials of HUMIRA cannot be compared to rates of lymphoma in clinical trials of other TNF blockers and may not predict the rates observed in a broader patient population. Patients with RA and other chronic inflammatory diseases, particularly those with highly active disease and/or chronic exposure to immunosuppressant therapies, may be at a higher risk (up to several fold) than the general population for the development of lymphoma, even in the absence of TNF blockers. Post-marketing cases of acute and chronic leukemia have been reported in association with TNF-blocker use in RA and other indications. Even in the absence of TNF-blocker therapy, patients with RA may be at a higher risk (approximately 2-fold) than the general population for the development of leukemia.

Malignancies in Pediatric Patients and Young Adults

Malignancies, some fatal, have been reported among children, adolescents, and young adults who received treatment with TNF-blockers (initiation of therapy ≤ 18 years of age), of which HUMIRA is a member *[see Boxed Warning]*. Approximately half the cases were lymphomas, including Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma. The other cases represented a variety of different malignancies and included rare malignancies usually associated with immunosuppression and malignancies that are not usually observed in children and adolescents. The malignancies occurred after a median of 30 months of therapy (range 1 to 84 months). Most of the patients were receiving concomitant immunosuppressants. These cases were reported post-marketing and are derived from a variety of sources including registries and spontaneous postmarketing reports.

Postmarketing cases of hepatosplenic T-cell lymphoma (HSTCL), a rare type of T-cell lymphoma, have been reported in patients treated with TNF blockers including HUMIRA *[see Boxed Warning]*. These cases have had a very aggressive disease course and have been fatal. The majority of reported TNF blocker cases have occurred in patients with Crohn's disease or ulcerative colitis and the majority were in adolescent and young adult males. Almost all of these patients had received treatment with the immunosuppressants azathioprine or 6-mercaptopurine (6–MP) concomitantly with a TNF blocker at or prior to diagnosis. It is uncertain whether the occurrence of HSTCL is related to use of a TNF blocker or a TNF blocker in combination with these other immunosuppressants. The potential risk with the combination of azathioprine or 6-mercaptopurine and HUMIRA should be carefully considered.

5.3 Hypersensitivity Reactions

Anaphylaxis and angioneurotic edema have been reported following HUMIRA administration. If an anaphylactic or other serious allergic reaction occurs, immediately discontinue administration of HUMIRA and institute appropriate therapy. In clinical trials of HUMIRA in adults, allergic reactions (e.g., allergic rash, anaphylactoid reaction, fixed drug reaction, non-specified drug reaction, urticaria) have been observed.

5.4 Hepatitis B Virus Reactivation

Use of TNF blockers, including HUMIRA, may increase the risk of reactivation of hepatitis B virus (HBV) in patients who are chronic carriers of this virus. In some instances, HBV reactivation occurring in conjunction with TNF blocker therapy has been fatal. The majority of these reports have occurred in patients concomitantly receiving other medications that suppress the immune system, which may also contribute to HBV reactivation. Evaluate patients at risk for HBV infection for prior evidence of HBV infection before initiating TNF blocker therapy. Exercise caution in prescribing TNF blockers for patients identified as carriers of HBV. Adequate data are not available on the safety or efficacy of treating patients who are carriers of HBV with anti-viral therapy in conjunction with TNF blocker therapy to prevent HBV reactivation. For patients who are carriers of HBV and require treatment with TNF blockers, closely monitor such patients for clinical and laboratory signs of active HBV infection throughout therapy and for several months following termination of therapy. In patients who develop HBV reactivation, stop HUMIRA and initiate effective anti-viral therapy with appropriate supportive treatment. The safety of resuming TNF blocker therapy after HBV reactivation is controlled is not known. Therefore, exercise caution when considering resumption of HUMIRA therapy in this situation and monitor patients closely.

5.5 Neurologic Reactions

Use of TNF blocking agents, including HUMIRA, has been associated with rare cases of new onset or exacerbation of clinical symptoms and/or radiographic evidence of central nervous system demyelinating disease, including multiple sclerosis (MS) and optic neuritis, and peripheral demyelinating disease, including Guillain-Barré syndrome. Exercise caution in considering the use of HUMIRA in patients with preexisting or recent-onset central or peripheral nervous system demyelinating disorders; discontinuation of HUMIRA should be considered if any of these disorders develop. There is a known association between intermediate uveitis and central demyelinating disorders.

5.6 Hematological Reactions

Rare reports of pancytopenia including aplastic anemia have been reported with TNF blocking agents. Adverse reactions of the hematologic system, including medically significant cytopenia (e.g., thrombocytopenia, leukopenia) have been infrequently reported with HUMIRA. The causal relationship of these reports to HUMIRA remains unclear. Advise all patients to seek immediate medical attention if they develop signs and symptoms suggestive of blood dyscrasias or infection (e.g., persistent fever, bruising, bleeding, pallor) while on HUMIRA. Consider discontinuation of HUMIRA therapy in patients with confirmed significant hematologic abnormalities.

5.7 Use with Anakinra

Concurrent use of anakinra (an interleukin-1 antagonist) and another TNF-blocker, was associated with a greater proportion of serious infections and neutropenia and no added benefit compared with the TNF-blocker alone in patients with RA. Therefore, the combination of HUMIRA and anakinra is not recommended *[see Drug Interactions (7.2)]*.

5.8 Heart Failure

Cases of worsening congestive heart failure (CHF) and new onset CHF have been reported with TNF blockers. Cases of worsening CHF have also been observed with HUMIRA. HUMIRA has not been formally studied in patients with CHF; however, in clinical trials of another TNF blocker, a higher rate of serious CHF-related adverse reactions was observed. Exercise caution when using HUMIRA in patients who have heart failure and monitor them carefully.

5.9 Autoimmunity

Treatment with HUMIRA may result in the formation of autoantibodies and, rarely, in the development of a lupus-like syndrome. If a patient develops symptoms suggestive of a lupus-like syndrome following treatment with HUMIRA, discontinue treatment *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

5.10 Immunizations

In a placebo-controlled clinical trial of patients with RA, no difference was detected in anti-pneumococcal antibody response between HUMIRA and placebo treatment groups when the pneumococcal polysaccharide vaccine and influenza vaccine were administered concurrently with HUMIRA. Similar proportions of patients developed protective levels of anti-influenza antibodies between HUMIRA and placebo treatment groups; however, titers in aggregate to influenza antigens were moderately lower in patients receiving HUMIRA. The clinical significance of this is unknown. Patients on HUMIRA may receive concurrent vaccinations, except for live vaccines. No data are available on the secondary transmission of infection by live vaccines in patients receiving HUMIRA.

It is recommended that pediatric patients, if possible, be brought up to date with all immunizations in agreement with current immunization guidelines prior to initiating HUMIRA therapy. Patients on HUMIRA may receive concurrent vaccinations, except for live vaccines.

The safety of administering live or live-attenuated vaccines in infants exposed to HUMIRA *in utero* is unknown. Risks and benefits should be considered prior to vaccinating (live or live-attenuated) exposed infants *[see Use in Specific Populations (8.1, 8.4)]*.

5.11 Use with Abatacept

In controlled trials, the concurrent administration of TNF-blockers and abatacept was associated with a greater proportion of serious infections than the use of a TNF-blocker alone; the combination therapy, compared to the use of a TNF-blocker alone, has not demonstrated improved clinical benefit in the treatment of RA. Therefore, the combination of abatacept with TNF-blockers including HUMIRA is not recommended *[see Drug Interactions (7.2)]*.

6 ADVERSE REACTIONS

The most serious adverse reactions described elsewhere in the labeling include the following:

- Serious Infections *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Malignancies *[see Warnings and Precautions (5.2)]*

6.1 Clinical Trials Experience

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

The most common adverse reaction with HUMIRA was injection site reactions. In placebo-controlled trials, 20% of patients treated with HUMIRA developed injection site reactions (erythema and/or itching, hemorrhage, pain or swelling), compared to 14% of patients receiving placebo. Most injection site reactions were described as mild and generally did not necessitate drug discontinuation.

The proportion of patients who discontinued treatment due to adverse reactions during the double-blind, placebo-controlled portion of studies in patients with RA (i.e., Studies RA-I, RA-II, RA-III and RA-IV) was 7% for patients taking HUMIRA and 4% for placebo-treated patients. The most common adverse reactions leading to discontinuation of HUMIRA in these RA studies were clinical flare reaction (0.7%), rash (0.3%) and pneumonia (0.3%).

Infections

In the controlled portions of the 39 global HUMIRA clinical trials in adult patients with RA, PsA, AS, CD, UC, Ps, HS and UV, the rate of serious infections was 4.3 per 100 patient-years in 7973 HUMIRA-treated patients versus a rate of 2.9 per 100 patient-years in 4848 control-treated patients. Serious infections observed included pneumonia, septic arthritis, prosthetic and post-surgical infections, erysipelas, cellulitis, diverticulitis, and pyelonephritis *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Tuberculosis and Opportunistic Infections

In 52 global controlled and uncontrolled clinical trials in RA, PsA, AS, CD, UC, Ps, HS and UV that included 24,605 HUMIRA-treated patients, the rate of reported active tuberculosis was 0.20 per 100 patient-years and the rate of positive PPD conversion was 0.09 per 100 patient-years. In a subgroup of 10,113 U.S. and Canadian HUMIRA-treated patients, the rate of reported active TB was 0.05 per 100 patient-years and the rate of positive PPD conversion was 0.07 per 100 patient-years. These trials included reports of miliary, lymphatic, peritoneal, and pulmonary TB. Most of the TB cases occurred within the first eight months after initiation of therapy and may reflect recrudescence of latent disease. In these global clinical trials, cases of serious opportunistic infections have been reported at an overall rate of 0.05 per 100 patient-years. Some cases of serious opportunistic infections and TB have been fatal *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Autoantibodies

In the rheumatoid arthritis controlled trials, 12% of patients treated with HUMIRA and 7% of placebo-treated patients that had negative baseline ANA titers developed positive titers at week 24. Two patients out of 3046 treated with HUMIRA developed clinical signs suggestive of new-onset lupus-like syndrome. The patients improved following discontinuation of therapy. No patients developed lupus nephritis or central nervous system symptoms. The impact of long-term treatment with HUMIRA on the development of autoimmune diseases is unknown.

Liver Enzyme Elevations

There have been reports of severe hepatic reactions including acute liver failure in patients receiving TNF-blockers. In controlled Phase 3 trials of HUMIRA (40 mg SC every other week) in patients with RA, PsA, and AS with control period duration ranging from 4 to 104 weeks, ALT elevations ≥ 3 x ULN occurred in 3.5% of HUMIRA-treated patients and 1.5% of control-treated patients. Since many of these patients in these trials were also taking medications that cause liver enzyme elevations (e.g., NSAIDS, MTX), the relationship between HUMIRA and the liver enzyme elevations is not clear. In a controlled Phase 3 trial of HUMIRA in patients with polyarticular JIA who were 4 to 17 years, ALT elevations ≥ 3 x ULN occurred in 4.4% of HUMIRA-treated patients and 1.5% of control-treated patients (ALT more common than AST); liver enzyme test elevations were more frequent among those treated with the combination of HUMIRA and MTX than those treated with HUMIRA alone. In general, these elevations did not lead to discontinuation of HUMIRA treatment. No ALT elevations ≥ 3 x ULN occurred in the open-label study of HUMIRA in patients with polyarticular JIA who were 2 to <4 years.

In controlled Phase 3 trials of HUMIRA (initial doses of 160 mg and 80 mg, or 80 mg and 40 mg on Days 1 and 15, respectively, followed by 40 mg every other week) in adult patients with CD with a control period duration ranging from 4 to 52 weeks, ALT elevations ≥ 3 x ULN occurred in 0.9% of HUMIRA-treated patients and 0.9% of control-treated patients. In the Phase 3 trial of HUMIRA in pediatric patients with Crohn's disease which evaluated efficacy and safety of two body weight based maintenance dose regimens following body weight based induction therapy up to 52 weeks of treatment, ALT elevations ≥ 3 x ULN occurred in 2.6% (5/192) of patients, of whom 4 were receiving concomitant immunosuppressants at baseline; none of these patients discontinued due to abnormalities in ALT tests. In controlled Phase 3 trials of HUMIRA (initial doses of 160 mg and 80 mg on Days 1 and 15 respectively, followed by 40 mg every other week) in patients with UC with control period duration ranging from 1 to 52 weeks, ALT elevations ≥3 x ULN occurred in 1.5% of HUMIRA-treated patients and 1.0% of control-treated patients. In controlled Phase 3 trials of HUMIRA (initial dose of 80 mg then 40 mg every other week) in patients with Ps with control period duration ranging from 12 to 24 weeks, ALT elevations ≥ 3 x ULN occurred in 1.8% of HUMIRA-treated patients and 1.8% of control-treated patients. In controlled trials of HUMIRA (initial doses of 160 mg at Week 0 and 80 mg at Week 2, followed by 40 mg every week starting at Week 4), in subjects with HS with a control period duration ranging from 12 to 16 weeks, ALT elevations ≥ 3 x ULN occurred in 0.3% of HUMIRA-treated subjects and 0.6% of control-treated subjects. In controlled trials of HUMIRA (initial doses of 80 mg at Week 0 followed by 40 mg every other week starting at Week 1) in patients with uveitis with an exposure of 165.4 PYs and 119.8 PYs in HUMIRA-treated and control-treated patients, respectively, ALT elevations ≥ 3 x ULN occurred in 2.4% of HUMIRA-treated patients and 2.4% of control-treated patients.

Immunogenicity

Patients in Studies RA-I, RA-II, and RA-III were tested at multiple time points for antibodies to adalimumab during the 6- to 12-month period. Approximately 5% (58 of 1062) of adult RA patients receiving HUMIRA developed low-titer antibodies to adalimumab at least once during treatment, which were neutralizing *in vitro*. Patients treated with concomitant methotrexate (MTX) had a lower rate of antibody development than patients on HUMIRA monotherapy (1% versus 12%). No apparent correlation of antibody development to adverse reactions was observed. With monotherapy, patients receiving every other week dosing may develop antibodies more frequently than those receiving weekly dosing. In patients receiving the

recommended dosage of 40 mg every other week as monotherapy, the ACR 20 response was lower among antibody-positive patients than among antibody-negative patients. The long-term immunogenicity of HUMIRA is unknown.

In patients with polyarticular JIA who were 4 to 17 years of age, adalimumab antibodies were identified in 16% of HUMIRA-treated patients. In patients receiving concomitant MTX, the incidence was 6% compared to 26% with HUMIRA monotherapy. In patients with polyarticular JIA who were 2 to <4 years of age or 4 years of age and older weighing <15 kg, adalimumab antibodies were identified in 7% (1 of 15) of HUMIRA-treated patients, and the one patient was receiving concomitant MTX.

In patients with AS, the rate of development of antibodies to adalimumab in HUMIRA-treated patients was comparable to patients with RA.

In patients with PsA, the rate of antibody development in patients receiving HUMIRA monotherapy was comparable to patients with RA; however, in patients receiving concomitant MTX the rate was 7% compared to 1% in RA.

In adult patients with CD, the rate of antibody development was 3%.

In pediatric patients with Crohn's disease, the rate of antibody development in patients receiving HUMIRA was 3%. However, due to the limitation of the assay conditions, antibodies to adalimumab could be detected only when serum adalimumab levels were < 2 mcg/mL. Among the patients whose serum adalimumab levels were < 2 mcg/mL (approximately 32% of total patients studied), the immunogenicity rate was 10%.

In patients with moderately to severely active UC, the rate of antibody development in patients receiving HUMIRA was 5%. However, due to the limitation of the assay conditions, antibodies to adalimumab could be detected only when serum adalimumab levels were < 2 mcg/mL. Among the patients whose serum adalimumab levels were < 2 mcg/mL (approximately 25% of total patients studied), the immunogenicity rate was 20.7%.

In patients with Ps, the rate of antibody development with HUMIRA monotherapy was 8%. However, due to the limitation of the assay conditions, antibodies to adalimumab could be detected only when serum adalimumab levels were < 2 mcg/mL. Among the patients whose serum adalimumab levels were < 2 mcg/mL (approximately 40% of total patients studied), the immunogenicity rate was 20.7%. In Ps patients who were on HUMIRA monotherapy and subsequently withdrawn from the treatment, the rate of antibodies to adalimumab after retreatment was similar to the rate observed prior to withdrawal.

In subjects with moderate to severe HS, the rate of anti-adalimumab antibody development in subjects treated with HUMIRA was 6.5%. However, because of the limitation of the assay conditions, antibodies to adalimumab could be detected only when serum adalimumab levels were < 2 mcg/mL. Among subjects who stopped HUMIRA treatment for up to 24 weeks and in whom adalimumab serum levels subsequently declined to < 2 mcg/mL (approximately 22% of total subjects studied), the immunogenicity rate was 28%.

In patients with non-infectious uveitis, anti-adalimumab antibodies were identified in 4.8% (12/249) of patients treated with adalimumab. However, due to the limitation of the assay conditions, antibodies to adalimumab could be detected only when serum adalimumab levels were < 2 mcg/mL. Among the patients whose serum adalimumab levels were < 2 mcg/mL

(approximately 23% of total patients studied), the immunogenicity rate was 21.1%. Using an assay which could measure an anti-adalimumab antibody titer in all patients, titers were measured in 39.8% (99/249) of non-infectious uveitis patients treated with adalimumab. No correlation of antibody development to safety or efficacy outcomes was observed.

The data reflect the percentage of patients whose test results were considered positive for antibodies to adalimumab or titers, and are highly dependent on the assay. 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 medications, and underlying disease. For these reasons, comparison of the incidence of antibodies to adalimumab with the incidence of antibodies to other products may be misleading.

Other Adverse Reactions

Rheumatoid Arthritis Clinical Studies

The data described below reflect exposure to HUMIRA in 2468 patients, including 2073 exposed for 6 months, 1497 exposed for greater than one year and 1380 in adequate and well-controlled studies (Studies RA-I, RA-II, RA-III, and RA-IV). HUMIRA was studied primarily in placebo-controlled trials and in long-term follow up studies for up to 36 months duration. The population had a mean age of 54 years, 77% were female, 91% were Caucasian and had moderately to severely active rheumatoid arthritis. Most patients received 40 mg HUMIRA every other week.

Table 1 summarizes reactions reported at a rate of at least 5% in patients treated with HUMIRA 40 mg every other week compared to placebo and with an incidence higher than placebo. In Study RA-III, the types and frequencies of adverse reactions in the second year open-label extension were similar to those observed in the one-year double-blind portion.

Table 1. Adverse Reactions Reported by ≥5% of Patients Treated with HUMIRA During Placebo-Controlled Period of Pooled RA Studies (Studies RA-I, RA-II, RA-III, and RA-IV)

	HUMIRA 40 mg subcutaneous Every Other Week	Placebo
	(N=705)	(N=690)
Adverse Reaction (Preferred Term)		
Respiratory		
Upper respiratory infection	17%	13%
Sinusitis	11%	9%
Flu syndrome	7%	6%
Gastrointestinal		
Nausea	9%	8%
Abdominal pain	7%	4%
Laboratory Tests*		
Laboratory test abnormal	8%	7%

Hypercholesterolemia	6%	4%
Hyperlipidemia	7%	5%
Hematuria	5%	4%
Alkaline phosphatase increased	5%	3%
Other		
Headache	12%	8%
Rash	12%	6%
Accidental injury	10%	8%
Injection site reaction **	8%	1%
Back pain	6%	4%
Urinary tract infection	8%	5%
Hypertension	5%	3%
* Laboratory test abnormalities were reported as adverse reactions in European trials ** Does not include injection site erythema, itching, hemorrhage, pain or swelling		

Less Common Adverse Reactions in Rheumatoid Arthritis Clinical Studies

Other infrequent serious adverse reactions that do not appear in the Warnings and Precautions or Adverse Reaction sections that occurred at an incidence of less than 5% in HUMIRA-treated patients in RA studies were:

Body As A Whole: Pain in extremity, pelvic pain, surgery, thorax pain

Cardiovascular System: Arrhythmia, atrial fibrillation, chest pain, coronary artery disorder, heart arrest, hypertensive encephalopathy, myocardial infarct, palpitation, pericardial effusion, pericarditis, syncope, tachycardia

Digestive System: Cholecystitis, cholelithiasis, esophagitis, gastroenteritis, gastrointestinal hemorrhage, hepatic necrosis, vomiting

Endocrine System: Parathyroid disorder

Hemic And Lymphatic System: Agranulocytosis, polycythemia

Metabolic And Nutritional Disorders: Dehydration, healing abnormal, ketosis, paraproteinemia, peripheral edema

Musculo-Skeletal System: Arthritis, bone disorder, bone fracture (not spontaneous), bone necrosis, joint disorder, muscle cramps, myasthenia, pyogenic arthritis, synovitis, tendon disorder

Neoplasia: Adenoma

Nervous System: Confusion, paresthesia, subdural hematoma, tremor

Respiratory System: Asthma, bronchospasm, dyspnea, lung function decreased, pleural effusion

Special Senses: Cataract

Thrombosis: Thrombosis leg

Urogenital System: Cystitis, kidney calculus, menstrual disorder

Juvenile Idiopathic Arthritis Clinical Studies

In general, the adverse reactions in the HUMIRA-treated patients in the polyarticular juvenile idiopathic arthritis (JIA) trials (Studies JIA-I and JIA-II) were similar in frequency and type to those seen in adult patients *[see Warnings and Precautions (5), Adverse Reactions (6)]*. Important findings and differences from adults are discussed in the following paragraphs.

In Study JIA-I, HUMIRA was studied in 171 patients who were 4 to 17 years of age, with polyarticular JIA. Severe adverse reactions reported in the study included neutropenia, streptococcal pharyngitis, increased aminotransferases, herpes zoster, myositis, metrorrhagia, and appendicitis. Serious infections were observed in 4% of patients within approximately 2 years of initiation of treatment with HUMIRA and included cases of herpes simplex, pneumonia, urinary tract infection, pharyngitis, and herpes zoster.

In Study JIA-I, 45% of patients experienced an infection while receiving HUMIRA with or without concomitant MTX in the first 16 weeks of treatment. The types of infections reported in HUMIRA-treated patients were generally similar to those commonly seen in polyarticular JIA patients who are not treated with TNF blockers. Upon initiation of treatment, the most common adverse reactions occurring in this patient population treated with HUMIRA were injection site pain and injection site reaction (19% and 16%, respectively). A less commonly reported adverse event in patients receiving HUMIRA was granuloma annulare which did not lead to discontinuation of HUMIRA treatment.

In the first 48 weeks of treatment in Study JIA-I, non-serious hypersensitivity reactions were seen in approximately 6% of patients and included primarily localized allergic hypersensitivity reactions and allergic rash.

In Study JIA-I, 10% of patients treated with HUMIRA who had negative baseline anti-dsDNA antibodies developed positive titers after 48 weeks of treatment. No patient developed clinical signs of autoimmunity during the clinical trial.

Approximately 15% of patients treated with HUMIRA developed mild-to-moderate elevations of creatine phosphokinase (CPK) in Study JIA-I. Elevations exceeding 5 times the upper limit of normal were observed in several patients. CPK levels decreased or returned to normal in all patients. Most patients were able to continue HUMIRA without interruption.

In Study JIA-II, HUMIRA was studied in 32 patients who were 2 to <4 years of age or 4 years of age and older weighing <15 kg with polyarticular JIA. The safety profile for this patient population was similar to the safety profile seen in patients 4 to 17 years of age with polyarticular JIA.

In Study JIA-II, 78% of patients experienced an infection while receiving HUMIRA. These included nasopharyngitis, bronchitis, upper respiratory tract infection, otitis media, and were mostly mild to moderate in severity. Serious infections were observed in 9% of patients receiving HUMIRA in the study and included dental caries, rotavirus gastroenteritis, and varicella.

In Study JIA-II, non-serious allergic reactions were observed in 6% of patients and included intermittent urticaria and rash, which were all mild in severity.

Psoriatic Arthritis and Ankylosing Spondylitis Clinical Studies

HUMIRA has been studied in 395 patients with psoriatic arthritis (PsA) in two placebo-controlled trials and in an open label study and in 393 patients with ankylosing spondylitis (AS) in two placebo-controlled studies. The safety profile for patients with PsA and AS treated with HUMIRA 40 mg every other week was similar to the safety profile seen in patients with RA, HUMIRA Studies RA-I through IV.

Adult Crohn's Disease Clinical Studies

HUMIRA has been studied in 1478 adult patients with Crohn's disease (CD) in four placebo-controlled and two open-label extension studies. The safety profile for adult patients with CD treated with HUMIRA was similar to the safety profile seen in patients with RA.

Pediatric Crohn's Disease Clinical Studies

HUMIRA has been studied in 192 pediatric patients with Crohn's disease in one double-blind study (Study PCD-I) and one open-label extension study. The safety profile for pediatric patients with Crohn's disease treated with HUMIRA was similar to the safety profile seen in adult patients with Crohn's disease.

During the 4 week open label induction phase of Study PCD-I, the most common adverse reactions occurring in the pediatric population treated with HUMIRA were injection site pain and injection site reaction (6% and 5%, respectively).

A total of 67% of children experienced an infection while receiving HUMIRA in Study PCD-I. These included upper respiratory tract infection and nasopharyngitis.

A total of 5% of children experienced a serious infection while receiving HUMIRA in Study PCD-I. These included viral infection, device related sepsis (catheter), gastroenteritis, H1N1 influenza, and disseminated histoplasmosis.

In Study PCD-I, allergic reactions were observed in 5% of children which were all non-serious and were primarily localized reactions.

Ulcerative Colitis Clinical Studies

HUMIRA has been studied in 1010 patients with ulcerative colitis (UC) in two placebo-controlled studies and one open-label extension study. The safety profile for patients with UC treated with HUMIRA was similar to the safety profile seen in patients with RA.

Plaque Psoriasis Clinical Studies

HUMIRA has been studied in 1696 subjects with plaque psoriasis (Ps) in placebo-controlled and open-label extension studies. The safety profile for subjects with Ps treated with HUMIRA was similar to the safety profile seen in subjects with RA with the following exceptions. In the placebo-controlled portions of the clinical trials in Ps subjects, HUMIRA-treated subjects had a higher incidence of arthralgia when compared to controls (3% *vs.* 1%).

Hidradenitis Suppurativa Clinical Studies

HUMIRA has been studied in 727 subjects with hidradenitis suppurativa (HS) in three placebo-controlled studies and one open-label extension study. The safety profile for subjects with HS treated with HUMIRA weekly was consistent with the known safety profile of HUMIRA.

Flare of HS, defined as ≥25% increase from baseline in abscesses and inflammatory nodule counts and with a minimum of 2 additional lesions, was documented in 22 (22%) of the 100 subjects who were withdrawn from HUMIRA treatment following the primary efficacy timepoint in two studies.

Uveitis Clinical Studies

HUMIRA has been studied in 464 patients with uveitis (UV) in placebo-controlled and open-label extension studies. The safety profile for patients with UV treated with HUMIRA was similar to the safety profile seen in patients with RA.

6.2 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during post-approval use of HUMIRA. 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 HUMIRA exposure.

Gastrointestinal disorders: Diverticulitis, large bowel perforations including perforations associated with diverticulitis and appendiceal perforations associated with appendicitis, pancreatitis

General disorders and administration site conditions: Pyrexia

Hepato-biliary disorders: Liver failure, hepatitis

Immune system disorders: Sarcoidosis

Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps): Merkel Cell Carcinoma (neuroendocrine carcinoma of the skin)

Nervous system disorders: Demyelinating disorders (e.g., optic neuritis, Guillain-Barré syndrome), cerebrovascular accident

Respiratory disorders: Interstitial lung disease, including pulmonary fibrosis, pulmonary embolism

Skin reactions: Stevens Johnson Syndrome, cutaneous vasculitis, erythema multiforme, new or worsening psoriasis (all sub-types including pustular and palmoplantar), alopecia

Vascular disorders: Systemic vasculitis, deep vein thrombosis

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Methotrexate

HUMIRA has been studied in rheumatoid arthritis (RA) patients taking concomitant methotrexate (MTX). Although MTX reduced the apparent adalimumab clearance, the data do

not suggest the need for dose adjustment of either HUMIRA or MTX *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

7.2 Biological Products

In clinical studies in patients with RA, an increased risk of serious infections has been seen with the combination of TNF blockers with anakinra or abatacept, with no added benefit; therefore, use of HUMIRA with abatacept or anakinra is not recommended in patients with RA *[see Warnings and Precautions (5.7 and 5.11)]*. A higher rate of serious infections has also been observed in patients with RA treated with rituximab who received subsequent treatment with a TNF blocker. There is insufficient information regarding the concomitant use of HUMIRA and other biologic products for the treatment of RA, PsA, AS, CD, UC, Ps, HS and UV. Concomitant administration of HUMIRA with other biologic DMARDS (e.g., anakinra and abatacept) or other TNF blockers is not recommended based upon the possible increased risk for infections and other potential pharmacological interactions.

7.3 Live Vaccines

Avoid the use of live vaccines with HUMIRA *[see Warnings and Precautions (5.10)]*.

7.4 Cytochrome P450 Substrates

The formation of CYP450 enzymes may be suppressed by increased levels of cytokines (e.g., TNFα, IL-6) during chronic inflammation. It is possible for a molecule that antagonizes cytokine activity, such as adalimumab, to influence the formation of CYP450 enzymes. Upon initiation or discontinuation of HUMIRA in patients being treated with CYP450 substrates with a narrow therapeutic index, monitoring of the effect (e.g., warfarin) or drug concentration (e.g., cyclosporine or theophylline) is recommended and the individual dose of the drug product may be adjusted as needed.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Limited clinical data are available from the Humira Pregnancy Registry. Excluding lost-to-follow-up, data from the registry reports a rate of 5.6% for major birth defects with first trimester use of adalimumab in pregnant women with rheumatoid arthritis (RA), and a rate of 7.8% and 5.5% for major birth defects in the disease-matched and non-diseased comparison groups *[see Data]*. Adalimumab is actively transferred across the placenta during the third trimester of pregnancy and may affect immune response in the *in-utero* exposed infant *[see Clinical Considerations]*. In an embryo-fetal perinatal development study conducted in cynomolgus monkeys, no fetal harm or malformations were observed with intravenous administration of adalimumab during organogenesis and later in gestation, at doses that produced exposures up to approximately 373 times the maximum recommended human dose (MRHD) of 40 mg subcutaneous without methotrexate *[see Data]*.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated populations is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and miscarriage is 15-20%, respectively.

Clinical Considerations

Fetal/Neonatal adverse reactions

Monoclonal antibodies are increasingly transported across the placenta as pregnancy progresses, with the largest amount transferred during the third trimester [*see Data*]. Risks and benefits should be considered prior to administering live or live-attenuated vaccines to infants exposed to HUMIRA *in utero [see Use in Specific Populations (8.4)]*.

Data

Human Data

In a prospective cohort pregnancy exposure registry conducted in the U.S. and Canada between 2004 and 2013, 74 women with RA treated with adalimumab at least during the first trimester, 80 women with RA not treated with adalimumab and 218 women without RA (non-diseased) were enrolled. Excluding lost-to-follow-up, the rate of major defects in the adalimumab-exposed pregnancies (N=72), disease-matched (N=77), and non-diseased comparison groups (N=201) was 5.6%, 7.8% and 5.5%, respectively. However, this study cannot definitely establish the absence of any risk because of methodological limitations, including small sample size and non-randomized study design. Data from the Crohn's disease portion of the study is in the follow-up phase and the analysis is ongoing.

In an independent clinical study conducted in ten pregnant women with inflammatory bowel disease treated with HUMIRA, adalimumab concentrations were measured in maternal serum as well as in cord blood (n=10) and infant serum (n=8) on the day of birth. The last dose of HUMIRA was given between 1 and 56 days prior to delivery. Adalimumab concentrations were 0.16-19.7 μg/mL in cord blood, 4.28-17.7 μg/mL in infant serum, and 0-16.1 μg/mL in maternal serum. In all but one case, the cord blood level of adalimumab was higher than the maternal serum level, suggesting adalimumab actively crosses the placenta. In addition, one infant had serum levels at each of the following: 6 weeks (1.94 μg/mL), 7 weeks (1.31 μg/mL), 8 weeks (0.93 μg/mL), and 11 weeks (0.53 μg/mL), suggesting adalimumab can be detected in the serum of infants exposed *in utero* for at least 3 months from birth.

Animal Data

In an embryo-fetal perinatal development study, pregnant cynomolgus monkeys received adalimumab from gestation days 20 to 97 at doses that produced exposures up to 373 times that achieved with the MRHD without methotrexate (on an AUC basis with maternal IV doses up to 100 mg/kg/week). Adalimumab did not elicit harm to the fetuses or malformations.

8.2 Lactation

Risk Summary

Limited data from case reports in the published literature describe the presence of adalimumab in human milk at infant doses of 0.1% to 1% of the maternal serum level. There are no reports of adverse effects of adalimumab on the breastfed infant and no effects on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for HUMIRA and any potential adverse effects on the breastfed child from HUMIRA or from the underlying maternal condition.

8.4 Pediatric Use

Safety and efficacy of HUMIRA in pediatric patients for uses other than polyarticular juvenile idiopathic arthritis (JIA) and pediatric Crohn's disease have not been established. Due to its inhibition of TNFα, HUMIRA administered during pregnancy could affect immune response in the *in utero*-exposed newborn and infant. Data from eight infants exposed to HUMIRA *in utero* suggest adalimumab crosses the placenta *[see Use in Specific Populations (8.1)]*. The clinical significance of elevated adalimumab levels in infants is unknown. The safety of administering live or live-attenuated vaccines in exposed infants is unknown. Risks and benefits should be considered prior to vaccinating (live or live-attenuated) exposed infants.

Post-marketing cases of lymphoma, including hepatosplenic T-cell lymphoma and other malignancies, some fatal, have been reported among children, adolescents, and young adults who received treatment with TNF-blockers including HUMIRA *[see Boxed Warning and Warnings and Precautions (5.2)]*.

Juvenile Idiopathic Arthritis

In Study JIA-I, HUMIRA was shown to reduce signs and symptoms of active polyarticular JIA in patients 4 to 17 years of age *[see Clinical Studies (14.2)]*. In Study JIA-II, the safety profile for patients 2 to <4 years of age was similar to the safety profile for patients 4 to 17 years of age with polyarticular JIA *[see Adverse Reactions (6.1)]*. HUMIRA has not been studied in patients with polyarticular JIA less than 2 years of age or in patients with a weight below 10 kg.

The safety of HUMIRA in patients in the polyarticular JIA trials was generally similar to that observed in adults with certain exceptions *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

Pediatric Crohn's Disease

The safety and effectiveness of HUMIRA for reducing signs and symptoms and inducing and maintaining clinical remission have been established in pediatric patients 6 years of age and older with moderately to severely active Crohn's disease who have had an inadequate response to corticosteroids or immunomodulators such as azathioprine, 6-mercaptopurine, or methotrexate. Use of HUMIRA in this age group is supported by evidence from adequate and well-controlled studies of HUMIRA in adults with additional data from a randomized, double-blind, 52-week clinical study of two dose levels of HUMIRA in 192 pediatric patients (6 to 17 years of age) with moderately to severely active Crohn's disease *[see Clinical Studies (14.6)]*. The safety and effectiveness of HUMIRA has not been established in pediatric patients with Crohn's disease less than 6 years of age.

8.5 Geriatric Use

A total of 519 RA patients 65 years of age and older, including 107 patients 75 years of age and older, received HUMIRA in clinical studies RA-I through IV. No overall difference in effectiveness was observed between these patients and younger patients. The frequency of serious infection and malignancy among HUMIRA treated patients over 65 years of age was higher than for those under 65 years of age. Because there is a higher incidence of infections and malignancies in the elderly population, use caution when treating the elderly.

10 OVERDOSAGE

Doses up to 10 mg/kg have been administered to patients in clinical trials without evidence of dose-limiting toxicities. In case of overdosage, it is recommended that the patient be monitored for any signs or symptoms of adverse reactions or effects and appropriate symptomatic treatment instituted immediately.

11 DESCRIPTION

HUMIRA (adalimumab) is a recombinant human IgG1 monoclonal antibody specific for human tumor necrosis factor (TNF). HUMIRA was created using phage display technology resulting in an antibody with human derived heavy and light chain variable regions and human IgG1:k constant regions. Adalimumab is produced by recombinant DNA technology in a mammalian cell expression system and is purified by a process that includes specific viral inactivation and removal steps. It consists of 1330 amino acids and has a molecular weight of approximately 148 kilodaltons.

HUMIRA is supplied as a sterile, preservative-free solution of adalimumab for subcutaneous administration. The drug product is supplied as either a single-use, prefilled pen (HUMIRA Pen), as a single-use, 1 mL prefilled glass syringe, or as a single-use institutional use vial. Enclosed within the pen is a single-use, 1 mL prefilled glass syringe. The solution of HUMIRA is clear and colorless, with a pH of about 5.2.

Each 40 mg/0.4 mL prefilled syringe or prefilled pen delivers 0.4 mL (40 mg) of drug product. Each 0.4 mL of HUMIRA contains adalimumab 40 mg, mannitol 16.8 mg, polysorbate 80 0.4 mg, and Water for Injection, USP.

Each 40 mg/0.8 mL prefilled syringe, prefilled pen, or single-use institutional use vial delivers 0.8 mL (40 mg) of drug product. Each 0.8 mL of HUMIRA contains adalimumab 40 mg, citric acid monohydrate 1.04 mg, dibasic sodium phosphate dihydrate 1.22 mg, mannitol 9.6 mg, monobasic sodium phosphate dihydrate 0.69 mg, polysorbate 80 0.8 mg, sodium chloride 4.93 mg, sodium citrate 0.24 mg and Water for Injection, USP. Sodium hydroxide is added as necessary to adjust pH.

Each 20 mg/0.4 mL prefilled syringe delivers 0.4 mL (20 mg) of drug product. Each 0.4 mL of HUMIRA contains adalimumab 20 mg, citric acid monohydrate 0.52 mg, dibasic sodium phosphate dihydrate 0.61 mg, mannitol 4.8 mg, monobasic sodium phosphate dihydrate 0.34 mg, polysorbate 80 0.4 mg, sodium chloride 2.47 mg, sodium citrate 0.12 mg and Water for Injection, USP. Sodium hydroxide is added as necessary to adjust pH.

Each 10 mg/0.2 mL prefilled syringe delivers 0.2 mL (10 mg) of drug product. Each 0.2 mL of HUMIRA contains adalimumab 10 mg, citric acid monohydrate 0.26 mg, dibasic sodium phosphate dihydrate 0.31 mg, mannitol 2.4 mg, monobasic sodium phosphate dihydrate 0.17 mg, polysorbate 80 0.2 mg, sodium chloride 1.23 mg, sodium citrate 0.06 mg and Water for Injection, USP. Sodium hydroxide is added as necessary to adjust pH.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Adalimumab binds specifically to TNF-alpha and blocks its interaction with the p55 and p75 cell surface TNF receptors. Adalimumab also lyses surface TNF expressing cells *in vitro* in the presence of complement. Adalimumab does not bind or inactivate lymphotoxin (TNF-beta). TNF is a naturally occurring cytokine that is involved in normal inflammatory and immune responses. Elevated levels of TNF are found in the synovial fluid of patients with RA, JIA, PsA, and AS and play an important role in both the pathologic inflammation and the joint destruction that are hallmarks of these diseases. Increased levels of TNF are also found in psoriasis plaques. In Ps, treatment with HUMIRA may reduce the epidermal thickness and infiltration of inflammatory cells. The relationship between these pharmacodynamic activities and the mechanism(s) by which HUMIRA exerts its clinical effects is unknown.

Adalimumab also modulates biological responses that are induced or regulated by TNF, including changes in the levels of adhesion molecules responsible for leukocyte migration (ELAM-1, VCAM-1, and ICAM-1 with an IC_{50} of 1-2 X 10^{-10}M).

12.2 Pharmacodynamics

After treatment with HUMIRA, a decrease in levels of acute phase reactants of inflammation (C-reactive protein [CRP] and erythrocyte sedimentation rate [ESR]) and serum cytokines (IL-6) was observed compared to baseline in patients with rheumatoid arthritis. A decrease in CRP levels was also observed in patients with Crohn's disease, ulcerative colitis and hidradenitis suppurativa. Serum levels of matrix metalloproteinases (MMP-1 and MMP-3) that produce tissue remodeling responsible for cartilage destruction were also decreased after HUMIRA administration.

12.3 Pharmacokinetics

The maximum serum concentration (C_{max}) and the time to reach the maximum concentration (T_{max}) were 4.7 ± 1.6 μg/mL and 131 ± 56 hours respectively, following a single 40 mg subcutaneous administration of HUMIRA to healthy adult subjects. The average absolute bioavailability of adalimumab estimated from three studies following a single 40 mg subcutaneous dose was 64%. The pharmacokinetics of adalimumab were linear over the dose range of 0.5 to 10.0 mg/kg following a single intravenous dose.

The single dose pharmacokinetics of adalimumab in RA patients were determined in several studies with intravenous doses ranging from 0.25 to 10 mg/kg. The distribution volume (V_{ss}) ranged from 4.7 to 6.0 L. The systemic clearance of adalimumab is approximately 12 mL/hr. The mean terminal half-life was approximately 2 weeks, ranging from 10 to 20 days across studies.

Adalimumab concentrations in the synovial fluid from five rheumatoid arthritis patients ranged from 31 to 96% of those in serum.

In RA patients receiving 40 mg HUMIRA every other week, adalimumab mean steady-state trough concentrations of approximately 5 μg/mL and 8 to 9 μg/mL, were observed without and with methotrexate (MTX), respectively. MTX reduced adalimumab apparent clearance after single and multiple dosing by 29% and 44% respectively, in patients with RA. Mean serum adalimumab trough levels at steady state increased approximately proportionally with dose following 20, 40, and 80 mg every other week and every week subcutaneous dosing. In long-term studies with dosing more than two years, there was no evidence of changes in clearance over time.

Adalimumab mean steady-state trough concentrations were slightly higher in psoriatic arthritis patients treated with 40 mg HUMIRA every other week (6 to 10 μg/mL and 8.5 to 12 μg/mL, without and with MTX, respectively) compared to the concentrations in RA patients treated with the same dose.

The pharmacokinetics of adalimumab in patients with AS were similar to those in patients with RA.

In patients with CD, the loading dose of 160 mg HUMIRA on Week 0 followed by 80 mg HUMIRA on Week 2 achieves mean serum adalimumab trough levels of approximately 12 μg/mL at Week 2 and Week 4. Mean steady-state trough levels of approximately 7 μg/mL were observed at Week 24 and Week 56 in CD patients after receiving a maintenance dose of 40 mg HUMIRA every other week.

In patients with UC, the loading dose of 160 mg HUMIRA on Week 0 followed by 80 mg HUMIRA on Week 2 achieves mean serum adalimumab trough levels of approximately 12 μg/mL at Week 2 and Week 4. Mean steady-state trough level of approximately 8 μg/mL was observed at Week 52 in UC patients after receiving a dose of 40 mg HUMIRA every other week, and approximately 15 μg/mL at Week 52 in UC patients who increased to a dose of 40 mg HUMIRA every week.

In patients with Ps, the mean steady-state trough concentration was approximately 5 to 6 μg/mL during HUMIRA 40 mg every other week monotherapy treatment.

In subjects with HS, a dose of 160 mg HUMIRA on Week 0 followed by 80 mg on Week 2 achieved serum adalimumab trough concentrations of approximately 7 to 8 μg/mL at Week 2 and Week 4. The mean steady-state trough concentrations at Week 12 through Week 36 were approximately 7 to 11 μg/mL during HUMIRA 40 mg every week treatment.

In patients with UV, the mean steady concentration was approximately 8 to 10 μg/mL during HUMIRA 40 mg every other week treatment.

Population pharmacokinetic analyses in patients with RA revealed that there was a trend toward higher apparent clearance of adalimumab in the presence of anti-adalimumab antibodies, and lower clearance with increasing age in patients aged 40 to >75 years.

Minor increases in apparent clearance were also predicted in RA patients receiving doses lower than the recommended dose and in RA patients with high rheumatoid factor or CRP concentrations. These increases are not likely to be clinically important.

No gender-related pharmacokinetic differences were observed after correction for a patient's body weight. Healthy volunteers and patients with rheumatoid arthritis displayed similar adalimumab pharmacokinetics.

No pharmacokinetic data are available in patients with hepatic or renal impairment.

In Study JIA-I for patients with polyarticular JIA who were 4 to 17 years of age, the mean steady-state trough serum adalimumab concentrations for patients weighing <30 kg receiving 20 mg HUMIRA subcutaneously every other week as monotherapy or with concomitant MTX were 6.8 μg/mL and 10.9 μg/mL, respectively. The mean steady-state trough serum adalimumab concentrations for patients weighing ≥30 kg receiving 40 mg HUMIRA subcutaneously every other week as monotherapy or with concomitant MTX were 6.6 μg/mL and 8.1 μg/mL, respectively. In Study JIA-II for patients with polyarticular JIA who were 2 to <4 years of age or 4 years of age and older weighing <15 kg, the mean steady-state trough serum adalimumab concentrations for patients receiving HUMIRA subcutaneously every other week as monotherapy or with concomitant MTX were 6.0 μg/mL and 7.9 μg/mL, respectively.

In pediatric subjects with CD weighing ≥ 40 kg, the mean ±SD serum adalimumab concentrations were 15.7±6.5 mcg/mL at Week 4 following subcutaneous doses of 160 mg at Week 0 and 80 mg at Week 2 and the mean ±SD steady-state trough serum adalimumab concentrations were 10.5±6.0 mcg/mL at Week 52 following subcutaneous doses of 40 mg every other week. In pediatric subjects with CD weighing < 40 kg, the mean ±SD serum adalimumab concentrations were 10.6±6.1 mcg/mL at Week 4 following subcutaneous doses of 80 mg at Week 0 and 40 mg at Week 2 and the mean ±SD steady-state trough serum adalimumab concentrations were 6.9±3.6 mcg/mL at Week 52 following subcutaneous doses of 20 mg every other week.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Long-term animal studies of HUMIRA have not been conducted to evaluate the carcinogenic potential or its effect on fertility.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Rheumatoid Arthritis

The efficacy and safety of HUMIRA were assessed in five randomized, double-blind studies in patients ≥18 years of age with active rheumatoid arthritis (RA) diagnosed according to American College of Rheumatology (ACR) criteria. Patients had at least 6 swollen and 9 tender joints. HUMIRA was administered subcutaneously in combination with methotrexate (MTX) (12.5 to 25 mg, Studies RA-I, RA-III and RA-V) or as monotherapy (Studies RA-II and RA-V) or with other disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) (Study RA-IV).

Study RA-I evaluated 271 patients who had failed therapy with at least one but no more than four DMARDs and had inadequate response to MTX. Doses of 20, 40 or 80 mg of HUMIRA or placebo were given every other week for 24 weeks.

Study RA-II evaluated 544 patients who had failed therapy with at least one DMARD. Doses of placebo, 20 or 40 mg of HUMIRA were given as monotherapy every other week or weekly for 26 weeks.

Study RA-III evaluated 619 patients who had an inadequate response to MTX. Patients received placebo, 40 mg of HUMIRA every other week with placebo injections on alternate weeks, or 20 mg of HUMIRA weekly for up to 52 weeks. Study RA-III had an additional primary endpoint at 52 weeks of inhibition of disease progression (as detected by X-ray results). Upon completion of the first 52 weeks, 457 patients enrolled in an open-label extension phase in which 40 mg of HUMIRA was administered every other week for up to 5 years.

Study RA-IV assessed safety in 636 patients who were either DMARD-naive or were permitted to remain on their pre-existing rheumatologic therapy provided that therapy was stable for a minimum of 28 days. Patients were randomized to 40 mg of HUMIRA or placebo every other week for 24 weeks.

Study RA-V evaluated 799 patients with moderately to severely active RA of less than 3 years duration who were ≥18 years old and MTX naïve. Patients were randomized to receive either MTX (optimized to 20 mg/week by week 8), HUMIRA 40 mg every other week or HUMIRA/MTX combination therapy for 104 weeks. Patients were evaluated for signs and symptoms, and for radiographic progression of joint damage. The median disease duration among patients enrolled in the study was 5 months. The median MTX dose achieved was 20 mg.

Clinical Response

The percent of HUMIRA treated patients achieving ACR 20, 50 and 70 responses in Studies RA-II and III are shown in Table 2.

Table 2. ACR Responses in Studies RA-II and RA-III (Percent of Patients)

	Study RA-II Monotherapy (26 weeks)			**Study RA-III Methotrexate Combination (24 and 52 weeks)**	
Response	Placebo	HUMIRA	HUMIRA	Placebo/MTX	HUMIRA/MTX
		40 mg every other week	40 mg weekly		40 mg every other week
	N=110	N=113	N=103	N=200	N=207
ACR20					
Month 6	19%	46%*	53%*	30%	63%*
Month 12	NA	NA	NA	24%	59%*
ACR50					
Month 6	8%	22%*	35%*	10%	39%*
Month 12	NA	NA	NA	10%	42%*
ACR70					
Month 6	2%	12%*	18%*	3%	21%*
Month 12	NA	NA	NA	5%	23%*
* $p<0.01$, HUMIRA *vs.* placebo					

Reference ID: 3953248

The results of Study RA-I were similar to Study RA-III; patients receiving HUMIRA 40 mg every other week in Study RA-I also achieved ACR 20, 50 and 70 response rates of 65%, 52% and 24%, respectively, compared to placebo responses of 13%, 7% and 3% respectively, at 6 months ($p<0.01$).

The results of the components of the ACR response criteria for Studies RA-II and RA-III are shown in Table 3. ACR response rates and improvement in all components of ACR response were maintained to week 104. Over the 2 years in Study RA-III, 20% of HUMIRA patients receiving 40 mg every other week (EOW) achieved a major clinical response, defined as maintenance of an ACR 70 response over a 6-month period. ACR responses were maintained in similar proportions of patients for up to 5 years with continuous HUMIRA treatment in the open-label portion of Study RA-III.

Table 3. Components of ACR Response in Studies RA-II and RA-III

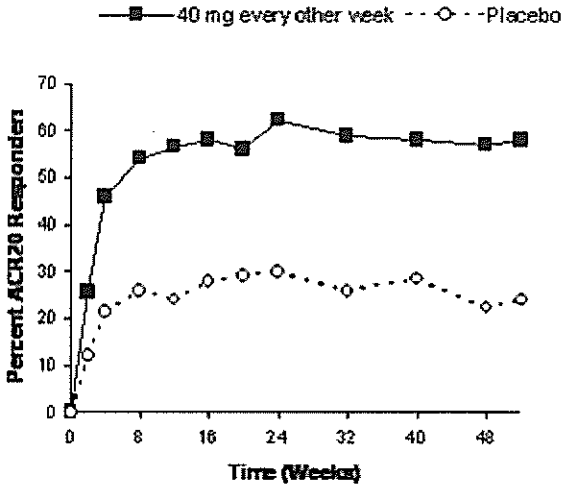
	Study RA-II				**Study RA-III**			
Parameter (median)	**Placebo N=110**		**HUMIRA[a] N=113**		**Placebo/MTX N=200**		**HUMIRA[a]/MTX N=207**	
	Baseline	**Wk 26**	**Baseline**	**Wk 26**	**Baseline**	**Wk 24**	**Baseline**	**Wk 24**
Number of tender joints (0-68)	35	26	31	16*	26	15	24	8*
Number of swollen joints (0-66)	19	16	18	10*	17	11	18	5*
Physician global assessment[b]	7.0	6.1	6.6	3.7*	6.3	3.5	6.5	2.0*
Patient global assessment[b]	7.5	6.3	7.5	4.5*	5.4	3.9	5.2	2.0*
Pain[b]	7.3	6.1	7.3	4.1*	6.0	3.8	5.8	2.1*
Disability index (HAQ)[c]	2.0	1.9	1.9	1.5*	1.5	1.3	1.5	0.8*
CRP (mg/dL)	3.9	4.3	4.6	1.8*	1.0	0.9	1.0	0.4*

[a] 40 mg HUMIRA administered every other week
[b] Visual analogue scale; 0 = best, 10 = worst
[c] Disability Index of the Health Assessment Questionnaire; 0 = best, 3 = worst, measures the patient's ability to perform the following: dress/groom, arise, eat, walk, reach, grip, maintain hygiene, and maintain daily activity
* $p<0.001$, HUMIRA *vs.* placebo, based on mean change from baseline

The time course of ACR 20 response for Study RA-III is shown in Figure 1.

In Study RA-III, 85% of patients with ACR 20 responses at week 24 maintained the response at 52 weeks. The time course of ACR 20 response for Study RA-I and Study RA-II were similar.

Figure 1. Study RA-III ACR 20 Responses over 52 Weeks



In Study RA-IV, 53% of patients treated with HUMIRA 40 mg every other week plus standard of care had an ACR 20 response at week 24 compared to 35% on placebo plus standard of care ($p<0.001$). No unique adverse reactions related to the combination of HUMIRA (adalimumab) and other DMARDs were observed.

In Study RA-V with MTX naïve patients with recent onset RA, the combination treatment with HUMIRA plus MTX led to greater percentages of patients achieving ACR responses than either MTX monotherapy or HUMIRA monotherapy at Week 52 and responses were sustained at Week 104 (see Table 4).

Table 4. ACR Response in Study RA-V (Percent of Patients)

Response	MTX[b] N=257	HUMIRA[c] N=274	HUMIRA/MTX N=268
ACR20			
Week 52	63%	54%	73%
Week 104	56%	49%	69%
ACR50			
Week 52	46%	41%	62%
Week 104	43%	37%	59%
ACR70			
Week 52	27%	26%	46%
Week 104	28%	28%	47%
Major Clinical Response [a]	28%	25%	49%

[a] Major clinical response is defined as achieving an ACR70 response for a continuous six month period
[b] $p<0.05$, HUMIRA/MTX *vs.* MTX for ACR 20
$p<0.001$, HUMIRA/MTX *vs.* MTX for ACR 50 and 70, and Major Clinical Response
[c] $p<0.001$, HUMIRA/MTX *vs.* HUMIRA

At Week 52, all individual components of the ACR response criteria for Study RA-V improved in the HUMIRA/MTX group and improvements were maintained to Week 104.

Radiographic Response

In Study RA-III, structural joint damage was assessed radiographically and expressed as change in Total Sharp Score (TSS) and its components, the erosion score and Joint Space Narrowing (JSN) score, at month 12 compared to baseline. At baseline, the median TSS was approximately 55 in the placebo and 40 mg every other week groups. The results are shown in Table 5. HUMIRA/MTX treated patients demonstrated less radiographic progression than patients receiving MTX alone at 52 weeks.

Table 5. Radiographic Mean Changes Over 12 Months in Study RA-III

	Placebo/MTX	HUMIRA/MTX 40 mg every other week	Placebo/MTX-HUMIRA/MTX (95% Confidence Interval*)	P-value**
Total Sharp score	2.7	0.1	2.6 (1.4, 3.8)	<0.001
Erosion score	1.6	0.0	1.6 (0.9, 2.2)	<0.001
JSN score	1.0	0.1	0.9 (0.3, 1.4)	0.002
*95% confidence intervals for the differences in change scores between MTX and HUMIRA. **Based on rank analysis				

In the open-label extension of Study RA-III, 77% of the original patients treated with any dose of HUMIRA were evaluated radiographically at 2 years. Patients maintained inhibition of structural damage, as measured by the TSS. Fifty-four percent had no progression of structural damage as defined by a change in the TSS of zero or less. Fifty-five percent (55%) of patients originally treated with 40 mg HUMIRA every other week have been evaluated radiographically at 5 years. Patients had continued inhibition of structural damage with 50% showing no progression of structural damage defined by a change in the TSS of zero or less.

In Study RA-V, structural joint damage was assessed as in Study RA-III. Greater inhibition of radiographic progression, as assessed by changes in TSS, erosion score and JSN was observed in the HUMIRA/MTX combination group as compared to either the MTX or HUMIRA monotherapy group at Week 52 as well as at Week 104 (see Table 6).

Table 6. Radiographic Mean Change* in Study RA-V

		MTX[a] N=257	**HUMIRA[a,b] N=274**	**HUMIRA/MTX N=268**
52 Weeks	Total Sharp score	5.7 (4.2, 7.3)	3.0 (1.7, 4.3)	1.3 (0.5, 2.1)
	Erosion score	3.7 (2.7, 4.8)	1.7 (1.0, 2.4)	0.8 (0.4, 1.2)
	JSN score	2.0 (1.2, 2.8)	1.3 (0.5, 2.1)	0.5 (0.0, 1.0)
104 Weeks	Total Sharp score	10.4 (7.7, 13.2)	5.5 (3.6, 7.4)	1.9 (0.9, 2.9)
	Erosion score	6.4 (4.6, 8.2)	3.0 (2.0, 4.0)	1.0 (0.4, 1.6)
	JSN score	4.1 (2.7, 5.4)	2.6 (1.5, 3.7)	0.9 (0.3, 1.5)
* mean (95% confidence interval)				

[a] p<0.001, HUMIRA/MTX *vs.* MTX at 52 and 104 weeks and for HUMIRA/MTX *vs.* HUMIRA at 104 weeks
[b] p<0.01, for HUMIRA/MTX *vs.* HUMIRA at 52 weeks

Physical Function Response

In studies RA-I through IV, HUMIRA showed significantly greater improvement than placebo in the disability index of Health Assessment Questionnaire (HAQ-DI) from baseline to the end of study, and significantly greater improvement than placebo in the health-outcomes as assessed by The Short Form Health Survey (SF 36). Improvement was seen in both the Physical Component Summary (PCS) and the Mental Component Summary (MCS).

In Study RA-III, the mean (95% CI) improvement in HAQ-DI from baseline at week 52 was 0.60 (0.55, 0.65) for the HUMIRA patients and 0.25 (0.17, 0.33) for placebo/MTX (p<0.001) patients. Sixty-three percent of HUMIRA-treated patients achieved a 0.5 or greater improvement in HAQ-DI at week 52 in the double-blind portion of the study. Eighty-two percent of these patients maintained that improvement through week 104 and a similar proportion of patients maintained this response through week 260 (5 years) of open-label treatment. Mean improvement in the SF-36 was maintained through the end of measurement at week 156 (3 years).

In Study RA-V, the HAQ-DI and the physical component of the SF-36 showed greater improvement (p<0.001) for the HUMIRA/MTX combination therapy group versus either the MTX monotherapy or the HUMIRA monotherapy group at Week 52, which was maintained through Week 104.

14.2 Juvenile Idiopathic Arthritis

The safety and efficacy of HUMIRA was assessed in two studies (Studies JIA-I and JIA-II) in patients with active polyarticular juvenile idiopathic arthritis (JIA).

Study JIA-I

The safety and efficacy of HUMIRA were assessed in a multicenter, randomized, withdrawal, double-blind, parallel-group study in 171 patients who were 4 to 17 years of age with polyarticular JIA. In the study, the patients were stratified into two groups: MTX-treated or non-MTX-treated. All patients had to show signs of active moderate or severe disease despite previous treatment with NSAIDs, analgesics, corticosteroids, or DMARDS. Patients who received prior treatment with any biologic DMARDS were excluded from the study.

The study included four phases: an open-label lead in phase (OL-LI; 16 weeks), a double-blind randomized withdrawal phase (DB; 32 weeks), an open-label extension phase (OLE-BSA; up to 136 weeks), and an open-label fixed dose phase (OLE-FD; 16 weeks). In the first three phases of the study, HUMIRA was administered based on body surface area at a dose of 24 mg/m^2 up to a maximum total body dose of 40 mg subcutaneously (SC) every other week. In the OLE-FD phase, the patients were treated with 20 mg of HUMIRA SC every other week if their weight was less than 30 kg and with 40 mg of HUMIRA SC every other week if their weight was 30 kg or greater. Patients remained on stable doses of NSAIDs and or prednisone (≤0.2 mg/kg/day or 10 mg/day maximum).

Patients demonstrating a Pediatric ACR 30 response at the end of OL-LI phase were randomized into the double blind (DB) phase of the study and received either HUMIRA or placebo every other week for 32 weeks or until disease flare. Disease flare was defined as a worsening of ≥30% from baseline in ≥3 of 6 Pediatric ACR core criteria, ≥2 active joints, and improvement of >30% in no more than 1 of the 6 criteria. After 32 weeks or at the time of disease flare during the DB phase, patients were treated in the open-label extension phase based on the BSA regimen (OLE-BSA), before converting to a fixed dose regimen based on body weight (OLE-FD phase).

Study JIA-I Clinical Response

At the end of the 16-week OL-LI phase, 94% of the patients in the MTX stratum and 74% of the patients in the non-MTX stratum were Pediatric ACR 30 responders. In the DB phase significantly fewer patients who received HUMIRA experienced disease flare compared to placebo, both without MTX (43% *vs.* 71%) and with MTX (37% *vs.* 65%). More patients treated with HUMIRA continued to show pediatric ACR 30/50/70 responses at Week 48 compared to patients treated with placebo. Pediatric ACR responses were maintained for up to two years in the OLE phase in patients who received HUMIRA throughout the study.

Study JIA-II

HUMIRA was assessed in an open-label, multicenter study in 32 patients who were 2 to <4 years of age or 4 years of age and older weighing <15 kg with moderately to severely active polyarticular JIA. Most patients (97%) received at least 24 weeks of HUMIRA treatment dosed 24 mg/m^2 up to a maximum of 20 mg every other week as a single SC injection up to a maximum of 120 weeks duration. During the study, most patients used concomitant MTX, with fewer reporting use of corticosteroids or NSAIDs. The primary objective of the study was evaluation of safety *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

14.3 Psoriatic Arthritis

The safety and efficacy of HUMIRA was assessed in two randomized, double-blind, placebo controlled studies in 413 patients with psoriatic arthritis (PsA). Upon completion of both studies, 383 patients enrolled in an open-label extension study, in which 40 mg HUMIRA was administered every other week.

Study PsA-I enrolled 313 adult patients with moderately to severely active PsA (>3 swollen and >3 tender joints) who had an inadequate response to NSAID therapy in one of the following forms: (1) distal interphalangeal (DIP) involvement (N=23); (2) polyarticular arthritis (absence of rheumatoid nodules and presence of plaque psoriasis) (N=210); (3) arthritis mutilans (N=1); (4) asymmetric PsA (N=77); or (5) AS-like (N=2). Patients on MTX therapy (158 of 313 patients) at enrollment (stable dose of ≤30 mg/week for >1 month) could continue MTX at the same dose. Doses of HUMIRA 40 mg or placebo every other week were administered during the 24-week double-blind period of the study.

Compared to placebo, treatment with HUMIRA resulted in improvements in the measures of disease activity (see Tables 7 and 8). Among patients with PsA who received HUMIRA, the clinical responses were apparent in some patients at the time of the first visit (two weeks) and were maintained up to 88 weeks in the ongoing open-label study. Similar responses were seen in patients with each of the subtypes of psoriatic arthritis, although few patients were enrolled with

the arthritis mutilans and ankylosing spondylitis-like subtypes. Responses were similar in patients who were or were not receiving concomitant MTX therapy at baseline.

Patients with psoriatic involvement of at least three percent body surface area (BSA) were evaluated for Psoriatic Area and Severity Index (PASI) responses. At 24 weeks, the proportions of patients achieving a 75% or 90% improvement in the PASI were 59% and 42% respectively, in the HUMIRA group (N=69), compared to 1% and 0% respectively, in the placebo group (N=69) ($p<0.001$). PASI responses were apparent in some patients at the time of the first visit (two weeks). Responses were similar in patients who were or were not receiving concomitant MTX therapy at baseline.

Table 7. ACR Response in Study PsA-I (Percent of Patients)

	Placebo N=162	HUMIRA* N=151
ACR20		
Week 12	14%	58%
Week 24	15%	57%
ACR50		
Week 12	4%	36%
Week 24	6%	39%
ACR70		
Week 12	1%	20%
Week 24	1%	23%
* $p<0.001$ for all comparisons between HUMIRA and placebo		

Table 8. Components of Disease Activity in Study PsA-I

	Placebo N=162		HUMIRA* N=151	
Parameter: median	Baseline	24 weeks	Baseline	24 weeks
Number of tender joints[a]	23.0	17.0	20.0	5.0
Number of swollen joints[b]	11.0	9.0	11.0	3.0
Physician global assessment[c]	53.0	49.0	55.0	16.0
Patient global assessment[c]	49.5	49.0	48.0	20.0
Pain[c]	49.0	49.0	54.0	20.0
Disability index (HAQ)[d]	1.0	0.9	1.0	0.4
CRP (mg/dL)[e]	0.8	0.7	0.8	0.2

* $p<0.001$ for HUMIRA *vs.* placebo comparisons based on median changes
[a] Scale 0-78
[b] Scale 0-76
[c] Visual analog scale; 0=best, 100=worst
[d] Disability Index of the Health Assessment Questionnaire; 0=best, 3=worst; measures the patient's ability to perform the following: dress/groom, arise, eat, walk, reach, grip, maintain hygiene, and maintain daily activity.

[e]	Normal range: 0-0.287 mg/dL

Similar results were seen in an additional, 12-week study in 100 patients with moderate to severe psoriatic arthritis who had suboptimal response to DMARD therapy as manifested by ≥3 tender joints and ≥3 swollen joints at enrollment.

Radiographic Response

Radiographic changes were assessed in the PsA studies. Radiographs of hands, wrists, and feet were obtained at baseline and Week 24 during the double-blind period when patients were on HUMIRA or placebo and at Week 48 when all patients were on open-label HUMIRA. A modified Total Sharp Score (mTSS), which included distal interphalangeal joints (i.e., not identical to the TSS used for rheumatoid arthritis), was used by readers blinded to treatment group to assess the radiographs.

HUMIRA-treated patients demonstrated greater inhibition of radiographic progression compared to placebo-treated patients and this effect was maintained at 48 weeks (see Table 9).

Table 9. Change in Modified Total Sharp Score in Psoriatic Arthritis

	Placebo N=141	**HUMIRA N=133**	
	Week 24	Week 24	Week 48
Baseline mean	22.1	23.4	23.4
Mean Change ± SD	0.9 ± 3.1	-0.1 ± 1.7	-0.2 ± 4.9*
* <0.001 for the difference between HUMIRA, Week 48 and Placebo, Week 24 (primary analysis)			

Physical Function Response

In Study PsA-I, physical function and disability were assessed using the HAQ Disability Index (HAQ-DI) and the SF-36 Health Survey. Patients treated with 40 mg of HUMIRA every other week showed greater improvement from baseline in the HAQ-DI score (mean decreases of 47% and 49% at Weeks 12 and 24 respectively) in comparison to placebo (mean decreases of 1% and 3% at Weeks 12 and 24 respectively). At Weeks 12 and 24, patients treated with HUMIRA showed greater improvement from baseline in the SF-36 Physical Component Summary score compared to patients treated with placebo, and no worsening in the SF-36 Mental Component Summary score. Improvement in physical function based on the HAQ-DI was maintained for up to 84 weeks through the open-label portion of the study.

14.4 Ankylosing Spondylitis

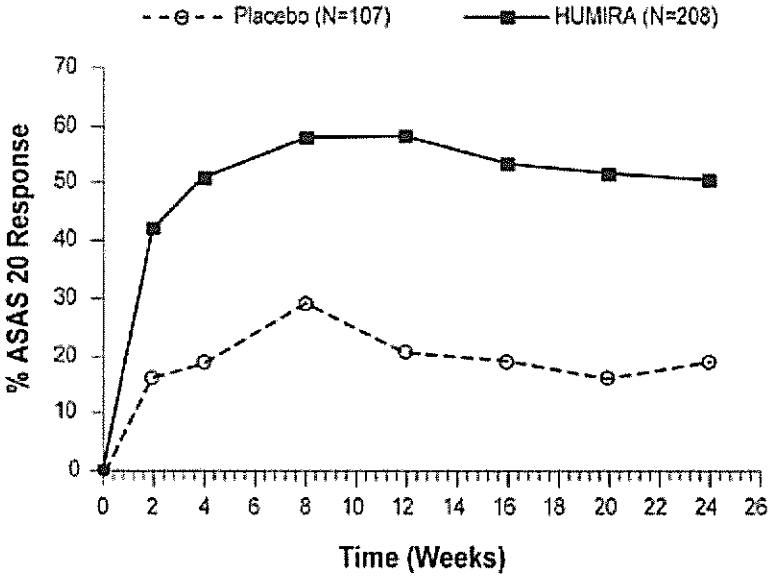
The safety and efficacy of HUMIRA 40 mg every other week was assessed in 315 adult patients in a randomized, 24 week double-blind, placebo-controlled study in patients with active ankylosing spondylitis (AS) who had an inadequate response to glucocorticoids, NSAIDs, analgesics, methotrexate or sulfasalazine. Active AS was defined as patients who fulfilled at least two of the following three criteria: (1) a Bath AS disease activity index (BASDAI) score ≥4 cm, (2) a visual analog score (VAS) for total back pain ≥ 40 mm, and (3) morning stiffness

≥ 1 hour. The blinded period was followed by an open-label period during which patients received HUMIRA 40 mg every other week subcutaneously for up to an additional 28 weeks.

Improvement in measures of disease activity was first observed at Week 2 and maintained through 24 weeks as shown in Figure 2 and Table 10.

Responses of patients with total spinal ankylosis (n=11) were similar to those without total ankylosis.

Figure 2. ASAS 20 Response By Visit, Study AS-I



At 12 weeks, the ASAS 20/50/70 responses were achieved by 58%, 38%, and 23%, respectively, of patients receiving HUMIRA, compared to 21%, 10%, and 5% respectively, of patients receiving placebo ($p < 0.001$). Similar responses were seen at Week 24 and were sustained in patients receiving open-label HUMIRA for up to 52 weeks.

A greater proportion of patients treated with HUMIRA (22%) achieved a low level of disease activity at 24 weeks (defined as a value <20 [on a scale of 0 to 100 mm] in each of the four ASAS response parameters) compared to patients treated with placebo (6%).

Table 10. Components of Ankylosing Spondylitis Disease Activity

	Placebo N=107		HUMIRA N=208	
	Baseline mean	Week 24 mean	Baseline mean	Week 24 mean
ASAS 20 Response Criteria*				
Patient's Global Assessment of Disease Activity[a]*	65	60	63	38

Total back pain*	67	58	65	37
Inflammation[b]*	6.7	5.6	6.7	3.6
BASFI[c]*	56	51	52	34
BASDAI[d] score*	6.3	5.5	6.3	3.7
BASMI[e] score*	4.2	4.1	3.8	3.3
Tragus to wall (cm)	15.9	15.8	15.8	15.4
Lumbar flexion (cm)	4.1	4.0	4.2	4.4
Cervical rotation (degrees)	42.2	42.1	48.4	51.6
Lumbar side flexion (cm)	8.9	9.0	9.7	11.7
Intermalleolar distance (cm)	92.9	94.0	93.5	100.8
CRP[f]*	2.2	2.0	1.8	0.6

[a] Percent of subjects with at least a 20% and 10-unit improvement measured on a Visual Analog Scale (VAS) with 0 = "none" and 100 = "severe"
[b] mean of questions 5 and 6 of BASDAI (defined in 'd')
[c] Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index
[d] Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
[e] Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index
[f] C-Reactive Protein (mg/dL)
* statistically significant for comparisons between HUMIRA and placebo at Week 24

A second randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study of 82 patients with ankylosing spondylitis showed similar results.

Patients treated with HUMIRA achieved improvement from baseline in the Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire (ASQoL) score (-3.6 *vs.* -1.1) and in the Short Form Health Survey (SF-36) Physical Component Summary (PCS) score (7.4 *vs.* 1.9) compared to placebo-treated patients at Week 24.

14.5 Adult Crohn's Disease

The safety and efficacy of multiple doses of HUMIRA were assessed in adult patients with moderately to severely active Crohn's disease, CD, (Crohn's Disease Activity Index (CDAI) ≥ 220 and ≤ 450) in randomized, double-blind, placebo-controlled studies. Concomitant stable doses of aminosalicylates, corticosteroids, and/or immunomodulatory agents were permitted, and 79% of patients continued to receive at least one of these medications.

Induction of clinical remission (defined as CDAI < 150) was evaluated in two studies. In Study CD-I, 299 TNF-blocker naïve patients were randomized to one of four treatment groups: the placebo group received placebo at Weeks 0 and 2, the 160/80 group received 160 mg HUMIRA at Week 0 and 80 mg at Week 2, the 80/40 group received 80 mg at Week 0 and 40 mg at Week 2, and the 40/20 group received 40 mg at Week 0 and 20 mg at Week 2. Clinical results were assessed at Week 4.

In the second induction study, Study CD-II, 325 patients who had lost response to, or were intolerant to, previous infliximab therapy were randomized to receive either 160 mg HUMIRA at

Week 0 and 80 mg at Week 2, or placebo at Weeks 0 and 2. Clinical results were assessed at Week 4.

Maintenance of clinical remission was evaluated in Study CD-III. In this study, 854 patients with active disease received open-label HUMIRA, 80 mg at week 0 and 40 mg at Week 2. Patients were then randomized at Week 4 to 40 mg HUMIRA every other week, 40 mg HUMIRA every week, or placebo. The total study duration was 56 weeks. Patients in clinical response (decrease in CDAI ≥70) at Week 4 were stratified and analyzed separately from those not in clinical response at Week 4.

Induction of Clinical Remission

A greater percentage of the patients treated with 160/80 mg HUMIRA achieved induction of clinical remission versus placebo at Week 4 regardless of whether the patients were TNF blocker naïve (CD-I), or had lost response to or were intolerant to infliximab (CD-II) (see Table 11).

Table 11. Induction of Clinical Remission in Studies CD-I and CD-II (Percent of Patients)

	CD-I		CD-II	
	Placebo N=74	**HUMIRA 160/80 mg N=76**	**Placebo N=166**	**HUMIRA 160/80 mg N=159**
Week 4				
Clinical remission	12%	36%*	7%	21%*
Clinical response	34%	58%**	34%	52%**
Clinical remission is CDAI score < 150; clinical response is decrease in CDAI of at least 70 points. * p<0.001 for HUMIRA *vs.* placebo pairwise comparison of proportions ** p<0.01 for HUMIRA *vs.* placebo pairwise comparison of proportions				

Maintenance of Clinical Remission

In Study CD-III at Week 4, 58% (499/854) of patients were in clinical response and were assessed in the primary analysis. At Weeks 26 and 56, greater proportions of patients who were in clinical response at Week 4 achieved clinical remission in the HUMIRA 40 mg every other week maintenance group compared to patients in the placebo maintenance group (see Table 12). The group that received HUMIRA therapy every week did not demonstrate significantly higher remission rates compared to the group that received HUMIRA every other week.

Table 12. Maintenance of Clinical Remission in CD-III (Percent of Patients)

	Placebo	**40 mg HUMIRA every other week**
	N=170	**N=172**
Week 26		
Clinical remission	17%	40%*
Clinical response	28%	54%*
Week 56		

Clinical remission	12%	36%*
Clinical response	18%	43%*
Clinical remission is CDAI score < 150; clinical response is decrease in CDAI of at least 70 points. *p<0.001 for HUMIRA vs. placebo pairwise comparisons of proportions		

Of those in response at Week 4 who attained remission during the study, patients in the HUMIRA every other week group maintained remission for a longer time than patients in the placebo maintenance group. Among patients who were not in response by Week 12, therapy continued beyond 12 weeks did not result in significantly more responses.

14.6 Pediatric Crohn's Disease

A randomized, double-blind, 52-week clinical study of 2 dose levels of HUMIRA (Study PCD-I) was conducted in 192 pediatric patients (6 to 17 years of age) with moderately to severely active Crohn's disease (defined as Pediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI) score > 30).[2] Enrolled patients had over the previous two year period an inadequate response to corticosteroids or an immunomodulator (i.e., azathioprine, 6-mercaptopurine, or methotrexate). Patients who had previously received a TNF blocker were allowed to enroll if they had previously had loss of response or intolerance to that TNF blocker.

Patients received open-label induction therapy at a dose based on their body weight (≥40 kg and <40 kg). Patients weighing ≥40 kg received 160 mg (at Week 0) and 80 mg (at Week 2). Patients weighing <40 kg received 80 mg (at Week 0) and 40 mg (at Week 2). At Week 4, patients within each body weight category (≥40 kg and <40 kg) were randomized 1:1 to one of two maintenance dose regimens (high dose and low dose). The high dose was 40 mg every other week for patients weighing ≥40 kg and 20 mg every other week for patients weighing <40 kg. The low dose was 20 mg every other week for patients weighing ≥40 kg and 10 mg every other week for patients weighing <40 kg.

Concomitant stable dosages of corticosteroids (prednisone dosage ≤40 mg/day or equivalent) and immunomodulators (azathioprine, 6-mercaptopurine, or methotrexate) were permitted throughout the study.

At Week 12, patients who experienced a disease flare (increase in PCDAI of ≥ 15 from Week 4 and absolute PCDAI > 30) or who were non-responders (did not achieve a decrease in the PCDAI of ≥ 15 from baseline for 2 consecutive visits at least 2 weeks apart) were allowed to dose-escalate (i.e., switch from blinded every other week dosing to blinded every week dosing); patients who dose-escalated were considered treatment failures.

At baseline, 38% of patients were receiving corticosteroids, and 62% of patients were receiving an immunomodulator. Forty-four percent (44%) of patients had previously lost response or were intolerant to a TNF blocker. The median baseline PCDAI score was 40.

Of the 192 patients total, 188 patients completed the 4 week induction period, 152 patients completed 26 weeks of treatment, and 124 patients completed 52 weeks of treatment. Fifty-one percent (51%) (48/95) of patients in the low maintenance dose group dose-escalated, and 38% (35/93) of patients in the high maintenance dose group dose-escalated.

At Week 4, 28% (52/188) of patients were in clinical remission (defined as PCDAI ≤ 10).

The proportions of patients in clinical remission (defined as PCDAI ≤ 10) and clinical response (defined as reduction in PCDAI of at least 15 points from baseline) were assessed at Weeks 26 and 52.

At both Weeks 26 and 52, the proportion of patients in clinical remission and clinical response was numerically higher in the high dose group compared to the low dose group (Table 13). The recommended maintenance regimen is 20 mg every other week for patients weighing < 40 kg and 40 mg every other week for patients weighing ≥ 40 kg. Every week dosing is not the recommended maintenance dosing regimen *[see Dosage and Administration (2.4)]*.

Table 13. Clinical Remission and Clinical Response in Study PCD-I

	Low Maintenance Dose† (20 or 10 mg every other week) N = 95	**High Maintenance Dose# (40 or 20 mg every other week) N = 93**
Week 26		
Clinical Remission‡	28%	39%
Clinical Response§	48%	59%
Week 52		
Clinical Remission‡	23%	33%
Clinical Response§	28%	42%

†The low maintenance dose was 20 mg every other week for patients weighing ≥ 40 kg and 10 mg every other week for patients weighing < 40 kg.
#The high maintenance dose was 40 mg every other week for patients weighing ≥ 40 kg and 20 mg every other week for patients weighing < 40 kg.
‡Clinical remission defined as PCDAI ≤ 10.
§Clinical response defined as reduction in PCDAI of at least 15 points from baseline.

14.7 Ulcerative Colitis

The safety and efficacy of HUMIRA were assessed in adult patients with moderately to severely active ulcerative colitis (Mayo score 6 to 12 on a 12 point scale, with an endoscopy subscore of 2 to 3 on a scale of 0 to 3) despite concurrent or prior treatment with immunosuppressants such as corticosteroids, azathioprine, or 6-MP in two randomized, double-blind, placebo-controlled clinical studies (Studies UC-I and UC-II). Both studies enrolled TNF-blocker naïve patients, but Study UC-II also allowed entry of patients who lost response to or were intolerant to TNF-blockers. Forty percent (40%) of patients enrolled in Study UC-II had previously used another TNF-blocker.

Concomitant stable doses of aminosalicylates and immunosuppressants were permitted. In Studies UC-I and II, patients were receiving aminosalicylates (69%), corticosteroids (59%) and/or azathioprine or 6-MP (37%) at baseline. In both studies, 92% of patients received at least one of these medications.

Induction of clinical remission (defined as Mayo score ≤ 2 with no individual subscores > 1) at Week 8 was evaluated in both studies. Clinical remission at Week 52 and sustained clinical remission (defined as clinical remission at both Weeks 8 and 52) were evaluated in Study UC-II.

In Study UC-I, 390 TNF-blocker naïve patients were randomized to one of three treatment groups for the primary efficacy analysis. The placebo group received placebo at Weeks 0, 2, 4 and 6. The 160/80 group received 160 mg HUMIRA at Week 0 and 80 mg at Week 2, and the 80/40 group received 80 mg HUMIRA at Week 0 and 40 mg at Week 2. After Week 2, patients in both HUMIRA treatment groups received 40 mg every other week (eow).

In Study UC-II, 518 patients were randomized to receive either HUMIRA 160 mg at Week 0, 80 mg at Week 2, and 40 mg eow starting at Week 4 through Week 50, or placebo starting at Week 0 and eow through Week 50. Corticosteroid taper was permitted starting at Week 8.

In both Studies UC-I and UC-II, a greater percentage of the patients treated with 160/80 mg of HUMIRA compared to patients treated with placebo achieved induction of clinical remission. In Study UC-II, a greater percentage of the patients treated with 160/80 mg of HUMIRA compared to patients treated with placebo achieved sustained clinical remission (clinical remission at both Weeks 8 and 52) (Table 14).

Table 14. Induction of Clinical Remission in Studies UC-I and UC-II and Sustained Clinical Remission in Study UC-II (Percent of Patients)

	Study UC-I			Study UC-II		
	Placebo N=130	**HUMIRA 160/80 mg N=130**	**Treatment Difference (95% CI)**	**Placebo N=246**	**HUMIRA 160/80 mg N=248**	**Treatment Difference (95% CI)**
Induction of Clinical Remission (Clinical Remission at Week 8)	9.2%	18.5%	9.3%* (0.9%, 17.6%)	9.3%	16.5%	7.2%* (1.2%, 12.9%)
Sustained Clinical Remission (Clinical Remission at both Weeks 8 and 52)	N/A	N/A	N/A	4.1%	8.5%	4.4%* (0.1%, 8.6%)

Clinical remission is defined as Mayo score ≤ 2 with no individual subscores > 1.
CI=Confidence interval
* p<0.05 for HUMIRA *vs.* placebo pairwise comparison of proportions

In Study UC-I, there was no statistically significant difference in clinical remission observed between the HUMIRA 80/40 mg group and the placebo group at Week 8.

In Study UC-II, 17.3% (43/248) in the HUMIRA group were in clinical remission at Week 52 compared to 8.5% (21/246) in the placebo group (treatment difference: 8.8%; 95% confidence interval (CI): [2.8%, 14.5%]; p<0.05).

In the subgroup of patients in Study UC-II with prior TNF-blocker use, the treatment difference for induction of clinical remission appeared to be lower than that seen in the whole study

population, and the treatment differences for sustained clinical remission and clinical remission at Week 52 appeared to be similar to those seen in the whole study population. The subgroup of patients with prior TNF-blocker use achieved induction of clinical remission at 9% (9/98) in the HUMIRA group versus 7% (7/101) in the placebo group, and sustained clinical remission at 5% (5/98) in the HUMIRA group versus 1% (1/101) in the placebo group. In the subgroup of patients with prior TNF-blocker use, 10% (10/98) were in clinical remission at Week 52 in the HUMIRA group versus 3% (3/101) in the placebo group.

14.8 Plaque Psoriasis

The safety and efficacy of HUMIRA were assessed in randomized, double-blind, placebo-controlled studies in 1696 adult subjects with moderate to severe chronic plaque psoriasis (Ps) who were candidates for systemic therapy or phototherapy.

Study Ps-I evaluated 1212 subjects with chronic Ps with ≥10% body surface area (BSA) involvement, Physician's Global Assessment (PGA) of at least moderate disease severity, and Psoriasis Area and Severity Index (PASI) ≥12 within three treatment periods. In period A, subjects received placebo or HUMIRA at an initial dose of 80 mg at Week 0 followed by a dose of 40 mg every other week starting at Week 1. After 16 weeks of therapy, subjects who achieved at least a PASI 75 response at Week 16, defined as a PASI score improvement of at least 75% relative to baseline, entered period B and received open-label 40 mg HUMIRA every other week. After 17 weeks of open label therapy, subjects who maintained at least a PASI 75 response at Week 33 and were originally randomized to active therapy in period A were re-randomized in period C to receive 40 mg HUMIRA every other week or placebo for an additional 19 weeks. Across all treatment groups the mean baseline PASI score was 19 and the baseline Physician's Global Assessment score ranged from "moderate" (53%) to "severe" (41%) to "very severe" (6%).

Study Ps-II evaluated 99 subjects randomized to HUMIRA and 48 subjects randomized to placebo with chronic plaque psoriasis with ≥10% BSA involvement and PASI ≥12. Subjects received placebo, or an initial dose of 80 mg HUMIRA at Week 0 followed by 40 mg every other week starting at Week 1 for 16 weeks. Across all treatment groups the mean baseline PASI score was 21 and the baseline PGA score ranged from "moderate" (41%) to "severe" (51%) to "very severe" (8%).

Studies Ps-I and II evaluated the proportion of subjects who achieved "clear" or "minimal" disease on the 6-point PGA scale and the proportion of subjects who achieved a reduction in PASI score of at least 75% (PASI 75) from baseline at Week 16 (see Table 15 and 16).

Additionally, Study Ps-I evaluated the proportion of subjects who maintained a PGA of "clear" or "minimal" disease or a PASI 75 response after Week 33 and on or before Week 52.

Table 15. Efficacy Results at 16 Weeks in Study Ps-I Number of Subjects (%)

	HUMIRA 40 mg every other week	Placebo
	N = 814	N = 398
PGA: Clear or minimal*	506 (62%)	17 (4%)
PASI 75	578 (71%)	26 (7%)
* Clear = no plaque elevation, no scale, plus or minus hyperpigmentation or diffuse pink or red		

coloration Minimal = possible but difficult to ascertain whether there is slight elevation of plaque above normal skin, plus or minus surface dryness with some white coloration, plus or minus up to red coloration

Table 16. Efficacy Results at 16 Weeks in Study Ps-II Number of Subjects (%)

	HUMIRA 40 mg every other week	Placebo
	N = 99	N = 48
PGA: Clear or minimal*	70 (71%)	5 (10%)
PASI 75	77 (78%)	9 (19%)
* Clear = no plaque elevation, no scale, plus or minus hyperpigmentation or diffuse pink or red coloration Minimal = possible but difficult to ascertain whether there is slight elevation of plaque above normal skin, plus or minus surface dryness with some white coloration, plus or minus up to red coloration		

Additionally, in Study Ps-I, subjects on HUMIRA who maintained a PASI 75 were re-randomized to HUMIRA (N = 250) or placebo (N = 240) at Week 33. After 52 weeks of treatment with HUMIRA, more subjects on HUMIRA maintained efficacy when compared to subjects who were re-randomized to placebo based on maintenance of PGA of "clear" or "minimal" disease (68% *vs.* 28%) or a PASI 75 (79% *vs.* 43%).

A total of 347 stable responders participated in a withdrawal and retreatment evaluation in an open-label extension study. Median time to relapse (decline to PGA "moderate" or worse) was approximately 5 months. During the withdrawal period, no subject experienced transformation to either pustular or erythrodermic psoriasis. A total of 178 subjects who relapsed re-initiated treatment with 80 mg of HUMIRA, then 40 mg eow beginning at week 1. At week 16, 69% (123/178) of subjects had a response of PGA "clear" or "minimal".

14.9 Hidradenitis Suppurativa

Two randomized, double-blind, placebo-controlled studies (Studies HS-I and II) evaluated the safety and efficacy of HUMIRA in a total of 633 adult subjects with moderate to severe hidradenitis suppurativa (HS) with Hurley Stage II or III disease and with at least 3 abscesses or inflammatory nodules. In both studies, subjects received placebo or HUMIRA at an initial dose of 160 mg at Week 0, 80 mg at Week 2, and 40 mg every week starting at Week 4 and continued through Week 11. Subjects used topical antiseptic wash daily. Concomitant oral antibiotic use was allowed in Study HS-II.

Both studies evaluated Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR) at Week 12. HiSCR was defined as at least a 50% reduction in total abscess and inflammatory nodule count with no increase in abscess count and no increase in draining fistula count relative to baseline (see Table 17). Reduction in HS-related skin pain was assessed using a Numeric Rating Scale in patients who entered the study with an initial baseline score of 3 or greater on a 11 point scale.

In both studies, a higher proportion of HUMIRA- than placebo-treated subjects achieved HiSCR (see Table 17).

Table 17. Efficacy Results at 12 Weeks in Subjects with Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa

	HS Study I		HS Study II*	
	Placebo	**Humira 40 mg Weekly**	**Placebo**	**Humira 40 mg Weekly**
Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR)	N = 154 40 (26%)	N = 153 64 (42%)	N=163 45 (28%)	N=163 96 (59%)
*19.3% of subjects in Study HS-II continued baseline oral antibiotic therapy during the study.				

In both studies, from Week 12 to Week 35 (Period B), subjects who had received HUMIRA were re-randomized to 1 of 3 treatment groups (HUMIRA 40 mg every week, HUMIRA 40 mg every other week, or placebo). Subjects who had been randomized to placebo were assigned to receive HUMIRA 40 mg every week (Study HS-I) or placebo (Study HS-II).

During Period B, flare of HS, defined as ≥25% increase from baseline in abscesses and inflammatory nodule counts and with a minimum of 2 additional lesions, was documented in 22 (22%) of the 100 subjects who were withdrawn from HUMIRA treatment following the primary efficacy timepoint in two studies.

14.10 Uveitis

The safety and efficacy of HUMIRA were assessed in adult patients with non-infectious intermediate, posterior and panuveitis excluding patients with isolated anterior uveitis, in two randomized, double-masked, placebo-controlled studies (UV I and II). Patients received placebo or HUMIRA at an initial dose of 80 mg followed by 40 mg every other week starting one week after the initial dose. The primary efficacy endpoint in both studies was 'time to treatment failure'.

Treatment failure was a multi-component outcome defined as the development of new inflammatory chorioretinal and/or inflammatory retinal vascular lesions, an increase in anterior chamber (AC) cell grade or vitreous haze (VH) grade or a decrease in best corrected visual acuity (BCVA).

Study UV I evaluated 217 patients with active uveitis while being treated with corticosteroids (oral prednisone at a dose of 10 to 60 mg/day). All patients received a standardized dose of prednisone 60 mg/day at study entry followed by a mandatory taper schedule, with complete corticosteroid discontinuation by Week 15.

Study UV II evaluated 226 patients with inactive uveitis while being treated with corticosteroids (oral prednisone 10 to 35 mg/day) at baseline to control their disease. Patients subsequently underwent a mandatory taper schedule, with complete corticosteroid discontinuation by Week 19.

Clinical Response

Results from both studies demonstrated statistically significant reduction of the risk of treatment failure in patients treated with HUMIRA versus patients receiving placebo. In both studies, all

components of the primary endpoint contributed cumulatively to the overall difference between HUMIRA and placebo groups (Table 18).

Table 18. Time to Treatment Failure in Studies UV I and UV II

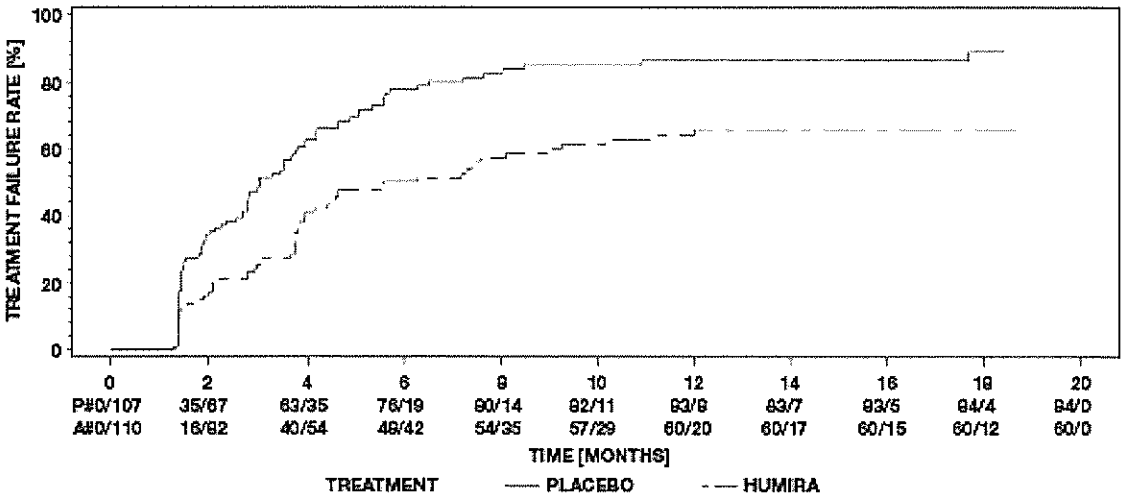
	UV I			UV II		
	Placebo (N = 107)	HUMIRA (N = 110)	HR [95% CI][a]	Placebo (N = 111)	HUMIRA (N = 115)	HR [95% CI][a]
Failure[b] n (%)	84 (78.5)	60 (54.5)	0.50 [0.36, 0.70]	61 (55.0)	45 (39.1)	0.57 [0.39, 0.84]
Median Time to Failure (Months) [95% CI]	3.0 [2.7, 3.7]	5.6 [3.9, 9.2]	N/A	8.3 [4.8, 12.0]	NE[c]	N/A

[a] HR of HUMIRA versus placebo from proportional hazards regression with treatment as factor.

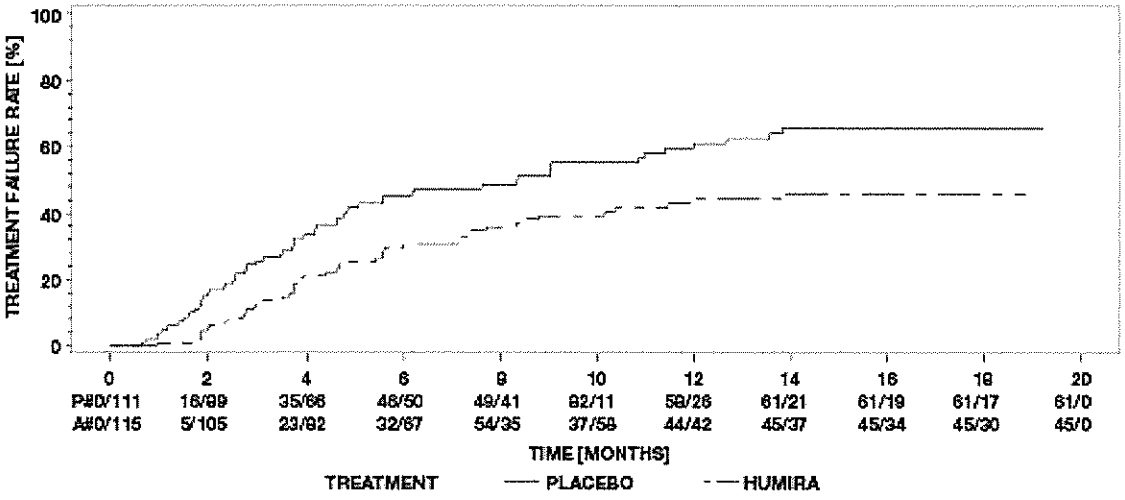
[b] Treatment failure at or after Week 6 in Study UV I, or at or after Week 2 in Study UV II, was counted as event. Subjects who discontinued the study were censored at the time of dropping out.

[c] NE = not estimable. Fewer than half of at-risk subjects had an event.

Figure 3: Kaplan-Meier Curves Summarizing Time to Treatment Failure on or after Week 6 (Study UV I) or Week 2 (Study UV II)



Study UV I



Study UV II

Note: P# = Placebo (Number of Events/Number at Risk); A# = HUMIRA (Number of Events/Number at Risk).

15 REFERENCES

1. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Database (SEER) Program. SEER Incidence Crude Rates, 17 Registries, 2000-2007.
2. Hyams JS, Ferry GD, Mandel FS, et al. Development and validation of a pediatric Crohn's disease activity index. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1991;12:439-447.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

HUMIRA® (adalimumab) is supplied as a preservative-free, sterile solution for subcutaneous administration. The following packaging configurations are available.

- **HUMIRA Pen Carton - 40 mg/0.8 mL**
  HUMIRA is dispensed in a carton containing two alcohol preps and two dose trays. Each dose tray consists of a single-use pen, containing a 1 mL prefilled glass syringe with a fixed 27 gauge, ½ inch needle, providing 40 mg/0.8 mL of HUMIRA. The gray needle cover contains natural rubber latex. The NDC number is 0074-4339-02.
- **HUMIRA Pen Carton - 40 mg/0.4 mL**
  HUMIRA is dispensed in a carton containing two alcohol preps and two dose trays. Each dose tray consists of a single-use pen, containing a 1 mL prefilled glass syringe with a fixed 29 gauge thin wall, ½ inch needle, providing 40 mg/0.4 mL of HUMIRA. The black needle cover is not made with natural rubber latex. The NDC number is 0074-0554-02.
- **HUMIRA Pen 40 mg/0.8 mL - Starter Package for Crohn's Disease, Ulcerative Colitis or Hidradenitis Suppurativa**
  HUMIRA is dispensed in a carton containing 6 alcohol preps and 6 dose trays (Starter Package for Crohn's Disease, Ulcerative Colitis or Hidradenitis Suppurativa). Each dose tray consists of a single-use pen, containing a 1 mL prefilled glass syringe with a fixed 27 gauge, ½ inch needle, providing 40 mg/0.8 mL of HUMIRA. The gray needle cover contains natural rubber latex. The NDC number is 0074-4339-06.
- **HUMIRA Pen 40 mg/0.4 mL - Starter Package for Crohn's Disease, Ulcerative Colitis or Hidradenitis Suppurativa**
  HUMIRA is dispensed in a carton containing 6 alcohol preps and 6 dose trays (Starter Package for Crohn's Disease, Ulcerative Colitis or Hidradenitis Suppurativa). Each dose tray consists of a single-use pen, containing a 1 mL prefilled glass syringe with a fixed 29 gauge thin wall, ½ inch needle, providing 40 mg/0.4 mL of HUMIRA. The black needle cover is not made with natural rubber latex. The NDC number is 0074-0554-06.
- **HUMIRA Pen 40 mg/0.8 mL - Psoriasis/Uveitis Starter Package**
  HUMIRA is dispensed in a carton containing 4 alcohol preps and 4 dose trays (Psoriasis/Uveitis Starter Package). Each dose tray consists of a single-use pen, containing a 1 mL prefilled glass syringe with a fixed 27 gauge, ½ inch needle, providing 40 mg/0.8 mL of HUMIRA. The gray needle cover contains natural rubber latex. The NDC number is 0074-4339-07.
- **HUMIRA Pen 40 mg/0.4 mL - Psoriasis/Uveitis Starter Package**
  HUMIRA is dispensed in a carton containing 4 alcohol preps and 4 dose trays (Psoriasis/Uveitis Starter Package). Each dose tray consists of a single-use pen, containing a 1 mL prefilled glass syringe with a fixed 29 gauge thin wall, ½ inch needle, providing 40 mg/0.4 mL of HUMIRA. The black needle cover is not made with natural rubber latex. The NDC number is 0074-0554-04.
- **Prefilled Syringe Carton - 40 mg/0.8 mL**
  HUMIRA is dispensed in a carton containing two alcohol preps and two dose trays. Each dose tray consists of a single-use, 1 mL prefilled glass syringe with a fixed 27 gauge, ½ inch

needle, providing 40 mg/0.8 mL of HUMIRA. The gray needle cover contains natural rubber latex. The NDC number is 0074-3799-02.

- **Prefilled Syringe Carton - 40 mg/0.4 mL**
  HUMIRA is dispensed in a carton containing two alcohol preps and two dose trays. Each dose tray consists of a single-use, 1 mL prefilled glass syringe with a fixed 29 gauge thin wall, ½ inch needle, providing 40 mg/0.4 mL of HUMIRA. The black needle cover is not made with natural rubber latex. The NDC number is 0074-0243-02.
- **Prefilled Syringe Carton - 20 mg/0.4 mL**
  HUMIRA is supplied in a carton containing two alcohol preps and two dose trays. Each dose tray consists of a single-use, 1 mL pre-filled glass syringe with a fixed 27 gauge, ½ inch needle, providing 20 mg/0.4 mL of HUMIRA. The gray needle cover contains natural rubber latex. The NDC number is 0074-9374-02.
- **Prefilled Syringe Carton - 10 mg/0.2 mL**
  HUMIRA is supplied in a carton containing two alcohol preps and two dose trays. Each dose tray consists of a single-use, 1 mL pre-filled glass syringe with a fixed 27 gauge, ½ inch needle, providing 10 mg/0.2 mL of HUMIRA. The gray needle cover contains natural rubber latex. The NDC number is 0074-6347-02.
- **HUMIRA Prefilled Syringe 40 mg/0.8 mL - Pediatric Crohn's Disease Starter Package (6 count)**
  HUMIRA is dispensed in a carton containing 6 alcohol preps and 6 dose trays (Pediatric Starter Package). Each dose tray consists of a single-use, 1 mL prefilled glass syringe with a fixed 27 gauge, ½ inch needle, providing 40 mg/0.8 mL of HUMIRA. The gray needle cover contains natural rubber latex. The NDC number is 0074-3799-06.
- **HUMIRA Prefilled Syringe 40 mg/0.8 mL - Pediatric Crohn's Disease Starter Package (3 count)**
  HUMIRA is dispensed in a carton containing 4 alcohol preps and 3 dose trays (Pediatric Starter Package). Each dose tray consists of a single-use, 1 mL prefilled glass syringe with a fixed 27 gauge, ½ inch needle, providing 40 mg/0.8 mL of HUMIRA. The gray needle cover contains natural rubber latex. The NDC number is 0074-3799-03.
- **Single-Use Institutional Use Vial Carton - 40 mg/0.8 mL**
  HUMIRA is supplied for institutional use only in a carton containing a single-use, glass vial, providing 40 mg/0.8 mL of HUMIRA. The vial stopper is not made with natural rubber latex. The NDC number is 0074-3797-01.

Storage and Stability

Do not use beyond the expiration date on the container. HUMIRA must be refrigerated at 36°F to 46°F (2°C to 8°C). DO NOT FREEZE. Do not use if frozen even if it has been thawed.

Store in original carton until time of administration to protect from light.

If needed, for example when traveling, HUMIRA may be stored at room temperature up to a maximum of 77°F (25°C) for a period of up to 14 days, with protection from light. HUMIRA should be discarded if not used within the 14-day period. Record the date when HUMIRA is first removed from the refrigerator in the spaces provided on the carton and dose tray.

Do not store HUMIRA in extreme heat or cold.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

See FDA-approved patient labeling (Medication Guide and Instructions for Use).

Patient Counseling

Provide the HUMIRA "Medication Guide" to patients or their caregivers, and provide them an opportunity to read it and ask questions prior to initiation of therapy and prior to each time the prescription is renewed. If patients develop signs and symptoms of infection, instruct them to seek medical evaluation immediately.

Advise patients of the potential benefits and risks of HUMIRA.

- **Infections**
  Inform patients that HUMIRA may lower the ability of their immune system to fight infections. Instruct patients of the importance of contacting their doctor if they develop any symptoms of infection, including tuberculosis, invasive fungal infections, and reactivation of hepatitis B virus infections.
- **Malignancies**
  Counsel patients about the risk of malignancies while receiving HUMIRA.
- **Allergic Reactions**
  Advise patients to seek immediate medical attention if they experience any symptoms of severe allergic reactions. Advise latex-sensitive patients that the gray needle cap of the 27 gauge HUMIRA Pen and prefilled syringe contains natural rubber latex *[see How Supplied/Storage and Handling (16) for specific information]*.
- **Other Medical Conditions**
  Advise patients to report any signs of new or worsening medical conditions such as congestive heart failure, neurological disease, autoimmune disorders, or cytopenias. Advise patients to report any symptoms suggestive of a cytopenia such as bruising, bleeding, or persistent fever.

Instructions on Injection Technique

Inform patients that the first injection is to be performed under the supervision of a qualified health care professional. If a patient or caregiver is to administer HUMIRA, instruct them in injection techniques and assess their ability to inject subcutaneously to ensure the proper administration of HUMIRA *[see Instructions for Use]*.

For patients who will use the HUMIRA Pen, tell them that they:

- Will hear a **loud 'click'** when the plum-colored activator button is pressed. The loud click means the **start** of the injection.
- Must keep holding the HUMIRA Pen against their squeezed, raised skin until all of the medicine is injected. This can take up to 10 seconds.
- Will know that the injection has finished when the yellow marker fully appears in the window view and stops moving.

Instruct patients to dispose of their used needles and syringes or used Pen in a FDA-cleared sharps disposal container immediately after use. **Instruct patients not to dispose of loose needles and syringes or Pen in their household trash.** Instruct patients that if they do not have

a FDA-cleared sharps disposal container, they may use a household container that is made of a heavy-duty plastic, can be closed with a tight-fitting and 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.

Instruct patients that when their sharps disposal container is almost full, they will need to follow their community guidelines for the correct way to dispose of their sharps disposal container. Instruct patients that there may be state or local laws regarding disposal of used needles and syringes. Refer patients to the FDA's website at http://www.fda.gov/safesharpsdisposal for more information about safe sharps disposal, and for specific information about sharps disposal in the state that they live in.

Instruct patients not to dispose of their used sharps disposal container in their household trash unless their community guidelines permit this. Instruct patients not to recycle their used sharps disposal container.

AbbVie Inc.

North Chicago, IL 60064, U.S.A.

US License Number 1889

03-B351 06/2016

MEDICATION GUIDE
HUMIRA® (Hu-MARE-ah)
(adalimumab)
injection

Read the Medication Guide that comes with HUMIRA before you start taking it and each time you get a refill. There may be new information. This Medication Guide does not take the place of talking with your doctor about your medical condition or treatment.

What is the most important information I should know about HUMIRA?
HUMIRA is a medicine that affects your immune system. HUMIRA can lower the ability of your immune system to fight infections. **Serious infections have happened in people taking HUMIRA. These serious infections include tuberculosis (TB) and infections caused by viruses, fungi or bacteria that have spread throughout the body. Some people have died from these infections.**

- Your doctor should test you for TB before starting HUMIRA.
- Your doctor should check you closely for signs and symptoms of TB during treatment with HUMIRA.

You should not start taking HUMIRA if you have any kind of infection unless your doctor says it is okay.

Before starting HUMIRA, tell your doctor if you:

- think you have an infection or have symptoms of infection such as:
  - fever, sweats, or chills
  - muscle aches
  - cough
  - shortness of breath
  - blood in phlegm
  - warm, red, or painful skin or sores on your body
  - diarrhea or stomach pain
  - burning when you urinate or urinate more often than normal
  - feel very tired
  - weight loss
- are being treated for an infection

- get a lot of infections or have infections that keep coming back
- have diabetes
- have TB, or have been in close contact with someone with TB
- were born in, lived in, or traveled to countries where there is more risk for getting TB. Ask your doctor if you are not sure.
- live or have lived in certain parts of the country (such as the Ohio and Mississippi River valleys) where there is an increased risk for getting certain kinds of fungal infections (histoplasmosis, coccidioidomycosis, or blastomycosis). These infections may happen or become more severe if you use HUMIRA. Ask your doctor if you do not know if you have lived in an area where these infections are common.
- have or have had hepatitis B
- use the medicine ORENCIA® (abatacept), KINERET® (anakinra), RITUXAN® (rituximab), IMURAN® (azathioprine), or PURINETHOL® (6–mercaptopurine, 6-MP).
- are scheduled to have major surgery

After starting HUMIRA, call your doctor right away if you have an infection, or any sign of an infection.

HUMIRA can make you more likely to get infections or make any infection that you may have worse.

Cancer

- For children and adults taking TNF-blockers, including HUMIRA, the chances of getting cancer may increase.
- There have been cases of unusual cancers in children, teenagers, and young adults using TNF-blockers.
- People with RA, especially more serious RA, may have a higher chance for getting a kind of cancer called lymphoma.
- If you use TNF blockers including HUMIRA your chance of getting two types of skin cancer may increase (basal cell cancer and squamous cell cancer of the skin). These types of cancer are generally not life-threatening if treated. Tell your doctor if you have a bump or open sore that doesn't heal.
- Some people receiving TNF blockers including HUMIRA developed a rare type of cancer called hepatosplenic T-cell lymphoma. This type of cancer often results in death. Most of these people were male teenagers or young men. Also, most people were being treated for Crohn's disease or ulcerative colitis with another medicine called IMURAN® (azathioprine) or PURINETHOL® (6-mercaptopurine, 6–MP).

What is HUMIRA?

HUMIRA is a medicine called a Tumor Necrosis Factor (TNF) blocker. HUMIRA is used:

- To reduce the signs and symptoms of:
  - **moderate to severe rheumatoid arthritis (RA) in adults.** HUMIRA can be used alone, with methotrexate, or with certain other medicines.
  - **moderate to severe polyarticular juvenile idiopathic arthritis (JIA) in children** 2 years and older. HUMIRA can be used alone, with methotrexate, or with certain other medicines.
  - **psoriatic arthritis (PsA) in adults.** HUMIRA can be used alone or with certain other medicines.
  - **ankylosing spondylitis (AS) in adults.**
  - **moderate to severe Crohn's disease (CD) in adults** when other treatments have not worked well enough.
  - **moderate to severe Crohn's disease (CD) in children** 6 years and older when other treatments have not worked well enough.
  - **moderate to severe hidradenitis suppurativa (HS) in adults.**

- In adults, to help get **moderate to severe ulcerative colitis (UC)** under control (induce remission) and keep it under control (sustain remission) when certain other medicines have not worked well enough. It is not known if HUMIRA is effective in people who stopped responding to or could not tolerate TNF-blocker medicines.
- **To treat moderate to severe chronic (lasting a long time) plaque psoriasis (Ps) in adults** who have the condition in many areas of their body and who may benefit from taking injections or pills (systemic therapy) or phototherapy (treatment using ultraviolet light alone or with pills).
- **To treat non-infectious intermediate, posterior and panuveitis (UV) in adults.**

What should I tell my doctor before taking HUMIRA?
HUMIRA may not be right for you. Before starting HUMIRA, tell your doctor about all of your health conditions, including if you:

- have an infection. See **"What is the most important information I should know about HUMIRA?"**
- have or have had cancer.
- have any numbness or tingling or have a disease that affects your nervous system such as multiple sclerosis or Guillain-Barré syndrome.
- have or had heart failure.
- have recently received or are scheduled to receive a vaccine. You may receive vaccines, except for live vaccines while using HUMIRA. Children should be brought up to date with all vaccines before starting HUMIRA.
- are allergic to rubber or latex. Tell your doctor if you have any allergies to rubber or latex.
  - The gray needle cover for the HUMIRA Pen 40 mg/0.8 mL, HUMIRA 40 mg/0.8 mL prefilled syringe, HUMIRA 20 mg/0.4 mL prefilled syringe, and HUMIRA 10 mg/0.2 mL prefilled syringe contains natural rubber or latex.
  - The black needle cover for the HUMIRA Pen 40 mg/0.4 mL, HUMIRA 40 mg/0.4 mL prefilled syringe and the vial stopper on the HUMIRA institutional use vial are not made with natural rubber or latex.
- are allergic to HUMIRA or to any of its ingredients. See the end of this Medication Guide for a list of ingredients in HUMIRA.
- are pregnant or plan to become pregnant. It is not known if HUMIRA will harm your unborn baby. HUMIRA should only be used during a pregnancy if needed.
- have a baby and you were using HUMIRA during your pregnancy. Tell your baby's doctor before your baby receives any vaccines.
- breastfeeding or plan to breastfeed. You and your doctor should decide if you will breastfeed or use HUMIRA. You should not do both.

Tell your doctor about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements.
Especially tell your doctor if you use:

- ORENCIA® (abatacept), KINERET® (anakinra), REMICADE® (infliximab), ENBREL® (etanercept), CIMZIA® (certolizumab pegol) or SIMPONI® (golimumab), because you should not use HUMIRA while you are also using one of these medicines.
- RITUXAN® (rituximab). Your doctor may not want to give you HUMIRA if you have received RITUXAN® (rituximab) recently.
- IMURAN® (azathioprine) or PURINETHOL® (6–mercaptopurine, 6-MP).

Keep a list of your medicines with you to show your doctor and pharmacist each time you get a new medicine.

How should I take HUMIRA?

- HUMIRA is given by an injection under the skin. Your doctor will tell you how often to take

an injection of HUMIRA. This is based on your condition to be treated. **Do not inject HUMIRA more often than you were prescribed.**

- See the **Instructions for Use** inside the carton for complete instructions for the right way to prepare and inject HUMIRA.
- Make sure you have been shown how to inject HUMIRA before you do it yourself. You can call your doctor or 1-800-4HUMIRA (1-800-448-6472) if you have any questions about giving yourself an injection. Someone you know can also help you with your injection after they have been shown how to prepare and inject HUMIRA.
- **Do not** try to inject HUMIRA yourself until you have been shown the right way to give the injections. If your doctor decides that you or a caregiver may be able to give your injections of HUMIRA at home, you should receive training on the right way to prepare and inject HUMIRA.
- Do not miss any doses of HUMIRA unless your doctor says it is okay. If you forget to take HUMIRA, inject a dose as soon as you remember. Then, take your next dose at your regular scheduled time. This will put you back on schedule. In case you are not sure when to inject HUMIRA, call your doctor or pharmacist.
- If you take more HUMIRA than you were told to take, call your doctor.

What are the possible side effects of HUMIRA?

HUMIRA can cause serious side effects, including:

See "What is the most important information I should know about HUMIRA?"

- **Serious Infections.**
  Your doctor will examine you for TB and perform a test to see if you have TB. If your doctor feels that you are at risk for TB, you may be treated with medicine for TB before you begin treatment with HUMIRA and during treatment with HUMIRA. Even if your TB test is negative your doctor should carefully monitor you for TB infections while you are taking HUMIRA. People who had a negative TB skin test before receiving HUMIRA have developed active TB. Tell your doctor if you have any of the following symptoms while taking or after taking HUMIRA:
  - cough that does not go away
  - low grade fever
  - weight loss
  - loss of body fat and muscle (wasting)

- **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 HUMIRA. Your doctor should do blood tests before you start treatment, while you are using HUMIRA, and for several months after you stop treatment with HUMIRA. Tell your doctor if you have any of the following symptoms of a possible hepatitis B infection:
  - muscle aches
  - feel very tired
  - dark urine
  - skin or eyes look yellow
  - little or no appetite
  - vomiting
  - clay-colored bowel movements
  - fever
  - chills
  - stomach discomfort
  - skin rash

- **Allergic reactions.** Allergic reactions can happen in people who use HUMIRA. Call your doctor or get medical help right away if you have any of these symptoms of a serious allergic reaction:
  - hives
  - trouble breathing
  - swelling of your face, eyes, lips or mouth

- **Nervous system problems.** Signs and symptoms of a nervous system problem include:

numbness or tingling, problems with your vision, weakness in your arms or legs, and dizziness.

- **Blood problems.** Your body may not make enough of the blood cells that help fight infections or help to stop bleeding. Symptoms include a fever that does not go away, bruising or bleeding very easily, or looking very pale.
- **New heart failure or worsening of heart failure you already have. Call your doctor right away** if you get new worsening symptoms of heart failure while taking HUMIRA, including:
  - shortness of breath
  - sudden weight gain
  - swelling of your ankles or feet
- **Immune reactions including a lupus-like syndrome.** Symptoms include chest discomfort or pain that does not go away, shortness of breath, joint pain, or a rash on your cheeks or arms that gets worse in the sun. Symptoms may improve when you stop HUMIRA.
- **Liver Problems.** Liver problems can happen in people who use TNF-blocker medicines. These problems can lead to liver failure and death. Call your doctor right away if you have any of these symptoms:
  - feel very tired
  - poor appetite or vomiting
  - skin or eyes look yellow
  - pain on the right side of your stomach (abdomen)
- **Psoriasis.** Some people using HUMIRA had new psoriasis or worsening of psoriasis they already had. Tell your doctor if you develop red scaly patches or raised bumps that are filled with pus. Your doctor may decide to stop your treatment with HUMIRA.

Call your doctor or get medical care right away if you develop any of the above symptoms. Your treatment with HUMIRA may be stopped.

Common side effects with HUMIRA include:

- injection site reactions: redness, rash, swelling, itching, or bruising. These symptoms usually will go away within a few days. Call your doctor right away if you have pain, redness or swelling around the injection site that does not go away within a few days or gets worse.
- upper respiratory infections (including sinus infections)
- headaches
- rash

These are not all the possible side effects with HUMIRA. Tell your doctor if you have any side effect that bothers you or that does not go away. Ask your doctor or pharmacist for more information.

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 HUMIRA?

- Store HUMIRA in the refrigerator at 36°F to 46°F (2°C to 8°C). Store HUMIRA in the original carton until use to protect it from light.
- **Do not freeze HUMIRA.** Do not use HUMIRA if frozen, even if it has been thawed.
- Refrigerated HUMIRA may be used until the expiration date printed on the HUMIRA carton, dose tray, Pen or prefilled syringe. Do not use HUMIRA after the expiration date.
- If needed, for example when you are traveling, you may also store HUMIRA at room temperature up to 77°F (25°C) for up to 14 days. Store HUMIRA in the original carton until use to protect it from light.
- Throw away HUMIRA if it has been kept at room temperature and not been used within 14 days.
- Record the date you first remove HUMIRA from the refrigerator in the spaces provided on the carton and dose tray.
- Do not store HUMIRA in extreme heat or cold.

- Do not use a Pen or prefilled syringe if the liquid is cloudy, discolored, or has flakes or particles in it.
- Do not drop or crush HUMIRA. The prefilled syringe is glass.

Keep HUMIRA, injection supplies, and all other medicines out of the reach of children.

General information about the safe and effective use of HUMIRA

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. Do not use HUMIRA for a condition for which it was not prescribed. Do not give HUMIRA to other people, even if they have the same condition. It may harm them.

This Medication Guide summarizes the most important information about HUMIRA. If you would like more information, talk with your doctor. You can ask your doctor or pharmacist for information about HUMIRA that is written for health professionals. For more information go to www.HUMIRA.com or you can enroll in a patient support program by calling 1-800-4HUMIRA (1-800-448-6472).

What are the ingredients in HUMIRA?

Active ingredient: adalimumab

HUMIRA Pen 40 mg/0.8 mL, HUMIRA 40 mg/0.8 mL prefilled syringe, HUMIRA 20 mg/0.4 mL prefilled syringe, HUMIRA 10 mg/0.2 mL prefilled syringe, and HUMIRA 40 mg/0.8 mL institutional use vial:

Inactive ingredients: citric acid monohydrate, dibasic sodium phosphate dihydrate, mannitol, monobasic sodium phosphate dihydrate, polysorbate 80, sodium chloride, sodium citrate and Water for Injection. Sodium hydroxide is added as necessary to adjust pH.

HUMIRA Pen 40 mg/0.4 mL and HUMIRA 40 mg/0.4 mL prefilled syringe:

Inactive ingredients: mannitol, polysorbate 80, and Water for Injection.

Manufactured by: AbbVie Inc., North Chicago, IL 60064, U.S.A.
US License Number 1889

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration. Revised: 06/2016

03-B352

INSTRUCTIONS FOR USE

HUMIRA® (Hu-MARE-ah)

(adalimumab)

40 MG/0.8 ML

SINGLE-USE PEN

Do not try to inject HUMIRA yourself until you have been shown the right way to give the injections and have read and understand this Instructions for Use. If your doctor decides that you or a caregiver may be able to give your injections of HUMIRA at home, you should receive training on the right way to prepare and inject HUMIRA. It is important that you read, understand, and follow these instructions so that you inject HUMIRA the right way. It is also important to talk to your doctor to be sure you understand your HUMIRA dosing instructions. To help you remember when to inject HUMIRA, you can mark your calendar ahead of time. Call your healthcare provider if you or your caregiver have any questions about the right way to inject HUMIRA.

IMPORTANT:

- Do not use HUMIRA if frozen, even if it has been thawed.
- The HUMIRA Pen contains glass. Do not drop or crush the Pen because the glass inside may break.
- Do not remove the gray cap or the plum-colored cap until right before your injection.
- When the plum-colored button on the HUMIRA Pen is pressed to give your dose of HUMIRA, you will hear a loud "click" sound.
  - You must practice injecting HUMIRA with your doctor or nurse so that you are not startled by this click when you start giving yourself the injections at home.
  - The loud click sound means the start of the injection.
  - You will know that the injection has finished when the yellow marker appears fully in the window view and stops moving.

See the section below called **"Prepare the HUMIRA Pen"**.

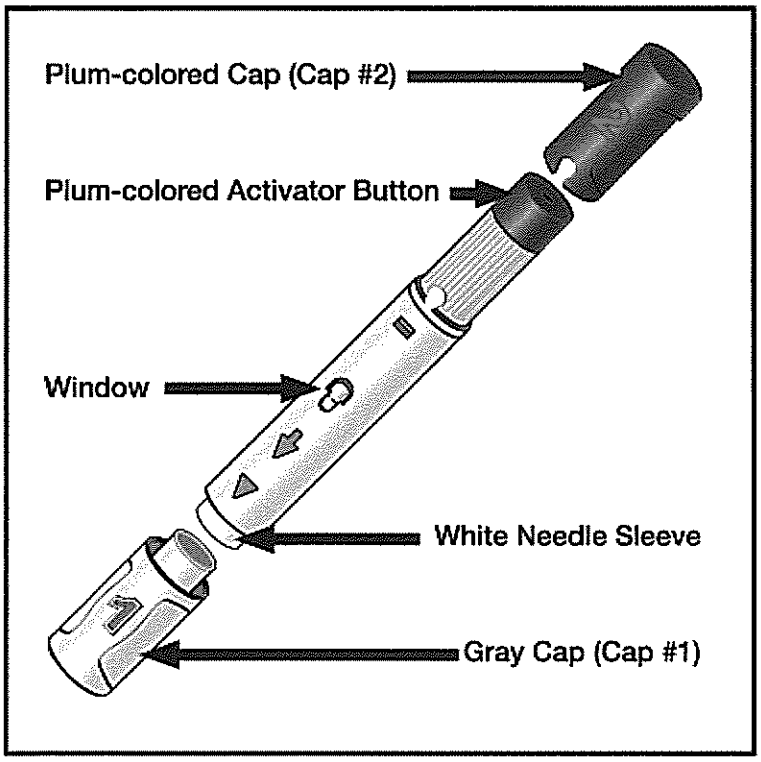
Gather the Supplies for Your Injection

- You will need the following supplies for each injection of HUMIRA.
  Find a clean, flat surface to place the supplies on.
  - 1 alcohol swab
  - 1 cotton ball or gauze pad (not included in your HUMIRA carton)
  - 1 HUMIRA Pen (See Figure A)
  - FDA-cleared sharps disposal container for HUMIRA Pen disposal (not included in your HUMIRA carton)

If more comfortable, take your HUMIRA Pen out of the refrigerator **15 to 30 minutes** before injecting to allow the liquid to reach room temperature. **Do not** remove the gray or plum-colored caps while allowing it to reach room temperature. **Do not** warm HUMIRA in any other way (for example, **do not** warm it in a microwave or in hot water).

If you do not have all of the supplies you need to give yourself an injection, go to a pharmacy or call your pharmacist. The diagram below shows what the HUMIRA Pen looks like. See Figure A.

Figure A



Check the carton, dose tray, and HUMIRA Pen.

1. Make sure the name HUMIRA appears on the carton, dose tray, and HUMIRA Pen label.

2. **Do not use** and **do call** your doctor or pharmacist if:
   - you drop or crush your HUMIRA Pen.
   - the seals on the top or bottom of the carton are broken or missing.
   - the expiration date on the carton, dose tray, and Pen has passed.
   - the HUMIRA Pen has been frozen or left in direct sunlight.
   - HUMIRA has been kept at room temperature for longer than **14** days or HUMIRA has been stored above 77°F (25°C).

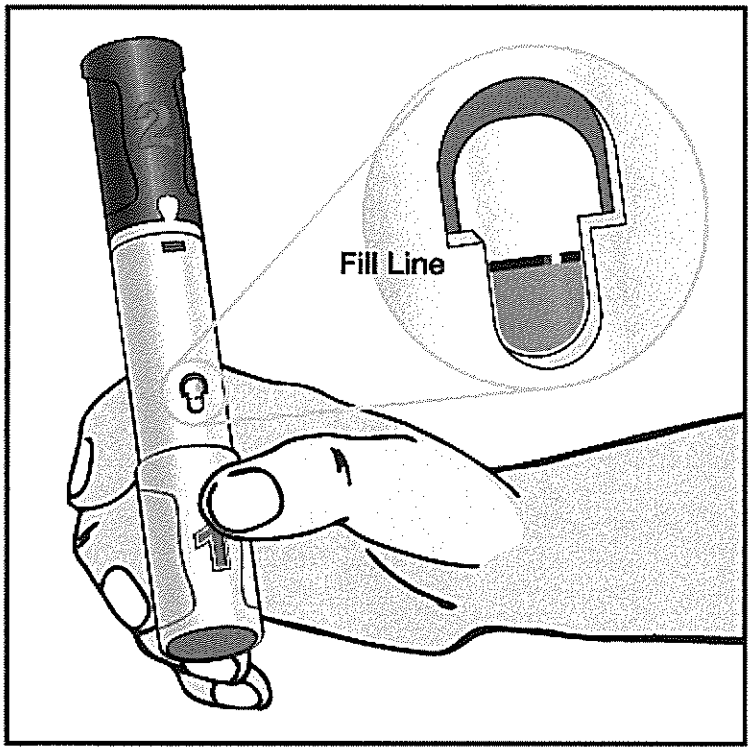
See the **"How should I store HUMIRA?"** section at the end of this Instructions for Use.

3. Hold the Pen with the gray cap (Cap # 1) pointed down.

4. Make sure the amount of liquid in the Pen is at the fill line or close to the fill line seen through the window. This is the full dose of HUMIRA that you will inject. See Figure B.

5. If the Pen does not have the full amount of liquid, **do not use that Pen.** Call your pharmacist.

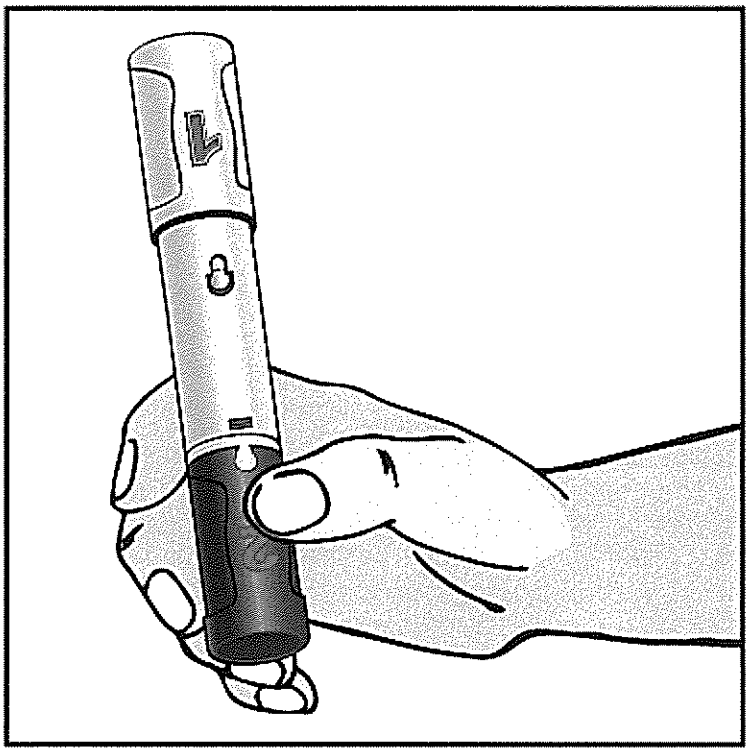
Figure B



6. Turn the Pen over and hold the Pen with the gray cap (Cap # 1) pointed up. See Figure C.

7. Check the solution through the windows on the side of the Pen to make sure the liquid is clear and colorless. **Do not use** your HUMIRA Pen if the liquid is cloudy, discolored, or if it has flakes or particles in it. Call your pharmacist. It is normal to see one or more bubbles in the window.

Figure C

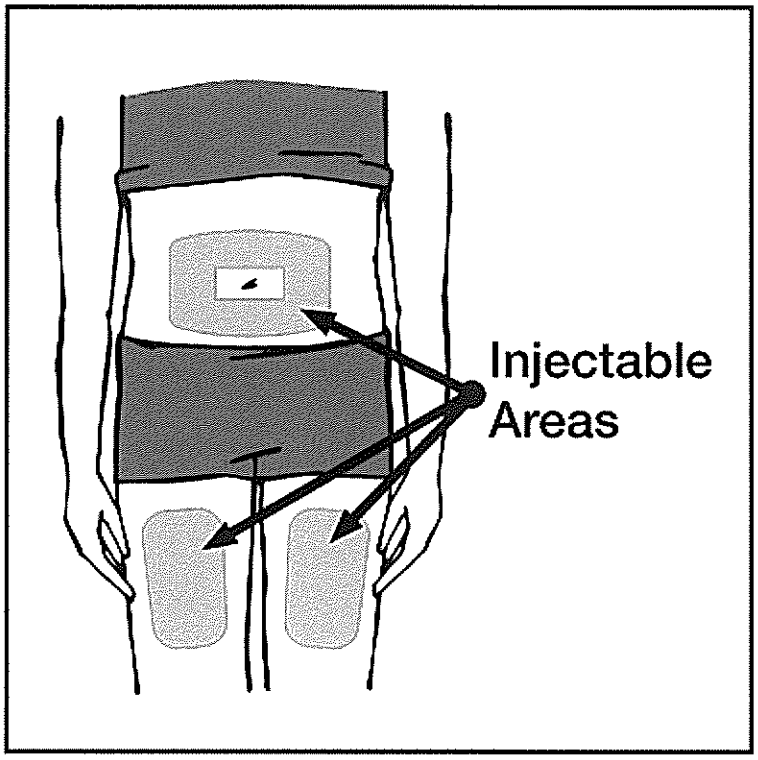


Choose the Injection Site

8. Wash and dry your hands well.

9. Choose an injection site on:
   - the front of your thighs or
   - your lower abdomen (belly). If you choose your abdomen, do not use the area 2 inches around your belly button (navel). See Figure D.

Figure D



- Choose a different site each time you give yourself an injection. Each new injection should be given at least one inch from a site you used before.
- **Do not** inject HUMIRA into skin that is:
  - sore (tender)
  - bruised
  - red
  - hard
  - scarred or where you have stretch marks
- If you have psoriasis, **do not** inject directly into any raised, thick, red or scaly skin patches or lesions on your skin.
- Do not inject through your clothes.

Prepare the Injection Site

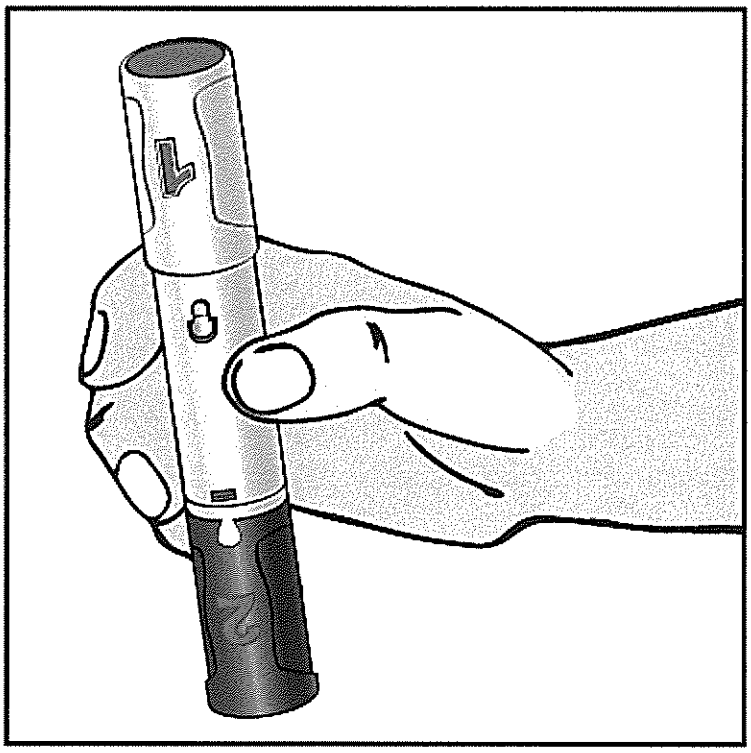
10. Wipe the injection site with an alcohol prep (swab) using a circular motion.
- **Do not** touch this area again before giving the injection. Allow the skin to dry before injecting. **Do not** fan or blow on the clean area.

Preparing the HUMIRA Pen

11. **Do not remove the gray cap (Cap # 1) or the plum-colored cap (Cap # 2) until right before your injection.**

12. Hold the middle of the Pen (gray body) with one hand so that you are not touching the gray cap (Cap # 1) or the plum-colored cap (Cap # 2). Turn the Pen so that the gray cap (Cap # 1) is pointing up. See Figure E.

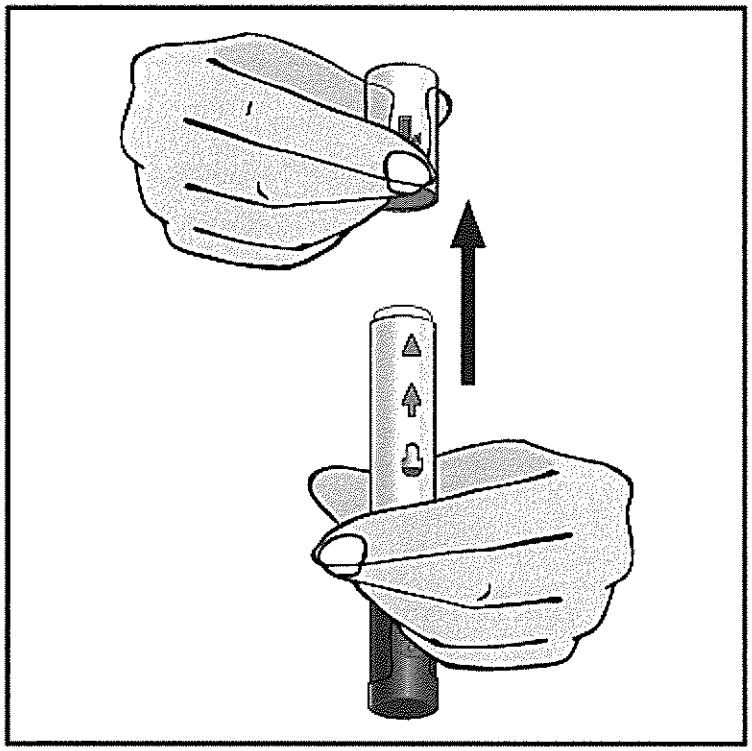
Figure E



13. With your other hand, pull the gray cap (Cap # 1) straight off (do not twist the cap). Make sure the small gray needle cover of the syringe has come off with the gray cap (Cap # 1). See Figure F.

14. Throw away the gray cap (Cap # 1).

Figure F

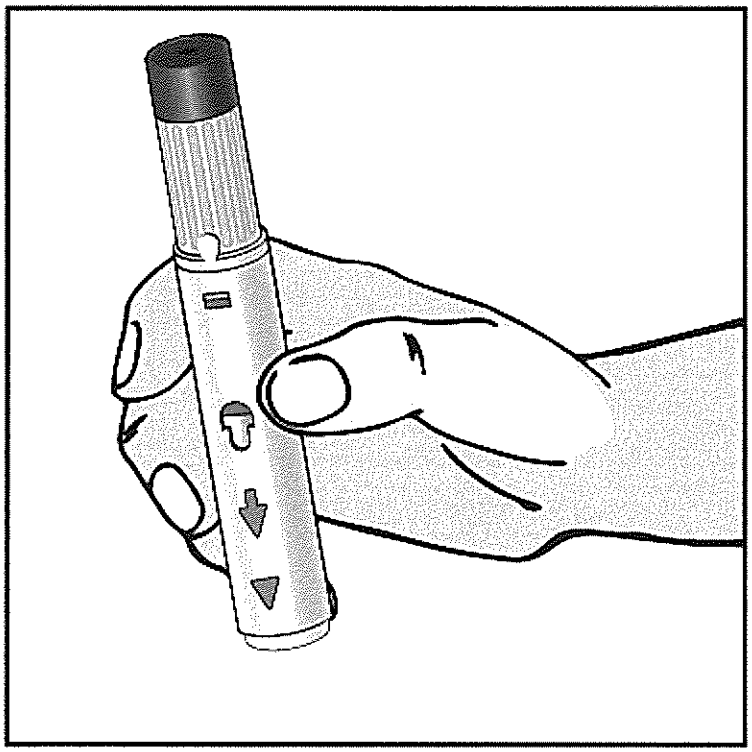


- **Do not** put the gray cap (Cap # 1) back on the Pen. Putting the gray cap (Cap # 1) back on may damage the needle.
- The white needle sleeve, which covers the needle, can now be seen.
- **Do not** touch the needle with your fingers or let the needle touch anything.
- You may see a few drops of liquid come out of the needle. This is normal.

15. Remove the plum-colored cap (Cap # 2) from the bottom of the Pen by pulling it straight off (do not twist the cap). The Pen is now activated. Throw away the plum-colored cap.
- Do not put the plum-colored cap (Cap # 2) back on the Pen because it could cause medicine to come out of the syringe.

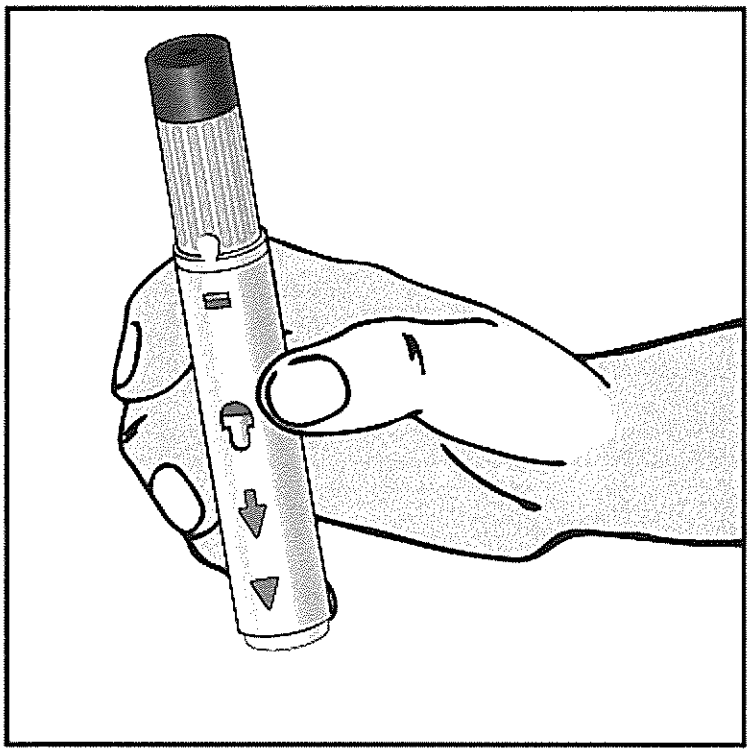
The plum-colored activator button:
- Turn the Pen so the plum-colored activator button is pointed up. See Figure G.

Figure G



- **Do not** press the plum-colored activator button until you are ready to inject HUMIRA. Pressing the plum-colored activator button will release the medicine from the Pen.
- Hold the Pen so that you can see the window. See Figure H. It is normal to see one or more bubbles in the window.

Figure H



Position the Pen and Inject HUMIRA

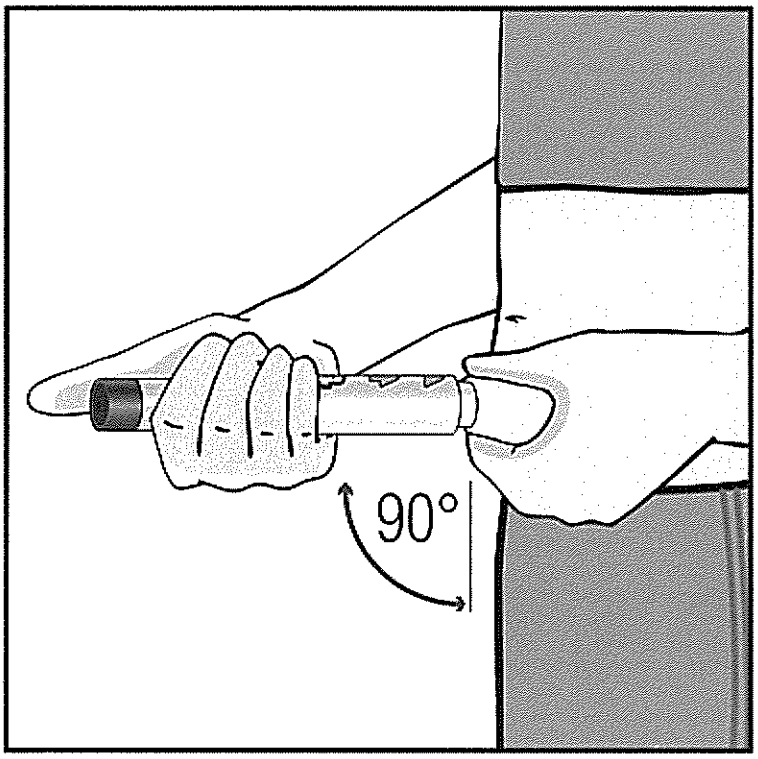
16. Position the Pen:
- Gently squeeze the area of the cleaned skin and hold it firmly. See Figure I. You will inject into this raised area of skin.

Figure I



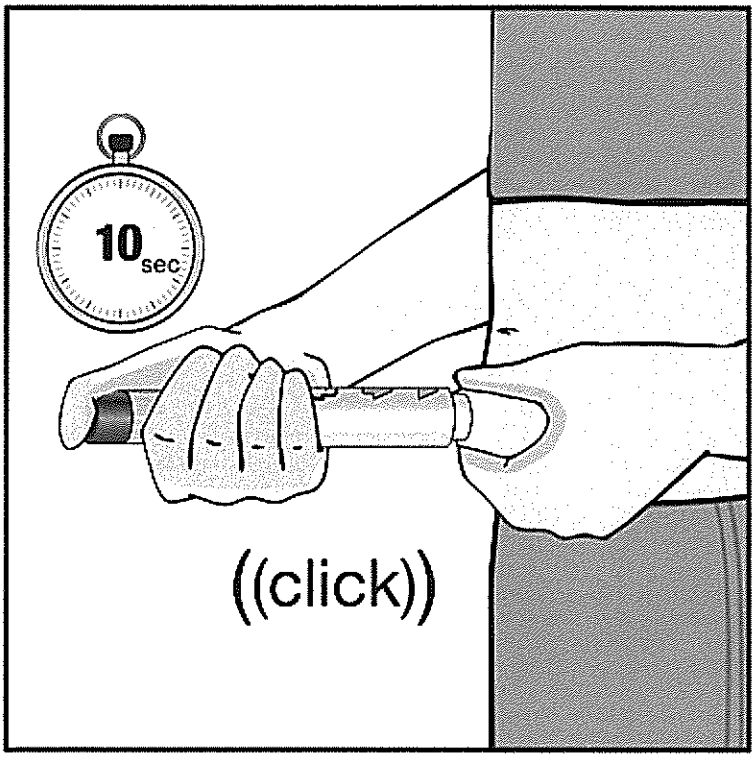
17. Place the white end of the Pen straight (at a 90° angle) and flat against the raised area of your skin that you are squeezing. Place the Pen so that it will not inject the needle into your fingers that are holding the raised skin. See Figure J.

Figure J



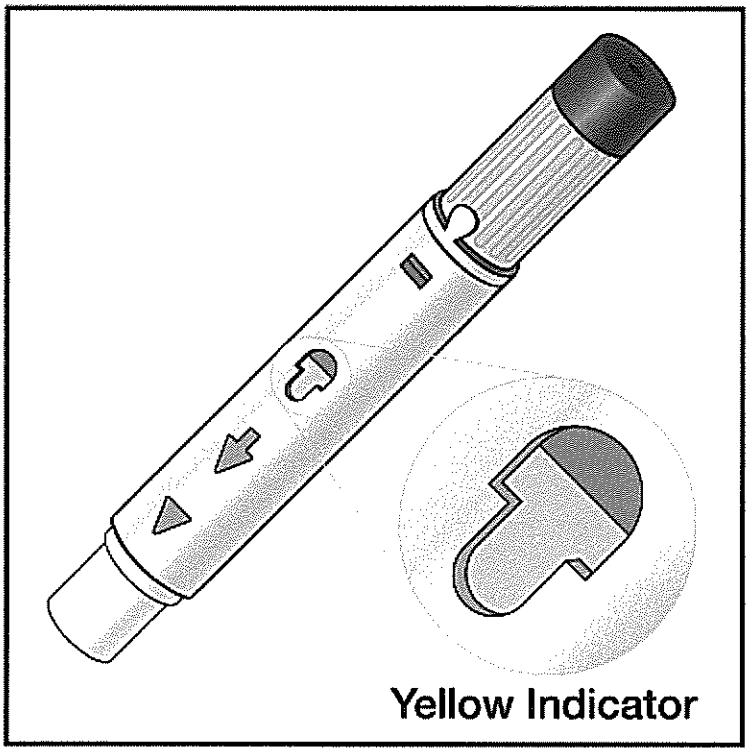
18. Inject HUMIRA
- With your index finger or your thumb, press the plum-colored activator button to begin the injection. Try not to cover the window. See Figure K.

Figure K



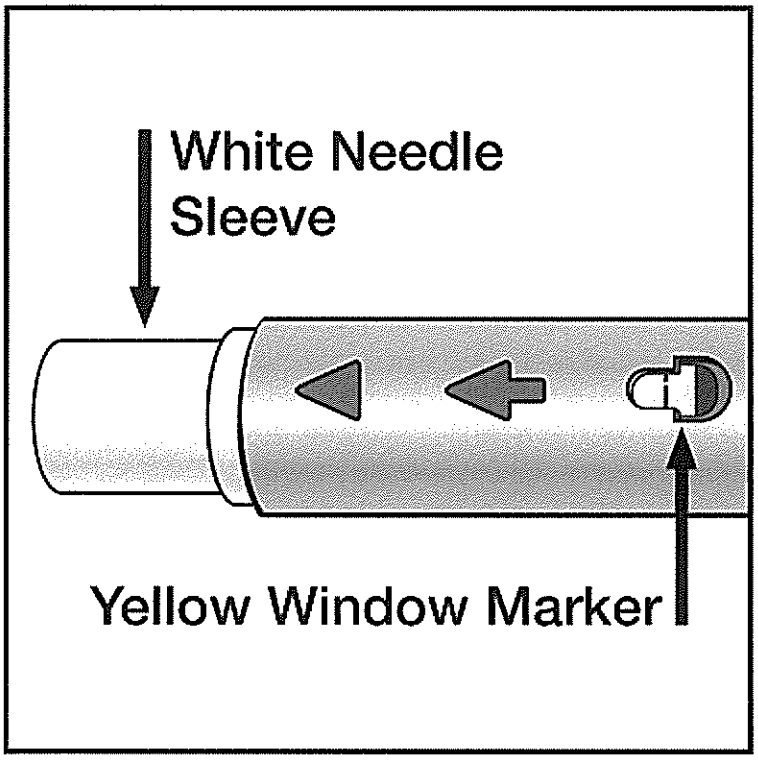
- You will hear a loud 'click' when you press the plum-colored activator button. The loud click means the start of the injection.
- Keep pressing the plum-colored activator button and continue to hold the Pen against your squeezed, raised skin until all of the medicine is injected. This can take up to 10 seconds, so count slowly to ten. Keep holding the Pen against the squeezed, raised skin of your injection site for the whole time so you get the full dose of medicine.
- You will know that the injection has finished when the yellow marker fully appears in the window view and stops moving. See Figure L.

Figure L



19. When the injection is finished, slowly pull the Pen from your skin. The white needle sleeve will move to cover the needle tip. See Figure M.
- Do not touch the needle. The white needle sleeve is there to prevent you from touching the needle.

Figure M



- Press a cotton ball or gauze pad over the injection site and hold it for 10 seconds. Do **not** rub the injection site. You may have slight bleeding. This is normal.

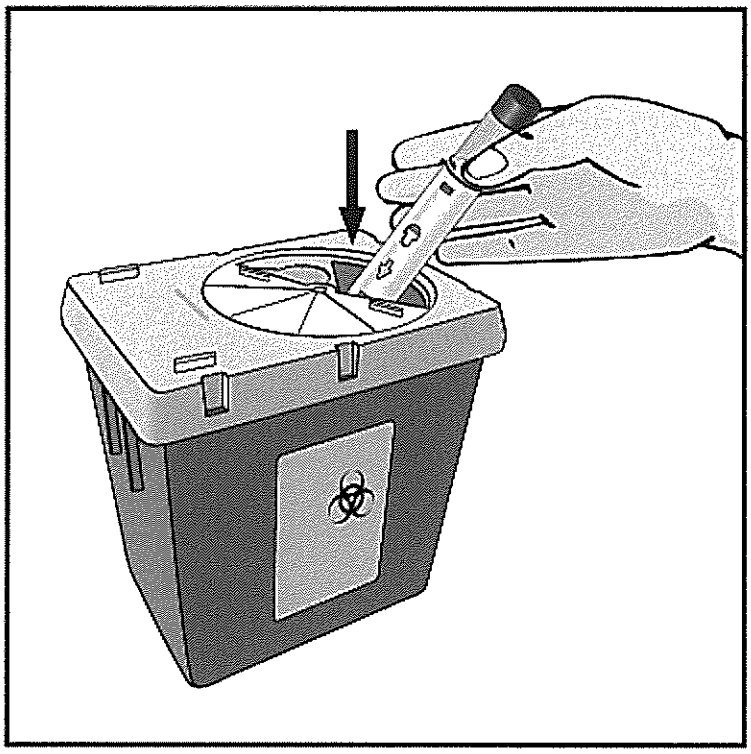
20. Dispose of your used HUMIRA Pen. See the section **"How should I dispose of the used HUMIRA Pen?"**

21. Keep a record of the dates and location of your injection sites. To help you remember when to take HUMIRA, you can mark your calendar ahead of time.

How should I dispose of the used HUMIRA Pen?

- Put your Pen in a FDA-cleared sharps disposal container right away after use. See Figure N. **Do not throw away (dispose of) the Pen in your household trash.**
- Do not try to touch the needle. The white needle sleeve is there to prevent you from touching the needle.

Figure N



- 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.
- For the safety and health of you and others, never re-use your HUMIRA Pens.
- The used alcohol pads, cotton balls, dose trays and packaging may be placed in your household trash.
- **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.**
- **Always keep the sharps container out of the reach of children.**

How should I store HUMIRA?

- Store HUMIRA in the refrigerator between 36°F to 46°F (2°C to 8°C). Store HUMIRA in the original carton until use to protect it from light.

- **Do not** freeze HUMIRA. **Do not** use HUMIRA if frozen, even if it has been thawed.
- Refrigerated HUMIRA may be used until the expiration date printed on the HUMIRA carton, dose tray or Pen. **Do not** use HUMIRA after the expiration date.
- If needed, for example when you are traveling, you may also store HUMIRA at room temperature up to 77°F (25°C) for up to **14** days. Store HUMIRA in the original carton until use to protect it from light.
- Throw away HUMIRA if it has been kept at room temperature and not been used within **14** days.
- Record the date you first remove HUMIRA from the refrigerator in the spaces provided on the carton and dose tray.
- Do not store HUMIRA in extreme heat or cold.
- Do not use a Pen if the liquid is cloudy, discolored, or has flakes or particles in it.
- Do not drop or crush HUMIRA.
- Keep HUMIRA, injection supplies, and all other medicines out of the reach of children.

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

Manufactured by:

AbbVie Inc.

North Chicago, IL 60064, U.S.A.

US License Number 1889

03- B355

Revised: 06/2016

Instructions For Use

HUMIRA® (Hu-MARE-ah)

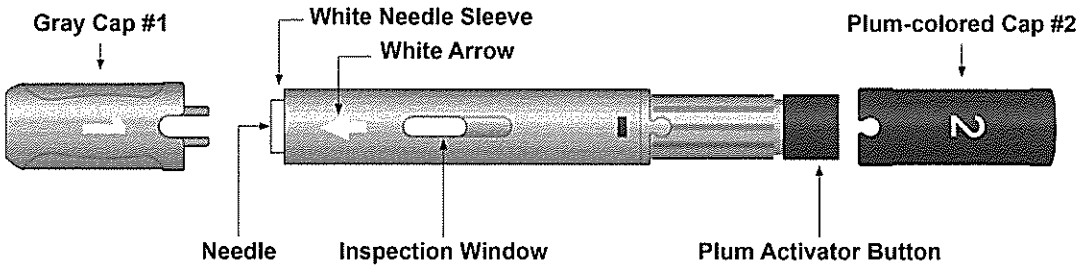
(adalimumab)

40 mg/0.4 mL

Single-Use Pen

Before Injecting: Your healthcare provider should show you how to use HUMIRA before you use it for the first time. Call your healthcare provider or **1-800-4HUMIRA** (1-800-448-6472) if you need help.

Figure A
HUMIRA Single-Use Pen

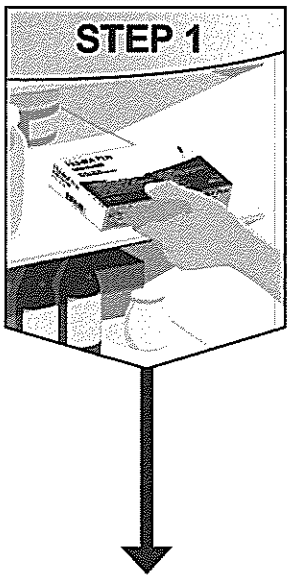


Do not use the Pen and call your healthcare provider or pharmacist if:

- Liquid is cloudy, discolored, or has flakes or particles in it
- Expiration date has passed
- Liquid has been frozen (even if thawed) or left in direct sunlight
- The Pen has been dropped or crushed

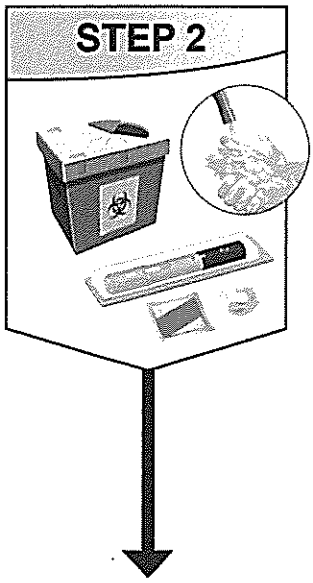
Keep the caps on until right before injection. Keep HUMIRA out of reach of children.

Read Instructions on All Pages Before Using the HUMIRA Pen



Take HUMIRA out of the refrigerator.
Leave HUMIRA at room temperature for **15 to 30 minutes** before injecting.

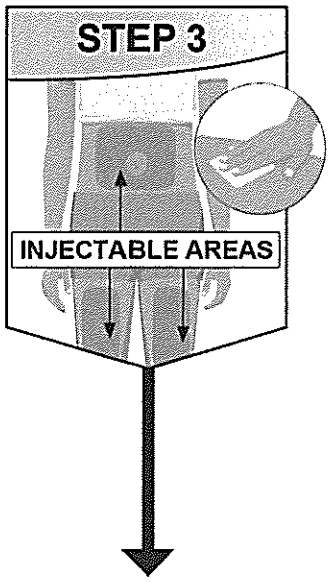
- **Do not** remove the Gray or Plum-colored Caps while allowing HUMIRA to reach room temperature
- **Do not** warm HUMIRA in any other way. For example, **do not** warm it in a microwave or in hot water.
- **Do not** use the Pen if liquid has been frozen (even if thawed)



Check expiration date on the Pen label. **Do not** use the Pen if expiration date has passed.
Place the following on a clean, flat surface:

- 1 single-use Pen and alcohol swab
- 1 cotton ball or gauze pad (not included)
- Puncture-resistant sharps disposal container (not included). See Step 9

Wash and dry your hands.

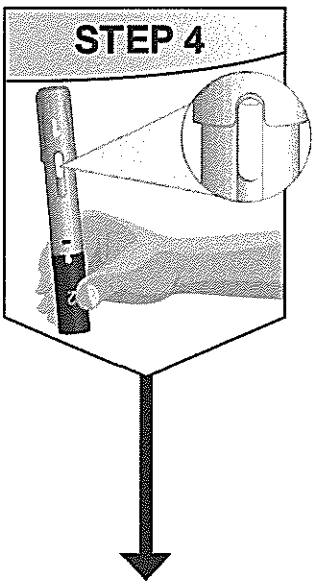


Choose an injection site:

- On the front of your thighs or
- Your abdomen (belly) at least 2 inches from your navel (belly button)
- Different from your last injection site

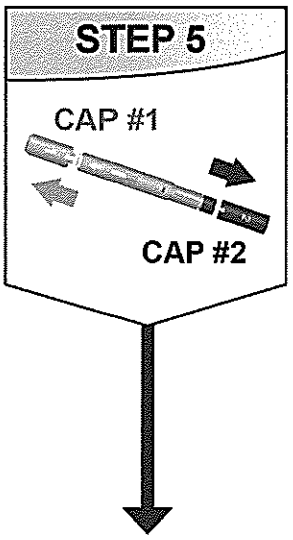
Wipe the injection site in a circular motion with the alcohol swab.

- **Do not** inject through clothes
- **Do not** inject into skin that is sore, bruised, red, hard, scarred, has stretch marks, or areas with psoriasis plaques



Hold the Pen with the Gray Cap #1 facing up.
Check the window.

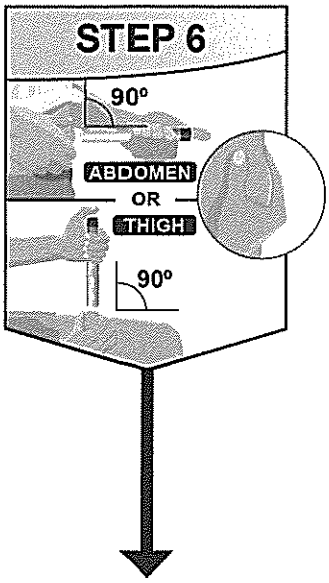
- It is normal to see 1 or more bubbles in the window
- Make sure the liquid is clear and colorless
- **Do not** use the Pen if the liquid is cloudy or has particles
- **Do not** use the Pen if it has been dropped or crushed



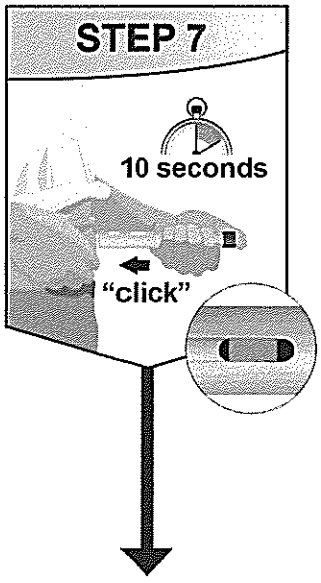
Pull the Gray Cap #1 straight off.
Throw the cap away.

- It is normal to see a few drops of liquid come out of the needle

Pull the Plum-colored Cap #2 straight off.
Throw the cap away.
Turn the Pen so that the white arrow points toward the injection site.

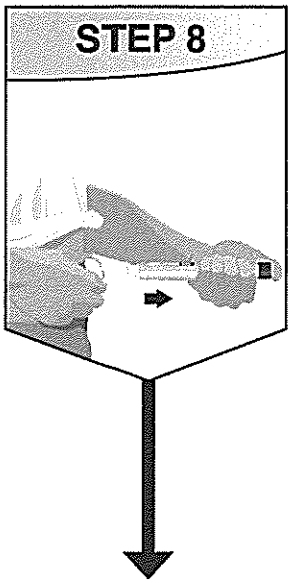


Squeeze the skin at your injection site to make a raised area and hold it firmly.
Point the white arrow toward the injection site.
Place the white needle sleeve straight **(90° angle)** against the injection site.
Hold the Pen so that you can see the inspection window.



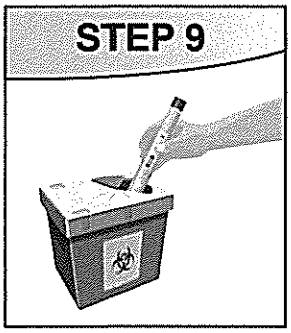
Push and keep pushing the Pen **down** against the injection site.
Press the plum activator button and count slowly for **10** seconds.

- A loud "click" will signal the **start** of the injection
- **Keep pushing** the Pen **down** against the injection site
- Injection is complete when the yellow indicator has stopped moving



When the injection is completed, slowly pull the Pen from the skin. The white needle sleeve will cover the needle tip.
If there are more than a few drops of liquid on the injection site, call **1-800-4HUMIRA** (1-800-448-6472) for help.
After completing the injection, place a cotton ball or gauze pad on the skin of the injection site.

- **Do not** rub
- Slight bleeding at the injection site is normal



How should I dispose the used HUMIRA Pen?

- Put your used needles, Pens, and sharps in a FDA cleared sharps disposal container right away after use. **Do not throw away (dispose of) loose needles, syringes, and the Pen in the 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.

The Pen caps, alcohol swab, cotton ball or gauze pad, dose tray, and packaging may be placed in your household trash.

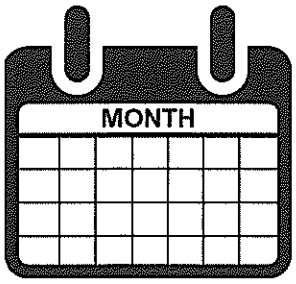
Questions About Using the HUMIRA Pen

What if I have not received in-person training from a healthcare provider?
- Call your healthcare provider or **1-800-4HUMIRA (1-800-448-6472)** or visit www.HUMIRA.com if you need help

How do I know when the injection is complete?
- The yellow indicator has stopped moving. This takes up to **10** seconds

What should I do if there are more than a few drops of liquid on the injection site?
- Call **1-800-4HUMIRA (1-800-448-6472)** for help

What if I do not have an FDA-cleared sharps disposal container or proper household container?
- Call **1-800-4HUMIRA (1-800-448-6472)** for a free FDA-cleared sharps disposal container



Always keep the Pen and the sharps disposal container out of reach of children.

Keep a record of the dates and locations of your injections. To help remember when to take HUMIRA, mark your calendar ahead of time.

abbvie

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

Manufactured by AbbVie Inc. North Chicago, IL 60064 U.S.A.
US License Number 1889 03-B356 Revised 06/2016

INSTRUCTIONS FOR USE

HUMIRA® (Hu-MARE-ah)

(adalimumab)

40 MG/0.8 ML, 20 MG/0.4 ML AND 10 MG/0.2 ML

SINGLE-USE PREFILLED SYRINGE

Do not try to inject HUMIRA yourself until you have been shown the right way to give the injections and have read and understand this Instructions for Use. If your doctor decides that

you or a caregiver may be able to give your injections of HUMIRA at home, you should receive training on the right way to prepare and inject HUMIRA. It is important that you read, understand, and follow these instructions so that you inject HUMIRA the right way. It is also important to talk to your doctor to be sure you understand your HUMIRA dosing instructions. To help you remember when to inject HUMIRA, you can mark your calendar ahead of time. Call your healthcare provider if you or your caregiver have any questions about the right way to inject HUMIRA.

Gather the Supplies for Your Injection

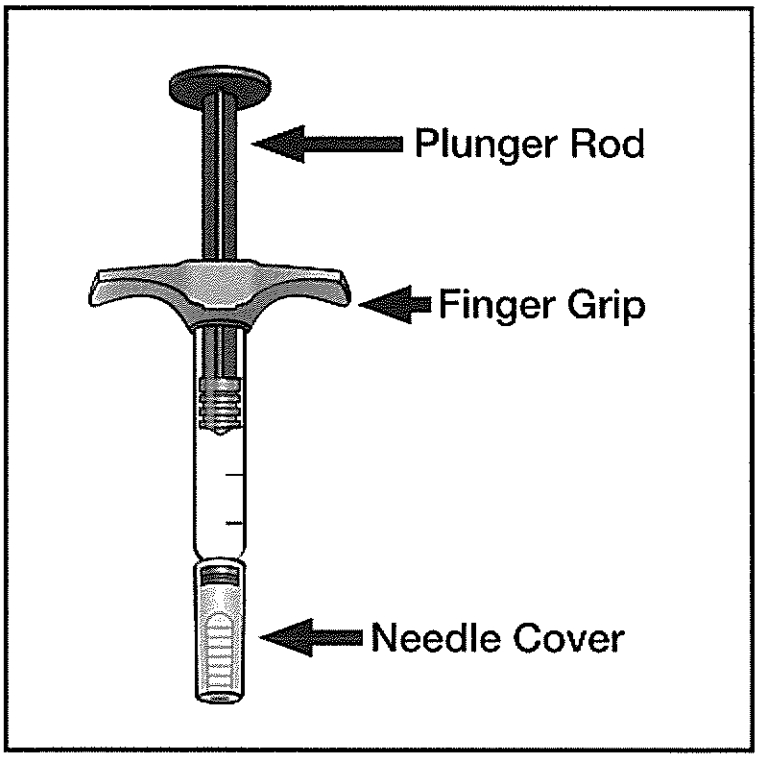
- You will need the following supplies for each injection of HUMIRA.
  Find a clean, flat surface to place the supplies on.
  - 1 alcohol swab
  - 1 cotton ball or gauze pad (not included in your HUMIRA carton)
  - 1 HUMIRA prefilled syringe (See Figure A)
  - FDA-cleared sharps disposal container for HUMIRA prefilled syringe disposal (not included in your HUMIRA carton)

If more comfortable, take your HUMIRA prefilled syringe out of the refrigerator **15 to 30 minutes** before injecting to allow the liquid to reach room temperature. **Do not** remove the needle cover while allowing it to reach room temperature. **Do not** warm HUMIRA in any other way (for example, **do not** warm it in a microwave or in hot water).

If you do not have all of the supplies you need to give yourself an injection, go to a pharmacy or call your pharmacist.

The diagram below shows what a prefilled syringe looks like. See Figure A.

Figure A



Check the carton, dose tray, and prefilled syringe

1. Make sure the name HUMIRA appears on the dose tray and prefilled syringe label.

2. **Do not use** and **do call** your doctor or pharmacist if:
   - the seals on top or bottom of the carton are broken or missing.
   - the HUMIRA labeling has an expired date. Check the expiration date on your HUMIRA carton and **do not** use if the date has passed.
   - the prefilled syringe that has been frozen or left in direct sunlight.
   - HUMIRA has been kept at room temperature for longer than **14** days or HUMIRA has been stored above 77°F (25°C).
   - the liquid in the prefilled syringe is cloudy, discolored or has flakes or particles in it. Make sure the liquid is clear and colorless.

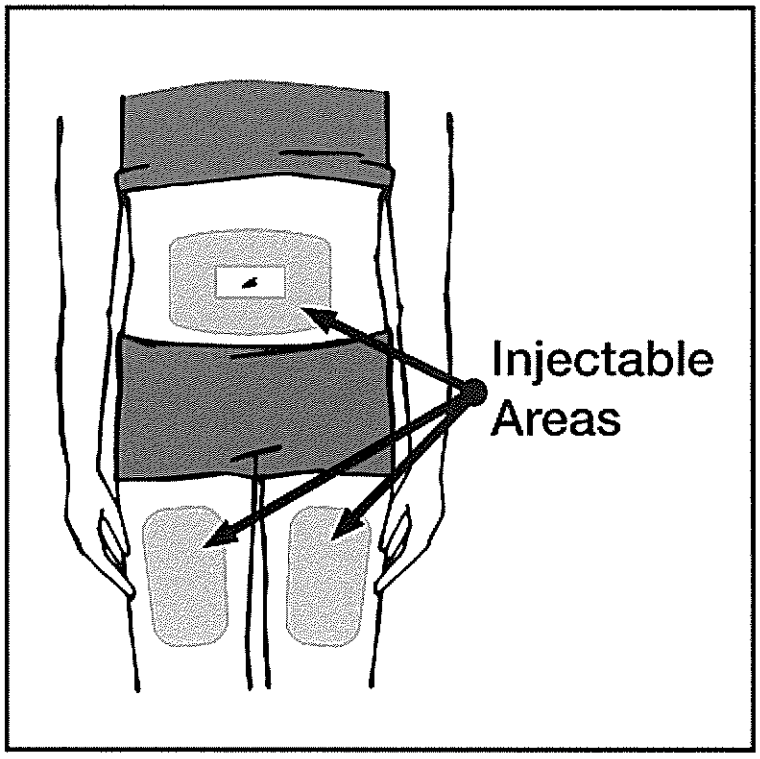
See the **"How should I store HUMIRA?"** section at the end of this Instructions for Use.

Choose the Injection Site

3. Wash and dry your hands well.

4. Choose an injection site on:
   - the front of your thighs or
   - your lower abdomen (belly). If you choose your abdomen, do not use the area 2 inches around your belly button (navel). See Figure B.

Figure B



   - Choose a different site each time you give yourself an injection. Each new injection should be given at least one inch from a site you used before.
   - **Do not** inject into skin that is:

- sore (tender)
- bruised
- red
- hard
- scarred or where you have stretch marks

- If you have psoriasis, do not inject directly into any raised, thick, red or scaly skin patches or lesions on your skin.
- Do not inject through your clothes.

Prepare the Injection Site

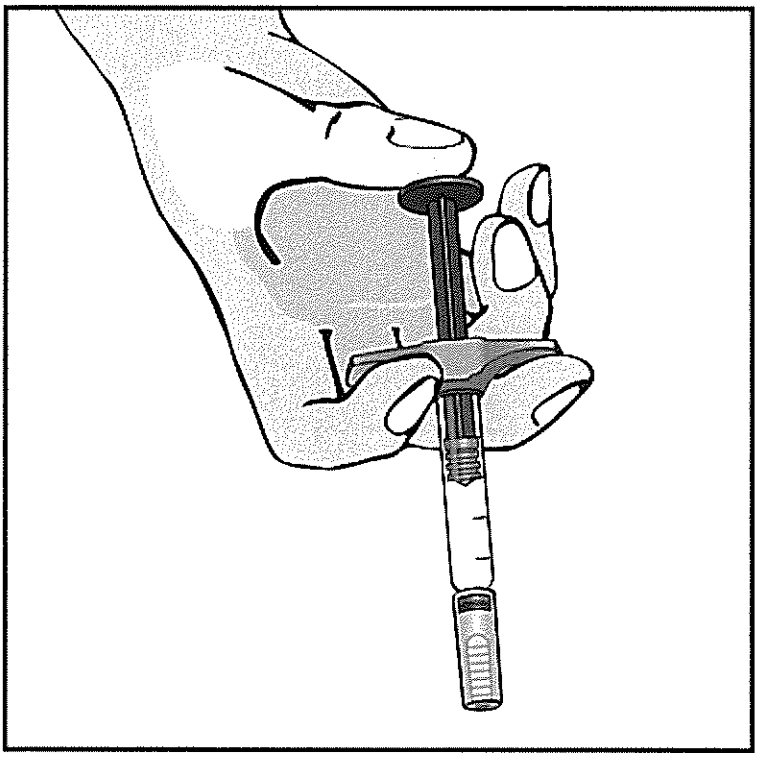
5. Wipe the injection site with an alcohol prep (swab) using a circular motion.

6. Do **not** touch this area again before giving the injection. Allow the skin to dry before injecting. Do not fan or blow on the clean area.

Prepare the Syringe and Needle

7. Check the fluid level in the syringe:
   - Always hold the prefilled syringe by the body of the syringe. Hold the syringe with the covered needle pointing down. See Figure C.

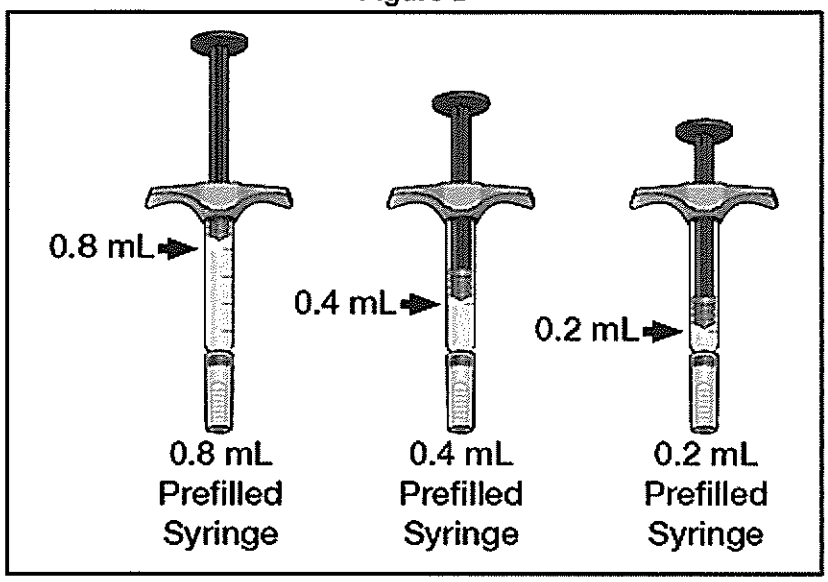
Figure C



   - Hold the syringe at eye level. Look closely to make sure that the amount of liquid in the syringe is the same or close to the:
     - 0.8 mL line for the 40 mg prefilled syringe. See Figure D.
     - 0.4 mL line for the 20 mg prefilled syringe. See Figure D.

- 0.2 mL line for the 10 mg prefilled syringe. See Figure D.

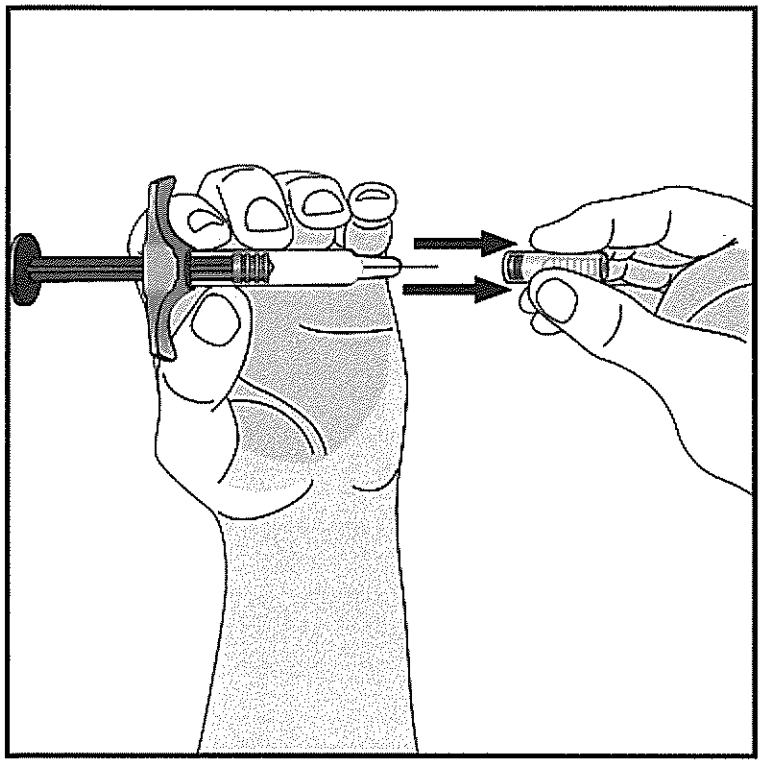
Figure D



8. The top of the liquid may be curved. If the syringe does not have the correct amount of liquid, **do not use that syringe**. Call your pharmacist.

9. Remove the needle cover:
- Hold the syringe in one hand. With the other hand gently remove the needle cover. See Figure E.
- Throw away the needle cover.

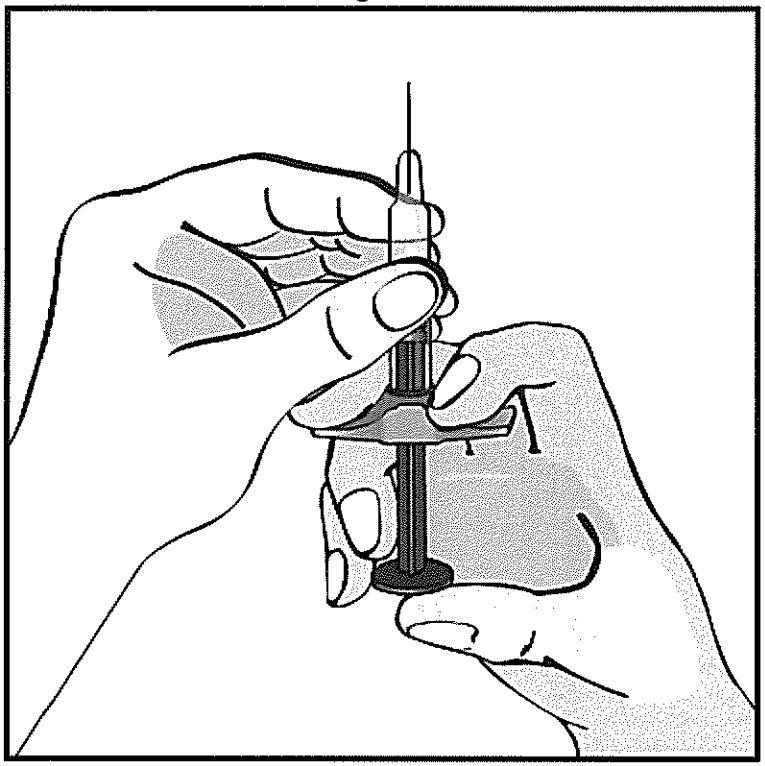
Figure E



- Do not touch the needle with your fingers or let the needle touch anything.

10. Turn the syringe so the needle is facing up and hold the syringe at eye level with one hand so you can see the air in the syringe. Using your other hand, slowly push the plunger in to push the air out through the needle. See Figure F.

Figure F



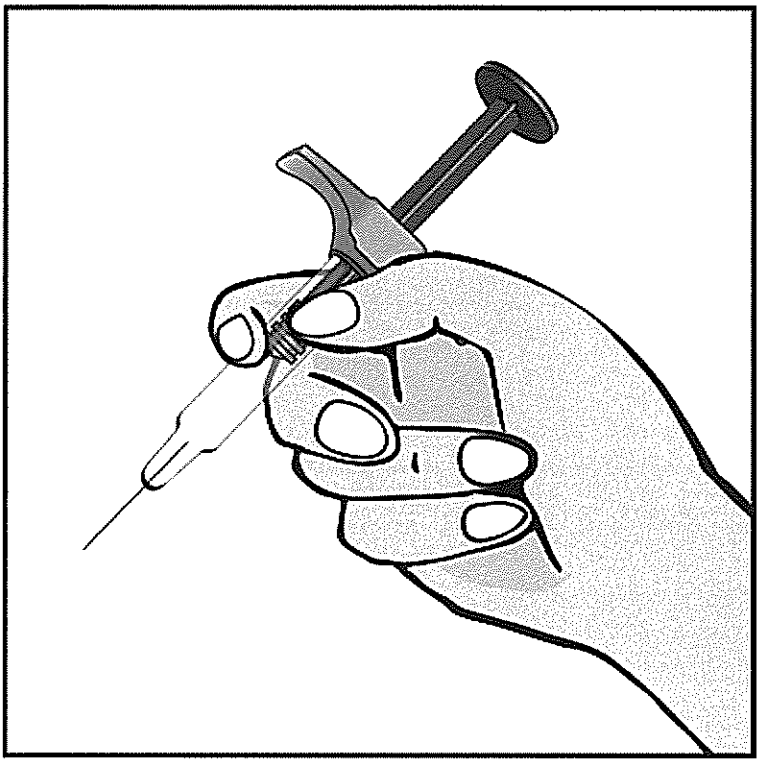
- You may see a drop of liquid at the end of the needle. This is normal.

Position the Prefilled Syringe and Inject HUMIRA

Position the Syringe

11. Hold the body of the prefilled syringe in one hand between the thumb and index finger. Hold the syringe in your hand like a pencil. See Figure G.

Figure G



- **Do not** pull back on the plunger at any time.
- With your other hand, gently squeeze the area of the cleaned skin and hold it firmly. See Figure H.

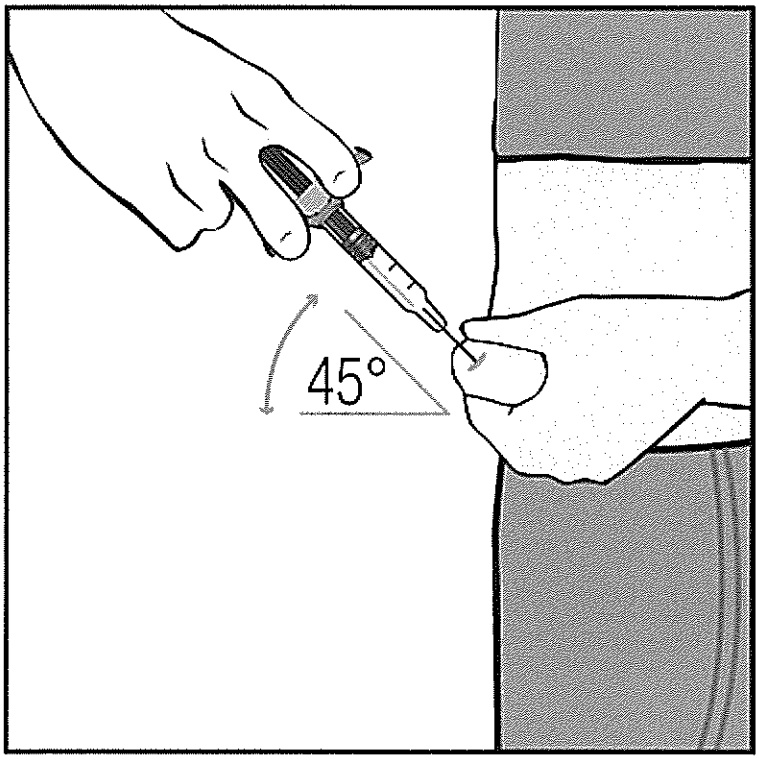
Figure H



Inject HUMIRA

12. Using a quick, dart-like motion, insert the needle into the squeezed skin at about a **45-degree angle**. See Figure I.

Figure I

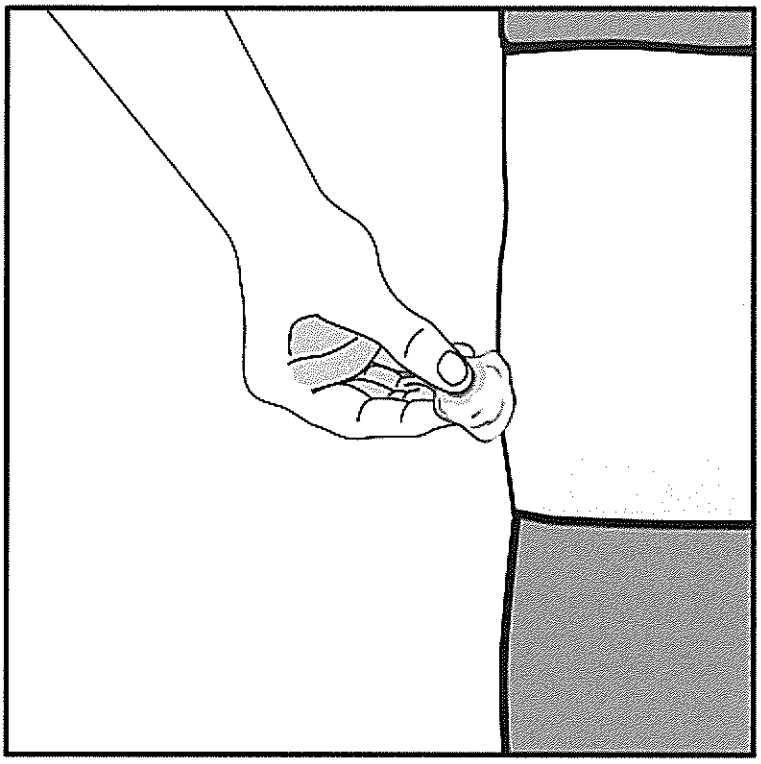


- After the needle is in, let go of the skin. Pull back gently on the plunger.

If blood appears in the syringe:

- It means that you have entered a blood vessel.
- **Do not inject HUMIRA.**
- Pull the needle out of the skin while keeping the syringe at the same angle.
- Press a cotton ball or gauze pad over the injection site and hold it for 10 seconds. See Figure J.

Figure J



- **Do not** use the same syringe and needle again. Throw away the needle and syringe in your special sharps container.
- **Do not** rub the injection site. You may have slight bleeding. This is normal.
- Repeat Steps 1 through 12 with a new prefilled syringe.

If no blood appears in the syringe:

- Slowly push the plunger all the way in until all of the liquid is injected and the syringe is empty.
- Pull the needle out of the skin while keeping the syringe at the same angle.
- Press a cotton ball or gauze pad over the injection site and hold it for 10 seconds. Do **not** rub the injection site. You may have slight bleeding. This is normal.

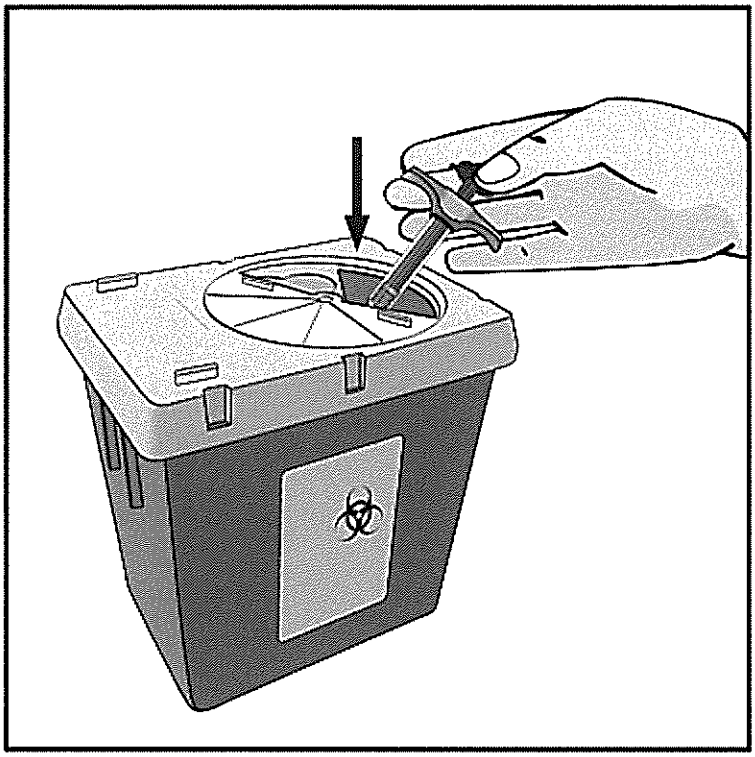
13. Throw away the used prefilled syringe and needle. See **"How should I dispose of used prefilled syringes and needles?"**

14. Keep a record of the dates and location of your injection sites. To help you remember when to take HUMIRA, you can mark your calendar ahead of time.

How should I dispose of used prefilled syringes and needles?

- **Put your used needles and syringes in a FDA-cleared sharps disposal container right away after use.** See Figure K. **Do not throw away (dispose of) loose needles and syringes in your household trash.**
- Do not try to touch the needle.

Figure K



- 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.
- For the safety and health of you and others, needles and used syringes **must never** be re-used.
- The used alcohol pads, cotton balls, dose trays and packaging may be placed in your household trash.
- **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.**
- **Always keep the sharps container out of the reach of children.**

How should I store HUMIRA?

- Store HUMIRA in the refrigerator between 36°F to 46°F (2°C to 8°C). Store HUMIRA in the original carton until use to protect it from light.
- **Do not** freeze HUMIRA. **Do not** use HUMIRA if frozen, even if it has been thawed.
- Refrigerated HUMIRA may be used until the expiration date printed on the HUMIRA carton, dose tray or prefilled syringe. **Do not** use HUMIRA after the expiration date.
- If needed, for example when you are traveling, you may also store HUMIRA at room temperature up to 77°F (25°C) for up to **14** days. Store HUMIRA in the original carton until use to protect it from light.
- Throw away HUMIRA if it has been kept at room temperature and not been used within **14** days.
- Record the date you first remove HUMIRA from the refrigerator in the spaces provided on the carton and dose tray.
- Do not store HUMIRA in extreme heat or cold.
- Do not use a prefilled syringe if the liquid is cloudy, discolored, or has flakes or particles in it.
- Do not drop or crush HUMIRA. The prefilled syringe is glass.
- Keep HUMIRA, injection supplies, and all other medicines out of the reach of children.

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

Manufactured by:

AbbVie Inc.

North Chicago, IL 60064, U.S.A.

US License Number 1889

03-B353

Revised: 06/2016

INSTRUCTIONS FOR USE

HUMIRA® (Hu-MARE-ah)

(adalimumab)

40 MG/0.4 ML

SINGLE-USE PREFILLED SYRINGE

Do not try to inject HUMIRA yourself until you have been shown the right way to give the injections and have read and understand this Instructions for Use. If your doctor decides that you or a caregiver may be able to give your injections of HUMIRA at home, you should receive training on the right way to prepare and inject HUMIRA. It is important that you read, understand, and follow these instructions so that you inject HUMIRA the right way. It is also important to talk to your doctor to be sure you understand your HUMIRA dosing instructions. To help you remember when to inject HUMIRA, you can mark your calendar ahead of time. Call your healthcare provider if you or your caregiver have any questions about the right way to inject HUMIRA.

Gather the Supplies for Your Injection

- You will need the following supplies for each injection of HUMIRA.

  Find a clean, flat surface to place the supplies on.
  - 1 alcohol swab

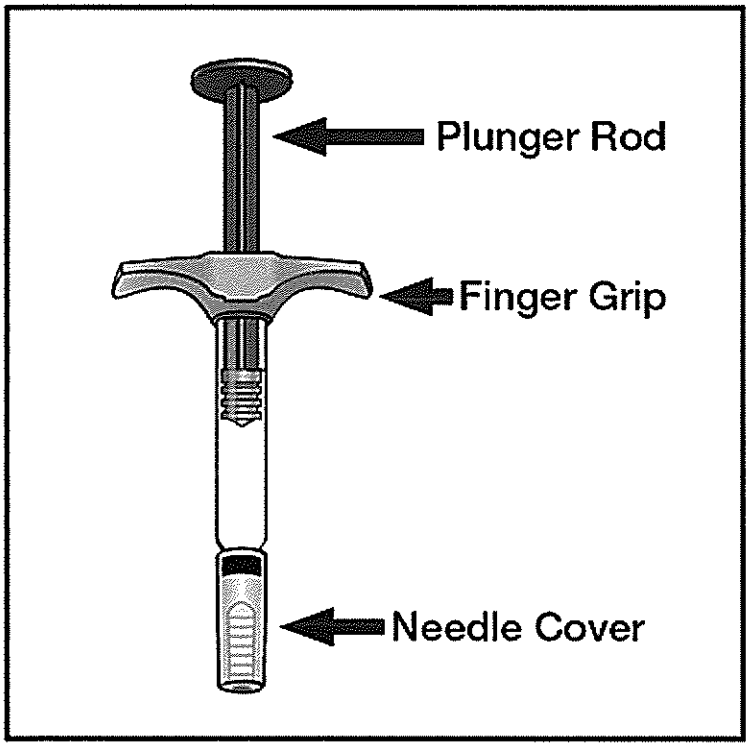
- 1 cotton ball or gauze pad (not included in your HUMIRA carton)
- 1 HUMIRA prefilled syringe (See Figure A)
- FDA-cleared sharps disposal container for HUMIRA prefilled syringe disposal (not included in your HUMIRA carton)

If more comfortable, take your HUMIRA prefilled syringe out of the refrigerator **15 to 30 minutes** before injecting to allow the liquid to reach room temperature. **Do not** remove the needle cover while allowing it to reach room temperature. **Do not** warm HUMIRA in any other way (for example, **do not** warm it in a microwave or in hot water).

If you do not have all of the supplies you need to give yourself an injection, go to a pharmacy or call your pharmacist.

The diagram below shows what a prefilled syringe looks like. See Figure A.

Figure A



Check the carton, dose tray, and prefilled syringe

1. Make sure the name HUMIRA appears on the dose tray and prefilled syringe label.

2. **Do not use** and **do call** your doctor or pharmacist if:
   - the seals on top or bottom of the carton are broken or missing.
   - the HUMIRA labeling has an expired date. Check the expiration date on your HUMIRA carton and **do not use** if the date has passed.
   - the prefilled syringe that has been frozen or left in direct sunlight.
   - HUMIRA has been kept at room temperature for longer than **14** days or HUMIRA has been stored above 77°F (25°C).

- the liquid in the prefilled syringe is cloudy, discolored or has flakes or particles in it. Make sure the liquid is clear and colorless.

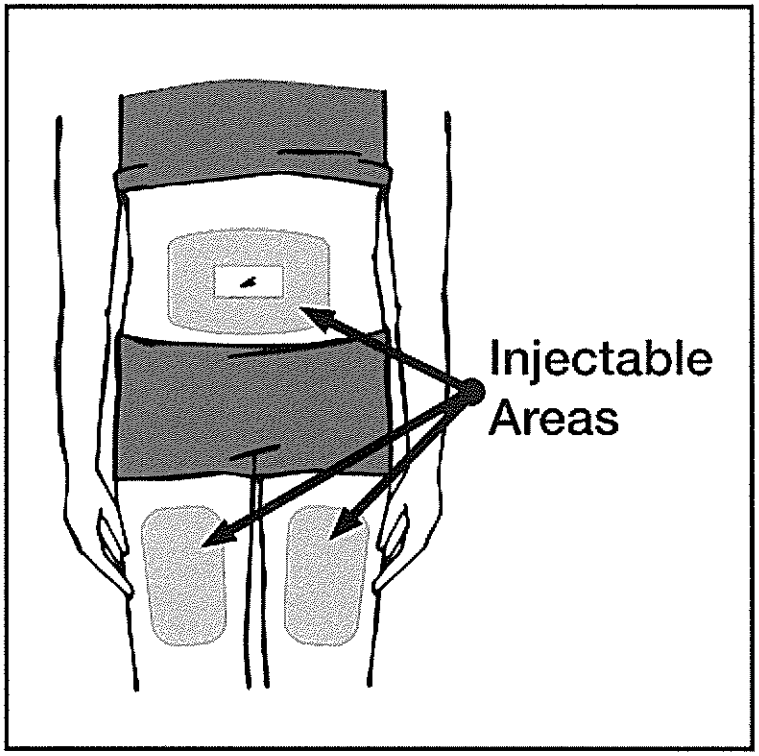
See the **"How should I store HUMIRA?"** section at the end of this Instructions for Use.

Choose the Injection Site

3. Wash and dry your hands well.

4. Choose an injection site on:
   - the front of your thighs or
   - your lower abdomen (belly). If you choose your abdomen, do not use the area 2 inches around your belly button (navel). See Figure B.

Figure B



- Choose a different site each time you give yourself an injection. Each new injection should be given at least one inch from a site you used before.
- **Do not** inject into skin that is:
  - sore (tender)
  - bruised
  - red
  - hard
  - scarred or where you have stretch marks
- If you have psoriasis, do not inject directly into any raised, thick, red or scaly skin patches or lesions on your skin.
- Do not inject through your clothes.

Prepare the Injection Site

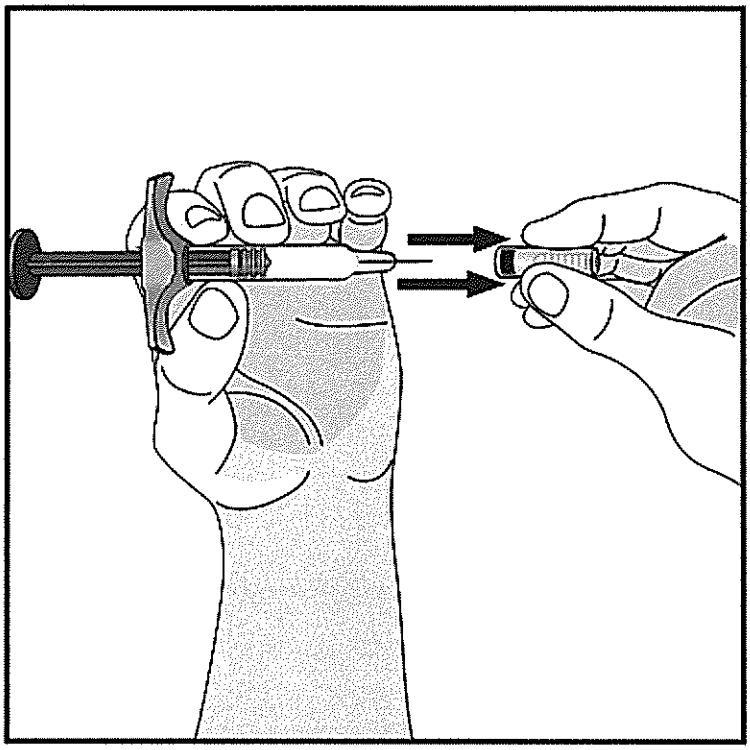
5. Wipe the injection site with an alcohol prep (swab) using a circular motion.

6. Do **not** touch this area again before giving the injection. Allow the skin to dry before injecting. Do not fan or blow on the clean area.

Prepare the Syringe and Needle

7. Remove the needle cover:
- Always hold the prefilled syringe by the body of the syringe.
- Hold the syringe in one hand. With the other hand gently remove the needle cover. See Figure C.
- Throw away the needle cover.

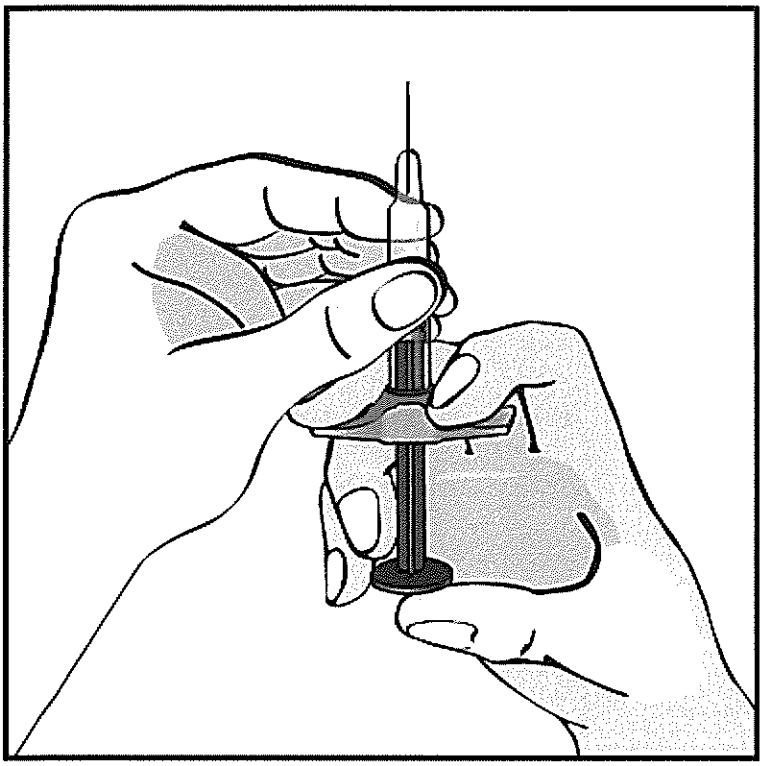
Figure C



- Do not touch the needle with your fingers or let the needle touch anything.

8. Turn the syringe so the needle is facing up and hold the syringe at eye level with one hand so you can see the air in the syringe. Using your other hand, slowly push the plunger in to push the air out through the needle. See Figure D.

Figure D



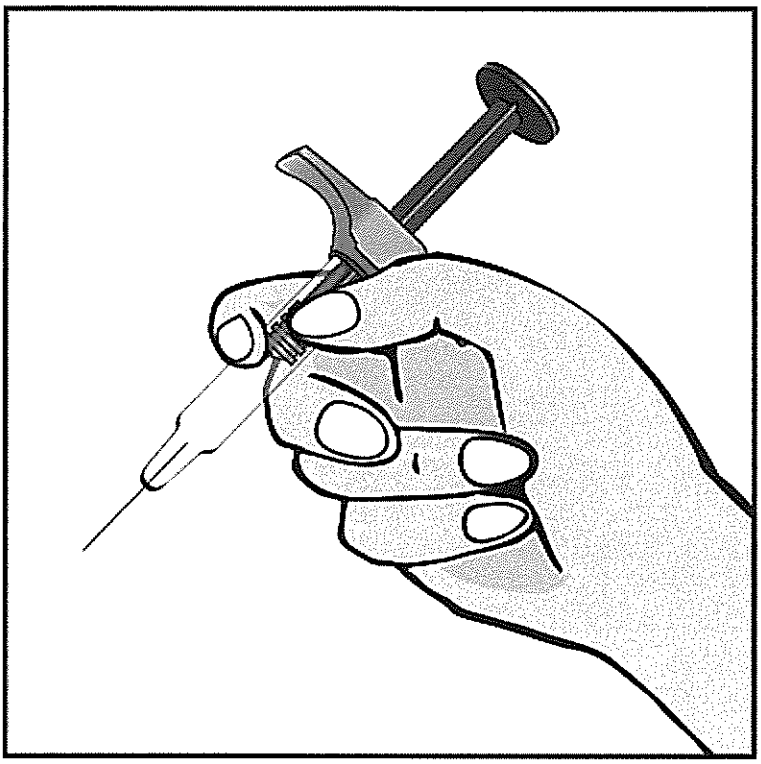
- You may see a drop of liquid at the end of the needle. This is normal.

Position the Prefilled Syringe and Inject HUMIRA

Position the Syringe

9. Hold the body of the prefilled syringe in one hand between the thumb and index finger. Hold the syringe in your hand like a pencil. See Figure E.

Figure E



- **Do not** pull back on the plunger at any time.
- With your other hand, gently squeeze the area of the cleaned skin and hold it firmly. See Figure F.

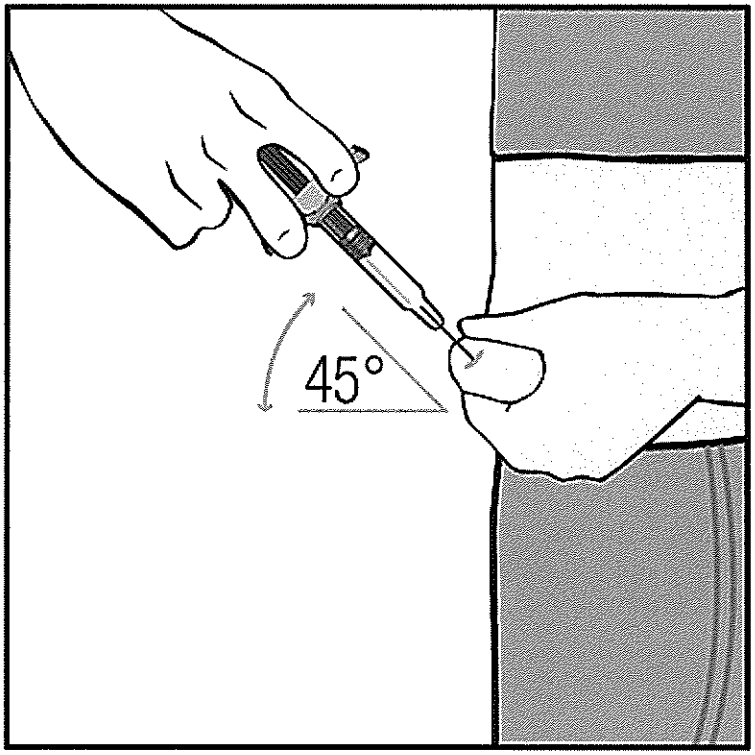
Figure F



Inject HUMIRA

10. Using a quick, dart-like motion, insert the needle into the squeezed skin at about a **45-degree angle**. See Figure G.

Figure G

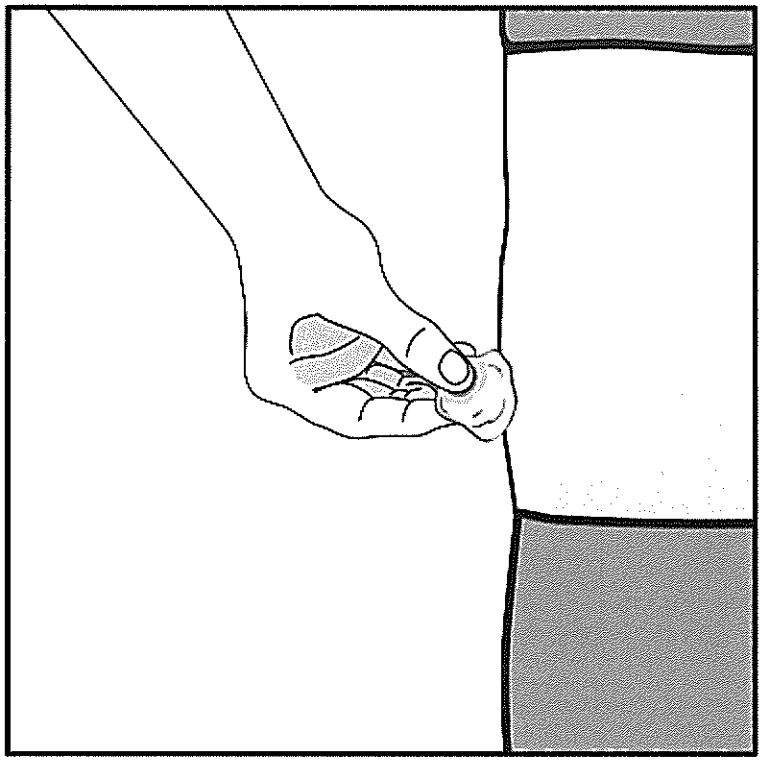


- After the needle is in, let go of the skin. Pull back gently on the plunger.

If blood appears in the syringe:

- It means that you have entered a blood vessel.
- **Do not inject HUMIRA.**
- Pull the needle out of the skin while keeping the syringe at the same angle.
- Press a cotton ball or gauze pad over the injection site and hold it for 10 seconds. See Figure H.

Figure H



- **Do not** use the same syringe and needle again. Throw away the needle and syringe in your special sharps container.
- **Do not** rub the injection site. You may have slight bleeding. This is normal.
- Repeat Steps 1 through 10 with a new prefilled syringe.

If no blood appears in the syringe:

- Slowly push the plunger all the way in until all of the liquid is injected and the syringe is empty.
- Pull the needle out of the skin while keeping the syringe at the same angle.
- Press a cotton ball or gauze pad over the injection site and hold it for 10 seconds. Do **not** rub the injection site. You may have slight bleeding. This is normal.

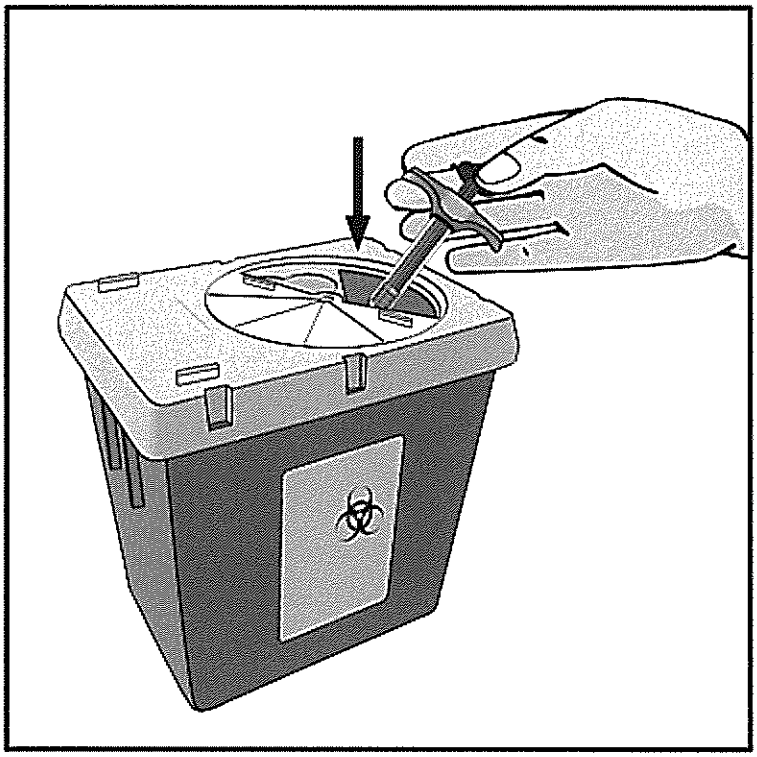
11. Throw away the used prefilled syringe and needle. See **"How should I dispose of used prefilled syringes and needles?"**

12. Keep a record of the dates and location of your injection sites. To help you remember when to take HUMIRA, you can mark your calendar ahead of time.

How should I dispose of used prefilled syringes and needles?

- **Put your used needles and syringes in a FDA-cleared sharps disposal container right away after use.** See Figure I. **Do not throw away (dispose of) loose needles and syringes in your household trash.**
- Do not try to touch the needle.

Figure I



- 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.
- For the safety and health of you and others, needles and used syringes **must never** be re-used.
- The used alcohol pads, cotton balls, dose trays and packaging may be placed in your household trash.
- **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.**
- **Always keep the sharps container out of the reach of children.**

How should I store HUMIRA?

- Store HUMIRA in the refrigerator between 36°F to 46°F (2°C to 8°C). Store HUMIRA in the original carton until use to protect it from light.
- **Do not** freeze HUMIRA. **Do not** use HUMIRA if frozen, even if it has been thawed.
- Refrigerated HUMIRA may be used until the expiration date printed on the HUMIRA carton, dose tray or prefilled syringe. **Do not** use HUMIRA after the expiration date.
- If needed, for example when you are traveling, you may also store HUMIRA at room temperature up to 77°F (25°C) for up to **14** days. Store HUMIRA in the original carton until use to protect it from light.
- Throw away HUMIRA if it has been kept at room temperature and not been used within **14** days.
- Record the date you first remove HUMIRA from the refrigerator in the spaces provided on the carton and dose tray.
- Do not store HUMIRA in extreme heat or cold.
- Do not use a prefilled syringe if the liquid is cloudy, discolored, or has flakes or particles in it.
- Do not drop or crush HUMIRA. The prefilled syringe is glass.
- Keep HUMIRA, injection supplies, and all other medicines out of the reach of children.

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

Manufactured by:

AbbVie Inc.

North Chicago, IL 60064, U.S.A.

US License Number 1889

03-B354

Revised: 06/2016

処方情報のハイライト

これらのハイライトは HUMIRA を安全・有効的に使用するために必要な全ての情報を含んでいるわけではない。HUMIRA の全ての処方情報を確認すること。

HUMIRA（アダリムマブ）注射，皮下注用液
米国における最初の承認：2002 年

警告：重篤な感染症及び悪性腫瘍
全処方情報の枠囲み警告を確認すること

重篤な感染症（5.1，6.1）

- 入院，死に至る重篤な感染症，結核，細菌性敗血症，侵襲性真菌感染症（ヒストプラスマ症等）及び他の日和見病原体による感染症を含むリスクの増加。
- HUMIRA による治療中に重篤な感染症又は敗血症が発現した場合，投与を中止すること。
- 潜在性結核の検査を行うこと：陽性の場合，HUMIRA による治療開始前に結核の治療を行う。
- 最初の潜在性結核の検査が陰性であっても，治療中も全ての患者で活動性結核に関して観察すること。

悪性腫瘍（5.2）

- HUMIRA が含まれる抗 TNF 製剤で治療を行った小児及び若年者の患者においてリンパ腫及びその他の悪性腫瘍が報告され，致死的な例も報告されている。
- 市販後において，まれなタイプの T 細胞リンパ腫である肝脾 T 細胞リンパ腫は，HUMIRA が含まれる抗 TNF 製剤で治療を行った炎症性腸疾患の若年者及び若年成人の患者で発生した。

最近の主な変更

効能・効果，化膿性汗腺炎（1.9） 9/2015
効能・効果，ぶどう膜炎（1.10） 6/2016
用法・用量，尋常性乾癬及びぶどう膜炎（2.6） 6/2016
用法・用量，化膿性汗腺炎（2.7） 9/2015
用法・用量，投与に関する全般的事項（2.9） 11/2015
警告及び注意，悪性腫瘍（5.2） 9/2015
警告及び使用上の注意，神経学的反応（5.5） 6/2016
警告及び使用上の注意，予防接種（5.10） 6/2016

効能・効果

HUMIRA は次の効能を有する抗 TNF 製剤：

- 関節リウマチ（RA）（1.1）：中等症から重症の活動性関節リウマチの成人患者における徴候及び症状の緩和，主要な臨床的効果の誘導，関節の構造的損傷の進展抑制及び身体機能の改善。
- 若年性特発性関節炎（JIA）（1.2）：中等症から重症の活動性多関節型若年性特発性関節炎の 2 歳以上の患者における徴候及び症状の緩和。
- 関節症性乾癬（PsA）（1.3）：活動性関節症性乾癬の成人患者における徴候及び症状の緩和，関節の構造的損傷の進展抑制及び身体機能の改善。
- 強直性脊椎炎（AS）（1.4）：活動性強直性脊椎炎の成人患者の徴候及び症状の緩和。
- クローン病（CD）（1.5）：通常の治療では十分な効果が得られない中等症から重症の活動性クローン病成人患者の徴候及び症状の緩和，臨床的寛解の導入と維持。HUMIRA は，インフリキシマブの効果が消失若しくは不耐の場合も臨床的寛解を導入し，徴候及び症状を緩和。
- 小児クローン病（1.6）：副腎皮質ステロイド又は，アザチオプリン，6-メルカプトプリン及びメトトレキサート等の免疫抑制剤では十分な効果が得られない中等症から重症の活動性クローン病の 6 歳以上の患者の徴候及び症状の緩和，臨床的寛解の導入と維持。
- 潰瘍性大腸炎（UC）（1.7）：副腎皮質ステロイド，アザイオプリン及び 6-メルカプトプリン等の免疫抑制剤では十分な効果が得られない中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎の成人患者における臨床的寛解の誘導と維持。TNF 阻害薬の効果が消失若しくは不耐の患者では，HUMIRA の有効性は確立されていない。
- 尋常性乾癬（Ps）（1.8）：全身療法又は光線療法の対象となり，他の全身療法に効果が見られない中等症から重症の慢性尋常性乾癬の成人患者の治療。
- 化膿性汗腺炎（HS）（1.9）：中等症から重症の化膿性汗腺炎患者の治療。
- ぶどう膜炎（UV）（1.10）：非感染性の中間部，後部，又は汎ぶどう膜炎成人患者の治療。

用法・用量

- HUMIRA は皮下注射で投与される（2）

関節リウマチ，関節症性乾癬，強直性脊椎炎（2.1）：

- 40 mg 隔週投与
- 関節リウマチ患者で MTX を併用していない患者では，HUMIRA の投与頻度を週 1 回 40 mg に増やすことで更なる効果が得られることがある。

若年性特発性関節炎（2.2）：

- 10 kg（22 ポンド）から 15 kg（33 ポンド）未満：10 mg 隔週投与
- 15 kg（33 ポンド）から 30 kg（66 ポンド）未満：20 mg 隔週投与
- 30 kg（66 ポンド）以上：40 mg 隔週投与

クローン病及び潰瘍性大腸炎（2.3，2.5）

- 初回投与（Day 1）：160 mg（1 日に 40 mg を 4 回投与又は連続した 2 日で 40 mg を 2 回ずつ投与）
- 2 週後（Day 15）：80 mg
- 2 週後（Day 29）：40 mg 隔週投与の維持量の開始
- 潰瘍性大腸炎の患者のみ： 8 週（Day 57）までに臨床的寛解が得られた患者のみ HUMIRA を継続投与

小児クローン病（2.4）：

- 17 kg（37 ポンド）から 40 kg（88 ポンド）：
  - 初回投与（Day 1）：80 mg（1 日に 40 mg を 2 回投与）
  - 2 週後（Day 15）：40 mg
  - 2 週後（Day 29）：40 mg 隔週投与の維持量の開始
- 40 kg（88 ポンド）以上：
  - 初回投与（Day 1）：160 mg（1 日に 40 mg を 4 回投与又は連続した 2 日で 40 mg を 2 回ずつ投与）
  - 2 週後（Day 15）：80 mg（1 日に 40 mg を 2 回投与）
  - 2 週後（Day 29）：40 mg 隔週投与の維持量の開始

尋常性乾癬又はぶどう膜炎（2.6）：

初回 80 mg 投与に続き，初回投与後 1 週時から 40 mg を隔週投与。

化膿性汗腺炎（2.7）：

- 初回投与（Day1）：160mg 投与 （1 日に 40mg を 4 回投与又は連続した 2 日で 40mg を 2 回投与）
- 2 週間後（Day15）：80mg (1 日に 40mg を 2 回投与)
- 2 週間後（Day29）及びそれ以降：毎週 40mg 投与

剤型及び含量

- 単回使用プレフィルドペン（HUMIRA Pen）40 mg/0.8 mL（3）
- 単回使用プレフィルドペン（HUMIRA Pen）40 mg/0.4 mL（3）
- 単回使用プレフィルドガラスシリンジ 40 mg/0.8 mL（3）
- 単回使用プレフィルドガラスシリンジ 40 mg/0.4 mL（3）
- 単回使用プレフィルドガラスシリンジ 20 mg/0.4 mL（3）
- 単回使用プレフィルドガラスシリンジ 10 mg/0.2 mL（3）
- 医療機関用の単回使用プレフィルドガラスバイアル 40 mg/0.8 mL（3）

禁忌

無し（4）

警告及び使用上の注意

- 重篤な感染症：活動性感染症の期間は HUMIRA の投与を開始しない。感染症が発生したら，十分に観察し，感染症が重篤化した場合，Humira の投与を中止する（5.1）。
- 侵襲性真菌感染症：全身性疾患の患者において，真菌症が流行している地域に居住又は旅行する場合には，経験的抗真菌治療を検討すること（5.1）。
- 悪性腫瘍：悪性腫瘍の発生率は，対照群と比較して HUMIRA 投与群の方が高かった（5.2）。
- アナフィラキシー又は重篤なアレルギー反応が発生する可能性がある（5.3）。
- B 型肝炎の再燃：B 型肝炎ウイルス キャリアは治療中及び治療後数ヵ月は観察すること。再燃が起こった場合，HUMIRA の投与を中止し，抗ウイルス治療を行う（5.4）。
- 脱髄疾患，悪化又は新たな発生の可能性がある（5.5）。
- 血球減少症，汎血球減少症：徴候がみられたら直ちに診察を受け，HUMIRA の投与の中止を検討すること（5.6）。
- 心不全，悪化又は新たな発生の可能性がある（5.8）。
- ループス様症候群：徴候がみられたら HUMIRA の投与を中止すること（5.9）。

副作用

極めてよくみられる副作用（頻度>10%）：感染症（例 上気道，副鼻腔炎），注射部位反応，頭痛及び発疹（6.1）

副作用が疑われる場合は，AbbVie Inc. 1-800-633-9110，FDA 1-800-FDA-1088 又は www.fda.gov/medwatch.に報告すること。

薬物相互作用

- アバタセプト：重篤な感染症のリスク増加（5.1，5.11，7.2）
- Anakinra：重篤な感染症のリスク増加（5.1，5.7，7.2）
- 生ワクチン：HUMIRA とともに投与しない（5.10，7.3）

17. 患者相談情報及び薬剤説明書を確認すること。

Revised：06/2016

全処方情報：目次*

警告：重篤な感染症及び悪性腫瘍

1. 効能・効果
1.1 関節リウマチ
1.2 若年性特発性関節炎
1.3 関節症性乾癬
1.4 強直性脊椎炎
1.5 クローン病
1.6 小児クローン病
1.7 潰瘍性大腸炎
1.8 尋常性乾癬
1.9 化膿性汗腺炎
1.10 ぶどう膜炎
2. 用法・用量
2.1 関節リウマチ，関節症性乾癬，強直性脊椎炎
2.2 若年性特発性関節炎
2.3 クローン病
2.4 小児クローン病
2.5 潰瘍性大腸炎
2.6 尋常性乾癬又はぶどう膜炎
2.7 化膿性汗腺炎
2.8 安全性評価のモニタリング
2.9 投与に関する全般的事項
3. 剤型及び含量
4. 禁忌
5. 警告及び注意
5.1 重篤な感染症
5.2 悪性腫瘍
5.3 過敏症反応
5.4 B 型肝炎ウイルスの再活性化
5.5 神経症状

5.6	血液学的反応
5.7	Anakinra との併用
5.8	心不全
5.9	自己免疫
5.10	予防接種
5.11	アバタセプトとの併用
6.	副作用
6.1	臨床試験
6.2	市販後
7.	薬物相互作用
7.1	メトトレキサート
7.2	生物学的製剤
7.3	生ワクチン
7.4	シトクロム P450 基質
8.	特別な患者群への使用
8.1	妊娠
8.2	授乳婦
8.4	小児への投与
8.5	高齢者への投与
10.	過量投与
11.	組成・性状
12.	臨床薬理
12.1	作用機序
12.2	薬力学
12.3	薬物動態
13.	非臨床毒性
13.1	がん原性，変異原性，生殖障害
14.	臨床試験
14.1	関節リウマチ
14.2	若年性特発性関節炎
14.3	関節症性乾癬

14.4 強直性脊椎炎
14.5 クローン病
14.6 小児クローン病
14.7 潰瘍性大腸炎
14.8 尋常性乾癬
14.9 化膿性汗腺炎
14.10 ぶどう膜炎
15. 参考文献
16. 供給方法/保存及び取り扱い
17. 患者相談情報

＊ 全処方情報から省略されたセクション又はサブセクションは記載していない。

全処方情報

警告：重篤な感染症及び悪性腫瘍

重篤な感染症

HUMIRA を投与した患者において，入院又は死に至る可能性のある重篤な感染症の発現のリスクが高まる［警告及び注意（5.1）参照］。これらの感染症を発現した患者の大部分は MTX や副腎皮質ステロイド等の免疫抑制剤を併用していた。

重篤な感染症又は敗血症が発現した場合は，HUMIRA の投与を中止すること。

報告された感染症は以下を含む：

- 活動性結核，潜在性結核の再燃を含む。結核患者は多くの場合，播種性又は肺外結核であった。投与開始前及び治療中に潜在性結核検査を行うこと。潜在性結核の治療は Humira 投与前に開始すること。
- 侵襲性真菌感染症，ヒストプラスマ症，コクシジオイデス症，カンジダ症，アスペルギルス症，ブラストミセス症及びニューモシスティス症を含む。ヒストプラスマ症又は他の侵襲性真菌感染症の患者は，限局性疾患よりも播種性疾患となる可能性がある。ヒストプラスマ症の抗原抗体検査は活動性感染症の患者において陰性になることがある。重篤な全身性疾患の発現する侵襲性真菌感染症のリスクがある患者において経験的抗真菌治療を検討すること。
- 細菌性感染症，ウイルス性感染症及び日和見病原体によるその他の感染症。レジオネラ菌及びリステリア菌を含む。

慢性感染症又は反復性感染症の患者においては，治療開始前に HUMIRA による治療のリスクとベネフィットを十分に検討すること。

HUMIRA による治療中及び治療後の感染症の症状及び徴候の発現に関して，治療開始前に潜在性結核が陰性となった患者で結核の発現の可能性を含め十分観察すること。［警告及び注意（5.1）と副作用（6.1）を参照］

悪性腫瘍

HUMIRA が含まれる抗 TNF 製剤で治療を行った小児及び若年者の患者においてリンパ腫及びその他の悪性腫瘍が報告され，致死的な例も報告されている。［警告及び注意（5.2）を参照］市販後において，HUMIRA を含む抗 TNF 製剤で治療を行った患者において，まれなタイプの T 細胞リンパ腫である肝脾 T 細胞リンパ腫が報告されている。この T 細胞リンパ腫は，侵襲性疾患の経過をたどり，通常死に至る。抗 TNF 製剤の報告の多くは，クローン病又は潰瘍性大腸炎患者で，若年者及び若年成人の男性が多かった。ほとんど全ての患者は，診断時又は診断前に抗 TNF 製剤とアザチオプリン又は 6-メルカプトプリン（6-MP）の併用治療を受けていた。肝脾 T 細胞リンパ腫の発生が，抗 TNF 製剤又は他の免疫抑制剤と抗 TNF 製剤の併用と関係するかは明確ではない。［警告及び注意（5.2）を参照］

1. 効果・効能

1.1 関節リウマチ

HUMIRA は，中等症から重症の活動性関節リウマチ成人患者の徴候及び症状を緩和し，主要な臨床的効果の誘導，関節の構造的損傷の進展抑制及び身体機能を改善する。HUMIRA は，単独あるいは MTX 又は他の非生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARDs）と併用できる。

1.2 若年性特発性関節炎

HUMIRA は，中等症から重症の 2 歳以上の活動性多関節型若年性特発性関節炎患者の徴候及び症状を緩和する。HUMIRA は，単独又は MTX と併用できる。

1.3 関節症性乾癬

HUMIRA は，活動性関節症性乾癬成人患者に対し活動性関節炎の徴候及び症状を緩和し，関節の構造的損傷の進展抑制及び身体機能を改善する。HUMIRA は単独又は非生物学的 DMARDs と併用できる。

1.4 強直性脊椎炎

HUMIRA は，活動性強直性脊椎炎の成人患者の徴候及び症状を緩和する。

1.5 クローン病

HUMIRA は，通常の治療では十分な効果が得られない中等症から重症の活動性クローン病成人患者の徴候及び症状を緩和し，臨床的寛解を導入及び維持する。HUMIRA は，インフリキシマブの効果が消失，若しくは不耐の場合も臨床的寛解を導入し，徴候や症状を緩和する。

1.6 小児クローン病

HUMIRA は，副腎皮質ステロイド又は，アザチオプリン，6-メルカプトプリン及びメトトレキサート等の免疫抑制剤では十分な効果が得られない中等症から重症の活動性クローン病の 6 歳以上の患者の徴候及び症状を緩和し，臨床的寛解を導入及び維持する。

1.7 潰瘍性大腸炎

HUMIRA は，副腎皮質ステロイド，アザチオプリン及び 6-メルカプトプリン等の免疫抑制剤では十分な効果が得られない中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎の成人患者における臨床的寛解の誘導と維持の治療に適応される。TNF 阻害薬の効果が消失若しくは不耐の患者では，HUMIRA の有効性は確立されていない。［臨床試験（14.7）を参照］

1.8 尋常性乾癬

全身療法又は光線療法の対象で，他の全身療法に効果が見られない中等症から重症の慢性尋常性乾癬の成人患者の治療。HUMIRA は，投与中患者を注意深く観察し，医師の定期的な診察を受けることができる場合にのみ投与すること［黒枠警告，警告及び注意（5）を参照］。

1.9 化膿性汗腺炎

HUMIRA は，中等症から重症の化膿性汗腺炎患者の治療に適応される。

1.10 ぶどう膜炎

HUMIRA は，非感染性の中間部，後部，又は汎ぶどう膜炎成人患者の治療に適応される。

2. 用量・用法

HUMIRA は，皮下注射用である。

2.1 関節リウマチ，関節症性乾癬，強直性脊椎炎

関節リウマチ，関節症性乾癬，強直性脊椎炎の成人患者に対する HUMIRA の推奨用量は，40 mg 隔週投与。MTX，他の非生物学的 DMARDs，糖質コルチコイド，非ステロイド系抗炎症薬（NSAIDs），及び/又は鎮痛剤は，HUMIRA の治療中も投与を継続することは可能である。関節リウマチ患者で，MTX を併用していない患者では，HUMIRA の投与頻度を週 1 回 40 mg に増やすことで，更なる効果が得られることがある。

2.2 若年性特発性関節炎

2 歳以上の多関節型若年性特発性関節炎患者における HUMIRA の推奨用量は，以下の体重に基づく。MTX，糖質コルチコイド，NSAIDs 及び/又は鎮痛剤は HUMIRA 投与中も継続投与できる。

小児患者 (2 歳以上)	用量
10 kg (22 ポンド) から 15 kg (33 ポンド) 未満	10 mg 隔週投与 (10 mg プレフィルドシリンジ)
15 kg (33 ポンド) から 30 kg (66 ポンド) 未満	20 mg 隔週投与 (20 mg プレフィルドシリンジ)
30 kg (66 ポンド) 以上	40 mg 隔週投与 (HUMIRA Pen 又は 40 mg プレフィルドシリンジ)

HUMIRA は，2 歳以下又は体重が 10 kg 未満の多関節型若年性特発性関節炎患者における臨床試験は実施していない。

2.3 クローン病

クローン病の成人患者の HUMIRA 推奨用量は，Day 1 で初回 160 mg（1 日に 40 mg の 4 回投与又は連続した 2 日で 40 mg を 2 回ずつ投与），続いて 2 週間後（Day 15）に 80 mg，更に 2 週間後（Day 29）から 40 mg 隔週の維持量を開始する。アミノサリチル酸及び/又は副腎皮質ステロイドは HUMIRA の治療中も投与を継続することは可能である。必要であれば，アザチオプリン，6-メルカプトプリン（6-MP）［警告及び注意（5.2）参照］又は MTX は HUMIRA の治療中も投与を継続することは可能である。クローン病患者への 1 年を超える HUMIRA 使用は比較臨床試験で調査されていない。

2.4 小児クローン病

6 歳以上の小児クローン病患者における HUMIRA の推奨用量は，以下の体重に基づく。

小児患者	導入用量	4 週後 (Day 29) に維持用量を開始
17 kg (37 ポンド) から 40 kg (88 ポンド) 未満	Day 1 に 80 mg (1 日に 40 mg を 2 回投与) 2 週後 (Day 15) に 40 mg	20 mg 隔週投与
40 kg (88 ポンド) 以上	Day 1 に 160 mg (1 日に 40 mg を 4 回投与又は連続した 2 日で 40 mg を 2 回ずつ投与) 2 週後 (Day 15) に 80 mg (1 日に 40 mg を 2 回投与)	40 mg 隔週投与

2.5 潰瘍性大腸炎

潰瘍性大腸炎の成人患者の HUMIRA 推奨用量は，Day 1 で初回 160 mg（1 日に 40 mg の 4 回投与又は連続した 2 日で 40 mg を 2 回ずつ投与），続いて 2 週間後（Day 15）に 80 mg，更に 2 週間後（Day 29）から 40 mg 隔週の維持量を開始する。8 週まで（Day 57）に臨床的寛解を得られた患者のみ HUMIRA を継続投与できる。アミノサリチル酸及び/又は副腎皮質ステロイドは

HUMIRA の治療中も投与を継続することは可能である。必要であれば，アザチオプリン，6-メルカプトプリン（6-MP）［警告及び注意（5.2）参照］は HUMIRA の治療中も投与を継続することは可能である。

2.6 尋常性乾癬又はぶどう膜炎

尋常性乾癬又はぶどう膜炎の成人患者における HUMIRA の推奨用量は，初回投与 80 mg，初回投与後 1 週時から 40 mg 隔週投与。中等症から重症の慢性尋常性乾癬患者における 1 年を超える HUMIRA 投与は比較臨床試験で評価されていない。

2.7 化膿性汗腺炎

化膿性汗腺炎の成人患者における HUMIRA の推奨用量は，初回投与（Day1）は 160mg 投与(1 日に 40mg を 4 回投与又は連続した 2 日で 40mg を 2 回投与)。続いて 2 週間後 (Day15) に 80mg (1 日に 40mg を 2 回投与)。更に 2 週間後 (Day29)及びそれ以降は，毎週 40mg 投与。

2.8 安全性評価のモニタリング

HUMIRA の投与開始前及び治療中定期的に，活動性結核の評価及び潜在性結核の検査をすること［警告及び注意（5.1）参照］。

2.9 投与に関する全般的事項

HUMIRA は医師の指導及び監視下で使用すること。医師が適切であると判断し，皮下注射の方法に関する適切な指導後，必要に応じて医学的フォローアップを行いながら，患者自身が HUMIRA を自己投与するか又は介護者が HUMIRA Pen 又はプレフィルドシリンジを投与できる。

投与のおよそ 15～30 分前に HUMIRA を室温に置くとより快適に使用できる。室温に達するまでの間は，キャップ及びカバーを外してはいけない。

皮下投与前に HUMIRA Pen，プレフィルドシリンジ又は医療機関用の単回使用バイアル中の溶液に異物混入や変色がないかどうか，注意深く目視で確認すること。異物又は変色が認められた場合，その製品を使用してはいけない。HUMIRA は保存剤が含まれていないので，シリンジに残った未使用の薬剤は廃棄すること。

注：27 ゲージ HUMIRA Pen 及びプレフィルドシシリンジの灰色針カバーには天然ゴムラテックスが含まれており，これに敏感な人は取り扱ってはならない［供給方法/保存及び取り扱い（16）参照］。

HUMIRA Pen 若しくはプレフィルドシリンジを使用する患者は，薬剤説明書に記載されている指示に従って，シリンジ内の全量を注射するように指導すること。［薬剤説明書参照］

太もも又は腹部の別の部位に投与する。注射部位は順次変更し，圧痛，皮下出血，発赤又は硬結が認められる領域には注射しない。

医療機関用の HUMIRA 単回使用バイアルの投与は，病院，医院，診療所などの医療機関のみで行う。滅菌針及びシリンジを用いて 1 回の投与量を吸い上げ，医療機関で医療提供者が速やかに投与すること。投与は 1 バイアルにつき 1 回のみとする。バイアルには保存剤が含まれていないので，未使用の薬剤は廃棄すること。

3. 剤形・含量

- Pen

HUMIRA 40 mg/0.8 mL は，27 ゲージ，½インチの針及び灰色針カバー付きの 1 mL のプレフィルドガラスシリンジを含む単回使用ペン（HUMIRA Pen）。
HUMIRA 40 mg/0.4 mL は，29 ゲージ，½インチの針及び灰色針カバー付きの 1 mL のプレフィルドガラスシリンジを含む単回使用ペン（HUMIRA Pen）。

- プレフィルドシリンジ

HUMIRA 40 mg/0.8 mL は，27 ゲージ，½インチの針及び灰色針カバー付きの 1 mL のプレフィルドガラスシリンジを含む単回使用。
HUMIRA 40 mg/0.4 mL は，薄壁 29 ゲージ，½インチの針及び黒色針カバー付きの 1 mL のプレフィルドガラスシリンジを含む単回使用。
HUMIRA 20 mg/0.4 mL は，27 ゲージ，½インチの針及び灰色針カバー付きの 1 mL のプレフィルドガラスシリンジを含む単回使用。
HUMIRA 10 mg/0.2 mL は，27 ゲージ，½インチの針及び灰色針カバー付きの 1 mL のプレフィルドガラスシリンジを含む単回使用。

- 医療機関用の単回使用バイアル

HUMIRA 40 mg/0.8 mL は，医療機関用の単回使用ガラスバイアル。

4. 禁忌

なし

5. 警告及び注意

5.1 重篤な感染症

HUMIRA で治療している患者では，入院や死につながる可能性がある様々な器官系及び部位の重篤な感染症を発症するリスクが高くなる［黒枠警告欄を参照］。細菌，マイコバクテリア，侵襲性真菌，ウイルス，寄生，又はその他のアスペルギルス症，ブラストミセス症，カンジダ症，コクシジオイデス症，ヒストプラスマ症，レジオネラ症，リステリア症，ニューモシスティス症及び結核を含む日和見病原体による日和見感染症が抗 TNF 製剤で報告されている。患者は局在性疾患より播種性疾患であることが多かった。

抗 TNF 製剤とアバタセプト又は anakinra の併用は，関節リウマチ患者の重篤な副作用の高いリスクと関連していた。従って，HUMIRA とこれらの生物学的製剤との併用は，関節リウマチ患者の治療では推奨できない（警告及び注意（5.7，5.11）及び薬物相互作用（7.2）参照）。

局在性の感染症を含め活動性の感染症の患者では HUMIRA による治療は開始しないこと。65 歳を超える患者，併発状態の患者及び／又は免疫抑制剤（例えば，副腎皮質ステロイドやメトトレキサート）を併用している患者では，感染症のリスクが高くなる可能性がある。次の患者では，治療開始前にリスク及びベネフィットを検討すること：

- 慢性又は反復性の感染症を有する
- 結核患者と接触したことがある
- 日和見感染症の既往歴がある
- 結核又は真菌症，例えばヒストプラスマ症，コクシジオイデス症又はブラストミセス症の流行している地域に居住又は旅行したことがある
- 感染症に罹りやすい可能性のある基礎疾患を有する

結核

結核の再燃又は結核感染が発現したケースは，過去に潜在性又は活動性の結核の治療を行った患者を含め，HUMIRA を投与している患者で観察された。結核のリスクファクターを評価し，HUMIRA 投与開始前及び治療中定期的に潜在性結核の検査をすること。

抗 TNF 製剤による治療開始前に行う潜在性結核の治療により，治療中の結核の再燃のリスクが下がる。HUMIRA 治療前に潜在性結核の治療が必要か判断する際，ツベルクリン反応検査の結果，硬結の大きさが 5 mm を超える場合は，過去に BCG ワクチンを接種した患者でも陽性と判断するべきである。

潜在性又は活動性結核の既往歴があり適切な治療方法が確認できていない患者，潜在性結核の検査で陰性だが結核感染のリスクファクターがある患者に関しては，HUMIRA の投与開始前

に，結核治療を検討すること。結核の予防治療を行ったにもかかわらず，HUMIRA 投与患者に結核が再燃した例がある。個々の患者で結核治療の開始が適切か判断に役立つため，結核の専門医に相談することが推奨される。

HUMIRA 治療中に新たな感染症が発現した患者，特に過去又は最近，結核罹患率の高い国へ渡航又は活動性結核患者と密接な接触のあった患者においては，結核と考えるべきである。

モニタリング

HUMIRA の治療中及び治療後に，感染症の症状及び徴候の発現について，治療開始前に潜在性結核感染の検査が陰性の患者での結核の発現を含め，密に観察すること。HUMIRA 治療中に，潜在性結核感染検査は偽陰性となることもある。

重篤な感染症又は敗血症が発症した場合，HUMIRA の投与は中止すること。HUMIRA による治療中に新たな感染症が発現した患者には，密接に観察を行い，免疫不全の患者に対する迅速かつ完全な精密診断を行い，適切な抗菌薬治療を開始すること。

侵襲性真菌感染症

真菌症が流行している地域に居住又は旅行する患者で重篤な全身性疾患を発症した場合，侵襲性の真菌感染を疑うこと。精密診断が行われている間に，適切な経験的抗真菌治療を検討すること。活動性感染症の患者でヒストプラスマ症の抗原抗体検査は陰性になることもある。可能ならば，これらの患者に経験的抗真菌治療を行う決定は，侵襲性真菌感染症の診断と治療の専門医に相談し，高度の真菌感染症のリスク及び抗真菌薬治療のリスクを考慮すること。

5.2　悪性腫瘍

非黒色腫皮膚癌の良好な治療以外の悪性腫瘍患者の治療開始前又は悪性腫瘍を発現した患者で抗 TNF 製剤の継続を検討する際に，HUMIRA を含む抗 TNF 製剤のリスクベネフィットを考慮すること。

成人の悪性腫瘍

HUMIRA を含む抗 TNF 製剤の比較対照臨床試験において，対照群の患者に比べ，抗 TNF 製剤を投与した成人患者では多くの悪性腫瘍が確認されている。関節リウマチ，関節症性乾癬，強直性脊椎炎，クローン病，潰瘍性大腸炎，尋常性乾癬及び化膿性汗腺炎の患者を対象とした 39 の HUMIRA の比較対照臨床試験において，非黒色腫皮膚癌（基底細胞癌と扁平上皮癌）を除く悪性腫瘍が HUMIRA 投与患者 7973 例において，0.7 件/100 人年（95%信頼区間：0.48，1.03）で確認され，対照患者群 4848 例では 0.7 件/100 人年（0.41，1.17）で認められた（平均投与期間

は，HUMIRA 投与患者群 4 ヵ月，対照患者群 4 ヵ月）。関節リウマチ，関節症性乾癬，強直性脊椎炎，クローン病，潰瘍性大腸炎，尋常性乾癬，化膿性汗腺炎及びぶどう膜炎の成人患者を対象とした 52 の HUMIRA の対照試験及び非対照臨床試験において，リンパ腫及び非黒色腫皮膚癌以外でより高頻度に発現した悪性腫瘍は，乳がん，大腸がん，前立腺がん，肺がん及び黒色腫であった。HUMIRA 投与の対照試験及び非比較対象試験における悪性腫瘍の種類及び件数は，SEER のデータベース（年齢，性別及び人種で調整される）によれば US の一般的な母集団で予測されるものと類似していた[1]。

悪性腫瘍のリスクが高い成人患者（喫煙歴を有する COPD 患者及びウェゲナー肉芽腫でシクロホスファミド治療をした患者）を対象とした他の抗 TNF 製剤の比較臨床試験において，悪性腫瘍の大部分は，対照群に比べ抗 TNF 製剤で見られた。

非黒色腫皮膚癌

関節リウマチ，関節症性乾癬，強直性脊椎炎，クローン病，潰瘍性大腸炎，尋常性乾癬，化膿性汗腺炎及びぶどう膜炎成人患者を対象とした 39 の HUMIRA の比較対照試験では，非黒色腫皮膚癌の発現頻度は，HUMIRA 投与群で 0.8 件/100 人年（95%信頼区間：0.52，1.09），対照群で 0.2 件/100 人年（95%信頼区間：0.10，0.59）であった。全ての患者及び特に長期の免疫抑制治療の病歴がある患者又は PUVA 治療の経験がある乾癬患者は，HUMIRA の治療前及び治療期間に非黒色腫皮膚癌の検査をすること。

リンパ腫及び白血病

成人における全ての抗 TNF 製剤に関する比較対照臨床試験にて，対照群の患者に比べて，抗 TNF 製剤投与患者において，リンパ腫が多く確認されている。関節リウマチ，関節症性乾癬，強直性脊椎炎，クローン病，潰瘍性大腸炎，尋常性乾癬，化膿性汗腺炎及びぶどう膜炎の成人患者を対象とした 39 の比較対照試験では，HUMIRA 投与患者 7973 例中 2 例にリンパ腫が確認されたのに対して，対照患者 4848 例では 1 例であった。平均投与期間が約 0.7 年の関節リウマチ，関節症性乾癬，強直性脊椎炎，クローン病，潰瘍性大腸炎，尋常性乾癬，化膿性汗腺炎及びぶどう膜炎の成人患者を対象とした 52 の対照試験及び非対照臨床試験で，24605 例及び 40215 人年以上を含めると，リンパ腫の発現頻度は約 0.11 件/100 人年であった。これは SEER データベース（年齢，性別及び人種で調整される）1 によれば US の一般的な母集団で予測される発現率に比べて約 3 倍高い。HUMIRA の臨床試験におけるリンパ腫の発現率と他の抗 TNF 製剤の臨床試験におけるリンパ腫の発現率を比較することはできず，幅広い患者母集団において発現率を予測することはできないと思われる。関節リウマチ及び他の慢性炎症性疾患の患者，特に疾患活動性の高い患者及び/又は免疫抑制治療の慢性曝露患者では，抗 TNF 製剤の治療を行わない場合でもリンパ腫の発症リスクがリンパ腫発症の一般的な母集団より高い（数倍まで）。急性及び慢性白血病は，関節リウマチ及び他の疾患における市販後の抗 TNF 製剤投与に関連し

て報告されている。抗 TNF 製剤の治療を行わない場合でも関節リウマチ患者では，一般的な母集団より白血病を発症するリスクが高い（約 2 倍）と思われる。

小児及び若年成人の悪性腫瘍

HUMIRA が含まれる抗 TNF 製剤を投与された小児及び若年者（治療開始時：18 歳以下）において悪性腫瘍が報告され，致死的な例も報告されている［黒枠警告欄を参照］。報告例の約半数は，ホジキンリンパ腫及び非ホジキンリンパ腫を含むリンパ腫であった。その他の報告例は種々の異なった悪性腫瘍であり，通常免疫抑制剤に関連するまれな悪性腫瘍及び小児，若年者では通常みられない悪性腫瘍も含まれていた。悪性腫瘍は治療後，中央値で 30 ヵ月（範囲：1-84 ヵ月）後に発症していた。多くの患者で，免疫抑制剤との併用であった。これらのケースは市販後に報告され，登録又は自発報告を含む種々の報告から得られている。

HUMIRA を含む抗 TNF 製剤を投与した患者において，まれな T 細胞リンパ腫である肝脾 T 細胞リンパ腫が市販後で報告されている［黒枠警告欄を参照］。これらのケースは侵襲性疾患の経過をたどり，通常死に至る。抗 TNF 製剤の報告の多くは，クローン病又は潰瘍性大腸炎患者で，多くは若年者及び若年成人の男性だった。ほとんど全ての患者は，診断時又は診断の前に抗 TNF 製剤とアザチオプリン又は 6-メルカプトプリンの併用治療を受けていた。肝脾 T 細胞リンパ腫の発生が，抗 TNF 製剤又は他の免疫抑制剤と抗 TNF 製剤の併用に関係するかは明確ではない。HUMIRA とアザチオプリン又は 6-メルカプトプリンの併用治療での潜在的リスクについては，注意深く検討すべきである。

5.3 過敏症反応

HUMIRA 投与後のアナフィラキシーと血管神経性浮腫が報告されている。アナフィラキシー反応又はその他の重篤なアレルギー反応が発症した場合，直ちに HUMIRA 投与を中止し，適切な治療を開始すること。HUMIRA の成人患者における臨床試験において，全てのアレルギー反応（例えば，アレルギー性発疹，アナフィラキシー様反応，固定薬物反応，非特定薬物反応，蕁麻疹）が約 1%の患者で確認されている。

5.4 B 型肝炎ウイルス再活性化

HUMIRA を含む抗 TNF 製剤の投与により，B 型肝炎ウイルス（HBV）の慢性のキャリア患者において HBV の再活性化の危険性が増すことがある。ある症例では，抗 TNF 製剤での治療中に起こった HBV の再活性化が致死的になった。これらの報告の多くは，免疫系を抑制する他の薬物（これらの薬物もおそらく HBV の再燃の要因である）と併用投与している患者に起こっている。HBV 感染の危険性のある患者は抗 TNF 製剤治療を開始する前に HBV 感染していないか調べること。処方者は HBV キャリアの患者への抗 TNF 製剤処方には慎重にするべきである。

抗 TNF 製剤と併用して，HBV の再活性化を防ぐため抗ウイルス治療を行っている HBV キャリア患者における治療の安全性と効果についての十分なデータはない。HBV キャリア患者で抗 TNF 製剤を使用する必要がある場合は，治療中と治療後の数ヵ月は活動性 HBV 感染の臨床的及び検査上での徴候がないか注意深く観察するべきである。HBV の再活性化が起こった患者は，HUMIRA の投与を中止し，適切な補助的治療とともに効果的な抗ウイルス治療を開始すること。HBV 再活性化を抑えた後の抗 TNF 製剤治療再開の安全性については，分かっていない。従って，このような場合，処方者は HUMIRA 治療の再開について注意を払い，患者を注意深く観察すること。

5.5 神経症状

HUMIRA を含む抗 TNF 製剤の投与に伴い，多発性硬化症及び視神経炎を含む中枢神経系脱髄疾患及びギラン・バレー症候群を含む末梢性脱髄疾患の臨床症状や X 線診断で新たな発病又は病状悪化がまれに報告されている。中枢神経系又は末梢神経系の脱髄性疾患が以前から存在している又はこれらを最近発症した患者への HUMIRA の使用は慎重に検討すること。これらの疾患のいずれかが現れた場合は HUMIRA の投与の中止を検討すること。中間部ぶどう膜炎と中枢神経系脱髄性疾患との間には関連性があることが知られている。

5.6 血液系症状

抗 TNF 製剤の投与に伴い，まれに再生不良性貧血を含む汎血球減少症が報告されている。HUMIRA では医学的に重大な血球減少症（例えば，血小板減少症，白血球減少症）を含む血液系の有害事象がまれに報告されている。これらの報告と HUMIRA との因果関係は不明である。HUMIRA 投与中に造血機能障害や感染症が示唆される徴候や症状（例えば，長く続く発熱，皮下出血，出血，蒼白）が発現した場合，速やかに診察を受けるよう全ての患者に勧める必要がある。重篤な血液学的異常が確認された患者では，HUMIRA 治療の中止を考慮すること。

5.7 Anakinra との併用

anakinra（インターロイキン-1 受容体拮抗剤）と別の抗 TNF 製剤の併用は，重篤な感染症及び好中球減少の割合が高いことに関連しており，RA 患者を対象とした抗 TNF 製剤単独と比べて相加的な効果は認められていなかった。この併用療法で見られた有害事象の性質上，anakinra とその他の抗 TNF 製剤の組み合わせでも類似の毒性が見られる可能性がある。したがって，HUMIRA と anakinra の併用は推奨されない［薬物相互作用（7.2）参照］。

5.8 心不全

抗 TNF 製剤でうっ血性心不全（CHF）の悪化や新たに CHF を発症した例が報告されている。CHF の悪化した症例は HUMIRA においても認められている。HUMIRA は CHF 患者を対象とした試験は正式に実施されていないが，別の抗 TNF 製剤の臨床試験においては，重篤な CHF 関連

有害事象の発症率増加が報告されている。心不全患者に HUMIRA を投与する場合，医師は注意を払い，慎重に観察すること。

5.9 自己免疫

HUMIRA 治療によって自己抗体が発現する可能性があり，まれに，ループス様症候群が発症することがある。HUMIRA 投与後にループス様症候群を示唆する症状が出た場合，治療を中止すること［副作用（6.1）参照］。

5.10 予防接種

プラセボを対照とした関節リウマチ患者の臨床試験で，HUMIRA と同時に肺炎球菌多糖類ワクチンとインフルエンザワクチンが投与された場合，抗肺炎球菌抗体反応において HUMIRA 投与群とプラセボ投与群に違いはみられなかった。HUMIRA 投与群とプラセボ投与群では，同様の患者比率で感染防御能を示す濃度の抗インフルエンザ抗体が発現したが，HUMIRA を投与している患者ではインフルエンザ抗原の凝集力価が少し低かった。この点についての臨床的な重要性は分かっていない。HUMIRA 投与の患者は生ワクチン以外の予防接種を受けることができる。HUMIRA を投与している患者の生ワクチンによる二次感染のデータはない。

可能であれば，小児患者においては，HUMIRA による治療開始前に現行の予防接種ガイドラインに従った全予防接種を受けることを推奨する。HUMIRA 投与の患者は，生ワクチン以外であればワクチン投与も可能である。

子宮内で HUMIRA に曝露された乳児に生ワクチン又は弱毒化生ワクチンを投与した場合の安全性は不明である。曝露後の乳児へのワクチン投与（生ワクチン又は弱毒化生ワクチン）を行う前にリスクとベネフィットを検討すべきである［特定集団への使用（8.1, 8.4）を参照］。

5.11 アバタセプトとの併用

比較試験において，抗 TNF 製剤とアバタセプトの併用投与は，抗 TNF 製剤単独投与よりも重篤な感染症の割合が高いことが認められた。併用投与では，抗 TNF 製剤単独投与と比較して関節リウマチの治療で臨床的利点の改善が見られなかった。従って，HUMIRA を含む抗 TNF 製剤とアバタセプトの併用は推奨されない［薬物相互作用（7.2）参照］。

6. 副作用

最も重篤な副作用は以下のものである

- 重篤な感染症［警告及び使用上の注意（5.1）参照］
- 悪性腫瘍［警告及び使用上の注意（5.2）参照］

6.1 臨床試験

臨床試験は多様かつ管理された条件下で実施されるため，ある薬物の臨床試験で観察された有害事象発現率は別の薬物の臨床試験での発現率と直接比較することはできない。また，臨床現場での多様な患者母集団における発現率は予測できない。

HUMIRA 投与に伴う最も一般的な有害事象は注射部位反応であった。プラセボ対照試験において，HUMIRA 投与された患者の 20%が注射部位反応（紅斑及び/又はそう痒，出血，疼痛，腫脹）を発症したのに対して，プラセボ投与された患者では 14%であった。大部分の注射部位反応は軽度であり，ほとんどの場合，薬物投与の中止は必要とならなかった。

RA-I，RA-II，RA-III 及び RA-IV 試験の二重盲検プラセボ対照試験期間中に有害事象のため治療を中止した患者割合は HUMIRA を投与された患者で 7%，プラセボを投与された患者で 4%であった。HUMIRA 投与の中止原因となった最も一般的な有害事象は発赤反応（0.7%），発疹（0.3%）及び肺炎（0.3%）であった。

感染症

関節リウマチ，関節症性乾癬，強直性脊椎炎，クローン病，潰瘍性大腸炎，尋常性乾癬，化膿性汗腺炎及びぶどう膜炎の患者を対象とした 39 の比較対照試験では，HUMIRA 投与患者 7973 例のうち 4.3 件/100 人年に重篤な副作用が確認されたのに対して，対照患者 4848 例では 2.9 件/100 人年であった。観察された重篤な感染症には，肺炎，化膿性関節炎，プロテーゼ及び術後感染症，丹毒，蜂巣炎，憩室炎，腎盂腎炎が含まれていた［警告及び注意（5.1）参照］。

結核と日和見感染症

関節リウマチ，関節症性乾癬，強直性脊椎炎，クローン病，潰瘍性大腸炎，尋常性乾癬，化膿性汗腺炎及びぶどう膜炎の患者を対象とした HUMIRA 投与患者 24605 例を含む 52 の臨床試験の対照試験及び非対照試験にて，活動性結核の報告頻度は 0.20 件/100 人年及び PPD 陽転率は 0.09 件/100 人年であった。米国及びカナダの HUMIRA 投与患者 10113 例のサブグループにおいて，活動性結核の報告頻度は 0.05 件/100 人年，PPD 陽転率は 0.07 件/100 人年であった。これらの試験においては，粟粒性，リンパ性，腹膜性，肺結核も報告されている。結核の大部分の症例は，治療開始後最初の 8 ヵ月以内に発症しており，潜在的疾病の再発を反映したものと考えられる。これらの海外臨床試験において，重篤な日和見感染症の包括的な発現頻度は，0.05 件/100 人年と報告されている。重篤な日和見感染症及び結核のうち数例は致死的であった［警告及び注意（5.1）参照］。

自己抗体

関節リウマチ患者における比較臨床試験において，ベースライン時点で ANA 陰性であった HUMIRA 投与群の 12%及びプラセボ投与群の 7%が，24 週目の時点で抗体価陽性となった。HUMIRA 投与群 3046 例中 2 例がループス様症候群の新たな発症を示唆する臨床的徴候を示した。これら患者は投与中止後に改善した。ループス腎炎又は中枢神経系症状を発症した患者はいなかった。自己免疫疾患発症への HUMIRA の長期投与の影響は不明である。

肝酵素の上昇

抗 TNF 製剤の投与患者において，急性肝不全を含む重大な肝反応が報告されている。4-104 週を対照期間とする関節リウマチ，関節症性乾癬及び強直性脊椎炎の患者を対象とした，Ph III の対照試験（40 mg 隔週皮下投与）において，3x ULN 以上の ALT 上昇は，HUMIRA 投与患者で 3.5%及び対照患者で 1.5%だった。これらの試験の対照患者の多くは，肝酵素の上昇を起こす薬剤も投与していたので（例 NSAIDS，MTX），HUMIRA と肝酵素の上昇の相関関係は不明である。

4 歳から 17 歳の多関節型若年性特発性関節炎患者を対象とした Ph III の対照試験において，3x ULN 以上の ALT 上昇は，HUMIRA 投与患者で 4.4%及び対照患者で 1.5%だった（ALT は AST よりも一般的）。肝酵素検査値の上昇は，HUMIRA 単独投与患者に比べて MTX 併用患者でより高頻度に認められた。概して，肝酵素の上昇により HUMIRA 投与が中止されることはなかった。2 歳から 4 歳未満の多関節型若年性特発性関節炎患者を対象とした非盲検試験では，3x ULN 以上の ALT 上昇は認められなかった。

4-52 週を対照期間とするクローン病患者を対象とした，Ph III の対照試験（初回投与 160 mg 及び 80 mg 又は Day 1 及び Day 15 に 80 mg 及び 40 mg，それぞれ引き続き 40 mg を隔週投与）において，3x ULN 以上の ALT 上昇は，HUMIRA 投与患者で 0.9%及び対照患者で 0.9%だった。

クローン病の小児患者を対象とした，体重に基づく導入療法後に最長 52 週間体重に基づく 2 種類の維持療法の有効性及び安全性を評価した Ph III 試験において，3x ULN 以上の ALT 上昇は 2.6%（192 例中 5 例）であり，このうち 4 例は，ベースライン時点で免疫抑制剤の併用投与を受けていた。ALT 上昇が認められた患者の中で，ALT 検査の異常により投与を中止した患者はいなかった。

1-52 週を対照期間とする潰瘍性大腸炎患者を対象とした，Ph III の対照試験（Day 1 及び 15 それぞれにおいて初回投与 160 mg 及び 80 mg，続いて 40 mg を隔週投与）において，3x ULN 以上の ALT 上昇は，HUMIRA 投与患者で 1.5%及び対照患者で 1.0%だった。12-24 週を対照期間とする尋常性乾癬患者を対象とした Ph III の対照試験（初回 80 mg その後 40 mg 隔週投与）において，3x ULN 以上の ALT 上昇は，HUMIRA 投与患者で 1.8%及び対照患者で 1.8%だった。化膿性汗腺炎患者を対象に 12～16 週間の対照比較期間で実施した HUMIRA の対照試験（0 週目の初回用量 160mg，2 週目は 80mg，4 週目から毎週 40mg）において，HUMIRA 投与患者 0.3%と対照患者 0.6%で 3×ULN 以上の ALT 値上昇が生じた。HUMIRA 治療患者と対照薬治療患者の曝露

がそれぞれ 165.4 人年及び 119.8 人年であったブドウ膜炎患者における HUMIRA の比較対照試験（第 0 週に 80 mg を初回投与後，第 1 週から 40 mg を隔週投与する）において，ULN の 3 倍以上の ALT 上昇が HUMIRA 治療患者の 2.4%，対照薬治療患者の 2.4%に現れた。

免疫原性

RA-I，RA-II 及び RA-III 試験の患者において，6-12 ヵ月間の複数の時点で抗アダリムマブ抗体（AAA）の検査が行われた。HUMIRA 投与された関節リウマチ成人患者の約 5%（1062 例中 58 例）が治療中の少なくとも一時点でアダリムマブに対する低力価の AAA を発現し，in vitro において中和反応を示した。HUMIRA 単独投与患者に比べて，MTX 併用患者では AAA 発現率が低かった（12%vs.1%）。AAA 発現と有害事象の間に明白な相関関係は認められなかった。単独投与療法の場合，週 1 回投与患者に比べて隔週投与患者の方が AAA 発現頻度は高いと考えられる。単独療法としての推奨用量である 40 mg 隔週投与を受けている患者の ACR 20 反応率は，AAA 陰性患者に比べて AAA 陽性患者の方が低かった。HUMIRA の長期投与における免疫原性は不明である。

4 歳から 17 歳の多関節型若年性特発性関節炎患者において，HUMIRA 投与患者の 16%に AAA が認められた。MTX 併用患者における発現率が 6%であったのに対し，HUMIRA 単独投与患者における発現率は 26%であった。2 歳から 4 歳未満又は 4 歳以上で体重が 15 kg 未満の多関節型若年性特発性関節炎患者では，HUMIRA 投与患者の 7%（15 例中 1 例）に AAA が認められ，この 1 例は MTX の併用投与を受けていた。

HUMIRA を投与されている強直性脊椎炎の患者において，アダリムマブに対する AAA 発現率は関節リウマチ患者と同程度であった。HUMIRA 単独治療の関節症性乾癬の患者において，AAA 発現率は関節リウマチ患者と同程度であった。しかしながら，MTX と併用している患者においては，関節リウマチ患者で AAA 発現率 1%であったところ 7%であった。

クローン病患者においては，AAA 発現率は 3%であった。

小児クローン病患者において，HUMIRA 投与患者における AAA 発現率は 3%であった。しかしながら，検査条件の制限によって，血清アダリムマブ濃度が 2 μg/mL 未満の場合にのみ，AAA が検出される可能性がある。血清アダリムマブ濃度が 2 μg/mL 未満の患者（患者の約 32%）においては，免疫原性率は 10%であった。

中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎患者においては，HUMIRA 投与患者での AAA 発現率は 5%であった。しかしながら，検査条件の制限によって，血清アダリムマブ濃度が 2 μg/mL 未満の場合にのみ，AAA が検出される可能性がある。血清アダリムマブ濃度が 2 μg/mL 未満の患者（患者の約 25%）においては，免疫原性率は 20.7%であった。

Humira 単独投与の尋常性乾癬患者における AAA 発現率は 8%であった。しかしながら，検査条件の制限によって，血清アダリムマブ濃度が 2 mcg/mL 未満の場合にのみ，AAA が検出される可能性がある。血清アダリムマブ濃度が 2 mcg/mL 未満の患者（患者の約 40%）においては，免疫原性率は 20.7%であった。HUMIRA 単独投与後に治療を離脱した尋常性乾癬患者における，再投与後の AAA 発現率は，離脱前と類似していた。

HUMIRA を投与した中程度から重度の化膿性汗腺炎患者では，AAA 発現率は 6.5%であった。しかし，検査条件の限界により，血清アダリムマブ値が 2 μg/mL 未満の場合にのみアダリムマブに対する抗体が検出された可能性がある。最大 24 週間の HUMIRA 投与を中止した患者で後に血清アダリムマブ値が 2 μg/mL 未満に低下した患者（被験者全員のうちおよそ 22%）における免疫原性率は 28%であった。

非感染性ブドウ膜炎患者において，アダリムマブ治療が行われた患者の 4.8%（249 名中 12 名）に抗アダリムマブ抗体が確認された。しかしアッセイ条件の制約のため，血清アダリムマブ値が 2 mcg/mL 未満の場合にのみアダリムマブに対する抗体の検出が可能であった。血清アダリムマブ値が 2 mcg/mL 未満であった患者のうち（検討された患者全体の約 23%），免疫原性獲得率は 21.1%であった。全ての患者に抗アダリムマブ抗体力価を測定できるアッセイを使用し，アダリムマブによる治療を受けた非感染性ブドウ膜炎患者の 39.8%（249 名中 99 名）で力価が測定された。抗体の産生と安全性又は有効性アウトカムとの相関関係は観察されなかった。

これらのデータは，AAA 検査又は力価が陽性であると判断される患者の割合を反映しており，分析法の依存度が高い。抗体発現の分析結果（中和抗体を含む）は，分析法の感度及び特異性，測定原理，検体の処理方法，検体の採取時期，併用薬，基礎疾患など複数の因子によって影響されると考えられる。このような理由から，AAA 発現率と他の医薬品に対する抗体発現率の比較は，誤解を招く可能性がある。

その他の副作用

関節リウマチの臨床試験

以下に示すデータは，2468 例の HUMIRA 投与患者の報告である。その内訳は，6 ヵ月間にわたり投与を受けた患者 2073 例，1 年超にわたり投与を受けた患者 1497 例及び比較試験（RA-I, RA-II, RA-III, RA-IV 試験）の患者 1380 例が含まれる。HUMIRA に対し，主としてプラセボ対照試験及び最長 36 ヵ月間にわたる長期追跡調査試験が行われた。母集団の平均年齢は 54 歳，77%が女性，91%が白色人種で，中等症から重症の活動性関節リウマチに罹患していた。大部分の患者に HUMIRA 40 mg 隔週投与が行われた。

HUMIRA 40 mg 隔週投与患者のうち 5%以上で報告され，プラセボ患者に比べて発現率が高かった有害事象を表 1 に要約する。RA-III 試験において，2 年目の非盲検継続投与試験における有害事象の種類及び発現率は 1 年目の二重盲検期と類似していた。

表 1.　関節リウマチ試験のプラセボ対照期間中に Humira 投与患者の 5%以上で報告された有害事象

	HUMIRA 40 mg 隔週皮下投与	プラセボ
	(N = 705)	(N = 690)
有害事象 (基本語)		
呼吸器		
上気道感染	17%	13%
副鼻腔炎	11%	9%
インフルエンザ症候群	7%	6%
胃腸		
悪心	9%	8%
腹痛	7%	4%
臨床検査*		
臨床検査異常	8%	7%
高コレステロール血症	6%	4%
高脂血症	7%	5%
血尿	5%	4%
アルカリフォスファターゼ上昇	5%	3%
その他		
頭痛	12%	8%
発疹	12%	6%
事故による外傷	10%	8%
注射部位反応**	8%	1%
背部痛	6%	4%
尿路感染	8%	5%
高血圧	5%	3%

* 臨床検査異常は欧州の臨床試験の副作用として報告された。
** 注射部位の紅斑，そう痒，出血，疼痛又は腫脹は含まれない。

関節リウマチの臨床試験の稀な副作用

HUMIRA による治療をされた関節リウマチ患者において，警告及び注意又は有害事象欄に記載していないその他のまれにみられる重篤な副作用（5%未満）は以下のとおり。

全身症状：四肢痛，骨盤痛，外科手術，胸郭痛

心血管系：不整脈，心房細動，胸痛，冠動脈疾患，心停止，高血圧性脳症，心筋梗塞，動悸，心内膜液浸出，心膜炎，失神，頻脈

消化器系：胆嚢炎，胆石症，食道炎，胃腸炎，消化管出血，肝壊死，嘔吐
内分泌系：副甲状腺疾患
血液及びリンパ系：無顆粒球症，赤血球増加症
代謝・栄養障害：脱水，治癒異常，ケトーシス，パラプロテイン血症，末梢性浮腫筋・骨格系：関節炎，骨障害，骨折（自然骨折を除く），骨壊死，関節障害，筋痙攣，筋無力症，化膿性関節炎，滑膜炎，腱障害
新生物（腫瘍）：腺腫
神経系：錯乱，錯感覚，硬膜下血腫，振戦
呼吸器系：喘息，気管支痙攣，呼吸困難，肺機能低下，胸水
特殊感覚：白内障
血栓症：下肢血栓症
泌尿・生殖器系：膀胱炎，腎結石，月経障害

若年性特発性関節炎の臨床試験

一般的に，若年性特発性関節炎（JIA-I 及び JIA-II 試験）の小児における有害事象は，成人患者の有害事象の頻度と種類の点で類似している［警告及び注意（5）と副作用（6）の項参照］。重要な所見及び成人患者との相違点について下記に記す。

JIA-I 試験において，HUMIRA は，171 例の 4 歳から 17 歳の多関節型若年性特発性関節炎の小児患者について臨床試験を行った。重篤な有害事象として，好中球減少症，連鎖球菌咽頭炎，アミノ基転移酵素の増加，帯状疱疹，筋炎，不正子宮出血，虫垂炎が報告されている。HUMIRA 投与開始後約 2 年以内に 4%の患者において重大な感染症が認められ，単純ヘルペス，肺炎，尿路感染，咽頭炎，帯状疱疹を含む。

JIA-I 試験において，MTX 併用若しくは併用しないに係らず HUMIRA 投与中の小児患者の 45%は，治療開始後最初の 16 週間で感染症にかかった。HUMIRA 投与患者において報告された感染症の種類は，抗 TNF 製剤を投与していない多関節型若年性特発性関節炎患者において一般的に見られる感染症と概ね類似していた。治療開始にあたり，HUMIRA 投与中の小児患者に最もよく見られた有害事象は，注射部位疼痛と注射部位反応（それぞれ 19%と 16%）であった。HUMIRA 投与の小児患者において，環状肉芽腫が有害事象としてまれに確認されたが，HUMIRA 投与の中止には至らなかった。

JIA-I 試験において，治療開始後最初の 48 週間で，軽度の過敏性反応が小児患者の約 6%に認められた。主に局部的なアレルギー性過敏性反応とアレルギー性発疹であった。

JIA-I 試験において，若年性特発性関節炎の試験において，HUMIRA 投与患者の 10%において，抗二重鎖 DNA 抗体の陰性ベースラインから HUMIRA 投与開始 48 週間後に陽性となった。臨床試験中に自己免疫の臨床的徴候の発現が認められた患者はいなかった。

JIA-I 試験において，HUMIRA 投与の約 15%の小児患者において，軽度から中等度のクレアチンホスホキナーゼ（CPK）の上昇が認められた。数人の患者において，正常上限値の 5 倍以上の

上昇が認められた。CPK 値は全ての患者において低下するか，正常に戻った。ほとんどの患者が中断することなく HUMIRA 投与を継続した。

JIA-II 試験において，2 歳から 4 歳未満又は 4 歳以上で体重が 15 kg 未満の多関節型若年性特発性関節炎患者 32 例を対象に臨床試験を行った。この患者集団における安全性のプロファイルは，4 歳から 17 歳の多関節型若年性特発性関節炎患者でみられた安全性プロファイルと類似していた。

JIA-II 試験において，HUMIRA 投与中の小児患者の 78%に感染症が発現した。発現した感染症には，鼻咽頭炎，気管支炎，上気道感染，中耳炎が含まれ，ほとんどが軽度から中等度であった。HUMIRA 投与中の小児患者の 9%に重篤な感染症が認められ，齲歯，ロタウイルス胃腸炎，水痘が含まれた。

JIA-II 試験において，非重篤なアレルギー反応が小児患者の 6%に認められ，間欠性蕁麻疹及び発疹が含まれたが，すべて軽度であった。

関節症性乾癬と強直性脊椎炎の臨床試験

プラセボ対照試験 2 試験及び非盲検試験 1 試験にて 395 例の関節症性乾癬患者と，プラセボ対照 2 試験にて 393 例の強直性脊椎炎患者に HUMIRA が投与された。HUMIRA 40 mg 隔週投与の関節症性乾癬患者と強直性脊椎炎患者における安全性のプロファイルは，関節リウマチの患者でみられた HUMIRA RA-I から RA-IV 試験の安全性プロファイルと類似していた。

クローン病の臨床試験

プラセボ対照試験 4 試験と非盲検継続投与試験 2 試験のクローン病患者 1478 例について，HUMIRA の試験を実施した。HUMIRA を投与されたクローン病患者の安全プロファイルは関節リウマチ患者のものと類似していた。

小児クローン病の臨床試験

二重盲検試験 1 試験（PCD-I 試験）及び非盲検継続投与試験 1 試験において，小児クローン病患者 192 例を対象に臨床試験を実施した。HUMIRA 投与中の小児クローン病患者における安全性プロファイルは，クローン病成人患者の安全性プロファイルと類似していた。

PCD-I 試験の 4 週間の非盲検試験導入期において，HUMIRA 投与中の小児患者集団に最もよく見られた有害事象は，注射部位疼痛と注射部位反応（それぞれ 6%と 5%）であった。

PCD-I 試験において，HUMIRA 投与中の小児患者の計 67%に感染症が発現した。これらの感染症には，上気道感染症及び鼻咽頭炎が含まれた。

PCD-I 試験において，HUMIRA 投与中の小児患者の計 5%に重篤な感染症が発現した。これらの感染症には，ウイルス感染，医療機器関連敗血症（カテーテル），胃腸炎，H1N1 インフルエンザ，播種性ヒストプラスマ症が含まれた。

PCD-I 試験において，小児患者の 5%にアレルギー反応が認められたが，すべて軽度で，主に局部的な反応であった。

潰瘍性大腸炎の臨床試験

プラセボ対照試験 2 試験及び非盲検継続投与試験 1 試験において，潰瘍性大腸炎患者 1010 例を対象として，HUMIRA の試験を実施した。HUMIRA を投与された潰瘍性大腸炎患者の安全プロファイルは関節リウマチ患者のものと類似していた。

尋常性乾癬の臨床試験

プラセボ対照試験及び非盲検継続試験にて 1696 例の尋常性乾癬患者に HUMIRA が投与された。HUMIRA 投与の尋常性乾癬患者と関節リウマチ患者における安全性のプロファイルは，以下の点を除いて類似していた。尋常性乾癬患者における臨床試験のプラセボ対照試験において，HUMIRA 投与の患者は対照群に比べ関節痛の発現頻度が高かった（3%vs.1%）。

化膿性汗腺炎を対象とした臨床試験

化膿性汗腺炎患者 727 名を対象としたプラセボ対照試験 3 試験及び非盲検延長試験 1 試験において，HUMIRA の試験を実施した。HUMIRA を毎週投与した化膿性汗腺炎患者の安全性プロファイルは，HUMIRA の既知の安全性プロファイルと一致していた。化膿性汗腺炎の悪化（膿瘍及び炎症性結節数の総和がベースラインから 25%以上上昇しかつ病変が最低 2 個増えた場合と定義）は，臨床試験 2 試験で主要評価時点後に HUMIRA 治療から脱落した患者 100 名のうち 22 名（22%）で認められた。

ブドウ膜炎臨床試験

HUMIRA は，464 名のブドウ膜炎（UV）患者を対象としたプラセボ対照オープンラベル延長試験において検討されている。HUMIRA 治療を行ったブドウ膜炎患者の安全性プロファイルは RA 患者で認められた安全性プロファイルと類似のものであった。

6.2 市販後調査

HUMIRA 承認後に有害事象についての報告がされている。これらの有害事象は，患者数が不明確な母集団からの自発的な報告であるため，必ずしも信頼性のある発現頻度の推定が可能ではなく，HUMIRA 投与との因果関係は確立されていない。

胃腸疾患：憩室炎，憩室炎に伴う穿孔を含む大腸穿孔及び虫垂炎に伴う穿孔性虫垂炎，膵炎
一般・全身障害及び投与部位の状態：発熱
肝胆道系障害：肝不全
免疫系障害：サルコイドーシス
良性，悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）：メルケル細胞癌（皮膚の神経内分泌癌）
神経系障害：脱髄疾患（視神経炎，ギラン・バレー症候群など），脳血管発作

呼吸器疾患：肺線維症を含む間質性肺疾患，肺塞栓症
皮膚反応：スティーブンス・ジョンソン症候群，皮膚血管炎，多形性紅斑，乾癬（膿疱及び掌蹠を含む全てのサブタイプ）又は乾癬の悪化，脱毛症
血管障害：全身性血管炎，深部静脈血栓症

7. 薬物相互作用

7.1 メトトレキサート

MTX を併用している関節リウマチ患者を対象とした HUMIRA 試験が実施されている。MTX が見かけのアダリムマブのクリアランスを減少させているが，これらのデータは HUMIRA 及び MTX のいずれにおいても用量調節の必要性を示唆していない［臨床薬理（12.3）参照］。

7.2 生物学的製剤

関節リウマチ患者を対象とした臨床試験において，重篤な感染症のリスクの増加は，anakinra 又はアバタセプトと抗 TNF 製剤の併用で見られ，追加的な効果は見られなかった。従って，関節リウマチ患者においてアバタセプト又は anakinra と HUMIRA との併用は推奨できない［警告及び注意（5.7 及び 5.11）参照］。rituximab を投与した関節リウマチ患者で次に抗 TNF 製剤を投与した患者においても，重篤な感染症の発生頻度が高かった。関節リウマチ，関節症性乾癬，強直性脊椎炎，クローン病，潰瘍性大腸炎，尋常性乾癬，化膿性汗腺炎及びぶどう膜炎を対象とした，HUMIRA と他の生物学的製剤との併用投与の推奨に関する情報は不十分である。
感染症のリスク増加やその他薬物相互作用が生じる可能性があるため，HUMIRA と他の生物学的 DMARDs（anakinra，アバタセプトなど）又は他の抗 TNF 製剤の併用投与は推奨されない。

7.3 生ワクチン

生ワクチンは Humira と併用してはいけない［警告及び注意（5.10）参照］。

7.4 シトクロム P450 基質

CYP450 酵素の産生は，TNFαや IL-6 のようなサイトカイン濃度が増加することにより抑制されることがある。アダリムマブのようなサイトカイン活性拮抗分子は，CYP450 酵素の産生に作用する可能性がある。治療係数が低い CYP450 基質で治療中の患者において HUMIRA を開始又は中止する際は，効果（例えば，ワルファリン）や薬物濃度（例えば，シクロスポリンやテオフィリン）のモニタリングを行うことが望ましく，必要に応じて患者ごとに製剤用量を調整する。

8. 特定患者への使用

8.1 妊婦

リスクの概要

Humira Pregnancy Registry から入手できる臨床データは限定的なものである。追跡不能例を除外すると，この Registry から得られるデータは，関節リウマチ（RA）に罹患している妊婦にアダリムマブを妊娠第 1 期に使用した場合の重大な出生時欠損の発生率 h は 5.6%であり，更に疾患を対応させた群（disease-macthed group）と疾患に罹患していない比較対照群（non-diease-matched group）の重大な出生時欠損の発生率は 7.8%及び 5.5%であったと報告している[データ参照]。アダリムマブは妊娠第 3 期の間に胎盤を通過して伝播し，子宮内曝露された乳児の免疫応答に影響を及ぼす可能性がある［臨床的検討事項参照］。カニクイザルにおいて行われた胚胎児周産期発生試験において，妊娠中の器官形成期及びそれ以降に，ヒトにおける最大推奨用量（MRHD）である 40 mg 皮下投与の最大約 373 倍の曝露投与量で，メトトレキサートと併用せずにアダリムマブを静脈内投与した場合に胎児への影響又は奇形は観察されなかった。［データ参照］。

アダリムマブ適応集団における重大な出生時欠損及び流産が発生する推定背景リスクは不明である。米国の一般集団においては，臨床的に妊娠が判明している症例における重大な出生時欠損及び流産が発生する推定背景リスクは 2～4%であり，流産は 15～20%である。

臨床的検討

胎児/新生児の副作用

モノクローナル抗体は妊娠の進行に従い胎盤を通過して伝播される量が増え，妊娠第 3 期の間に最大量の伝播が起こる［データ参照］。子宮内で HUMIRA に曝露された乳児への生ワクチン又は弱毒化生ワクチン投与を行う前にリスクとベネフィットを検討すべきである［特定集団への使用（8.4）を参照］。

データ

ヒトのデータ

米国及びカナダで 2004 年から 2013 年に実施された前向きコホート妊娠曝露 Registry において，少なくとも妊娠第 1 期の間にアダリムマブで治療された関節リウマチの女性患者 74 名，アダリムマブ治療が行われなかった関節リウマチの女性患者 80 名，関節リウマチに罹患していない 218 名の女性が登録された。追跡不能例を除外すると，アダリムマブ曝露妊婦群（N=72），疾患を対応させた群（N=77），疾患に罹患していない比較対照群（N=201）における重大な欠損の発生率はそれぞれ 5.6%，7.8%及び 5.5%であった。しかしこの試験は，症例数が少ないこと，デザインが非無作為化であるなどの研究手法の制約のために，リスクが存在しないことを明確

に証明できない。なお，この試験のクローン病パートから得られたデータはフォローアップ期間に入っており，解析が継続して行われている。

HUMIRA の投与を受けた炎症性腸疾患の妊婦 10 例を対象に実施した独立した臨床試験において，臍帯血（n = 10）及び新生児血（n = 8）並びに母体血中のアダリムマブ濃度を出産日に測定した。HUMIRA の最終投与は，出産の 1 日前から 56 日前の間に行われた。アダリムマブ濃度は，臍帯血で 0.16～19.7 μg/mL，新生児血で 4.28～17.7 μg/mL，母体血で 0～16.1 μg/mL であった。1 例を除いた全例において，臍帯血のアダリムマブ濃度が母体血の濃度より高く，アダリムマブが能動的に胎盤を通過することが示唆される。また，新生児 1 例のアダリムマブ濃度が，6 週目で 1.94 g/mL，7 週目で 1.31 μg/mL，8 週目で 0.93 μg/mL，11 週目で 0.53 μg/mL であったことから，子宮内で曝露した新生児の血清中に，少なくとも生後 3 ヵ月間アダリムマブが検出されることが示唆されている。

動物のデータ

胚胎児周産期発生試験において，妊娠中のカニクイザルに対し，メトトレキサートを併用せずに MRHD で達成される最大 373 倍の曝露量になるように妊娠第 20 日目から第 97 日目にアダリムマブを投与した（最大 100 mg/kg/週で母体に静脈内投与を行った場合の AUC に基づく）。

8.2 授乳婦

リスクの概要

公表文献に含まれる症例報告からの限定的なデータではあるが，母体の血清レベル 0.1%から 1%の乳児投与量でアダリムマブがヒトの乳汁中に存在すると説明している。母乳で育てられた乳児に対するアダリムマブの有害な影響は報告されておらず，母乳の産生に対する影響も報告されていない。母乳育児による発育及び健康に関してもたらす利益を，母体が臨床的に HUMIRA を必要としているかどうか，そして母乳で育てられる子供が HUMIRA 又は母体の基礎疾患から受ける可能性がある有害な影響とともに検討すべきである。

8.4 小児への投与

多関節型若年性特発性関節炎（JIA）及び小児クローン病以外の小児患者に対する HUMIRA の安全性及び有効性は確立されていない。HUMIRA は TNF α を抑制するため，妊娠中に HUMIRA を投与すると，子宮内で曝露した新生児及び乳児の免疫反応に影響が及ぶ可能性がある。子宮内で HUMIRA に曝露した乳児 8 例のデータにより，アダリムマブが胎盤を通過することが示唆されている［特定の患者集団への使用（8.1）参照］。乳児におけるアダリムマブ濃度上昇の臨床的な重要性は分かっていない。また，曝露した乳児に対する生ワクチン又は弱毒化

生ワクチン投与の安全性は分かっていない。曝露した乳児にワクチン（生ワクチン又は弱毒化生ワクチン）を投与する前に，リスク及びベネフィットを検討すること。

市販後において，HUMIRA が含まれる抗 TNF 製剤で治療を行った小児，若年者及び若年成人の患者における，肝脾 T 細胞リンパ腫及びその他の悪性腫瘍を含むリンパ腫が報告され，致死的な例も報告されている［枠囲み警告並びに警告及び注意（5.2）を参照］。

若年性特発性関節炎

JIA-I 試験において，HUMIRA は 4 歳から 17 歳の活動性多関節型若年性特発性関節炎患者の徴候及び症状を緩和した［臨床試験（14.2）参照］。JIA-II 試験において，2 歳から 4 歳未満の患者の安全性のプロファイルは，4 歳から 17 歳の多関節型若年性特発性関節炎患者の安全性プロファイルと類似していた［副作用（6.1）参照］。2 歳未満又は体重が 10 kg 未満の多関節型若年性特発性関節炎患者を対象とした HUMIRA の臨床試験は実施していない。

多関節型若年性特発性関節炎患者の臨床試験における HUMIRA の安全性は，一部の例外を除いて，成人で認められたものと概ね類似していた［副作用（6.1）参照］

小児クローン病

副腎皮質ステロイド，又はアザチオプリン，6-メルカプトプリン及びメトトレキサート等の免疫抑制剤では十分な効果が得られなかった中等症から重症の活動性クローン病を有する 6 歳以上の小児患者における徴候及び症状の緩和，並びに臨床的寛解の導入及び維持における HUMIRA の安全性及び有効性は確立されている。この年齢集団に対する HUMIRA の使用は，成人患者を対象として適切な対照を置いた HUMIRA の比較試験と，中等症から重症の活動性クローン病の小児患者 192 例（6 歳から 17 歳）を対象とした HUMIRA 2 用量を用いた 52 週間の無作為二重盲検試験から得られた追加データによって裏付けられている［臨床試験（14.6）参照］。6 歳未満の小児クローン病患者における HUMIRA の安全性及び有効性は確立されていない。

8.5 高齢者への投与

RA-I から RA-IV の臨床試験にて，75 歳以上の患者 107 例を含む 65 歳以上の関節リウマチ患者合計 519 例に HUMIRA が投与された。高齢被験者と非高齢被験者の間で総合的な有効性に差は認められなかった。65 歳未満の HUMIRA 投与被験者に比べて，65 歳以上の HUMIRA 投与被験者では重篤な感染症及び悪性腫瘍の発現率が高かった。一般的に，高齢者は感染症や悪性腫瘍の発現率が高くなるので，高齢者に投与する際には注意すること。

10. 過量投与

臨床試験において最高 10 mg/kg の投与を行っても用量を制限する毒性は認められていない。過量投与の場合，有害事象の徴候又は症状又は影響がないかどうか患者を観察し，直ちに適切な対症療法を開始することが推奨される。

11. 組成・性状

HUMIRA（アダリムマブ）はヒト腫瘍壊死因子（TNF）に特異的に結合する組換えヒト IgG1 モノクローナル抗体である。HUMIRA はヒト由来の重鎖及び軽鎖可変領域とヒト IgG1：k 定常領域を持つ抗体としてファージディスプレイ法によって単離された。アダリムマブは組換え DNA 技術を用いて，哺乳類動物細胞発現系で産生され，特定ウイルス不活化及び除去を含む工程によって精製された HUMIRAa は 1330 個のアミノ酸から構成され，分子量は約 148 kDa である。

HUMIRA は保存剤を含まない無菌の皮下投与用アダリムマブ溶液である。本製品は，単回使用プレフィルドペン（HUMIRA Pen），又は単回使用 1 mL ガラス製プレフィルドシリンジである。単回使用 1 mL プレフィルドガラスシリンジが Pen 内に封入されている。HUMIRA 溶液は無色澄明で，pH は約 5.2 である。

40 mg/0.4 mL プレフィルドシリンジ又はプレフィルドペン 1 本で 0.4 mL（40 mg）の注射液を投与することができる。HUMIRA 0.4 mL には，アダリムマブ 40 mg，マンニトール 16.8 mg，ポリソルベート 80 0.4 mg 及び米国薬局方注射用水が含まれている。

40 mg/0.8 mL プレフィルドシリンジ，プレフィルドペン，又は医療機関用の単回使用バイアル 1 本で 0.8 mL（40 mg）の注射液を投与することができる。HUMIRA 0.8 mL には，アダリムマブ 40 mg，クエン酸一水和物 1.04 mg，リン酸水素二ナトリウム二水和物 1.22 mg，マンニトール 9.6 mg，リン酸二水素ナトリウム二水和物 0.69 mg，ポリソルベート 80 0.8 mg，塩化ナトリウム 4.93 mg，クエン酸ナトリウム 0.24 mg 及び米国薬局方注射用水が含まれている。pH を調整するため，必要に応じて水酸化ナトリウムを添加する。

40 mg/0.4 mL プレフィルドシリンジ 1 本で 0.4 mL（40 mg）の注射液を投与することができる。HUMIRA 0.4 mL には，アダリムマブ 40 mg，マンニトール 16.8 mg，ポリソルベート 80 0.4 mg 及び米国薬局方注射用水が含まれている。

20 mg/0.4 mL プレフィルドシリンジ 1 本で 0.4 mL（20 mg）の注射液を投与することができる。HUMIRA 0.4 mL には，アダリムマブ 20 mg，クエン酸一水和物 0.52 mg，リン酸水素二ナトリウム二水和物 0.61 mg，マンニトール 4.8 mg，リン酸二水素ナトリウム二水和物 0.34 mg，ポリソ

ルベート 80 0.4 mg，塩化ナトリウム 2.47 mg，クエン酸ナトリウム 0.12 mg 及び米国薬局方注射用水が含まれている。pH を調整するため，必要に応じて水酸化ナトリウムを添加する。

10 mg/0.2 mL プレフィルドシリンジ 1 本で 0.2 mL（10 mg）の注射液を投与することができる。HUMIRA 0.2 mL には，アダリムマブ 10 mg，クエン酸一水和物 0.26 mg，リン酸水素二ナトリウム二水和物 0.31 mg，マンニトール 2.4 mg，リン酸二水素ナトリウム二水和物 0.17 mg，ポリソルベート 80 0.2 mg，塩化ナトリウム 1.23 mg，クエン酸ナトリウム 0.06 mg 及び米国薬局方注射用水が含まれている。pH を調整するため，必要に応じて水酸化ナトリウムを添加する。

12. 臨床薬理

12.1 作用機序

アダリムマブは TNFα に特異的に結合し，細胞表面の TNFα 受容体（p55 及び p75）との相互作用を阻害する。また，アダリムマブは in vitro において，膜結合型 TNFα を発現している細胞に対しては補体依存性細胞傷害作用を示す。アダリムマブはリンホトキシン（TNFβ）に結合，若しくはこれを不活化することはない。TNF は正常な炎症反応及び免疫反応に関与するサイトカインである。関節リウマチ，若年性特発性関節炎，関節症性乾癬，強直性脊椎炎患者の滑液中では TNF 濃度が上昇し，関節リウマチの特徴である病的な炎症及び関節破壊の両方で重要な役割を果たしていることが明らかになっている。TNF の上昇は尋常性乾癬患者にも見られた。尋常性乾癬では，表皮の硬結，炎症細胞の浸入が HUMIRA 投与にて軽減された。これら薬力学的活性と HUMIRA が臨床効果を示すメカニズムとの関係は不明である。

また，アダリムマブは，白血球遊走に関与する接着分子濃度の変化（ELAM-1，VCAM-1，ICAM-1 の発現に対する IC50 値は 1～2×10-10 mol/L）など，TNF によって誘導あるいは調整されている生物学的反応の調節をする。

12.2 薬力学

関節リウマチ患者に HUMIRA を投与後，炎症の急性期反応物質（C 反応性たん白質（CRP）及び赤血球沈降速度（ESR））及び血清サイトカイン（IL-6）の濃度が投与前値に比べて低下した。CRP の減少はクローン病，潰瘍性大腸炎及び化膿性汗腺炎患者にも見られた。軟骨破壊の原因となる組織再構築を誘発するマトリックスメタロプロテアーゼ（MMP-1 及び MMP-3）の血清中濃度も HUMIRA 投与後に低下した。

12.3 薬物動態

健康成人被験者に HUMIRA 40 mg を単回皮下投与したときの最高血清中濃度（C_{max}）及び最高血清中濃度到達時間（T_{max}）は，それぞれ 4.7±1.6 μg/mL 及び 131±56 時間であった。HUMIRA

40 mg を単回皮下投与した 3 試験から推定したアダリムマブの絶対的生物学的利用率の平均値は 64%であった。アダリムマブを単回静脈内投与したときの薬物動態は 0.5–10.0 mg/kg の用量範囲で線形性を示した。

アダリムマブ 0.25-10 mg/kg を関節リウマチ患者に単回静脈内投与した複数の試験でアダリムマブの薬物動態に関する検討が行われた。分布容積（Vss）は 4.7-6.0 L の範囲であり，アダリムマブの全身クリアランスは約 12 mL/hr であった。最終相の消失半減期は，10-20 日の範囲であり，平均は約 2 週間であった。関節リウマチ患者 5 例から採取した滑液中のアダリムマブ濃度は血清中濃度の 31-96%の範囲であった。

隔週で 40 mg のアダリムマブを投与している関節リウマチ患者において，MTX 非併用下及び併用下での定常状態におけるアダリムマブの平均トラフ濃度はそれぞれ約 5 μg/mL 及び 8–9 μg/mL であった。MTX は関節リウマチの患者への単回投与と反復投与でそれぞれ 29%と 44%のアダリムマブの見かけのクリアランスを減少させた。アダリムマブ 20，40，80 mg を隔週及び週 1 回皮下投与したときの定常状態における平均血清中トラフ濃度は，用量にほぼ比例して上昇した。2 年以上の長期試験において，クリアランスに経時的な変化は認められなかった。

定常状態におけるアダリムマブの平均トラフ濃度は，HUMIRA 40 mg 隔週投与の関節症性乾癬患者では（MTX 非併用下で 6–10 μg/mL と MTX 併用下で 8.5–12 μg/mL），同量を投与している関節リウマチ患者の濃度に比べてわずかに高かった。

強直性脊椎炎患者のアダリムマブの薬物動態は関節リウマチ患者と同様であった。

クローン病患者では，Week 0 で 160 mg，Week 2 で 80 mg の HUMIRA を投与すると，アダリムマブの平均血清トラフ濃度が Week 2 と Week 4 で約 12 μg/mL であった。クローン病患者では，HUMIRA 40 mg を隔週で投与継続後，Week 24 と Week 56 で約 7 μg/mL の定常状態の平均トラフ濃度であった。

潰瘍性大腸炎患者では，Week 0 で 160 mg，Week 2 で 80 mg の HUMIRA を投与すると，アダリムマブの平均血清トラフ濃度が Week 2 と Week 4 で約 12 μg/mL であった。潰瘍性大腸炎病患者では，HUMIRA 40 mg を隔週で投与後，Week 52 で約 8 μg/mL の定常状態の平均トラフ濃度であった。また，HUMIRA 40 mg を週 1 回投与に増量した潰瘍性大腸炎患者では，Week 52 で約 15 μg/mL の定常状態の平均トラフ濃度であった。

尋常性乾癬の患者において，アダリムマブ 40 mg の単独隔週投与時の定常状態の平均トラフ濃度は約 5–6 μg/mL であった。

化膿性汗腺炎患者に対し，HUMIRA を Week 0 に 160mg，Week 2 に 80mg 投与したところ，アダリムマブの血清トラフ濃度は，Week 2 と Week 4 にはおよそ 7～8μg/mL に達した。Week 12 から Week 36 にわたる定常状態のトラフ値の平均は,, HUMIRA 40mg を毎週投与した場合．およそ 7～11μg/mL であった。

ブドウ膜炎患者において，HUMIRA 40 mg の隔週投与治療中の定常状態濃度の平均値は約 8～10 μg/mL であった。

関節リウマチの母集団薬物動態解析から，AAA が存在するとアダリムマブの見かけのクリアランスが高くなり，40-75 歳を越える患者では年齢が上がるとともにクリアランスが低下する傾向が見られた。

推奨用量より低い用量を投与している関節リウマチ患者及びリウマトイド因子又は CRP 濃度が高い関節リウマチ患者では，見かけのクリアランスがわずかに上昇することも予測されたが，このような上昇が臨床的に重要である可能性は低いと考えられた。

患者の体重補正後の薬物動態について性による差異は認められなかった。健康成人及び成人関節リウマチ患者は類似した薬物動態を示した。

肝機能障害又は腎機能障害患者の薬物動態データは得られていない。

4 歳から 17 歳の多関節型若年性特発性関節炎患者を対象とした JIA-I 試験において，HUMIRA 20 mg の隔週皮下投与を受けた体重 30 kg 未満の患者の，単独投与又は MTX 併用投与での定常状態におけるアダリムマブの平均血清中トラフ濃度は，それぞれ 6.8 μg/mL 及び 10.9 μg/mL であった。HUMIRA 40 mg の隔週皮下投与を受けた体重 30 kg 以上の患者の，単独投与又は MTX 併用投与での定常状態におけるアダリムマブの平均血清中トラフ濃度は，それぞれ 6.6 μg/mL 及び 8.1 μg/mL であった。2 歳から 4 歳未満又は 4 歳以上で体重が 15 kg 未満の多関節型若年性特発性関節炎患者を対象とした JIA-II 試験において，HUMIRA の隔週皮下投与を受けた患者の，単独投与又は MTX 併用投与での定常状態におけるアダリムマブの平均血清中トラフ濃度は，それぞれ 6.0 μg/mL 及び 7.9 μg/mL であった。

体重 40 kg 以上の小児クローン病患者において，0 週目に 160 mg，2 週目に 80 mg の皮下投与後の，4 週目の血清アダリムマブ濃度の平均±標準偏差（SD）は 15.7±6.5 μg/mL であり，40 mg の隔週皮下投与後の，52 週目の定常状態におけるアダリムマブの血清中トラフ濃度の平均±SD は 10.5±6.0 μg/mL であった。体重 40 kg 未満の小児クローン病患者において，0 週目に 80 mg，2 週目に 40 mg の皮下投与後の，4 週目の血清アダリムマブ濃度の平均±SD は 10.6±6.1 μg/mL であり，20 mg の隔週皮下投与後の，52 週目の定常状態におけるアダリムマブの血清中トラフ濃度の平均±SD は 6.9±3.6 μg/mL であった。

13. 非臨床毒性

13.1 がん原性，変異原性，生殖障害

HUMIRA の発がん性及び受胎能に対する影響について調査するための長期動物試験は実施されていない。In vivo マウス小核試験及びサルモネラ菌-大腸菌（Ames）試験において，HUMIRA に染色体異常誘発能及び変異原性の影響は認められなかった。

14. 臨床試験

14.1 関節リウマチ

米国リウマチ学会（ACR）基準に従って活動性関節リウマチと診断された 18 歳以上の患者を対象とした無作為二重盲検試験 5 試験で HUMIRA の有効性及び安全性に関する調査を行った。患者は少なくとも 6 ヵ所の腫脹関節数及び少なくとも 9 ヵ所の圧痛関節数を有していた。MTX（12.5-25 mg）との併用（RA-I，RA-III 及び RA-V 試験），単独投与（RA-II 及び RA-V 試験）又は他の疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARDs）との併用（RA-IV 試験）で HUMIRA を皮下投与した。

RA-I 試験では，1 種類以上，4 種類以下の先行する DMARDs 治療が無効で，MTX に対して十分な効果を示さなかった患者 271 例に，HUMIRA 20，40，80 mg 又はプラセボを 24 週間にわたり隔週投与した。

RA-II 試験では，少なくとも 1 種類の DMARDs で治療ができなかった患者 544 例を調査した。プラセボあるいは HUMIRA 20 mg 又は 40 mg を 26 週間にわたり隔週又は週 1 回，単独で投与した。

RA-III 試験では，MTX に対して十分な効果を示さなかった患者 619 例を調査した。患者は 52 週まで，プラセボ群，HUMIRA 40 mg とプラセボを交互の隔週投与群，若しくは HUMIRA 20 mg の週 1 回投与群に分けられた。RA-III 試験では，52 週時点で X 線検査によって検出される疾患の進展抑制を追加の主要評価項目とした。最初の 52 週間が完了した後，さらに 5 年間まで，HUMIRA 40 mg を隔週投与する非盲検の継続投与試験に 457 例の患者が登録された。

RA-IV 試験では，DMARDs による治療歴のない患者又は継続することが認められている既存のリウマチ治療薬を一定量で最低 28 日間投与された患者 636 例で安全性について調査した。患者は，HUMIRA 40 mg 群又はプラセボ群のいずれかに無作為に分けられ，試験は隔週投与で 24 週続いた。

RA-V 試験では，18 歳以上でかつ過去に MTX 投与経験のない 3 年未満の中等症から重症の活動性関節リウマチ患者 799 例を調査した。患者は，MTX 投与群（8 週までに 20 mg/週にする），HUMIRA 40 mg 隔週投与群，若しくは HUMIRA /MTX 併用投与群に無作為に分けられ 104 週間観察された。患者の徴候や症状を調査し，関節の構造的損傷の進展について X 線検査を行った。試験にエントリーされた患者の平均罹患期間は 5 ヵ月だった。MTX 投与量の中央値は 20 mg に到達した。

臨床的反応

RA-II 及び RA-III 試験において，HUMIRA 治療を受けた患者のうち，ACR 20/50/70 に達した患者の割合を表 2 に示す。

表 2.　　RA-II 及び RA-III 試験における ACR 反応率（患者割合）

評価項目	RA-II 試験 単独療法 (26 週)			RA-III 試験 MTX 併用療法 (24 週及び 52 週)	
	プラセボ N = 110	HUMIRA 40 mg 隔週 N = 113	HUMIRA 40 mg 週 1 回 N = 103	プラセボ/MTX N = 200	HUMIRA /MTX 40 mg 隔週 N = 207
ACR 20					
6 ヵ月	19%	46%*	53%*	30%	63%*
12 ヵ月	NA	NA	NA	24%	59%*
ACR 50					
6 ヵ月	8%	22%*	35%*	10%	39%*
12 ヵ月	NA	NA	NA	10%	42%*
ACR 70					
6 ヵ月	2%	12%*	18%*	3%	21%*
12 ヵ月	NA	NA	NA	5%	23%*

* $p<0.01$: Humira vs. プラセボ

RA-I 試験の結果は RA-III 試験の結果と類似していた。RA-I 試験でも HUMIRA 40 mg 隔週投与患者における 6 ヵ月後の ACR 20，50，70 に達した患者の割合は，それぞれ 65%，52%，24%であった。それに対してプラセボ患者では，それぞれ 13%，7%，3%であった（$p<0.01$）。

RA-II 及び RA-III 試験における ACR 反応基準の各項目の結果を表 3 に示す。ACR 反応率及び ACR の全項目の改善は 104 週まで維持された。RA-III 試験では 2 年以上にわたって HUMIRA 40

mg の隔週投与を受けた患者の 20%が 6 ヵ月間を超える期間 ACR 70 を維持し，著明な臨床効果に達した。

RA-III の非盲検試験において，5 年間 HUMIRA 投与を継続した患者では同様の割合で ACR 反応が維持された。

表 3.　　RA-II 及び RA-III 試験における ACR コアセット

評価項目 中央値	RA-II 試験				RA-III 試験			
	プラセボ N = 110		HUMIRA [a] N = 113		プラセボ/MTX N = 200		HUMIRA [a]/MTX N = 207	
	ベースライン 26 週		ベースライン 26 週		ベースライン 24 週		ベースライン 24 週	
圧痛関節数 (0-68)	35	26	31	16*	26	15	24	8*
腫脹関節数 (0-66)	19	16	18	10*	17	11	18	5*
医師による疾患活動性評価 [b]	7.0	6.1	6.6	3.7*	6.3	3.5	6.5	2.0*
患者による疾患活動性評価 [b]	7.5	6.3	7.5	4.5*	5.4	3.9	5.2	2.0*
患者による疼痛度評価 [b]	7.3	6.1	7.3	4.1*	6.0	3.8	5.8	2.1*
HAQ スコア [c]	2.0	1.9	1.9	1.5*	1.5	1.3	1.5	0.8*
CRP (mg/dL)	3.9	4.3	4.6	1.8*	1.0	0.9	1.0	0.4*

a. Humira 40 mg 隔週投与

b. VAS：0 = 最良，10 = 最悪

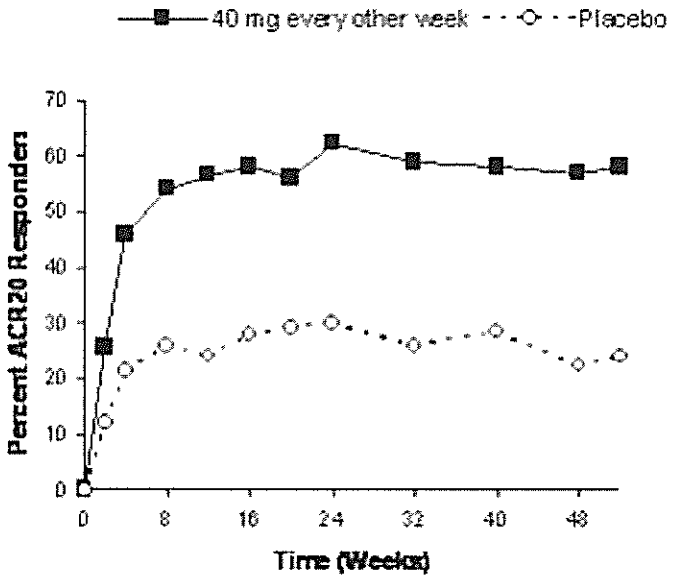
c. Health Assessment Questionnaire（HAQ）スコア；0 = 最良，3 = 最悪，以下の機能領域，衣類着脱及び身支度，起床，食事，歩行，衛生の維持，伸展，腕力，日常活動の維持を実施する患者の能力を評価する

* ベースラインからの平均変化量に基づく Humira とプラセボの比較で $p < 0.001$

RA-III 試験における ACR 20 の経時推移を図 1 に示す。

RA-III 試験では，24 週目で ACR 20 に達した患者の 85%が 52 週目にもその効果を維持していた。RA-I 及び RA-II 試験における ACR 20 の経時推移も同様であった。

図 1.　　RA-III 試験の 52 週間にわたる ACR 20 反応率



RA-IV 試験において，HUMIRA 40 mg の隔週投与と標準治療を受けた患者の 53%が 24 週目の時点で ACR 20 に達したのに対して，プラセボと標準治療を受けた患者では 35%であった（p<0.001）。HUMIRA（アダリムマブ）と他の DMARDs の併用投与に関連した特異的有害事象は確認されなかった。

RA-V 試験において，関節リウマチに最近罹患し MTX の投与を受けたことのない患者で HUMIRA と MTX の併用治療において ACR 反応のあった患者は，52 週目時点で MTX 単剤治療又は HUMIRA a 単剤治療に比べて高い割合であり，効果は 104 週まで持続した（表 4 参照）。

表 4.　　RA-V 試験における ACR 反応率（患者の割合）

反応	MTX[b] N = 257	Humira[c] N = 274	Humira /MTX N = 268
ACR 20			
52 週	63%	54%	73%
104 週	56%	49%	69%
ACR 50			
52 週	46%	41%	62%
104 週	43%	37%	59%
ACR 70			
52 週	27%	26%	46%
104 週	28%	28%	47%
著明な臨床的反応[a]	28%	25%	49%

a. 著明な臨床的効果は，連続 6 ヵ月間 ACR 70 を持続として定義する。

b. p<0.05，Humira/MTX vs. MTX for ACR 20
p<0.001，Humira/MTX vs. MTX for ACR 50 及び 70，かつ著明な臨床的効果

c. p<0.001，Humira/MTX vs. Humira

52 週目において，RA-V 試験の ACR 反応基準の全てが HUMIRA/MTX 群で改善し，104 週目まで持続した。

画像的評価

RA-III 試験において，X 線検査により関節の構造的損傷について評価し，12 ヵ月後における Total Sharp Score（TSS）及びそのコンポーネントの要素である骨びらんスコアと関節裂隙狭小化（JSN）スコア のベースラインからの変化量を評価した。ベースラインにおけるプラセボ群及び HUMIRA 40 mg 隔週投与群の TSS の中央値は約 55 であった。結果を表 5 に示す。HUMIRA /MTX 併用投与群の患者では，52 週目で MTX 単独投与群の患者に比べて，X 線検査所見において進展がほとんどみられなかった。

表 5. RA-III 試験における 12 ヵ月間にわたる X 線検査による平均変化量

	プラセボ/MTX	HUMIRA /MTX 40 mg 隔週	プラセボ/MTX-HUMIRA /MTX (95%信頼区間*)	p 値**
TSS	2.7	0.1	2.6 (1.4, 3.8)	<0.001
骨びらんスコア	1.6	0.0	1.6 (0.9, 2.2)	<0.001
JSN スコア	1.0	0.1	0.9 (0.3, 1.4)	0.002

* MTX と Humira とのスコア差に関する 95%信頼区間
** 順位データに基づく比較

RA-III 試験の非盲検継続投与試験において，いずれかの用量の HUMIRA 投与を受けていた患者の 77%について，2 年後に X 線検査による評価を行った。これらの患者では TSS で評価される関節の構造的損傷の進展抑制が維持されていた。TSS 変化 0 以下の関節の構造的損傷の進展が確認されなかった患者は 54%であった。最初に HUMIRA 40 mg 隔週投与を行っていた患者の 55%について，5 年後に X 線検査による評価を行った。50%の患者において，TSS 変化 0 以下の関節の構造的損傷の進展が確認されず，構造的損傷の進展抑制が維持されていた。

RA-V 試験において，関節の構造的損傷について RA-III 試験と同様に調査した。X 線検査により TSS，骨びらん及び JSN のスコア変化を評価するとき，52 週目及び 104 週目において，その進展は MTX 又は HUMIRA 単独治療群に比べて HUMIRA/MTX 併用群ではより抑制されていた（表 6 参照）。

表 6. RA-V 試験における X 線検査による平均変化量*

		MTX[a] N = 257	HUMIRA [a,b] N = 274	HUMIRA /MTX N = 268
52 週	TSS	5.7 (4.2, 7.3)	3.0 (1.7, 4.3)	1.3 (0.5, 2.1)
	骨びらんスコア	3.7 (2.7, 4.8)	1.7 (1.0, 2.4)	0.8 (0.4, 1.2)
	JSN スコア	2.0 (1.2, 2.8)	1.3 (0.5, 2.1)	0.5 (0.0, 1.0)
104 週	TSS	10.4 (7.7, 13.2)	5.5 (3.6, 7.4)	1.9 (0.9, 2.9)
	骨びらんスコア	6.4 (4.6, 8.2)	3.0 (2.0, 4.0)	1.0 (0.4, 1.6)
	JSN スコア	4.1 (2.7, 5.4)	2.6 (1.5, 3.7)	0.9 (0.3, 1.5)

* 平均値（95%信頼区間）
a. p<0.001，HUMIRA /MTX vs. MITX 52 週目及び 104 週目，HUMIRA /MTX vs. HUMIRA 104 週目
b. p<0.01，HUMIRA /MTX vs. HUMIRA 52 週目

身体機能

RA-I 試験から RA-IV において，HUMIRA 投与群ではプラセボ投与群に比べて，試験終了時までに Health Assessment Questionnaire の機能障害指数（HAQ-DI）がベースラインから有意に改善し，36 項目の健康関連 QOL 尺度（SF-36）によって評価される健康成績もプラセボ群に比べて有意に改善した。Physical Component Summary（PCS）と Mental Component Summary（MCS）の両方で改善が認められた。

RA-III 試験において，52 週目におけるベースラインからの HAQ-DI の改善平均値（95%CI）は，HUMIRA 患者で 0.60（0.55，0.65），プラセボ/MTX 患者で 0.25（0.17，0.33）であった（p<0.001）。HUMIRA 投与群の 63%が，二重盲検試験において 52 週目で HAQ-DI 0.5 以上改善した。この二重盲検試験の 52 週目で HAQ-DI 0.5 以上の改善に達した HUMIRA 投与患者の 82%は，104 週目までその改善を維持し，更に同様の割合で非盲検下での治療の 260 週目（5 年）まで改善を維持していた。SF-36 における改善の平均値も 156 週目（3 年）まで維持された。

RA-V 試験において，HAQ-DI 及び SF-36 の身体的要素は，52 週目で MTX 単独治療群又は HUMIRA 単独治療群で比較し，HUMIRA/MTX 群でより改善（p<0.001）があり，104 週目まで持続した。

14.2 若年性特発性関節炎

多関節型若年性特発性関節炎患者を対象とした 2 試験（JIA-I 及び JIA-II 試験）において，HUMIRA の安全性及び有効性を調査した。

JIA-I 試験

多施設，無作為，離脱試験，二重盲検，比較試験にて 4 歳から 17 歳の多関節型若年性特発性関節炎の患者 171 例で，HUMIRA の安全性及び有効性を調査した。試験中，患者は，MTX 又は非 MTX による治療を行った患者及び治療を行っていない患者の 2 群に分けられた。全ての患者は，事前に NSAIDs，鎮痛剤，副腎皮質ステロイド又は DMARDs による治療行ったが，中等症から重症の活動性の疾患徴候が認められた。生物学的製剤による治療歴のある患者はこの試験から除外した。

試験は 4 相からなり：非盲検相（OL-LI；16 週）から開始し，二重盲検無作為の離脱相（DB；32 週），非盲検継続相（OLE-BSA；136 週以内），非盲検固定用量相（OLE-FD；16 週）。最初の 3 相は，体表面積によって HUMIRA 24 mg/m2 から全身投与量 40 mg 皮下注射（SC）までを隔週投与した。OLE-FD 相は，体重 30 kg 未満の患者は，HUMIRA 20 mg を隔週皮下投与し，体重 30 kg 以上の患者は，HUMIRA 40 mg を隔週皮下投与した。NSAIDs 及び若しくはプレドニゾン（0.2 mg/kg/day 以下又は最大 10 mg/day）を継続投与した。

OL-LI 相の終わりに ACR Pedi 30 反応の患者は，無作為二重盲検相に割付けられ，HUMIRA 若しくはプラセボを 32 週間若しくは症状の再燃まで隔週投与した。6 つの ACR Pedi 評価の 3 つ以上にてベースラインから 30%以上の悪化，2 ヵ所以上の活動性関節，及び 6 つの評価の 1 つ以下における 30%超の改善を症状の再燃と定義した。体重による固定用量（OLE-FD 相）に移る前に，患者は 32 週後若しくは DB 相での症状の再燃時点で，非盲検継続相において BSA の用法（OLE-BSA）に基づき投与された。

JIA-I 試験の臨床的反応

16 週の OL-LI 相の終わりに，MTX の層の 94%の患者と非 MTX の層の 74%の患者は，ACR Pedi 30 のレスポンダーであった。DB 相における HUMIRA 投与群は，プラセボ投与群に比べ，症状の再燃が起こった患者が明らかに少なく，MTX 併用なし（43% vs. 71%）及び MTX 併用（37% vs. 65%）のいずれにおいても少なかった。HUMIRA を投与した患者はプラセボ群に比べ 48 週でも継続的に ACR Pedi 30/50/70 反応を示した。

試験期間中 HUMIRA を投与した患者は，OLE 相の 2 年まで，ACR Pedi 反応を維持した。

JIA-II 試験

多施設非盲検試験において，中等症から重症の活動性多関節型若年性特発性関節炎の 2 歳から 4 歳未満又は 4 歳以上で体重 15 kg 未満の患者 32 例で，HUMIRA を評価した。ほとんどの患者（97%）が，HUMIRA 24 mg/m^2 から 20 mg 単回皮下注射までの隔週投与を 24 週間以上，最長 120 週間にわたり受けた。試験中，ほとんどの患者が MTX の併用投与を受け，副腎皮質ステロイド又は NSAIDs の使用はほとんど報告されなかった。本試験の主要目的は，安全性の評価であった［副作用（6.1）参照］。

14.3 関節症性乾癬

無作為二重盲検プラセボ対照試験 2 試験にて，関節症性乾癬（PsA）の患者 413 例で，HUMIRA の安全性及び有効性を評価した。2 試験完了時には，隔週で 40 mg の HUMIRA を投与している 383 例の患者が非盲検継続試験に参加した。

PsA-I 試験では，非ステロイド系抗炎症薬（NSAIDs）の効果が不十分な中等症から重症の活動性関節症性乾癬の成人患者（腫脹>3，圧痛関節>3）で次の何れかに分類された 313 例が組み入れられた。（1）遠位指節間（DIP）障害（N = 23 例）；（2）多関節型関節炎（リウマチ結節なし，かつ尋常性乾癬あり）（N = 210 例）；（3）破壊性関節炎（N = 1 例）；（4）非対称性関節症性乾癬（N = 77 例）；（5）強直性脊椎炎様（N = 2 例）登録時点で，（維持用量≤30 mg/

週，1 ヵ月間以上）MTX を投与していた患者（313 例中 158 例）は，同量を継続投与した。24 週間の二重盲検期間中に，HUMIRA 40 mg 又はプラセボが隔週投与された。

プラセボ群と比較し，HUMIRA 投与群は，疾患の活動性の評価において改善がみられた（表 7 及び 8 参照）。HUMIRA 投与の関節症性乾癬の患者において，最初の来院時（2 週間）に臨床効果がみられ，非盲検試験で 88 週まで継続したケースもあった。数例の患者が破壊性関節炎及び強直性脊椎炎様のサブタイプであったが，同様の効果が関節症性乾癬の各サブタイプの患者で確認された。ベースラインでの MTX 併用/非併用に関わらず，同様の効果が示された。

体表面積（BSA）3%以上の乾癬患者において，PASI（Psoriasis Area and Severity Index）反応を評価した。24 週目で PASI 75%又は 90%の改善を示した患者は，HUMIRA 投与群（N = 69）でそれぞれ 59%及び 42%，プラセボ群（N = 69）で 1%及び 0%であった（p<0.001）。最初の来院時（2 週間），PASI 効果があった患者が数例あった。ベースラインでの MTX 併用/非併用に関わらず，同様の効果が示された。

表 7.　　PsA-I 試験における ACR 反応率（患者の割合）

評価項目	プラセボ N = 162	HUMIRA * N = 151
ACR 20		
12 週目	14%	58%
24 週目	15%	57%
ACR 50		
12 週目	4%	36%
24 週目	6%	39%
ACR 70		
12 週目	1%	20%
24 週目	1%	23%

* p<0.001 HUMIRA 及びプラセボの比較全て

表 8.　　PsA-I 試験における ACR コアセット

	プラセボ N = 162		HUMIRA * N = 151	
パラメーター：中央値	開始時	24 週目	開始時	24 週目
圧痛関節数 [a]	23.0	17.0	20.0	5.0
腫脹関節数 [b]	11.0	9.0	11.0	3.0
医師による疾患活動性評価 [c]	53.0	49.0	55.0	16.0
患者による疾患活動性評価 [c]	49.5	49.0	48.0	20.0
患者による疼痛度評価 [c]	49.0	49.0	54.0	20.0
HAQ スコア [d]	1.0	0.9	1.0	0.4
CRP (mg/dL)[e]	0.8	0.7	0.8	0.2

* p<0.001 HUMIRA vs. プラセボの平均変化量に基づく比較

a.　（対象）0-78 関節

b.　（対象）0-76 関節

c.　VAS; 0 = 最良，100 = 最悪

d.　HAQ(Health Assessment Questionnaire）の機能障害指数；0 = 最良，3 = 最悪；以下についての患者の能力：衣類着脱及び身支度，起床，食事，歩行，衛生の維持，伸展，腕力，日常活動の維持を実施する患者の能力を評価する

e.　正常範囲：0-0.287 mg/dL

DMARDs の治療に対して登録時に圧痛及び腫脹関節が共に 3 ヵ所以上とした十分な効果を示さなかった中等症から重症の関節症性乾癬 100 例の患者による追加の 12 週試験で，同様の結果があった。

画像的評価

関節症性乾癬の試験において，画像的変化が評価された。試験開始時，二重盲検期の HUMIRA 投与群/プラセボ群の Week 24，非盲検期の全患者の Week 48 の，手，手首，足の X 線画像について，遠位指節間関節も含む modified Total Sharp Score（mTSS）（すなわち，関節リウマチ試験で使われた TSS とは同じでない）が治療群を明らかにされていない読影者により評価された。

プラセボ群に比べると HUMIRA を投与されている患者は X 線における進行の抑制が示されており，この効果は 48 週まで維持された（表 9 参照）。

表 9.　　関節症性乾癬患者における modified Total Sharp Score の変化

	プラセボ N = 141	HUMIRA N = 133	
	Week 24	Week 24	Week 48
ベースラインの平均値	22.1	23.4	23.4
平均変化量 ± SD	0.9 ± 3.1	-0.1 ± 1.7	-0.2 ± 4.9*

* p<0.001 プラセボ投与 Week 24 と HUMIRA 投与 Week 48 の差（主要解析）

身体機能

PsA-I 試験において，身体機能と能力障害が HAQ Disability Index（HAQ-DI）と SF-36 Health Survey で評価された。プラセボ群に比べ隔週で 40 mg の HUMIRA を投与している患者は HAQ-DI スコアでベースラインからかなり改善が見られた（平均減少率は Humira 投与群では Week 12 で 47%，Week 24 で 49%，またプラセボ群では Week 12 で 1%，Week 24 で 3%）。Week 12 と 24 で，プラセボ群と比べると HUMIRA を投与している患者は SF-36 Physical Component Summary スコアでベースラインから有意な改善が見られた。また，SF-36 Mental Component Summary スコアにおいて悪化はなかった。HAQ-DI 上の身体機能の改善は非盲検試験期間 84 週まで続いた。

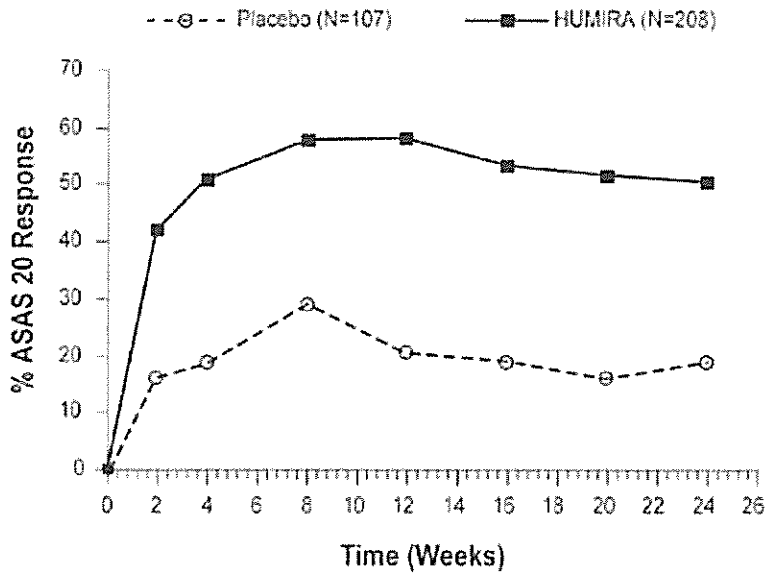
14.4　　強直性脊椎炎

24 週の無作為二重盲検プラセボ対照比較試験において，副腎皮質ステロイド，NSAIDs，鎮痛剤，MTX 又はスルファサラジンに十分な効果がない活動性強直性脊椎炎の成人患者 315 例について，HUMIRA 40 mg を隔週投与する治療の安全性及び有効性を調査した。活動性強直性脊椎炎患者は次の 3 つの基準を少なくとも 2 つ満たすものである：（1）Bath AS disease activity index（BASDAI）スコア 4 cm 以上，（2）完全背痛の Visual Analog Score（VAS）40 mm 以上，（3）朝のこわばり 1 時間以上。盲検期に続き，非盲検で追加の 28 週間，HUMIRA 40 mg 隔週皮下投与が行われた。

症状の改善は Week 2 で最初に見られ，図 2 と表 10 が示すように 24 週まで続いた。

完全な脊椎強直（n = 11）の患者の効果は完全強直でない患者と同様であった。

図 2.　　各 Visit における ASAS 20 反応，AS-I 試験



HUMIRA を投与している患者の 12 週での ASAS 20/50/70 反応率はそれぞれ 58%，38%，と 23%であった。一方，プラセボの患者はそれぞれ 21%，10%，5%であった（p<0.001）。同様な効果が Week 24 でも認められ，HUMIRA の非盲検試験では 52 週まで持続された。

HUMIRA 治療を受けた患者（22%）の多くがプラセボ群（6%）に比べ，24 週で疾患活動が低かった（4 つの各 ASAS 効果パラメーターで ＜ 20［0 から 100 mm のスケール］と判定された）。

表 10.　　強直性脊椎炎の疾患活動要素

	プラセボ N = 107		HUMIRA N = 208	
	ベースライン 平均値	Week 24 平均値	ベースライン 平均値	Week 24 平均値
ASAS 20 反応基準*				
患者による疾患活動性評価 [a]*	65	60	63	38
全般背部痛*	67	58	65	37
炎症 [b]*	6.7	5.6	6.7	3.6
BASFI [c]*	56	51	52	34
BASDAI [d] スコア*	6.3	5.5	6.3	3.7
BASMI [e] スコア*	4.2	4.1	3.8	3.3
壁から耳珠までの距離 (cm)	15.9	15.8	15.8	15.4
前屈方向の腰椎可動域制限 (cm)	4.1	4.0	4.2	4.4
頸部回旋 (Degrees)	42.2	42.1	48.4	51.6
側屈方向の腰椎可動域制限 (cm)	8.9	9.0	9.7	11.7
内果間距離 (cm)	92.9	94.0	93.5	100.8
CRP [f]*	2.2	2.0	1.8	0.6

a. Visual Analog Scale（VAS）による評価（0＝ "無し"，100＝ "激しい"）で少なくとも 20%かつ 10 ユニットの改善を示した患者の割合
b. "d" に記載した BASDAI の評価中，質問 5 と 6 の平均
c. Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index
d. Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
e. Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index
f. C-Reactive Protein（mg/dL）
* Week 24 において HUMIRA とプラセボとの間で統計学的に有意差あり

多施設，無作為二重盲検プラセボ比較試験における強直性脊椎炎患者 82 例において，同様の結果が示された。

強直性脊椎炎の QOL（AS QoL）のスコア（-3.6 vs. -1.1）及び 36 項目健康関連 QOL 尺度（SF-36）Physical Component Summary（PCS）スコア（7.4 vs. 1.9）において，プラセボ群と比べ，HUMIRA を投与群では Week 24 でベースラインより改善が見られた。

14.5　　クローン病

無作為二重盲検プラセボ対照比較試験において，中等症から重症の活動性クローン病成人患者（クローン病活動性指数（CDAI）220 以上及び 450 以下）において，HUMIRA の連続投与の

安全性及び有効性を調査した。アミノサリチル酸，副腎皮質ステロイド及び/又は免疫調節剤の継続投与による併用は認められ，79%の患者は少なくともこれらの 1 薬剤の投与を継続した。

臨床的寛解（CDAI<150 で定義）の導入は 2 試験で調査された。CD-I 試験において，抗 TNF 製剤を投与されたことのない患者 299 例は 4 つの群の 1 つに無作為に割付けられた。
プラセボ群は Week 0 と Week 2 にプラセボ投与，160/80 群は Week 0 に HUMIRA 160 mg を投与し，Week 2 に 80 mg を投与，80/40 群は Week 0 に HUMIRA 80 mg を投与し，Week 2 に 40 mg を投与，40/20 群は Week 0 に HUMIRA 40 mg を投与し，Week 2 に 20 mg を投与した。結果は Week 4 で評価された。

2 回目の導入試験 CD-II 試験において，前回のインフリキシマブ治療で効果がなかった又は不耐の 325 例の患者は，Week 0 で HUMIRA 160 mg を投与し，Week 2 で 80 mg を投与される群又は Week 0 及び Week 2 でプラセボ投与される群に無作為に割付けられた。結果は Week 4 で評価された。

臨床的寛解の維持は CD-III 試験で調査された。この試験では，854 例の活動性クローン病患者は，非盲検下で Week 0 に HUMIRA 80 mg 及び Week 2 に 40 mg を投与された。その後 Week 4 において，HUMIRA 40 mg を隔週投与される群，HUMIRA 40 mg を週 1 回投与される群又はプラセボ群に無作為に割付けられた。総試験期間は 56 週であった。Week 4 における臨床効果（CDAI が 70 以上の減少）は層別され，Week 4 で臨床効果のない患者とは別に解析された。

臨床的寛解の導入

抗 TNF 製剤による治療歴のない患者（CD-I），インフリキシマブの効果が消失若しくは不耐の患者（CD-II）を問わず，Week 4 において，プラセボ群に比べ 160/80 mg HUMIRA 投与群の患者では，より多くが臨床的寛解に達した（表 11 参照）。

表 11.　CD-I と CD-II 試験における臨床的寛解の導入（患者の割合）

	CD-I		CD-II	
	プラセボ N = 74	HUMIRA 160/80 mg N = 76	プラセボ N = 166	HUMIRA 160/80 mg N = 159
Week 4				
臨床的寛解	12%	36%*	7%	21%*
臨床効果	34%	58%**	34%	52%**

臨床的寛解は CDAI スコア<150，臨床効果は少なくとも CDAI において 70 ポイント減少とする。
* p<0.001 HUMIRA vs. プラセボ，2 群間比較
** p<0.01 HUMIRA vs. プラセボ，2 群間比較

臨床的寛解の維持

CD-III 試験の Week 4 において，58%（499/854 例）の患者に臨床効果がみられ，主要解析で評価された。Week 4 で臨床効果がみられた患者が Week 26 及び Week 56 で臨床的寛解に達した割合は，プラセボ群に比べ，HUMIRA 40 mg 隔週投与群の割合が多かった（表 12 参照）。HUMIRA を週 1 回投与した群は HUMIRA を隔週投与された群に比べ統計学的に有意に高い寛解率は示さなかった。

表 12. CD-III 試験における臨床的寛解の維持（患者の割合）

	プラセボ N = 170	40 mg HUMIRA 隔週投与 N = 172
Week 26		
臨床的寛解	17%	40%*
臨床効果	28%	54%*
Week 56		
臨床的寛解	12%	36%*
臨床効果	18%	43%*

臨床的寛解は CDAI スコア<150，臨床効果は少なくとも CDAI において 70 ポイント減少とする
* p<0.001 HUMIRA vs. プラセボ，2 群間比較

Week 4 で臨床効果がみられ，試験中に寛解に達した患者において，HUMIRA 隔週投与群ではプラセボ群に比べ寛解を長く維持した。Week 12 までに臨床効果が無かった患者は，12 週以上治療を続けても有意な臨床効果は見られなかった。

14.6 小児クローン病

活動性の中等度から重度［小児クローン病活動性指数（PCDAI）のスコアが 30 を超える場合と定義］の小児クローン病患者 192 例（6 歳から 17 歳）を対象に，HUMIRA 2 用量を用いた 52 週間の無作為二重盲検試験（PCD-I 試験）を実施した 2。登録患者は，登録前の 2 年間にわたり，副腎皮質ステロイド又は免疫調節剤（すなわち，アザチオプリン，6-メルカプトプリン又はメトトレキサート）に十分な効果を示していなかった。抗 TNF 製剤の投与を以前に受けた患者についても，その抗 TNF 製剤の効果欠如又は不耐容であった場合は登録可能とした。

患者は体重に基づく（40 kg 以上及び 40 kg 未満）非盲検導入療法を受けた。体重 40 kg 以上の患者は，160 mg（0 週目）及び 80 mg（2 週目）の投与を受け，体重 40 kg 未満の患者は，80 mg（0 週目）及び 40 mg（2 週目）の投与を受けた。4 週目に，両体重カテゴリー（40 kg 以上及び 40 kg 未満）の患者を，維持用量 2 群（高用量及び低用量）のいずれかに 1 対 1 の割合で無作

為に割り付けた。高用量では，体重 40 kg 以上の患者に 40 mg を隔週投与し，体重 40 kg 未満の患者に 20 mg を隔週投与した。低用量では，体重 40 kg 以上の患者に 20 mg を隔週投与し，体重 40 kg 未満の患者に 10 mg を隔週投与した。

試験期間中は，副腎皮質ステロイド（プレドニゾン用量 40 mg/日以下又は同等）及び免疫調節剤（アザチオプリン，6-メルカプトプリン又はメトトレキサート）の併用継続投与を認めた。

疾患が再燃した患者（4 週目以降の PCDAI が 15 以上増加し，かつ絶対 PCDAI が 30 を超える患者）又は非レスポンダー（少なくとも 2 週間の期間をあけた連続した 2 回の来院において，PCDAI がベースラインから 15 以上減少しなかった患者）については，12 週目に増量（すなわち，隔週盲検投与から週 1 回盲検投与への変更）を認めたが，増量した患者は，治療不成功例とみなした。

ベースライン時点において，患者の 38%が副腎皮質ステロイドの投与を受け，62%が免疫調節剤の投与を受けていた。患者の 44%が，以前に抗 TNF 製剤に対して効果欠如又は不耐容であった。PCDAI スコアのベースラインの中央値は 40 であった。

計 192 例の患者のうち，188 例が 4 週間の導入期を終了し，152 例が 26 週間の治療を，124 例が 52 週間の治療を完了した。低維持用量群の患者の 51%（95 例中 48 例）及び高維持用量群の患者の 38%（93 例中 35 例）が用量を増加した。

4 週目に，患者の 28%（188 例中 52 例）に臨床的寛解（PCDAI 10 以下と定義）が得られた。

臨床的寛解（PCDAI 10 以下と定義）及び臨床効果（ベースラインからの PCDAI の減少が 15 ポイント以上と定義）が得られた患者の割合を，26 週目と 52 週目に評価した。

26 週目及び 52 週目において，臨床的寛解及び臨床効果が得られた患者の割合は，低用量群と比べて高用量群で数値的に高かった（表 13）。推奨維持用量は体重 40 kg 未満の患者で 20 mg 隔週投与，体重 40 kg 以上の患者で 40 mg 隔週投与である。週 1 回投与は，維持用量では推奨されない［用法・用量（2.4）参照］。

表 13. PCD-I 試験における臨床的寛解及び臨床効果

	低維持用量† （20 又は 10 mg 隔週投与） N = 95	高維持用量# （40 又は 20 mg 隔週投与） N = 93
Week 26		
臨床的寛解‡	28%	39%
臨床効果§	48%	59%
Week 52		
臨床的寛解‡	23%	33%
臨床効果§	28%	42%

†低維持用量では，体重 40 kg 以上の患者に 20 mg を隔週投与，体重 40 kg 未満の患者に 10 mg を隔週投与
#高維持用量では，体重 40 kg 以上の患者に 40 mg を隔週投与，体重 40 kg 未満の患者に 20 mg を隔週投与
‡臨床的寛解は PCDAI 10 以下と定義

§臨床効果はベースラインからのPCDAIの減少15ポイント以上と定義

14.7 潰瘍性大腸炎

無作為二重盲検プラセボ対照比較の2試験（UC-I及びUC-II試験）において，副腎皮質ステロイド，アザチオプリン又は6-メルカプトプリン等の免疫抑制剤の投与経験のある若しくは併用にもかかわらず中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎成人患者（12段階評価でMayoスコア6~12，0~3の段階で2~3の内視鏡検査サブスコア）において，HUMIRA投与の安全性及び有効性を調査した。両試験ともTNF阻害薬の治療歴のない患者を組み込んだが，UC-II試験ではTNF阻害薬の効果が消失若しくは不耐の患者も組み入れられた。UC-II試験に組み入れられた患者の40%は，他のTNF阻害薬の投与経験があった。

アミノサリチル酸及び免疫抑制剤の併用継続投与は認められた。UC-I及びUC-II試験において，患者はベースライン時にアミノサリチル酸（69%），副腎皮質ステロイド（59%）及び/又はアザチオプリン又は6-メルカプトプリン（37%）を投与されていた。両試験において，92%の患者がこれらの製剤の少なくとも1剤を投与されていた。

8週の臨床的寛解（Mayoスコアが2以下，かつ，いずれのサブスコアも1を超えないと定義）の導入は両試験で調査された。52週の臨床的寛解及び臨床的寛解維持（8週及び52週の両方で臨床的寛解と定義）はUC-II試験で調査された。

UC-I試験において，TNF阻害薬を投与されたことのない患者390例は一次有効性解析のため3つの群の1つに無作為に割付けられた。プラセボ群はWeek 0，2，4及び6にプラセボを投与した。160/80群はWeek 0にHUMIRA 160 mgを投与し，Week 2に80 mgを投与，80/40 mg群はWeek 0にHUMIRA 80 mgを投与し，Week 2に40 mgを投与した。Week 2後，両方のHUMIRA投与群の患者は40 mgを隔週投与した。

UC-II試験において，患者518例は，Week 0にHUMIRA 160 mg，Week 2に80 mg，Week 4に40 mgの隔週投与を開始しWeek 50まで投与，若しくはWeek 0にプラセボ投与を開始しWeek 50まで隔週投与のいずれかに無作為に割付けられた。副腎皮質ステロイドの減量はWeek 8から認められた。

UC-I及びUC-IIの両試験において，プラセボ群に比べ160/80 mg HUMIRA投与群の患者では，より多くが臨床的寛解導入に達した。UC-II試験においては，プラセボ投与に比べ160/80 mg HUMIRA投与群の患者では，より多くが臨床的寛解維持（Week 8及び52の両方で臨床的寛解）に達した（表14）。

表 14. CD-I と CD-II 試験における臨床的寛解の導入及び UC-II 試験における臨床的寛解維持（患者の割合）

	UC-I 試験			UC-II 試験		
	プラセボ N = 130	HUMIRA 160/80 mg N = 130	治療差 (95% CI)	プラセボ N = 246	HUMIRA 160/80 mg N = 248	治療差 (95% CI)
臨床的寛解の導入 (Week 8 の臨床的寛解)	9.2%	18.5%	9.3%* (0.9%, 17.6%)	9.3%	16.5%	7.2%* (1.2%, 12.9%)
臨床的寛解の維持 (Week 8 及び 52 の両方の臨床的寛解)	N/A	N/A	N/A	4.1%	8.5%	4.4%* (0.1%, 8.6%)

臨床的寛解は Mayo スコア 2 以下，かつ，いずれのサブスコアも 1 を超えないと定義。
CI = 信頼区間
* p<0.05 Humira vs. プラセボ，2 群間比較

UC-I 試験において，Week 8 では HUMIRA 80/40 mg 群とプラセボ群では，臨床的寛解の統計的優位差は見られなかった。

UC-II 試験において，52 週の臨床的寛解は，HUMIRA 群で 17.3%（43/248），プラセボ群では 8.5%（21/246）だった（治療差：8.8%；95%信頼区間（CI）：［2.8%，14.5%］；p<0.05）。

TNF 阻害薬の治療経験のある UC-II 試験の患者のサブグループでは，臨床的寛解の導入の治療差は全試験対象母集団より低かった。また，Week 52 の臨床的寛解維持及び臨床的寛解の治療差は全試験対象母集団と類似していた。TNF 阻害薬の治療経験のある患者のサブグループでは，臨床的寛解導入は HUMIRA 群で 9%（9/98），プラセボ群で 7%（7/101）だった。また，臨床的寛解維持は HUMIRA 群で 5%（5/98），プラセボ群で 1%（1/101）だった。TNF 阻害薬の治療経験のある患者のサブグループでは，Week 52 の臨床的寛解は HUMIRA 群で 10%（10/98），プラセボ群で 3%（3/101）だった。

14.8 尋常性乾癬

無作為二重盲検プラセボ対照比較試験において，中等症から重症の慢性尋常性乾癬成人患者で全身療法と光線療法の対象となる 1696 例において，HUMIRA の安全性及び有効性を調査した。

Ps-I 試験において評価された慢性尋常性乾癬患者 1212 例は，体表面積（BSA）10%以上，医師による疾患活動性評価（PGA）で中等症以上，3 つの治療期間で PASI（Psoriasis Area and Severity Index）が 12 以上であった。期間 A において，Week 0 にプラセボ若しくは初回投与量 80 mg の HUMIRA を投与し，その後 Week 1 から 40 mg 隔週投与を開始した。治療 16 週間後，Week 16 で少なくとも PASI 75 に達した（ベースラインに対して少なくとも 75%以上の改善と定

義）患者は期間 B に登録され，HUMIRA を非盲検で 40 mg 隔週投与された。非盲検投与 17 週後，Week 33 で少なくとも PASI 75 を維持している患者で期間 A にて実薬投与群に無作為に割付けられた患者は，期間 C において，プラセボ投与若しくは HUMIRA 40 mg 隔週投与に再度無作為に割付けられ，19 週間追加投与した。全ての治療群のベースラインにおける PASI スコア平均は 19 であり，PGA スコアのベースラインは中等度（53%）から高度（41%），極めて高度（6%）にわたった。

Ps-II 試験では，HUMIRA に無作為に割付けられた 99 例及びプラセボ群に無作為に割付けられた 48 例の BSA 10%以上及び PASI 12 以上の慢性尋常性乾癬患者が評価された。Week 0 でプラセボ若しくは初回投与量 80 mg の HUMIRA の投与，続いて 16 週間の 40 mg 隔週投与が Week 1 から開始された。全ての治療群のベースラインにおける PASI スコア平均は 21 で，PGA スコアのベースラインは中等度（41%），高度（51%），極めて高度（8%）であった。

Ps-I と Ps-II 試験において，PGA の 6 ポイントでの評価で "なし" 又は "軽微" となった患者の割合と Week 16 でベースラインから 75%以上の PASI スコアの減少（PASI 75）となった患者の割合を評価した。（表 15 及び 16 を参照）

さらに，Ps-I 試験にて PGA で "なし" 又は "軽微" 又は Week 33 以後 Week 52 までに PASI 75 を維持した患者の割合を評価した。

表 15.　　Ps-I 試験における Week 16 の結果（患者の割合）

	HUMIRA 40 mg 隔週投与 N = 814	プラセボ N = 398
PGA：なし/軽微*	506 (62%)	17 (4%)
PASI 75	578 (71%)	26 (7%)

*なし：局面の隆起・鱗屑を認めない。色素沈着過度，全体のかすかな桃色若しくは赤み
軽微：正常皮膚よりわずかに隆起しているようだが，まだ認め難い。表面が乾燥してわずかに白くなっている，はっきりした赤みを認めるまで。

表 16.　　Ps-II 試験における Week 16 の結果（患者の割合）

	HUMIRA 40 mg 隔週投与 N = 99	プラゼボ N = 48
PGA：なし/軽微*	70 (71%)	5 (10%)
PASI 75	77 (78%)	9 (19%)

*なし：局面の隆起・鱗屑を認めない。色素沈着過度，全体のかすかな桃色若しくは赤み
軽微：正常皮膚よりわずかに隆起しているようだが，まだ認め難い。表面が乾燥してわずかに白くなっている，はっきりした赤みを認めるまで。

さらに，Ps-I 試験で PASI 75 を維持した HUMIRA 投与群は Week 33 で再度 HUMIRA 投与群（N = 250）若しくはプラセボ投与群（N = 240）に無作為に割付けられた。HUMIRA 投与 52 週間後，PGA の "なし" 若しくは "軽微"（68%，28%）の維持又は PASI 75（79%，43%）に基づくと，効果の持続は，再度無作為に割付けられたプラセボ群に比べ，HUMIRA 投与群の患者が多かった。

長期非盲検試験の 347 例のレスポンダーは，離脱及び再治療評価に組入れられた。再発（PGA の "中等度" または "悪化" ）の中央値は約 5 ヵ月だった。離脱期間では，膿胞か乾癬性紅皮症へ移行した患者はいなかった。再発した 178 例は，HUMIRA 80 mg を投与し，その後 Week 1 に 40 mg の隔週投与を再開した。69%（123/178）の患者では，Week 16 で PGA の"なし" 又は "軽微" であった。

14.9 化膿性汗腺炎

2 本の無作為化二重盲検プラセボ対照試験（HS-1 及び HS-2 試験）では，HURLEY STAGE II もしくは III で，最低 3 個の膿瘍または炎症性結節が認められた中等度から重度の化膿性汗腺炎患者 633 名を対象として HUMIRA の安全性と有効性を評価した。両試験において，プラセボまたは HUMIRA を投与 0 週に 160mg，投与 2 週に 80mg，投与 4 週から 11 週まで毎週 40mg を投与した。患者は，毎日局所用消毒剤の洗浄液を使用した。HS-II 試験では，抗生物質の経口投与の併用を許可した。

いずれの試験においても，化膿性汗腺炎の臨床反応（HiSCR）を投与 12 週後に評価した。HiSCR の定義は，膿瘍数及び炎症性結節数の総和が投与前に比べて少なくとも 50%減少し，かつ膿瘍数及び排液性瘻孔数の増加が認められないとした（表 17 を参照）。化膿性汗腺炎に関連した皮膚疼痛の減少は，投与前のスコアが 3 以上で試験に組み入れられた患者を対象に，11 段階評価の数値化スケールを用いて評価した。

いずれの試験においても，HiSCR を達成した割合は，プラセボ投与患者より HUMIRA 投与患者の方が高かった（表 17 を参照）。

表 17. 中等度から重度の化膿性汗腺炎患者を対象とした投与 12 週後の有効性評価結果

	化膿性汗腺炎試験 I		化膿性汗腺炎試験 II*	
	プラセボ	ヒュミラ 40 mg 週 1 回投与	プラセボ	ヒュミラ 40 mg 週 1 回投与
化膿性汗腺炎 臨床反応 (HiSCR)	N = 154 40 (26%)	N = 153 64 (42%)	N=163 45 (28%)	N=163 96 (59%)
* HS 試験 II の患者 19.3%は試験中，ベースラインの経口抗生物質治療を継続した。				

いずれの試験においても，投与 12 週から 35 週（B 期）にかけて，HUMIRA を投与された患者を 3 種類の投与群（HUMIRA 40mg を毎週投与，HUMIRA 40mg を隔週投与，またはプラセボ投与）に再度無作為に割り付けた。それ以前（投与 12 週まで）にプラセボ投与群に無作為に割り付けられた患者は，HUMIRA 40mg 毎週投与（HS-1 試験）またはプラセボ投与（HS-II）に割り付けた。

B 期間中，化膿性汗腺炎の悪化（膿瘍数及び炎症性結節数の総和が投与前に比べ 25%以上上昇し，かつ病変が最低 2 個増えたと定義）は，臨床試験 2 試験の主要評価時点後に HUMIRA 治療から脱落した患者 100 名のうち 22 名（22%）で認められた。

14.10 ぶどう膜炎

HUMIRA の安全性及び有効性は，限局性の前部ブドウ膜炎患者を除く非感染性中間部，後部及び汎ブドウ膜炎に罹患した成人患者を対象に，2 つの無作為化二重盲検化プラセボ対照試験（UV I 及び II）において評価された。患者に対し，プラセボ又は HUMIRA を初回 80 mg 投与し，その後は初回投与の 1 週間後から 40 mg を隔週投与した。この 2 つの試験の主要有効性評価項目は「治療不成功発生までの期間」であった。

治療の不成功は、新規の炎症性網脈絡膜病変及び/又は炎症性網膜血管病変の発生，前房（AC）細胞グレード又は硝子体混濁（VH）グレードの上昇，又は最高矯正視力（BCVA）の低下と定義される複数の構成要素からなるアウトカムである。

試験 UV I は，副腎皮質ステロイドでの治療（10～60 mg/日のプレドニゾン経口投与）中にぶどう膜炎の活動がみられる 217 名の患者を評価した。全ての患者に対し標準用量であるプレドニゾン 60 mg/日が試験登録時に投与され，その後，規定された用量の漸減投与計画を実施し，15 週目までに副腎皮質ステロイドの投与を完全に中止した。

試験 UV II は，疾患コントロールをするため，ベースラインにおいて副腎皮質ステロイドでの治療（10～35 mg/日のプレドニゾン経口投与）を行っているぶどう膜炎の活動がみられない 226 名の患者を評価した。その後，規定された用量漸減投与計画が実施され，19 週目までに副腎皮質ステロイドの投与を完全に中止した。

臨床反応

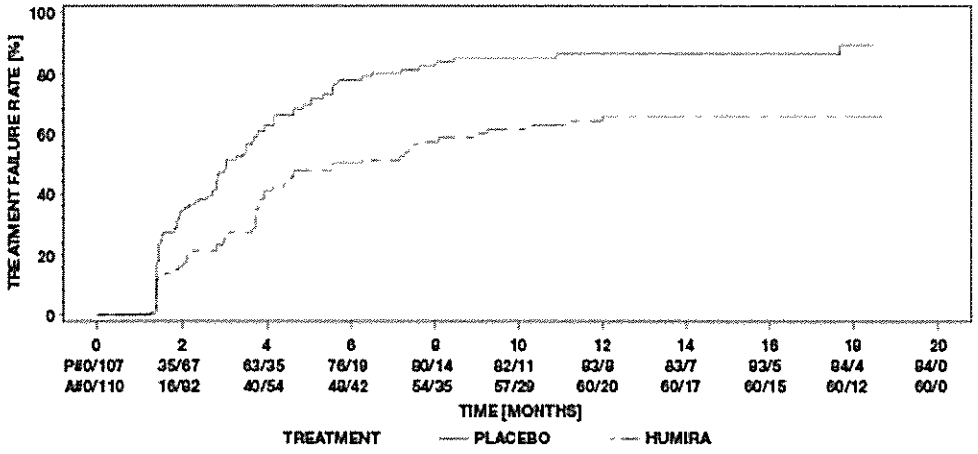
2 つの試験から得られた結果は，HUMIRA 治療を受けた患者の治療の不成功の発生リスクが，プラセボ投与患者に比べて統計的に有意に減少したことを証明した。どちらの試験においても，主要評価項目を構成する全ての項目結果は，HUMIRA 群とプラセボ群との間に存在する全般的な差に累積的に寄与するものであった（表 18）。

表 18.　試験 UV I 及び UV II における治療不成功発生までの期間

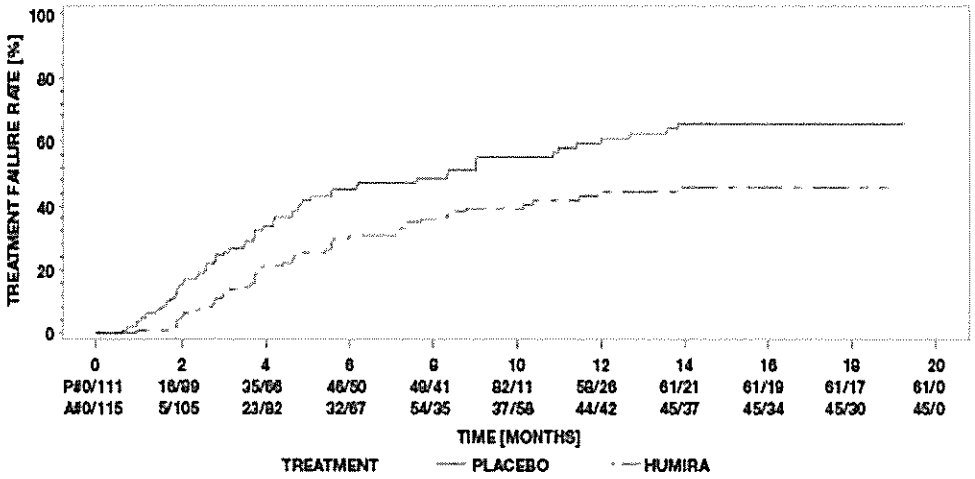
	UV I			UV II		
	プラセボ (N = 107)	HUMIRA (N = 110)	HR [95% CI][a]	プラセボ (N = 111)	HUMIRA (N = 115)	HR [95% CI][a]
不成功[b] n (%)	84 (78.5)	60 (54.5)	0.50 [0.36, 0.70]	61 (55.0)	45 (39.1)	0.57 [0.39, 0.84]
不成功発生までの期間の中央値（月） [95% CI]	3.0 [2.7, 3.7]	5.6 [3.9, 9.2]	該当なし	8.3 [4.8, 12.0]	NE[c]	該当なし

[a] 治療を要因とした比例ハザード回帰から得られた HUMIRA とプラセボを比較した場合の HR
[b] 試験 UV I で第 6 週目時点又は第 6 週目以降に発生した治療の不成功又は試験 UV II で第 2 週目時点又は第 2 週目以降に発生した治療の不成功は事象としてカウントした。試験への参加を中止した被験者は脱落時点で打ち切り症例とした。
[c] NE = 推定不能。リスクがある被験者のうち，イベントが発生した被験者は半数未満であった。

図 3　試験 UV I 及び UV II における治療不成功発生までの期間



試験 UV I



試験 UV II

注：P#＝ プラセボ（事象数/リスクのある数）；A#＝HUMIRA（事象数/リスクのある数）。

15. 参考文献

1. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Database (SEER) Program. SEER Incidence Crude Rate, 17 Registries, 2000-2007.
2. Hyams JS, Ferry GD, Mandel FS, et al. Development and validation of a pediatric Crohn's disease activity index. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1991;12:439-447.

16. 剤形及び包装/保存及び取り扱い

HUMIRA ®（アダリムマブ）は保存剤を含まない皮下注用の無菌溶液であり，プレフィルドシリンジ製品である。以下の包装形態が用意されている。

- HUMIRA Pen カートン - 40mg/0.8mL

HUMIRA はアルコール消毒綿 2 枚と投与トレー2 個が入っている箱で販売される。各投与トレーには，HUMIRA 40 mg/0.8 mL を含む 27 ゲージ ½インチの針付き 1 mL プレフィルドガラスシリンジが入った単回使用ペンが含まれる。灰色針カバーには天然ゴムラテックスが含まれている。NDC 番号は 0074-4339-02 である。

- HUMIRA Pen カートン - 40mg/0.4mL

HUMIRA はアルコール消毒綿 2 枚と投与トレー2 個が入っている箱で販売される。各投与トレーには，HUMIRA 40 mg/0.4 mL を含む 29 ゲージ ½インチの針付き 1 mL プレフィルドガラス

シリンジが入った単回使用ペンが含まれる。黒色針カバーには天然ゴムラテックスは含まれていない。NDC 番号は 0074-0554-02 である。

- HUMIRA Pen -40mg/0.8mg - クローン病/潰瘍性大腸炎/化膿性汗腺炎スターターパッケージ

HUMIRA はアルコール消毒綿 6 枚と投与トレー6 個が入っている箱で販売される（クローン病/潰瘍性大腸炎/化膿性汗腺炎スターターパッケージ）。各投与トレーは，HUMIRA 40 mg/0.8 mL を含む 27 ゲージ ½インチの針付き 1 mL プレフィルドガラスシリンジが入った単回使用ペンが含まれる。灰色針カバーには天然ゴムラテックスが含まれている。NDC 番号は 0074-4339-06 である。

- HUMIRA Pen -40mg/0.4mg - クローン病/潰瘍性大腸炎/化膿性汗腺炎スターターパッケージ

HUMIRA はアルコール消毒綿 6 枚と投与トレー6 個が入っている箱で販売される（クローン病/潰瘍性大腸炎/化膿性汗腺炎スターターパッケージ）。各投与トレーは，HUMIRA 40 mg/0.4 mL を含む 29 ゲージ ½インチの針付き 1 mL プレフィルドガラスシリンジが入った単回使用ペンが含まれる。黒色針カバーには天然ゴムラテックスは含まれていない。NDC 番号は 0074-0554-06 である。

- HUMIRA Pen -40mg/0.8mg - 尋常性乾癬スターターパッケージ

HUMIRA はアルコール消毒綿 4 枚と投与トレー4 個が入っている箱で販売される（尋常性乾癬スターターパッケージ）。各投与トレーは，HUMIRA 40 mg/0.8 mL を含む 27 ゲージ ½インチの針付き 1 mL プレフィルドガラスシリンジが入った単回使用ペンが含まれる。灰色針カバーには天然ゴムラテックスが含まれている。NDC 番号は 0074-4339-07 である。

- HUMIRA Pen -40mg/0.4mg - 尋常性乾癬スターターパッケージ

HUMIRA はアルコール消毒綿 4 枚と投与トレー4 個が入っている箱で販売される（尋常性乾癬スターターパッケージ）。各投与トレーは，HUMIRA 40 mg/0.4 mL を含む 29 ゲージ ½インチの針付き 1 mL プレフィルドガラスシリンジが入った単回使用ペンが含まれる。黒色針カバーには天然ゴムラテックスが含まれている。NDC 番号は 0074-0554-04 である。

- プレフィルドシリンジカートン- 40 mg/0.8mL

HUMIRA はアルコール消毒綿 2 枚と投与トレー2 個が入っている箱で販売される。各投与トレーは，HUMIRA 40 mg/0.8 mL を含む 27 ゲージ ½インチの針付き単回使用 1 mL プレフィルドガラスシリンジが含まれる。灰色針カバーには天然ゴムラテックスが含まれている。NDC 番号は 0074-3799-02 である。

- プレフィルドシリンジカートン- 40 mg/0.4mL

HUMIRA はアルコール消毒綿 2 枚と投与トレー2 個が入っている箱で販売される。各投与トレーは，HUMIRA 40 mg/0.4 mL を含む薄壁 29 ゲージ ½インチの針付き単回使用 1 mL プレフィルドガラスシリンジが含まれる。黒色針カバーは天然ゴムラテックスが含まれていない。NDC 番号は 0074-3799-02 である。

- プレフィルドシリンジカートン- 20 mg/0.4mL

HUMIRA はアルコール消毒綿 2 枚と投与トレー2 個が入っている箱で販売される。各投与トレーは，HUMIRA 20 mg/0.4 mL を含む 27 ゲージ ½インチの針付き単回使用 1 mL プレフィルドガラスシリンジが含まれる。灰色針カバーには天然ゴムラテックスが含まれている。NDC 番号は 0074-9374-02 である。

- プレフィルドシリンジカートン- 10 mg/0.2mL

HUMIRA はアルコール消毒綿 2 枚と投与トレー2 個が入っている箱で販売される。各投与トレーは，HUMIRA 10 mg/0.2 mL を含む 27 ゲージ ½インチの針付き単回使用 1 mL プレフィルドガラスシリンジが含まれる。灰色針カバーには天然ゴムラテックスが含まれている。NDC 番号は 0074-6347-02 である。

- HUMIRA プレフィルドシリンジ - 40 mg/0.8mL - 小児クローン病スターターパッケージ（6 本）

HUMIRA はアルコール消毒綿 6 枚と投与トレー6 個が入っている箱で販売される（小児用スターターパッケージ）。各投与トレーは，HUMIRA 40 mg/0.8 mL を含む 27 ゲージ ½インチの針付き単回使用 1 mL プレフィルドガラスシリンジが含まれる。灰色針カバーには天然ゴムラテックスが含まれている。NDC 番号は 0074-3799-06 である。

- HUMIRA プレフィルドシリンジ - 40 mg/0.8mL - 小児クローン病スターターパッケージ（3 本）

HUMIRA はアルコール消毒綿 4 枚と投与トレー3 個が入っている箱で販売される（小児用スターターパッケージ）。各投与トレーは，HUMIRA 40 mg/0.8 mL を含む 27 ゲージ ½インチの針付き単回使用 1 mL プレフィルドガラスシリンジが含まれる。灰色針カバーには天然ゴムラテックスが含まれている。NDC 番号は 0074-3799-03 である。

- 医療機関用の単回使用バイアルカートン- 40 mg/0.8mL

HUMIRA は，HUMIRA 40 mg/0.8 mL の単回使用ガラスバイアルが入っている箱で医療機関用として販売される。バイアルストッパーは，天然ゴムラテックスを含まない。NDC 番号は 0074-3797-01 である。

保存及び安定性

容器に表示された使用期限を超えているものは使用しないこと。HUMIRA は 2–8°C（36–46°F）で冷蔵保存すること。凍結しないこと。凍結してしまった場合，使用してはいけない，溶解しても使用してはいけない。使用時まで，オリジナル容器に入れて遮光保存すること。

旅行の時など，必要であれば，14 日間まで HUMIRA を 77°F（25°C）までの室温で遮光保存出来る。HUMIRA を 14 日以内に使用しなかった場合は廃棄すること。冷蔵庫の中のカートン及び投与トレーから HUMIRA を最初に取り出した日にちを記録すること。

極度の高温下又は冷温下で HUMIRA を保存してはいけない。

17. 患者カウンセリング情報

FDA 承認の患者用ラベリング（薬剤説明書）参照

患者カウンセリング

患者又は介護担当者は "薬剤説明書" を読むこと。治療開始前に質問すること。提供者は患者に治療のリスクファクターを明らかにするために質問すること。感染症の徴候及び症状がある患者は速やかに医師の診察を受けること。

患者は HUMIRA 使用の効果とリスクの説明を受けること。医師は HUMIRA 投与開始前に患者に薬剤説明書を読むように指示し，新しく処方する度に再読するように指示すること。

- 感染症

HUMIRA は感染防御する免疫力を低減させることがあることを患者に伝えること。結核，侵襲性真菌感染症，B 型肝炎の再燃を含む感染症の症状が現れたら医師に相談するように患者に指示すること。

- 悪性腫瘍

HUMIRA 投与中の悪性腫瘍のリスクについても患者に説明すること。

- アレルギー反応

高度なアレルギー反応が起きた場合には直ちに医師の診察を受けるように患者に説明すること。ラテックスにアレルギー反応を起こす患者には 27 ゲージ HUMIRA Pen 及びプレフィルドシリンジの灰色針キャップに天然ゴムラテックスが含有していることを説明すること［詳細は 16. の供給方法/保存及び取り扱いを参照］。

- その他病状

うっ血性心不全，神経系疾患，自己免疫疾患又は血球減少症のような病状が悪化若しくは新たに症状が出た場合には医師に報告するように患者に指示すること。あざ，出血又は持続性発熱のような血球減少を示唆させる症状があれば医師に報告するように患者に指示すること。

注射方法

初回の注射は，有資格医療専門家の監視下で実施すること。患者又は介護担当者が HUMIRA を投与する場合，HUMIRA の正確な投与を確実にするため，これらの者に対して注射方法を指導し，その皮下注射法を評価すること［薬剤説明書参照］。

以下は HUMIRA Pen の使用上の注意である：

- 紫色の作動ボタンを押すとき，カチッという音がして，注入を開始する。
- 全ての薬剤が注入し終わるまでつまんで持ち上げた皮膚に対して HUMIRA Pen を保持し続けること。注入には 10 秒ほど要する。

- 窓枠いっぱいに黄色いマーカーが現れ動かなくなったら注入が終了。

使用済みの針及びシリンジ又は使用済みの Pen は，使用後すぐに FDA が許可した鋭利物廃棄容器に廃棄するよう指導すること。容器に入っていない針及びシリンジ又は Pen を家庭ごみに廃棄しないよう指導すること。FDA が許可した鋭利物廃棄容器がない場合は，頑丈なプラスティック製で，鋭利物が出ないしっかり閉まる耐穿刺性の蓋で閉めることができ，使用中は真っすぐに安定しており，耐漏出性で，容器中に危険廃棄物が入っていることを警告する適切なラベルを貼った家庭用容器を使用してもよいことを指導すること。

鋭利物廃棄容器がほぼいっぱいになったら，地域のガイドラインに従い鋭利物廃棄容器を適切に廃棄するよう指導すること。使用済み針及びシリンジの廃棄に関する州又は地域の規則がある可能性があることを指導すること。鋭利物の安全な廃棄に関する更なる情報や住んでいる州における鋭利物の廃棄に関する具体的情報については，FDA のウェブサイト http://www.fda.gov/safesharpsdisposal を紹介すること。

地域のガイドラインにおいて認められていない限り，家庭ごみに使用済み鋭利物廃棄容器を廃棄しないよう指導すること。使用済み鋭利物廃棄容器を再使用しないよう指導すること。

AbbVie Inc.
North Chicago, IL 60064, U.S.A.
US License Number 1889
03-B351 06/2016

薬剤説明書
HUMIRA® (Hu-MARE-ah)
(adalimumab)
注射剤

HUMIRA 投与を開始する前と詰め替え品の入手の際に，HUMIRA に同封されている薬剤説明書をよく読むこと。新たな情報が加えられていることもある。この説明書に記載されている情報は，患者の病状や HUMIRA 治療についての医師との話し合いに代えることはできない。

HUMIRA について最も重要な情報は何か?
HUMIRA は免疫系に影響を及ぼす薬剤である。HUMIRA は感染防御する免疫力を低減させる。HUMIRA 投与中に重篤な感染症に感染した例があり，結核や全身に広まるウイルス，真菌，バクテリアが原因の感染症を含む。このような感染症で死亡した例もある。

- HUMIRA 投与開始前に，医師に結核の検査をしてもらうこと。
- HUMIRA による治療中に，医師に結核の徴候及び症状を慎重に観察してもらうこと。

医師の了解を得ている場合を除いて，いかなる感染症の場合でも HUMIRA 治療を開始してはいけない。

下記の事項が該当する場合，HUMIRA 投与前に医師に相談すること：

- 感染症に感染していると思われる又は下記の症状がある：
  - 発熱，汗又は悪寒
  - 筋肉痛
  - 咳
  - 排尿時の痛み又は通常よりも非常に多い排尿
  - 血痰
  - 体重減少
  - 倦怠感
  - 皮膚に熱，赤み又は疼痛又は全身痛
  - 息切れ
  - 下痢又は腹痛
- 感染症治療を受けている。
- 多くの感染症又は何度も症状のでる感染症にかかっている。
- 糖尿病である。
- 結核にかかっている又は結核患者が近くにいたことがある。
- 結核感染リスクが高い国で出生した，住んでいた若しくは旅行したことがある。不明な場合は医師に相談すること。
- ある種の真菌感染症（ヒストプラスマ症，コクシジオイデス症又はプラストミセス症）に罹るリスクが高まっている地方（オハイオ及びミシシッピ川流域のような）に居住している又は居住していた。HUMIRA 投与で，これらの感染症が発生又は重

症化する可能性がある。これらの感染症が一般的である場所に居住していたか不明な場合には，医師に相談すること。

- B 型肝炎にかかっている又はかかったことがある。
- ORENCIA®（アバタセプト），KINERET®（anakinra），RITUXAN®（rituximab），IMURAN®（azathioprine）又は PURINETHOL®（mercaptopurine，6-MP）を使用している。
- 外科手術が予定されている。

HUMIRA 投与開始後，感染症若しくは感染症の徴候がみられたら直ちに医師に相談すること。HUMIRA は感染症に罹りやすくなり，症状を悪化する場合がある。

悪性腫瘍

- HUMIRA を含む抗 TNF 製剤を使用する小児及び成人で，悪性腫瘍になる可能性が高まることがある。
- 抗 TNF 製剤を使用する小児及び 10 代の患者で特殊な悪性腫瘍が認められている。
- 関節リウマチ患者，特に重篤な関節リウマチ患者はリンパ腫を発症する可能性が高くなる。
- HUMIRA を含む抗 TNF 製剤を使用する場合には，2 種類の皮膚癌（皮膚の基底細胞癌と扁平上皮癌）を発症する可能性が高くなる。これらの癌は治療することにより一般的に生命にかかわらない。治らない小腫瘤や皮膚潰瘍がある場合は医師に報告すること。
- HUMIRA を含む抗 TNF 製剤を使用の患者で，まれなタイプの悪性腫瘍である肝脾 T 細胞リンパ腫が発症した。このタイプの悪性腫瘍は死に至ることが多い。これらの患者の多くは，10 代の男性又は若い男性だった。多くが IMURAN®（azathioprine）又は PURINETHOL®（6-mercaptopurine）を投与のクローン病又は潰瘍性大腸炎の患者だった。

HUMIRA とは何か ？

HUMIRA とは腫瘍壊死因子（TNF）阻害剤とよばれる薬剤である。HUMIRA は下記目的で投与される：

- 下記の徴候や症状を緩和する：
  - 成人の中等症-重症の関節リウマチ（RA）。HUMIRA は単独投与又は MTX 又は特定の他の薬物との併用投与が可能である。
  - 2 歳以上の小児の中等症-重症の多関節型若年性特発性関節炎（JIA）。HUMIRA は単独投与又は MTX 又は特定の他の薬物との併用投与が可能である。
  - 成人の関節症性乾癬（PsA）。HUMIRA は単独投与又は特定の他の薬物との併用投与が可能である。
  - 成人の強直性関節炎（AS）。

- 中等症-重症のクローン病（CD）。他の治療では十分な効果が得られていない成人患者に使用される。
- 6 歳以上の小児の中等症-重症のクローン病（CD）。他の治療では十分な効果が得られていない成人患者に使用される。
- 中等症から重症の化膿性汗腺炎（HS）の成人患者

- 他の薬剤で効果不十分な成人の中等症-重症の潰瘍性大腸炎を抑制（寛解導入）し，抑制を維持（寛解維持）するために使用される。TNF 阻害薬の効果が消失若しくは不耐の患者における HUMIRA の有効性は不明である。
- 全身に症状が見られ，注射，錠剤（全身療法）若しくは光線療法（紫外線単独若しくは錠剤と併用）に効果がある成人の中等症から重症の慢性（長く続く）尋常性乾癬（Ps）の治療。
- 非感染性の中間部，後部，又は汎ぶどう膜炎の成人患者の治療。

HUMIRA 投与前に担当医師に伝えるべきこととは何か？

HUMIRA は必ずしも合うものではない。HUMIRA 投与前に，下記の場合を含むすべての健康状態を医師に伝えること：

- 感染症に感染している。" HUMIRA についてもっとも重要な情報は何か？" を参照すること。
- 悪性腫瘍にかかっている又はかかっていた。
- しびれ又はうずくような痛み若しくは多発性硬化症又はギラン・バレー症候群のような神経系に影響を及ぼす病気にかかっている。
- 心不全がある又はあった。
- ワクチン投与を最近受けた若しくは受ける予定がある。HUMIRA 治療中に生ワクチンを除くワクチンを接種してもよい。若年性特発性関節炎の小児は HUMIRA 投与前に，全てのワクチンを投与すること。
- ゴム又はラテックスにアレルギーがある。ゴムやラテックスにアレルギー症状がある場合は医師に相談すること。
  - HUMIRA Pen 40 mg/0.8 mL，HUMIRA プレフィルドシリンジ 40 mg/0.8 mL，HUMIRA プレフィルドシリンジ 20 mg/0.4 mL 及び HUMIRA プレフィルドシリンジ 10 mg/0.2 mL の灰色針カバーに天然ゴムもしくはラテックスが含まれている。
  - HUMIRA Pen 40 mg/0.4 mL，HUMIRA プレフィルドシリンジ 40 mg/0.4 mL の黒色針カバー及び医療機関用のバイアルストッパーには，天然ゴムもしくはラテックスが含まれていない。
- HUMIRA 若しくは本剤添加物にアレルギーがある。薬剤説明書の終わりにある HUMIRA 添加物リストを参照のこと。
- 妊娠している若しくは妊娠を予定している。HUMIRA が胎児に悪影響を与えるかはわかっていない。妊娠中は明らかな必要性がない限り HUMIRA を投与しないこと。

- 赤ちゃんを出産し、妊娠期間中に HUMIRA を使用していた場合。あなたの赤ちゃんがワクチン投与を受ける前に赤ちゃんの担当医にこの事実を知らせてください。
- 授乳期若しくは授乳を予定している。授乳期の女性及び医師は，授乳する又は HUMIRA を投与するかを判断する。両方はしてはいけない。

処方箋有り無しに係らず，ビタミン剤，ハーブ系サプリメントを含む，すべての服用している薬物を医師に報告すること。

特に，以下を服用している場合は医師に報告すること：

- ORENCIA®（アバタセプト），KINERET®（anakinra），REMICADE®（インフリキシマブ），ENBREL®（エタネルセプト），CIMZIA®（certolizumab pegol）又は SIMPONI®（ゴリムマブ）。これらを服用中は，HUMIRA を投与してはいけない。
- RITUXAN®（リツキシマブ）。医師は RITUXAN®（リツキシマブ）を最近処方された患者に HUMIRA の処方は推奨しない。
- IMURAN®（アザチオプリン）又は PURINETHOL®（メルカプトプリン，6-MP）

薬剤リストは保管し，新たな薬剤を処方される際には医師や薬剤師に見せること。

どのように HUMIRA を投与するべきか？

- HUMIRA は皮下投与する。医師は HUMIRA の投与回数を説明する。投与回数は健康状態による。処方以上に HUMIRA を投与しないこと。
- HUMIRA の正しい準備及び注射に関する包括的な説明については，箱の中の患者使用説明書参照。
- 自己投与する前に HUMIRA 投与法の教示を受けること。自己投与について質問がある場合は，医師に連絡するか若しくは 1-800-4HUMIRA（1-800-448-6472）に連絡すること。HUMIRA の準備及び注射方法について指導を受ければ知り合いが自己投与を手伝うこともできる。
- 正しく投与できるまで，HUMIRA を自己投与してはいけない。患者又は介護担当者が自宅で HUMIRA の自己投与が可能と医師が判断する場合には，HUMIRA 投与の準備及び投与のトレーニングを受けること。
- 医師がいいですよと言うまでは，HUMIRA の投与を忘れないこと。もし忘れた場合は，思い出したらすぐに投与すること。次回の投与はスケジュールどおりに投与すること。これで元の投与スケジュールに戻る。HUMIRA をいつ投与したらよいかわからない場合には，医師又は薬剤師に連絡すること。
- 説明された投与回数以上に HUMIRA を投与する場合には医師に連絡すること。

HUMIRA の可能性のある副作用は何か？
HUMIRA の重篤な副作用は次のとおり：
"HUMIRA について最も重要な情報は何か？" を参照。

- 重篤な感染症。

医師は，結核に感染していないか結核の検査をする。もし，医師が結核感染のリスクを疑う場合，HUMIRA 治療開始前及び治療中に結核治療を行う。また，結核検査が陰性であっても，HUMIRA 治療中，医師は注意深く観察する。HUMIRA 治療開始前にツベルクリン反応検査で陰性であった患者が活動性結核を発症した例があった。HUMIRA 投与中若しくは投与後次のような症状がある場合は医師に報告すること。

  - 長く続く咳
  - 微熱
  - 体重減少
  - 脂肪や筋肉の減少（やせる）
- 血中にウイルスを保菌している患者の B 型肝炎感染症

B 型肝炎ウイルス（肝臓に影響するウイルス）のキャリアである場合，HUMIRA 治療中にウイルスが活性化する可能性がある。HUMIRA 投与前及び投与中に，血液検査を行うこと。次のような症状がある場合は医師に相談すること。

- 筋肉痛
- 疲労感
- クレイ色の排便
- 皮膚又は眼が黄色い
- 暗色尿
- 発熱
- 悪寒
- 胃の不快感
- 嘔吐
- 皮膚発疹
- 食欲がない

- アレルギー反応。HUMIRA 投与の患者でアレルギー反応が見られる。重篤なアレルギー反応が見られる場合は，直ちに医師に連絡すること。
  - じんましん
  - 顔，眼，唇又は口の腫れ
  - 呼吸困難
- 神経系の疾患。しびれ又はうずくような痛み，視覚の異常，腕又は足の衰弱及び眩暈を含む神経系疾患の徴候や症状。
- 血液疾患。感染症の防御を助ける又は止血を助ける十分な血液細胞が作れない場合がある。引かない熱，あざ，簡単に出血する，顔色が悪いなどの症状。
- 新たな心疾患又は以前からある心疾患の悪化。HUMIRA 投与中に下記を含む心疾患の新たな悪化症状がある場合には，直ちに医師に連絡すること。
  - 息切れ
  - 足首や足のむくみ
  - 急激な体重増加

- ループス様症候群を含む免疫反応。胸部不快感又は治らない胸部痛み，息切れ，関節の痛み，日光による頬や腕の発疹を含む症状。HUMIRA 投与を中止すると，症状が改善することもある。
- 肝機能障害。抗 TNF 製剤投与の患者で肝機能障害が起こる可能性がある。これらの障害は肝不全及び死に至る可能性がある。下記の症状がある場合には直ちに医師に連絡すること：
  - 猛烈な疲労感
  - 皮膚又は眼が黄色い
  - 食欲不振又は嘔吐
  - 胃（腹部）の右側の痛み
- 乾癬。HUMIRA を使用する患者において，乾癬の発症又は悪化。膿で詰まるうろこ状の鱗屑性紅斑又は隆起した小腫瘤がある場合は医師に連絡すること。医師は HUMIRA 治療の中止を決定することがある。

以上の症状のいずれかが発生した場合，直ちに医師に連絡すること。HUMIRA 治療は中断される可能性がある。

HUMIRA による一般的な副作用：

- 赤み，発疹，腫れ，かゆみ又はあざ等の注射部位反応。これらの症状は通常数日間で消失する。投与部位周辺の痛み，赤み，又は腫れが数日間で消失しない場合若しくは悪化する場合には直ちに医師に連絡すること。
- 上気道感染（副鼻腔感染症を含む）
- 頭痛
- 発疹

これらは HUMIRA によって起こり得る副作用のすべてではない。気になる症状若しくは回復しない症状がある場合は医師に相談すること。詳細は医師又は薬剤師に確認すること。

副作用の病状を医師に連絡すること。FDA 1-800-FDA-1088 に副作用報告をする。

どのように HUMIRA を保存するのか？

- 使用時まで，オリジナル容器に入れて 36–46°F（2–8°C）で冷蔵保存すること。遮光保存すること。
- HUMIRA を凍結させてはならない。凍結してしまった場合，HUMIRA を使用してはいけない，溶解しても使用してはいけない。
- 冷蔵保存した HUMIRA は箱，投与トレー，Pen 又はプレフィルドシリンジに印刷されている使用期限まで使うことができる。使用期限後は HUMIRA を使用してはいけない。

- 旅行の時など，必要であれば，14 日間まで HUMIRA を 77°F（25°C）までの室温で保存出来る。使用時まで，オリジナル容器に入れて遮光保存すること。
- HUMIRA を室温保存で 14 日以内に使用しなかった場合は廃棄すること。
- 冷蔵庫の中のカートン及び投与トレーから HUMIRA を最初に取り出した日にちを記録すること。
- 極度の高温下又は冷温下では HUMIRA を保存してはいけない。
- 溶液の濁り，変色，フレーク又は粒子の混入などが見られた場合，そのプレフィルドシリンジ又は Pen を使用してはいけない。
- HUMIRA を落とす又はつぶしてはいけない。プレフィルドシリンジはガラス製である。
- HUMIRA，注射器具及び他の全ての薬剤は小児の手の届かないところに保管すること。

HUMIRA の安全かつ効果的な使用についての概説

薬剤は薬剤説明書に記載されていない目的で処方されることがある。HUMIRA は，処方されなかった状態に対して使用してはならない。症状が同じであっても，他の患者に HUMIRA を与えてはいけない。害があるかもしれない。

この薬剤説明書は HUMIRA についての最も重要な情報を要約している。HUMIRA についてさらなる情報が必要な場合は，医師に相談すること。医薬従事者用に作成された HUMIRA の情報を医師や薬剤師に求めることができる。

更なる情報については www.HUMIRA.com を参照若しくは，1-800-4HUMIRA（1-800-448-6472）に電話し，患者支援プログラムに登録することで，その他の情報やアイデアを得ることができる。

HUMIRA の含有成分はなにか ?

有効成分：アダリムマブ

HUMIRA Pen 40 mg/0.8 mL，HUMIRA プレフィルドシリンジ 40 mg/0.8 mL，HUMIRA プレフィルドシリンジ 20 mg/0.4 mL，HUMIRA プレフィルドシリンジ 10 mg/0.2 mL 及び医療機関用バイアル 40 mg/0.8 mL

添加物：クエン酸一水和物，リン酸水素ナトリウム二水和物，マンニトール，リン酸二水素ナトリウム二水和物，ポリソルベート 80，塩化ナトリウム，クエン酸ナトリウム及び注射用水。水酸化ナトリウムは必要に応じて pH 調整のために添加する。

HUMIRA ペン 40 mg/0.4 mL 及び HUMIRA プレフィルドシリンジ 40 mg/0.4 mL

添加物：マンニトール，ポリソルベート 80 及び注射用水

FDA で承認された薬剤説明書である。

AbbVie Inc.
North Chicago, IL 60064, U.S.A.
US License Number 1889
03-B352
Revised：06/2016

使用説明書
HUMIRA® (Hu-MARE-ah)
(adalimumab)
40 mg/0.8 mL
単回使用 Pen

正しく投与できるようになるまで及び使用説明書を読んで理解するまでは，自己投与してはいけない。患者又は介護担当者が自宅で HUMIRA の自己投与が可能と医師が判断する場合には，HUMIRA 投与の準備及び投与のトレーニングを受けること。正しく HUMIRA 投与出来るようにこれらの説明書を読んで理解し，従うこと。

また，HUMIRA の投与に関する説明を確実に理解できるように，担当医師に相談することも重要である。HUMIRA の注射日を忘れないために，前もってカレンダーに印をつけるとよい。

HUMIRA 投与方法について質問がある場合には，提供者に連絡すること。

重要

- 凍結してしまった場合，HUMIRA を使用してはいけない，溶解しても使用してはいけない。
- HUMIRA Pen はガラスを含む。内側のガラスが破損してしまう可能性があるので，Pen を落とす又はつぶしてはいけない。
- 投与前まで灰色のキャップ又は紫色のキャップを外してはいけない。
- 紫色のボタンを押し HUMIRA を注入するときに，カチッという音がする。
  - 自宅で自己投与の際に，カチッという音に驚かないように医師又は看護師と投与の練習をする。
  - カチッという音がして，注入を開始する。
  - 窓枠いっぱいに黄色いマーカーが現れ動かなくなったら注入が終了。

" HUMIRA Pen の準備" 参照。

注射のための準備をする

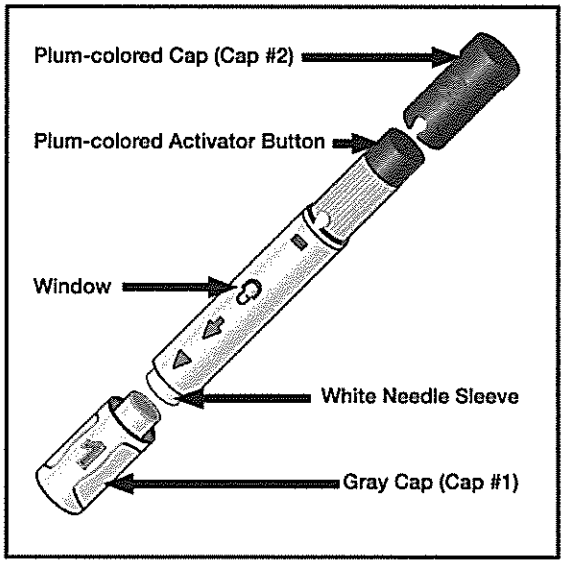
- 投与に以下の品目が必要である。

清浄で平坦な作業場所を探す。

- アルコール消毒綿 1 枚
- 綿ボール又はガーゼパッド（HUMIRA の箱の中には含まれない）
- HUMIRA Pen 1 本（図 A 参照）
- 使用した Pen を廃棄するための穿刺耐性容器（HUMIRA の箱の中には含まれない）

薬液が室温に達するよう，投与のおよそ15～30分前にHUMIRA Penを冷蔵庫から取り出すとより快適に使用できる。室温に達するまでの間は，灰色及び紫色のキャップを外してはいけない。他の方法でHUMRAを温めてはいけない（例えば，電子レンジ又は温水で温めてはいけない）。

投与のために必要な全てのものが揃っていない場合，薬剤師に連絡すること。Penの略図を図Aに示す。
図A.



箱，投与トレー，HUMIRA Penを確認する。

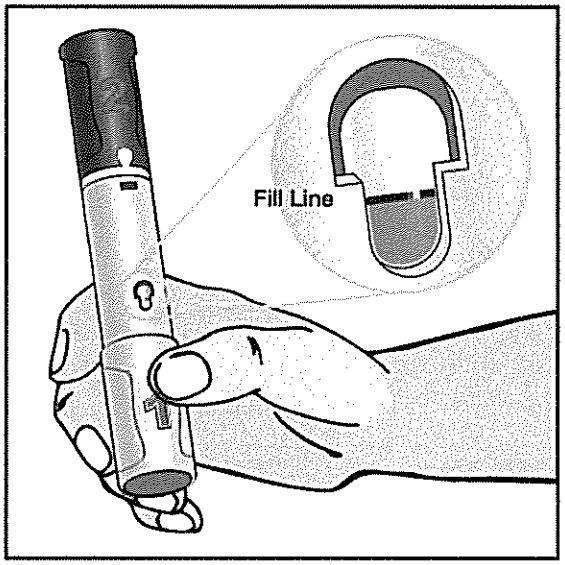
1. 箱，投与トレー及びHUMIRA Penのラベルに HUMIRAと記載されていることを確認する。
2. 下記の場合には，使用せずに医師又は薬剤師に連絡する：
   - HUMIRA Penを落とす又はつぶす。
   - 箱の上部又は下部のシールの破損又は紛失。
   - 箱，投与トレー及びPenのラベルに記載されている使用期限が過ぎている。
   - 凍結又は直射日光下で放置したPen。
   - 14日以上室温で保存したHUMIRA又は77°F（25°C）を超えて保存したHUMIRA。

使用説明書の終わりの "どのようにHumira を保存するのか？" 参照。

3. 灰色のキャップ（Cap #1）が下を向くようにPenを持つ。

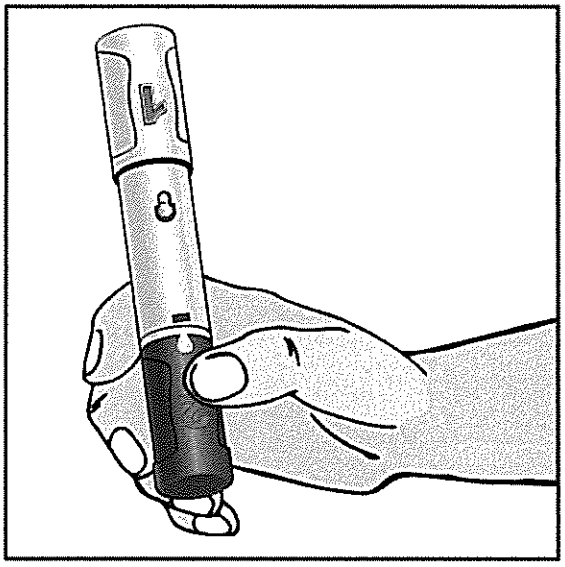
4. Pen 側面の窓から Pen 内の液が Fill Line 又は Fill Line の近くまであることを確認する。Fill Line までの液量が全投与量である。図 B 参照。
5. 正しい液量でない場合は，その Pen は使用しないこと。薬剤師に連絡すること。

図 B.



6. Pen の向きを変え，灰色のキャップ（Cap #1）が上を向くように持つ。図 C 参照。
7. Pen 側面の窓から Pen 内の液が透明で色がついていないことを確認する。液が濁っていたり，変色していたり，中に異物が混入している場合には使用しない。薬剤師に連絡する。窓に数滴の気泡が見えても問題ない。

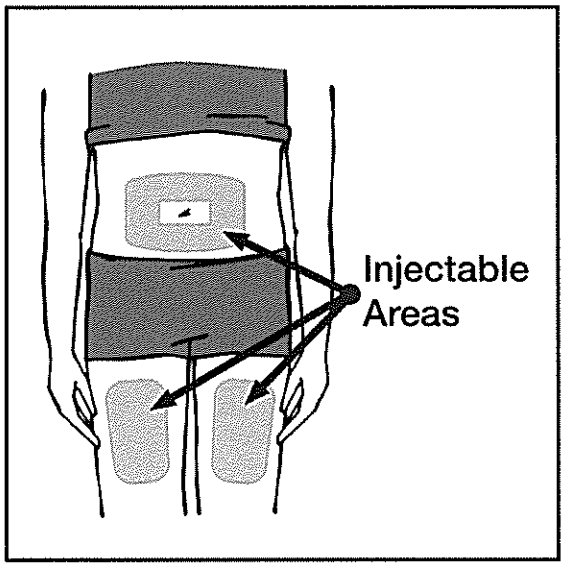
図 C.



注射部位の選択

8. 十分に手を洗い乾かす。
9. 注射部位を選択：
   - 太ももの前面。
   - 腹部の下部。腹部を選択した場合，臍の周り 2 インチ（5 センチ）の領域は避けること。図 D 参照。

図 D.



- 投与ごとに異なる部位を選ぶこと。新たな注射は前に注射した部位から少なくとも 1 インチ（2.5 センチ）離れた場所にすること。
- 下記の皮膚には注射してはいけない：
  - 疼痛
  - 皮下出血
  - 発赤
  - 硬結
  - 傷の跡又は妊娠線がある場所
- 乾癬患者の場合，皮膚が隆起している箇所，硬結，発赤若しくはうろこ状の皮膚斑点若しくは病変部位に直接注射してはいけない。
- 衣類を貫通して注射してはいけない。

注射部位の準備

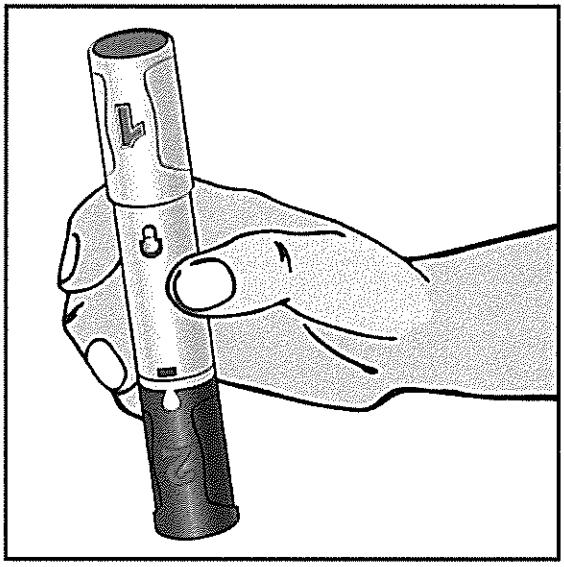
10. アルコール消毒綿を使って円を描くように動かしながら，投与する部位をきれいにふき取る。
    - 投与するまで，この部分を再び触らないこと。投与前に皮膚を乾かす。清潔な部位を扇いだり吹いたりしてはいけない。

Pen の準備

11. 投与直前まで灰色のキャップ（Cap #1）又は紫色のキャップ（Cap #2）を外してはいけない。

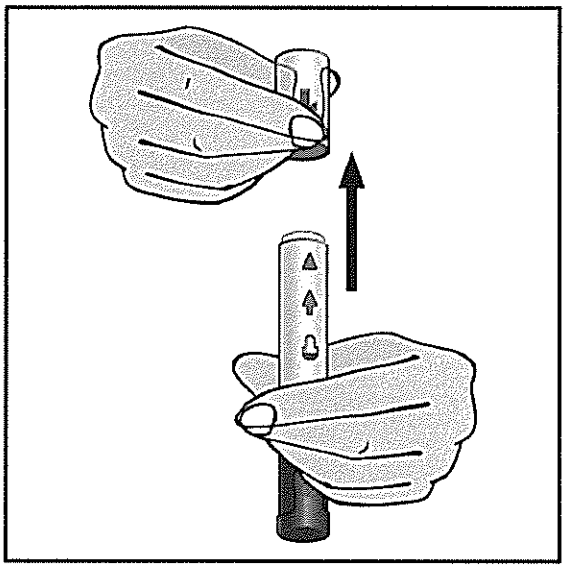
12. 灰色のキャップ（Cap #1）又は紫色のキャップ（Cap #2）を触らないように片手でPenの中央（灰色部分）を持つ。Penの向きを変え，灰色のキャップ（Cap #1）が上を向くように持つ。図E参照。

図E.



13. もう一方の手で，灰色のキャップ（Cap #1）を真っ直ぐに引っ張る（キャップはねじらない）。シリンジの小さい灰色の針カバーも灰色のキャップ（Cap #1）と一緒に外れていることを確認する。図F参照。
14. 灰色のキャップ（Cap #1）を捨てる。

図 F.



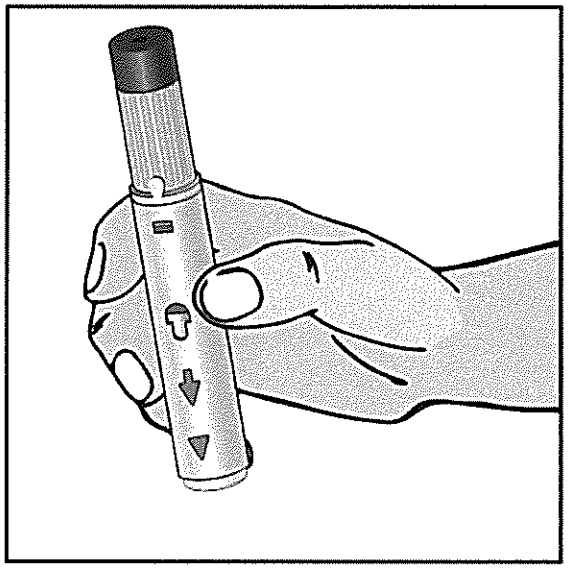
- 灰色のキャップ（Cap #1）を戻さないこと。灰色のキャップ（Cap #1）を戻すと針を破損する恐れがある。
- 針を覆っている白い針刺し防止カバーを確認できる。
- 指が針に触れる又は針が何かに接触しないようにする。
- 針から少量の液体がでても問題ない。

15. Pen の下部から紫色のキャップ（Cap #2）を真っ直ぐに引っ張って外す（キャップはねじらない）。Pen は使用できる状態となる。紫色のキャップを捨てる。
    - Pen から薬剤が漏れ出る恐れがあるので，紫色のキャップ（Cap #2）は戻さないこと。

紫色の作動ボタン

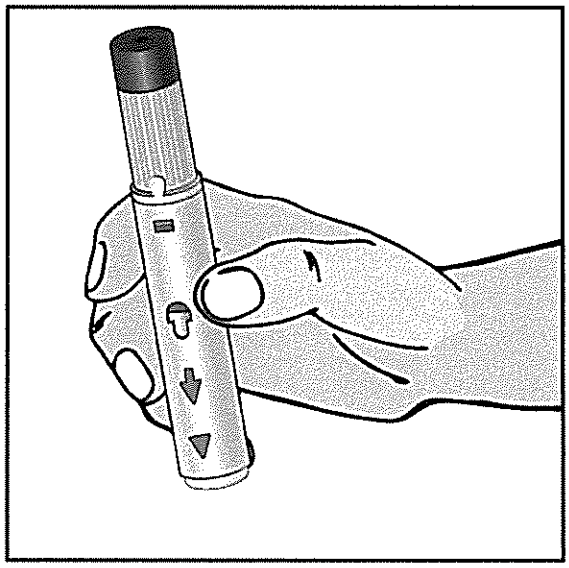
- Pen の向きを変え，紫色の作動ボタンを上にする。図 G 参照。

図 G.



- HUMIRA 投与の準備ができるまで紫色の作動ボタンを押さないこと。紫色の作動ボタンを押すことで，Pen から薬剤が出る。
- 窓が見えるように Pen を持つ。図 H 参照。窓に数滴の気泡が見えても問題ない。

図 H.



Pen の位置を合わせる及び HUMIRA を注射する

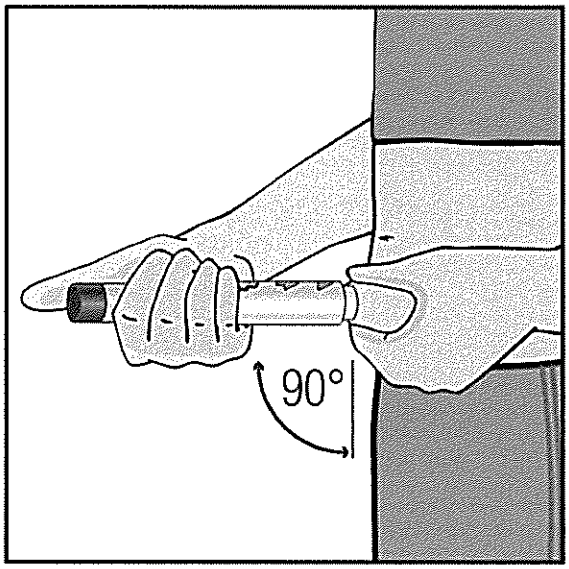
16. Pen の位置を合わせる：
    - 皮膚の清拭部分をそっとつまみ，しっかりと握る。図 I 参照。つまんだ部分に注射する。

図 I.



17. Pen の白い端を 90 度（角度）にまっすぐ持ち，つまんだ皮膚にぴったり当てる。間違って皮膚をつまんでいる指に注射しないように Pen を持つ。図 J 参照。

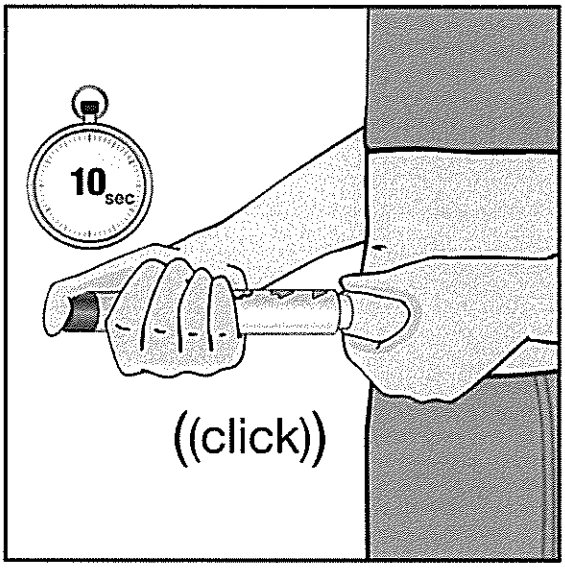
図 J.



18. HUMIRA を注射する

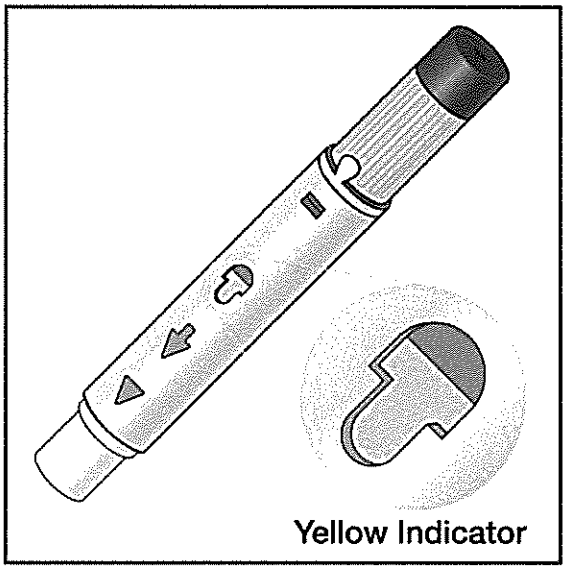
- 人さし指又は親指で，紫色の作動ボタンを押す。窓を隠さないようにする。図 K 参照。

図 K.



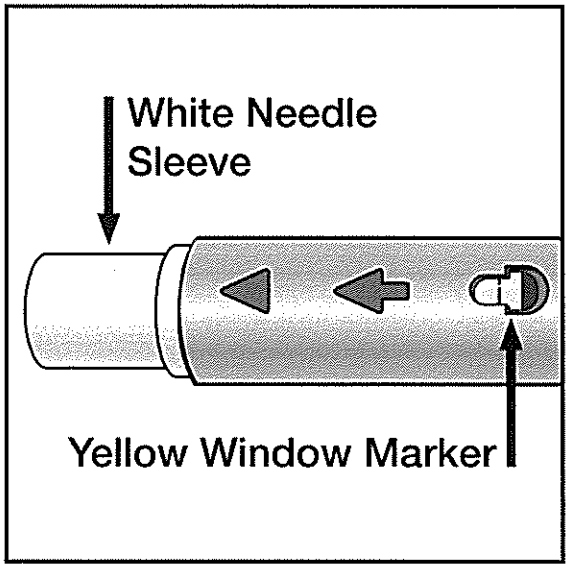
- 紫色の作動ボタンを押すとき，カチッという音がして，注入を開始する。
- 全ての薬剤が注入し終わるまで，ボタンを押しつづけ，つまんだ皮膚に垂直となるように Pen を当てる。注入には 10 秒要するので，ゆっくり 10 数える。薬剤の全量を投与できるように，注入している間は，注入部位をつまんだ皮膚に垂直になるように Pen を当て続ける。
- 窓枠いっぱいに黄色いマーカーが現れ動かなくなったら注入が終了。図 L 参照。

図 L.



19. 注入が終わったら，皮膚から Pen をゆっくりと外す。針先を覆うため，白い針刺し防止カバーが出る。図 M 参照。
    - 針を触わらないようにすること。針に触れないように白い針刺し防止カバーが出ている。

図 M.



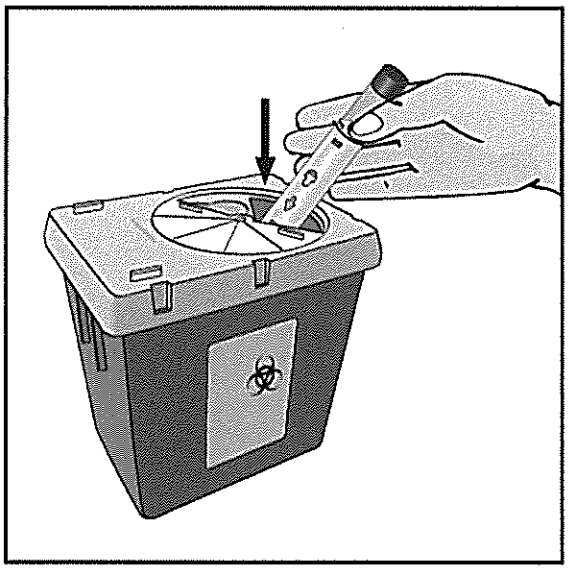
- 注射部位に綿ボール又はガーゼパッドを 10 秒ほど押し当てる。投与部位をこすらないこと。少し出血することがあるが，通常の範囲。

20. Pen は破棄すること。" HUMIRA Pen をどのように廃棄するか ？" 参照。
21. 日付及び注射場所を記録しておくこと。HUMIRA の注射日を忘れないように，前もってカレンダーに印をつける。

HUMIRA Pen をどのように廃棄するか ？

- Pen は使用後直ぐに FDA が許可した鋭利物廃棄容器に入れること。図 N 参照。Pen を家庭用ごみに捨てないこと。
- 針を触わらないようにすること。

図 N.



- FDA が許可した鋭利物廃棄容器がない場合は，以下の家庭用容器を使用できる：
  - 頑丈なプラスティック製
  - 鋭利物が出ないしっかり閉まる耐穿刺性の蓋で閉めることができる
  - 使用中は真っ直ぐに安定して立てられる
  - 耐漏出性
  - 容器中に危険廃棄物が入っていることを警告する適切なラベルが貼られている
- 鋭利物廃棄容器がほぼいっぱいになったら，地域のガイドラインに従い鋭利物廃棄容器を適切に廃棄すること。使用済み針及びシリンジの廃棄方法に関する州又は地域の規則がある可能性がある。鋭利物の安全な廃棄に関する更なる情報や住んでいる州における鋭利物の廃棄に関する具体的情報については，FDA のウェブサイト http://www.fda.gov/safesharpsdisposal を確認すること。
- 安全衛生のため，HUMIRA Pen を再使用してはいけない。
- 使用済みのアルコール消毒綿，綿ボール，投与トレー及び箱は家庭用ごみに捨てる。

- 地域のガイドラインにおいて認められていない限り，家庭ごみに使用済み鋭利物廃棄容器を廃棄しないこと。使用済み鋭利物廃棄容器を再使用しないこと。
- 鋭利物廃棄容器は常に小児の手の届かない場所に保管すること。

どうようにHUMIRAを保存するのか?

- 使用時まで，オリジナル容器に入れて 36–46°F（2–8°C）で冷蔵保存すること。遮光保存すること。
- HUMIRA を凍結させてはならない。凍結してしまった場合，HUMIRA を使用してはいけない，溶解しても使用してはいけない。
- 冷蔵保存した HUMIRA は箱，投与トレー，Pen に印刷されている使用期限まで使用することができる。使用期限後はHUMIRAを使用してはいけない。
- 旅行の時など，必要であれば，14 日間まで HUMIRA を 77°F（25°C）までの室温で保存出来る。使用時まで，オリジナル容器に入れて遮光保存すること。
- HUMIRA を室温保存で14日以内に使用しなかった場合は廃棄すること。
- 冷蔵庫の中のカートン及び投与トレーから HUMIRA を最初に取り出した日にちを記録すること。
- 極度の高温下又は冷温下ではHUMIRAを保存してはいけない。
- 溶液の濁り，変色，フレーク又は粒子の混入などが見られた場合，その Pen を使用してはいけない。
- HUMIRA を落とす又はつぶしてはいけない。
- HUMIRA，注射器具及び他の全ての薬剤は小児の手の届かないところに保管すること。

FDA で承認された薬剤説明書である。

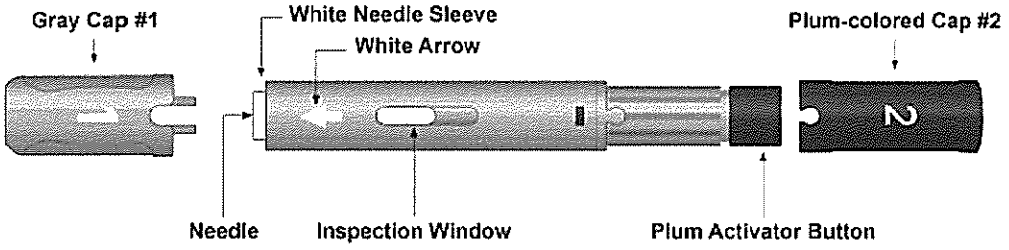
AbbVie Inc.
North Chicago, IL 60064, U.S.A.
US License Number 1889
03-B355
Revised：06/2016

使用説明書
HUMIRA® (Hu-MARE-ah)
(adalimumab)
40 mg/0.4 mL
単回使用 Pen

注射の前に：初めて HUMIRA をお使いになる前に，医療提供者が HUMIRA の使用方法をあなたに示さなければなりません。もし支援が必要な場合は担当の医療提供者，あるいは 1-800-4HUMIRA（1-800-448-6472）までお電話ください。

図 A HUMIRA 単回使用 Pen

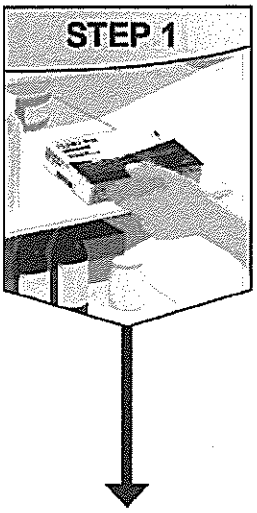
Figure A
HUMIRA Single-Use Pen



次の場合には Pen を使用せず，担当の医療提供者又は薬剤師に電話連絡をすること：

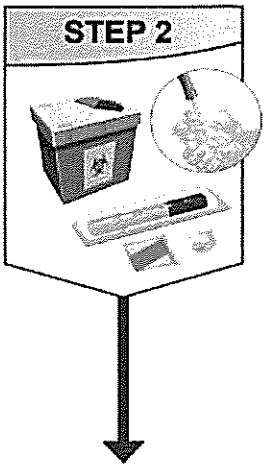
- 液体が濁っている，変色している，又は液体中に破片や粒子が浮かんでいる
- 使用期限を過ぎている
- 液体を凍結させた（解凍した場合であっても）又は直射日光の当たる場所に置いていた
- Pen を落とした又は Pen に強い圧を加えた

HUMIRA Pen を使用する前に，取扱説明書の全てのページを読んでください。



HUMIRA を冷蔵庫から取り出します。
注射の前に 15 分～30 分間，HUMIRA を室温に置いておきます。
HUMIRA を室温に戻している間は，灰色又は赤紫色のキャップを外さないでください。

- その他の方法で HUMIRA を温めないでください。例えば電子レンジで温めたり，お湯の中に入れたりしないでください
- 液体を凍らせた場合は（解凍した場合であっても）その Pen を使用しないでください



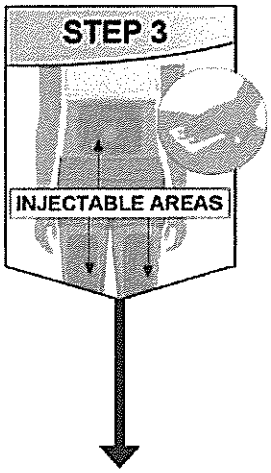
Pen のラベルに記載の使用期限を確認してください。

使用期限を過ぎている Pen は使用しないでください。

清潔で平らな場所に次のものを置きます：

- 使い捨て Pen 1 本及びアルコール消毒綿
- コットンボール 1 個又はガーゼパッド 1 枚（製品には含まれません）
- 耐破壊性の針製品廃棄用容器（製品には含まれません）手順 9 を参照

手を洗い，乾燥させます。

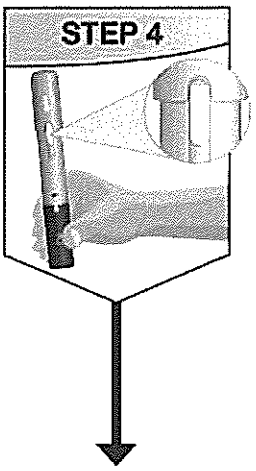


注射部位を選びます：

- 太ももの前側，又は
- お腹（へそから少なくとも 2 インチ離れたところ）
- 前回の注射部位とは異なる場所

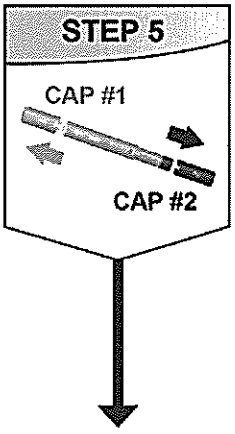
アルコール消毒綿で円を描くように注射部位のふき取りを行います

- 服の上から注射しないこと
- 痛みがある，あざができている，赤くなっている，硬くなっている，瘢痕がある，妊娠線がある皮膚，又は尋常性乾癬病変部には注射しないこと



灰色のキャップ#1 が上になるように Pen を持ちます。窓を確認します。

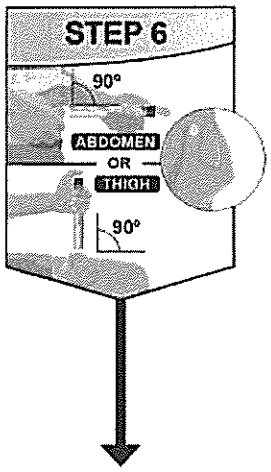
- 窓の中に 1 つ以上の気泡が見える状態は正常です
- 液体が無色透明であることを確認します
- 液体が濁っている又は液体中に粒子が浮かんでいる場合はその Pen を使用しない
- Pen を落とした場合又は Pen に強い圧を加えた場合はその Pen を使用しないでください



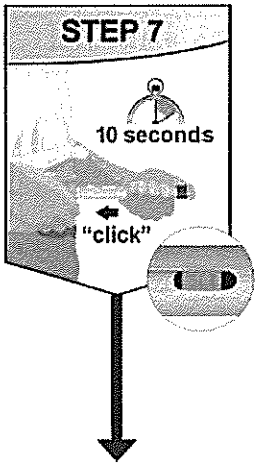
灰色のキャップ#1 を真っすぐに引っ張って外します。
キャップを捨てます。

- 液体が数滴針からあふれている状態は正常です

赤紫色のキャップ#2 を真っすぐに引っ張って外します。
キャップを捨てます。白い矢印が注射部位の方を向くように Pen の向きを変えます。

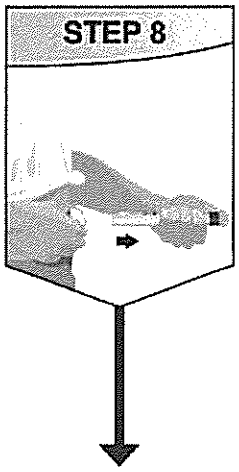


皮膚が盛り上がるように注射部位の皮膚をつまみ，つっかりとつまんでおきます。
白い矢印を注射部位の方に向けます。
白い針のスリーブを真っすぐ（90° の角度で）注射部位に当てます。
確認用の窓が見える状態で Pen を持ちます。



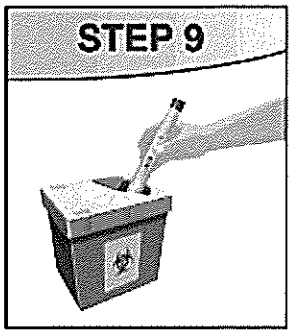
注射部位に Pen を押し込み，その状態を保ちます。
赤紫色の作動ボタンを押し，ゆっくりと 10 秒数えます。

- 大きな「カチッという音」が注射開始を知らせます
- 注射部位に Pen を押し込んだ状態を保ちます
- 黄色のインジケータの動きが止まったら注射完了です



注射が完了したら，Pen を皮膚からゆっくりと話します。白い針スリーブによって針の先端が覆われます。
注射部位に残っている液体の量が数滴より多い場合は，1-800-4HUMIRA（1-800-448-6472）に電話して指示を仰いでください。
注射完了後，コットンボール又はガーゼパッドを注射部位の皮膚に当てます。

- こすらないでください
- 注射部位からのわずかな出血は正常です



使用済みの HUMIRA Pen はどのように廃棄したらいいですか？

- 使用済みの針，Pen，及び針製品は，使用後直ちに FDA 認可済み針製品廃棄用容器に入れます。外した針，シリンジ，Pen をごみ箱に捨てないでください
- FDA 認可済み針製品廃棄用容器がお手元にない場合は，次の条件を満たす家庭用容器を使用できます：

- 頑丈なプラスチック製である
- 針製品が貫通できない耐破壊性の蓋でぴったりと封をすることができる
- 使用中に直立し，安定した状態を保てる
- 液漏れ防止加工がしてある
- 容器内部に危険廃棄物が入っていることを警告するラベルが適切に貼ってある

- お使いの針製品廃棄用容器の中身がほぼ満杯になったら，お住まいの地域の針製品廃棄用容器の正しい廃棄方法のガイドラインに従う必要があります。針製品の安全な廃棄方法やお住まいの地域指定の針製品廃棄情報について、さらに詳しく知りたい場合は，FDA のウェブサイト：

  http://www.fda.gov./safesharpsdisposal をご覧ください。
- お住まいの地域のガイドラインによって許可されている場合を除き，使用済みの針製品廃棄用容器を家庭用ごみ箱に廃棄しないでください。使用済みの針製品廃棄用容器を再利用しないでください。

Pen のキャップ、アルコール消毒綿，コットンボール又はガーゼパッド，注射用トレイ，包装材は家庭用ごみ箱に破棄していい場合があります。

HUMIRA ペンの使用に関する質問

医療提供者から直接使用トレーニングを受けていない場合はどうしたらよいですか?

- 支援が必要な場合は担当医療提供者又は 1-800-4HUMIRA（1-800-448-6472）までお電話ください。又は www.HUMIRA.com をご覧ください。

注射が完了したことはどうやってわかるのですか?

- 黄色のインジケータの動きが止まります。止まるまで最大 10 秒ほどかかります。

注射部位に残っている液体の量が数滴より多い場合はどうしたよいですか？

- 1-800-4HUMIRA（1-800-448-6472）までお電話ください。FDA 認可済み針製品廃棄用容器を無償で提供します。



abbvie

Pen 及び針製品廃棄用容器は常に子供の手の届かない場所に保管してください。

注射を行った日付と場所を記録してください。HUMIRA の投与時期を覚えておくために，事前にカレンダーに印をつけておきましょう。

この取扱説明書は米国食品医薬品局の承認を受けています。
AbbVie Inc.
North Chicago, IL 60064, U.S.A.
US License Number 1889
03-B356
Revised : 06/2016

使用説明書
HUMIRA® (Hu-MARE-ah)
(adalimumab)
40mg/0.8mL，20mgg/0.4mL 及び 10mg/0.2mL
単回使用プレフィルドシリンジ

正しく投与できるようになるまで，及び使用説明書を読んで理解するまでは自己投与してはいけない。患者又は介護担当者が自宅で HUMIRA の自己投与が可能と医師が判断する場合には，HUMIRA 投与の準備及び投与のトレーニングを受けること。正しく HUMIRA 投与出来るようにこれらの説明書を読んで理解し，従うこと。

また，HUMIRA の投与に関する説明を確実に理解できるように，担当医師に相談することも重要である。HUMIRA の注射日を忘れないために，前もってカレンダーに印をつけるとよい。

HUMIRA 投与方法について質問がある場合には，提供者に連絡すること。

注射のための準備をする

- 投与に以下の品目が必要である。

清浄で平坦な作業場所を探す。

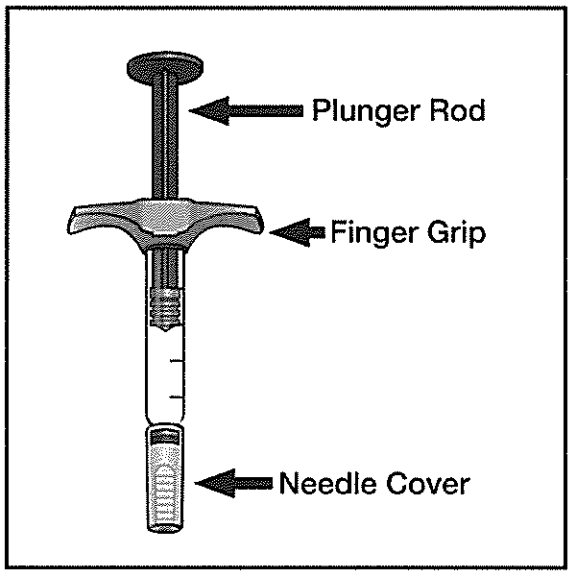
- アルコール消毒綿 1 枚
- 綿ボール又はガーゼパッド（HUMIRA の箱の中には含まれない）
- HUMIRA プレフィルドシリンジ 1 本（図 A 参照）
- 使用したプレフィルドシリンジを廃棄するための穿刺耐性容器（HUMIRA の箱の中には含まれない）

薬液が室温に達するよう，投与のおよそ 15～30 分前に HUMIRA プレフィルドシリンジを冷蔵庫から取り出すとより快適に使用できる。室温に達するまでの間は，針カバーを外してはいけない。他の方法で HUMRA を温めてはいけない（例えば，電子レンジ又は温水で温めてはいけない）。

投与のために必要な全てのものが揃っていない場合，薬剤師に連絡すること。

プレフィルドシリンジの略図を図 A に示す。

図 A.



箱，投与トレー，プレフィルドシリンジを確認する

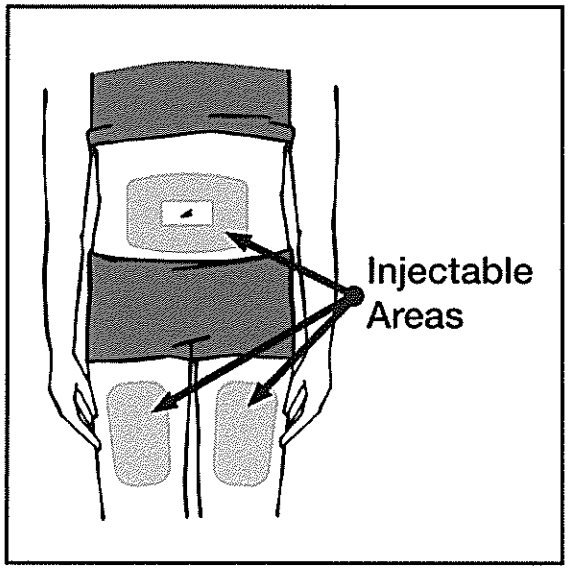
1. 投与トレー及びプレフィルドシリンジのラベルに HUMIRA と記載されていることを確認する。
2. 下記の場合には，使用せずに医師に連絡する：
   - 箱の上部又は下部のシールの破損又は紛失。
   - HUMIRA のラベルには使用期限が記載されている。箱の使用期限を確認する。使用期限が過ぎている場合には使用しない。
   - 凍結又は直射日光下で放置したプレフィルドシリンジ。
   - 14 日以上室温で保存した HUMIRA 又は 77°F（25°C）を超えて保存した HUMIRA。
   - 溶液の濁り，変色，フレーク又は粒子の混入。溶液が透明及び無色であることを確認する。

使用説明書の終わりの "どのように Humira を保存するのか？" 参照。

注射部位の選択

3. 十分に手を洗い乾かす。
4. 注射部位を選択：
   - 太ももの前面
   - 腹部の下部。腹部を選択した場合，臍の周り 2 インチ（5 センチ）の領域は避けること。図 B 参照。

図 B.



- 投与ごとに異なる部位を選ぶこと。新たな注射は前に注射した部位から少なくとも 1 インチ（2.5 センチ）離れた場所にすること。
- 下記の皮膚には注射してはいけない：
  - 疼痛
  - 皮下出血
  - 発赤
  - 硬結
  - 傷の跡又は妊娠線がある場所
- 乾癬患者の場合，皮膚が隆起している箇所，硬結，発赤若しくはうろこ状の皮膚斑点若しくは病変部位に直接注射してはいけない。
- 衣類を貫通して注射してはいけない。

注射部位の準備

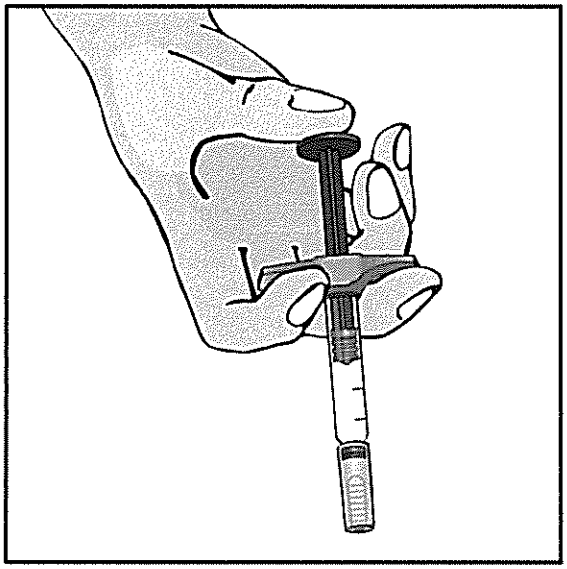
5. アルコール消毒綿を使って円を描くように動かしながら，投与する部位をきれいにふき取る。
6. 投与するまで，この部分に再び触らないようにすること。投与前に皮膚を乾かす。清潔な部位を扇いだり吹いたりしてはいけない。

シリンジ及び針を準備する

7. シリンジの液面を確認する：

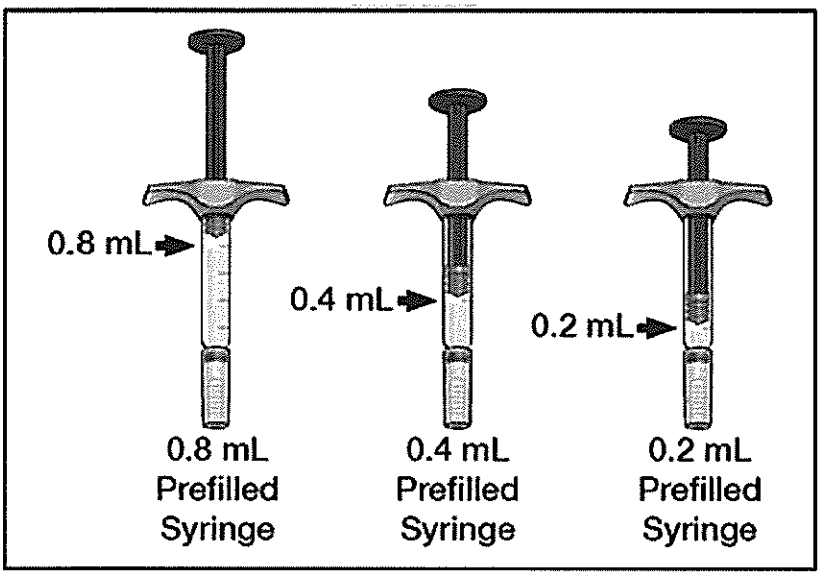
- 常にシリンジの本体のプレフィルドシリンジを持つ。針カバーを下向きにしてシリンジを持つ。図 C 参照。

図 C.



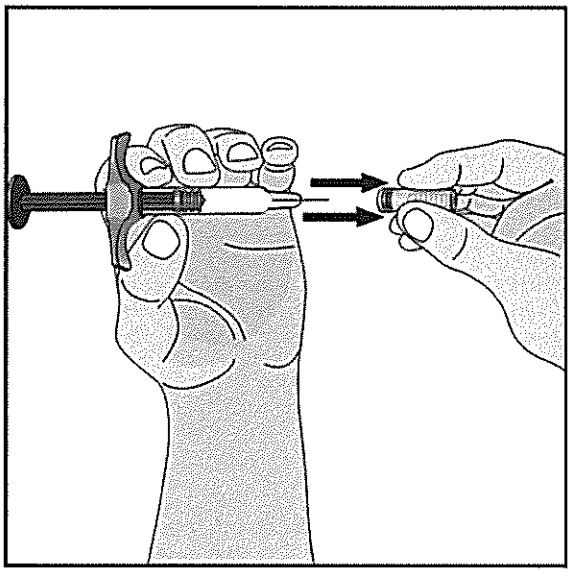
- 眼の高さでシリンジを持つ。シリンジ内の液量が，下記の線ちょうどあるいはこれに近いことを確認する：
  - 40 mg プレフィルドシリンジでは 0.8 mL の線。図 D 参照。
  - 20 mg プレフィルドシリンジでは 0.4 mL の線。図 D 参照。
  - 10 mg プレフィルドシリンジでは 0.2 mL の線。図 D 参照。

図 D.



8. 液体の表面がカーブしていることがある。正しい液量でない場合は，そのシリンジは使用しないこと。薬剤師に連絡すること。
9. 針カバーを外す：
   - 片方の手でシリンジを持つ。もう一方の手で，針カバーを外す。図 E 参照。
   - 針カバーを捨てる。

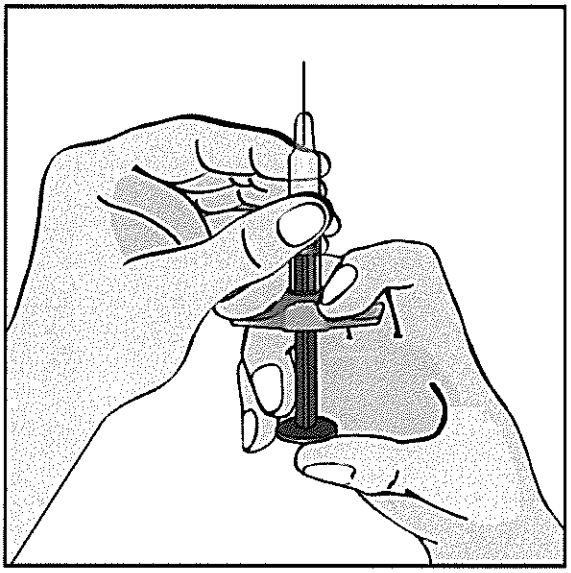
図 E.



- 指が針に触れる又は針が何かに接触しないようにする。

10. 針が上を向くようにシリンジを回転させ，片方の手で眼の高さにシリンジを持ち，シリンジ内の空気を確認する。もう一方の手でプランジャーをゆっくり押してシリンジ内の空気を針から押し出す。図 F 参照。

図 F.

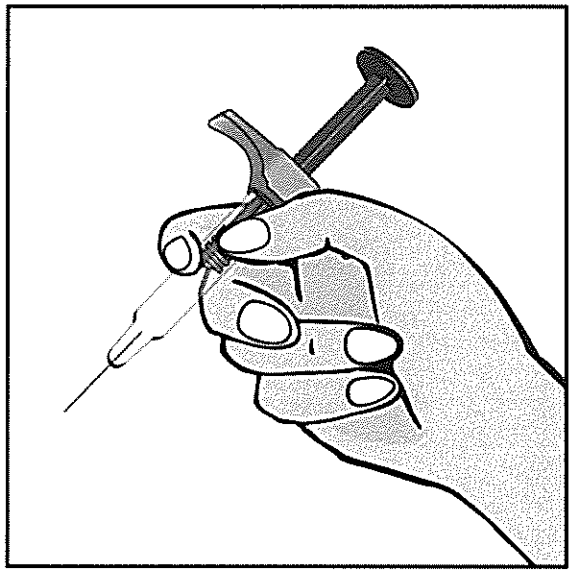


- 針から少量の液体がでても問題ない。

プレフィルドシリンジの位置を合わせる及び HUMIRA を注射する
プレフィルドシリンジの位置を合わせる

11. 片手の親指と人さし指の間でプレフィルドシリンジの本体を持つ。鉛筆のようにシリンジを持つ。図 G 参照。

図 G.



- プランジャーを引き戻してはいけない。
- 一方の手で皮膚の清拭部分をそっとつまみ，しっかりと持つ。図 H 参照。

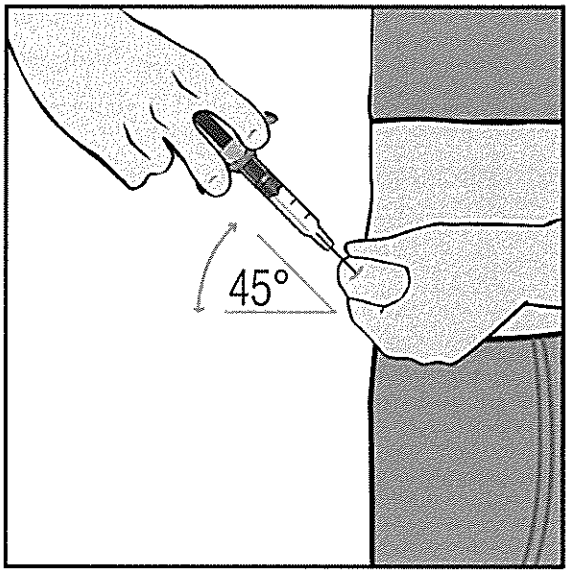
図 H.



HUMIRA を注射する

12. すばやく，短時間に，ダーツのような動きで，約 45 度の角度でつまんだ皮膚に針を刺す。図 I 参照。

図 I.

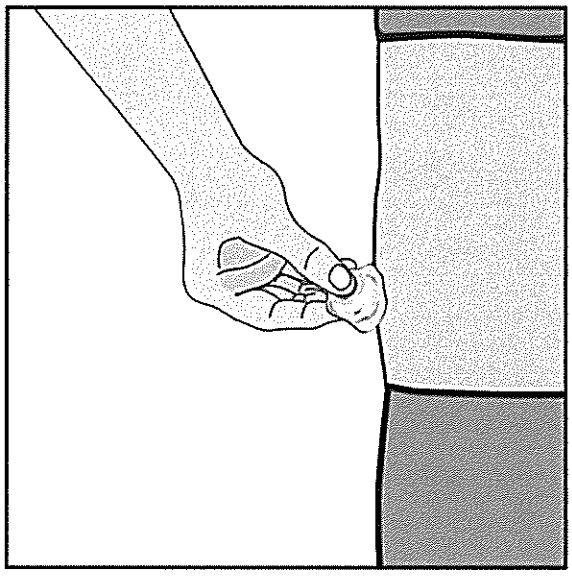


- 皮膚に針が入ったら，皮膚を離す。プランジャーを少し引き戻す。

もしシリンジに血液が入った場合：

- 針が血管を刺したことを意味する。
- HUMIRA を投与できない。
- 同じ角度を維持しながら皮膚から針を抜く。
- 注射部位に綿ボール又はガーゼパッドを 10 秒ほど押し当てる。図 J 参照。

図 J.



- 同じシリンジ及び針を使用しない。耐針容器に針とシリンジを廃棄する。
- 投与部位をこすらないこと。少し出血することがあるが，通常の範囲。
- 新しいプレフィルドシリンジで 1 から 12 のステップを繰り返す。

もしシリンジに血液が入らなかった場合：

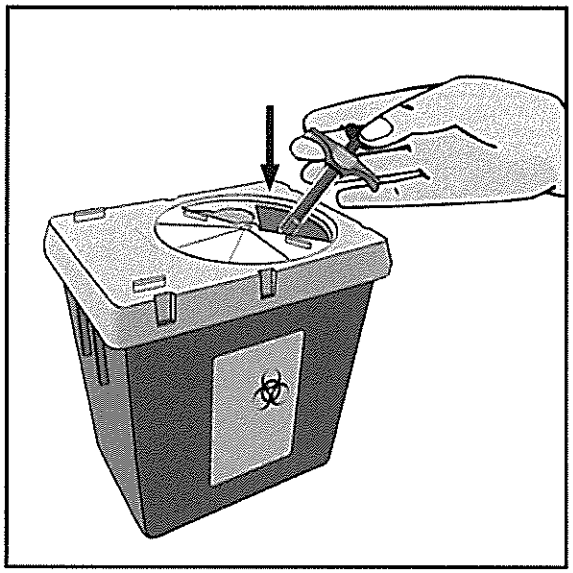
- 全量の HUMIRA が投与されるまで，プランジャーをゆっくり押してシリンジを空にする。
- 針を挿入したときと同じ角度を維持しながら皮膚から針を抜く。
- 注射部位に綿ボール又はガーゼパッドを 10 秒ほど押し当てる。投与部位をこすらないこと。少し出血することがあるが，通常の範囲。

13. プレフィルドシリンジ及び針は速やかに穿刺耐性容器に廃棄すること。" プレフィルドシリンジと針をどのように廃棄するか?" を参照。
14. 日付及び注射場所を記録しておくこと。HUMIRA の注射日を忘れないように，前もってカレンダーに印をつける。

プレフィルドシリンジと針をどのように廃棄するか ?

- 使用済みの針及びシリンジは，使用後直ぐに FDA が許可した鋭利物廃棄容器に入れること。図 K 参照。針又はシリンジを家庭用ごみに捨てないこと。リサイクルしないこと。
- 針は触ってはいけない。

図 K.



- FDA が許可した鋭利物廃棄容器がない場合は，以下の家庭用容器を使用できる：
  - 頑丈なプラスティック製
  - 鋭利物が出ないしっかり閉まる耐穿刺性の蓋で閉めることができる
  - 使用中は真っ直ぐに安定して立てられる
  - 耐漏出性
  - 容器中に危険廃棄物が入っていることを警告する適切なラベルが貼られている
- 鋭利物廃棄容器がほぼいっぱいになったら，地域のガイドラインに従い鋭利物廃棄容器を適切に廃棄すること。使用済み針及びシリンジの廃棄方法に関する州又は地域の規則がある可能性がある。鋭利物の安全な廃棄に関する更なる情報や住んでいる州における鋭利物の廃棄に関する具体的情報については，FDA のウェブサイト http://www.fda.gov/safesharpsdisposal を確認すること。
- 安全衛生のため，針及び使用済みシリンジを再使用してはいけない。
- 使用済みのアルコール消毒綿，綿ボール，投与トレー及び箱は家庭用ごみに捨てる。
- 地域のガイドラインにおいて認められていない限り，家庭ごみに使用済み鋭利物廃棄容器を廃棄しないこと。使用済み鋭利物廃棄容器を再使用しないこと。
- 鋭利物廃棄容器は常に小児の手の届かない場所に保管すること。

どうように HUMIRA を保存するのか?

- 使用時まで，オリジナル容器に入れて 36–46°F（2–8°C）で冷蔵保存すること。遮光保存すること。
- HUMIRA を凍結させてはならない。凍結してしまった場合，HUMIRA を使用してはいけない，溶解しても使用してはいけない。

- 冷蔵保存した HUMIRA は箱，投与トレー，プレフィルドシリンジに印刷されている使用期限まで使用することができる。使用期限後は HUMIRA を使用してはいけない。
- 旅行の時など，必要であれば，14 日間まで HUMIRA を 77°F（25°C）までの室温で保存出来る。使用時まで，オリジナル容器に入れて遮光保存すること。
- HUMIRA を室温保存で 14 日以内に使用しなかった場合は廃棄すること。
- 冷蔵庫の中のカートン及び投与トレーから HUMIRA を最初に取り出した日にちを記録すること。
- 極度の高温下又は冷温下では HUMIRA を保存してはいけない。
- 溶液の濁り，変色，フレーク又は粒子の混入などが見られた場合，そのプレフィルドシリンジを使用してはいけない。
- HUMIRA を落とす又はつぶしてはいけない。
- HUMIRA，注射器具及び他の全ての薬剤は小児の手の届かないところに保管すること。

FDA で承認された薬剤説明書である。

AbbVie Inc.
North Chicago，IL 60064，U.S.A.
US License Number 1889
03-B354
Revised：06/2016

使用説明書
HUMIRA® (Hu-MARE-ah)
(adalimumab)
40mg/0.4mL
単回使用プレフィルドシリンジ

正しく投与できるようになるまで，及び使用説明書を読んで理解するまでは自己投与してはいけない。患者又は介護担当者が自宅で HUMIRA の自己投与が可能と医師が判断する場合には，HUMIRA 投与の準備及び投与のトレーニングを受けること。正しく HUMIRA 投与出来るようにこれらの説明書を読んで理解し，従うこと。

また，HUMIRA の投与に関する説明を確実に理解できるように，担当医師に相談することも重要である。HUMIRA の注射日を忘れないために，前もってカレンダーに印をつけるとよい。

HUMIRA 投与方法について質問がある場合には，提供者に連絡すること。

注射のための準備をする

- 投与に以下の品目が必要である。

清浄で平坦な作業場所を探す。

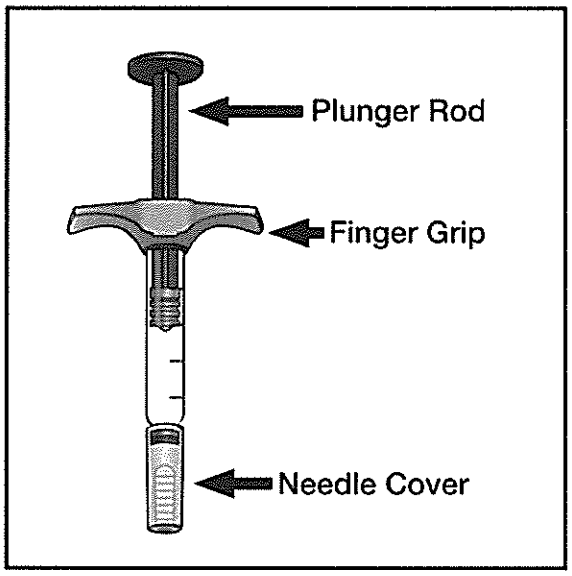
- アルコール消毒綿 1 枚
- 綿ボール又はガーゼパッド（HUMIRA の箱の中には含まれない）
- HUMIRA プレフィルドシリンジ 1 本（図 A 参照）
- 使用したプレフィルドシリンジを廃棄するための穿刺耐性容器（HUMIRA の箱の中には含まれない）

薬液が室温に達するよう，投与のおよそ 15～30 分前に HUMIRA プレフィルドシリンジを冷蔵庫から取り出すとより快適に使用できる。室温に達するまでの間は，針カバーを外してはいけない。他の方法で HUMRA を温めてはいけない（例えば，電子レンジ又は温水で温めてはいけない）。

投与のために必要な全てのものが揃っていない場合，薬剤師に連絡すること。

プレフィルドシリンジの略図を図 A に示す。

図 A.



箱，投与トレー，プレフィルドシリンジを確認する

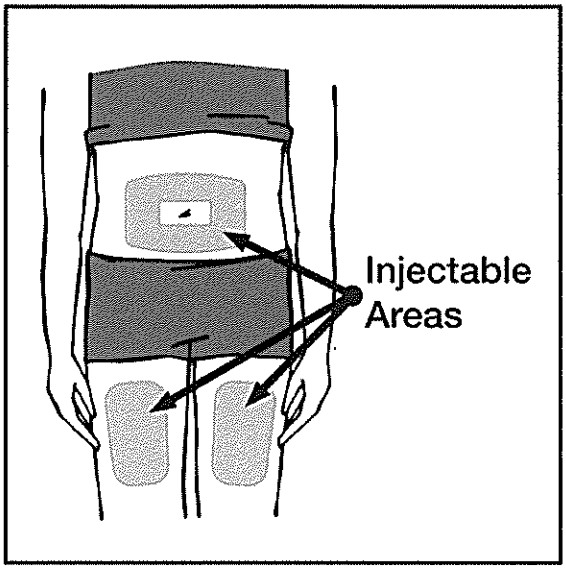
1. 投与トレー及びプレフィルドシリンジのラベルに HUMIRA と記載されていることを確認する。
2. 下記の場合には，使用せずに医師に連絡する：
   - 箱の上部又は下部のシールの破損又は紛失。
   - HUMIRA のラベルには使用期限が記載されている。箱の使用期限を確認する。使用期限が過ぎている場合には使用しない。
   - 凍結又は直射日光下で放置したプレフィルドシリンジ。
   - 14 日以上室温で保存した HUMIRA 又は 77°F（25°C）を超えて保存した HUMIRA。
   - 溶液の濁り，変色，フレーク又は粒子の混入。溶液が透明及び無色であることを確認する。

使用説明書の終わりの "どのように Humira を保存するのか？" 参照。

注射部位の選択

3. 十分に手を洗い乾かす。
4. 注射部位を選択：
   - 太ももの前面
   - 腹部の下部。腹部を選択した場合，臍の周り 2 インチ（5 センチ）の領域は避けること。図 B 参照。

図 B.



- 投与ごとに異なる部位を選ぶこと。新たな注射は前に注射した部位から少なくとも 1 インチ（2.5 センチ）離れた場所にすること。
- 下記の皮膚には注射してはいけない：
  - 疼痛
  - 皮下出血
  - 発赤
  - 硬結
  - 傷の跡又は妊娠線がある場所
- 乾癬患者の場合，皮膚が隆起している箇所，硬結，発赤若しくはうろこ状の皮膚斑点若しくは病変部位に直接注射してはいけない。
- 衣類を貫通して注射してはいけない。

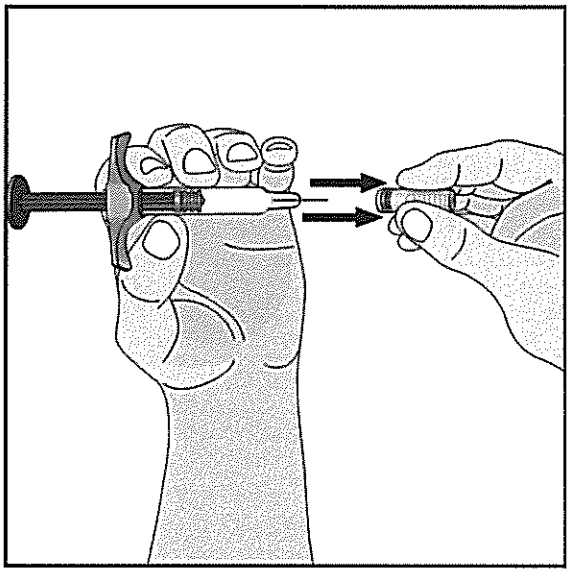
注射部位の準備

5. アルコール消毒綿を使って円を描くように動かしながら，投与する部位をきれいにふき取る。
6. 投与するまで，この部分に再び触らないようにすること。投与前に皮膚を乾かす。清潔な部位を扇いだり吹いたりしてはいけない。

シリンジ及び針を準備する

7. 針カバーを外す：
   - シリンジの本体側でプレフィルドシリンジを持つ。
   - 片方の手でシリンジを持つ。もう一方の手で，針カバーを外す。図 C 参照。
   - 針カバーを捨てる。

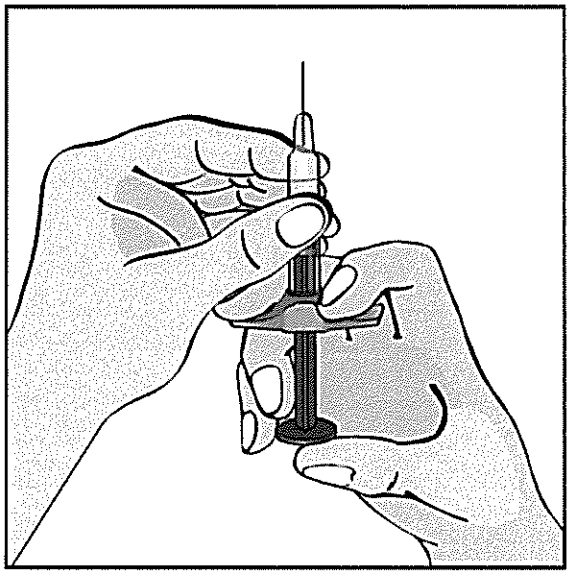
図 C.



   - 指が針に触れる又は針が何かに接触しないようにする。

8. 針が上を向くようにシリンジを回転させ，片方の手で眼の高さにシリンジを持ち，シリンジ内の空気を確認する。もう一方の手でプランジャーをゆっくり押してシリンジ内の空気を針から押し出す。図 D 参照。

図 D.

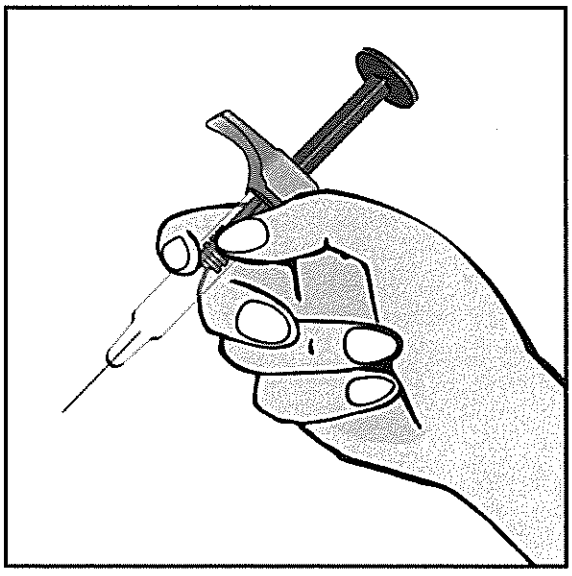


- 針から少量の液体がでても問題ない。

プレフィルドシリンジの位置を合わせる及び HUMIRA を注射する
プレフィルドシリンジの位置を合わせる

9. 片手の親指と人さし指の間でプレフィルドシリンジの本体を持つ。鉛筆のようにシリンジを持つ。図 E 参照。

図 G.



- プランジャーを引き戻してはいけない。
- 一方の手で皮膚の清拭部分をそっとつまみ，しっかりと持つ。図 F 参照。

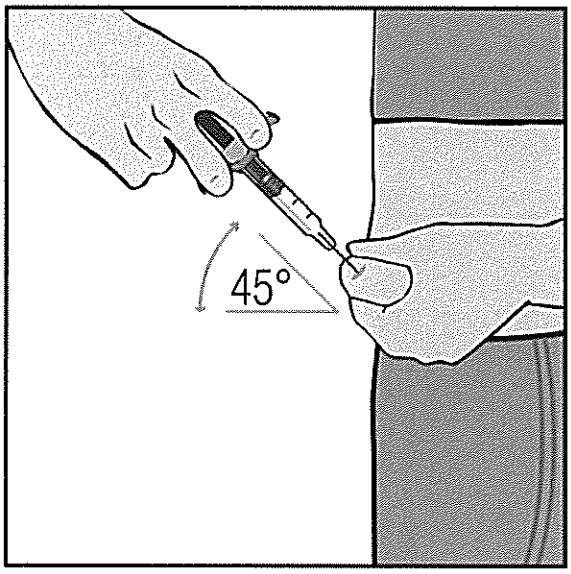
図 F.



HUMIRA を注射する

10. すばやく，短時間に，ダーツのような動きで，約 45 度の角度でつまんだ皮膚に針を刺す。図 G 参照。

図 G.

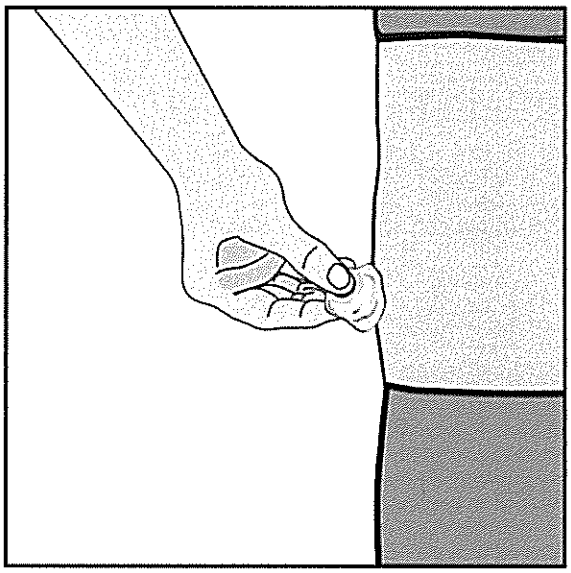


- 皮膚に針が入ったら，皮膚を離す。プランジャーを少し引き戻す。

もしシリンジに血液が入った場合：

- 針が血管を刺したことを意味する。
- HUMIRA を投与できない。
- 同じ角度を維持しながら皮膚から針を抜く。
- 注射部位に綿ボール又はガーゼパッドを 10 秒ほど押し当てる。図 H 参照。

図 H.



- 同じシリンジ及び針を使用しない。耐針容器に針とシリンジを廃棄する。
- 投与部位をこすらないこと。少し出血することがあるが，通常の範囲。
- 新しいプレフィルドシリンジで 1 から 12 のステップを繰り返す。

もしシリンジに血液が入らなかった場合：

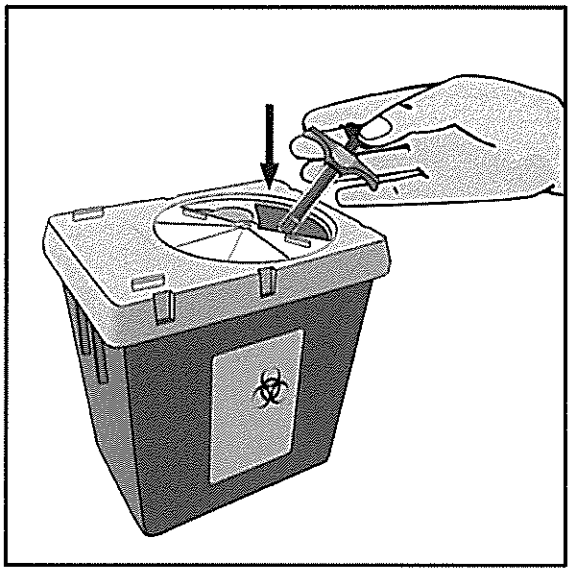
- 全量の HUMIRA が投与されるまで，プランジャーをゆっくり押してシリンジを空にする。
- 針を挿入したときと同じ角度を維持しながら皮膚から針を抜く。
- 注射部位に綿ボール又はガーゼパッドを 10 秒ほど押し当てる。投与部位をこすらないこと。少し出血することがあるが，通常の範囲。

11. プレフィルドシリンジ及び針は速やかに穿刺耐性容器に廃棄すること。" プレフィルドシリンジと針をどのように廃棄するか? " を参照。
12. 日付及び注射場所を記録しておくこと。HUMIRA の注射日を忘れないように，前もってカレンダーに印をつける。

プレフィルドシリンジと針をどのように廃棄するか？

- 使用済みの針及びシリンジは，使用後直ぐに FDA が許可した鋭利物廃棄容器に入れること。図 I 参照。針又はシリンジを家庭用ごみに捨てないこと。リサイクルしないこと。
- 針は触ってはいけない。

図 I.



- FDA が許可した鋭利物廃棄容器がない場合は，以下の家庭用容器を使用できる：
  - 頑丈なプラスティック製
  - 鋭利物が出ないしっかり閉まる耐穿刺性の蓋で閉めることができる
  - 使用中は真っ直ぐに安定して立てられる
  - 耐漏出性
  - 容器中に危険廃棄物が入っていることを警告する適切なラベルが貼られている
- 鋭利物廃棄容器がほぼいっぱいになったら，地域のガイドラインに従い鋭利物廃棄容器を適切に廃棄すること。使用済み針及びシリンジの廃棄方法に関する州又は地域の規則がある可能性がある。鋭利物の安全な廃棄に関する更なる情報や住んでいる州における鋭利物の廃棄に関する具体的情報については，FDA のウェブサイト http://www.fda.gov/safesharpsdisposal を確認すること。
- 安全衛生のため，針及び使用済みシリンジを再使用してはいけない。
- 使用済みのアルコール消毒綿，綿ボール，投与トレー及び箱は家庭用ごみに捨てる。
- 地域のガイドラインにおいて認められていない限り，家庭ごみに使用済み鋭利物廃棄容器を廃棄しないこと。使用済み鋭利物廃棄容器を再使用しないこと。
- 鋭利物廃棄容器は常に小児の手の届かない場所に保管すること。

どうようにHUMIRAを保存するのか?

- 使用時まで，オリジナル容器に入れて 36–46°F（2–8°C）で冷蔵保存すること。遮光保存すること。
- HUMIRA を凍結させてはならない。凍結してしまった場合，HUMIRA を使用してはいけない，溶解しても使用してはいけない。
- 冷蔵保存した HUMIRA は箱，投与トレー，プレフィルドシリンジに印刷されている使用期限まで使用することができる。使用期限後は HUMIRA を使用してはいけない。
- 旅行の時など，必要であれば，14 日間まで HUMIRA を 77°F（25°C）までの室温で保存出来る。使用時まで，オリジナル容器に入れて遮光保存すること。
- HUMIRA を室温保存で 14 日以内に使用しなかった場合は廃棄すること。
- 冷蔵庫の中のカートン及び投与トレーから HUMIRA を最初に取り出した日にちを記録すること。
- 極度の高温下又は冷温下では HUMIRA を保存してはいけない。
- 溶液の濁り，変色，フレーク又は粒子の混入などが見られた場合，そのプレフィルドシリンジを使用してはいけない。
- HUMIRA を落とす又はつぶしてはいけない。
- HUMIRA，注射器具及び他の全ての薬剤は小児の手の届かないところに保管すること。

FDA で承認された薬剤説明書である。

AbbVie Inc.
North Chicago，IL 60064，U.S.A.
US License Number 1889
03-B354
Revised：06/2016