België/Belgique/Belgien
AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811
България
АбВи ЕООД
Тел.:+359 2 90 30 430

Česká republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111
Danmark
AbbVie A/S
Tlf: +45 72 30-20-28
Deutschland
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0
Eesti
AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal
Tel: +372 623 1011
Ελλάδα
AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555
España
AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 91 384 09 10
France
AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00
Hrvatska
AbbVie d.o.o.
Tel + 385 (0)1 5625 501
Ireland
AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900
Ísland
Vistor hf.
Tel: +354 535 7000
Italia
AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921
Κύπρος
Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ.: +357 22 34 74 40
Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Lietuva
AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023
Luxembourg/Luxemburg
AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811
Magyarország
AbbVie Kft.
Tel.:+36 1 455 8600
Malta
V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 22983201
Nederland
AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge
AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00
Österreich
AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0
Polska
AbbVie Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 372 78 00
Portugal
AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400
România
AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35
Slovenija
AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060
Slovenská republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777
Suomi/Finland
AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200
Sverige
AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600
United Kingdom
AbbVie Ltd
Tel: +44 (0)1628 561090

本添付文書の最終改定日は{月/年}である。
Humira に関する詳細情報は，European Medicines Agency のウェブサイト（http://www.emaeurope.eu.）で入手可能である。

添付文書：患者情報
Humira プレフィルドシリンジ注射液 40 mg
アダリムマブ

本添付文書には重要な情報が含まれているので、Humira 使用前にこの添付文書をよく読むこと。

- 添付文書は大切に保管すること。再度読む必要があるかもしれない。
- Humira 投与開始前と治療中に患者が知っておかなくてはいけない安全情報が記載されたカード（Patient Alert Card）が医師から渡される。このカードを保管すること。
- 質問がある場合は医師や薬剤師に聞くこと。
- Humira は個々の患者のみに処方されるものである。病気の兆候が似ていても，他の患者に勝手に Humira を譲渡しないこと。
- 副作用が生じた場合は，医師又は薬剤師に連絡すること。副作用には，この添付文書に記載されていない，可能性のある副作用も含む（4 項参照）。

添付文書に記載されている項目：

1. Humira について，その効能
2. Humira を使用する前に知っておくべきこと
3. Humira の使用方法
4. 可能性のある副作用
5. Humira の保管方法
6. 内容物及びその他の情報

1. Humira について，その効能

Humira は有効成分としてアダリムマブ（選択的免疫抑制薬）を含有する。Humira は関節リウマチ，多関節型若年性特発性関節炎，腱付着部炎関連関節炎，強直性脊椎炎，AS の証拠となる X 線像が認められない体軸性脊椎関節炎，関節症性乾癬，乾癬，化膿性汗腺炎，クローン病，潰瘍性大腸炎及び眼底部に影響を有する非感染性ぶどう膜炎の治療目的に使用され，これらの疾患による炎症の進行を抑える。有効成分は，細胞培養によって作製されたヒトモノクローナル抗体（アダリムマブ）である。モノクローナル抗体とは他のたん白質に特異的に結合するたん白質である。アダリムマブは，関節リウマチ，多関節型若年性特発性関節炎，腱付着部炎関連関節炎，強直性脊椎炎，AS の証拠となる X 線像が認められない体軸性脊椎関節炎，関節症性乾癬，乾癬，化膿性汗腺炎，クローン病，潰瘍性大腸炎及び眼底部に影響を有する非感染性ぶどう膜炎のような炎症性疾患において高濃度に存在するたん白質［腫瘍壊死因子（TNFα）］に特異的に結合する。

関節リウマチ

関節リウマチは関節の炎症性疾患である。

Humira は成人の関節リウマチの治療目的に使用される。中等症から重症の活動性関節リウマチ患者には，まず，MTX のような他の抗リウマチ薬を使用すること。これらの薬剤では十分な効果がみられない場合，Humira を使用すること。

Humira は，MTX による治療を受けていない，重症の活動性及び進行性関節リウマチ患者にも使用可能である。

Humira は，関節の軟骨と骨の損傷の進行を遅らせ，身体機能を改善する。

Humira は，通常 MTX と併用する。医師が MTX との併用投与が適切でないと判断した場合は，Humira を単独投与できる。

多関節型若年性特発性関節炎及び腱付着部炎関連関節炎

多関節型若年性特発性関節炎及び腱付着部炎関連関節炎は炎症性疾患である。

Humira は 2-17 歳の小児及び青年の多関節型若年性特発性関節炎及び 6-17 歳の小児及び青年の腱付着部炎関連関節炎の治療目的に使用される。まず，MTX 等他の抗リウマチ薬を使用すること。これらの薬剤で効果が十分でない場合，Humira を使用すること。

強直性脊椎炎及び AS の証拠となる X 線像が認められない体軸性脊椎関節炎

強直性脊椎炎及び AS の証拠となる X 線像が認められない体軸性脊椎関節炎は，脊椎の炎症性疾患である。

Humira は強直性脊椎炎及び関節症性乾癬の証拠となる X 線像が認められない体軸性脊椎関節炎の成人の治療目的に使用される。
強直性脊椎炎又は AS の証拠となる X 線像が認められない体軸性脊椎関節炎の患者には，まず他の薬剤を使用すること。他の薬剤では十分な効果がみられない場合，疾患の徴候と症状緩和のため，Humira を使用すること。

関節症性乾癬

関節症性乾癬は，乾癬を有する関節の炎症性疾患である。

Humira は成人の関節症性乾癬の治療目的に使用される。Humira は，疾患による関節の軟骨と骨の損傷の進行を緩やかにし，身体機能を改善する。

成人及び小児尋常性乾癬

尋常性乾癬は，皮膚が赤くなり，薄片状で，銀色の苔癬状で覆われた状態である。乾癬は、皮膚の産生細胞の増加につながる身体の免疫システムの問題によって引き起こされると考えられている。

Humira は成人の中等症から重症の尋常性乾癬の治療に使われる。Humira は局所療法及び光線療法で効果不十分，又は適切でない場合の 4-17 歳の小児及び青年の治療に使用される。

化膿性乾汗腺炎

化膿性汗腺炎（時に acne inversa とも言われる）は，慢性でしばしは痛みを伴う炎症性の皮膚疾患である。症状として，圧痛性の結節（塊），膿汁の漏れる膿瘍（腫物）などがある。
通常、乳房の下，脇の下，太腿部の内側，鼠径部，臀部など，特定の部位の皮膚に発症する。発症した部位は瘢痕化することもある。
Humira は，化膿性汗腺炎の成人患者に処方される。Humira は，結節や膿瘍の数や，しばしば疾患に伴う痛みを減らすことができる。

成人及び小児クローン病

クローン病は消化管の炎症性疾患である。

Humira はクローン病の成人及び 6-17 歳の小児の治療に使用される。クローン病の患者には，まず他の薬剤を使用すること。他の薬剤では十分な効果が見られない場合，疾患の徴候と症状緩和のため，Humira を使用すること。

潰瘍性大腸炎

潰瘍性大腸炎は腸の炎症性疾患である。

Humira は成人の潰瘍性大腸炎の治療目的に使用される。潰瘍性大腸炎の患者には，まず他の薬剤を使用すること。他の薬剤では十分な効果が見られない場合，疾患の徴候と症状緩和のため，Humira を使用すること。

眼底部に影響を非感染性ぶどう膜炎

非感染性ぶどう膜炎は，眼の特定部分に発生する炎症性疾患である。

Humira は眼底部に炎症症状が現れる非感染性ぶどう膜炎に罹患した成人患者を治療するために使用される。この炎症は視力の低下及び/又は眼球中のフローターの発現（黒い点又は細い線が視野を横切るように移動する）につながる。Humira の作用はこの炎症を軽減する。

2. Humira を使用する前に知っておくべきこと

以下の場合は Humira を使用しないこと：

- アダリムマブや，その他，Humira 含有成分にアレルギー反応がある場合（6 項に一覧を記載）。
- 活動性結核を含む高度な感染症にかかっている場合（" 警告及び使用上の注意 "の項を参照）の項を参照）。発熱，外傷，けん怠感，歯科疾患のような感染症の症状がある場合には医師に報告すること。
- 中等症から重症の心疾患がある場合。心臓に高度な障害がある，若しくはあった場合には医師に報告すること（" 警告及び使用上の注意 "の項を参照）。

警告及び使用上の注意

Humira を使用する前に担当医師又は薬剤師に連絡すること。

- 胸部圧迫感，喘鳴，めまい，腫れ，発疹などの症状を伴うアレルギー反応が見られる場合，Humira の投与を中断し，直ちに医師に報告すること。
- （下腿潰瘍のような）長期又は限局性の感染症を含む感染症に感染している場合には，Humira 投与前に医師に相談すること。不確かな場合も，医師に相談すること。
- Humira 投与中は感染症にかかりやすくなる可能性がある。肺機能に障害がある場合には，リスクが増加する可能性がある。これらの感染症は重篤で，結核，ウイルス，真菌，寄生虫又は細菌による感染症又は他の日和見感染症及び敗血症を含み，まれに命に関わることがある。発熱，外傷，けん怠感，歯科疾患のような症状がある場合には医師に報告することが重要である。医師は Humira の一時的な中止を勧めることもある。
- Humira 治療中の患者において，結核に感染した報告例があるので，Humira 投与前に患者の結核の徴候と症状を医師は確認すること。病歴の詳細，胸部 X 線，ツベルクリン反応検査も確認すること。Patient Alert Card に，これら検査の実施について記載

すること。以前に結核に感染したことがある，又は，結核患者と接触があった場合には医師に報告すること。患者が結核の予防的治療を受けていたとしても，治療中に結核を発症することがある。結核の症状（長く続く咳，体重の減少，倦怠，微熱）がある，又は，治療中又は治療後に他の感染症の症状が現れた場合には医師に直ちに報告すること。

- 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などの真菌感染症が流行している地域に住む又は旅行する場合，医師に相談すること。
- 反復性感染症の既往又は感染症のリスクを高める他の疾患がある場合，医師に相談すること。
- B 型肝炎ウイルスキャリアである，又は，活動性 B 型肝炎ウイルス，又は，B 型肝炎ウイルスに感染している危険性があると考える場合には医師に報告すること。医師は HBV の検査を行うこと。Humira は，B 型肝炎ウイルスキャリア患者において，B 型肝炎の再燃を引き起こすことがある。まれに，他の免疫抑制剤と併用している場合には特に，B 型肝炎ウイルスの再燃が致死的になることがある。
- 65 歳以上の場合は，Humira 投与中に感染症をより発症しやすくなる可能性がある。Humira を投与している間は，感染症の徴候に特に注意すること。発熱，傷，疲労感又は歯科疾患等感染症の症状が現れた場合は医師に報告することが重要である。
- 外科手術又は歯科治療を受ける予定がある場合には，医師に Humira を投与していることを伝えること。医師は一時的に Humira の投与中断を勧めることがある。
- 多発性硬化症等の脱髄疾患の場合，Humira を投与すべきかどうか，，又は投与を継続すべきか医師の判断が必要である。視力の変化，手足の脱力，又は体の何らかの部分に麻痺又はぴりぴりとする感覚のような症状が現れた場合は直ちに医師に報告すること。
- ワクチンによっては感染を引き起こす可能性があり，Humira 投与中に投与すべきではない。ワクチン接種前に医師に相談すること。多関節型若年性特発性関節炎の患者においては，Humira による治療前に現行の予防接種のガイドラインに従った全ての予防接種を受けることを推奨する。妊娠中に Humira を投与した場合，妊娠中の最後の投与から約 5 ヵ月間まで，乳児は感染症にかかるリスクが高くなる可能性がある。乳児の医師及び他の医療専門家に妊娠中の Humira 投与を報告することは重要であり，それにより乳児がワクチンをいつ接種できるか判断できる。
- 軽症の心不全があり Humira による治療を行っている場合，医師は心不全の状態を注意深く観察しなければならない。重症な心疾患を患っている又は患ったことのある場合には，医師に報告することが重要である。心不全の新たな症状の発現又は悪化（息切れ，足のむくみなど）がみられた場合は，直ちに医師に相談すること。医師が Humira を投与すべきか判断する。
- 感染防御や止血の役割を果たす血球が十分に作製できない可能性がある患者がいる。熱が長く続く，アザがある，簡単に出血する，顔色が悪い等の症状がある場合には直ちに医師に報告すること。医師は治療を中断するかどうかを決定する。
- Humira や他の TNF 遮断薬を使用している小児及び成人患者において，ある種のがんをまれに発現することがある。長期にわたり重症な関節リウマチを患っている患者では，リンパ腫（リンパ系に影響を及ぼすがんの一種）及び白血病（血液及び骨髄に影響を及ぼすがんの一種）の発症が平均リスクより高くなる。Humira を投与して

いる場合には，リンパ腫，白血病又はその他のがんを発症するリスクが高くなる可能性がある。まれに，Humira 投与の患者において，特異的な重症のリンパ腫が報告されている。これらのうち，アザチオプリン又は 6-メルカプトプリンを投与していた患者がいた。Humira とアザチオプリン又は 6-メルカプトプリンを併用している場合は医師に報告すること。さらに，Humira 投与の患者において，非黒色腫皮膚癌の発現が報告されている。投与中又は投与後に新たな皮膚障害又は症状が変化した場合には，医師に報告すること。

- 他の TNF 遮断薬で治療している特別な肺疾患，慢性閉塞性肺疾患（COPD）の患者において，リンパ腫以外の癌を発現することがある。COPD 若しくは，ヘビースモーカーの患者は，TNF 遮断薬での治療が適切かどうか医師と相談すること。

小児及び青年

- ワクチン接種：Humiraの使用前に，できる限り全てのワクチン接種を受けておくこと。
- 多関節型若年性特発性関節炎を有する2歳未満の小児には，Humiraを投与してはならない。

その他の薬剤とHumira

他の薬剤の投与を受けているか，最近他の薬剤を投与された場合，又は受ける可能性がある場合は，医師又は薬剤師に連絡すること。

Humira は MTX 又は DMARDs（スルファサラジン，ヒドロキシクロロキン，レフルノミド，注射用金製剤）又はステロイド又は非ステロイド系抗炎症薬（NSAIDs）を含む鎮痛剤と併用できる。

有効成分 anakinra 又はアバタセプトを含有する薬剤と Humira を併用してはいけない。質問がある場合は医師に確認すること。

飲食物と Humira の使用

Humira は皮下投与用であるため，飲食物は本剤に影響しない。

妊婦と授乳婦

Humira の妊婦への影響は不明である。よって，妊婦への Humira の使用は推奨されない。Humira 治療中及び Humira 治療後少なくとも 5 ヵ月間は避妊をするようにすること。妊娠した場合は，医師に相談すること。

アダリムマブが母乳中に分泌されるかは不明である。

授乳期の母親はHumira治療中及び治療後最低5ヵ月間は授乳を止めること。妊娠中にHumiraを投与した場合，乳児は感染症にかかるリスクが高くなる可能性がある。乳児がワクチンを接種する前に，乳児の医師及び他の医療専門家に妊娠中のHumira投与を報告することは重要である（詳細はワクチンの項を参照）。

妊娠している可能性がある場合又は妊娠を計画している場合は，この薬剤の投与前に医師又は薬剤師に相談すること。

運転と機器の操作
Humiraは運転又は機械操作能に対して，わずかに影響を及ぼすことがある。Humira投与後，クラクラする及び視覚障害が起こることがある。

3. Humiraの使用方法

医師の処方どおりにHumiraを投与すること。不明な点は医師又は薬剤師に確認すること。

関節リウマチ，関節症性乾癬，強直性脊椎炎又はASの証拠となるX線像が認められない体軸性脊椎関節炎の成人

Humiraは皮下投与用である。関節リウマチ，強直性脊椎炎又はASの証拠となるX線像が認められない体軸性脊椎関節炎の成人患者の通常投与量は，1回量アダリムマブ40 mgの隔週投与。

関節リウマチ患者は，MTXの投与をHumira投与中も継続できる。医師がMTXとの併用が適切でないと判断した場合には，Humiraの単独投与も可能である。

関節リウマチ患者でMTXとの併用をしない場合，医師はアダリムマブ40 mgの週1回投与にすることを検討できる。

多関節型若年性特発性関節炎の小児

2-12歳の多関節型若年性特発性関節炎患者に対する推奨用量は，小児の身長及び体重に基づく。医師が適切な使用量を指示。

13-17歳の多関節型若年性特発性関節炎患者に対する推奨用量は，アダリムマブ40 mgの隔週投与。

腱付着部炎関連関節炎の小児

6-17歳の腱付着部炎関連関節炎患者に対する推奨用量は，小児の身長及び体重に基づく。

乾癬の成人

乾癬の成人患者の通常投与量は，初回 80 mg，翌週から 40 mg 隔週投与である。医師の処方どおり，Humira の投与を継続すること。患者の反応により，医師は 40mg 週 1 回投与に増量可能である。

尋常性乾癬の小児及び青年

4-17 歳の尋常性乾癬患者に対する推奨用量は，小児の体重に基づく。医師が適切な使用量を指示。

全量 40 mg が必要ない患者には，40 mg バイアルも使用することができる。

化膿性汗腺炎の成人

化膿性汗腺炎の通常用量は，初回投与 160mg（1 日に 4 回投与，又は 1 日に 2 回連続 2 日間投与）に続いて 2 週時に 80mg 投与（同日に 2 回投与）。さらにその 2 週後以降に毎週 40mg 投与を継続する。毎日患部を消毒薬で洗浄すること。

クローン病の成人

クローン病患者の通常投与量は，初回 80 mg，2 週時から 40 mg 隔週投与を開始する。より迅速な効果が必要な場合，医師は，初回 160 mg（1 日に 4 回投与，又は連続 2 日間で 1 日に 2 回ずつ投与），2 週時に 80 mg 投与，その後 40 mg 隔週投与することも可能である。患者の反応により，医師は 40 mg 週 1 回投与に増量可能である。

クローン病の小児又は青年

体重 40 kg 未満の小児又は青年

通常用量は，初回投与 40 mg 続いて 2 週時に 20 mg 投与。より速やかな効果が必要な場合，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。

その後，通常用量は隔週 20 mg。症状次第では，頻度を 20 mg 週 1 回投与へ増加できる。

体重 40 kg 以上の小児又は青年

通常用量は，初回投与 80 mg 続いて 2 週時に 40 mg 投与。より速やかな効果が必要な場合，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。

その後，通常用量は隔週 40 mg。症状次第では，頻度を 40 mg 週 1 回投与へ増加できる。

全量 40 mg が必要ない患者には，40 mg バイアルも使用することができる。

潰瘍性大腸炎の成人

潰瘍性大腸炎の成人患者の通常投与量は，初回 160 mg（1 日に 4 回投与，又は連続 2 日間で 1 日に 2 回ずつ投与），2 週時に 80 mg 投与，その後 40 mg 隔週投与する。患者の反応により，医師は 40 mg 週 1 回投与に増量可能である。

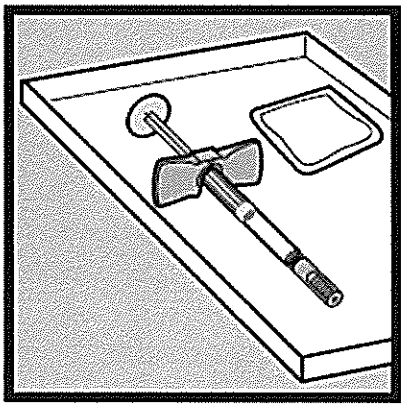
非感染性ぶどう膜炎の成人

非感染性ぶどう膜炎の成人患者の通常投与量は，初回 80 mg，その後，初回投与の 1 週間後から 40 mg 隔週投与。医師が指示する限り，Humira の投与を継続する必要がある。

非感染性ぶどう膜炎において，Humira の使用中に，副腎皮質ステロイド又は免疫系に影響を及ぼすその他の薬剤の使用を継続することができる。Humira は単剤としても投与可能である。

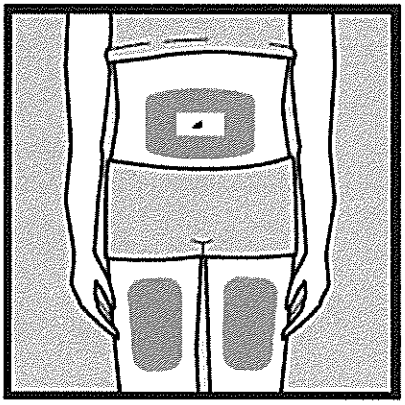
投与方法及び投与経路
Humira は皮膚の下に注入（皮下注射）して投与する。

1) 投与準備
- 手をよく洗うこと
- 清浄な場所に，以下のものを準備すること
  - Humira プレフィルドシリンジ 1 本
  - アルコール消毒綿 1 枚



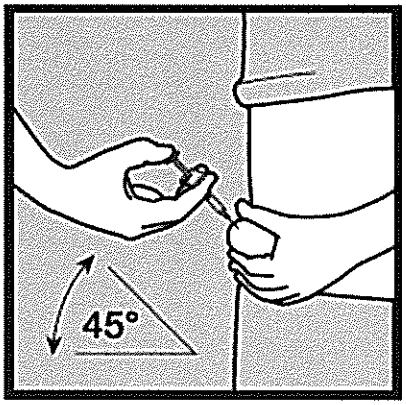
- シリンジに記載されている使用期限を確認すること。使用期限の切れているものは使用しないこと。

2) 注射部位を選択し，準備する。
- 腹部又は大腿部に注射部位を選択する。



- 新たな注射部位は，前回の注射部位から少なくとも 3 cm 離すこと
  - 皮膚に発赤，アザ，硬結が見られる部位に注射しないこと。これらの症状は感染症の可能性がある。
  - 同封の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，投与部位をふき取る。
  - 注射前に，この部分を再び触らないこと。

3) Humira を注射する。
- シリンジを振ってはいけない。
- 針に触れる又は針が何かに触れないよう注意しながら，注射針からキャップを外す。
- 片方の手で，皮膚の清拭部分をそっとつまみ，しっかりと保持する。



- もう一方の手で，皮膚に対して約 45 度の角度でシリンジを保持する。その際，溝がある方を上に向ける。
- 1 回のすばやい動作で皮膚内へ針を押す。
- 手から皮膚を離す。
- プランジャーを押し，液を注射する。シリンジが空になるまで 2-5 秒かかる。
- シリンジが空になったら，針を挿入した時と同じ角度を保ちながら，皮膚から針を抜く。
- 親指又はガーゼで 10 秒間注射部位を押す。少量の出血は見られることがある。注射部位をこすらないこと。必要であれば絆創膏を使うこと。

4) 廃棄

- Humira のシリンジは決して再使用しない。決して針に再度キャップをしない。
- 医師，看護婦又は薬剤師からの説明のとおり，Humira 注射後，直ちに使用したシリンジを特別な容器に廃棄すること。
- 廃棄用の容器は，小児の手の届かない，目につかない場所に置くこと。

過剰投与してしまった場合：

誤って医師又は薬剤師の説明より多い頻度で Humira を投与してしまった場合，その旨医師又は薬剤師に連絡すること。空であっても，Humira の外箱を必ず持っていくこと。

Humira の投与を忘れてしまった場合：

投与を忘れてしまった場合，思い出した時点ですぐに次の投与を行うこと。その後，当初のスケジュールどおりに次回の投与を行うこと。

Humiraの使用を中止する場合：

Humiraの投与中止は，医師と相談して判断すること。投与を中止すると症状が再発する可能性がある。

Humira の使用について更なる質問などがある場合には医師や薬剤師に聞くこと。

4. 可能性のある副作用

他の全ての薬剤と同様，Humira も副作用があるが，全ての患者に副作用が現れるわけではない。多くの副作用は軽度から中等度である。しかし重篤で治療を必要とする場合がある。Humira の最後の投与後，少なくとも 4 ヵ月までは副作用が現れる可能性がある。

次に気がついたら直ちに医師に報告すること：

- 高度の発疹，蕁麻疹，又はその他のアレルギー反応

- 顔，手，足のむくみ
- 呼吸や嚥下困難
- 運動時，安静時の息切れ又は肢のむくみ

次に気がついたら，可能な限り速やかに医師に報告すること：

- 発熱，悪心，外傷，歯の疾患，排尿時の灼熱痛等 感染症の症状
- 脱力感，疲労感
- 咳嗽
- 刺痛
- 無感覚
- 複視
- 上下肢の麻痺
- 治癒していない瘤又は潰瘍
- 持続性発熱，あざ，出血，蒼白など血液障害を示唆する症状及び徴候

上記の症状はHumira投与中にみられた次の副作用の徴候である：

Very Common（≥1/10患者）

- 注射部位反応（疼痛，腫脹，発赤又はかゆみを含む）
- 気道感染症（風邪，鼻水，副鼻腔炎及び肺炎を含む）
- 頭痛
- 腹痛
- 嘔気嘔吐
- 発疹
- 筋骨格系疼痛

Common（≥1/100-<1/10患者）

- 重篤な感染症（敗血症及びインフルエンザを含む）
- 皮膚感染症（蜂巣炎及び帯状疱疹を含む）
- 耳の感染症
- 口腔感染（歯の感染症及びヘルペスを含む）
- 生殖管感染
- 尿路感染
- 真菌感染
- 関節感染
- 良性腫瘍

- 皮膚癌
- アレルギー反応（季節性アレルギーを含む）
- 脱水症
- 情緒の変化（鬱を含む）
- 不安神経症
- 不眠感
- 刺痛，穿痛感，無感覚等感覚障害
- 片頭痛
- 坐骨神経痛（下背部痛及び下肢痛を含む）
- 視覚障害
- 眼の炎症
- 眼瞼の炎症及び眼部腫脹
- めまい
- 鼓動の高まり感
- 高血圧
- 顔面紅潮
- 血腫
- 咳
- ぜんそく
- 息切れ
- 胃腸出血
- 消化不良（膨満，胸焼け）
- 酸の逆流疾患
- 乾燥症候群（ドライアイ，口内乾燥を含む）
- そう痒
- かゆみを伴う発疹
- あざ
- 皮膚の炎症（湿疹を含む）
- 手足の爪の割れ
- 発汗の増加
- 脱毛
- 乾癬の発症又は悪化
- 筋攣縮
- 血尿
- 腎障害
- 胸痛

- 浮腫
- 発熱
- 出血又はあざのリスクを上げる血小板の減少
- 治癒障害

Uncommon（≥ 1/1000-< 1/100 患者）

- 日和見感染症（結核及び病気への抵抗力を低下した時に起こる他の感染症を含む）
- 神経系の感染症（ウイルス性髄膜炎を含む）
- 眼の感染
- 細菌感染
- 憩室炎（大腸の炎症及び感染）
- 癌
- リンパ系に影響を及ぼす癌
- 黒色腫
- 肺，皮膚及びリンパ節に影響する免疫障害（サルコイドーシスが最も多い）
- 血管炎（血管の炎症）
- 振戦
- 神経障害
- 脳卒中
- 複視
- 難聴，耳鳴
- 結滞のような心拍の不規則な感じ
- 息切れ又は足首の腫脹を起こす可能性のある心臓の障害
- 心臓発作
- 主幹動脈壁の嚢，静脈の炎症及び血栓，血管閉塞
- 息切れを引き起こす肺疾患（炎症を含む）
- 肺塞栓症（肺動脈閉塞）
- 胸水（胸膜腔内部の異常な液体貯留）
- ひどい腹痛又は背部痛を引き起こす膵臓の炎症
- 嚥下困難
- 顔面浮腫
- 胆嚢炎症，胆石
- 脂肪肝
- 寝汗
- 瘢痕
- 異常な筋破壊

- 全身性エリテマトーデス（皮膚，心臓，肺，関節及び他の器官の炎症を含む）
- 睡眠の中断
- インポテンス
- 炎症

Rare（≥ 1/10000-< 1/1000 患者）

- 白血病（血液及び骨髄を侵す癌）
- ショックを伴う重度のアレルギー反応
- 多発性硬化症
- 神経障害（視神経の炎症及び筋力低下，知覚異常，腕及び上半身の刺痛を起こす可能性のあるギラン・バレー症候群）
- 心臓のポンプ機能の停止
- 肺線維症（肺の瘢痕化）
- 腸穿孔
- 肝炎
- B 型肝炎の再燃
- 自己免疫性肝炎（自身の免疫機構に起因する肝炎）
- 皮膚血管炎（皮膚の血管の炎症）
- スティーブンス・ジョンソン症候群（初期症状は，倦怠感，発熱，頭痛及び発疹を含む）
- アレルギー反応による顔面浮腫
- 多形性紅斑（炎症性皮膚発疹）
- ループス様症候群

Not known（データから頻度を推定することができない）

- 肝脾 T 細胞リンパ腫（まれな血液の癌で，死に至ることが多い）
- メルケル細胞癌（皮膚癌の一種）
- 肝不全
- 皮膚筋炎と呼ばれる症状の悪化（筋力低下を伴う皮膚発疹としてみられるもの）

Humiraの使用に伴う副作用には，症状を呈さないものや血液検査でのみ発見されるものもある。該当する副作用は以下のとおり。

Very Common（≥ 1/10 患者）

- 白血球数の測定値が低い
- 赤血球数の測定値が低い
- 血中脂質の増加

- 肝酵素上昇

Common（≥ 1/100-< 1/10 患者）
- 白血球数の測定値が高い
- 血小板数の測定値が低い
- 血中尿酸の増加
- 血中ナトリウム異常
- 血中カルシウムの測定値が低い
- 血中リン酸の測定値が低い
- 高血糖
- 乳酸脱水素酵素の測定値が高い
- 血中自己抗体検出

Rare（≥ 1/10000-< 1/1000 患者）
- 白血球数，赤血球数，血小板数の測定値が低い

Not known（データから頻度を推定することができない）
- 肝不全

副作用の報告

副作用が生じた場合は，医師又は薬剤師に連絡すること。副作用には，この添付文書に記載されていない，可能性のある副作用も含む。

また，副作用は，付録Vに記載した各国の副作用報告システムにより直接報告することもできる。副作用の報告は，この薬剤の安全性に関する情報をより多く提供する上で役立つものである。

5. Humira の保管方法

小児の手の届かない，目につかないところに保管すること。

使用期限の過ぎた Humira プレフィルドシリンジは使用しないこと。使用期限はラベル / ブリスター / 箱に EXP：のあとに記載されている。使用期限は，記載されている月の月末までである。

2-8° C で冷蔵保存すること。凍結してはならない。
遮光のためシリンジは外箱の中に保管すること。

その他の保管方法：
必要な場合には（旅行の際など），単回投与用 Humira プレフィルドシリンジを室温（25° C 以下）で最大 14 日間保管することができる。直射日光が当たらないようにすること。
一度，冷蔵庫から室温に移したシリンジは，その後，冷蔵庫に戻した場合であっても，14 日以内に使用するか廃棄しなければならない。

シリンジを最初に冷蔵庫から取り出した日付と，廃棄期限となる日付を記録すること。

薬剤は，下水に流したり家庭用ごみとして廃棄したりしないこと。使用しない薬剤の廃棄方法については，医師又は薬剤師に確認すること。そうすることで環境の保護につながる。

地域の規制に従い，未使用の製品又は廃棄物は廃棄すること。

6. 内容物及びその他の情報

Humira に含まれる成分

有効成分はアダリムマブである。
その他，マンニトール，クエン酸一水和物，クエン酸ナトリウム，リン酸二水素ナトリウム二水和物，リン酸水素二ナトリウム二水和物，塩化ナトリウム，ポリソルベート 80，水酸化ナトリウム，注射用水が含まれる。

医薬品は 0.8 mL 投与中にナトリウム 1 mmol（23 mg）未満を含むので，本質的にはナトリウムイオンを含まない。また，保存剤を含まない。

Humira プレフィルドシリンジの外観及び箱の中身

Humira 40 mg 注射液は，プレフィルドシリンジに入っており，0.8 mL の液体にアダリムマブ 40 mg が溶解している無菌溶液である。

Humira プレフィルドシリンジはアダリムマブ溶液の入ったガラス製シリンジである。箱には患者用プレフィルドシリンジ 1，2，4 又は 6 本及びアルコール消毒綿それぞれ 1，2，4 又は 6 枚が入っている。全ての包装形態が販売されているわけではない。

Humira には，バイアル，プレフィルドシリンジ及びプレフィルドペンがある。

製造販売会社：
AbbVie Ltd
Maidenhead

SL6 4UB
United Kingdom

製造業者：
Abbott Biotechnology GmbH
Max-Planck-Ring 2
D-65205 Wiesbaden
Germany

及び

AbbVie Biotechnology GmbH
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germany

Humira に関する情報は，製造販売会社の現地代理人までご連絡ください。

België/Belgique/Belgien
AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България
АбВи ЕООД
Тел.:+359 2 90 30 430

Česká republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111

Danmark
AbbVie A/S
Tlf: +45 72 30-20-28

Deutschland
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Eesti
AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα
AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555

España
AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 91 384 09 10

France
AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska
AbbVie d.o.o.
Tel + 385 (0)1 5625 501

Ireland
AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland
Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia
AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921

Κύπρος
Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ.: +357 22 34 74 40

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Lietuva
AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg
AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811

Magyarország
AbbVie Kft.
Tel.:+36 1 455 8600

Malta
V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 22983201

Nederland
AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge
AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich
AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska
AbbVie Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 372 78 00

Portugal
AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400

România
AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija
AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland
AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

Sverige
AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600

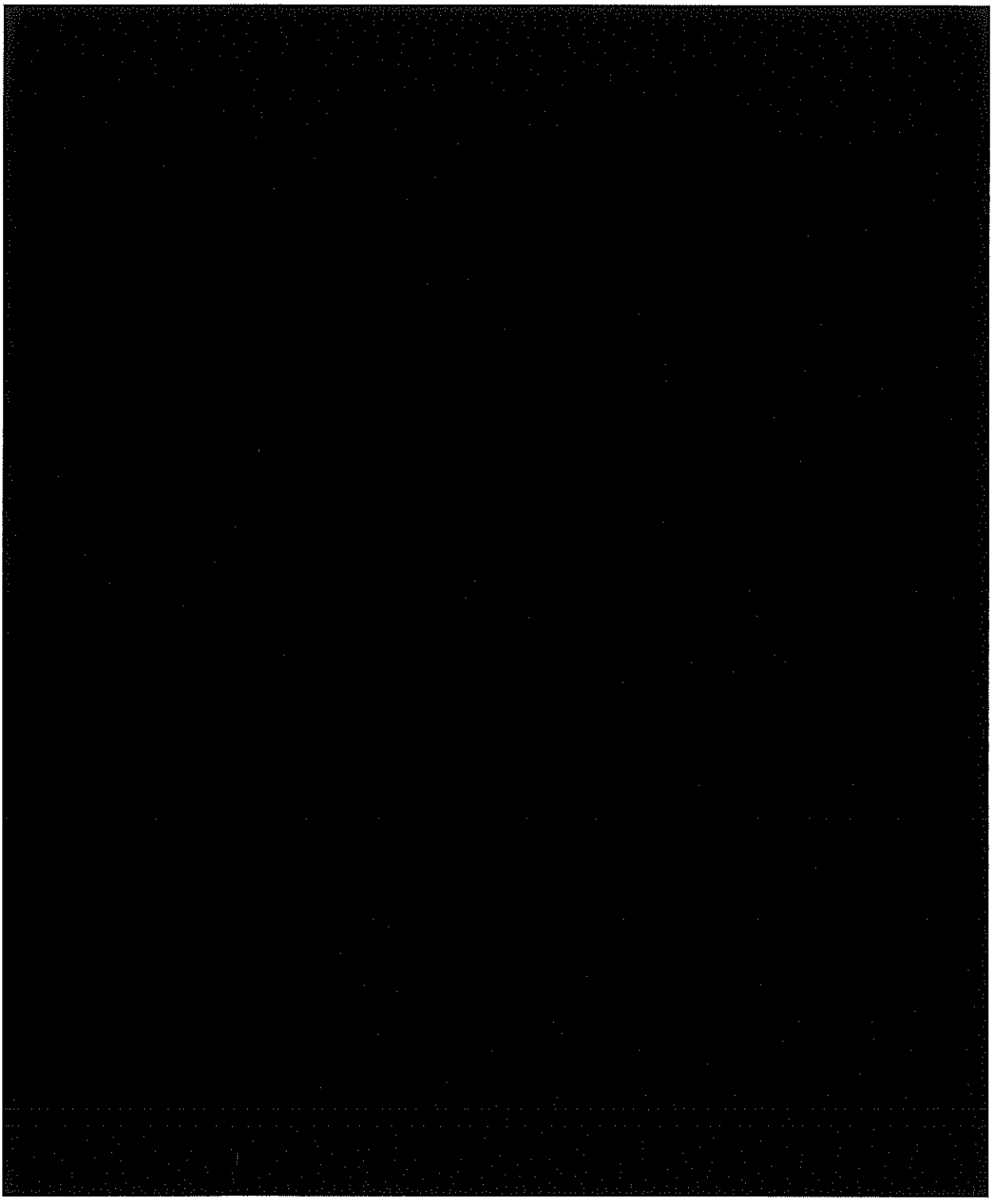
United Kingdom
AbbVie Ltd
Tel: +44 (0)1628 561090

本添付文書の最終改定日は{月/年}である。

本医薬品に関する詳細情報は，European Medicines Agency のウェブサイト（http://www.emaeurope.eu.）で入手可能である。

1.6.3 企業中核データシート

COMPANY CORE DATA SHEET
ADALIMUMAB

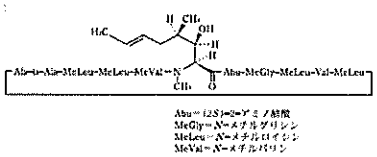


This Information is Confidential

1.7 同種同効品一覧表

同種同効品一覧表を下表に示す。

表 1. 同種同効品一覧表

販売名	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL	ネオーラル内用液 10% ネオーラル 10mg カプセル ネオーラル 25mg カプセル ネオーラル 50mg カプセル 2015 年 3 月改訂（第 20 版）	レミケード点滴静注用 100 2016 年 5 月改訂（第 32 版）
一般的名称	アダリムマブ（遺伝子組換え）	シクロスポリン	インフリキシマブ（遺伝子組換え）
会社名	アッヴィ合同会社	ノバルティス ファーマ株式会社	田辺三菱製薬株式会社
承認年月日	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL： 2011 年 7 月 1 日 ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL： 2008 年 4 月 16 日 ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL，ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL： 2016 年 6 月 17 日	2000 年 3 月 14 日	2002 年 1 月 17 日
規制区分	生物由来製品、劇薬、処方せん医薬品[注)] 注）注意－医師等の処方せんにより使用すること	劇薬、処方箋医薬品 （注意－医師等の処方箋により使用すること）	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
化学構造式	ヒト抗ヒト TNFα モノクローナル抗体である IgG_1 の重鎖（γ1 鎖）及び軽鎖（κ 鎖）をコードする cDNA の発現によりチャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される 451 個のアミノ酸残基（$C_{2197}H_{3396}N_{584}O_{678}S_{15}$；分子量：49,318.95，C 末端のリジン残基が欠落しているもの	 Abu＝(2S)-2-アミノ酪酸 MeGly＝N-メチルグリシン MeLeu＝N-メチルロイシン MeVal＝N-メチルバリン 化学名：cyclo {- [(2S,3R,4R,6E) -3-Hydroxy-4-methyl-2-	ヒト IgG1 定常領域及び TNFα 特異的なマウス可変領域を有するモノクローナル抗体で、1,328 個のアミノ酸残基からなる糖蛋白質。 分子量：約 149,000

販売名	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL	ネオーラル内用液 10% ネオーラル 10mg カプセル ネオーラル 25mg カプセル ネオーラル 50mg カプセル 2015 年 3 月改訂（第 20 版）	レミケード点滴静注用 100 2016 年 5 月改訂（第 32 版）
	$C_{2191}H_{3384}N_{582}O_{677}S_{15}$；分子量：49,190.78 を含む）からなる重鎖 2 分子と 214 個のアミノ酸残基（$C_{1027}H_{1606}N_{282}O_{332}S_6$；分子量：23,407.82）からなる軽鎖 2 分子からなる糖たん白質 分子量：約 148,000	methylaminooct-6-enoyl］-L-2-aminobutanoyl-Nmethylglycyl-N-methyl-L-leucyl-L-valyl-N-methyl-Lleucyl-L-alanyl-D-alanyl-N-methyl-L-leucyl-N-methyl-L-leucyl-N-methyl-L-valyl-} 分子式：C62H111N11O12 分子量：1202.61 性状：白色の粉末で、アセトニトリル、メタノール又はエタノール（95）に極めて溶けやすく、ジエチルエーテルに溶けやすく、水にほとんど溶けない。	
剤型・含量	（1 シリンジ中）アダリムマブ（遺伝子組換え）20mg，40mg	1 瓶(50mL)中シクロスポリン（日局）5.0g〔内用液 1 mL はシクロスポリン 100mg に相当する〕 1 カプセル中シクロスポリン（日局）10mg，25mg，50mg	（1 バイアル中） インフリキシマブ（遺伝子組換え）100mg
効能・効果	■効能・効果 ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL 既存治療で効果不十分な下記疾患 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎 ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリン	【効能又は効果】 1．下記の臓器移植における拒絶反応の抑制 腎移植、肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植 2．骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制 3．ベーチェット病（眼症状のある場合）、及びその他の非感染性ぶどう膜炎（既存治療で効果不十分であり、視力低下のおそれのある活動性の中間部又は後部の非感染性ぶどう膜炎に限る） 4．尋常性乾癬（皮疹が全身の30%以上に及ぶものあるいは難治性の場合）、膿疱性乾癬、乾癬性	【効能・効果】 既存治療で効果不十分な下記疾患 関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）、ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎、尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、強直性脊椎炎 腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病 川崎病の急性期 次のいずれかの状態を示すクローン病の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る） 中等度から重度の活動期にある患

販売名	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL	ネオーラル内用液 10% ネオーラル 10mg カプセル ネオーラル 25mg カプセル ネオーラル 50mg カプセル 2015 年 3 月改訂（第 20 版）	レミケード点滴静注用 100 2016 年 5 月改訂（第 32 版）
	ジ 0.8mL 関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む） 既存治療で効果不十分な下記疾患 尋常性乾癬，関節症性乾癬 強直性脊椎炎 腸管型ベーチェット病 非感染性の中間部，後部又は汎ぶどう膜炎 中等症又は重症の活動期にあるクローン病の寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る） 中等症又は重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）	紅皮症、関節症性乾癬 ５．再生不良性貧血（重症）、赤芽球癆 ６．ネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイドに抵抗性を示す場合） ７．全身型重症筋無力症（胸腺摘出後の治療において、ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合） ８．アトピー性皮膚炎（既存治療で十分な効果が得られない患者）	者 外瘻を有する患者 中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）
	＜効能・効果に関連する使用上の注意＞ 関節リウマチ (1)本剤の適用は，原則として既存治療で効果不十分な関節リウマチ患者に限定すること．ただし，関節の構造的損傷の進展が早いと予想される患者に対しては，抗リウマチ薬による治療歴がない場合でも使用できるが，最新のガイドライン等を参照した上で，患者の状態を評価し，本剤の使用の必要性を慎重に判断すること． (2)本剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用は行わない	〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉 (1) ネフローゼ症候群患者に投与する場合には、副腎皮質ホルモン剤に反応はするものの頻回に再発を繰り返す患者、又は副腎皮質ホルモン剤治療に抵抗性を示す患者に限ること。 (2) 再生不良性貧血に使用する場合において、本剤を 16 週間以上継続して投与する場合並びに寛解例で本剤投与中止後に再燃したため再投与する場合の有効性及び安全性については、十分な評価が確立していないので、患者の状態をみながら治療上の有益性が優先すると判断される場合にのみ投与するこ	〈効能・効果に関連する使用上の注意〉 ＜関節リウマチ＞ 1）過去の治療において、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ薬（メトトレキサート製剤を含む）等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与を行うこと。また、メトトレキサート製剤に本剤を上乗せすることのリスク・ベネフィットを判断した上で使用すること。本剤による効果は、通常投与開始から 14 週以内に得られることが確認されている。14 週以内に全く効果が得られない場合や、増量や投与間隔の短

販売名	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL	ネオーラル内用液 10% ネオーラル 10mg カプセル ネオーラル 25mg カプセル ネオーラル 50mg カプセル 2015 年 3 月改訂（第 20 版）	レミケード点滴静注用 100 2016 年 5 月改訂（第 32 版）
	こと（「重要な基本的注意」の項参照）. 尋常性乾癬及び関節症性乾癬 (1)少なくとも 1 種類の既存の全身療法（紫外線療法を含む）で十分な効果が得られず，皮疹が体表面積（BSA）の 10%以上に及ぶ場合に投与すること. (2)難治性の皮疹又は関節症状を有する場合に投与すること. 強直性脊椎炎 過去の治療において，既存治療薬（非ステロイド性抗炎症薬等）による適切な治療を行っても，疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること. 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎 過去の治療において，少なくとも 1 剤の抗リウマチ薬（生物製剤を除く）等による適切な治療を行っても，疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること．全身型若年性特発性関節炎については，全身症状に対する有効性及び安全性が確立していないため，全身症状が安定し，多関節炎が主症状の場合に投与すること. 腸管型ベーチェット病 過去の治療において，既存治	と。 (3) 全身型重症筋無力症では、本剤を単独で投与した際の有効性については使用経験がなく明らかでない。 (4) アトピー性皮膚炎患者については、ステロイド外用剤やタクロリムス外用剤等の既存治療で十分な効果が得られず、強い炎症を伴う皮疹が体表面積の 30%以上に及ぶ患者を対象にすること。	縮を行っても効果が得られない場合には、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。 2) 本剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用は行わないこと。〔「重要な基本的注意」の項 13) 参照〕 ＜ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎＞ 過去の治療において、他の薬物療法（シクロスポリン等）等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤の投与を行うこと。 ＜乾癬＞ 過去の治療において、既存の全身療法（紫外線療法を含む）等の適切な治療を行っても、皮疹が体表面積の 10%以上に存在する場合、もしくは難治性の皮疹、関節症状又は膿疱を有する場合に本剤の投与を行うこと。 ＜強直性脊椎炎＞ 過去の治療において、他の薬物療法（非ステロイド性抗炎症剤等）等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤の投与を行うこと。 ＜腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病＞ 過去の治療において、他の薬物療法等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤の投与を行うこ

販売名	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL	ネオーラル内用液 10% ネオーラル 10mg カプセル ネオーラル 25mg カプセル ネオーラル 50mg カプセル 2015 年 3 月改訂（第 20 版）	レミケード点滴静注用 100 2016 年 5 月改訂（第 32 版）
	療薬（ステロイド又は免疫調節剤等）による適切な治療を行っても，疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること． クローン病 過去の治療において，栄養療法，他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤，ステロイド，アザチオプリン等）等による適切な治療を行っても，疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること．なお，寛解維持投与は漫然と行わず経過を観察しながら行うこと． 潰瘍性大腸炎 (1)過去の治療において，他の薬物療法（ステロイド，アザチオプリン等）等による適切な治療を行っても，疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること．ただし，本剤よりも先に他の抗 TNF 製剤による治療を考慮すること［国内臨床試験において主要評価項目の 1 つである投与 8 週時の寛解率ではプラセボ群との差は認められていない（「臨床成績」の項参照）］． (2)寛解維持効果は確認されていないため，漫然と投与しないこと． 非感染性の中間部，後部又は		と。 ＜川崎病の急性期＞ 過去の治療において、免疫グロブリン療法等を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤の投与を行うこと。 ＜クローン病＞ 過去の治療において、栄養療法、他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、アザチオプリン等）等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤の投与を行うこと。 なお、寛解維持投与は漫然と行わず経過を観察しながら行うこと。 ＜潰瘍性大腸炎＞ 過去の治療において、他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、アザチオプリン等）等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤の投与を行うこと。寛解維持効果は確認されていないため、寛解導入後には本剤の継続投与の必要性を検討し、他の治療法への切替えを考慮すること。

販売名	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL	ネオーラル内用液 10% ネオーラル 10mg カプセル ネオーラル 25mg カプセル ネオーラル 50mg カプセル 2015 年 3 月改訂（第 20 版）	レミケード点滴静注用 100 2016 年 5 月改訂（第 32 版）
	汎ぶどう膜炎 過去の治療において，既存治療薬（ベーチェット病によるぶどう膜炎ではシクロスポリン等，その他の非感染性ぶどう膜炎では経口ステロイド剤等）による適切な治療を行っても，疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること.		
用法・用量	■用法・用量 ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎 通常，アダリムマブ（遺伝子組換え）として，体重 15kg 以上 30kg 未満の場合は 20mg を，体重 30kg 以上の場合は 40mg を 2 週に 1 回，皮下注射する. ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL 関節リウマチ 通常，成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として 40mg	【用法及び用量】 1．腎移植の場合 通常、移植 1 日前からシクロスポリンとして 1 日量 9～12mg/kg を 1 日 2 回に分けて経口投与し、以後 1 日 2 mg/kg ずつ減量する。維持量は 1 日量 4～6 mg/kg を標準とするが、症状により適宜増減する。 2．肝移植の場合 通常、移植 1 日前からシクロスポリンとして 1 日量 14～16mg/kg を 1 日 2 回に分けて経口投与する。以後徐々に減量し、維持量は 1 日量 5～10mg/kg を標準とするが、症状により適宜増減する。 3．心移植、肺移植、膵移植の場合 通常、移植 1 日前からシクロスポリンとして 1 日量 10～15mg/kg を 1 日 2 回に分けて経口投与する。以後徐々に減量し、維持量は 1 日量 2～6 mg/kg を標準とするが、症状により適宜増減する。 4．小腸移植の場合 通常、シクロスポリンとして 1 日	【用法・用量】 ＜関節リウマチ＞ 通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重 1 kg 当たり 3 mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。なお、6 週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、投与量の増量や投与間隔の短縮が可能である。これらの投与量の増量や投与間隔の短縮は段階的に行う。1 回の体重 1 kg 当たりの投与量の上限は、8 週間の間隔であれば 10mg、投与間隔を短縮した場合であれば 6 mg とする。また、最短の投与間隔は 4 週間とする。本剤は、メトトレキサート製剤による治療に併用して用いること。 ＜ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎＞ 通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重 1 kg 当たり 5 mg を 1 回の投与量とし点滴静注

販売名	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL	ネオーラル内用液 10% ネオーラル 10mg カプセル ネオーラル 25mg カプセル ネオーラル 50mg カプセル 2015 年 3 月改訂（第 20 版）	レミケード点滴静注用 100 2016 年 5 月改訂（第 32 版）
	を 2 週に 1 回，皮下注射する．なお，効果不十分な場合，1 回 80mg まで増量できる． 尋常性乾癬及び関節症性乾癬 通常，成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 80mg を皮下注射し，以後 2 週に 1 回，40mg を皮下注射する．なお，効果不十分な場合には 1 回 80mg まで増量できる． 強直性脊椎炎 通常，成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として 40mg を 2 週に 1 回，皮下注射する．なお，効果不十分な場合，1 回 80mg まで増量できる． 腸管型ベーチェット病 通常，成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 160mg を，初回投与 2 週間後に 80mg を皮下注射する．初回投与 4 週間後以降は，40mg を 2 週に 1 回，皮下注射する． クローン病 通常，成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 160mg を，初回投与 2 週間後に 80mg を皮下注射する．初回投与 4 週間後以降は，40mg を 2 週に 1 回，皮下注射する．なお，効果が減弱した場	量 14～16mg/kg を 1 日 2 回に分けて経口投与する。以後徐々に減量し、維持量は 1 日量 5 ～10mg/kg を標準とするが、症状により適宜増減する。ただし、通常移植 1 日前からシクロスポリン注射剤で投与を開始し、内服可能となった後はできるだけ速やかに経口投与に切り換える。 5．骨髄移植の場合 通常、移植 1 日前からシクロスポリンとして 1 日量 6 ～12mg/kg を 1 日 2 回に分けて経口投与し、3 ～ 6 ヵ月間継続し、その後徐々に減量し中止する。 6．ベーチェット病及びその他の非感染性ぶどう膜炎の場合 通常、シクロスポリンとして 1 日量 5 mg/kg を 1 日 2 回に分けて経口投与を開始し、以後 1 ヵ月毎に 1 日 1 ～ 2 mg/kg ずつ減量又は増量する。維持量は 1 日量 3 ～ 5 mg/kg を標準とするが、症状により適宜増減する。 7．乾癬の場合 通常、1 日量 5 mg/kg を 2 回に分けて経口投与する。効果がみられた場合は 1 ヵ月毎に 1 日 1 mg/kg ずつ減量し、維持量は 1 日量 3 mg/kg を標準とする。なお、症状により適宜増減する。 8．再生不良性貧血の場合 通常、シクロスポリンとして 1 日量 6 mg/kg を 1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜	する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。 ＜乾癬＞ 通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重 1 kg当たり 5 mgを 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。なお、6 週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、投与量の増量や投与間隔の短縮が可能である。これらの投与量の増量や投与間隔の短縮は患者の状態に応じて段階的に行う。1 回の体重 1 kg当たりの投与量の上限は、8 週間の間隔であれば10mg、投与間隔を短縮した場合であれば 6 mgとする。また、最短の投与間隔は 4 週間とする。 ＜強直性脊椎炎＞ 通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重 1 kg 当たり 5 mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 6 ～ 8 週間の間隔で投与を行うこと。 ＜腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病＞ 通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重 1 kg 当たり 5 mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。なお、6 週の投与以

販売名	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL	ネオーラル内用液 10% ネオーラル 10mg カプセル ネオーラル 25mg カプセル ネオーラル 50mg カプセル 2015 年 3 月改訂（第 20 版）	レミケード点滴静注用 100 2016 年 5 月改訂（第 32 版）
	合には 1 回 80mg に増量できる． 潰瘍性大腸炎 通常，成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 160mg を，初回投与 2 週間後に 80mg を皮下注射する．初回投与 4 週間後以降は，40mg を 2 週に 1 回，皮下注射する． 非感染性の中間部，後部又は汎ぶどう膜炎 通常，成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 80mg を，初回投与 1 週間後に 40mg を皮下注射する．初回投与 3 週間後以降は，40mg を 2 週に 1 回，皮下注射する．	増減する。また、罹病期間が短い患者の方が良好な治療効果が得られる可能性があることから、目安として罹病期間が６ヵ月未満の患者を対象とすることが望ましい。 ９．ネフローゼ症候群の場合 通常、シクロスポリンとして下記の用量を１日２回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減する。 (1) 頻回再発型の症例 成人には１日量 1.5mg/kg を投与する。また、小児の場合には１日量 2.5mg/kg を投与する。 (2) ステロイドに抵抗性を示す症例 成人には１日量３mg/kg を投与する。また、小児の場合には１日量５mg/kg を投与する。 10．全身型重症筋無力症の場合 通常、シクロスポリンとして１日量５mg/kg を１日２回に分けて経口投与する。効果がみられた場合は徐々に減量し、維持量は３mg/kg を標準とする。なお、症状により適宜増減する。 11．アトピー性皮膚炎の場合 通常、成人にはシクロスポリンとして１日量３mg/kg を１日２回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減するが１日量５mg/kg を超えないこと。	後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、体重１kg 当たり 10mg を１回の投与量とすることができる。 ＜川崎病の急性期＞ 通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重１kg 当たり５mg を単回点滴静注する。 ＜クローン病＞ 通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重１kg 当たり５mg を１回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、２週、６週に投与し、以後８週間の間隔で投与を行うこと。なお、６週の投与以後、効果が減弱した場合には、体重１kg 当たり 10mg を１回の投与量とすることができる。 ＜潰瘍性大腸炎＞ 通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重１kg 当たり５mg を１回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、２週、６週に投与し、以後８週間の間隔で投与を行うこと。 なお、本剤投与時には、1.2 ミクロン以下のメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。
	＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ (1)本剤の投与開始にあたって	〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉 (1) サンディミュンを服用している	〈用法・用量に関連する使用上の注意〉 1）溶解及び希釈方法

販売名	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL 2015 年 3 月改訂（第 20 版）	ネオーラル内用液 10% ネオーラル 10mg カプセル ネオーラル 25mg カプセル ネオーラル 50mg カプセル	レミケード点滴静注用 100 2016 年 5 月改訂（第 32 版）
	は，医療施設において，必ず医師によるか，医師の直接の監督のもとで投与を行うこと．本剤による治療開始後，医師により適用が妥当と判断された患者については，自己投与も可能である（「重要な基本的注意」の項参照）． (2)投与毎に注射部位を変えること．また，皮膚が敏感な部位，皮膚に異常のある部位（傷，発疹，発赤，硬結等の部位），乾癬の部位には注射しないこと（「適用上の注意」の項参照）． (3)関節リウマチ及び強直性脊椎炎において，本剤による治療反応は，通常投与開始から 12 週以内に得られる．12 週以内に治療反応が得られない場合は，現在の治療計画の継続を慎重に再考すること．また，増量を行っても効果が得られない場合，現在の治療計画の継続を慎重に再考すること． (4)尋常性乾癬及び関節症性乾癬において，本剤による治療反応は，通常投与開始から 16 週以内に得られる．16 週以内に治療反応が得られない場合は，現在の治療計画の継続を慎重に再考すること．また，増量を行っても効果が得られない場合，現在の治療計画の継続を慎重に再考すること．	患者に本剤を切り換えて投与する場合は、原則として 1 ： 1 の比（mg/kg/日）で切り換えて投与するが、シクロスポリンの血中濃度（AUC、Cmax）が上昇して副作用を発現するおそれがあるので、切り換え前後で血中濃度の測定及び臨床検査（血清クレアチニン、血圧等）を頻回に行うとともに患者の状態を十分観察し、必要に応じて投与量を調節すること。ただし、通常の開始用量（初めてサンディミュンを服用する時の投与量）より高い用量を服用している患者で、一時的に免疫抑制作用が不十分となっても病状が悪化して危険な状態に陥る可能性のない患者では、切り換え時の投与量は多くても通常の開始用量とし、血中濃度及び患者の状態に応じて投与量を調節すること。 (2) 本剤の投与にあたっては血中トラフ値（trough level）を測定し、投与量を調節すること。 1) 臓器移植患者に投与する際には、過量投与による副作用の発現及び低用量投与による拒絶反応の発現等を防ぐため、血中濃度の測定を移植直後は頻回に行い、その後は 1 ヵ月に 1 回を目安に測定し、投与量を調節すること。 2) ベーチェット病及びその他の非感染性ぶどう膜炎、乾癬、再生不良性貧血、ネフローゼ症候群、全身型重症筋無力症、アトピー性皮膚炎患者に投与する際には、副作	本剤 1 バイアル当たり10mLの日局注射用水で溶解する。患者の体重から換算した必要溶解液量を成人は約250mL、体重が25kg未満の小児は約50mL、25kg以上の小児は約100mLの日局生理食塩液に希釈し、他の注射剤、輸液等とは混合しないこと。体重が100kgを超える患者に投与する場合には、希釈後のインフリキシマブ濃度が 4 g/mL を超えないよう、日局生理食塩液の量を調整すること。〔「適用上の注意」の項参照〕 2) 投与方法 本剤は独立した点滴ラインにより、原則、2 時間以上をかけて緩徐に点滴静注すること。〔「適用上の注意」の項参照〕 3) メトトレキサート製剤の併用（関節リウマチ）国内及び海外の臨床試験により、メトトレキサート製剤併用での有効性及び安全性が確認されている。国内臨床試験におけるメトトレキサート製剤の併用量は、6 mg/週以上であり、メトトレキサート併用時の本剤に対する抗体の産生率は、メトトレキサート非併用時よりも低かった。なお、関節リウマチ患者におけるメトトレキサート製剤以外の抗リウマチ薬併用の有用性は確立していない。 4) 関節リウマチにおいて、初回、2 週、6 週投与までは 10mg/kg 等への増量投与は行わないこと。また、増量により感染症の発現頻度

販売名	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL	ネオーラル内用液 10% ネオーラル 10mg カプセル ネオーラル 25mg カプセル ネオーラル 50mg カプセル 2015 年 3 月改訂（第 20 版）	レミケード点滴静注用 100 2016 年 5 月改訂（第 32 版）
	(5)多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎において，本剤による治療反応は，通常投与開始から 12 週以内に得られる．12 週以内に治療反応が得られない場合は，現在の治療計画の継続を慎重に再考すること． (6)腸管型ベーチェット病において，12 週以内に臨床症状や内視鏡所見等による治療反応が得られない場合は，本剤の継続投与の必要性を慎重に再考すること． (7)クローン病において，本剤による治療反応は，通常投与開始から 4 週以内に得られる．4 週時点で臨床症状や内視鏡所見等による治療反応が得られない場合，また，寛解維持投与中に効果不十分となった場合は，本剤の継続投与の必要性を検討し，他の治療法への切替えを考慮すること． (8)潰瘍性大腸炎において，本剤による治療反応は，通常投与開始から 8 週以内に得られる．8 週時点で臨床症状や内視鏡所見等による明らかな改善効果が得られない場合は，本剤の投与を中止すること． (9)本剤は 1 回に全量を使用すること．	用の発現を防ぐため、1 ヵ月に 1 回を目安に血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。 (3) 臓器移植において、3 剤あるいは 4 剤の免疫抑制剤を組み合わせた多剤免疫抑制療法を行う場合には、本剤の初期投与量を低く設定することが可能な場合もあるが、移植患者の状態及び併用される他の免疫抑制剤の種類・投与量等を考慮して投与量を調節すること。 (4) 再生不良性貧血患者に投与する際には 8 ～16 週間を目安とし、効果がみられない場合は他の適切な治療法を考慮すること。 (5) ネフローゼ症候群に対する本剤の効果は、通常、1 ～ 3 ヵ月であらわれるが、3 ヵ月以上継続投与しても効果があらわれない場合には投与を中止することが望ましい。また、効果がみられた場合には、その効果が維持できる用量まで減量することが望ましい。 (6) ネフローゼ症候群患者に投与する際、本剤の使用前に副腎皮質ホルモン剤が維持投与されている場合は、その維持量に本剤を上乗せすること。症状により、副腎皮質ホルモン剤は適宜減量するが、増量を行う場合には本剤の使用は一旦中止すること。 (7) アトピー性皮膚炎患者に投与する際には投与期間はできる限り短期間にとどめること。本剤の投与中は有効性及び安全性の評価を定期的に行うこと。8 週間の投与でも	が高まる恐れがあるため、感染症の発現には十分注意すること。〔10mg/kg 等の高用量を初回投与から行うことにより、重篤な感染症の発現頻度が高まったとの報告がある「その他の注意」の項４）参照〕 5) 乾癬において、初回、２週、６週投与までは10mg/kg等への増量投与は行わないこと。また、増量により感染症の発現頻度が高まる恐れがあるため、感染症の発現には十分注意すること〔関節リウマチ患者において、10mg/kg等の高用量を初回投与から行うことにより、重篤な感染症の発現頻度が高まったとの報告がある。「その他の注意」の項４）参照〕。本剤による効果が全く認められない場合や、増量や投与間隔の短縮を行っても症状の改善が認められない場合には、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。 6) 腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病及び血管型ベーチェット病において、初回、２週、６週投与までは 10mg/kg への増量投与は行わないこと。増量を行っても、症状や検査所見の改善が認められない場合には、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。 7) クローン病において、本剤を初回投与後、２週、６週と投与した後、臨床症状や内視鏡所見等により治療効果を評価すること。効果が認められない場合には、さらに

販売名	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL	ネオーラル内用液 10% ネオーラル 10mg カプセル ネオーラル 25mg カプセル ネオーラル 50mg カプセル 2015 年 3 月改訂（第 20 版）	レミケード点滴静注用 100 2016 年 5 月改訂（第 32 版）
		改善がみられない場合には投与を中止すること。なお、1 回の治療期間は 12 週間以内を目安とする。	継続投与を行っても効果が得られない可能性があり、他の治療法を考慮すること。また、10mg/kg への増量は、5 mg/kg による治療により効果は認められたものの、8 週間隔投与による維持療法中に効果が減弱し、症状の再燃が認められた患者に対して行うこと。増量 8 週後に効果が認められない場合には、他の治療法を考慮すること。 8）潰瘍性大腸炎において、本剤を初回投与後、2 週、6 週と投与した後、8 週時点で臨床症状や内視鏡所見等により治療効果を評価すること。効果が認められない場合には、さらに継続投与を行っても効果が得られない可能性があり、他の治療法を考慮すること。
警告	■警告 1.本剤投与により，結核，肺炎，敗血症を含む重篤な感染症及び脱髄疾患の新たな発生もしくは悪化等が報告されており，本剤との関連性は明らかではないが，悪性腫瘍の発現も報告されている．本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め，これらの情報を患者に十分説明し，患者が理解したことを確認した上で，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること．また，本剤の投与において，重篤な副作用により，致命的な経過をたど	【警告】 1．臓器移植における本剤の投与は、免疫抑制療法及び移植患者の管理に精通している医師又はその指導のもとで行うこと。 2．アトピー性皮膚炎における本剤の投与は、アトピー性皮膚炎の治療に精通している医師のもとで、患者又はその家族に有効性及び危険性を予め十分説明し、理解したことを確認した上で投与を開始すること。 3．本剤はサンディミュン（内用液又はカプセル）と生物学的に同等ではなく、バイオアベイラビリティが向上しているので、サンデ	【警告】 1）本剤投与により、結核、敗血症を含む重篤な感染症及び脱髄疾患の悪化等があらわれることがあり、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤の投与において、重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び医師のもとで投与し、本剤

販売名	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL	ネオーラル内用液 10% ネオーラル 10mg カプセル ネオーラル 25mg カプセル ネオーラル 50mg カプセル 2015 年 3 月改訂（第 20 版）	レミケード点滴静注用 100 2016 年 5 月改訂（第 32 版）
	ることがあるので，緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師の管理指導のもとで使用し，本剤投与後に副作用が発現した場合には，主治医に連絡するよう患者に注意を与えること． 2.感染症 (1)重篤な感染症 敗血症，肺炎，真菌感染症を含む日和見感染症等の致命的な感染症が報告されているため，十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること． (2)結核 播種性結核（粟粒結核）及び肺外結核（胸膜，リンパ節等）を含む結核が発症し，死亡例も認められている．結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため，本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部 X 線検査に加え，インターフェロン-γ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い，適宜胸部 CT 検査等を行うことにより，結核感染の有無を確認すること．また，結核の既感染者には，抗結核薬の投与をした上で，本剤を投与すること．ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において，投与後活動性結核が認められた例も報告されている． 3.脱髄疾患（多発性硬化症等）	ィミュンから本剤に切り換える際には、シクロスポリンの血中濃度（AUC、Cmax）の上昇による副作用の発現に注意すること。特に、高用量での切り換え時には、サンディミュンの投与量を上回らないようにするなど、注意すること。なお、サンディミュンから本剤への切り換えは、十分なサンディミュン使用経験を持つ専門医のもとで行うこと。 一方、本剤からサンディミュンへの切り換えについては、シクロスポリンの血中濃度が低下することがあるので、原則として切り換えを行わないこと。特に移植患者では、用量不足によって拒絶反応が発現するおそれがある。（【薬物動態】の項参照）	投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。 2）感染症 ①重篤な感染症 敗血症、真菌感染症を含む日和見感染症等の致死的な感染症があらわれることがあるため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。 ②結核 播種性結核（粟粒結核）及び肺外結核（髄膜、胸膜、リンパ節等）を含む結核が発症し、死亡例も認められている。結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部レントゲン検査に加え、インターフェロン-γ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。川崎病患者において、本剤の投与に緊急を要する場合には、少なくとも十分な問診、胸部レントゲン検査等を行うことにより、結核感染の有無を十分に確認すること。また、結核の既感染者には、抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与すること。ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核が認められた例も報告されている。 3）本剤投与に関連する反応

販売名	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL	ネオーラル内用液 10% ネオーラル 10mg カプセル ネオーラル 25mg カプセル ネオーラル 50mg カプセル 2015 年 3 月改訂（第 20 版）	レミケード点滴静注用 100 2016 年 5 月改訂（第 32 版）
	の臨床症状・画像診断上の新たな発生もしくは悪化が，本剤を含む抗 TNF 製剤でみられたとの報告がある．脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者には投与しないこととし，脱髄疾患を疑う患者や家族歴を有する患者に投与する場合には，適宜画像診断等の検査を実施するなど，十分な観察を行うこと． 4.関節リウマチ患者では，本剤の治療を行う前に，少なくとも 1 剤の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること．また，本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用し，自己投与の場合もその管理指導のもとで使用すること． 5.尋常性乾癬及び関節症性乾癬の患者では，本剤の治療を行う前に，既存の全身療法（紫外線療法を含む）の適用を十分に勘案すること．乾癬の治療経験を持つ医師と本剤の副作用への対応について十分な知識を有する医師との連携のもと使用すること．自己投与の場合もこれらの医師の管理指導のもとで使用すること． 6.強直性脊椎炎では，本剤の治療を行う前に，既存治療薬（非ステロイド性抗炎症薬等）の使用を十分勘案すること．また，本剤についての十		①Infusion reaction 本剤投与中あるいは投与終了後 2 時間以内に発現する infusion reaction のうち、重篤なアナフィラキシー様症状（呼吸困難、気管支痙攣、血圧上昇、血圧低下、血管浮腫、チアノーゼ、低酸素症、発熱、蕁麻疹等）、痙攣があらわれることがある。本剤は緊急時に十分な対応のできる準備をした上で投与を開始し、投与終了後も十分な観察を行うこと。また、重篤な infusion reaction が発現した場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔「重要な基本的注意」の項８）参照〕 ②遅発性過敏症（再投与の場合） 本剤投与後３日以上経過後に重篤なものを含む遅発性過敏症（筋肉痛、発疹、発熱、多関節痛、そう痒、手・顔面浮腫、嚥下障害、蕁麻疹、咽頭痛、頭痛等）があらわれることがある。再投与には遅発性過敏症の発現に備え、十分な観察を行うこと。〔「重要な基本的注意」の項８）参照〕 4）脱髄疾患の臨床症状及び／又は画像診断上の悪化が、本剤を含む TNF 抑制作用を有する薬剤であらわれることがある。脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者には投与しないこととし、脱髄疾患を疑う患者や家族歴を有する患者に投与する場合には、適宜画像診断等の検査を実施するなど、十分な観察を行うこ

販売名	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL	ネオーラル内用液 10% ネオーラル 10mg カプセル ネオーラル 25mg カプセル ネオーラル 50mg カプセル 2015 年 3 月改訂（第 20 版）	レミケード点滴静注用 100 2016 年 5 月改訂（第 32 版）
	分な知識と強直性脊椎炎の診断及び治療の経験をもつ医師が使用し，自己投与の場合もその管理指導のもとで使用すること． 7.多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎の患者では，本剤の治療を行う前に，少なくとも 1 剤の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること．また，本剤についての十分な知識と若年性特発性関節炎治療の経験をもつ医師が使用し，自己投与の場合もその管理指導のもとで使用すること（「小児等への投与」の項参照）． 8.腸管型ベーチェット病では，本剤の治療を行う前に，ステロイド又は免疫調節剤等の使用を十分勘案すること．また，本剤についての十分な知識と腸管型ベーチェット病治療の経験をもつ医師が使用し，自己投与の場合もその管理指導のもとで使用すること． 9.クローン病では，本剤の治療を行う前に，栄養療法，ステロイド，免疫調節剤等の使用を十分勘案すること．また，本剤についての十分な知識とクローン病治療の経験をもつ医師が使用し，自己投与の場合もその管理指導のもとで使用すること．		と。 5）関節リウマチ患者では、本剤の治療を行う前に、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用すること。 6）ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎では、本剤の治療を行う前に、既存治療薬（シクロスポリン等）の使用を十分勘案すること。また、ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎の治療経験を持つ眼科医と本剤について十分な知識を有する内科等の医師が診断と治療に対して十分な連携をとり使用すること。 7）乾癬では、本剤の治療を行う前に、既存の全身療法（紫外線療法を含む）の使用を十分勘案すること。また、乾癬の治療経験を持つ医師と本剤について十分な知識を有する医師が連携をとり使用すること。 8）強直性脊椎炎では、本剤の治療を行う前に、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症剤等）の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と強直性脊椎炎の診断及び治療の経験をもつ医師が使用すること。 9）腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病及び血管型ベーチェット病では、本剤の治療を行う前に、既存治療薬の使用を十分勘

販売名	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL	ネオーラル内用液 10% ネオーラル 10mg カプセル ネオーラル 25mg カプセル ネオーラル 50mg カプセル 2015 年 3 月改訂（第 20 版）	レミケード点滴静注用 100 2016 年 5 月改訂（第 32 版）
	10.潰瘍性大腸炎では，本剤の治療を行う前に，ステロイド又は免疫調節剤等の使用を十分勘案すること．また，本剤についての十分な知識と潰瘍性大腸炎治療の経験をもつ医師が使用し，自己投与の場合もその管理指導のもとで使用すること． 11.非感染性ぶどう膜炎では，本剤の治療を行う前に，既存治療薬（ベーチェット病によるぶどう膜炎ではシクロスポリン等，その他の非感染性ぶどう膜炎では経口ステロイド剤等）の使用を十分勘案すること．また，本剤についての十分な知識と非感染性ぶどう膜炎治療の経験をもつ眼科医と本剤について十分な知識をもつ内科等の医師が診断と治療に対して十分な連携をとり使用し，自己投与の場合もその管理指導のもとで使用すること．		案すること。また、本剤についての十分な知識と腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病又は血管型ベーチェット病治療の十分な知識・経験をもつ医師が使用すること。 10）川崎病患者では、本剤の治療を行う前に、免疫グロブリン療法等の実施を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と川崎病治療の経験をもつ医師が使用すること。 11）クローン病患者では、本剤の治療を行う前に、既存治療薬の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識とクローン病治療の経験をもつ医師が使用すること。 12）潰瘍性大腸炎患者では、本剤の治療を行う前に、既存治療薬の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と潰瘍性大腸炎治療の経験をもつ医師が使用すること。
禁忌	■禁忌（次の患者には投与しないこと） 1.重篤な感染症（敗血症等）の患者［症状を悪化させるおそれがある．］ 2.活動性結核の患者［症状を悪化させるおそれがある．］ 3.本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 4.脱髄疾患（多発性硬化症等）	【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 １．本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 ２．妊婦、妊娠している可能性のある婦人又は授乳婦（「6．妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照） ３．タクロリムス（外用剤を除く）、ピタバスタチン、ロスバス	【禁忌】（次の患者には投与しないこと） 1）重篤な感染症（敗血症等）の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕 2）活動性結核の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕 3）本剤の成分又はマウス由来の蛋白質（マウス型、キメラ型、ヒト化抗体等）に対する過敏症の既往

販売名	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL	ネオーラル内用液 10% ネオーラル 10mg カプセル ネオーラル 25mg カプセル ネオーラル 50mg カプセル 2015 年 3 月改訂（第 20 版）	レミケード点滴静注用 100 2016 年 5 月改訂（第 32 版）
	及びその既往歴のある患者［症状の再燃及び悪化のおそれがある．］ 5.うっ血性心不全の患者［症状を悪化させるおそれがある．］	タチン、ボセンタン、アリスキレン、アスナプレビル、バニプレビルを投与中の患者（「3．相互作用」の項参照） 4．肝臓又は腎臓に障害のある患者で、コルヒチンを服用中の患者（「3．相互作用」の項参照）	歴のある患者 4）脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者〔症状の再燃及び悪化のおそれがある。〕 5）うっ血性心不全の患者〔症状を悪化させるおそれがある。「その他の注意」の項２）参照〕
使用上の注	■使用上の注意 1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1)感染症の患者又は感染症が疑われる患者［本剤は免疫反応を減弱する作用を有し，正常な免疫応答に影響を与える可能性があるので，適切な処置と十分な観察が必要である（「重要な基本的注意」の項参照）．］ (2)結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部 X 線上結核治癒所見のある患者）［結核を活動化させるおそれがあるので，胸部 X 線検査等を定期的に行うなど，結核症状の発現に十分注意すること（「重要な基本的注意」の項参照）．］ (3)脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者及び家族歴のある患者［脱髄疾患発現のおそれがあるため，適宜画像診断等の検査を実施し，十分注意すること（「重要な基本的注意」の項参照）．］ (4)重篤な血液疾患（汎血球減	【使用上の注意】 １．慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) (1)サンディミュン内用液又はカプセルから切り換えて本剤を服用する患者〔血中濃度が上昇して副作用が発現するおそれがある。〕 (2)腎機能障害のある患者〔腎機能が悪化するおそれがある。〕 (3)肝機能障害のある患者〔肝機能が悪化し、本剤の代謝あるいは胆汁中への排泄が遅延するおそれがある。〕 (4)膵機能障害のある患者〔膵機能が悪化するおそれがある。〕 (5)高血圧症の患者〔血圧の上昇及び症状の悪化が報告されている。〕 (6)感染症のある患者〔免疫抑制により感染症が悪化するおそれがある。〕 (7)悪性腫瘍又はその既往歴のある患者〔免疫抑制により進行又は再発するおそれがある。〕 (8)PUVA 療法を含む紫外線療法中の患者（「3．相互作用」の項参照）	【使用上の注意】 １．慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 1）感染症の患者又は感染症が疑われる患者〔本剤は免疫反応を減弱する作用を有し、正常な免疫応答に影響を与える可能性があるので、適切な処置と十分な観察が必要である。〕 2）結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部レントゲン上結核治癒所見のある患者）〔結核を活動化させるおそれがあるので、胸部レントゲン検査等を定期的に行うなど、結核症状の発現に十分注意すること。〕 3）脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者及び家族歴のある患者〔脱髄疾患発現のおそれがあるため、適宜画像診断等の検査を実施し、十分注意すること。〕 4）間質性肺炎の既往歴のある患者〔間質性肺炎が増悪又は再発することがある。「重大な副作用」の項参照〕 5）重篤な血液疾患（汎血球減少、再生不良性貧血等）の患者又はそ

販売名	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL	ネオーラル内用液 10% ネオーラル 10mg カプセル ネオーラル 25mg カプセル ネオーラル 50mg カプセル 2015 年 3 月改訂（第 20 版）	レミケード点滴静注用 100 2016 年 5 月改訂（第 32 版）
	少，再生不良性貧血等）の患者又はその既往歴のある患者［血液疾患が悪化するおそれがある（「副作用」の項参照）．］ (5)間質性肺炎の既往歴のある患者［間質性肺炎が増悪又は再発することがある（「副作用」の項参照）．］ (6)高齢者（「高齢者への投与」の項参照） (7)小児等（「小児等への投与」の項参照）	(9)高齢者（「5．高齢者への投与」の項参照） (10)低出生体重児、新生児又は乳児（アトピー性皮膚炎の適応を除く。「7．小児等への投与」の項参照）	の既往歴のある患者〔血液疾患が悪化するおそれがある。「重大な副作用」の項参照〕 6）本剤投与経験のある患者〔「警告」の項３）参照〕 7）高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕 8）小児等〔「小児等への投与」の項参照〕
	2.重要な基本的注意 (1)本剤は，細胞性免疫反応を調節する TNFα（腫瘍壊死因子α）の生理活性を抑制するので，感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼす可能性がある．そのため本剤の投与に際しては，十分な観察を行い，感染症の発現や増悪に注意すること．また，投与中に重篤な感染症を発現した場合は，速やかに適切な処置を行い，感染症がコントロールできるようになるまでは投与を中止すること．他の生物製剤との切替えの際も注意すること．また，患者に対しても，発熱，倦怠感等があらわれた場合には，速やかに主治医に相談するよう指導すること． (2)本剤を含む抗 TNF 製剤の臨床試験で，悪性リンパ腫等の	２．重要な基本的注意 (1)本剤投与時のシクロスポリンの吸収は患者により個人差があるので、血中濃度の高い場合の副作用並びに血中濃度の低い場合の拒絶反応の発現等を防ぐため、患者の状況に応じて血中濃度を測定し、トラフ値を参考にして投与量を調節すること。特に移植直後は頻回に血中濃度測定を行うことが望ましい。 (2)本剤からサンディミュンへの切り換えは、本剤とサンディミュンが生物学的に同等ではないことからシクロスポリンの血中濃度が低下するおそれがあるため、このような切り換えは行わないこと。やむを得ず切り換える場合は、血中濃度の測定を頻回に行うとともに患者の状態を十分観察し、必要に応じて投与量を調節すること。 (3)腎・肝・膵機能障害等の副作用	２．重要な基本的注意 1）本剤は血中濃度が長期にわたり持続するため（5 mg/kg 投与時は少なくとも８～12 週間）、この間には副作用の発現に注意すること。また、他の生物製剤との切り替えの際も注意すること。 2）本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部レントゲン検査に加え、インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。川崎病患者において、本剤の投与に緊急を要する場合には、少なくとも十分な問診、胸部レントゲン検査等を行うことにより、結核感染の有無を十分に確認すること。結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下の

販売名	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL	ネオーラル内用液 10% ネオーラル 10mg カプセル ネオーラル 25mg カプセル ネオーラル 50mg カプセル 2015 年 3 月改訂（第 20 版）	レミケード点滴静注用 100 2016 年 5 月改訂（第 32 版）
	悪性腫瘍の発現頻度が対照群に比し，高かったとの報告がある．また，関節リウマチのような慢性炎症性疾患のある患者に免疫抑制剤を長期間投与した場合，感染症や悪性リンパ腫等のリスクが高まることが報告されている．また，抗 TNF 製剤を使用した小児や若年成人においても，悪性リンパ腫等の悪性腫瘍が報告されている．本剤との因果関係は明確ではないが，悪性腫瘍等の発現には注意すること（「臨床成績」の項参照）．本剤投与に先立って全ての患者（特に，免疫抑制剤の長期間投与経験がある患者又は PUVA 療法を行った経験のある乾癬患者）において，非黒色腫皮膚癌の有無を検査し，投与中も監視を継続すること． (3)結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため，本剤の投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部 X 線検査に加え，インターフェロン-γ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い，適宜胸部 CT 検査等を行うことにより，結核感染の有無を確認すること．結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には，結核の診療経験がある医師に相談	が起こることがあるので、頻回に臨床検査（血球数算定、クレアチニン、BUN、ビリルビン、AST（GOT）、ALT（GPT）、アミラーゼ、尿検査 等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量・休薬等の適切な処置を行うこと。（「4．副作用 (1)重大な副作用」の項参照） (4)ネフローゼ症候群患者に投与する場合には、特に腎機能検査値（クレアチニン、BUN 等）の変動に注意すること。 (5)感染症の発現又は増悪に十分注意すること。 (6)免疫抑制剤を投与された B 型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。また、HBs 抗原陰性の患者において、免疫抑制剤の投与開始後に B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎を発症した症例が報告されている。また、C 型肝炎ウイルスキャリアの患者において、免疫抑制剤の投与開始後に C 型肝炎の悪化がみられることがある。肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化や C 型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意すること。 (7)他の免疫抑制剤と併用する場合	いずれかの患者には、原則として抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与すること。 (1) 胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者 (2) 結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者 (3) インターフェロン-γ 遊離試験やツベルクリン反応検査などの検査により、既感染が強く疑われる患者 (4) 結核患者との濃厚接触歴を有する患者また、本剤投与中も、胸部レントゲン検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核症の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに主治医に連絡するよう説明すること。なお、結核の活動性が確認された場合は本剤を投与しないこと。 3) 本剤を含む抗 TNF 製剤を投与された B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体または HBs 抗体陽性）において、B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。本剤投与に先立って、B 型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルス

販売名	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL	ネオーラル内用液 10% ネオーラル 10mg カプセル ネオーラル 25mg カプセル ネオーラル 50mg カプセル 2015 年 3 月改訂（第 20 版）	レミケード点滴静注用 100 2016 年 5 月改訂（第 32 版）
	すること．以下のいずれかの患者には，原則として本剤の開始前に適切な抗結核薬を投与すること． 1）胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者 2)結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者 3)インターフェロン-γ 遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により，既感染が強く疑われる患者 4)結核患者との濃厚接触歴を有する患者 特に，重篤な疾患もしくは易感染状態の患者においては，ツベルクリン反応で偽陰性となる可能性があるので注意すること．また，本剤の適用にあたっては本剤投与のリスクベネフィットを慎重に検討すること．本剤投与前にツベルクリン反応等の検査が陰性の患者においても，投与後活動性結核があらわれることがあるため，本剤投与中は胸部 X 線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現に十分注意すること．患者に対し，結核の症状が疑われる場合（持続する咳，体重減少，発熱等）は速やかに主治医に連絡するよう説明すること．なお，活動性結核と診断された場合は本剤を投与しないこ	は、過度の免疫抑制により感染に対する感受性の上昇、悪性リンパ腫発生の可能性があるので、十分注意すること。 (8)本剤の投与により副腎皮質ホルモン剤維持量の減量が可能であるが、副腎皮質ホルモン剤の副作用の発現についても引き続き観察を十分に行うこと。 (9)血圧上昇があらわれることがあり、可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症に至ることがあるので、定期的に血圧測定を行い、血圧上昇があらわれた場合には、降圧剤治療を行うなど適切な処置を行うこと。 (10)低マグネシウム血症により中枢神経系障害があらわれることがあるので、特に移植直後は血清マグネシウム値に注意し、マグネシウム低下がみられた場合にはマグネシウムを補給するなど、適切な処置を行うこと。 (11)ベーチェット病患者において、神経ベーチェット病症状（頭痛、発熱、情動失禁、運動失調、錐体外路症状、意識障害、髄液細胞増多等）の誘発又は悪化が報告されているので注意して使用し、経過を十分観察すること。 (12)アトピー性皮膚炎患者においては、リンパ節腫脹を合併することがあるが、通常は自然に消失するか疾患の改善により消失する。患者の状態を定期的に観察し、本剤によってアトピー性皮膚炎が改善	の再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。なお、これらの報告の多くは、他の免疫抑制作用をもつ薬剤を併用投与した患者に起きている。 4）間質性肺炎があらわれることがあるので、本剤を投与した後、発熱、咳嗽、呼吸困難等の症状があらわれた場合には速やかに主治医に連絡するよう患者に説明するとともに、このような症状があらわれた場合には胸部レントゲン検査及び胸部 CT 検査等を行い、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。主としてメトトレキサート製剤併用時において、間質性肺炎を発現し致命的な経過をたどった症例が報告されている。 5）メトトレキサート製剤と併用する場合、メトトレキサート製剤の添付文書についても熟読し、リスク・ベネフィットを判断した上で本剤を投与すること。 6）本剤治療中は、生ワクチン接種を行わないこと。また、本剤の投与と生ワクチン接種との間隔は十分にあけることが望ましい。やむを得ず生ワクチン接種から本剤の投与まで十分な間隔をあけることができない場合には、リスク・ベネフィットを慎重に判断した上で使用すること（生ワクチンによる感染症発現の可能性が否定できない）。 7）本剤を含む抗 TNF 療法におい

販売名	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL	ネオーラル内用液 10% ネオーラル 10mg カプセル ネオーラル 25mg カプセル ネオーラル 50mg カプセル 2015 年 3 月改訂（第 20 版）	レミケード点滴静注用 100 2016 年 5 月改訂（第 32 版）
	と． (4)本剤を含む抗 TNF 製剤を投与された B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs 抗原陰性，かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性）において，B 型肝炎ウイルスの再活性化が認められ，致命的な例も報告されている．本剤投与に先立って，B 型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること．B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者に本剤を投与する場合は，肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど，B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること．なお，これらの報告の多くは，他の免疫抑制作用をもつ薬剤を併用投与した患者に起きている（「副作用」の項参照）． (5)本剤投与において，生ワクチンの接種に起因する感染症を発現したとの報告はないが，感染症発現のリスクを否定できないので，生ワクチン接種は行わないこと．小児患者には本剤投与前に必要なワクチンを接種しておくことが望ましい． (6)本剤を含む抗 TNF 療法において，中枢神経系（多発性硬化症，視神経炎，横断性脊髄炎等）及び末梢神経系（ギラ	された後にリンパ節腫脹が持続している場合は、悪性リンパ腫の除外診断のため生検を実施することが望ましい。 (13)アトピー性皮膚炎患者においては、活動性単純ヘルペス感染は、本剤投与前に治療しておくことが望ましい。また、本剤投与中に黄色ブドウ球菌による皮膚感染を合併した場合は、適切な抗菌剤によってコントロールすること。	て、中枢神経系（多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎等）及び末梢神経系（ギラン・バレー症候群等）の脱髄疾患の発現や悪化が報告されている。そのため脱髄疾患及びその既往歴のある患者へは本剤を投与しないこと。脱髄疾患が疑われる患者については、神経学的評価や画像診断等の検査を行い、慎重に危険性と有益性を評価した上で本剤適用の妥当性を検討し、投与後は十分に観察を行うこと。 8）本剤投与により infusion reaction が発現する可能性があるため、適切な薬剤治療（アドレナリン、副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤又はアセトアミノフェン等）や緊急処置を直ちに実施できるようにしておくこと。また、遅発性過敏症（３日以上経過後）が発現する可能性もあることから、患者に十分説明し、発疹、発熱、そう痒、手・顔面浮腫、蕁麻疹、頭痛等が発現した場合、主治医に連絡するよう指示するなど適切な対応をとること。 9）臨床試験における投与後３年間の追跡調査で、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現が報告されている。慢性炎症性疾患のある患者に長期の免疫抑制剤を投与した場合、感染症や悪性リンパ腫の発現の危険性が高まることが報告されている。また、本剤を含む抗 TNF 製剤を使用した小児や若年成人に

販売名	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL	ネオーラル内用液 10% ネオーラル 10mg カプセル ネオーラル 25mg カプセル ネオーラル 50mg カプセル 2015 年 3 月改訂（第 20 版）	レミケード点滴静注用 100 2016 年 5 月改訂（第 32 版）
	ン・バレー症候群等）の脱髄疾患の発現や悪化が報告されている．そのため脱髄疾患及びその既往歴のある患者へは本剤を投与しないこと．脱髄疾患が疑われる患者については，神経学的評価や画像診断等の検査を行い，慎重に危険性と有益性を評価した上で本剤適用の妥当性を検討し，投与後は十分に観察を行うこと． (7)本剤に関連したアナフィラキシーを含む重篤なアレルギー反応が報告されている．アレルギー反応が発現した場合は，速やかに投与を中止し適切な処置を行うこと．また，注射部位において紅斑，発赤，疼痛，腫脹，そう痒，出血等が多数認められているので，本剤を慎重に投与するとともに，発現に注意し，必要に応じて適切な処置を行うこと（「副作用」の項参照）． (8)本剤を含む抗 TNF 療法において，新たな自己抗体（抗核抗体）の発現が報告されている．本剤投与後に抗核抗体陽性のループス様症候群を発現した場合は，投与を中止すること（本剤投与により，まれにループス様症候群を疑わせる症状が発現したとの報告がある．）（「その他の注意」の項参照）．		おいても、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍が報告されている。本剤に起因するか明らかでないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること。〔「臨床成績」の項 9 参照〕 10）本剤はマウス蛋白由来部分があるため、ヒトには異種蛋白であり、投与後、本剤に対する抗体が産生されることがある〔「薬物動態」の項 1 参照〕。臨床試験において本剤に対する抗体の産生が確認された患者群は、抗体が産生されなかった患者群に比べ、infusionreaction の発現が多い傾向にあり、また、本剤の血中濃度の持続が短くなる傾向がみられ、血中濃度が低下した患者では効果の減弱の可能性がある。なお、本剤の臨床試験において、メトトレキサート等の免疫抑制剤の投与を受けていた患者では、本剤に対する抗体の産生率は低かった。 11）本剤投与後にループス様症候群が発現し、さらに抗 dsDNA 抗体陽性となった場合は、投与を中止すること（本剤投与により抗 dsDNA 抗体の陽性化及びループス様症候群を疑わせる症状が発現することがある）。 12）本剤を投与した患者において、乾癬が悪化又は新規発現したとの報告がある。重症な場合には本剤投与の中止を考慮すること。 13）本剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用は行わないこと。海外で実施したプラセボを対照と

販売名	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL	ネオーラル内用液 10% ネオーラル 10mg カプセル ネオーラル 25mg カプセル ネオーラル 50mg カプセル 2015 年 3 月改訂（第 20 版）	レミケード点滴静注用 100 2016 年 5 月改訂（第 32 版）
	(9)本剤を含む抗 TNF 療法において，既存の乾癬の悪化もしくは新規発現（膿疱性乾癬を含む）が報告されている．これらの多くは，他の免疫抑制作用を有する薬剤を併用した患者において報告されている．多くの症例は抗 TNF 製剤の投与中止によって回復したが，他の抗 TNF 製剤の再投与によって再度発現した例もある．症状が重度の場合及び局所療法により改善しない場合は本剤の中止を考慮すること． (10) 本剤において，サルコイドーシスの悪化（皮膚，肺又は眼症状）が報告されている．サルコイドーシス患者に本剤を投与する場合には，十分な観察を行い，サルコイドーシスの悪化に注意すること．サルコイドーシス症状が悪化した場合には，適切な処置を行うこと． (11)メトトレキサート等の抗リウマチ薬を併用する場合は，80mg 隔週投与への増量は行わないこと． (12) 本剤の投与により，本剤に対する抗体が産生されることがある．臨床試験における日本人での産生率は，関節リウマチ 44.0%（メトトレキサート併用下では 19.3%），尋常性乾癬 11.6%，強直性脊椎		した臨床試験において、本剤を含む抗 TNF 製剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用療法を受けた患者では併用による効果の増強は示されておらず、感染症及び重篤な感染症の発現率が本剤を含む抗 TNF 製剤のみによる治療を受けた患者での発現率と比べて高かった。また、本剤と他の生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。 14）本剤は、培養工程においてウシ由来成分注）を培地に添加している。マスターセルバンクの調製には米国又はカナダ産を含むウシ胎児血清を、製造工程の培養段階における培地成分は、米国農務省の検疫により食用可能とされた健康な米国産を含むウシから採取されたものを用いて製造されたものであり、欧州の公的機関である欧州薬局方委員会（EDQM）の評価に適合することが証明されている。さらに、製造工程での安全対策として、TSE 伝播の原因であるプリオン蛋白を除去し得る工程として、脾臓及び血液由来成分（蛋白加水分解物）に対して限外ろ過処理を培地添加前に実施している。また、培養工程後の精製工程でもアフィニティークロマトグラフィー処理、ウイルス不活化／陽イオン交換カラム処理、ウイルスろ過処理を実施している。なお、これらの各処理で実際にプリオン

販売名	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL	ネオーラル内用液 10% ネオーラル 10mg カプセル ネオーラル 25mg カプセル ネオーラル 50mg カプセル 2015 年 3 月改訂（第 20 版）	レミケード点滴静注用 100 2016 年 5 月改訂（第 32 版）
	炎 16.0%，若年性特発性関節炎 20.0%（メトトレキサート併用下では 15.0%），腸管型ベーチェット病 5.0%，クローン病 6.1%，潰瘍性大腸炎 7.8%及び非感染性ぶどう膜炎 12.5%であった．臨床試験において本剤に対する抗体の産生が確認された患者においては，本剤の血中濃度が低下する傾向がみられた．血中濃度が低下した患者では効果減弱のおそれがある． (13)1)自己投与の適用については，医師がその妥当性を慎重に検討し，十分な教育訓練を実施したのち，本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し，患者自ら確実に投与できることを確認した上で，医師の管理指導のもとで実施すること．また，適用後，感染症等本剤による副作用が疑われる場合や，自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には，直ちに自己投与を中止させ，医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと． 2）シリンジの安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に，使用済みのシリンジを廃棄する容器を提供すること (14)本剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用は行わないこと．海外で実施したプラセ		蛋白を除去し得ることを証明するために、意図的にプリオン蛋白を大量添加し、処理後にプリオン蛋白が除去されていることを、欧州や日本において食品の安全性を判断するために用いられているウエスタンブロット法で測定し、陰性であることを確認している。本剤の投与により TSE がヒトに伝播したとの報告はない。このことから、本剤による TSE 伝播のリスクは極めて低いものと考えられるが、理論的リスクは完全に否定し得ないため、その旨を上記の安全性に関する対策とともに患者へ説明することを考慮すること。 注）：血液由来成分（血清アルブミン、胎児血清、リポプロテイン、アポトランスフェリン）、脾臓及び血液由来成分（蛋白加水分解物：分子量 1,000 以下のアミノ酸及びペプチド等に加水分解した成分）

販売名	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL	ネオーラル内用液 10% ネオーラル 10mg カプセル ネオーラル 25mg カプセル ネオーラル 50mg カプセル 2015 年 3 月改訂（第 20 版）	レミケード点滴静注用 100 2016 年 5 月改訂（第 32 版）
	ボを対照とした臨床試験において，本剤を含む抗 TNF 製剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用療法を受けた患者では併用による効果の増強は示されておらず，感染症及び重篤な感染症の発現率が本剤を含む抗 TNF 製剤のみによる治療を受けた患者での発現率と比べて高かった．また，本剤と他の生物製剤の併用について，有効性及び安全性が確立していないので併用を避けること． (15)本剤の生産培養工程には，ウシ由来成分を含まない培養液を使用しているが，本剤のマスター・セル・バンクの保存培養液中に，ウシの脾臓及び血液由来成分が用いられている．この成分は，米国農務省により食用可能とされた米国産ウシからの由来成分であり，伝達性海綿状脳症（TSE）回避のための欧州連合（EU）基準に適合している．なお，本剤はマスター・セル・バンクの作製時に使用した培養液成分の一部として組換えヒトインスリンを使用している．この組換えヒトインスリンは製造工程の極めて初期の段階で，培地成分の一部としてカナダ産及び米国産のウシ由来成分を使用しているが，これらウシ由来成分は使		

<table>
<tr><td>販売名</td><td>ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL
ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL
ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL
ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL</td><td>ネオーラル内用液 10%
ネオーラル 10mg カプセル
ネオーラル 25mg カプセル
ネオーラル 50mg カプセル
2015 年 3 月改訂（第 20 版）</td><td>レミケード点滴静注用 100
2016 年 5 月改訂（第 32 版）</td></tr>
<tr><td></td><td>用した組換えヒトインスリンの成分としては含まれていない．本剤の製造工程には，これら成分を洗い流す工程を含んでおり，TSE 伝播の原因であるプリオンたん白を除去できることをウエスタンブロット法で確認している．従って，本剤の投与により TSE 伝播のリスクは極めて低いものと考えられるが，理論的にリスクは完全には否定し得ないため，その旨を患者へ説明することを考慮すること．なお，本剤の投与により TSE をヒトに伝播したとの報告はない．</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td></td><td>3.相互作用
併用注意（併用に注意すること）<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>メトトレキサート</td><td>本剤のクリアランスが低下するおそれがある．</td><td>機序不明</td></tr></table></td><td>3.相互作用
多くの薬剤との相互作用が報告されているが、可能性のあるすべての組み合わせについて検討されているわけではないので、他剤と併用したり、本剤又は併用薬を休薬する場合には注意すること。本剤は代謝酵素チトクローム P450 3A4（CYP3A4）で代謝され、また、CYP3A4 及び P 糖蛋白の阻害作用を有するため、これらの酵素、輸送蛋白質に影響する医薬品・食品と併用する場合には、可能な限り薬物血中濃度を測定するなど用量に留意して慎重に投与すること。
(1) 併用禁忌（併用しないこと）</td><td></td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>販売名</td><td>ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL
ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL
ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL
ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL</td><td colspan="3">ネオーラル内用液 10%
ネオーラル 10mg カプセル
ネオーラル 25mg カプセル
ネオーラル 50mg カプセル
2015 年 3 月改訂（第 20 版）</td><td>レミケード点滴静注用 100
2016 年 5 月改訂（第 32 版）</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>生ワクチン（乾燥弱毒生麻しんワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、経口生ポリオワクチン、乾燥 BCG 等）</td><td>免疫抑制下で生ワクチンを接種すると発症するおそれがあるので併用しないこと。</td><td>免疫抑制下で生ワクチンを接種すると増殖し、病原性をあらわす可能性がある。</td></tr>
<tr><td>タクロリムス（外用剤を除く）（プログラフ）</td><td>本剤の血中濃度が上昇することがある。また、腎障害等の副作用があらわれやすくなるので併用しないこと。</td><td>本剤の代謝が阻害されること及び副作用が相互に増強されると考えられる。</td></tr>
<tr><td>ピタバスタチン（リバロ）
ロスバスタチン（クレス</td><td>これらの薬剤の血中濃度が上昇し、副作用の発現頻度が増加す</td><td>本剤により、これらの薬剤の血漿中の濃度が上昇（ピタバスタ</td></tr>
</table>
</td><td></td></tr>
</table>

販売名	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL	ネオーラル内用液 10% ネオーラル 10mg カプセル ネオーラル 25mg カプセル ネオーラル 50mg カプセル 2015 年 3 月改訂（第 20 版）			レミケード点滴静注用 100 2016 年 5 月改訂（第 32 版）
		トール）	るおそれがある。また、横紋筋融解症等の重篤な副作用が発現するおそれがある。	チン：Cmax6.6 倍、AUC4.6 倍、ロスバスタチン：Cmax10.6 倍、AUC7.1 倍）する。	
		ボセンタン（トラクリア）	ボセンタンの血中濃度が急激に上昇したとの報告があり、副作用が発現するおそれがある。また、本剤の血中濃度が約 50%低下したとの報告がある。	本剤が、ボセンタンの CYP3A4 による代謝を阻害すること及び輸送蛋白質を阻害し肝細胞への取り込みを阻害することにより、ボセンタンの血中濃度が上昇すると考えられる。また、ボセンタンは CYP3A4	

販売名	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL	ネオーラル内用液 10% ネオーラル 10mg カプセル ネオーラル 25mg カプセル ネオーラル 50mg カプセル 2015 年 3 月改訂（第 20 版）			レミケード点滴静注用 100 2016 年 5 月改訂（第 32 版）
				を誘導するため、本剤の代謝が促進され、血中濃度が低下すると考えられる。	
		アリスキレン（ラジレス）	アリスキレンの血中濃度が上昇するおそれがある。空腹時の併用投与によりアリスキレンの Cmax が約 2.5 倍、AUC が約 5 倍に上昇した。	本剤の P 糖蛋白阻害によりアリスキレンの P 糖蛋白を介した排出が抑制されると考えられる。	
		アスナプレビル（スンベプラ）	アスナプレビルの治療効果が減少するおそれがある。	本剤の有機アニオントランスポーター阻害により、これらの薬剤の肝取込みが抑制されると考えら	
		バニプレビル（バニヘップ）	バニプレビルの血中濃度が上昇するおそれが		

販売名	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL	ネオーラル内用液 10% ネオーラル 10mg カプセル ネオーラル 25mg カプセル ネオーラル 50mg カプセル 2015 年 3 月改訂（第 20 版）	レミケード点滴静注用 100 2016 年 5 月改訂（第 32 版）
		ある。 / れる。 (2) 併用注意（併用に注意すること） 薬剤名等 / 臨床症状・措置方法 / 機序・危険因子 PUVA 療法を含む紫外線療法 / PUVA 療法を含む紫外線療法との併用は皮膚癌発現のリスクを高める危険性があるため、やむを得ず併用する場合は定期的に皮膚癌又は前癌病変の有無を観察すること。 / PUVA 療法により皮膚癌が発生したとの報告があり、本剤併用による免疫抑制下では皮膚癌の発現を促進する可能性がある。 免疫抑制剤 ムロモナブ CD3（OKT3） 抗胸腺細胞免疫グロブリン（ATG） 製剤等 / 過度の免疫抑制が起こることがある。（「2. 重要な基本的注意」の項参照） / 共に免疫抑制作用を有するため。	

販売名	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL	ネオーラル内用液 10% ネオーラル 10mg カプセル ネオーラル 25mg カプセル ネオーラル 50mg カプセル 2015 年 3 月改訂（第 20 版）			レミケード点滴静注用 100 2016 年 5 月改訂（第 32 版）
		ホスカルネットアムホテリシン B アミノ糖系抗生物質 ゲンタマイシン トブラマイシン等 スルファメトキサゾール・トリメトプリム シプロフロキサシン バンコマイシン ガンシクロビル フィブラート系薬剤 ベザフィブラート フェノフィブラート等	腎障害があらわれやすくなるので、頻回に腎機能検査（クレアチニン、BUN 等）を行うなど患者の状態を十分に観察すること。	腎障害の副作用が相互に増強されると考えられる。	
		メルファラン注射剤		機序は不明である。	

販売名	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL	ネオーラル内用液 10% ネオーラル 10mg カプセル ネオーラル 25mg カプセル ネオーラル 50mg カプセル 2015 年 3 月改訂（第 20 版）			レミケード点滴静注用 100 2016 年 5 月改訂（第 32 版）
		非ステロイド性消炎鎮痛剤 ジクロフェナク ナプロキセン スリンダク インドメタシン等	腎障害があらわれやすくなるので、頻回に腎機能検査（クレアチニン、BUN 等）を行うなど患者の状態を十分に観察すること。	腎障害の副作用が相互に増強されると考えられる。	
			高カリウム血症があらわれるおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。	高カリウム血症の副作用が相互に増強されると考えられる。	
		アミオダロン カルシウム拮抗剤 ジルチアゼム ニカルジピン ベラパミル マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン ジョサマイシン等	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。 また、本剤の血中濃度が高い場合、腎障害等	代謝酵素の抑制又は競合により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。	

販売名	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL	ネオーラル内用液 10% ネオーラル 10mg カプセル ネオーラル 25mg カプセル ネオーラル 50mg カプセル 2015 年 3 月改訂（第 20 版）			レミケード点滴静注用 100 2016 年 5 月改訂（第 32 版）
		キヌプリスチン・ダルホプリスチン クロラムフェニコール アゾール系抗真菌剤 フルコナゾール イトラコナゾール等 ノルフロキサシン HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビル サキナビル等 コビシスタットを含有する製剤 卵胞・黄体ホルモン剤 ダナゾール ブロモクリプチン アロプリノール フルボキサミン イマチニブ ダサチニ	の副作用があらわれやすくなるので、患者の状態を十分に観察すること。		

販売名	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL	ネオーラル内用液 10% ネオーラル 10mg カプセル ネオーラル 25mg カプセル ネオーラル 50mg カプセル 2015 年 3 月改訂（第 20 版）			レミケード点滴静注用 100 2016 年 5 月改訂（第 32 版）
		ブテラプレビル シメプレビル スチリペントール			
		メトクロプラミド		胃腸運動が亢進し、胃内容排出時間が短縮されるため、本剤の吸収が増加すると考えられる。	
		アセタゾラミド カルベジロール		機序は不明である。	

販売名	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL	ネオーラル内用液 10% ネオーラル 10mg カプセル ネオーラル 25mg カプセル ネオーラル 50mg カプセル 2015 年 3 月改訂（第 20 版）			レミケード点滴静注用 100 2016 年 5 月改訂（第 32 版）
		グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、本剤服用時は飲食を避けることが望ましい。	グレープフルーツジュースが腸管の代謝酵素を阻害することによると考えられる。	
		リファンピシン チクロピジン 抗てんかん剤 フェノバルビタール フェニトイン カルバマゼピン モダフィニル デフェラシロクス	本剤の血中濃度が低下することがあるので、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。特に、移植患者では拒絶反応の発現に注意すること。	これらの薬剤の代謝酵素誘導作用により本剤の代謝が促進されると考えられる。	
		オクトレオチド ランレオチド プロブコール		これらの薬剤が本剤の吸収を阻害すると考えられる。	

販売名	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL	ネオーラル内用液 10% ネオーラル 10mg カプセル ネオーラル 25mg カプセル ネオーラル 50mg カプセル 2015 年 3 月改訂（第 20 版）			レミケード点滴静注用 100 2016 年 5 月改訂（第 32 版）
		テルビナフィン		機序は不明である。	
		エトラビリン	本剤の血中濃度に影響を与える可能性があるため、注意して投与すること。	エトラビリンの代謝酵素誘導作用により、本剤の血中濃度に変化が起こることがある。	
		セイヨウオトギリソウ（St.John's Wort，セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	本剤の代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウにより誘導された代謝酵素が本剤の代謝を促進すると考えられる。	

販売名	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL	ネオーラル内用液 10% ネオーラル 10mg カプセル ネオーラル 25mg カプセル ネオーラル 50mg カプセル 2015 年 3 月改訂（第 20 版）			レミケード点滴静注用 100 2016 年 5 月改訂（第 32 版）
		副腎皮質ホルモン剤	高用量メチルプレドニゾロンとの併用により本剤の血中濃度上昇及び痙攣の報告がある。また、プレドニゾロンのクリアランスを低下させるとの報告もある。	相互に代謝を阻害すると考えられる。	
		ドセタキセル パクリタキセル	本剤又はこれらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性があるので、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。	代謝酵素を競合することにより、本剤又はこれらの薬剤の代謝が阻害される可能性がある。	
		エゼチミブ		機序は不明である。	

販売名	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL	ネオーラル内用液 10% ネオーラル 10mg カプセル ネオーラル 25mg カプセル ネオーラル 50mg カプセル 2015 年 3 月改訂（第 20 版）			レミケード点滴静注用 100 2016 年 5 月改訂（第 32 版）
		コルヒチン	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。	機序は不明である。	
			コルヒチンの血中濃度が上昇し、コルヒチンの作用が増強するおそれがあるので、患者の状態を十分に観察すること。なお、肝臓又は腎臓に障害のある患者にはコルヒチンを投与しないこと。	本剤の P 糖蛋白阻害によりコルヒチンの血中濃度が上昇することがある。	

販売名	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL	ネオーラル内用液 10% ネオーラル 10mg カプセル ネオーラル 25mg カプセル ネオーラル 50mg カプセル 2015 年 3 月改訂（第 20 版）			レミケード点滴静注用 100 2016 年 5 月改訂（第 32 版）
		トルバプタン	トルバプタンの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	本剤の P 糖蛋白阻害によりトルバプタンの血中濃度が上昇することがある。	
		ダビガトラン	ダビガトランの血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強するおそれがある。	本剤の P 糖蛋白阻害によりダビガトランの血中濃度が上昇することがある。	
		リオシグアト	リオシグアトの血中濃度が上昇するおそれがある。	P 糖蛋白及び乳癌耐性蛋白阻害によりリオシグアトの血中濃度が上昇することがある。	
		レパグリニド	レパグリニドの血中濃度が上昇し、血糖降下作用が増強するおそれがある。	本剤が、レパグリニドの CYP3A4 による代謝を阻害すること及び輸送蛋白質を阻害し肝	

販売名	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL	ネオーラル内用液 10% ネオーラル 10mg カプセル ネオーラル 25mg カプセル ネオーラル 50mg カプセル 2015 年 3 月改訂（第 20 版）			レミケード点滴静注用 100 2016 年 5 月改訂（第 32 版）
				細胞への取り込みを阻害することにより、レパグリニドの血中濃度が上昇すると考えられる。	
		カスポファンギン	カスポファンギンの AUC が増加したとの報告がある。また、併用により一過性の AST（GOT）及び ALT（GPT）の増加が認められたとの報告がある。本剤が投与されている患者へのカスポファンギンの投与は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみとし、併	本剤がカスポファンギンの肝細胞への取り込みを抑制することによると考えられる。	

販売名	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL	ネオーラル内用液 10% ネオーラル 10mg カプセル ネオーラル 25mg カプセル ネオーラル 50mg カプセル 2015 年 3 月改訂（第 20 版）			レミケード点滴静注用 100 2016 年 5 月改訂（第 32 版）
			用する場合は、肝酵素の綿密なモニタリングを考慮すること。		
		HMG-CoA 還元酵素阻害剤 シンバスタチン プラバスタチン等	筋肉痛、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とした急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすいので、患者の状態を十分に観察すること。	HMG-CoA 還元酵素阻害剤の血中からの消失が遅延すると考えられる。	
		ジゴキシン	ジゴキシンの血中濃度が上昇することがあるので、ジゴキシンの血中濃度を参考に投与量を調節するなどジ	ジゴキシンの腎からの排泄を抑制すると考えられる。	

販売名	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL	ネオーラル内用液 10% ネオーラル 10mg カプセル ネオーラル 25mg カプセル ネオーラル 50mg カプセル 2015 年 3 月改訂（第 20 版）			レミケード点滴静注用 100 2016 年 5 月改訂（第 32 版）
			ギタリス中毒に注意すること。		
			高カリウム血症があらわれるおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。	高カリウム血症の副作用が相互に増強されると考えられる。	
		アンブリセンタン	本剤との併用によりアンブリセンタンの血中濃度が上昇し AUC が約 2 倍になるとの報告がある。	機序は不明である。	

販売名	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL	ネオーラル内用液 10% ネオーラル 10mg カプセル ネオーラル 25mg カプセル ネオーラル 50mg カプセル 2015 年 3 月改訂（第 20 版）			レミケード点滴静注用 100 2016 年 5 月改訂（第 32 版）
		テオフィリン	テオフィリンの血中濃度が上昇するとの報告があるので、テオフィリンの血中濃度を参考に投与量を調節すること。	機序は不明である。	
		不活化ワクチン 不活化インフルエンザワクチン等	ワクチンの効果が得られないおそれがある。	免疫抑制作用によってワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。	
		ニフェジピン	歯肉肥厚があらわれやすい。	歯肉肥厚の副作用が相互に増強されると考えられる。	

販売名	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL	ネオーラル内用液 10% ネオーラル 10mg カプセル ネオーラル 25mg カプセル ネオーラル 50mg カプセル 2015 年 3 月改訂（第 20 版）			レミケード点滴静注用 100 2016 年 5 月改訂（第 32 版）
		カリウム保持性利尿剤 スピロノラクトン等 エプレレノン カリウム製剤 ACE 阻害剤 アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤 β-遮断剤 ヘパリン	高カリウム血症があらわれるおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。	高カリウム血症の副作用が相互に増強されると考えられる。	
		利尿剤 チアジド系利尿剤 フロセミド等	高尿酸血症及びこれに伴う痛風があらわれやすいので、血中尿酸値に注意すること。	高尿酸血症の副作用が相互に増強されると考えられる。	
		ブロナンセリン ナルフラフィン	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	代謝酵素の競合により、これらの薬剤の代謝が阻害されると考えられる。	

販売名	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL	ネオーラル内用液 10% ネオーラル 10mg カプセル ネオーラル 25mg カプセル ネオーラル 50mg カプセル 2015 年 3 月改訂（第 20 版）			レミケード点滴静注用 100 2016 年 5 月改訂（第 32 版）
		エベロリムス	エベロリムスのバイオアベイラビリティが有意に増加したとの報告がある。本剤の用量を変更する際には、エベロリムスの用量調節も行うこと。	代謝酵素の競合により、エベロリムスの代謝が阻害されると考えられる。	
			エベロリムスが本剤の腎毒性を増強するおそれがある。	機序は不明である。	
		ミコフェノール酸モフェチル	ミコフェノール酸モフェチルの血中濃度が低下したとの報告がある。	ミコフェノール酸モフェチルの腸肝循環が阻害され血中濃度が低下すると考えられる。	

販売名	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL	ネオーラル内用液 10% ネオーラル 10mg カプセル ネオーラル 25mg カプセル ネオーラル 50mg カプセル 2015 年 3 月改訂（第 20 版）			レミケード点滴静注用 100 2016 年 5 月改訂（第 32 版）
		外用活性型ビタミン D_3 製剤 タカルシトール カルシポトリオール	血清カルシウム値が上昇する可能性がある。	本剤による腎機能低下があらわれた場合に、活性型ビタミン D_3 による血清カルシウム値上昇がよりあらわれやすくなると考えられる。	
	4.副作用 本剤の臨床試験における副作用の発現状況は，以下のとおりである. ＜国内臨床試験＞ 関節リウマチ，尋常性乾癬，関節症性乾癬，強直性脊椎炎，若年性特発性関節炎，腸管型ベーチェット病，クローン病，潰瘍性大腸炎及び非感染性ぶどう膜炎の臨床試験において，日本人安全性評価対象 1,298 例中 1,076 例（82.9%）に副作用が認められ，その主なものは，鼻咽頭炎 389 例（30.0%），注射部位紅斑 126 例（9.7%），注射部位反応 111 例（8.6%），発疹 98 例（7.6%），上気道感染 83 例（6.4%）等であった. ＜海外臨床試験＞ 海外における関節リウマチ	４．副作用 本剤の国内での臨床試験において、本剤を新規に投与された症例 340 例中、何らかの副作用が報告されたのは 141 例（41.5%）で、臨床検査値異常が報告されたのは 160 例（47.1%）であった。既存のサンディミュンから本剤に切り換えられた症例での臨床試験では、185 例中 29 例（15.7%）で副作用が報告され、臨床検査値異常は 44 例（23.8%）で報告された。報告された症状及び臨床検査値異常は、サンディミュンでの報告と同様の副作用及び異常変動であり、本剤に特異的と考えられる副作用及び臨床検査値異常はみられなかった。 ネオーラル内用液・カプセル、サンディミュン内用液・カプセル・注射液に関する承認時までの臨床試験及びその後の使用成績調査による適応疾患別の副作用発現状況は以下のとおりである。			３．副作用 ＜承認時までの試験＞ 国内で実施された関節リウマチ、クローン病、ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎、乾癬、強直性脊椎炎、潰瘍性大腸炎、腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病及び血管型ベーチェット病を含む臨床試験で、本剤が投与された1,080例中、副作用が報告されたのは935例（86.6%）であり、その主なものは咽喉頭炎（22.8%）、発熱（10.2%）、発疹（8.3%）、ウイルス感染（5.1%）、頭痛（5.0%）等であった。また、主な臨床検査値異常変動はALT（GPT）増加（9.1%）、AST（GOT）増加（6.9%）、LDH増加（6.2%）、血尿（尿潜血）（5.3%）、白血球数増加（5.0%）等であった。また、海外で実施された関節リウマチ、クローン病、乾癬、強直性脊椎炎及び潰瘍性大

販売名	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL	ネオーラル内用液 10% ネオーラル 10mg カプセル ネオーラル 25mg カプセル ネオーラル 50mg カプセル 2015 年 3 月改訂（第 20 版）	レミケード点滴静注用 100 2016 年 5 月改訂（第 32 版）
	（本剤単独投与），尋常性乾癬，関節症性乾癬，強直性脊椎炎，若年性特発性関節炎，クローン病，潰瘍性大腸炎及び非感染性ぶどう膜炎の臨床試験において，本剤総症例数 6,594 例中 3,403 例（51.6%）に認められた主な副作用は，鼻咽頭炎 361 例（5.5%），頭痛 347 例（5.3%），注射部位反応 316 例（4.8%），注射部位疼痛 247 例（3.7%），上気道感染 231 例（3.5%）等であった.	腎移植 2,414 例中、何らかの副作用が報告されたのは 662 例（27.4%）で、主なものは腎障害 219 件（9.1%）、肝障害 118 件（4.9%）、多毛 107 件（4.4%）、振戦 103 件（4.3%）、糖尿・高血糖 87 件（3.6%）、高血圧・血圧上昇 74 件（3.1%）等であった。 （承認時まで及び再審査終了時までの集計） 肝移植 50 例中、何らかの副作用が報告されたのは 14 例（28.0%）で、主なものは BUN 増加 4 件（8.0%）、多毛 3 件（6.0%）、歯肉肥厚 2 件（4.0%）、高血圧 2 件（4.0%）、血小板減少症 2 件（4.0%）、発熱 2 件（4.0%）等であった。 （承認時まで及び 2003 年 3 月 31 日までの集計） 心移植 75 例中、何らかの副作用が報告されたのは 39 例（52.0%）で、主なものは腎機能障害 7 件（9.3%）、高血圧 7 件（9.3%）、腎不全 3 件（4.0%）、血中クレアチニン増加 3 件（4.0%）、白血球減少 3 件（4.0%）等であった。 （再審査終了時までの集計） 肺移植 91 例中、何らかの副作用が報告されたのは 44 例（48.4%）で、主な副作用は肺炎 10 件（11.0%）、サイトメガロウイルス血症 10 件（11.0%）、腎機能障害 7 件（7.7%）、肝機能異常 5 件（5.5%）等であった。	腸炎を含む臨床試験で、本剤が投与された5,780例中、副作用が報告されたのは3,128例（54.1%）であり、その主なものは、頭痛（9.2%）、気道感染（9.1%）、発疹（5.6%）、悪心（5.6%）等であった。（乾癬用法・用量追加時） なお、国内で実施された川崎病に対する臨床試験で、本剤が投与された 16 例中、副作用が報告されたのは 11 例（68.8%）であり、神経痛（6.3%）、発疹（6.3%）等であった。（川崎病の急性期効能・効果追加時） ＜承認後の調査＞ 関節リウマチ：使用成績調査において、7,522 例中 1,850 例（24.6%）に副作用が報告された。主なものは発熱（3.6%）、発疹（2.5%）、頭痛（2.5%）、ほてり（1.7%）、肺炎（1.6%）等であった。（再審査終了時）乾癬：特定使用成績調査において、764 例中 172 例（22.5%）に副作用が報告された。主なものは注入に伴う反応（3.9%）、発熱（2.5%）、関節痛（1.7%）、肝機能異常（1.4%）、帯状疱疹（1.2%）であった。（再審査終了時） クローン病：使用成績調査及び特定使用成績調査において、3,762 例中 901 例（24.0%）に副作用が報告された。主なものは発熱（2.8%）、頭痛（2.2%）、白血球数減少（1.7%）、発疹（1.5%）、呼吸困難（1.3%）であった。（調

販売名	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL	ネオーラル内用液 10% ネオーラル 10mg カプセル ネオーラル 25mg カプセル ネオーラル 50mg カプセル 2015 年 3 月改訂（第 20 版）	レミケード点滴静注用 100 2016 年 5 月改訂（第 32 版）
		（再審査終了時までの集計） 膵移植 5 例中、2 例（40.0%）に副作用が報告され、それぞれニューモシスチス・イロベチイ肺炎 1 件（20.0%）、発熱 1 件（20.0%）であった。 （再審査終了時までの集計） 骨髄移植 218 例中、何らかの副作用が報告されたのは 126 例（57.8%）で、主なものは腎障害 54 件（24.8%）、多毛 47 件（21.6%）、高血圧 9 件（4.1%）、振戦 9 件（4.1%）等であった。 （承認時まで及び再審査終了時までの集計） ベーチェット病 442 例中、何らかの副作用が報告されたのは 308 例（69.7%）で、主なものは多毛 83 件（18.8%）、腎障害 64 件（14.5%）、肝障害 44 件（10.0%）、BUN 増加 43 件（9.7%）、熱感 41 件（9.3%）等であった。 （承認時まで及び再審査終了時までの集計） 乾癬 1,756 例中、何らかの副作用が報告されたのは 454 例（25.9%）で、主なものは高血圧・血圧上昇 129 件（7.3%）、多毛 46 件（2.6%）、BUN 増加 35 件（2.0%）、血中クレアチニン増加 24 件（1.4%）等であった。 （承認時まで及び再審査終了時までの集計）	査終了時） 潰瘍性大腸炎： 特定使用成績調査において、557 例中 103 例（18.5%）に副作用が報告された。主なものは注入に伴う反応（6.3%）、発疹（1.1%）であった。（調査終了時）

販売名	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL	ネオーラル内用液 10% ネオーラル 10mg カプセル ネオーラル 25mg カプセル ネオーラル 50mg カプセル 2015 年 3 月改訂（第 20 版）	レミケード点滴静注用 100 2016 年 5 月改訂（第 32 版）
		再生不良性貧血、赤芽球癆 418 例中、何らかの副作用が報告されたのは 204 例（48.8%）で、主なものは腎障害 34 件（8.1%）、血中クレアチニン増加 30 件（7.2%）、BUN 増加 23 件（5.5%）、多毛 21 件（5.0%）等であった。 （承認時まで及び再審査終了時までの集計） ネフローゼ症候群 1,477 例中、何らかの副作用が報告されたのは 362 例（24.5%）で、主なものは高血圧・血圧上昇 64 件（4.3%）、多毛 56 件（3.8%）、腎障害 47 件（3.2%）、血中クレアチニン増加 32 件（2.2%）等であった。 （承認時まで及び再審査終了時までの集計） アトピー性皮膚炎 205 例中、何らかの副作用が報告されたのは 123 例（60.0%）で、主なものは毛包炎 21 例（10.2%）、血中トリグリセリド増加 18 例（8.8%）、血中ビリルビン増加 18 例（8.8%）、鼻咽頭炎 11 例（5.4%）等であった。 （承認時までの集計） 小腸移植、非感染性ぶどう膜炎、全身型重症筋無力症については、国内において承認時までに、副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。	
	(1)重大な副作用	(1) 重大な副作用	(1) 重大な副作用

販売名	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL	ネオーラル内用液 10% ネオーラル 10mg カプセル ネオーラル 25mg カプセル ネオーラル 50mg カプセル 2015 年 3 月改訂（第 20 版）	レミケード点滴静注用 100 2016 年 5 月改訂（第 32 版）
	1)敗血症（0.3%），肺炎（2.8%）等の重篤な感染症：敗血症，肺炎等の重篤な感染症（細菌，真菌（ニューモシスティス等），ウイルス等の日和見感染によるもの）があらわれることがあるので，治療中は十分に観察を行い，異常が認められた場合には投与を中止する等の適切な処置を行うこと．なお，感染症により死亡に至った症例が報告されている． 2)結核（0.3%）：結核（肺外結核（胸膜，リンパ節等），播種性結核を含む）があらわれることがある．ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において，投与後活動性結核があらわれることもある．結核の既感染者では，症状が顕在化するおそれがあるため，投与開始前に，結核菌感染の診断を行い，抗結核薬を投与すること．結核の既感染者には，問診及び胸部 X 線検査等を定期的に行うことにより，結核症状の発現に十分に注意すること．また，肺外結核（胸膜，リンパ節等）もあらわれることがあることから，その可能性も十分考慮した観察を行うこと．異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと． 3)ループス様症候群	1）腎障害：腎機能障害は本剤の副作用として高頻度にみられる。主な発現機序は用量依存的な腎血管収縮作用によると考えられ、通常、減量又は休薬により回復する。〔BUN 上昇、クレアチニン上昇を示し腎血流量減少、糸球体濾過値の低下がみられる。尿細管機能への影響としてカリウム排泄減少による高カリウム血症、尿酸排泄低下による高尿酸血症、マグネシウム再吸収低下による低マグネシウム血症がみられる。〕また、器質的な腎障害（尿細管萎縮、細動脈病変、間質の線維化等）があらわれることがある。〔移植後の大量投与や、腎疾患のある患者への使用あるいは腎毒性のある薬剤（「3．相互作用」の項参照）との併用により起こりやすい。〕（5%以上）なお、腎移植後にクレアチニン、BUN の上昇がみられた場合は、本剤による腎障害か拒絶反応かを注意深く観察し、鑑別する必要がある。 2）肝障害、肝不全：肝機能障害、黄疸等の肝障害、肝不全があらわれることがあるので、AST（GOT）、ALT（GPT）、ALP、LDH、ビリルビンの上昇等の異常が認められた場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 （1 %～ 5 %未満） 3）可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症等の中枢神経系障害：可	1）感染症（頻度不明[注1)]）：敗血症、肺炎（ニューモシスティス肺炎を含む）、真菌感染症、脳炎、髄膜炎（リステリア菌性髄膜炎を含む）、骨髄炎等の感染症（日和見感染症を含む）があらわれることがあるので患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。なお、死亡に至った症例の多くは、感染症によるものであった。 2）結核（頻度不明[注1)]）：本剤投与による結核の発症は、投与初期からあらわれる可能性があるため、結核の既感染者には、本剤投与後、問診及び胸部レントゲン検査等を定期的（投与開始後２ヵ月間は可能な限り１ヵ月に１回、以降は適宜必要に応じて）に行うことにより、結核症状の発現に十分に注意すること。また、肺外結核（髄膜、胸膜、リンパ節等）もあらわれることがあることから、その可能性も十分考慮した観察を行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 3）重篤な infusion reaction（頻度不明[注1)]）：ショック、アナフィラキシー様症状（呼吸困難、気管支痙攣、血圧上昇、血圧低下、血管浮腫、チアノーゼ、低酸素症、発熱、蕁麻疹等の重篤な副作用）、痙攣があらわれることがある。重篤な infusion reaction が

販売名	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL	ネオーラル内用液 10% ネオーラル 10mg カプセル ネオーラル 25mg カプセル ネオーラル 50mg カプセル 2015 年 3 月改訂（第 20 版）	レミケード点滴静注用 100 2016 年 5 月改訂（第 32 版）
	（0.1%）：ループス様症候群があらわれることがある．このような場合には，投与を中止すること． 4)脱髄疾患（頻度不明注））：脱髄疾患（多発性硬化症，視神経炎，横断性脊髄炎，ギラン・バレー症候群等）の新たな発生もしくは悪化があらわれることがある．異常が認められた場合には，投与を中止する等の適切な処置を行うこと． 5)重篤なアレルギー反応（頻度不明注））：アナフィラキシー等の重篤なアレルギー反応があらわれることがある．十分に観察を行い，このような反応が認められた場合には速やかに投与を中止し，適切な処置を行うこと． 6)重篤な血液障害（汎血球減少症，血小板減少症，白血球減少症，顆粒球減少症）（頻度不明注））：再生不良性貧血を含む汎血球減少症，血球減少症（血小板減少症，白血球減少症，顆粒球減少症等）があらわれることがある．異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと． 7)間質性肺炎（0.7%）：肺線維症を含む間質性肺炎があらわれることがあるので，発熱，咳嗽，呼吸困難等の呼吸	逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症等の中枢神経系障害があらわれることがあるので、全身痙攣、意識障害、失見当識、錯乱、運動麻痺、小脳性運動失調、視覚障害、視神経乳頭浮腫、不眠等の症状があらわれた場合には、CT、MRI による画像診断を行うとともに、本剤を減量又は中止し、血圧のコントロール、抗痙攣薬の投与等適切な処置を行うこと。 （１%未満） 4）神経ベーチェット病症状：ベーチェット病患者において神経ベーチェット病症状（頭痛、発熱、情動失禁、運動失調、錐体外路症状、意識障害、髄液細胞増多等）が誘発又は悪化することがあるので、このような場合には減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 5）感染症：細菌、真菌あるいはウイルスによる重篤な感染症（肺炎、敗血症、尿路感染症、単純疱疹、帯状疱疹等）を併発することがある。また、B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎や C 型肝炎の悪化があらわれることがある。強力な免疫抑制下では急激に重症化することがあるので、本剤を投与する場合は観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。　（１%～ 5 %未満） 6）進行性多巣性白質脳症（PML）：進行性多巣性白質脳症	発現した場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、本剤投与の際には、infusionreaction の発現に備えて適切な薬剤治療（アドレナリン、副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤又はアセトアミノフェン等）や緊急処置ができるよう十分な体制のもとで、投与を開始し、投与終了後も十分な観察を行うこと。 4）脱髄疾患（頻度不明[注1)]）：脱髄疾患（多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎、ギラン・バレー症候群等）があらわれることがある。異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 5）間質性肺炎（頻度不明[注1)]）：間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部レントゲン検査、胸部 CT 検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤及びメトトレキサート製剤の投与を中止するとともにニューモシスティス肺炎との鑑別診断（β-D グルカンの測定等）を考慮に入れ適切な処置を行うこと。なお、間質性肺炎の既往歴のある患者には、定期的に問診を行うなど、注意すること。〔「重要な基本的注意」の項４）参照〕 6）肝機能障害（頻度不明[注1)]）：AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、LDH 等の著しい上昇を伴う

販売名	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL	ネオーラル内用液 10% ネオーラル 10mg カプセル ネオーラル 25mg カプセル ネオーラル 50mg カプセル 2015 年 3 月改訂（第 20 版）	レミケード点滴静注用 100 2016 年 5 月改訂（第 32 版）
	器症状に十分注意し，異常が認められた場合には，速やかに胸部 X 線検査，胸部 CT 検査及び血液ガス検査等を実施し，本剤投与を中止するとともにニューモシスティス肺炎と鑑別診断（β-D-グルカンの測定等）を考慮に入れ適切な処置を行うこと．なお，間質性肺炎の既往歴のある患者には，定期的に問診を行うなど，注意すること． 8)劇症肝炎，肝機能障害，黄疸，肝不全（頻度不明[注]）：劇症肝炎，著しい AST（GOT），ALT（GPT）等の上昇を伴う肝機能障害，黄疸，肝不全があらわれることがあるので，十分に観察を行い，異常が認められた場合には投与を中止する等の適切な処置を行うこと．なお，これらの中には B 型肝炎ウイルスの再活性化によるものが含まれていた． [注]海外又は自発報告で認められた副作用のため，頻度は不明．	（PML）があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRI による画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。（頻度不明） 7）BK ウイルス腎症：BK ウイルス腎症があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。 （頻度不明） 8）急性膵炎：急性膵炎（初期症状：上腹部の激痛、発熱、血糖上昇、アミラーゼ上昇等）があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。 （ 1 %未満） 9）血栓性微小血管障害：溶血性尿毒症症候群（HUS：血小板減少、溶血性貧血、腎不全を主徴とする）（ 1 %未満）、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）様症状（血小板減少、微小血管性溶血性貧血、腎機能障害、精神神経症状を主徴とする）（頻度不明）等の血栓性微小血管障害があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。 10）溶血性貧血、血小板減少（各	肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 7）遅発性過敏症（頻度不明[注1)]）：遅発性過敏症（3 日以上経過後）が発現する可能性もあることから、患者に十分説明し、発疹、発熱、そう痒、手・顔面浮腫、蕁麻疹、頭痛等が発現した場合、主治医に連絡するよう指示するなど適切な対応をとること。 8）抗 dsDNA 抗体の陽性化を伴うループス様症候群（頻度不明[注1)]）：抗 dsDNA 抗体が陽性化し、関節痛、筋肉痛、皮疹等の症状があらわれることがある。このような場合には、投与を中止すること。 9）重篤な血液障害（頻度不明[注1)]）：汎血球減少、血小板減少、白血球減少、顆粒球減少、血球貪食症候群、血小板減少性紫斑病があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 10）横紋筋融解症（頻度不明[注1)]）：横紋筋融解症があらわれることがあるので、脱力感、筋肉痛、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇に注意し、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

<table>
<tr><td>販売名</td><td>ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL
ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL
ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL
ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL</td><td>ネオーラル内用液 10%
ネオーラル 10mg カプセル
ネオーラル 25mg カプセル
ネオーラル 50mg カプセル
2015 年 3 月改訂（第 20 版）</td><td>レミケード点滴静注用 100
2016 年 5 月改訂（第 32 版）</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>1 %未満）：溶血性貧血、血小板減少があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
11）横紋筋融解症：筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。（1 %未満）
12）悪性リンパ腫、リンパ増殖性疾患、悪性腫瘍（特に皮膚）：他の免疫抑制剤と併用する場合に、過度の免疫抑制により発現の可能性が高まることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。（1 %未満）
13）クリーゼ：全身型重症筋無力症ではクリーゼを起こすことがあるので、使用に際しては患者の状態をよく観察し、このような症状があらわれた場合には人工呼吸器等の適切な処置を行うこと。（頻度不明）</td><td></td></tr>
<tr><td></td><td>(2)その他の副作用
次のような症状があらわれた場合には，症状に応じて適切な処置を行うこと．
<table>
<tr><th></th><th>5%以上</th><th>1～5%未満</th><th>1%未満</th><th>頻度不明注1)</th></tr>
<tr><td>精</td><td>頭</td><td>不眠</td><td>脳出</td><td>気分</td></tr>
</table></td><td>(2) その他の副作用
以下のような副作用があらわれた場合には、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
<table>
<tr><th></th><th>頻度不明</th><th>5%以上</th><th>1～5%未満</th><th>1%未満</th></tr>
<tr><td>過</td><td>－</td><td>－</td><td>－</td><td>発疹</td></tr>
</table></td><td>(2) その他の副作用
副作用が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
<table>
<tr><th>頻度／種類</th><th>5%以上</th><th>1～5%未満</th><th>1%未満</th><th>頻度不明注1)</th></tr>
</table></td></tr>
</table>

販売名	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL					ネオーラル内用液 10% ネオーラル 10mg カプセル ネオーラル 25mg カプセル ネオーラル 50mg カプセル 2015 年 3 月改訂（第 20 版）					レミケード点滴静注用 100 2016 年 5 月改訂（第 32 版）				
	神経系	痛	症，回転性めまい，浮動性めまい，感覚減退	血，脳梗塞，味覚異常，ラクナ梗塞，神経痛，健忘，筋萎縮性側索硬化症，脳虚血，頸髄症，頭蓋内動脈瘤，頭蓋内圧上昇，片頭痛，腓骨神経麻痺，神経根障害，傾眠，くも膜下出血，振戦，三叉神経痛，迷走神経障害，不安障害，譫妄，摂食障害，神経症，良性神	障害，神経過敏，激越，落ち着のなさ，神経感覚障害（錯感覚を含む），睡眠障害	敏症					精神・神経系	頭痛	浮動性めまい、感覚鈍麻、異常感覚	頭部不快感、体位性めまい、知覚過敏、失神、嗅覚錯誤、味覚異常、神経痛、不随意性筋収縮、片頭痛、振戦、運動過多、ジスキネジー、脳梗塞、協調運動異常、不眠症、不安、神経過敏、うつ病感情不安定、多幸気分、錯	多発性神経障害
						循環器	–	–	血圧上昇	–					
						血液	–	–	–	貧血、白血球減少					
						消化器	–	–	悪心・嘔吐	消化管潰瘍、腹痛、胃部不快感、食欲不振、下痢、腹部膨満感					
						皮膚	–	多毛	–	脱毛、ざ瘡					
						精神神経系	片頭痛	–	振戦	頭痛、しびれ、めまい、眠気、異常感覚、末梢神経					

販売名	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL					ネオーラル内用液 10% ネオーラル 10mg カプセル ネオーラル 25mg カプセル ネオーラル 50mg カプセル 2015 年 3 月改訂（第 20 版）					レミケード点滴静注用 100 2016 年 5 月改訂（第 32 版）				
				経鞘腫，意識消失，脳炎，錯覚，末梢性ニューロパチー，気分変化，体位性めまい，うつ病，感情障害，構音障害						障害			乱、傾眠（眠気）、ニューロパシー[注2)]、てんかん発作[注2)]	
	血液・リンパ	自己抗体陽性（抗DNA抗体陽性，抗核抗体陽性(16.	貧血，リンパ球数減少，好酸球数増加，白血球百分率数異常(白血球数増加を含む)	リンパ球形態異常，血小板数増加，リンパ節症，リンパ節炎，脾臓出血，脾臓梗塞，リンパ管炎，リウマトイド因子(RF)増加，血中β-D-グルカン増	特発性血小板減少性紫斑病(ITP)，APTT延長	代謝異常	－	－	糖尿・高血糖、高尿酸血症、高脂血症	高カリウム血症、低マグネシウム血症、体液貯留				
						感覚器	視力障害	－	－	耳鳴、難聴	血液		貧血（鉄欠乏性貧血、溶血性貧血）、カリウム減少、血小板数増加	リンパ節炎、脾腫、単球減少症、リンパ球減少症、リンパ球増加症、単球増加症、白血球増加症、好中球増加症、好酸球増加症、赤血球異常、低カリウム血症、好	血栓性血小板減少性紫斑病
						筋骨格系	下肢痛	－	－	ミオパシー、筋痛、筋脱力、筋痙攣、関節痛				

販売名	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL					ネオーラル内用液 10% ネオーラル 10mg カプセル ネオーラル 25mg カプセル ネオーラル 50mg カプセル 2015 年 3 月改訂（第 20 版）					レミケード点滴静注用 100 2016 年 5 月改訂（第 32 版）				
		5%）		加，リンパ球百分率異常(百分率増加を含む)，単球数異常(百分率増加及び減少を含む)，大小不同赤血球陽性，赤血球連銭形成，赤血球数増加，好中球数増加，血中免疫グロブリンE増加，リンパ球数増加，トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加，血中アミ			その他	月経障害、良性頭蓋内圧亢進症	－	歯肉肥厚	出血傾向（鼻出血、皮下出血、消化管出血、血尿）、熱感、のぼせ、発熱、けん怠感、浮腫、体重増加、女性化乳房				酸球数減少、骨髄球数増加、アミラーゼ増加、総蛋白減少、総蛋白増加、アルブミン減少、クロール減少、ナトリウム減少、血沈亢進、リンパ球形態異常（異形リンパ球）、リンパ節症、後骨髄球数増加、尿酸増加カリウム増加、

発現頻度は、ネオーラル内用液・カプセル、サンディミュン内用液・カプセル・注射液に関する承認時までの臨床試験及び使用成績調査の結果を合わせて算出した。

販売名	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL					ネオーラル内用液 10% ネオーラル 10mg カプセル ネオーラル 25mg カプセル ネオーラル 50mg カプセル 2015 年 3 月改訂（第 20 版）	レミケード点滴静注用 100 2016 年 5 月改訂（第 32 版）				
				ラーゼ増加，血中トリプシン増加						CRP 増加、ヘマトクリット減少	
	代謝・栄養		血中トリグリセリド上昇，血中尿酸増加，血中コレステロール上昇，乳酸脱水素酵素(LDH)上昇，体重増加，高血糖，CK(CPK)上昇，CRP 上昇，体重減少，	血中リン減少，食欲不振，血中アルブミン減少，総蛋白増加，血中カリウム減少，血中カルシウム減少，血中カルシウム増加，血中クロール減少，血中コレステロール減少，血中ナトリウム減少，血中トリグリセリド減少，CK(CPK)減			循環器	血圧上昇	ほてり、潮紅、高血圧、低血圧、動悸、血圧低下、血圧上昇	血腫、蒼白、末梢性虚血、徐脈、不整脈、頻脈、心室性期外収縮、狭心症、心不全、心拍数増加、血管炎（ヘノッホ・シェーンライン紫斑病）[注2)]	
							呼吸器	気道感染、咽喉	呼吸困難、気管支炎、咳	発声障害、咽喉絞扼感、鼻出血、胸膜炎、胸	間質性肺線維症

販売名	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL					ネオーラル内用液 10% ネオーラル 10mg カプセル ネオーラル 25mg カプセル ネオーラル 50mg カプセル 2015 年 3 月改訂（第 20 版）	レミケード点滴静注用 100 2016 年 5 月改訂（第 32 版）				
			高脂血症，糖尿病	少，総蛋白減少，脱水，高カリウム血症，痛風，食欲亢進，肥満，低血糖，血中マグネシウム増加，血中リン増加，グリコヘモグロビン増加				頭炎	咳、鼻炎、副鼻腔炎、扁桃炎	水、喘息、気管支痙攣、胸部 X 線（CT）異常、PaO2 低下、KL-6 増加	
							肝臓		ALP 増加	脂肪肝、肝炎、胆嚢炎、肝腫大、高ビリルビン血症	
	感覚器		結膜炎，眼の異常感，麦粒腫，難聴	難聴，中耳炎，耳鳴，眼瞼浮腫，外耳炎，白内障，耳不快感，耳出血，結膜出血，眼脂，乾性角結膜炎，乱視，眼瞼炎，霰	眼の刺激又は炎症，視覚障害，眼球感覚障害，全眼球炎，虹彩炎，耳介腫脹，		泌尿器	血尿（尿潜血）、尿沈渣	尿路感染、尿中ブドウ糖陽性、尿中蛋白陽性、BUN 増加	腎盂腎炎、排尿困難、尿中白血球陽性、頻尿、クレアチニン増加、尿中ウロビリノーゲン	

販売名	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL					ネオーラル内用液 10% ネオーラル 10mg カプセル ネオーラル 25mg カプセル ネオーラル 50mg カプセル 2015 年 3 月改訂（第 20 版）	レミケード点滴静注用 100 2016 年 5 月改訂（第 32 版）				
				粒腫，複視，角膜炎，角膜症，高眼圧症，光視症，網膜変性，網膜静脈閉塞，高血圧性網膜症，強膜出血，強膜炎，真珠腫，緑内障，耳痛，角膜損傷，耳垢栓塞，角膜びらん，眼出血，硝子体浮遊物，耳感染，聴覚刺激検査異常，流涙増加，霧視，一過性視力低下，網	耳そう痒症						増加、膀胱炎	
							消化器	悪心	嘔吐、下痢、腹痛、便秘、胃腸炎	上腹部痛、嚥下障害、逆流性食道炎、腸閉塞、腸管狭窄、消化不良、血便、腸管穿孔、胃炎、痔核、肛門周囲痛、憩室炎、腹部膨満、胃ポリープ、胃潰瘍、腹膜炎、腹部不快感、腸炎、胃不快感、軟便	
									口内	口腔内	

販売名	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL	ネオーラル内用液 10% ネオーラル 10mg カプセル ネオーラル 25mg カプセル ネオーラル 50mg カプセル 2015 年 3 月改訂（第 20 版）	レミケード点滴静注用 100 2016 年 5 月改訂（第 32 版）

			膜出血，眼圧上昇	
循環器		高血圧	動悸，期外収縮，低血圧，心房細動，狭心症，心弁膜疾患，不整脈，心房頻脈，心不全，心タンポナーデ，心血管障害，冠動脈疾患，心室拡張，左房拡張，フィブリンDダイマー増加，頻脈，血栓性静脈炎，動脈硬化症，出血，ほてり，不安定血	心停止，冠動脈不全，心嚢液貯留，血腫，血管閉塞，大動脈狭窄，大動脈瘤

		炎、歯周病	潰瘍形成、歯痛、口唇炎、口腔内痛、齲歯、唾液腺炎、口渇、舌炎	

販売名	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL					ネオーラル内用液 10% ネオーラル 10mg カプセル ネオーラル 25mg カプセル ネオーラル 50mg カプセル 2015 年 3 月改訂（第 20 版）	レミケード点滴静注用 100 2016 年 5 月改訂（第 32 版）				
				圧，末梢動脈瘤，静脈炎，壊死性血管炎，血管拡張，急性心筋梗塞，心電図異常，レイノー現象			皮膚	発疹（膿疱性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、小水疱性皮疹、そう痒性皮疹、	白癬、皮膚炎（脂漏性皮膚炎、水疱性皮膚炎、乾癬様皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎）、毛包炎、そう痒症、蕁麻疹、紅斑（発赤）、多汗症	麦粒腫、せつ、皮膚真菌感染、皮膚裂傷、皮膚嚢腫、ざ瘡、皮膚乾燥、皮膚変色、皮膚剥脱、脱毛症、乾癬、斑状出血、点状出血、皮膚潰瘍、脂漏、過角化、光線過敏性反応、皮膚小結節、多毛症、アトピー性皮膚炎	
		呼吸器	上気道感染（鼻咽頭炎等）(55.5%%)，咳嗽	インフルエンザ，鼻炎，鼻漏，鼻閉	慢性気管支炎，喘息，気管支肺炎，喉頭気管気管支炎，インフルエンザ性肺炎，鼻出血，特発性器質化肺炎，発声障害，呼吸困難，中薬症候群，咽頭紅斑，くしゃみ，気	肺水腫，咽頭浮腫					

販売名	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL					ネオーラル内用液 10% ネオーラル 10mg カプセル ネオーラル 25mg カプセル ネオーラル 50mg カプセル 2015 年 3 月改訂（第 20 版）	レミケード点滴静注用 100 2016 年 5 月改訂（第 32 版）				
				管支狭窄，過換気，胸水，胸膜線維症，胸膜炎，気胸，喘鳴，声帯ポリープ，百日咳，喀血，下気道の炎症，肺塞栓症，扁桃肥大			湿疹、紅斑性皮疹、頭部粃糠疹、丘疹、血管炎性皮疹）			
	消化器	下痢	腹痛，歯周病，便秘，悪心，口内炎，腸炎，齲歯，嘔吐，胃炎，口唇炎，口腔ヘル	胃不快感，腹部膨満，ウイルス性胃腸炎，痔疼核，食道炎，歯痛(歯知覚過敏を含む)，胃潰瘍，口腔カンジダ症，口内乾燥，消化不	憩室炎，口腔内潰瘍形成，直腸出血，大腸炎，小腸炎					

販売名	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL					ネオーラル内用液 10% ネオーラル 10mg カプセル ネオーラル 25mg カプセル ネオーラル 50mg カプセル 2015 年 3 月改訂（第 20 版）	レミケード点滴静注用 100 2016 年 5 月改訂（第 32 版）				
			ペス，イレウス	良，歯肉腫脹，腹部不快感，腹部腫瘤，痔瘻，結腸ポリープ，腸憩室，十二指腸潰瘍，十二指腸炎，心窩部不快感，胃ポリープ，消化管アミロイドーシス，胃腸出血，歯肉形成不全，歯肉痛，舌痛，口の感覚鈍麻，過敏性腸症候群，食道潰瘍，腹膜炎，肛門周囲痛，				投与部位			注射部位反応（注射部位疼痛、注射部位炎症、注射部位腫脹、注射部位出血、注射部位そう痒感）	
							眼			眼内炎、涙器障害、角膜炎、眼瞼炎、視覚障害、眼痛、眼球乾燥、羞明、強膜炎、緑内障、眼圧上昇、眼脂、結膜炎、結膜充	

販売名	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL	ネオーラル内用液 10% ネオーラル 10mg カプセル ネオーラル 25mg カプセル ネオーラル 50mg カプセル 2015 年 3 月改訂（第 20 版）	レミケード点滴静注用 100 2016 年 5 月改訂（第 32 版）
	顎下腺腫大，舌苔，歯の脱落，食道静脈瘤，腹部膿瘍，胃腸感染，ヘリコバクター感染，耳下腺炎，歯膿瘍，歯感染，血便，便通不規則，歯不快感，口唇乾燥，耳下腺腫大，舌腫脹，歯の障害，カンピロバクター腸感染，肛門周囲膿瘍，歯髄炎，膵臓の良性新生物，腸		血、視野欠損、網膜静脈閉塞 耳：耳痛、回転性めまい、耳鳴、耳不快感（耳閉感）、耳感染（外耳炎、中耳炎、迷路炎） 筋・骨格系：関節痛、筋痛：関節腫脹、背部痛、筋骨格硬直、頚部痛、関節炎、骨痛、腱炎、筋力低下、滑液包炎、CPK 増加、筋骨格：皮膚筋炎

販売名	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL					ネオーラル内用液 10% ネオーラル 10mg カプセル ネオーラル 25mg カプセル ネオーラル 50mg カプセル 2015 年 3 月改訂（第 20 版）	レミケード点滴静注用 100 2016 年 5 月改訂（第 32 版）				
				管穿孔，肛門性器疣贅，肛門狭窄，横隔膜下膿瘍，瘢痕ヘルニア，単径ヘルニア，胃酸過多，膵腫大，急性膵炎，直腸腺腫，胃腸異形成，口唇痛，唾液腺炎						痛、多発性筋炎[注2)]	
	肝臓	肝酵素上昇	脂肪肝，血中ビリルビン増加	胆石症，アルコール性肝疾患，原発性胆汁性肝硬変，胆嚢ポリープ，肝臓うっ血，肝機能検査値異常，ALP	肝壊死，肝炎，B 型肝炎の再燃		抵抗機構	自己抗体陽性（抗 DNA 抗体陽性、抗カルジオリピン抗体陽性、抗核抗体陽性）、ウイル	ウイルス感染（帯状疱疹、単純ヘルペス、インフルエンザ様疾患、インフルエンザ）、膿瘍、蜂巣炎	免疫グロブリン増加、爪周囲炎、限局性感染、サイトメガロウイルス抗原陽性、食道カンジダ症、非結核性マイコバクテリア感染（非結核性抗酸菌症）[注2)]、クリプトコッカス症[注2)]	ニューモシスティス症、サルモネラ症、サルコイドーシス

販売名	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL	ネオーラル内用液 10% ネオーラル 10mg カプセル ネオーラル 25mg カプセル ネオーラル 50mg カプセル 2015 年 3 月改訂（第 20 版）	レミケード点滴静注用 100 2016 年 5 月改訂（第 32 版）

			減少，胆嚢炎，胆管炎	
皮膚	発疹，そう痒症，湿疹，白癬感染	紅斑，蕁麻疹，毛包炎，皮膚炎(接触性皮膚炎，アレルギー性皮膚炎を含む)，皮膚真菌感染，皮膚乳頭腫，帯状疱疹，ざ瘡	皮下出血，脱毛症，爪囲炎，皮膚潰瘍，皮膚乾燥，過角化，皮下組織膿瘍，紫斑，感染性表皮嚢胞，伝染性軟属腫，皮膚細菌感染，手足口病，膿痂疹，膿皮症，挫傷，結核菌皮膚テスト陽性，メラノサイト性母斑，脂漏性角化症，脂	血管浮腫，斑状出血，脂肪織炎，血管神経性浮腫，皮膚血管炎

	ス感染（帯状疱疹、単純ヘルペス、インフルエンザ様疾患、インフルエンザ）			

販売名	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL	ネオーラル内用液 10% ネオーラル 10mg カプセル ネオーラル 25mg カプセル ネオーラル 50mg カプセル 2015 年 3 月改訂（第 20 版）	レミケード点滴静注用 100 2016 年 5 月改訂（第 32 版）
	脂肪腫，黄色腫，紅色汗疹，ヘノッホ・シェンライン紫斑病，膿疱性乾癬，多汗症，嵌入爪，乾癬，水疱，褥瘡性潰瘍，皮膚嚢腫，発汗障害，皮膚疼痛，光線過敏性反応，脂漏，皮膚びらん，皮膚剥脱，皮膚硬結，顔面腫脹，乾皮症，黄色爪症候群，せつ，冷		代謝 / 高コレステロール血症 / 糖尿病、高血糖、抗利尿ホルモン不適合分泌、コレステロール減少、トリグリセリド増加 その他 / 発熱 / 悪寒、熱感、倦怠感、疲労、胸痛、疼痛、浮腫（末梢性浮腫、顔面浮腫、全身性浮 / 腟感染、勃起不全、乳房肥大、亀頭包皮炎、不規則月経、腟出血、性器分泌物（白帯下）、無力症、不快感、胸部不快感、嚢胞、食欲不

販売名	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL					ネオーラル内用液 10% ネオーラル 10mg カプセル ネオーラル 25mg カプセル ネオーラル 50mg カプセル 2015 年 3 月改訂（第 20 版）	レミケード点滴静注用 100 2016 年 5 月改訂（第 32 版）
				汗，面皰，皮膚エリテマトーデス，痂皮，皮膚小結節，肉芽腫，肥厚性瘢痕，多形紅斑，爪の障害，口唇色素沈着，禿瘡，禿瘡			腫、眼瞼周囲浮腫、血管浮腫）	振、食欲亢進、過敏症、体重増加、体重減少、子宮平滑筋腫、リビド一減退、末梢腫脹
	筋骨格系		背部痛，関節痛，	骨折，四肢痛，筋痛，骨折，四肢痛，筋痛，骨粗鬆症，滑液嚢腫，腱断裂，骨密度減少，筋骨格硬直，変形性脊椎炎，関節破壊，筋骨格系	横紋筋融解症		

副作用の頻度は承認時までの臨床試験に基づき算出した。
注 1）国内、海外の市販後における自発報告等の頻度の算出できない副作用については、頻度不明とした。
注 2）承認時までに認められなかった副作用については、承認後の調査結果に基づき頻度を算出した。

販売名	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL	ネオーラル内用液 10% ネオーラル 10mg カプセル ネオーラル 25mg カプセル ネオーラル 50mg カプセル 2015 年 3 月改訂（第 20 版）	レミケード点滴静注用 100 2016 年 5 月改訂（第 32 版）
	胸痛，筋骨格痛，環軸椎不安定，単径部腫瘤，椎間板突出，関節腫脹，四肢不快感，腰部脊椎管狭窄，筋痙縮，筋力低下，頚部痛，骨関節炎，肩回旋筋腱板症候群，筋肉減少症，関節炎，関節障害，四肢の結節，脊椎すべり症，臀部痛，椎間板変性症，関節周囲炎，肩痛，		

販売名	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL					ネオーラル内用液 10% ネオーラル 10mg カプセル ネオーラル 25mg カプセル ネオーラル 50mg カプセル 2015 年 3 月改訂（第 20 版）	レミケード点滴静注用 100 2016 年 5 月改訂（第 32 版）
				椎間板炎，関節捻挫，頚部腫瘤，筋炎，手根管症候群，滑液包炎，ミオパチー，骨壊死			
	内分泌系			甲状腺腫，甲状腺機能亢進症，血中ヒト絨毛性ゴナドトロピン増加，甲状腺機能低下症，副腎腺腫，クッシング様症状	甲状腺障害		
	泌尿器・生殖器		血尿，膀胱炎，女性生殖器系感染，	血中尿素増加，尿中白血球エステラーゼ陽性，尿中ブド	膀胱及び尿道症状，腎臓痛，月経周期		

| | | |

販売名	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL	ネオーラル内用液 10% ネオーラル 10mg カプセル ネオーラル 25mg カプセル ネオーラル 50mg カプセル 2015 年 3 月改訂（第 20 版）	レミケード点滴静注用 100 2016 年 5 月改訂（第 32 版）

				昇，陰嚢水瘤，尖圭コンジローマ，淋疾，尿道炎，尿中結晶陽性，排尿困難，尿意切迫，腎血管障害，良性前立腺肥大症，精巣上体炎，膿腫脈，前立腺特異性抗原増加，緊張性膀胱，無月経，不規則月経，閉経期症状	
全身症状	発熱	倦怠感，浮腫，胸痛，季節性ア	異常感，胸部不快感，ウイルス感染，悪寒，冷感，	インフルエンザ様疾患，サルコイ	

販売名	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL					ネオーラル内用液 10% ネオーラル 10mg カプセル ネオーラル 25mg カプセル ネオーラル 50mg カプセル 2015 年 3 月改訂（第 20 版）	レミケード点滴静注用 100 2016 年 5 月改訂（第 32 版）
			レルギー，単純ヘルペス感染	化膿，口渇，疲労，腫瘤，顔面浮腫，熱感，低体温，治癒不良，異物感，潰瘍，食物アレルギー，抗酸性桿菌感染，クリプトコッカス症，感染，転倒，背部損傷，創腐敗，CT 異常，胸部 X 線異常，免疫学的検査異常，全身性エリテマトーデス，線維腺腫，乳房の良性新生	ドーシス		

販売名	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL					ネオーラル内用液 10% ネオーラル 10mg カプセル ネオーラル 25mg カプセル ネオーラル 50mg カプセル 2015 年 3 月改訂（第 20 版）	レミケード点滴静注用 100 2016 年 5 月改訂（第 32 版）
				物，乳房痛，乳頭痛，側腹部痛，真菌感染，腋窩痛，細菌感染，疼痛，圧迫感，腫脹，金属アレルギー，大腸菌感染，無力症，成長遅延			
	投与部位	注射部位反応注2)(紅斑，そう痒感，発疹，出					

販売名	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL	ネオーラル内用液 10% ネオーラル 10mg カプセル ネオーラル 25mg カプセル ネオーラル 50mg カプセル 2015 年 3 月改訂（第 20 版）	レミケード点滴静注用 100 2016 年 5 月改訂（第 32 版）
	血，腫脹，硬結等）(25.6%) （頻度は国内の臨床試験の集計結果による） 注 1)海外臨床試験もしくは自発報告で認められている． 注 2）注射部位反応は投与開始から 1 ヵ月の間に高頻度で発現し，その後減少している．		
	5.高齢者への投与 高齢者において重篤な有害事象の発現率の上昇が認められている．また，一般に高齢者では生理機能（免疫機能等）が低下しているので，十分な観察を行い，感染症等の副作用の発現に留意すること．	５．高齢者への投与 高齢者では一般に生理機能（腎機能、肝機能、免疫機能等）が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。	４．高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能（免疫機能等）が低下しているので、感染症等の副作用の発現に留意し、十分な観察を行うこと。
	6.妊婦，産婦，授乳婦等への投与	６．妊婦、産婦、授乳婦等への投与	５．妊婦、産婦、授乳婦等への投与

販売名	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL	ネオーラル内用液 10% ネオーラル 10mg カプセル ネオーラル 25mg カプセル ネオーラル 50mg カプセル 2015 年 3 月改訂（第 20 版）	レミケード点滴静注用 100 2016 年 5 月改訂（第 32 版）
	(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，使用上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない］． (2)本剤は胎盤通過性があるとの報告がある．従って，本剤の投与を受けた患者からの出生児においては，感染のリスクが高まる可能性があるため，生ワクチンを投与する際には注意が必要である． (3)授乳中の投与に関する安全性は確立していない．授乳中の婦人には授乳を中止させること［本剤のヒト乳汁への移行は不明である．他の抗 TNF 製剤では動物実験で乳汁への移行が報告されている］．	(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔動物実験（ラット）で催奇形作用、また、難産及び周産期死亡が報告されている。〕 (2)本剤投与中は授乳を避けさせること。〔母乳中へ移行するとの報告がある。〕	1）妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。〔本剤投与による生殖発生毒性試験は実施されていない（本剤がヒト TNFα特異的で動物実験が実施できないため）。また、マウス TNFαを中和する抗体投与により、マウスを用いて検討された結果では、催奇形性、母体毒性、胎児毒性は認められていない。〕 2）本剤は胎盤通過性があるとの報告がある。従って、本剤の投与を受けた患者からの出生児においては、感染のリスクが高まる可能性があるため、生ワクチンを接種する際には注意が必要である。 3）授乳中の婦人には、授乳を中止させること。〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕
	7.小児等への投与 (1)若年性特発性関節炎 4 歳未満の幼児等に対する安全性は確立していない．(使用経験がない.) (2)若年性特発性関節炎以外 小児等に対する安全性は確立していない．(使用経験がない.)	7．小児等への投与 (1)アトピー性皮膚炎については、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する本剤の臨床試験は実施されておらず、用法・用量及び安全性は確立していない（使用経験がない）ので、これらの患者へは本剤投与による治療上の有益性が危険性を上回ると判断されない限り投与しないこと。（【警告】の項参照） なお、他の適応疾患については、低出生体重児、新生児又は乳児に対する安全性は確立していない	** 6．小児等への投与 1）川崎病の急性期 国内臨床試験において、1 歳未満の乳児に対する使用経験が得られていないため、これらの患者には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与し、副作用の発現に十分注意すること。 2）川崎病の急性期以外 小児等に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

販売名	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL	ネオーラル内用液 10% ネオーラル 10mg カプセル ネオーラル 25mg カプセル ネオーラル 50mg カプセル 2015 年 3 月改訂（第 20 版）	レミケード点滴静注用 100 2016 年 5 月改訂（第 32 版）
		（使用経験が少ない）ので、適応患者の選択を慎重に行い、投与する際には患者の状態を十分に観察すること。 (2)一般に小児での多毛の発現率（10～18%）は成人（2～6%）に比べ高い傾向がある。 (3)一般に小児と成人の副作用の発現率は同程度（35%前後）であるが、ネフローゼ症候群に対する臨床試験の結果（サンディミュン内用液及びカプセルでの成績）では成人（18～32%）に比べ小児（26～41%）で発現率が高い傾向がみられ、特に小児での多毛（10～18%）、ALP 上昇（7%前後）の発現が成人（多毛：2～3%、ALP 上昇：1%前後）に比べ高かった。したがって、小児のネフローゼ症候群患者に投与する際には、これら副作用の発現に十分注意すること。	
	8.過量投与 ヒトにおける本剤の最大耐量は確立されていない．臨床試験において，関節リウマチ患者に本剤を最大 10mg/kg まで反復投与した検討では，用量制限毒性は認められていない．過量投与の場合は，有害事象の徴候や症状を注意深く観察し，速やかに適切な対症療法を行うこと．	８．過量投与 徴候、症状：悪心・嘔吐、傾眠、頭痛、頻脈、血圧上昇、腎機能低下等 処置：服用後短時間であれば催吐、活性炭投与、胃洗浄が有効である。シクロスポリンの血中濃度と症状の程度に相関性がみられるので、血中濃度をモニターし、必要により対症療法を行う。シクロスポリンは透析によりほとんど除去されない。	
	9.適用上の注意	９．適用上の注意	７．適用上の注意

販売名	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL	ネオーラル内用液 10% ネオーラル 10mg カプセル ネオーラル 25mg カプセル ネオーラル 50mg カプセル 2015 年 3 月改訂（第 20 版）	レミケード点滴静注用 100 2016 年 5 月改訂（第 32 版）
	(1)投与経路：皮下にのみ投与すること． (2)投与時： 1)注射部位は大腿部，腹部又は上腕部を選び，順番に場所を変更し，短期間に同一部位へ繰り返し注射は行わないこと．新たな注射部位は，前回の注射部位から少なくとも 3cm 離すこと． 2)乾癬の部位又は皮膚が敏感な部位，皮膚に異常のある部位（傷，発疹，発赤，硬結等の部位）には注射しないこと． 3)他の薬剤と混合しないこと． 4)本剤は 1 回使用の製剤であり，再使用しないこと．	(1)本剤とサンディミュン（内用液又はカプセル）を同時に用いることは避けること。〔本剤はサンディミュンと生物学的に同等ではなく、バイオアベイラビリティが向上しているので、シクロスポリン含有量が同じでも血中濃度に差があるため。〕 (2)薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。（PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）	1）投与器具：本剤は無菌・パイロジェンフリーのインラインフィルター（ポアサイズ 1.2 ミクロン以下）を用いて投与すること。 2）投与経路及び投与速度：本剤は点滴静注用としてのみ用い、皮下・筋肉内には投与しないこと。本剤は独立したラインにて投与するものとし、他の注射剤、輸液等と混合しないこと（ブドウ糖注射液等の汎用される注射液でも配合変化が確認されているため）。また、原則、２時間以上をかけて緩徐に点滴静注すること。なお、６週の投与以後、それまでの投与で infusion reaction が認められなければ、点滴速度を上げて点滴時間を短縮することができる。ただし、平均点滴速度は１時間当たり５ mg/kg を投与する速度を超えないこと（臨床試験において投与経験がない）。また、点滴時間を短縮した際に infusion reaction が認められた場合には、次回以降の投与では、点滴時間を短縮せずに投与すること。〔「重要な基本的注意」の項８）、「重大な副作用」の項３）参照〕 3）溶解方法：本剤は用時溶解とすること。（溶解後３時間以内に投与開始をすること。） ・ゴム栓をエタノール綿等で清拭した後、21-G あるいはさらに細い注射針を用いて、１バイアル当たり 10mL の日局注射用水（日局生理食塩液も使用可）を静かに注入

販売名	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL	ネオーラル内用液 10% ネオーラル 10mg カプセル ネオーラル 25mg カプセル ネオーラル 50mg カプセル 2015 年 3 月改訂（第 20 版）	レミケード点滴静注用 100 2016 年 5 月改訂（第 32 版）
			すること。（その際に陰圧状態でないバイアルは使用しないこと。） ・バイアルを回転させながら緩やかに溶解し、溶解後は５分間静置すること。（抗体蛋白が凝集するおそれがあるため、決して激しく振らず、長時間振り混ぜないこと。） ・蛋白製剤なので、溶解後の性状として、無色から薄黄色及び乳白色をしており、僅かながら半透明の微粒子を含むことがあるが、力価等に影響はない。（変色、異物、その他の異常を認めたものは使用しないこと。） ・溶解後の残液の再使用や保存は行わないこと。 4）希釈方法：患者の体重当たりで計算した必要量を成人は約 250mL、体重が 25kg 未満の小児は約 50mL、25kg 以上の小児は約 100mL の日局生理食塩液に希釈すること。（ブドウ糖注射液等を含め日局生理食塩液以外の注射液は用いないこと。）日局生理食塩液で希釈する際は、溶解液を緩徐に注入し、混和の際も静かに行うこと。希釈後のインフリキシマブ濃度は、0.4 ～4 mg/mL とすること。
	10.その他の注意 (1)本剤の臨床試験は，国内で 299 週間まで，海外では 13 年間までの期間で実施されてお	10. その他の注意 (1)循環器障害：本剤との因果関係は確立されていないが、心不全等の重篤な循環器障害があらわれた	８．その他の注意 1）本剤の臨床試験は、国内では 62 週間（１年）まで、海外では 102 週間（２年）までの期間で実

販売名	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL	ネオーラル内用液 10% ネオーラル 10mg カプセル ネオーラル 25mg カプセル ネオーラル 50mg カプセル 2015 年 3 月改訂（第 20 版）	レミケード点滴静注用 100 2016 年 5 月改訂（第 32 版）
	り，これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立されていない． (2)尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者において，本剤と紫外線療法又は既存の全身療法との併用について，有効性及び安全性は確立されていない． (3)海外の臨床試験において，抗核抗体（ANA）陽性化が認められた本剤投与患者の割合は，プラセボ群と比較して増加した．これらの患者においてまれに，新たにループス様症候群を示唆する徴候が認められたが，投与中止後に改善した． (4)本剤は，マウス及びラット等げっ歯類に投与すると，中和抗体陽性化と薬理学的活性の消失が認められ，十分な曝露量が得られない．このため，がん原性試験は実施されていない． (5)本剤はうっ血性心不全患者を対象とした臨床試験を実施していないが，本剤投与下でうっ血性心不全の悪化が報告されている．また，他の抗 TNF 製剤におけるうっ血性心不全を対象とした臨床試験では，心不全症状の悪化，死亡率の上昇が報告されている．	との報告がある。 (2)長期にわたり PUVA 療法を受けていた乾癬又はアトピー性皮膚炎患者に本剤を投与する場合、皮膚癌の発現リスクが増大する可能性があるので患者の皮膚の状態に注意すること。 (3)サンディミュン注射液の添加剤であるポリオキシエチレンヒマシ油（商品名：クレモホール®EL）によるショックの発現が報告されているので、注射液の使用に際してはその使用上の注意を参照すること。 (4)海外でネフローゼ症候群の患者において、クレアチニンの上昇を伴わない腎臓の組織変化が報告されているので、本剤を 1 年以上の長期にわたり使用する際には、腎臓の組織学的検査を行うことが望ましい。 (5)血中濃度測定用採血：血中濃度測定のための血液採取は末梢血を用いること。〔骨髄移植で中心静脈カテーテルによるルート採血を行った場合、その全血中シクロスポリン濃度は、末梢血中の濃度に比べて高いとの報告がある。〕 (6)ラットで、精細管障害を示す組織像（40mg/kg、経口投与）、精子運動能の低下（20mg/kg、経口投与）、精子数減少、精子運動能及び妊孕性の低下（1mg/kg、皮下投与）が認められたとの報告がある。	施されている。また、本剤の長期使用に関する特定使用成績調査は２年間までの期間で実施されている。これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。 2）150 例の中等度から重度のうっ血性心不全の患者（左室駆出率 35%以下で、NYHA 心機能分類Ⅲ/Ⅳ度）に、プラセボ及び本剤 5、10mg/kg を初回、２週後、６週後に３回投与した海外での臨床試験を実施した。その結果、本剤投与群、特に 10mg/kg 群において心不全症状の悪化及び死亡が高率に認められたとの報告がある。初回投与後 28 週時点において、10mg/kg 群で３例、５mg/kg 群で１例の死亡が認められ、プラセボ群では死亡例はなかった。また、症状悪化による入院は、10mg/kg 群 51 例中 11 例、５mg/kg 群 50 例中３例、プラセボ群 49 例中５例であった。さらに、１年後の評価における死亡例は、10mg/kg 群で８例であったのに対し、５mg/kg 群及びプラセボ群ではそれぞれ４例であった。 3）本剤はヒト及びチンパンジーの TNFα のみに結合能を有し、ラットやカニクイザル等の一般的に動物実験に使用される動物種の TNFα と結合しない。このため、がん原性試験は実施されていない。 4）海外で行われた関節リウマチ患者を対象とした市販後臨床試験において、初回から 10mg/kg を投与

販売名	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL	ネオーラル内用液 10% ネオーラル 10mg カプセル ネオーラル 25mg カプセル ネオーラル 50mg カプセル 2015 年 3 月改訂（第 20 版）	レミケード点滴静注用 100 2016 年 5 月改訂（第 32 版）
			された患者では、3 mg/kg を投与された患者よりも重篤な感染症の発現頻度が有意に高かったとの報告がある[1]。 5）乾癬患者において、本剤と紫外線療法又は既存の全身治療との併用に対する有効性と安全性は確立していない（使用経験がない）。

1.8 添付文書（案）

1.8.1 「ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL，ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL」添付文書（案）

注意：本添付文書（案）は審査段階のものであるため，最新の添付文書を参照下さい。

年 月改訂（第 版）

貯法：遮光，凍結を避け2～8℃で保存
使用期限：製造後2年（最終使用年月をラベル，外箱に表示）

日本標準商品分類番号
873999

ヒト型抗ヒトTNFαモノクローナル抗体製剤

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品注）
ヒュミラ®皮下注20mgシリンジ0.4mL

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品注）
ヒュミラ®皮下注40mgシリンジ0.8mL

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品注）
ヒュミラ®皮下注40mgシリンジ0.4mL

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品注）
ヒュミラ®皮下注80mgシリンジ0.8mL

<皮下注射用アダリムマブ（遺伝子組換え）製剤>

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号
20mg/0.4mL：22300AMX00614000
40mg/0.8mL：22000AMX01598000
40mg/0.4mL：22800AMX00410000
80mg/0.8mL：22800AMX00411000

薬価収載
20mg/0.4mL：2011年9月
40mg/0.8mL：2008年6月
40mg/0.4mL：薬価基準未収載
80mg/0.8mL：薬価基準未収載

販売開始
20mg/0.4mL：2011年9月
40mg/0.8mL：2008年6月
40mg/0.4mL：
80mg/0.8mL：

効能追加

国際誕生
2002年12月

®登録商標

HUMIRA®

■警告

1. 本剤投与により，結核，肺炎，敗血症を含む重篤な感染症及び脱髄疾患の新たな発生もしくは悪化等が報告されており，本剤との関連性は明らかではないが，悪性腫瘍の発現も報告されている．本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め，これらの情報を患者に十分説明し，患者が理解したことを確認した上で，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること．また，本剤の投与において，重篤な副作用により，致命的な経過をたどることがあるので，緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師の管理指導のもとで使用し，本剤投与後に副作用が発現した場合には，主治医に連絡するよう患者に注意を与えること．
2. 感染症
   (1)重篤な感染症
   敗血症，肺炎，真菌感染症を含む日和見感染症等の致命的な感染症が報告されているため，十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること．
   (2)結核
   播種性結核（粟粒結核）及び肺外結核（胸膜，リンパ節等）を含む結核が発症し，死亡例も認められている．結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため，本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え，インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い，適宜胸部CT検査等を行うことにより，結核感染の有無を確認すること．また，結核の既感染者には，抗結核薬の投与をした上で，本剤を投与すること．ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において，投与後活動性結核が認められた例も報告されている．
3. 脱髄疾患（多発性硬化症等）の臨床症状・画像診断上の新たな発生もしくは悪化が，本剤を含む抗TNF製剤でみられたとの報告がある．脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者には投与しないこととし，脱髄疾患を疑う患者や家族歴を有する患者に投与する場合には，適宜画像診断等の検査を実施するなど，十分な観察を行うこと．
4. 関節リウマチ患者では，本剤の治療を行う前に，少なくとも1剤の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること．また，本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用し，自己投与の場合もその管理指導のもとで使用すること．
5. 尋常性乾癬及び関節症性乾癬の患者では，本剤の治療を行う前に，既存の全身療法（紫外線療法を含む）の適用を十分に勘案すること．乾癬の治療経験を持つ医師と本剤の副作用への対応について十分な知識を有する医師との連携のもと使用すること．自己投与の場合もこれらの医師の管理指導のもとで使用すること．
6. 強直性脊椎炎では，本剤の治療を行う前に，既存治療薬（非ステロイド性抗炎症薬等）の使用を十分勘案すること．また，本剤についての十分な知識と強直性脊椎炎の診断及び治療の経験をもつ医師が使用し，自己投与の場合もその管理指導のもとで使用すること．
7. 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎の患者では，本剤の治療を行う前に，少なくとも1剤の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること．また，本剤についての十分な知識と若年性特発性関節炎治療の経験をもつ医師が使用し，自己投与の場合もその管理指導のもとで使用すること（「小児等への投与」の項参照）．
8. 腸管型ベーチェット病では，本剤の治療を行う前に，ステロイド又は免疫調節剤等の使用を十分勘案すること．また，本剤についての十分な知識と腸管型ベーチェット病治療の経験をもつ医師が使用し，自己投与の場合もその管理指導のもとで使用すること．
9. クローン病では，本剤の治療を行う前に，栄養療法，ステロイド，免疫調節剤等の使用を十分勘案すること．また，本剤についての十分な知識とクローン病治療の経験をもつ医師が使用し，自己投与の場合もその管理指導のもとで使用すること．
10. 潰瘍性大腸炎では，本剤の治療を行う前に，ステロイド又は免疫調節剤等の使用を十分勘案すること．また，本剤についての十分な知識と潰瘍性大腸炎治療の経験をもつ医師が使用し，自己投与の場合もその管理指導のもとで使用すること．
11. 非感染性ぶどう膜炎では，本剤の治療を行う前に，既存治療薬（ベーチェット病によるぶどう膜炎ではシクロスポリン等，その他の非感染性ぶどう膜炎では経口ステロイド剤等）の使用を十分勘案すること．また，本剤についての十分な知識と非感染性ぶどう膜炎治療の経験をもつ眼科医と本剤について十分な知識をもつ内科等の医師が診断と治療に対して十分な連携をとり使用し，自己投与の場合もその管理指導のもとで使用すること．

■禁忌（次の患者には投与しないこと）
1. 重篤な感染症（敗血症等）の患者［症状を悪化させるおそれがある.］
2. 活動性結核の患者［症状を悪化させるおそれがある.］
3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
4. 脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者［症状の再燃及び悪化のおそれがある.］
5. うっ血性心不全の患者［症状を悪化させるおそれがある.］

■組成・性状

販売名		ヒュミラ皮下注			
		20mgシリンジ0.4mL	40mgシリンジ0.8mL	40mgシリンジ0.4mL	80mgシリンジ0.8mL
有効成分・含量※		アダリムマブ（遺伝子組換え）			
		20mg	40mg	40mg	80mg
添加物※	D-マンニトール	4.8mg	9.6mg	16.8mg	33.6mg
	クエン酸水和物	0.522mg	1.044mg	−	−
	クエン酸ナトリウム水和物	0.122mg	0.244mg	−	−
	リン酸水素二ナトリウム二水和物	0.612mg	1.224mg	−	−
	リン酸二水素ナトリウム	0.344mg	0.688mg	−	−
	塩化ナトリウム	2.466mg	4.932mg	−	−
	ポリソルベート80	0.4mg	0.8mg	0.4mg	0.8mg
	水酸化ナトリウム	適量	適量	−	−
剤形		注射剤（プレフィルドシリンジ）			
性状		無色澄明又はわずかにたん白質特有の乳白光を呈する液			
pH		4.9〜5.5			
浸透圧比		約1（生理食塩液に対する比）			

※1シリンジ中

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される．マスター・セル・バンクの保存培養液中に，ウシの脾臓及び血液由来成分を使用している（「重要な基本的注意」の項参照）．

■効能・効果

ヒュミラ皮下注20mgシリンジ0.4mL
ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.8mL
ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.4mL
既存治療で効果不十分な下記疾患
多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎
ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.8mL
ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.4mL
ヒュミラ皮下注80mgシリンジ0.8mL
関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）
既存治療で効果不十分な下記疾患
尋常性乾癬，関節症性乾癬
強直性脊椎炎
腸管型ベーチェット病
非感染性の中間部，後部又は汎ぶどう膜炎
中等症又は重症の活動期にあるクローン病の寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）
中等症又は重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）

（参考）

	ヒュミラ皮下注			
	20mgシリンジ0.4mL	40mgシリンジ0.8mL	40mgシリンジ0.4mL	80mgシリンジ0.8mL
関節リウマチ	−	○	○	○
尋常性乾癬，関節症性乾癬	−	○	○	○
強直性脊椎炎	−	○	○	○
多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎	○	○	○	−
腸管型ベーチェット病	−	○	○	○
クローン病	−	○	○	○
潰瘍性大腸炎	−	○	○	○
非感染性の中間部，後部又は汎ぶどう膜炎	−	○	○	○

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

関節リウマチ

(1)本剤の適用は，原則として既存治療で効果不十分な関節リウマチ患者に限定すること．ただし，関節の構造的損傷の進展が早いと予想される患者に対しては，抗リウマチ薬による治療歴がない場合でも使用できるが，最新のガイドライン等を参照した上で，患者の状態を評価し，本剤の使用の必要性を慎重に判断すること．

(2)本剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用は行わないこと（「重要な基本的注意」の項参照）．

尋常性乾癬及び関節症性乾癬

(1)少なくとも1種類の既存の全身療法（紫外線療法を含む）で十分な効果が得られず，皮疹が体表面積（BSA）の10%以上に及ぶ場合に投与すること．

(2)難治性の皮疹又は関節症状を有する場合に投与すること．

強直性脊椎炎

過去の治療において，既存治療薬（非ステロイド性抗炎症薬等）による適切な治療を行っても，疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること．

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

過去の治療において，少なくとも1剤の抗リウマチ薬（生物製剤を除く）等による適切な治療を行っても，疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること．全身型若年性特発性関節炎については，全身症状に対する有効性及び安全性が確立していないため，全身症状が安定し，多関節炎が主症状の場合に投与すること．

腸管型ベーチェット病

過去の治療において，既存治療薬（ステロイド又は免疫調節剤等）による適切な治療を行っても，疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること．

クローン病

過去の治療において，栄養療法，他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤，ステロイド，アザチオプリン等）等による適切な治療を行っても，疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること．なお，寛解維持投与は漫然と行わず経過を観察しながら行うこと．

潰瘍性大腸炎

(1)過去の治療において，他の薬物療法（ステロイド，アザチオプリン等）等による適切な治療を行っても，疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること．ただし，本剤よりも先に他の抗TNF製剤による治療を考慮すること［国内臨床試験において主要評価項目の1つである投与8週時の寛解率ではプラセボ群との差は認められていない（「臨床成績」の項参照）］．

(2)寛解維持効果は確認されていないため，漫然と投与しないこと．

非感染性の中間部，後部又は汎ぶどう膜炎

過去の治療において，既存治療薬（ベーチェット病によるぶどう膜炎ではシクロスポリン等，その他の非感染性ぶどう膜炎では経口ステロイド剤等）による適切な治療を行っても，疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること．

■用法・用量

ヒュミラ皮下注20mgシリンジ0.4mL
ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.8mL
ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.4mL

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

通常，アダリムマブ（遺伝子組換え）として，体重15kg以上30kg未満の場合は20mgを，体重30kg以上の場合は40mgを2週に1回，皮下注射する．

ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.8mL
ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.4mL
ヒュミラ皮下注80mgシリンジ0.8mL

関節リウマチ

通常，成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として40mgを2週に1回，皮下注射する．なお，効果不十分な場合，1回80mgまで増量できる．

尋常性乾癬及び関節症性乾癬
通常，成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に80mgを皮下注射し，以後2週に1回，40mgを皮下注射する．なお，効果不十分な場合には1回80mgまで増量できる．
強直性脊椎炎
通常，成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として40mgを2週に1回，皮下注射する．なお，効果不十分な場合，1回80mgまで増量できる．
腸管型ベーチェット病
通常，成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に160mgを，初回投与2週間後に80mgを皮下注射する．初回投与4週間後以降は，40mgを2週に1回，皮下注射する．
クローン病
通常，成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に160mgを，初回投与2週間後に80mgを皮下注射する．初回投与4週間後以降は，40mgを2週に1回，皮下注射する．なお，効果が減弱した場合には1回80mgに増量できる．
潰瘍性大腸炎
通常，成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に160mgを，初回投与2週間後に80mgを皮下注射する．初回投与4週間後以降は，40mgを2週に1回，皮下注射する．
非感染性の中間部，後部又は汎ぶどう膜炎
通常，成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に80mgを，初回投与1週間後に40mgを皮下注射する．初回投与3週間後以降は，40mgを2週に1回，皮下注射する．

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞
(1)本剤の投与開始にあたっては，医療施設において，必ず医師によるか，医師の直接の監督のもとで投与を行うこと．本剤による治療開始後，医師により適用が妥当と判断された患者については，自己投与も可能である（「重要な基本的注意」の項参照）．
(2)投与毎に注射部位を変えること．また，皮膚が敏感な部位，皮膚に異常のある部位（傷，発疹，発赤，硬結等の部位），乾癬の部位には注射しないこと（「適用上の注意」の項参照）．
(3)関節リウマチ及び強直性脊椎炎において，本剤による治療反応は，通常投与開始から12週以内に得られる．12週以内に治療反応が得られない場合は，現在の治療計画の継続を慎重に再考すること．また，増量を行っても効果が得られない場合，現在の治療計画の継続を慎重に再考すること．
(4)尋常性乾癬及び関節症性乾癬において，本剤による治療反応は，通常投与開始から16週以内に得られる．16週以内に治療反応が得られない場合は，現在の治療計画の継続を慎重に再考すること．また，増量を行っても効果が得られない場合，現在の治療計画の継続を慎重に再考すること．
(5)多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎において，本剤による治療反応は，通常投与開始から12週以内に得られる．12週以内に治療反応が得られない場合は，現在の治療計画の継続を慎重に再考すること．
(6)腸管型ベーチェット病において，12週以内に臨床症状や内視鏡所見等による治療反応が得られない場合は，本剤の継続投与の必要性を慎重に再考すること．
(7)クローン病において，本剤による治療反応は，通常投与開始から4週以内に得られる．4週時点で臨床症状や内視鏡所見等による治療反応が得られない場合は，本剤の継続投与の必要性を検討し，他の治療法への切替えを考慮すること．また，80mgへの増量は，40mgによる治療で効果は認められたものの，維持療法中に効果が減弱した患者に対して行うこと．80mgに増量しても効果が得られない場合，本剤の継続投与の必要性を慎重に再考すること．
(8)潰瘍性大腸炎において，本剤による治療反応は，通常投与開始から8週以内に得られる．8週時点で臨床症状や内視鏡所見等による明らかな改善効果が得られない場合は，本剤の投与を中止すること．
(9)本剤は1回に全量を使用すること．

■使用上の注意
1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
(1)感染症の患者又は感染症が疑われる患者［本剤は免疫反応を減弱する作用を有し，正常な免疫応答に影響を与える可能性があるので，適切な処置と十分な観察が必要である（「重要な基本的注意」の項参照）．］
(2)結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部X線上結核治癒所見のある患者）［結核を活動化させるおそれがあるので，胸部X線検査等を定期的に行うなど，結核症状の発現に十分注意すること（「重要な基本的注意」の項参照）．］
(3)脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者及び家族歴のある患者［脱髄疾患発現のおそれがあるため，適宜画像診断等の検査を実施し，十分注意すること（「重要な基本的注意」の項参照）．］
(4)重篤な血液疾患（汎血球減少，再生不良性貧血等）の患者又はその既往歴のある患者［血液疾患が悪化するおそれがある（「副作用」の項参照）．］
(5)間質性肺炎の既往歴のある患者［間質性肺炎が増悪又は再発することがある（「副作用」の項参照）．］
(6)高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
(7)小児等（「小児等への投与」の項参照）
2. 重要な基本的注意
(1)本剤は，細胞性免疫反応を調節するTNFα（腫瘍壊死因子α）の生理活性を抑制するので，感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼす可能性がある．そのため本剤の投与に際しては，十分な観察を行い，感染症の発現や増悪に注意すること．また，投与中に重篤な感染症を発現した場合は，速やかに適切な処置を行い，感染症がコントロールできるようになるまでは投与を中止すること．他の生物製剤との切替えの際も注意すること．また，患者に対しても，発熱，倦怠感等があらわれた場合には，速やかに主治医に相談するよう指導すること．
(2)本剤を含む抗TNF製剤の臨床試験で，悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現頻度が対照群に比し，高かったとの報告がある．また，関節リウマチのような慢性炎症性疾患のある患者に免疫抑制剤を長期間投与した場合，感染症や悪性リンパ腫等のリスクが高まることが報告されている．また，抗TNF製剤を使用した小児や若年成人においても，悪性リンパ腫等の悪性腫瘍が報告されている．本剤との因果関係は明確ではないが，悪性腫瘍等の発現には注意すること（「臨床成績」の項参照）．本剤投与に先立って全ての患者（特に，免疫抑制剤の長期間投与経験がある患者又はPUVA療法を行った経験のある乾癬患者）において，非黒色腫皮膚癌の有無を検査し，投与中も監視を継続すること．
(3)結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため，本剤の投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え，インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い，適宜胸部CT検査等を行うことにより，結核感染の有無を確認すること．結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には，結核の診療経験がある医師に相談すること．以下のいずれかの患者には，原則として本剤の開始前に適切な抗結核薬を投与すること．
1)胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
2)結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
3)インターフェロン-γ遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により，既感染が強く疑われる患者
4)結核患者との濃厚接触歴を有する患者
特に，重篤な疾患もしくは易感染状態の患者においては，ツベルクリン反応で偽陰性となる可能性があるので注意すること．また，本剤の適用にあたっては本剤投与のリスクベネフィットを慎重に検討すること．本剤投与前にツベルクリン反応等の検査が陰性の患者においても，投与後活動性結核があらわれることがあるため，本剤投与中は胸部X

線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現に十分注意すること．患者に対し，結核の症状が疑われる場合（持続する咳，体重減少，発熱等）は速やかに主治医に連絡するよう説明すること．なお，活動性結核と診断された場合は本剤を投与しないこと．

⑷本剤を含む抗TNF製剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性，かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）において，B型肝炎ウイルスの再活性化が認められ，致命的な例も報告されている．本剤投与に先立って，B型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること．B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者に本剤を投与する場合は，肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど，B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること．なお，これらの報告の多くは，他の免疫抑制作用をもつ薬剤を併用投与した患者に起きている（「副作用」の項参照）．

⑸本剤投与において，生ワクチンの接種に起因する感染症を発現したとの報告はないが，感染症発現のリスクを否定できないので，生ワクチン接種は行わないこと．小児患者には本剤投与前に必要なワクチンを接種しておくことが望ましい．

⑹本剤を含む抗TNF療法において，中枢神経系（多発性硬化症，視神経炎，横断性脊髄炎等）及び末梢神経系（ギラン・バレー症候群等）の脱髄疾患の発現や悪化が報告されている．そのため脱髄疾患及びその既往歴のある患者へは本剤を投与しないこと．脱髄疾患が疑われる患者については，神経学的評価や画像診断等の検査を行い，慎重に危険性と有益性を評価した上で本剤適用の妥当性を検討し，投与後は十分に観察を行うこと．

⑺本剤に関連したアナフィラキシーを含む重篤なアレルギー反応が報告されている．アレルギー反応が発現した場合は，速やかに投与を中止し適切な処置を行うこと．また，注射部位において紅斑，発赤，疼痛，腫脹，そう痒，出血等が多数認められているので，本剤を慎重に投与するとともに，発現に注意し，必要に応じて適切な処置を行うこと（「副作用」の項参照）．

⑻本剤を含む抗TNF療法において，新たな自己抗体（抗核抗体）の発現が報告されている．本剤投与後に抗核抗体陽性のループス様症候群を発現した場合は，投与を中止すること（本剤投与により，まれにループス様症候群を疑わせる症状が発現したとの報告がある．）（「その他の注意」の項参照）．

⑼本剤を含む抗TNF療法において，既存の乾癬の悪化もしくは新規発現（膿疱性乾癬を含む）が報告されている．これらの多くは，他の免疫抑制作用を有する薬剤を併用した患者において報告されている．多くの症例は抗TNF製剤の投与中止によって回復したが，他の抗TNF製剤の再投与によって再度発現した例もある．症状が重度の場合及び局所療法により改善しない場合は本剤の中止を考慮すること．

⑽本剤において，サルコイドーシスの悪化（皮膚，肺又は眼症状）が報告されている．サルコイドーシス患者に本剤を投与する場合には，十分な観察を行い，サルコイドーシスの悪化に注意すること．サルコイドーシス症状が悪化した場合には，適切な処置を行うこと．

⑾メトトレキサート等の抗リウマチ薬を併用する場合は，80mg隔週投与への増量は行わないこと．

⑿本剤の投与により，本剤に対する抗体が産生されることがある．臨床試験における日本人での産生率は，関節リウマチ44.0%（メトトレキサート併用下では19.3%），尋常性乾癬11.6%，強直性脊椎炎16.0%，若年性特発性関節炎20.0%（メトトレキサート併用下では15.0%），腸管型ベーチェット病5.0%，クローン病6.1%，潰瘍性大腸炎7.8%及び非感染性ぶどう膜炎12.5%であった．臨床試験において本剤に対する抗体の産生が確認された患者においては，本剤の血中濃度が低下する傾向がみられた．血中濃度が低下した患者では効果減弱のおそれがある．

⒀1）自己投与の適用については，医師がその妥当性を慎重に検討し，十分な教育訓練を実施したのち，本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し，患者自ら確実に投与できることを確認した上で，医師の管理指導のもとで実施すること．また，適用後，感染症等本剤による副作用が疑われる場合や，自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には，直ちに自己投与を中止させ，医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと．

2）シリンジの安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に，使用済みのシリンジを廃棄する容器を提供すること．

⒁本剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用は行わないこと．海外で実施したプラセボを対照とした臨床試験において，本剤を含む抗TNF製剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用療法を受けた患者では併用による効果の増強は示されておらず，感染症及び重篤な感染症の発現率が本剤を含む抗TNF製剤のみによる治療を受けた患者での発現率と比べて高かった．また，本剤と他の生物製剤の併用について，有効性及び安全性が確立していないので併用を避けること．

⒂本剤の生産培養工程には，ウシ由来成分を含まない培養液を使用しているが，本剤のマスター・セル・バンクの保存培養液中に，ウシの脾臓及び血液由来成分が用いられている．この成分は，米国農務省により食用可能とされた米国産ウシからの由来成分であり，伝達性海綿状脳症（TSE）回避のための欧州連合（EU）基準に適合している．なお，本剤はマスター・セル・バンクの作製時に使用した培養液成分の一部として組換えヒトインスリンを使用している．この組換えヒトインスリンは製造工程の極めて初期の段階で，培地成分の一部としてカナダ産及び米国産のウシ由来成分を使用しているが，これらウシ由来成分は使用した組換えヒトインスリンの成分としては含まれていない．本剤の製造工程には，これら成分を洗い流す工程を含んでおり，TSE伝播の原因であるプリオンたん白を除去できることをウエスタンブロット法で確認している．従って，本剤の投与によりTSE伝播のリスクは極めて低いものと考えられるが，理論的にリスクは完全には否定し得ないため，その旨を患者へ説明することを考慮すること．なお，本剤の投与によりTSEをヒトに伝播したとの報告はない．

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
メトトレキサート	本剤のクリアランスが低下するおそれがある．	機序不明

4. 副作用

本剤の臨床試験における副作用の発現状況は，以下のとおりである．

＜国内臨床試験＞

関節リウマチ，尋常性乾癬，関節症性乾癬，強直性脊椎炎，若年性特発性関節炎，腸管型ベーチェット病，クローン病，潰瘍性大腸炎及び非感染性ぶどう膜炎の臨床試験において，日本人安全性評価対象1,298例中1,076例（82.9%）に副作用が認められ，その主なものは，鼻咽頭炎389例（30.0%），注射部位紅斑126例（9.7%），注射部位反応111例（8.6%），発疹98例（7.6%），上気道感染83例（6.4%）等であった．

＜海外臨床試験＞

海外における関節リウマチ（本剤単独投与），尋常性乾癬，関節症性乾癬，強直性脊椎炎，若年性特発性関節炎，クローン病，潰瘍性大腸炎及び非感染性ぶどう膜炎の臨床試験において，本剤総症例数6,594例中3,403例（51.6%）に認められた主な副作用は，鼻咽頭炎361例（5.5%），頭痛347例（5.3%），注射部位反応316例（4.8%），注射部位疼痛247例（3.7%），上気道感染231例（3.5%）等であった．

⑴重大な副作用

1）**敗血症（0.3%），肺炎（2.8%）等の重篤な感染症**：敗血症，肺炎等の重篤な感染症（細菌，真菌（ニューモシスティス等），ウイルス等の日和見感染によるもの）があらわれることがあるので，治療中は十分に観察を行い，異常が認められた場合には投与を中止する等の適切な処置を行うこと．なお，感染症により死亡に至った症例が報告されている．

2）**結核**（0.3%）：結核（肺外結核（胸膜，リンパ節等），播

種性結核を含む）があらわれることがある．ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において，投与後活動性結核があらわれることもある．結核の既感染者では，症状が顕在化するおそれがあるため，投与開始前に，結核菌感染の診断を行い，抗結核薬を投与すること．結核の既感染者には，問診及び胸部X線検査等を定期的に行うことにより，結核症状の発現に十分に注意すること．また，肺外結核（胸膜，リンパ節等）もあらわれることがあることから，その可能性も十分考慮した観察を行うこと．異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと．

3）**ループス様症候群**（0.1%）：ループス様症候群があらわれることがある．このような場合には，投与を中止すること．

4）**脱髄疾患**（頻度不明[注]）：脱髄疾患（多発性硬化症，視神経炎，横断性脊髄炎，ギラン・バレー症候群等）の新たな発生もしくは悪化があらわれることがある．異常が認められた場合には，投与を中止する等の適切な処置を行うこと．

5）**重篤なアレルギー反応**（頻度不明[注]）：アナフィラキシー等の重篤なアレルギー反応があらわれることがある．十分に観察を行い，このような反応が認められた場合には速やかに投与を中止し，適切な処置を行うこと．

6）**重篤な血液障害（汎血球減少症，血小板減少症，白血球減少症，顆粒球減少症）**（頻度不明[注]）：再生不良性貧血を含む汎血球減少症，血球減少症（血小板減少症，白血球減少症，顆粒球減少症等）があらわれることがある．異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと．

7）**間質性肺炎**（0.7%）：肺線維症を含む間質性肺炎があらわれることがあるので，発熱，咳嗽，呼吸困難等の呼吸器症状に十分注意し，異常が認められた場合には，速やかに胸部X線検査，胸部CT検査及び血液ガス検査等を実施し，本剤投与を中止するとともにニューモシスティス肺炎と鑑別診断（β-D-グルカンの測定等）を考慮に入れ適切な処置を行うこと．なお，間質性肺炎の既往歴のある患者には，定期的に問診を行うなど，注意すること．

8）**劇症肝炎，肝機能障害，黄疸，肝不全**（頻度不明[注]）：劇症肝炎，著しいAST（GOT），ALT（GPT）等の上昇を伴う肝機能障害，黄疸，肝不全があらわれることがあるので，十分に観察を行い，異常が認められた場合には投与を中止する等の適切な処置を行うこと．なお，これらの中にはB型肝炎ウイルスの再活性化によるものが含まれていた．

[注] 海外又は自発報告で認められた副作用のため，頻度は不明．

⑵その他の副作用

次のような症状があらわれた場合には，症状に応じて適切な処置を行うこと．

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明[注1)]
精神神経系	頭痛	不眠症，回転性めまい，浮動性めまい，感覚減退	脳出血，脳梗塞，味覚異常，ラクナ梗塞，神経痛，健忘，筋萎縮性側索硬化症，脳虚血，頚髄症，頭蓋内動脈瘤，頭蓋内圧上昇，片頭痛，腓骨神経麻痺，神経根障害，傾眠，くも膜下出血，振戦，三叉神経痛，迷走神経障害，不安障害，譫妄，摂食障害，神経症，良性神経鞘腫，意識消失，脳炎，錯覚，末梢性ニューロパチー，気分変化，体位性めまい，うつ病，感情障害，構音障害	気分障害，神経過敏，激越，落ち着きのなさ，神経感覚障害（錯感覚を含む），睡眠障害

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明[注1)]
血液・リンパ	自己抗体陽性（抗DNA抗体陽性，抗核抗体陽性）（16.5%）	貧血，リンパ球数減少，好酸球数増加，白血球百分率数異常（白血球数増加を含む）	リンパ球形態異常，血小板数増加，リンパ節症，リンパ節炎，脾臓出血，脾臓梗塞，リンパ管炎，リウマトイド因子（RF）増加，血中β-D-グルカン増加，リンパ球百分率異常（百分率増加を含む），単球数異常（百分率増加及び減少を含む），大小不同赤血球陽性，赤血球連銭形成，赤血球数増加，好中球数増加，血中免疫グロブリンE増加，リンパ球数増加，トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加，血中アミラーゼ増加，血中トリプシン増加	特発性血小板減少性紫斑病（ITP），APTT延長
代謝・栄養		血中トリグリセリド上昇，血中尿酸増加，血中コレステロール上昇，乳酸脱水素酵素（LDH）上昇，体重増加，高血糖，CK（CPK）上昇，CRP上昇，体重減少，高脂血症，糖尿病	血中リン減少，食欲不振，血中アルブミン減少，総蛋白増加，血中カリウム減少，血中カルシウム減少，血中カルシウム増加，血中クロール減少，血中コレステロール減少，血中ナトリウム減少，血中トリグリセリド減少，CK（CPK）減少，総蛋白減少，脱水，高カリウム血症，痛風，食欲亢進，肥満，低血糖，血中マグネシウム増加，血中リン増加，グリコヘモグロビン増加	
感覚器		結膜炎，眼の異常感，麦粒腫	難聴，中耳炎，耳鳴，眼瞼浮腫，外耳炎，白内障，耳不快感，耳出血，結膜出血，眼脂，乾性角結膜炎，乱視，眼瞼炎，霰粒腫，複視，角膜炎，角膜症，高眼圧症，光視症，網膜変性，網膜静脈閉塞，高血圧性網膜症，強膜出血，強膜炎，真珠腫，緑内障，耳痛，角膜損傷，耳垢栓塞，角膜びらん，眼出血，硝子体浮遊物，耳感染，聴覚刺激検査異常，流涙増加，霧視，一過性視力低下，網膜出血，眼圧上昇	眼の刺激又は炎症，視覚障害，眼球感覚障害，全眼球炎，虹彩炎，耳介腫脹，耳そう痒症

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明[注1)]
循環器		高血圧	動悸，期外収縮，低血圧，心房細動，狭心症，心弁膜疾患，不整脈，心房頻脈，心不全，心タンポナーデ，心血管障害，冠動脈疾患，心室拡張，左房拡張，フィブリンDダイマー増加，頻脈，血栓性静脈炎，動脈硬化症，出血，ほてり，不安定血圧，末梢動脈瘤，静脈炎，壊死性血管炎，血管拡張，急性心筋梗塞，心電図異常，レイノー現象	心停止，冠動脈不全，心嚢液貯留，血腫，血管閉塞，大動脈狭窄，大動脈瘤
呼吸器	上気道感染(鼻咽頭炎等)(55.5%)，咳嗽	インフルエンザ，鼻炎，鼻漏，鼻閉	慢性気管支炎，喘息，気管支肺炎，喉頭気管気管支炎，インフルエンザ性肺炎，鼻出血，特発性器質化肺炎，発声障害，呼吸困難，中葉症候群，咽頭紅斑，くしゃみ，気管支狭窄，過換気，胸水，胸膜線維症，胸膜炎，気胸，喘鳴，声帯ポリープ，百日咳，喀血，下気道の炎症，肺塞栓症，扁桃肥大	肺水腫，咽頭浮腫

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明[注1)]
消化器	下痢	腹痛，歯周病，便秘，悪心，口内炎，腸炎，齲歯，嘔吐，胃炎，口唇炎，腹部膨満，口腔ヘルペス，イレウス	胃不快感，ウイルス性胃腸炎，痔核，食道炎，歯痛（歯知覚過敏を含む），胃潰瘍，口腔カンジダ症，口内乾燥，消化不良，歯肉腫脹，腹部不快感，腹部腫瘤，痔瘻，結腸ポリープ，腸憩室，十二指腸潰瘍，十二指腸炎，心窩部不快感，胃ポリープ，消化管アミロイドーシス，胃腸出血，歯肉形成不全，歯肉痛，舌痛，口の感覚鈍麻，過敏性腸症候群，食道潰瘍，腹膜炎，肛門周囲痛，顎下腺腫大，舌苔，歯の脱落，食道静脈瘤，腹部膿瘍，胃腸感染，ヘリコバクター感染，耳下腺炎，歯膿瘍，歯感染，血便，便通不規則，歯不快感，口唇乾燥，耳下腺腫大，舌腫脹，歯の障害，カンピロバクター腸感染，肛門周囲膿瘍，歯髄炎，膵臓の良性新生物，腸管穿孔，肛門性器疣贅，肛門狭窄，横隔膜下膿瘍，瘢痕ヘルニア，臍径ヘルニア，胃酸過多，膵腫大，急性膵炎，直腸腺腫，胃腸異形成，口唇痛，唾液腺炎	憩室炎，口腔内潰瘍形成，直腸出血，大腸炎，小腸炎
肝臓	肝酵素上昇	脂肪肝，血中ビリルビン増加	胆石症，アルコール性肝疾患，原発性胆汁性肝硬変，胆嚢ポリープ，肝臓うっ血，肝機能検査値異常，ALP減少，胆嚢炎，胆管炎	肝壊死，肝炎，B型肝炎の再燃

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明[注1)]
皮膚	発疹，そう痒症，湿疹，白癬感染	紅斑，蕁麻疹，毛包炎，皮膚炎（接触性皮膚炎，アレルギー性皮膚炎を含む），皮膚真菌感染，皮膚乳頭腫，帯状疱疹，ざ瘡	皮下出血，脱毛症，爪囲炎，皮膚潰瘍，皮膚乾燥，過角化，皮下組織膿瘍，紫斑，感染性表皮嚢胞，伝染性軟属腫，皮膚細菌感染，手足口病，膿痂疹，膿皮症，挫傷，結核菌皮膚テスト陽性，メラノサイト性母斑，脂漏性角化症，脂肪腫，黄色腫，紅色汗疹，ヘノッホ・シェンライン紫斑病，膿疱性乾癬，多汗症，嵌入爪，乾癬，水疱，褥瘡性潰瘍，皮膚嚢腫，発汗障害，皮膚疼痛，光線過敏性反応，脂漏，皮膚びらん，皮膚剥脱，皮膚硬結，顔面腫脹，乾皮症，黄色爪症候群，せつ，冷汗，面皰，皮膚エリテマトーデス，痂皮，皮膚小結節，肉芽腫，肥厚性瘢痕，多形紅斑，爪の障害，口唇色素沈着，禿瘡	血管浮腫，斑状出血，脂肪織炎，血管神経性浮腫，皮膚血管炎
筋骨格系		背部痛，関節痛	骨折，四肢痛，筋痛，骨粗鬆症，滑液嚢腫，腱断裂，骨密度減少，筋骨格硬直，変形性脊椎炎，関節破壊，筋骨格系胸痛，筋骨格痛，環軸椎不安定，単径部腫瘤，椎間板突出，関節腫脹，四肢不快感，腰部脊椎管狭窄，筋痙縮，筋力低下，頚部痛，骨関節炎，肩回旋筋腱板症候群，筋肉減少症，関節炎，関節障害，四肢の結節，脊椎すべり症，臀部痛，椎間板変性症，関節周囲炎，肩痛，椎間板炎，関節捻挫，頚部腫瘤，筋炎，手根管症候群，滑液包炎，ミオパチー，骨壊死	横紋筋融解症
内分泌系			甲状腺腫，甲状腺機能亢進症，血中ヒト絨毛性ゴナドトロピン増加，甲状腺機能低下症，副腎腺腫，クッシング様症状	甲状腺障害

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明[注1)]
泌尿器・生殖器		血尿，膀胱炎，女性生殖器系感染，蛋白尿，尿沈渣陽性	血中尿素増加，尿中白血球エステラーゼ陽性，尿中ブドウ糖陽性，尿中ケトン体陽性，尿中細菌検出，夜間頻尿，不正子宮出血，腎・尿路結石，腎膿瘍，血中クレアチニン増加，子宮平滑筋腫，腎機能障害，頻尿，慢性腎不全，水腎症，腎梗塞，腺筋症，性器出血，月経過多，前立腺炎，陰部そう痒症，膣分泌物，尿pH上昇，陰嚢水瘤，尖圭コンジローマ，淋疾，尿道炎，尿中結晶陽性，排尿困難，尿意切迫，腎血管障害，良性前立腺肥大症，精巣上体炎，膣腫脹，前立腺特異性抗原増加，緊張性膀胱，無月経，不規則月経，閉経期症状	膀胱及び尿道症状，腎臓痛，月経周期障害
全身症状	発熱	倦怠感，浮腫，胸痛，季節性アレルギー，単純ヘルペス感染	異常感，胸部不快感，ウイルス感染，悪寒，冷感，化膿，口渇，疲労，腫瘤，顔面浮腫，熱感，低体温，治癒不良，異物感，潰瘍，食物アレルギー，抗酸性桿菌感染，クリプトコッカス症，感染，転倒，背部損傷，創腐敗，CT異常，胸部X線異常，免疫学的検査異常，全身性エリテマトーデス，線維腺腫，乳房の良性新生物，乳房痛，乳頭痛，側腹部痛，真菌感染，腋窩痛，細菌感染，疼痛，圧迫感，腫脹，金属アレルギー，大腸菌感染，無力症，成長遅延	インフルエンザ様疾患，サルコイドーシス
投与部位	注射部位反応[注2)]（紅斑，そう痒感，発疹，出血，腫脹，硬結等）（25.6%）			

（頻度は国内の臨床試験の集計結果による）

注1）海外臨床試験もしくは自発報告で認められている．

注2）注射部位反応は投与開始から１ヵ月の間に高頻度で発現し，その後減少している．

5. 高齢者への投与

高齢者において重篤な有害事象の発現率の上昇が認められている．また，一般に高齢者では生理機能（免疫機能等）が低下しているので，十分な観察を行い，感染症等の副作用の発現に留意すること．

6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，使用上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない］．

(2)本剤は胎盤通過性があるとの報告がある．従って，本剤の投与を受けた患者からの出生児においては，感染のリスクが高まる可能性があるため，生ワクチンを投与する際には注意が必要である．

(3)授乳中の投与に関する安全性は確立していない．授乳中の婦人には授乳を中止させること［本剤のヒト乳汁への移行は不明である．他の抗TNF製剤では動物実験で乳汁への移行が報告されている］．

7. 小児等への投与

(1)若年性特発性関節炎

4歳未満の幼児等に対する安全性は確立していない．（使用経験がない．）

(2)若年性特発性関節炎以外

小児等に対する安全性は確立していない．（使用経験がない．）

8. 過量投与

ヒトにおける本剤の最大耐量は確立されていない．臨床試験において，関節リウマチ患者に本剤を最大10mg/kgまで反復投与した検討では，用量制限毒性は認められていない．過量投与の場合は，有害事象の徴候や症状を注意深く観察し，速やかに適切な対症療法を行うこと．

9. 適用上の注意

(1)投与経路：皮下にのみ投与すること．

(2)投与時：

1) 注射部位は大腿部，腹部又は上腕部を選び，順番に場所を変更し，短期間に同一部位へ繰り返し注射は行わないこと．新たな注射部位は，前回の注射部位から少なくとも3cm離すこと．

2) 乾癬の部位又は皮膚が敏感な部位，皮膚に異常のある部位（傷，発疹，発赤，硬結等の部位）には注射しないこと．

3) 他の薬剤と混合しないこと．

4) 本剤は1回使用の製剤であり，再使用しないこと．

10. その他の注意

(1)本剤の臨床試験は，国内で299週間まで，海外では13年間までの期間で実施されており，これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立されていない．

(2)尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者において，本剤と紫外線療法又は既存の全身療法との併用について，有効性及び安全性は確立されていない．

(3)海外の臨床試験において，抗核抗体（ANA）陽性化が認められた本剤投与患者の割合は，プラセボ群と比較して増加した．これらの患者においてまれに，新たにループス様症候群を示唆する徴候が認められたが，投与中止後に改善した．

(4)本剤は，マウス及びラット等げっ歯類に投与すると，中和抗体陽性化と薬理学的活性の消失が認められ，十分な曝露量が得られない．このため，がん原性試験は実施されていない．

(5)本剤はうっ血性心不全患者を対象とした臨床試験を実施していないが，本剤投与下でうっ血性心不全の悪化が報告されている．また，他の抗TNF製剤におけるうっ血性心不全を対象とした臨床試験では，心不全症状の悪化，死亡率の上昇が報告されている．

■薬物動態

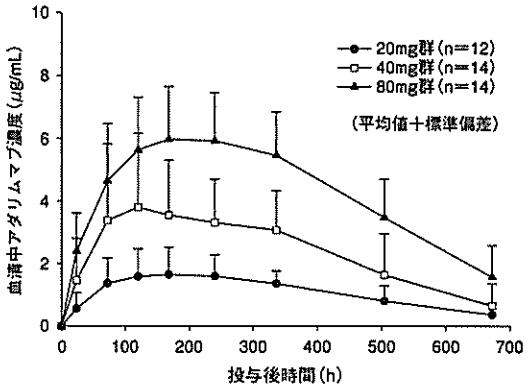
1. 血中濃度

(1)関節リウマチ

1)単回投与

（日本人における成績）

日本人関節リウマチ患者にアダリムマブ20mg，40mg及び80mgを単回皮下投与したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す．血清中濃度は用量に比例して増加し，アダリムマブの薬物動態は20mg～80mgの用量範囲で線形性を示した．また，日本人関節リウマチ患者における血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは欧米人関節リウマチ患者と類似していた．



	20mg群	40mg群	80mg群
Cmax (μg/mL)	1.805±0.833 (n=12)	4.265±2.411 (n=14)	6.390±1.504 (n=14)
Tmax (h)	206±92 (n=12)	204±82 (n=14)	210±85 (n=14)
AUC_{0-336h} (μg・h/mL)	465.8±217.8 (n=12)	1039.1±530.7 (n=14)	1697.2±455.8 (n=14)
AUC_{0-672h} (μg・h/mL)	740.0±324.7 (n=12)	1620.8±814.9 (n=14)	2864.1±735.4 (n=14)
$t_{1/2}$ (h)	339.3±186.6 (n=7)	298.0±88.9 (n=9)	265.6±64.0 (n=9)
CL/F (mL/h)	18.0±6.2 (n=7)	22.1±13.9 (n=9)	24.1±8.7 (n=9)

（平均値±標準偏差）

（外国人における成績）

欧米人の健康成人被験者にアダリムマブ40mgを単回皮下投与したときのCmax及びTmaxは，それぞれ4.7±1.6μg/mL及び131±56時間であった．アダリムマブ40mgを単回皮下投与した3試験から得られたアダリムマブの生物学的利用率（平均値）は64%であった．

2) 反復投与（日本人における成績）

日本人関節リウマチ患者にアダリムマブ40mgを隔週皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約3μg/mLであった（メトトレキサート非併用時）．20mg，40mg及び80mgの用量で隔週皮下投与したときの定常状態における血清中トラフ濃度は用量にほぼ比例して増加した．

(2)尋常性乾癬及び関節症性乾癬

反復投与（日本人における成績）

日本人乾癬患者にアダリムマブ80mgを初回投与し，2週目以降に40mgを隔週皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約4μg/mLであった．

(3)強直性脊椎炎

反復投与（日本人における成績）

日本人強直性脊椎炎患者にアダリムマブ40mgを隔週皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は，メトトレキサート併用時で約12μg/mL，メトトレキサート非併用時で約8μg/mLであった．

(4)若年性特発性関節炎

反復投与（日本人における成績）

日本人若年性関節リウマチ患者にメトトレキサート併用でアダリムマブ20mg及び40mgを隔週皮下投与したときのトラフ濃度は投与16週時で約7～10μg/mLであった.

(5)腸管型ベーチェット病

反復投与（日本人における成績）

日本人腸管型ベーチェット病患者にアダリムマブ160mgを初回投与し，2週目に80mg，4週目以降に40mgを隔週皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約9μg/mLであった.

(6)クローン病

反復投与（日本人における成績）

日本人クローン病患者にアダリムマブ160mgを初回投与し，2週目に80mgを皮下投与したときのトラフ濃度は，4週目において約12μg/mL，4週目以降に40mgを隔週皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約5～7μg/mLであった. 維持療法中に効果が減弱した日本人クローン病患者（ベースライントラフ濃度：約3μg/mL）にアダリムマブ80mgを隔週皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約7～9μg/mLであった.

(7)潰瘍性大腸炎

反復投与（日本人における成績）

日本人潰瘍性大腸炎患者にアダリムマブ160mgを初回投与し，2週目に80mg，4週目以降に40mgを隔週皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約6～9μg/mLであった.

(8)非感染性の中間部，後部又は汎ぶどう膜炎

反復投与（日本人における成績）

日本人非感染性ぶどう膜炎患者にアダリムマブ80mgを初回投与し，1週目以降に40mgを隔週皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約8μg/mLであった.

2. 分布（外国人における成績）

欧米人関節リウマチ患者にアダリムマブを隔週静脈内投与したとき，滑液中アダリムマブ濃度は血清中濃度の31～96%の範囲であった.

3. 代謝・排泄（参考：サル）

アダリムマブは，ヒトIgG$_1$骨格を持つ抗体であることから，他の免疫グロブリンと同様に異化されると推察される. サルにアダリムマブ214.8mg/kgを反復静脈内投与したとき，尿中にアダリムマブ又はアダリムマブ由来断片は検出されなかった.

■臨床成績

1. 関節リウマチ

(1)国内臨床試験[1)]

1剤以上のDMARDに効果不十分な関節リウマチ患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における24週後の「ACR改善基準における有効率」を下表に示す. 24週後のACR20は，本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた（p<0.05）.

	プラセボ	40mg隔週	80mg隔週
ACR20	14%（12/87例）	44%§（40/91例）	51%§（44/87例）

§p<0.05　対プラセボ群

(2)国内臨床試験

関節破壊の進展防止

過去にメトトレキサート又はレフルノミドの使用経験がなく，罹病期間が2年以内の関節リウマチ患者を対象とし，基礎治療薬としてメトトレキサートを用いたプラセボ対照二重盲検比較試験における26週後のX線スコア（mTSS（modified Total Sharp Score））で評価した結果，ベースラインからの変化量は本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に少なく（p<0.001），関節破壊の進展防止効果が確認された.

	メトトレキサート併用	
	プラセボ	40mg隔週
ベースライン（平均値）	13.76	14.22
26週時での変化量（平均値）	2.38±3.195	1.48±6.065§

§p<0.001　対プラセボ群

また，26週後の「ACR改善基準における有効率」を下表に示す. ACR20は，本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた（p<0.001）.

	メトトレキサート併用	
	プラセボ	40mg隔週
ACR20	56.4%（92/163例）	75.4%§（129/171例）

§p<0.001　対プラセボ群

(3)海外臨床試験

第Ⅲ相試験二重盲検比較試験[2)]

1剤以上のDMARDに効果不十分な関節リウマチ患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における26週後の「ACR改善基準における有効率」を下表に示す. 26週後のACR20は，本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた（p<0.05）.

	プラセボ	40mg隔週	40mg毎週
ACR20	19%（21/110例）	46%§（52/113例）	53%§（55/103例）

§p<0.05　対プラセボ群

(4)海外臨床試験

関節破壊の進展防止[3), 4)]

過去にメトトレキサートの使用経験がなく，罹病期間が3年未満の関節リウマチ患者を対象とした，二重盲検比較試験における52週後のX線スコア（mTSS（modified Total Sharp Score））で評価した結果を下表に示す（試験Ⅰ）. また，メトトレキサート効果不十分の関節リウマチ患者を対象とした，メトトレキサート併用下のプラセボ対照二重盲検試験における52週後のX線スコア（mTSS）で評価した結果を下表に示す（試験Ⅱ）. いずれの試験においても，ベースラインからの変化量はメトトレキサートと本剤の併用群が，メトトレキサート単独投与群に比べて有意に少なく（p<0.001），関節破壊の進展防止効果が確認された.

試験Ⅰ：メトトレキサートの使用経験のない患者

	メトトレキサート併用		メトトレキサート非併用
	プラセボ	40mg隔週	40mg隔週
ベースライン（平均値）	21.8	18.1	18.8
52週時での変化量（平均値）	5.7±12.7	1.3±6.5§	3.0±11.2

§p<0.001　対メトトレキサート併用　プラセボ群

試験Ⅱ：メトトレキサートで効果不十分な患者

	メトトレキサート併用	
	プラセボ	40mg隔週
ベースライン（平均値）	66.4	72.1
52週時での変化量（平均値）	2.7±6.8	0.1±4.8§

§p<0.001　対プラセボ群

2. 尋常性乾癬及び関節症性乾癬

(1)国内臨床試験[5)]

中等症又は重症の尋常性乾癬患者（慢性局面型皮疹が体表面積（BSA）の10%以上，かつPASI（Psoriasis Area and Severity Index）スコアが12以上）を対象とした24週間投与二重盲検試験におけるPASI反応率（16週）結果を下表に示す. 本剤投与群のPASI75反応率はプラセボ群に比べて有意に優れていた（p<0.001）.

	プラセボ	40mg	40mg+L[a]	80mg
PASI75	4.3%（2/46例）	57.9%§（22/38例）	62.8%§（27/43例）	81.0%§（34/42例）

§p<0.001　対プラセボ群

a：80mg初回負荷投与あり

(2)海外臨床試験（参考）

中等症又は重症の活動性関節症性乾癬患者（腫脹関節数が3関節以上，疼痛関節数が3関節以上かつ非ステロイド系炎症薬療法で効果が不十分な場合）を対象とした24週間投与二重盲検試験における「ACR改善基準における有効率」（12週）を下表に示す.（患者の約50%はメトトレキサートを併用.）

本剤投与群のACR20はプラセボ群に比べて有意に優れていた（p<0.001）.

	プラセボ	40mg隔週
ACR20	14% (23/162例)	58%§ (87/151例)

§p<0.001　対プラセボ群

また，24週の関節破壊進展を手及び足のX線スコア（Modified Sharp Score）で評価した結果，本剤投与群のベースラインからの変化量はプラセボ群に比べて有意に少なかった（p<0.001）.

	プラセボ	40mg隔週
ベースライン（平均値）	19.0	22.6
24週時での変化量（平均値）	1.6±7.50	1.0±8.62§

§p<0.001　対プラセボ群

3. 強直性脊椎炎

(1)国内臨床試験

1剤以上のNSAIDsで効果不十分又は忍容性のない活動性強直性脊椎炎患者を対象とした非盲検試験における投与12週後の改善率（ASAS（Assessment of Spondylo Arthritis international Society）20）は，40mg隔週投与で73.2%（30/41例）を示した.

(2)海外臨床試験[6)]

活動性強直性脊椎炎患者（NSAIDsで効果不十分な患者）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における12週後の改善率（ASAS 20）を下表に示す．本剤投与群はプラセボ投与群に比べてASAS 20に達した割合が有意に優れていた.

	プラセボ	40mg隔週
ASAS 20	21%（22/107例）	58%§（121/208例）

§p<0.001　対プラセボ群

4. 若年性特発性関節炎

(1)国内臨床試験

既存治療で疾患活動性のコントロールが困難な多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者を対象とした非盲検試験における投与16週後改善率（ACR Pedi 30反応率）はメトトレキサート併用例90.0%（18/20例），非併用例100%（5/5例），全体では92.0%（23/25例）を示した.

(2)海外臨床試験[7)]

既存治療で疾患活動性のコントロールが困難な多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者を対象とした非盲検導入期における投与16週後改善率（ACR Pedi 30反応率）はメトトレキサート併用例94.1%(80/85例)，非併用例74.4%(64/86例)，全体では84.2%（144/171例）を示した.

また，非盲検導入期（16週）でACR Pedi 30反応に達した患者を対象とした二重盲検期において，投与48週時までの疾患再燃率を下表に示す.

本剤投与群はプラセボ投与群に比べて疾患再燃率は有意に低かった.

	メトトレキサート非併用		メトトレキサート併用	
	プラセボ	本剤	プラセボ	本剤
疾患再燃率	71.4% (20/28例)	43.3%§ (13/30例)	64.9% (24/37例)	36.8%§ (14/38例)

§p<0.05　対プラセボ群

5. 腸管型ベーチェット病

国内臨床試験[注)]

既存治療（ステロイド又は免疫調節剤）で効果不十分な腸管型ベーチェット病患者を対象とした非盲検非対照試験における24週後の著明改善率（消化器症状の総合評価及び内視鏡所見改善度がいずれも1以下（著明改善，完全寛解）となった被験者の割合）は，45.0%（9/20例）を示した.

注) 厚生労働省ベーチェット病に関する調査研究班の診断基準による完全型，不全型又は疑いと診断され，回盲部に直径1cm以上の典型的潰瘍が認められた患者が対象とされた.

6. クローン病

(1)国内臨床試験[8)]

1)導入療法

他の治療法（ステロイド，アザチオプリン，経腸栄養療法等）で効果不十分な中等症又は重症の活動期にあるクローン病患者（CDAI値：220～450）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における4週後の寛解率（CDAI値が150未満）を下表に示す．4週後の寛解率は，本剤投与群がプラセボ投与群に比べ高かった.

	プラセボ	160mg（初回）/80mg（2週）
寛解率	13%（3/23例）	33%（11/33例）

2)維持療法

国内導入療法の試験で，4週後にCR-70（CDAI値が70以上減少）を示したクローン病患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における，投与52週後の寛解率を下表に示す．52週後の寛解率は，本剤投与群がプラセボ投与群に比べ高かった.

	プラセボ	40mg隔週
寛解率	9%（2/22例）	38%（8/21例）

3)増量投与

維持療法中に効果が減弱したクローン病患者を対象とした非盲検試験において，本剤増量投与によるCR-50（CDAI値が50以上減少）は8週後で75%（21/28例）であった.

(2)海外臨床試験

1)導入療法[9)]

他の治療法（ステロイド，アザチオプリン等）で効果不十分な中等症又は重症の活動期にあるクローン病患者（CDAI値：220～450，抗TNF製剤未治療）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における4週後の寛解率（CDAI値が150未満）を下表に示す（試験Ⅰ）．また，インフリキシマブで効果が消失した又は不耐な中等症又は重症の活動期にあるクローン病患者（CDAI値：220～450，インフリキシマブ不応例を除く）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における4週後の寛解率を下表に示す（試験Ⅱ）.

いずれの試験においても，4週後の寛解率は，本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた.（p<0.001）

	試験Ⅰ		試験Ⅱ	
	プラセボ	160/80mg	プラセボ	160/80mg
寛解率	12% (9/74例)	36%§ (27/76例)	7% (12/166例)	21%§ (34/159例)

§p<0.001　対プラセボ群

2)維持療法[10)]

他の治療法（ステロイド，アザチオプリン等）で効果不十分な中等症又は重症の活動期にあるクローン病患者（CDAI値：220～450）に導入療法（初回80mg，2週後40mg）を行い，4週後にCR-70を示した患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における，26週，56週後の寛解率を下表に示す．26週及び56週後の寛解率は，本剤40mg隔週投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた.（p<0.001）

		プラセボ	40mg隔週
寛解率	26週	17%（29/170例）	40%§（68/172例）
	56週	12%（20/170例）	36%§（62/172例）

§p<0.001　対プラセボ群

7. 潰瘍性大腸炎

(1)国内臨床試験

他の治療法（ステロイド，アザチオプリン等）で効果不十分な中等症又は重症の潰瘍性大腸炎患者(Mayoスコア6～12，内視鏡検査サブスコア2～3，抗TNF製剤未治療）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における8週及び52週後の寛解率を下表に示す．寛解率（主要評価項目）で，8週後では本剤投与群とプラセボ投与群との差は認められなかったが，52週後では，本剤投与群がプラセボ投与群に比べ高かった．また，8週後における改善率[注](副次評価項目）は，プラセボ群35%（34/96例），160mg（初回）/80mg（2週）群で50%（45/90例）であり，本剤投与群がプラセボ投与群に比べ高かった．

[注] Mayoスコアがベースラインから3かつ30%以上の減少，かつ，直腸出血サブスコアが1以下又はベースラインから1以上減少．

		プラセボ	160mg（初回）/80mg（2週）
寛解率[a]（主要評価項目）	8週	11%（11/96例）	10%（9/90例）
	52週[b]	7%（7/96例）	20%（18/90例）

a：Mayoスコアが2以下，かつ，いずれのサブスコアも1以下

b：8週時以降，効果不十分な場合は救済治療期へ移行可能とされ，移行例は非寛解とされた

(2)海外臨床試験

他の治療法（ステロイド，アザチオプリン等）で効果不十分な中等症又は重症の潰瘍性大腸炎患者(Mayoスコア6～12，内視鏡検査サブスコア2～3）を対象[注]としたプラセボ対照二重盲検比較試験（試験Ⅰ，試験Ⅱ）における8週及び52週後の寛解率を下表に示す．いずれの試験においても，8週及び52週後の寛解率は，本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた．

[注] 試験Ⅰは抗TNF製剤未治療の患者のみが対象とされ，試験Ⅱでは抗TNF製剤で効果が消失した（二次無効）又は不耐な患者も含まれた．ただし，過去に抗TNF製剤に反応しなかった（一次無効）患者は除外された．

	試験Ⅰ		試験Ⅱ	
	プラセボ	160/80mg	プラセボ	160/80mg
寛解率[a]（8週）	9%（12/130例）	18%[§]（24/130例）	9%（23/246例）	17%[§]（41/248例）
寛解率[a]（52週）	—	—	9%（21/246例）	17%[§]（43/248例）

[§] $p<0.05$ 対プラセボ群

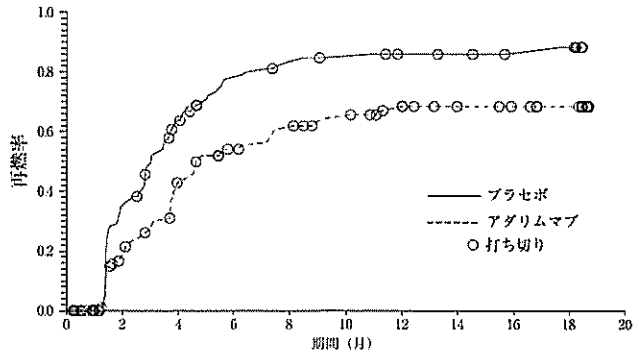
a：Mayoスコアが2以下，かつ，いずれのサブスコアも1以下

8. 非感染性の中間部，後部又は汎ぶどう膜炎

第Ⅲ相試験（日本人を含む）

(1)活動性ぶどう膜炎

経口ステロイド治療中（プレドニゾロン換算10～60 mg/day）に再燃した活動性ぶどう膜炎患者を対象として，経口ステロイドの負荷投与により疾患活動性を抑えた後に，経口ステロイド用量を漸減したときの再燃までの期間を評価したプラセボ対照二重盲検比較試験の結果を以下に示す．



期間(月)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20
プラセボ	0/115	38/72	69/37	82/20	86/15	88/12	89/9	89/8	89/6	90/5	90/0
本剤	0/118	19/87	45/57	56/42	62/35	65/29	68/20	68/17	68/15	68/12	68/0

（再燃例数 / 治療例数）

投与6週以降の再燃のKaplan-Meier曲線（全体集団，ITT集団）

投与6週以降の再燃[a]までの期間（ITT集団）

		本剤	プラセボ
全体集団（233例）	再燃までの期間の中央値（月）	4.8	3.0
	ハザード比[95%信頼区間][b]	0.56[0.40, 0.76]	
	p値[b]	<0.001	
日本人部分集団（16例）	再燃までの期間の中央値（月）	2.4	2.8
	ハザード比[95%信頼区間][c]	1.20[0.41, 3.54]	

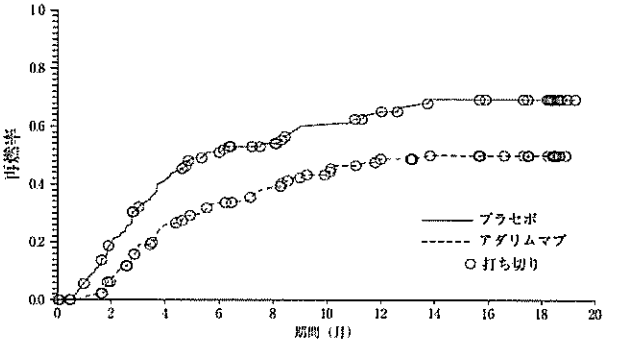
a)：①新規の活動性の炎症性病変，②前房内細胞のグレードの悪化，③硝子体混濁のグレードの悪化，④最高矯正視力の低下のいずれかが認められた場合に再燃と定義

b)：投与群及び日本人又は外国人を説明変数とした Cox 比例ハザードモデル

c)：投与群を説明変数とした Cox 比例ハザードモデル

(2)非活動性ぶどう膜炎

過去に経口ステロイド減量により再燃した経験のある，一定用量の経口ステロイド治療（プレドニゾロン換算10～35 mg/day）により症状が安定している非活動性ぶどう膜炎患者を対象として，試験開始時の経口ステロイドの用量を漸減したときの再燃までの期間を評価したプラセボ対照二重盲検比較試験の結果を以下に示す．



期間(月)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20
プラセボ	0/127	23/97	49/67	60/51	63/42	68/33	72/26	75/21	75/19	75/17	75/0
本剤	0/131	8/118	32/89	41/74	46/65	51/54	56/44	57/39	57/35	57/31	57/0

（再燃例数 / 治療例数）

投与2週以降の再燃のKaplan-Meier曲線（全体集団，ITT集団）

投与2週以降の再燃[a]までの期間（ITT集団）

		本剤	プラセボ
全体集団（258例）	再燃までの期間の中央値（月）	推定不能	5.6
	ハザード比[95%信頼区間][b]	0.52[0.37, 0.74]	
	p値[b]	<0.001	
日本人部分集団（32例）	再燃までの期間の中央値（月）	2.9	2.1
	ハザード比[95%信頼区間][c]	0.45[0.20, 1.03]	

a)：①新規の活動性の炎症性病変，②前房内細胞のグレードの悪化，③硝子体混濁のグレードの悪化，④最高矯正視力の低下のいずれかが認められた場合に再燃と定義

b)：投与群及び日本人又は外国人を説明変数とした Cox 比例ハザードモデル

c)：投与群を説明変数とした Cox 比例ハザードモデル

9. 悪性腫瘍発現頻度（海外臨床試験）[3), 4), 6), 10) ～16)]

海外における関節リウマチ，関節症性乾癬，強直性脊椎炎，クローン病，潰瘍性大腸炎及び尋常性乾癬を対象とした比較対照試験及びオープン試験（曝露期間中央値約0.6年，被験者数23,036例，延べ投与34,000人年以上）において，リンパ腫の発現は，約0.11/100人年であった．この発現率は，一般集団から推測される例数の3倍であった．関節リウマチ患者及び慢性炎症性疾患の患者（特に活動性の高い患者，免疫抑制剤治療の慢性曝露の患者）では，リンパ腫のリスクが高かった．非黒色腫皮膚癌については，約0.7/100人年であった．リンパ腫及び非黒色腫皮膚癌以外の悪性腫瘍としては，乳癌，大腸癌，前立腺癌，肺癌，黒色腫皮膚癌が多く報告されている．これらの発現率と癌種は，一般人口から予想されるものと類似していた．

■薬効薬理

1. アダリムマブは*in vitro*試験において，TNFαに選択的に結合し以下の作用を示した．
   - ヒトTNFαに対して高い親和性を示した．
   - TNFα受容体（TNF RⅠ及びTNF RⅡ）に対するTNFαの結合を阻害した（IC_{50}値：1.26～1.47×10^{-9}mol/L）．
   - L929細胞に対するヒトTNFα誘発細胞傷害において細胞死を中和した（IC_{50}値：1.4～3.5×10^{-11}mol/L）．

2. アダリムマブは*in vivo*試験において，ヒトTNFαトランスジェニックマウスモデルにおける関節炎の発症を抑制した[17].

■有効成分に関する理化学的知見

一般名：アダリムマブ（遺伝子組換え）（JAN）
Adalimumab (Genetical Recombination)

本　質：ヒト抗ヒトTNFαモノクローナル抗体であるIgG_1の重鎖（γ1鎖）及び軽鎖（κ鎖）をコードするcDNAの発現によりチャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される451個のアミノ酸残基（$C_{2197}H_{3396}N_{584}O_{678}S_{15}$；分子量：49,318.95，C末端のリジン残基が欠落しているもの$C_{2191}H_{3384}N_{582}O_{677}S_{15}$；分子量：49,190.78を含む）からなる重鎖2分子と214個のアミノ酸残基（$C_{1027}H_{1606}N_{282}O_{332}S_6$；分子量：23,407.82）からなる軽鎖2分子からなる糖たん白質

分子量：約148,000

■承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上，適切に実施すること．

関節リウマチ

大規模な製造販売後調査を実施し，本剤の安全性について十分に検討するとともに，長期投与時の安全性，感染症等の発現について検討すること．

腸管型ベーチェット病

国内での治験症例が極めて限られていることから，製造販売後，一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は，全症例を対象に使用成績調査を実施することにより，本剤使用患者の背景情報を把握するとともに，本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し，本剤の適正使用に必要な措置を講じること．

■包装

ヒュミラ皮下注20mgシリンジ0.4mL：20mg×1シリンジ
ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.8mL：40mg×1シリンジ
ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.4mL：40mg×1シリンジ
ヒュミラ皮下注80mgシリンジ0.8mL：80mg×1シリンジ

■主要文献

文献請求番号

1) Miyasaka N. The CHANGE Study Investigators : Mod. Rheumatol., 18 : 252(2008) HUR-0013
2) van de Putte LBA, et al. : Ann. Rheum. Dis., 63 : 508(2004) HUR-0001
3) Breedveld FC, et al. : Arthritis Rheum., 54 : 26(2006) HUR-0005
4) Keystone EC, et al. : Arthritis Rheum., 50 : 1400(2004) HUR-0004
5) Asahina A, et al. : J. Dermatol., 37 : 299(2010) HUR-0259
6) van der Heijde D, et al. : Arthritis Rheum., 54 : 2136(2006) HUR-0008
7) Lovell DJ, et al. : N. Engl. J. Med., 359 : 810(2008) HUR-0050
8) Watanabe M, et al. : J. Crohns Colitis, 6 : 160(2012) HUR-0443
9) Sandborn WJ, et al. : Ann. Intern. Med., 146 : 829(2007) HUR-0055
10) Colombel JF, et al. : Gastroenterology, 132 : 52(2007) HUR-0011
11) Weinblatt ME, et al. : Arthritis Rheum., 48 : 35(2003) HUR-0002
12) Furst DE, et al. : J. Rheumatol., 30 : 2563(2003) HUR-0003
13) Gladman DD, et al. : Ann. Rheum. Dis., 66 : 163(2007) HUR-0006
14) Gladman DD, et al. : Arthritis Rheum., 56 : 476(2007) HUR-0007
15) Hanauer SB, et al. : Gastroenterology, 130 : 323(2006) HUR-0009
16) Sandborn WJ, et al. : Gut, 56 : 1232(2007) HUR-0010
17) Salfeld J, et al. : Arthritis Rheum., 41 : S57(1998) HUR-0016

■文献請求先・製品情報お問い合わせ先

エーザイ株式会社　hhcホットライン
フリーダイヤル　0120-419-497

製造販売(輸入)元 abbvie
アッヴィ合同会社
東京都港区三田 3-5-27

販　売　元 Eisai
エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10

プロモーション提携
EAファーマ株式会社
東京都中央区入船二丁目1番1号

1.8.2 効能・効果（案）及びその設定の根拠

1.8.2.1 効能・効果（案）

既存治療で効果不十分な下記疾患
非感染性の中間部，後部又は汎ぶどう膜炎

1.8.2.2 設定の根拠

本剤の効能・効果は，次の 2 つのプラセボ対照第Ⅲ相臨床試験（M10-877 試験：5.3.5.1-1，M10-880 試験：5.3.5.1-2）の結果を基に設定した。

試験デザイン

アダリムマブの非感染性ぶどう膜炎に対する臨床開発プログラムは，バードショット網脈絡膜症，サルコイドーシス，フォークト・小柳・原田病（以下「VKH」），ベーチェット病，強直性脊椎炎（以下「AS」），若年性特発性関節炎（以下「JIA」），関節症性乾癬（以下「PsA」など様々な原疾患による非感染性ぶどう膜炎患者を対象に，アダリムマブの有効性及び安全性を検討することを目的に計画され，疾患活動性を示している患者を対象とした M10-877 試験と，疾患活動性を示していない患者を対象とした M10-880 試験を実施した。解剖学的サブタイプとしては，中間部，後部，又は汎ぶどう膜炎を対象として評価した。孤発性の前部ぶどう膜炎については，軽度であればステロイドの点眼剤により十分な管理が可能であることが多いため，対象から除外した。本プログラムでは，原疾患及び病変部位が多岐にわたるぶどう膜炎でのアダリムマブの有効性を検証すると同時に，全身性ステロイドの代替療法としてステロイド減量効果のある治療法を確立するという理由から，これらの被験者集団を選択した。主要評価項目は治療不成功（以下「再燃」）となるまでの期間とし，疾患活動性のコントロールを達成又は維持できない状態を，厳格な基準に基づく複数の項目から判定した。具体的には，「活動性を示す炎症性の脈絡網膜病変及び / 又は網膜血管病変」，「前房内細胞のグレード」，「硝子体混濁のグレード」，及び「logMAR（最小視角の常用対数）最高矯正視力」とし，これらを総合的に評価することにより，アダリムマブが，原疾患又は炎症部位に関係なく，慢性の非感染性ぶどう膜炎による主な症状・徴候に対して改善効果を示すか否かを検討できると考えた。

本プログラムは，無作為化二重盲検プラセボ対照国際共同試験として実施した 2 試験（M10-877 試験及び M10-880 試験），及びこの 2 つのプラセボ対照試験から移行した被験者を組入れた非盲検継続投与試験 1 試験（M11-327 試験）で構成されている（表 2.5.1-2）。なお，日本人被

験者の組入れについては，FDA との協議により，2 つのプラセボ対照試験のサブ試験と位置づけ，日本人だけでの割付けを実施した。

プラセボ対照試験におけるアダリムマブの投与方法は，ベースライン（投与 0 週）時に 80 mg を負荷投与（皮下）し，引き続き投与 1 週（Week 1）から 40 mg を隔週投与した。ベースライン時における初回 80 mg 用量（負荷投与量）の投与目的は，投与期間中により早く血中アダリムマブ濃度を定常状態に到達させてより高いアダリムマブの有効性を得るためであった。この用法・用量は，先に乾癬の海外臨床試験で検討されている。本邦において，この用法・用量の検討は初めてであったが，尋常性乾癬患者の承認用法・用量（投与 0 週に 80 mg を負荷投与し，投与 2 週から 40 mg を隔週投与）と類似しており，安全性上の特段の懸念はなく，日本人被験者においても，初回の 80 mg 投与は，40 mg 隔週投与のための適切な負荷投与量であると考えた。

M10-877 試験では，活動性のぶどう膜炎患者を対象に，活動性を示す炎症病変に対するアダリムマブの改善効果を評価した。本治験には，ベースライン時にプレドニゾン換算で 10 mg/日以上 60 mg/日以下のステロイドを 2 週間以上使用しているにも関わらず疾患活動性を示すぶどう膜炎患者を組入れ，治験薬の投与開始とともに，全ての被験者にプレドニゾンの投与を初期用量 60 mg/日から開始し，治験実施計画書で規定した減量スケジュールに従って漸減した。（図 1.8.2-1）

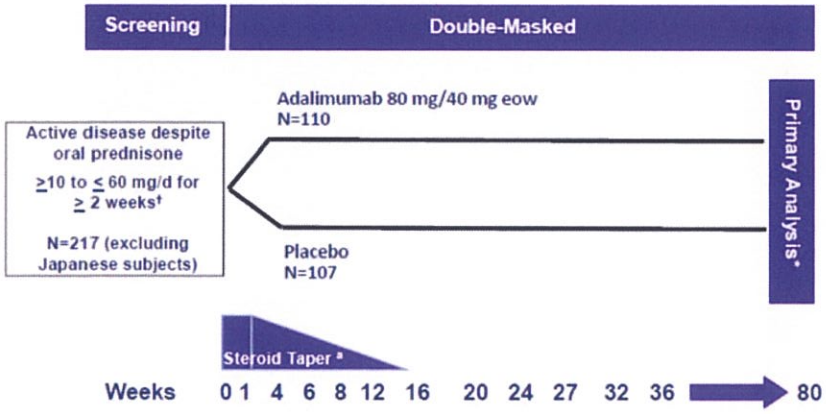
プレドニゾン投与の目的は，大部分の被験者で寛解導入を図るためであり，漸減の目的は，ステロイドによる副作用を最小限に抑えた状況下において，アダリムマブによって再燃までの期間の延長が可能であるかを観察するためであった。また，ぶどう膜炎に対するアダリムマブの有効性が確立されていない時点においては，全ての被験者にプレドニゾンの投与を行うことにより，プラセボ投与群に割付けられた被験者だけでなく，アダリムマブ投与群の被験者にとっても，活動性の疾患（炎症の重症化が懸念される場合を含む）を未治療のまま放置する状態を回避でき，試験デザインの倫理的問題も克服することができた。

M10-880 試験は，M10-877 試験とほぼ同じ試験デザインであったが，非活動性のぶどう膜炎患者を対象とした試験であり，ステロイドで寛解を維持していた患者集団において，更にステロイドを漸減してもアダリムマブ投与により寛解維持が可能であるかを評価した。（図 1.8.2-2）

被験者は，ベースラインの 28 日前から疾患活動性を示しておらず，治験薬の投与開始時に 10-35 mg/日のステロイド経口剤（プレドニゾン経口剤換算）の投与を必要とする患者である。これにより，疾患の活動性をコントロールし，維持するためにステロイドの現行の投与量に依存している患者や，そのステロイドの使用量の更なる減少を可能にする全身性の免疫抑制療法を必要としている患者を治験に参加できるようにした。

M11-327 試験は現在実施中であり，M10-877 試験又は M10-880 試験に参加した非感染性の中間部，後部，又は汎ぶどう膜炎患者を対象に，アダリムマブ 40 mg を隔週で皮下投与したときの長期安全性及び有効性を評価している。

図 1.8.2-1.　　M10-877 試験デザイン（メイン試験）

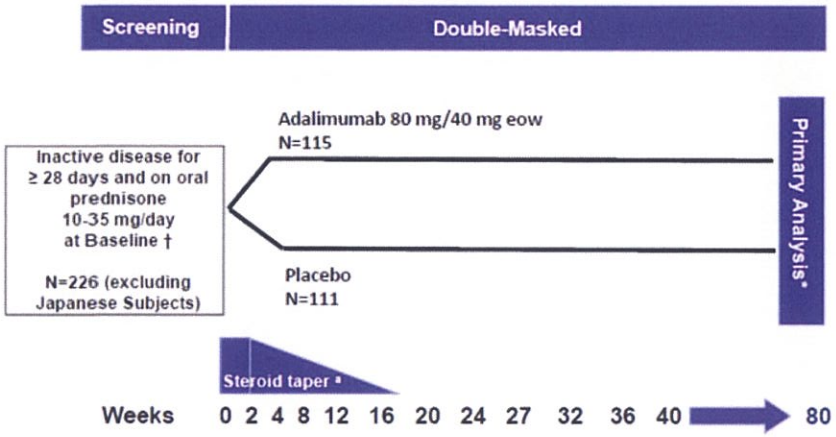


*　日本人を除いた被験者で再燃例が 138 名集積された時点で試験を終了した。

a.　投与開始時にプレドニゾン 60 mg/日を投与し，投与 2 週から漸減し投与 15 週までに投与を終了した。

†　免疫抑制剤 1 剤及び / 又は点眼ステロイドについて，予め規定された一定の投与量で使用されている場合もある。

図 1.8.2-2.　　M10-880 試験デザイン（メイン試験）



*　日本人を除いた被験者で再燃例が 106 名集積された時点で試験を終了した。
a.　プレドニゾン経口剤の漸減は，投与 2 週から投与を開始し投与 19 週までに投与を終了した。
†　免疫抑制剤 1 剤及び / 又は点眼ステロイドについて，予め規定された一定の投与量で使用されている場合もある。

プラセボ対照試験（M10-877 試験及び M10-880 試験）における有効性の主要評価項目は，両試験ともに疾患活動性のコントロールを達成できない，又は維持できない状態（再燃となるまでの期間）であり，アダリムマブ投与群とプラセボ投与群を比較した。再燃は，炎症性の脈絡網膜病変及び / 又は網膜血管病変，前房内細胞のグレード，硝子体混濁のグレード及び視力の 4 項目から判定した（表 1.8.2-1）。

表 1.8.2-1.　M10-877 試験及び M10-880 試験における再燃の基準（評価来院ごと）

項目	再燃[a]		
	M10-877 試験		M10-880 試験
	投与 6 週時	投与 8 週以降の評価来院時	投与 2 週以降の評価来院時
炎症性の脈絡網膜病変及び / 又は網膜血管病変	ベースライン（治験薬の投与開始前）と比較し，活動性を示す炎症性の病変が新たに認められる	ベースラインと比較し，活動性を示す炎症性の病変が新たに認められる	ベースラインと比較し，活動性かつ炎症性の脈絡網膜病変又は網膜血管病変が新たに認められる
前房内細胞のグレード（SUN 基準）	0.5 + 以下に到達できない	本治験参加後の最良の状態と比較し，2 段階の悪化が認められる[b]	ベースラインと比較し，2 段階の悪化が認められる[b]
硝子体混濁のグレード（米国国立眼病研究所［NEI］/ SUN 基準）	0.5 + 以下に到達できない	本治験参加後の最良の状態と比較し，2 段階の悪化が認められる[b]	ベースラインと比較し，2 段階の悪化が認められる[b]
視力（ETDRS）	本治験参加後の最良の状態と比較し，15 文字分以上の最高矯正視力の悪化が認められる	本治験参加後の最良の状態と比較し，15 文字分以上の最高矯正視力の悪化が認められる	ベースラインと比較し，15 文字分以上の最高矯正視力の悪化が認められる

ETDRS：米国で糖尿病網膜症の評価に一般的に使用される視力検査

NEI：米国国立眼病研究所，SUN：国際ぶどう膜炎研究会 ぶどう膜炎の標準化委員会

a. 片眼又は両眼が 4 項目のいずれかを満たした場合。

b. 2 段階の悪化については，グレード 0 から 2 + 及び 0.5 + から 3 + への変化とする。

M10-877 試験成績

本試験には 239 名の被験者が組入れられた（非日本人被験者 223 名 [メイン試験データ]，日本人被験者 16 名 [日本人サブ試験データ] ）。なお，メイン試験における 6 名は，実施医療機関 2 施設における GCP コンプライアンスの理由により ITT データセットから除外した（非日本人被験者：110 ＋ 107 ＝ 217 名；図 1.8.2-1 参照）。試験は，治験実施計画書に規定したとおり，日本人を除いた被験者で再燃例が 138 名集積された時点で終了することとしたが，138 番目の再燃例の試験終了時に 6 名の追加再燃例が報告されたため，最終的に集積された再燃被験者数は 144 名となった。

ぶどう膜炎の診断及び病歴

メイン試験データ

被験者はいずれも，非感染性の中間部ぶどう膜炎（21.7%），後部ぶどう膜炎（33.6%），又は汎ぶどう膜炎（44.7%）と診断され，ほとんどの被験者で（90.8%），両眼に炎症症状が認められた（表 1.8.2-2）。被験者の 2 名（1 名はプラセボ投与例，1 名はアダリムマブ投与例）では，感染性ぶどう膜炎の病歴が認められた。ベースライン時のぶどう膜炎の種類，罹患期間又はぶどう膜炎の再燃回数（過去 12 ヵ月）に関して，また，直近の再燃からの経過期間，現在の再燃の持続期間，又は直近の再燃のときのプレドニゾン治療用量についても，投与群間に統計学的な有意差は認められなかった。

表 1.8.2-2. M10-877 試験：ぶどう膜炎の診断及び病歴（ITT 集団；メイン試験データ）

特性	プラセボ N = 107	アダリムマブ N = 110	合計 N = 217
ぶどう膜炎診断日からの期間（月数）			
平均値 ± 標準偏差	51.01 ± 72.170	40.19 ± 51.258	45.52 ± 62.540
中央値（最小値 – 最大値）	24.08 (1.2 – 554.9)	18.96 (1.5 – 305.9)	21.22 (1.2 – 554.9)
P 値	0.203[a]		
直近の再燃からの期間（月数）	n = 106	n = 110	n = 216
平均値 ± 標準偏差	10.01 ± 14.878	10.31 ± 17.175	10.16 ± 16.053
中央値（最小値 – 最大値）	5.85 (1.3 – 107.7)	5.70 (0.6 – 122.6)	5.83 (0.6 – 122.6)
P 値	0.891[a]		
現在の再燃の持続期間（日数）			
平均値 ± 標準偏差	72.28 ± 84.403	68.55 ± 94.489	70.39 ± 89.470
中央値（最小値 – 最大値）	44.00 (0.0 – 621.0)	45.00 (7.0 – 755.0)	45.00 (0.0 – 755.0)
P 値	0.760[a]		
直近の再燃時のプレドニゾン投与量（mg）	n = 106	n = 110	n = 216
平均値 ± 標準偏差	9.92 ± 14.978	12.01 ± 18.038	10.98 ± 16.602
中央値（最小値 – 最大値）	0.00 (0.0 – 60.0)	5.00 (0.0 – 80.0)	2.75 (0.0 – 80.0)
P 値	0.356[a]		
ぶどう膜炎の種類 n (%)	n = 107	n = 110	n = 217
中間部ぶどう膜炎	23 (21.5)	24 (21.8)	47 (21.7)
後部ぶどう膜炎	37 (34.6)	36 (32.7)	73 (33.6)
汎ぶどう膜炎	47 (43.9)	50 (45.5)	97 (44.7)
中間部 / 後部ぶどう膜炎	0	0	0
欠測	0	0	0
P 値	0.958[b]		

表 1.8.2-2. M10-877 試験：ぶどう膜炎の診断及び病歴（ITT 集団；メイン試験データ）続き

特性	プラセボ N = 107	アダリムマブ N = 110	合計 N = 217
診断（原疾患） n (%)			
特発性ぶどう膜炎	45 (42.1)	36 (32.7)	81 (37.3)
バードショット網脈絡膜症	20 (18.7)	24 (21.8)	44 (20.3)
汎ぶどう膜炎を伴う多発性脈絡膜炎	3 (2.8)	8 (7.3)	11 (5.1)
フォークト・小柳・原田病	14 (13.1)	11 (10.0)	25 (11.5)
サルコイドーシス	8 (7.5)	10 (9.1)	18 (8.3)
ベーチェット病	4 (3.7)	12 (10.9)	16 (7.4)
その他	13 (12.1)	9 (8.2)	22 (10.1)
欠測	0	0	0
罹患眼 n (%)			
左眼のみ	5 (4.7)	5 (4.5)	10 (4.6)
右眼のみ	3 (2.8)	7 (6.4)	10 (4.6)
両眼	99 (92.5)	98 (89.1)	197 (90.8)
欠測	0	0	0
P 値	0.554[b]		
過去 12 ヵ月の再燃回数 n (%)			
1 回	19 (17.8)	18 (16.4)	37 (17.1)
2 回	46 (43.0)	54 (49.1)	100 (46.1)
3 回以上	42 (39.3)	38 (34.5)	80 (36.9)
P 値	0.662[b]		

a. 一元配置分散分析を用いた群間比較による *P* 値

b. χ^2 検定に基づいた群間比較による *P* 値（又はフィッシャーの直接確率検定）

注：診断について *P* 値は提示していない。

相互参照：M10-877 試験 CSR Table 14.1__6.1.M, Table 14.1__6.2.M

日本人サブ試験データ

被験者はいずれも，非感染性の中間部ぶどう膜炎（6.3%），後部ぶどう膜炎（12.5%），又は汎ぶどう膜炎（81.3%）と診断され，メイン試験に比べて汎ぶどう膜炎の割合が高かった（81.3% vs. 44.7%）。また，ほとんどの被験者で（87.5%），両眼に炎症症状が認められた（表 1.8.2-3）。

ぶどう膜炎の診断（原疾患）の内訳は，特発性ぶどう膜炎，サルコイドーシス，ベーチェット病及び VKH がそれぞれ 43.8%，37.5%，12.5%及び 6.3%であり，バードショット網脈絡膜症の患者の組入れはなかった。また，感染性ぶどう膜炎の病歴をもった被験者はいなかった。

表 1.8.2-3.　M10-877 試験：ぶどう膜炎の診断及び病歴（ITT 集団；日本人サブ試験データ）

特性	プラセボ N = 8	アダリムマブ N = 8	合計 N = 16
ぶどう膜炎診断日からの期間（月数）			
平均値 ± 標準偏差	56.97 ± 72.543	57.28 ± 83.802	57.12 ± 75.718
中央値（最小値 – 最大値）	14.98 (3.5 – 204.7)	16.62 (2.6 – 220.2)	15.85 (2.6 – 220.2)
直近の再燃からの期間（月数）			
平均値 ± 標準偏差	8.23 ± 4.147	5.76 ± 2.717	7.00 ± 3.619
中央値（最小値 – 最大値）	7.72 (1.4 – 14.7)	5.50 (2.6 – 10.8)	6.78 (1.4 – 14.7)
現在の再燃の持続期間（日数）			
平均値 ± 標準偏差	128.13 ± 94.759	60.13 ± 31.814	94.13 ± 76.784
中央値（最小値 – 最大値）	95.00 (22.0 – 308.0)	57.00 (26.0 – 102.0)	78.00 (22.0 – 308.0)
直近の再燃時のプレドニゾン投与量（mg）			
平均値 ± 標準偏差	11.63 ± 12.118	11.88 ± 15.570	11.75 ± 13.478
中央値（最小値 – 最大値）	11.50 (0.0 – 30.0)	5.00 (0.0 – 40.0)	6.50 (0.0 – 40.0)
ぶどう膜炎の種類 n (%)			
中間部ぶどう膜炎	0	1 (12.5)	1 (6.3)
後部ぶどう膜炎	0	2 (25.0)	2 (12.5)
汎ぶどう膜炎	8 (100)	5 (62.5)	13 (81.3)
中間部 / 後部ぶどう膜炎	0	0	0
欠測	0	0	0

表 1.8.2-3. M10-877 試験：ぶどう膜炎の診断及び病歴（ITT 集団；日本人サブ試験データ）
続き

特性	プラセボ N = 8	アダリムマブ N = 8	合計 N = 16
診断（原疾患） n (%)			
特発性ぶどう膜	4 (50.0)	3 (37.5)	7 (43.8)
バードショット網脈絡膜症	0	0	0
汎ぶどう膜炎を伴う多発性脈絡膜炎	0	0	0
フォークト・小柳・原田病	0	1 (12.5)	1 (6.3)
サルコイドーシス	4 (50.0)	2 (25.0)	6 (37.5)
ベーチェット病	0	2 (25.0)	2 (12.5)
その他	0	0	0
欠測	0	0	0
罹患眼 n (%)			
左眼のみ	0	1 (12.5)	1 (6.3)
右眼のみ	1 (12.5)	0	1 (6.3)
両眼	7 (87.5)	7 (87.5)	14 (87.5)
欠測	0	0	0
過去 12 ヵ月の再燃回数 n (%)			
1 回	1(12.5)	2 (25.0)	3 (18.8)
2 回	4 (50.0)	5 (62.5)	9 (56.3)
3 回以上	3 (37.5)	1 (12.5)	4 (25.0)

相互参照：M10-877 試験 CSR Table 14.1__6.1.J, Table 14.1__6.2.J

有効性

メイン試験データ

アダリムマブ投与群の被験者が再燃となるリスクは，プラセボ投与群の被験者に比べ 50%減少した（ハザード比：0.50，95%信頼区間：0.36–0.70，$P < 0.001$；ログランク検定）。これはアダリムマブが炎症を消褪させ，視力悪化を抑えることにより，ぶどう膜炎の疾患コントロールの達成又は維持に効果的であることを示している（表 1.8.2-4）。

再燃率のカプラン-マイヤー曲線では，アダリムマブ投与群はプラセボ投与群に比べて，早期で持続的な臨床効果が示された（図 2.5.4-3）。アダリムマブ投与群の再燃までの期間（中央値：5.6 ヵ月）は，プラセボ投与群（中央値：3.0 ヵ月）に比べて長かった（ITT 集団）。

表 1.8.2-4. M10-877 試験（メイン試験）：投与第 6 週時以降の再燃までの期間（ITT 集団）

解析対象集団 投与群	例数	再燃 n（%）	再燃まで期間 （月数：中央値）	ハザード比	ハザード比の 95%信頼区間	*P*値
ITT 集団						
プラセボ	107	84 (78.5)	3.0			
アダリムマブ	110	60 (54.5)	5.6	0.50[a]	0.36, 0.70[a]	<0.001[b]
ITT 集団（投与前の免疫抑制剤使用の有無で補正した場合）						
プラセボ	107	84 (78.5)	3.0			
アダリムマブ	110	60 (54.5)	5.6	0.50[c]	0.36, 0.70[c]	<0.001[d]

ITT 集団 = intent-to-treat 集団

注：投与 6 週時及びそれ以降における再燃をイベントとして集計した。なお，再燃以外の理由で脱落した被験者は，その脱落時点で観察打ち切り（データ打ち切り）とした。

a. 投与群を因子とした Cox 比例ハザードモデルを用いた回帰分析によるプラセボに対するアダリムマブのハザード比

b. ログランク検定による *P* 値（両側）

c. 投与群及び投与前の免疫抑制剤使用の有無を因子とした Cox 比例ハザードモデルを用いた回帰分析によるプラセボに対するアダリムマブのハザード比

d. 投与群及び投与前の免疫抑制剤使用の有無で補正した Cox 比例ハザードモデルの回帰分析による *P* 値（両側）

メイン試験及び日本人サブ試験を併合したデータ

メイン試験と日本人サブ試験のデータを統合した場合，アダリムマブ投与群の被験者が再燃となるリスクは，プラセボ投与群の被験者に比べて 44%減少し，統計学的に有意であった（ハザード比：0.56，95%信頼区間：0.40–0.76，$P < 0.001$；ログランク検定）（表 2.5.4-6）。

アダリムマブ投与群ではプラセボ投与群（中央値：3.0 ヵ月）に比べて，再燃までの期間が長かった（中央値：4.8 ヵ月）（ITT 集団）（表 2.5.4-6）。

日本人サブ試験データ

日本人サブ試験は，メイン試験との臨床効果の方向性を検討するために計画された。しかしながら，当初の目標被験者数 30 名（その後 32 名に増加）に対して 16 名で終了した。これは，被験者の組入れが難しく，日本人サブ試験が目標被験者数に達する前に，メイン試験の被験者登録が完了したためであり，日本人サブ試験の結果については，注意して解釈する必要があると考える。

日本人サブ試験において，ハザード比は 1.20 とメイン試験と逆の方向性を示した。そこで，その原因について検討した。

M10-877 試験では，ぶどう膜炎の種類は，日本人サブ試験では 16 名中 13 名（81.3%），プラセボ群では全被験者が汎ぶどう膜炎であったのに対し，メイン試験では 217 名中 97 名（44.7%）が汎ぶどう炎であり，ぶどう膜炎の種類に両試験間で統計学的に有意な差が認められ，これは臨床的にも意味のある差であった。

炎症を起こす複数の解剖学上の部位を含んでいる汎ぶどう膜炎は，炎症を起こすリスクが高く，再燃までの期間が短いことが予想される。日本人サブ試験のプラセボ群では，全被験者が汎ぶどう膜炎であったことから，メイン試験と日本人サブ試験の主要評価項目で，アダリムマブ群とプラセボ群の汎ぶどう膜炎の被験者を比較した。

メイン試験のプラセボ群での汎ぶどう膜炎の被験者の再燃までの期間の中央値は 2.9 ヵ月，投与開始 9 ヵ月時点では 100%が再燃であった（M10-877 試験 CSR Table 14.2__10.1.1.3.12.M）。それに対して，中間部ぶどう膜炎では，再燃までの期間の中央値は 2.8 ヵ月，投与開始 9 ヵ月時点では 84%が再燃，後部ぶどう膜炎では，再燃までの期間の中央値は 3.9 ヵ月，投与開始 9 ヵ月時点では 69%が再燃であった。この結果は，汎ぶどう膜炎の被験者の方がより早く再燃することを示していた（表 1.8.2-5）。

表 1.8.2-5. M10-877 試験（メイン試験）：投与第 6 週時以降の再燃までの期間（ITT 集団）（ぶどう膜炎の種類別）

投与群	N	再燃 n (%)	再燃まで期間（月数：中央値）	ハザード比	ハザード比の 95%信頼区間 [a]	*P*値 [b]
全ぶどう膜炎						
プラセボ群	107	84 (78.5)	3.0			
アダリムマブ群	110	60 (54.5)	5.6	0.50[a]	0.36, 0.70	< 0.001
汎ぶどう膜炎						
プラセボ群	47	41 (87.2)	2.9			
アダリムマブ群	50	33 (66.0)	3.8	0.45[a]	0.27, 0.74	< 0.001
中間部ぶどう膜炎						
プラセボ群	23	19 (82.6)	2.8			
アダリムマブ群	24	15 (62.5)	4.1	0.76	0.39, 1.50	0.421
後部ぶどう膜炎						
プラセボ群	37	24 (64.9)	3.9			
アダリムマブ群	36	12 (33.3)	NE	0.33	0.17, 0.67	0.001

a. 投与群を因子とした比例ハザード回帰によるハザード比（プラセボ群対アダリムマブ群）

b. ログランク検定による両側 P 値

注： 特定の項目により投与 6 週時以降に再燃となったイベントを集計した。特定の項目による再燃以外の理由で脱落した被験者は，その時点で観察打ち切りとした。

NE：推定不能

メイン試験の汎ぶどう膜炎患者群では，アダリムマ群がプラセボ群に比べて統計学的に有意に優れていた（表 1.8.2-6）。日本人サブ試験の汎ぶどう膜炎患者では，再燃までの期間は，アダリムマブ群 4.6 ヵ月，プラセボ群 2.8 ヵ月で，ハザード比は 0.82 であり（表 1.8.2-6），再燃までの期間のカプラン・マイヤー曲線は，日本人サブ試験とメイン試験で類似していた（図 2.5.4-5）。

表 1.8.2-6. M10-877 試験（メイン試験及び日本人サブ試験）：汎ぶどう膜炎患者における投与第 6 週時以降の再燃までの期間（ITT 集団）

投与群	N	再燃 n (%)	再燃まで期間（月数：中央値）	ハザード比	ハザード比の 95%信頼区間	*P* 値[b]
メイン試験						
プラセボ群	47	41 (87.2)	2.9			
アダリムマブ群	50	33 (66.0)	3.8	0.45[a]	0.27, 0.74	< 0.001
日本人サブ試験						
プラセボ群	8	6 (75.0)	2.8			
アダリムマブ群	5	5 (100)	4.6	0.82	0.24, 2.80	NC

a. 投与群を因子とした COX 比例ハザード回帰によるハザード比（プラセボ群 対 アダリムマブ群）

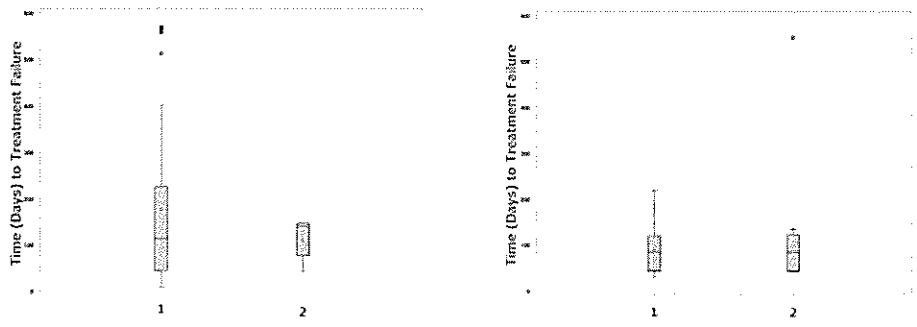
b. ログランク検定による両側 *P* 値 NC = 解析をしていない

注：特定の項目により投与 6 週時以降に再燃となったイベントを集計した。特定の項目による再燃以外の理由で脱落した被験者は，その時点で観察打ち切りとした。

また，ぶどう膜炎の種類以外や日本人被験者数が少なかったこと以外に，試験成績に影響を及ぼした要因を探索する目的で，日本人被験者集団での検討を行った。

その結果，汎ぶどう膜炎患者集団における再燃までの期間について，図 1.8.2-3（箱ひげ図）に示したように，日本人サブ試験のプラセボ群において，全プラセボ集団（メイン試験＋日本人サブ試験）の中で数値的に大きく異なる被験者（#1400702）が見られ，この被験者はスミルノフ・グラブス棄却値検定により外れ値であることが確認された（表 1.8.2-7）（M10-877 試験 Post-Hoc Analysis Report [5.3.5.4-1] ）。

図 1.8.2-3. 汎ぶどう膜炎の患者集団：再燃までの期間の箱ひげ図（1：海外被験者，2：国内被験者）：M10-877 試験



アダリムマブ　　プラセボ

表 1.8.2-7.　汎ぶどう膜炎の患者集団：再燃までの期間の外れ値検定
（M10-877 試験，スミルノフ・グラブス棄却検定）

例数	検定	有意水準	最大	平均	最小	標準偏差	検定統計量	棄却限界	*P*値
55	両側	0.05	553	97.09	29	78.687	5.794	3.166	＜0.001
*54	両側	0.05	219	88.65	29	48.105	2.7098	3.159	0.2762

* 再燃までの期間 553 日の被験者（#1400702）を除外

メイン試験と日本人サブ試験のハザード比の方向性の違いについて，この外れ値が影響していることが予想されたため，当該被験者（#1400702）を除外して解析した。その結果，ハザード比は 0.73 であり（表 1.8.2-8），メイン試験（0.50），メイン試験と日本人サブ試験を併合した結果（0.56）とほぼ同様な傾向となり，全部で 16 名と少ない被験者数において，この 1 名の外れ値が日本人サブ試験の結果に大きな影響を及ぼしたと考えられた。

表 1.8.2-8.　M10-877 試験：投与第 6 週時以降の再燃までの期間（各試験集団の比較）

データセット	投与群（被験者数）		プラセボに対するアダリムマブ比較		
			ハザード比	ハザード比の 95%信頼区間	*P*値
メイン試験（日本人被験者を含まない集団）	プラセボ	(107)	0.50[a]	0.36, 0.70	＜0.001[b]
	アダリムマブ	(110)			
併合解析（両試験集団を併合した集団）	プラセボ	(115)	0.56[c]	0.40, 0.76	＜0.001[d]
	アダリムマブ	(118)			
日本人サブ試験（日本人被験者の集団）	プラセボ	(8)	1.20[e]	0.41, 3.54	NC
	アダリムマブ	(8)			
日本人サブ試験（汎ぶどう膜炎の患者のみの集団）	プラセボ	(8)	0.82	0.24, 2.80	NC
	アダリムマブ	(5)			
日本人サブ試験（被験者#1400702を除外した集団）	プラセボ	(7)	0.73[e]	0.22, 2.40	NC
	アダリムマブ	(8)			

注：　投与 6 週時及びそれ以降における再燃をイベントとして集計した。なお，再燃以外の理由で脱落した被験者は，その脱落時点で観察打ち切り（データ打ち切り）とした。

NC：算出してない。

a. 投与群を因子とした Cox 比例ハザード回帰によるハザード比（プラセボ群 対 アダリムマブ）
b. ログランク検定による両側 *P* 値
c. 投与群及び国内外の比較を因子とした Cox 比例ハザード回帰によるハザード比（プラセボ群 対 アダリムマブ）
d. 投与群及び国内外の比較を因子とした Cox 比例ハザード回帰による両側 *P* 値

M10-880 試験成績

本試験には 261 名の被験者が組入れられた（非日本人被験者 229 名 [メイン試験データ]，日本人被験者 32 名 [日本人サブ試験データ] ）。なお，メイン試験における 3 名は，実施医療機関 2 施設における GCP コンプライアンスの理由により ITT データセットから除外した（非日本人被験者：111＋115＝226 名；図 1.8.2-2 参照）。試験での二重盲検による投与期間は最長で 80 週，又は日本人を除いた被験者で再燃例が約 96 名（84–107 名）集積された時点までとした。結果として，106 名の再燃例が集積された。

ぶどう膜炎の診断及び病歴

メイン試験データ

被験者はいずれも，非感染性の中間部ぶどう膜炎（20.8%），後部ぶどう膜炎（32.3%），汎ぶどう膜炎（45.6%），又は中間部 / 後部ぶどう膜炎（1.3%）と診断され，ほとんどの被験者で（95.6%），両眼に炎症症状が認められた（表 1.8.2-9）。いずれの投与群においても，感染性ぶどう膜炎の病歴を有する被験者はいなかった。ぶどう膜炎の診断（原疾患）や病歴において，投与群間に統計学的な有意差は認められなかった。

表 1.8.2-9. M10-880 試験：ぶどう膜炎の診断及び病歴（ITT 集団；メイン試験データ）

特性	プラセボ N = 111	アダリムマブ N = 115	合計 N = 226
ぶどう膜炎診断日からの期間（月数）			
平均値 ± 標準偏差	62.87 ± 67.653	59.52 ± 64.497	61.16 ± 65.940
中央値（最小値 – 最大値）	39.33 (4.1 – 393.8)	34.56 (2.4 – 381.0)	37.42 (2.4 – 393.8)
P 値		0.703[a]	
直近の再燃からの期間（月数）			
平均値 ± 標準偏差	5.07 ± 3.873	5.65 ± 3.826	5.36 ± 3.851
中央値（最小値 – 最大値）	3.48 (1.0 – 18.9)	4.37 (0.9 – 18.0)	4.09 (0.9 – 18.9)
P 値		0.262[a]	
直近の再燃時のプレドニゾン投与量（mg）			
平均値 ± 標準偏差	8.16 ± 9.766	8.79 ± 11.544	8.48 ± 10.689
中央値（最小値 – 最大値）	5.00 (0.0 – 60.0)	5.00 (0.0 – 60.0)	5.00 (0.0 – 60.0)
P 値		0.658[a]	
ぶどう膜炎の種類 n (%)			
中間部ぶどう膜炎	30 (27.0)	17 (14.8)	47 (20.8)
後部ぶどう膜炎	34 (30.6)	39 (33.9)	73 (32.3)
汎ぶどう膜炎	46 (41.4)	57 (49.6)	103 (45.6)
中間部 / 後部ぶどう膜炎	1 (0.9)	2 (1.7)	3 (1.3)
欠測	0	0	0
P 値		0.124[b]	
診断（原疾患） n (%)			
特発性ぶどう膜炎	40 (36.0)	29 (25.2)	69 (30.5)
バードショット網脈絡膜症	15 (13.5)	15 (13.0)	30 (13.3)
汎ぶどう膜炎を伴う多発性脈絡膜炎	2 (1.8)	5 (4.3)	7 (3.1)
フォークト・小柳・原田病	25 (22.5)	26 (22.6)	51 (22.6)
サルコイドーシス	14 (12.6)	18 (15.7)	32 (14.2)
ベーチェット病	6 (5.4)	10 (8.7)	16 (7.1)
その他	9 (8.1)	12 (10.4)	21 (9.3)
欠測	0	0	0

表 1.8.2-9. M10-880 試験：ぶどう膜炎の診断及び病歴（ITT 集団；メイン試験データ）続き

特性	プラセボ N = 111	アダリムマブ N = 115	合計 N = 226
罹患眼 n (%)			
左眼のみ	3 (2.7)	2 (1.7)	5 (2.2)
右眼のみ	4 (3.6)	1 (0.9)	5 (2.2)
両眼	104 (93.7)	112 (97.4)	216 (95.6)
欠測	0	0	0
P 値	0.302[b]		
過去 12 ヵ月の再燃回数 n (%)			
0–1 回	46 (41.4)	48 (41.7)	94 (41.6)
2 回	40 (36.0)	43 (37.4)	83 (36.7)
3 回以上	25 (22.5)	24 (20.9)	49 (21.7)
P 値	0.951[b]		

a. 一元配置分散分析を用いた群間比較による *P* 値

b. χ^2 検定に基づいた群間比較による *P* 値（又はフィッシャーの直接確率検定）

注：診断について *P* 値は提示していない。相互参照：M10-880 試験 CSR Table 14.1__6.1.M, Table 14.1__6.2.M

日本人サブ試験データ

被験者は，非感染性の後部ぶどう膜炎（9.4%）又は汎ぶどう膜炎（90.6%）と診断され，メイン試験に比べて汎ぶどう膜炎の割合が高かった（90.6% vs. 45.6%）。また，ほとんどの被験者で（90.6%），両眼に炎症症状が認められた（表 1.8.2-10）。感染性ぶどう膜炎の病歴をもった被験者はいなかった。ぶどう膜炎の診断（原疾患）の内訳は，VKH，サイコイドシース，ベーチェット病及び特発性ぶどう膜炎がそれぞれ 37.5%，31.3%，3.1%及び 25.0%で，バードショット網脈絡膜症の患者の組入れはなかった。

表 1.8.2-10. M10-880 試験：ぶどう膜炎の診断及び病歴（ITT 集団；日本人サブ試験データ）

特性	プラセボ N = 16	アダリムマブ N = 16	合計 N = 32
ぶどう膜炎診断日からの期間（月数）			
平均値 ± 標準偏差	37.48 ± 39.375	49.96 ± 37.888	43.72 ± 38.536
中央値（最小値 – 最大値）	22.95 (9.1 – 153.7)	46.37 (7.6 – 112.4)	26.43 (7.6 – 153.7)
直近の再燃からの期間（月数）	n = 16	n = 16	n = 32
平均値 ± 標準偏差	4.75 ± 3.293	4.62 ± 3.380	4.68 ± 3.284
中央値（最小値 – 最大値）	3.01 (1.1 –11.3)	4.25 (1.4 – 12.5)	3.75 (1.1 – 12.5)
直近の再燃時のプレドニゾン投与量（mg）	n = 16	n = 16	n = 32
平均値 ± 標準偏差	10.63 ± 7.042	12.09 ± 5.438	11.36 ± 6.234
中央値（最小値 – 最大値）	10.00 (0.0 – 25.0)	12.50 (0.0 – 20.0)	10.50 (0.0 – 25.0)
ぶどう膜炎の種類 n (%)	n = 16	n = 16	n = 32
中間部ぶどう膜炎	0	0	0
後部ぶどう膜炎	1 (6.3)	2 (12.5)	3 (9.4)
汎ぶどう膜炎	15 (93.8)	14 (87.5)	29 (90.6)
中間部 / 後部ぶどう膜炎	0	0	0
欠測	0	0	0

表 1.8.2-10. M10-880 試験：ぶどう膜炎の診断及び病歴（ITT 集団；日本人サブ試験データ）
続き

特性	プラセボ N = 16	アダリムマブ N = 16	合計 N = 32
診断（原疾患） n (%)			
特発性ぶどう膜炎	4 (25.0)	4 (25.0)	8 (25.0)
バードショット網脈絡膜症	0	0	0
汎ぶどう膜炎を伴う多発性脈絡膜炎	0	0	0
フォークト・小柳・原田病	4 (25.0)	8 (50.0)	12 (37.5)
サルコイドーシス	6 (37.5)	4 (25.0)	10 (31.3)
ベーチェット病	1 (6.3)	0	1 (3.1)
その他	1 (6.3)	0	1 (3.1)
欠測	0	0	0
罹患眼 n (%)			
左眼のみ	0	1 (6.3)	1 (3.1)
右眼のみ	1 (6.3)	1 (6.3)	2 (6.3)
両眼	15 (93.8)	14 (87.5)	29 (90.6)
欠測	0	0	0
過去 12 ヵ月の再燃回数 n (%)			
0–1 回	5 (31.3)	9 (56.3)	14 (43.8)
2 回	5 (31.3)	3 (18.8)	8 (25.0)
3 回以上	6 (37.5)	4 (25.0)	10 (31.3)

相互参照：M10-880 試験 CSR Table 14.1__6.1.J, Table 14.1__6.2.J

有効性

メイン試験データ

アダリムマブ投与群の被験者が再燃となるリスクは，プラセボ投与群の被験者に比べて 43%減少し（ハザード比：0.57，95%信頼区間：0.39–0.84，P = 0.004），これはアダリムマブが炎症を消褪させ，視力悪化を抑えることにより，ぶどう膜炎の疾患コントロールの維持に効果的であることを示している（表 1.8.2-11）。

プラセボ投与群の再燃までの期間は 8.3 ヵ月（中央値）であったが，アダリムマブ投与群では半分を超える被験者が再燃とならなかったことから，その期間を推定することができなかった（アダリムマブ投与群における再燃までの期間 [中央値] は，本治験での最長の投与期間である 18 ヵ月より長いと推定される）。アダリムマブ投与群では半分を超える被験者が再燃とならなかったことから，40 パーセンタイルでの再燃までの期間の推定値を検討した。その結果，再燃までの期間は，プラセボ投与群とアダリムマブ投与群でそれぞれ 4.8 ヵ月と 10.2 ヵ月であった。再燃率のカプラン-マイヤー曲線においては，アダリムマブ投与群がプラセボ投与群に比べて，早期で持続的な臨床効果が示された。

表 1.8.2-11. M10-880 試験（メイン試験）：投与第 2 週時以降の再燃までの期間（ITT 集団）

解析対象集団 投与群	例数	再燃 n（%）	再燃まで期間 （月数：中央値）	ハザード比	ハザード比の95%信頼区間	P値
ITT 集団						
プラセボ	111	61 (55.0)	8.3			
アダリムマブ	115	45 (39.1)	NE	0.57[a]	0.39, 0.84 [a]	0.004[b]
ITT 集団（投与前の免疫抑制剤使用の有無で補正した場合）						
プラセボ	111	61 (55.0)	8.3			
アダリムマブ	115	45 (39.1)	NE	0.58[c]	0.39, 0.85 [c]	0.005[d]

ITT 集団 = intent-to-treat 集団

注：投与 2 週時及びそれ以降における再燃をイベントとして集計した。なお，再燃以外の理由で脱落した被験者は，その脱落時点で観察打ち切り（データ打ち切り）とした。

a. 投与群を因子とした Cox 比例ハザードモデルを用いた回帰分析によるプラセボに対するアダリムマブのハザード比

b. ログランク検定による P 値（両側）

c. 投与群及び投与前の免疫抑制剤使用の有無を因子とした Cox 比例ハザードモデルを用いた回帰分析によるプラセボに対するアダリムマブのハザード比

d. 投与群及び投与前の免疫抑制剤使用の有無で補正した Cox 比例ハザードモデルの回帰分析による P 値（両側）

メイン試験及び日本人サブ試験を併合したデータ

メイン試験と日本人サブ試験のデータを併合した場合，アダリムマブ投与群の再燃となるリスクは，プラセボ投与群に比べて 48%減少し，統計学的に有意であった（ハザード比：0.52，95%信頼区間：0.37–0.74，$P < 0.001$）。

プラセボ投与群における再燃までの期間は 5.6 ヵ月（中央値）であったが，再燃を経験したアダリムマブ投与被験者が半分に満たなかったことから，アダリムマブ投与群ではその期間を推定できなかった。

日本人サブ試験データ

日本人サブ試験において，アダリムマブ投与群の再燃となるリスクは，プラセボ投与群に比べて 55%減少した（ハザード比：0.45，95%信頼区間：0.20–1.03）（表 1.8.2-12）。

日本人被験者数は 32 名で，メイン試験の臨床効果の類似性を検討することができるように計算された目標被験者数に達し，メイン試験の結果と同じ方向性が示された。

表 1.8.2-12. M10-880 試験：投与第 2 週時以降の再燃までの期間（各試験集団の比較）

データセット	投与群（例数）		プラセボに対するアダリムマブ比較		
			ハザード比	ハザード比の 95%信頼区間	*P* 値
メイン試験集団（日本人を含まない集団）	プラセボ	(111)	0.57[a]	0.39, 0.84	0.004[b]
	アダリムマブ	(115)			
両試験集団を併合した集団	プラセボ	(127)	0.52[c]	0.37, 0.74	< 0.001[d]
	アダリムマブ	(131)			
日本人サブ試験集団（日本人被験者の集団）	プラセボ	(16)	0.45[a]	0.20, 1.03	NC
	アダリムマブ	(16)			

注： 投与 6 週時及びそれ以降における再燃をイベントとして集計した。なお，再燃以外の理由で脱落した被験者は，その脱落時点で観察打ち切り（データ打ち切り）とした。

NC：算出してない。

a. 投与群を因子とした Cox 比例ハザード回帰によるハザード比（プラセボ群 対 アダリムマブ）

b. ログランク検定による *P* 値（両側）

c. 投与群及び国内外の比較を因子とした Cox 比例ハザード回帰によるハザード比（プラセボ群 対 アダリムマブ）

d. 投与群及び国内外の比較を因子とした Cox 比例ハザード回帰による *P* 値

M10-877 試験及び M10-880 試験の部分集団解析（メイン試験データ）

M10-877 試験及び M10-880 試験では，主要評価項目及び順位付けされた副次評価項目について，複数の部分集団解析を実施した。両試験は，ぶどう膜炎の診断（原疾患），炎症部位などを問わず，それぞれの治験対象集団全体に対するアダリムマブの有効性を評価し，プラセボとの差を検出する試験であった。従って，被験者数が少なく，明確な結論に達していない部分集団もあるため，部分集団解析の結果の解釈には注意が必要である。

両試験を総合的に評価した結果，大部分の部分集団解析において治療効果に一定の傾向が認められ，アダリムマブの方が一貫して優れた効果を示した（2.7.3.3.3 項）。

- 炎症部位別の部分集団：6 つのうち 5 つの部分集団で，プラセボ群と比べてアダリムマブ群でより改善が認められ，M10-877 試験及び M10-880 試験の汎ぶどう膜炎患者の部分集団，M10-877 試験の後部ぶどう膜炎患者の部分集団では，統計学的有意差が認められた。ただし，M10-880 試験の後部ぶどう膜炎患者の部分集団では，プラセボ群と比べてアダリムマブ群で良好な結果は認められなかった。

- 各部分集団の被験者数が 20 名以上であった場合（特発性ぶどう膜炎［M10-877 試験及び M10-880 試験］，バードショット網脈絡膜症［M10 877 試験］及び VKH［M10-880 試験］）にのみ，統計解析を行った。診断結果を因子とした最大の部分集団である特発性ぶどう膜炎では，M10-877 試験及び M10-880 試験の再燃までの期間で統計学的有意差が認められ，プラセボ群と比べてアダリムマブ群でより改善が認められた。M10-877 試験のバードショット網脈絡膜症及び M10-880 試験の VKH の部分集団では，プラセボ群と比べてアダリムマブ群でより改善が認められる傾向が示された。その他の原疾患では，M10-880 試験のサルコイドーシスを除いてアダリムマブの方がプラセボ群と比べて数値的に良好な結果であった。

日本人データを含む併合解析データにおいても同様の結果が得られており，上記の結果は，アダリムマブが中間部ぶどう膜炎，後部ぶどう膜炎及び汎ぶどう膜炎のいずれの種類に対しても有効であり，更に VKH，サルコイドーシス，ベーチェット病や特発性ぶどう膜炎タイプといった様々な原疾患の患者において有効であることを示している。

M10-877 試験及び M10-880 試験における安全性（メイン試験及び日本人サブ試験を併合したデータ）

M10-877 試験成績

1 件以上の有害事象を発現した被験者の割合は，アダリムマブ投与群がプラセボ投与群に比べて高かったが（それぞれ 84.9%，79.2%）（表 1.8.2-13），両投与群間で統計学的な有意差は見られなかった。Patient Year（PY；人年）は，アダリムマブ投与群がプラセボ投与群に比べて大きかったが（64.4 PYs 対 47.4 PYs），これは試験デザイン（被験者が再燃となった場合，試験を中止する）に影響を受けていると考えられた。有害事象の 100 人年当たりの発現件数（E/100 PYs）は，アダリムマブ投与群 1062.90 E/100 PYs，プラセボ投与群 960.13 E/100 PYs であった。

治験責任医師により，治験薬（アダリムマブ又はプラセボ）との因果関係が「多分あり」以上と評価された 1 件以上の有害事象が認められた被験者の割合は，アダリムマブ投与群がプラセボ投与群に比べて高く（38.7%及び 29.2%），ステロイドとの関連が「多分あり」以上と評価された 1 件以上の有害事象が認められた被験者の割合は，アダリムマブ投与群とプラセボ投与群はそれぞれ 52.1%及び 45.8%であった。これらにおいては，いずれも統計学的な有意差は見られなかった。

多くの有害事象は軽度又は中等度であった。高度の有害事象を発現した被験者の割合は，アダリムマブ投与群がプラセボ投与群に比べて高かったが，統計学的な有意差は見られず，曝露期間で調整した結果は同程度であった（アダリムマブ投与群 29.48 E/100PYs，プラセボ投与群 29.54 E/100PYs）。

1 件以上の重篤な有害事象が発現した被験者の割合は，アダリムマブ投与群がプラセボ投与群に比べて統計学的に有意に高かった（アダリムマブ投与群 16 名 [13.4%]，プラセボ投与群 5 名 [4.2%]，$P = 0.012$）。

治験責任医師により，治験薬（アダリムマブ又はプラセボ）との因果関係が「多分あり」以上と評価された 1 件以上の重篤な有害事象が発現した被験者数は，アダリムマブ投与群で 6 名（5.0%），プラセボ投与群で 2 名（1.7%）であり，両投与群間に統計学的な有意差は見られなかった。

治験薬の中止に至った有害事象が発現した被験者の割合は，アダリムマブ投与群（9.2%）がプラセボ投与群（3.3%）に比べて高かったが，両投与群間に統計学的な有意差は見られなかった。

アダリムマブ投与群において，治験責任医師の評価で治験薬との因果関係が否定された慢性腎疾患による死亡が 1 名発現した。

本試験では，有害事象，バイタルサイン及び臨床検査の検査値による安全性評価において，日本人並びに非日本人被験者に対してアダリムマブの忍容性は概ね良好であった。

本試験で認められた副作用（因果関係が「多分あり」以上の有害事象）は，原疾患の医学的症状に伴う有害事象を除けば，アダリムマブの承認適応症全般で既知となっている安全性のプロファイルと一致し，新たな安全性に関わるシグナルは認められなかった。

M10-880 試験成績

1 件以上の有害事象を発現した被験者の割合は，アダリムマブ投与群がプラセボ投与群に比べて高かった（それぞれ 89.3%，81.5%）（表 1.8.2-14）。Patient Year（PY；人年）は，アダリムマブ投与群がプラセボ投与群に比べて大きかったが（102.9 PYs 対 74.4 PYs），これは試験デザイン（被験者が再燃となった場合，試験を中止する）に影響を受けていると考えられた。

有害事象の 100 人年当たりの発現件数（E/100 PYs）は，アダリムマブ投与群は 854.21 E/100 PYs，プラセボ投与群は 884.30 E/100PYs であった。

治験責任医師により，治験薬（アダリムマブ又はプラセボ）との因果関係が「多分あり」以上と評価された 1 件以上の有害事象が発現した被験者の割合は，アダリムマブ投与群がプラセボ投与群に比べて高く（51.1%及び 40.0%），プレドニゾンとの関連が「多分あり」以上と評価された 1 件以上の有害事象が認められた被験者の割合は，アダリムマブ投与群とプラセボ投与群では同程度で，それぞれ 41.2%及び 38.5 %（118.56 E/PYs 及び 154.55 E/100 PYs）であった。いずれも，両投与群間に統計学的な有意差は見られなかった。

多くの有害事象は軽度又は中等度であった。高度の有害事象を発現した被験者の割合は，曝露期間で調整した結果，アダリムマブ投与群とプラセボ投与群で同程度であった（アダリムマブ投与群 19.44 E/100 PYs，プラセボ投与群 21.50 E/100PYs）。

1 件以上の重篤な有害事象が発現した被験者の割合は，アダリムマブ投与群（6.1%），プラセボ投与群（7.7%）と同程度であった。

治験責任医師により，治験薬（アダリムマブ又はプラセボ）との因果関係が「多分あり」以上と評価された 1 件以上の重篤な有害事象は，アダリムマブ投与群で 3 名，プラセボ投与群で 2 名であった。治験薬の中止に至った有害事象は，アダリムマブ投与群で 11 名（8.4%），プラセボ投与群で 7 名（5.4%）であった。

治療期間以降に，アダリムマブ投与群で大動脈解離及び心タンポナーデによる死亡が報告され，いずれの事象も治験薬との因果関係が「関連なし」と報告された。

本治験では，有害事象，バイタルサイン及び臨床検査の検査値による安全性評価において，日本人並びに非日本人被験者に対してアダリムマブの忍容性は概ね良好であった。

本治験で認められた副作用は，原疾患の医学的症状に伴う有害事象を除けば，アダリムマブの承認適応症全般で既知となっている安全性のプロファイルと一致し，新たな安全性に関わるシグナルは認められなかった。

表 1.8.2-13.　M10-877 試験の有害事象の概要（安全性データセット，メイン試験及び日本人サブ試験を併合した成績）

	プラセボ N = 120 PYs = 47.4		アダリムマブ N = 119 PYs = 64.4		合計 N = 239 PYs = 111.8	
	n (%)	E (E/100PY)	n (%)	E (E/100PY)	n (%)	E (E/100PY)
有害事象	95 (79.2)	455 (960.13)	101 (84.9)	685 (1062.90)	196 (82.0)	1140 (1019.35)
治験薬（アダリムマブ又はプラセボ）との因果関係が「多分あり」以上の有害事象 [a]	35 (29.2)	55 (116.06)	46 (38.7)	162 (251.37)	81 (33.9)	217 (194.03)
治験薬（アダリムマブ又はプラセボ）との因果関係が「多分関連なし」以上の有害事象 [a]	59 (49.2)	186 (392.49)	68 (57.1)	348 (539.98)	127 (53.1)	534 (477.49)
治験薬（プレドニゾン）との因果関係が「多分あり」以上の有害事象 [a]	55 (45.8)	125 (263.77)	62 (52.1)	208 (322.75)	117 (49.0)	333 (297.76)
高度の有害事象	9 (7.5)	14 (29.54)	14 (11.8)	19 (29.48)	23 (9.6)	33 (29.51)
重篤な有害事象	5 (4.2)	6 (12.66)	16 (13.4)	19 (29.48)	21 (8.8)	25 (22.35)
治験薬（アダリムマブ又はプラセボ）との因果関係が「多分あり」以上の重篤な有害事象 [a]	2 (1.7)	3 (6.33)	6 (5.0)	6 (9.31)	8 (3.3)	9 (8.05)
治験薬（プレドニゾン）との因果関係が「多分あり」以上の重篤な有害事象 [a]	2 (1.7)	3 (6.33)	2 (1.7)	2 (3.10)	4 (1.7)	5 (4.47)
中止に至った有害事象（アダリムマブ又はプラセボ）	4 (3.3)	5 (10.55)	11 (9.2)	13 (20.17)	15 (6.3)	18 (16.10)
死亡に至った有害事象	0	0	1 (0.8)	1 (1.55)	1 (0.4)	1 (0.89)
死亡 [b]	0	0	1 (0.8)	1 (1.55)	1 (0.4)	1 (0.89)

a.　治験責任医師の評価

b.　治療期間以外の死亡も含む

表 1.8.2-14.　M10-880 試験の有害事象の概要（安全性データセット，メイン試験及び日本人サブ試験を併合した成績）

	プラセボ N = 130 PYs = 74.4		アダリムマブ N = 131 PYs = 102.9		合計 N = 261 PYs = 177.3	
	n (%)	E (E/100PY)	n (%)	E (E/100PY)	n (%)	E (E/100PY)
有害事象	106 (81.5)	658 (884.30)	117 (89.3)	879 (854.21)	223 (85.4)	1537 (866.84)
治験薬（アダリムマブ又はプラセボ）との因果関係が「多分あり」以上の有害事象 [a]	52 (40.0)	135 (181.43)	67 (51.1)	195 (189.50)	119 (45.6)	330 (186.11)
治験薬（アダリムマブ又はプラセボ）との因果関係が「多分関連なし」以上の有害事象 [a]	78 (60.0)	317 (426.02)	85 (64.9)	492 (478.12)	163 (62.5)	809 (456.29)
治験薬（プレドニゾン）との因果関係が「多分あり」以上の有害事象 [a]	50 (38.5)	115 (154.55)	54 (41.2)	122 (118.56)	104 (39.8)	237 (133.66)
高度の有害事象	9 (6.9)	16 (21.50)	12 (9.2)	20 (19.44)	21 (8.0)	36 (20.30)
重篤な有害事象	10 (7.7)	11 (14.78)	8 (6.1)	14 (13.61)	18 (6.9)	25 (14.10)
治験薬（アダリムマブ又はプラセボ）との因果関係が「多分あり」以上の重篤な有害事象 [a]	2 (1.5)	2 (2.69)	3 (2.3)	3 (1.92)	5 (1.9)	5 (2.82)
治験薬（プレドニゾン）との因果関係が「多分あり」以上の重篤な有害事象 [a]	4 (3.1)	4 (5.38)	1 (0.8)	1 (0.97)	5 (1.9)	5 (2.82)
中止に至った有害事象（アダリムマブ又はプラセボ）	7 (5.4)	7 (9.41)	11 (8.4)	12 (11.66)	18 (6.9)	19 (10.72)
死亡に至った有害事象	0	0	1 (0.8)	2 (1.94)	1 (0.4)	2 (1.13)
死亡 [b]	0	0	1 (0.8)	1 (0.97)	1 (0.4)	1 (0.56)

a.　治験責任医師による評価

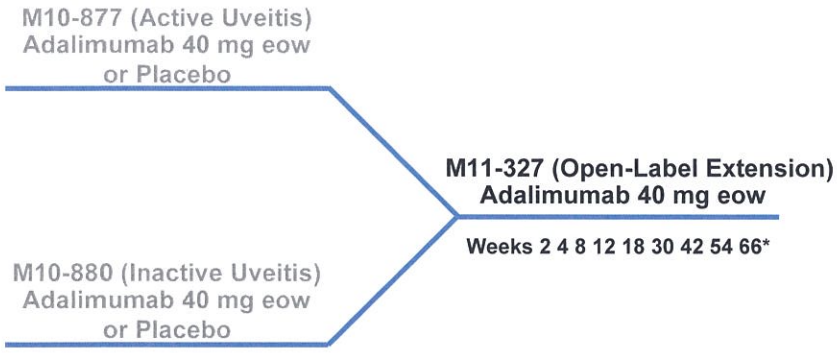
b.　治療期間以外の死亡も含む

M11-327 試験（中間成績）

M10-877 試験では投与第 6 週時以降に，M10-880 試験では投与 2 週時以降に再燃と判定された被験者は，アダリムマブの非盲検継続投与試験（M11-327）の組入れ基準に適合し，当該医療機関が M11-327 試験に参加している場合には，M11-327 試験（図 1.8.2-4）に移行することができることとした。同様に，M10-877 試験又は M10-880 試験の治験終了時まで再燃と判定されなかった被験者も M11-327 試験に移行することができることとした。

M11-327 試験は実施中であり，データカットオフ日を 2015 年 4 月 30 日として，本非盲検継続投与試験の一部の有効性の解析を実施し，アダリムマブの効果の持続性について検討した。なお，M11-327 試験の中間成績は，承認申請時に提出する安全性の統合データ（Integrated Summary of Safety [ISS] ）に含める予定である。更に，申請後に FDA へ提出する予定の 2015 年 8 月 31 日カットオフのデータを提出する計画である（2016 年 1 月予定）。

図 1.8.2-4. M11-327 試験デザイン



* 投与 66 週以降，（2018 年 3 月 15 日を超えない）治験終了まで，12 週間ごとに評価来院する。

M11-327 試験の有効性の解析では，日本人とその他の集団を併合した。日本人のみの解析は行わなかった。M10-877 試験及び M10-880 試験の 2 つの試験に日本人サブ試験として登録された 48 名（M10-877 試験：16 名及び M10-880 試験：32 名）の日本人被験者のうち，44 名（M10-877 試験：16 名及び M10-880 試験：28 名）が M11-327 試験に登録され（ITT 集団），2015 年 4 月 30 日時点で 31 名の被験者が試験を継続していた。

治験責任医師が他剤併用（全身性ステロイドを含む）を必要と判断した際のアダリムマブの有効性を確認するために，このデータセットでの解析を行った。これらのデータから得られる

情報は限定的であるが，アダリムマブの効果が長期間にわたって非感染性のぶどう膜炎患者で持続することが確認された。

全被験者（投与 0 週時に活動性又は非活動性のぶどう膜炎患者）を対象に算出したステロイドの平均投与量は，投与 2 週以降，時間の経過とともに減少した。試験参加時に活動性のぶどう膜炎患者（M10-877 試験及び M10-880 試験）での平均投与量は，試験参加時には 13 mg であったが，投与 12 ヵ月時点では 4 mg であり，臨床的に意味のある全身性ステロイドの減量が認められた。各評価時期で本治験に参加中の被験者のうち，両眼で活動性かつ炎症性の脈絡網膜病変又は網膜血管病変が新たに認められなかった被験者の割合は，投与 12 週以降のすべての評価時期で 93%を超えていた（2.5.4 項，図 2.5.4-8 及び図 2.5.4-9）。

結論

これらの臨床成績は，ステロイドによる治療が十分に効果的でない（活動性）非感染性ぶどう膜炎の患者にとって，アダリムマブが効果的な治療オプションとなることを支持するものであった（M10-877 試験）。更に，長期間にわたるステロイドによる治療を必要とする患者においても治療オプションになり得ると考えられ，ステロイドの継続投与により発現することが知られている副作用を避けることに役立ち（M10-880 試験），ステロイドによる長期治療が適切でない（非活動性）非感染性ぶどう膜炎患者の治療においてアダリムマブは有益であると考えられる。即ち，これらの成績から，アダリムマブは活動性及び非活動性の非感染性ぶどう膜炎患者のステロイドによる治療を最低限に抑えることができる薬剤であり，ぶどう膜炎の炎症再燃のリスクを半分に減らし，再燃までの期間を倍に延ばすことが示された。

第 III 相臨床試験で認められた有害事象のプロファイルは，原疾患の医学的症状に伴う有害事象を除けば，アダリムマブの承認適応症全般で既知の安全性プロファイルと一致し，新たな安全性に関わるシグナルは認められなかった。ぶどう膜炎における安全性データは，既存のアダリムマブ安全性データベースを補完するものであるあった。

2 つのプラセボ対照第 III 相臨床試験（日本人サブ試験を含む M10-877 試験及び M10-880 試験，並びに非盲検の継続投与試験（M11-327 試験）の中間データから得られた有効性及び安全性データは，非感染性の中間部ぶどう膜炎，後部ぶどう膜炎及び汎ぶどう膜炎治療のアダリムマブの追加効能の承認申請を十分支持することを示している。非感染性ぶどう膜炎の治療ではステロイド投与が不適切である患者を除き，ステロイドが第一選択薬として使用される。アダリムマブは，非感染性ぶどう膜炎治療における選択の幅を広げるものであり，ステロイドで効果不十分な患者だけでなく，ステロイドによる治療が不適切な患者，又はステロイド依存性でステロイドの減量を必要とする患者に使用できると考えることから，アダリムマブの効能・効果は以下の通りとした。

【効能・効果】（案）
既存治療で効果不十分な下記疾患
非感染性の中間部，後部又は汎ぶどう膜炎

1.8.3 用量・用法（案）及びその設定の根拠

1.8.3.1 用法・用量（案）

非感染性の中間部，後部又は汎ぶどう膜炎

通常，成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 80 mg を，初回投与 1 週間後に 40 mg を皮下注射する。初回投与 3 週間後以降は，40 mg を 2 週に 1 回，皮下注射する。

1.8.3.2 設定の根拠

本剤の用法・用量は，次の二つの主要な臨床試験（M10-877 試験：5.3.5.1-1，M10-880 試験：5.3.5.1-2）の結果を基に設定した。

アダリムマブの用法・用量

臨床開発プログラムでは，無作為化二重盲検プラセボ対照国際共同試験として実施した 2 試験（M10-877 試験及び M10-880 試験），及びこの 2 つのプラセボ対照試験から移行した被験者を組入れた非盲検継続投与試験 1 試験（M11-327 試験）を評価した（表 2.5.1-2）。なお，日本人被験者を対象とした試験は，2 つのプラセボ対照試験のサブ試験と位置づけ，日本人だけでの割付けを実施した。

プラセボ対照試験におけるアダリムマブの投与方法は，ベースライン（投与 0 週）時に 80 mg を負荷投与（皮下）し，引き続き投与 1 週から 40 mg を隔週投与した。ベースライン時における初回 80 mg 用量（負荷投与量）の投与目的は，投与期間中により早く血中アダリムマブ濃度を定常状態に到達させてアダリムマブの有効性を得るためであった。この投与方法は，先に乾癬の治験で検討されている。本邦において，この用法・用量の検討は初めてであったが，尋常性乾癬患者の承認用法・用量（投与 0 週に 80 mg を負荷投与し，投与 2 週から 40 mg を隔週投与）と類似しており，安全性上の特段の懸念はなく，初回の 80 mg 投与は，日本人においても 40 mg 隔週投与のための適切な負荷投与量であると考えた。

M10-877 試験及び M10-880 試験の有効性及び安全性の要約

前項（1.8.2 項）に記載したとおり，これらの臨床試験の成績は，ステロイドによる治療が十分に効果的でない“活動性”非感染性ぶどう膜炎患者にとって，アダリムマブが効果的な治療オプションとなることを支持するものであった（M10-877 試験）。更に，長期間に亘るステロイドによる治療を必要とする患者においても治療オプションになり得ると考えられ，ステロイドの継続投与により発現することが知られている副作用を避けることに役立ち（M10-880 試験），ステロイドによる長期治療が適切でない“非活動性”非感染性ぶどう膜炎患者の治療においてアダリムマブは有益であると考えられる。即ち，これらの成績から，アダリムマブは活動性及び非活動性の非感染性ぶどう膜炎患者のステロイドによる治療を最低限に抑えることができる

薬剤であり，ぶどう膜炎の炎症再燃のリスクを半分に減らし，治療不成功（以下「再燃」）での期間までの期間を倍に延ばすことが示された。

第 III 相臨床試験で認められた有害事象のプロファイルは，原疾患の医学的症状に伴う有害事象を除けば，アダリムマブの承認適応症全般で既知の安全性プロファイルと一致し，新たな安全性に関わるシグナルは認められなかった。ぶどう膜炎における安全性データは，既存のアダリムマブ安全性データベースを補完するものであった。

M10-877 試験及び M10-880 試験における薬物動態

第 III 相臨床試験である M10-877 試験及び M10-880 試験において，投与 0 週にアダリムマブを 80 mg 負荷投与し，引き続き投与 1 週から 40 mg 隔週投与したとき，平均血清中アダリムマブ濃度は初回投与後に定常状態に達し（8–10 μg/mL），以降，40 mg 隔週投与を継続した投与 52 週までその濃度が維持された。

表 1.8.3-1. ぶどう膜炎患者における血清中アダリムマブ濃度の要約（M10-877 試験及び M10-880 試験）

	平均値 ± 標準偏差（範囲），N						
	週						
試験	0	1 又は 2[a]	8	12	27	36	52
M10-877 (N = 118)	0 ± 0 (0–0), 117	7.80 ± 2.87 (1.47-18.4), 114	8.34 ± 4.86 (0-21.2), 84	9.09 ± 5.12 (0-23.0), 72	9.46 ± 6.25 (0-31.4), 38	9.45 ± 5.90 (0-21.3), 32	10.0 ± 6.25 (0-22.0), 20
M10-880 (N = 131)	0 ± 0 (0–0), 131	10.0 ± 3.79 (0.311-21.0), 130	8.50 ± 5.17 (0-25.0), 113	9.53 ± 5.36 (0-23.9), 97	9.36 ± 7.00 (0-46.8), 70	9.01 ± 5.63 (0-28.8), 59	8.72 ± 5.28 (0-27.1), 43

[a]：M10-877 試験は投与 1 週，M10-880 試験は投与 2 週。
注：全被験者（外国人及び日本人）を解析対象とした。
相互参照：M10-877 試験 薬物動態報告書（5.3.3.2-1）及び M10-880 試験 薬物動態報告書（5.3.3.2-2）

全般的に見ると，ぶどう膜炎患者におけるアダリムマブの曝露は，既承認の適応症における曝露と一致していた。

アダリムマブを 40 mg 隔週投与したときの血清中アダリムマブ濃度の平均値は，投与 8 週以降，日本人被験者の方が外国人被験者よりわずかに低い傾向が認められた。しかしながら，両集団の血清中アダリムマブ濃度には顕著な重なりが認められ，また，2.5 項及び 2.7.2 項で示すように，ポピュレーション薬物動態解析においても日本人は薬物動態パラメータに対する有意な共変量としては同定されなかった。全般的に見ると，他の適応症と同様に，日本人と外国人の血清中アダリムマブ濃度は類似していた。

これらの結果から，非感染性ぶどう膜炎患者に対する用法・用量（案）を以下のように設定した。

【用法・用量】（案）
非感染性の中間部，後部又は汎ぶどう膜炎
通常，成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 80mg を，初回投与 1 週間後に 40mg を皮下注射する。初回投与 3 週間後以降は，40mg を 2 週に 1 回，皮下注射する.

1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定の根拠

本剤の臨床試験成績に基づき，本剤の使用上の注意（案）を以下のとおり設定した。本剤は平成 20 年 4 月 16 日に関節リウマチを効能・効果として承認され，平成 22 年 1 月 20 日に尋常性乾癬及び関節症性乾癬，平成 22 年 10 月 27 日にクローン病及び強直性脊椎炎，平成 23 年 7 月 1 日に若年性特発性関節炎，平成 25 年 5 月 16 日に腸管型ベーチェット病，平成 25 年 6 月 14 日に潰瘍性大腸炎の効能・効果について承認を得ている。また，平成 28 年 6 月 20 日にクローン病の用法・用量の一部変更について承認を得ている。

現行の添付文書［平成 28 年 6 月（第 22 版）改訂］から，当該効能・効果追加に伴い，下線を付した変更箇所のみ根拠を説明し，変更を要しない箇所については「変更なし」とした。

使用上の注意（案）	設定の根拠
警告 1.本剤投与により，結核，肺炎，敗血症を含む重篤な感染症及び脱髄疾患の新たな発生もしくは悪化等が報告されており，本剤との関連性は明らかではないが，悪性腫瘍の発現も報告されている．本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め，これらの情報を患者に十分説明し，患者が理解したことを確認した上で，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること．また，本剤の投与において，重篤な副作用により，致命的な経過をたどることがあるので，緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師の管理指導のもとで使用し，本剤投与後に副作用が発現した場合には，主治医に連絡するよう患者に注意を与えること． 2.感染症 (1)重篤な感染症 敗血症，肺炎，真菌感染症を含む日和見感染症等の致命的な感染症が報告されているため，十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること． (2)結核 播種性結核（粟粒結核）及び肺外結核（胸膜，リンパ節等）を含む結核が発症し，死亡例も認められている．結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため，本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え，インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い，適宜胸部CT検査等を行うことにより，結核感染の有無を確認すること．また，結核の既感染者には，抗結核薬の投与をした上で，本剤を投与すること．ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において，投与後活動性結核が認められた例も報告されている． 3.脱髄疾患（多発性硬化症等）の臨床症状・画像診断上の新たな発生もしくは悪化が，本剤を含む抗TNF製剤でみられたとの報告がある．脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者には投与しないこととし，脱髄疾患を疑う患者や家族歴を有する患者に投与する場合には，適宜画像診断等の検査を実施するなど，十分な観察を行うこと． 4.関節リウマチ患者では，本剤の治療を行う前に，少なくとも1剤の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること．また，本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用し，自己投与の場合もその管理指導のもとで使用すること． 5.尋常性乾癬及び関節症性乾癬の患者では，本剤の治療を行う前に，既存の全身療法（紫外線療法を含む）の適用を十分に勘案すること．乾癬の治療経験を持つ医師と本剤の副作用への対応について十分な知識を有する医師との連携のもと使用すること．自己投与の場合もこれらの医師の管理指導のもとで使用すること． 6.強直性脊椎炎では，本剤の治療を行う前に，既存治療薬（非ステロイド性抗炎症薬等）の使用を十分勘案すること．また，本剤についての十分な知識と強直性脊椎炎の診断及び治療の経験をもつ医師が使用し，自己投与の場合もその管理指導のもとで使用すること． 7.多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎の患者では，本剤の治療を行う前に，少なくとも1剤の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること．また，本剤についての十分な知識と若年性特発性関節炎治療の経験をもつ医師が使用し，自己投与の場合もその管理指導のもとで使用すること（「小児等への投与」の項参照）． 8.腸管型ベーチェット病では，本剤の治療を行う前に，ステロイド又は免疫調節剤等の使	11.本剤による治療を行う前に，既存治療薬による治療を十分勘案することとし，本剤についての十分な知識及び非感染性ぶどう膜炎治療の経験をもつ眼科医と本剤についての十分な知識を持つ内科医等の連携により使用し，自己投与の場合もその管理指導のもとで使用する必要があるため設定した。

使用上の注意（案）	設定の根拠
用を十分勘案すること．また，本剤についての十分な知識と腸管型ベーチェット病治療の経験をもつ医師が使用し，自己投与の場合もその管理指導のもとで使用すること． 9.クローン病では，本剤の治療を行う前に，栄養療法，ステロイド，免疫調節剤等の使用を十分勘案すること．また，本剤についての十分な知識とクローン病治療の経験をもつ医師が使用し，自己投与の場合もその管理指導のもとで使用すること． 10.潰瘍性大腸炎では，本剤の治療を行う前に，ステロイド又は免疫調節剤等の使用を十分勘案すること．また，本剤についての十分な知識と潰瘍性大腸炎治療の経験をもつ医師が使用し，自己投与の場合もその管理指導のもとで使用すること． 11.非感染性ぶどう膜炎では，本剤の治療を行う前に，既存治療薬（ベーチェット病によるぶどう膜炎ではシクロスポリン等，その他の非感染性ぶどう膜炎では経口ステロイド剤等）の使用を十分勘案すること．また，本剤についての十分な知識と非感染性ぶどう膜炎治療の経験をもつ眼科医と本剤について十分な知識をもつ内科等の医師が診断と治療に対して十分な連携をとり使用し，自己投与の場合もその管理指導のもとで使用すること．	
禁忌（次の患者には投与しないこと）	変更なし。
＜効能・効果に関連する使用上の注意＞ 関節リウマチ (1)本剤の適用は，原則として既存治療で効果不十分な関節リウマチ患者に限定すること．ただし，関節の構造的損傷の進展が早いと予想される患者に対しては，抗リウマチ薬による治療歴がない場合でも使用できるが，最新のガイドライン等を参照した上で，患者の状態を評価し，本剤の使用の必要性を慎重に判断すること． (2)本剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用は行わないこと（「重要な基本的注意」の項参照）． 尋常性乾癬及び関節症性乾癬 (1)少なくとも1種類の既存の全身療法（紫外線療法を含む）で十分な効果が得られず，皮疹が体表面積（BSA）の10%以上に及ぶ場合に投与すること． (2)難治性の皮疹又は関節症状を有する場合に投与すること． 強直性脊椎炎 過去の治療において，既存治療薬（非ステロイド性抗炎症薬等）による適切な治療を行っても，疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること． 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎 過去の治療において，少なくとも1剤の抗リウマチ薬（生物製剤を除く）等による適切な治療を行っても，疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること．全身型若年性特発性関節炎については，全身症状に対する有効性及び安全性が確立していないため，全身症状が安定し，多関節炎が主症状の場合に投与すること． 腸管型ベーチェット病 過去の治療において，既存治療薬（ステロイド又は免疫調節剤等）による適切な治療を行っても，疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること． クローン病 過去の治療において，栄養療法，他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤，ステロイド，アザチオプリン等）等による適切な治療を行っても，疾患に起因する明らかな臨床症状	過去の治療において既存治療薬による適切な治療を行っても，疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤を投与する必要があることから設定した。

使用上の注意（案）	設定の根拠
が残る場合に投与すること．なお，寛解維持投与は漫然と行わず経過を観察しながら行うこと． 潰瘍性大腸炎 (1)過去の治療において，他の薬物療法（ステロイド，アザチオプリン等）等による適切な治療を行っても，疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること．ただし，本剤よりも先に他の抗 TNF 製剤による治療を考慮すること［国内臨床試験において主要評価項目の 1 つである投与 8 週時の寛解率ではプラセボ群との差は認められていない（「臨床成績」の項参照）］． (2)寛解維持効果は確認されていないため，漫然と投与しないこと． 非感染性の中間部，後部又は汎ぶどう膜炎 過去の治療において，既存治療薬（ベーチェット病によるぶどう膜炎ではシクロスポリン等，その他の非感染性ぶどう膜炎では経口ステロイド剤等）による適切な治療を行っても，疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること．	
＜用法・用量に関連する使用上の注意＞	変更なし。
使用上の注意改訂	
1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）	変更なし。
2.重要な基本的注意 (1)本剤は，細胞性免疫反応を調節する TNFα（腫瘍壊死因子α）の生理活性を抑制するので，感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼす可能性がある．そのため本剤の投与に際しては，十分な観察を行い，感染症の発現や増悪に注意すること．また，投与中に重篤な感染症を発現した場合は，速やかに適切な処置を行い，感染症がコントロールできるようになるまでは投与を中止すること．他の生物製剤との切替えの際も注意すること．また，患者に対しても，発熱，倦怠感等があらわれた場合には，速やかに主治医に相談するよう指導すること． (2)本剤を含む抗 TNF 製剤の臨床試験で，悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現頻度が対照群に比し，高かったとの報告がある．また，関節リウマチのような慢性炎症性疾患のある患者に免疫抑制剤を長期間投与した場合，感染症や悪性リンパ腫等のリスクが高まることが報告されている．また，抗 TNF 製剤を使用した小児や若年成人においても，悪性リンパ腫等の悪性腫瘍が報告されている．本剤との因果関係は明確ではないが，悪性腫瘍等の発現には注意すること（「臨床成績」の項参照）．本剤投与に先立って全ての患者（特に，免疫抑制剤の長期間投与経験がある患者又は PUVA 療法を行った経験のある乾癬患者）において，非黒色腫皮膚癌の有無を検査し，投与中も監視を継続すること． (3)結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため，本剤の投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部 X 線検査に加え，インターフェロン-γ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い，適宜胸部 CT 検査等を行うことにより，結核感染の有無を確認すること．結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には，結核の診療経験がある医師に相談すること．以下のいずれかの患者には，原則として本剤の開始前に適切な抗結核薬を投与すること． 1)胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者 2)結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者	(10)サルコイドーシスを有するぶどう膜炎患者でサルコイドーシスの悪化が報告されていることから記載した。 (12)第Ⅲ相試験における日本人での抗アダリムマブ抗体（AAA）産生率の結果を記載した。

使用上の注意（案）	設定の根拠
3)インターフェロン-γ遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により，既感染が強く疑われる患者 4)結核患者との濃厚接触歴を有する患者 特に，重篤な疾患もしくは易感染状態の患者においては，ツベルクリン反応で偽陰性となる可能性があるので注意すること．また，本剤の適用にあたっては本剤投与のリスクベネフィットを慎重に検討すること．本剤投与前にツベルクリン反応等の検査が陰性の患者においても，投与後活動性結核があらわれることがあるため，本剤投与中は胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現に十分注意すること．患者に対し，結核の症状が疑われる場合（持続する咳，体重減少，発熱等）は速やかに主治医に連絡するよう説明すること．なお，活動性結核と診断された場合は本剤を投与しないこと． (4)本剤を含む抗TNF製剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性，かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）において，B型肝炎ウイルスの再活性化が認められ，致命的な例も報告されている．本剤投与に先立って，B型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること．B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者に本剤を投与する場合は，肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど，B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること．なお，これらの報告の多くは，他の免疫抑制作用をもつ薬剤を併用投与した患者に起きている（「副作用」の項参照）． (5)本剤投与において，生ワクチンの接種に起因する感染症を発現したとの報告はないが，感染症発現のリスクを否定できないので，生ワクチン接種は行わないこと．小児患者には本剤投与前に必要なワクチンを接種しておくことが望ましい． (6)本剤を含む抗TNF療法において，中枢神経系（多発性硬化症，視神経炎，横断性脊髄炎等）及び末梢神経系（ギラン・バレー症候群等）の脱髄疾患の発現や悪化が報告されている．そのため脱髄疾患及びその既往歴のある患者へは本剤を投与しないこと．脱髄疾患が疑われる患者については，神経学的評価や画像診断等の検査を行い，慎重に危険性と有益性を評価した上で本剤適用の妥当性を検討し，投与後は十分に観察を行うこと． (7)本剤に関連したアナフィラキシーを含む重篤なアレルギー反応が報告されている．アレルギー反応が発現した場合は，速やかに投与を中止し適切な処置を行うこと．また，注射部位において紅斑，発赤，疼痛，腫脹，そう痒，出血等が多数認められているので，本剤を慎重に投与するとともに，発現に注意し，必要に応じて適切な処置を行うこと（「副作用」の項参照）． (8)本剤を含む抗TNF療法において，新たな自己抗体（抗核抗体）の発現が報告されている．本剤投与後に抗核抗体陽性のループス様症候群を発現した場合は，投与を中止すること（本剤投与により，まれにループス様症候群を疑わせる症状が発現したとの報告がある．）（「その他の注意」の項参照）． (9)本剤を含む抗TNF療法において，既存の乾癬の悪化もしくは新規発現（膿疱性乾癬を含む）が報告されている．これらの多くは，他の免疫抑制作用を有する薬剤を併用した患者において報告されている．多くの症例は抗TNF製剤の投与中止によって回復したが，他の抗TNF製剤の再投与によって再度発現した例もある．症状が重度の場合及び局所療法により改善しない場合は本剤の中止を考慮すること． (10)本剤において，サルコイドーシスの悪化（皮膚，肺又は眼症状）が報告されている．	

使用上の注意（案）	設定の根拠
サルコイドーシス患者に本剤を投与する場合には，十分な観察を行い，サルコイドーシスの悪化に注意すること．サルコイドーシス症状が悪化した場合には，適切な処置を行うこと． (11)メトトレキサート等の抗リウマチ薬を併用する場合は，80mg 隔週投与への増量は行わないこと． (12)本剤の投与により，本剤に対する抗体が産生されることがある．臨床試験における日本人での産生率は，関節リウマチ 44.0%（メトトレキサート併用下では 19.3%），尋常性乾癬 11.6%，強直性脊椎炎 16.0%，若年性特発性関節炎 20.0%（メトトレキサート併用下では 15.0%），腸管型ベーチェット病 5.0%，クローン病 6.1%，潰瘍性大腸炎 7.8%及び非感染性ぶどう膜炎 12.5%であった．臨床試験において本剤に対する抗体の産生が確認された患者においては，本剤の血中濃度が低下する傾向がみられた．血中濃度が低下した患者では効果減弱のおそれがある． (13)1)自己投与の適用については，医師がその妥当性を慎重に検討し，十分な教育訓練を実施したのち，本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し，患者自ら確実に投与できることを確認した上で，医師の管理指導のもとで実施すること．また，適用後，感染症等本剤による副作用が疑われる場合や，自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には，直ちに自己投与を中止させ，医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと． 2)シリンジの安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に，使用済みのシリンジを廃棄する容器を提供すること． (14)本剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用は行わないこと．海外で実施したプラセボを対照とした臨床試験において，本剤を含む抗 TNF 製剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用療法を受けた患者では併用による効果の増強は示されておらず，感染症及び重篤な感染症の発現率が本剤を含む抗 TNF 製剤のみによる治療を受けた患者での発現率と比べて高かった．また，本剤と他の生物製剤の併用について，有効性及び安全性が確立していないので併用を避けること． (15)本剤の生産培養工程には，ウシ由来成分を含まない培養液を使用しているが，本剤のマスター・セル・バンクの保存培養液中に，ウシの脾臓及び血液由来成分が用いられている．この成分は，米国農務省により食用可能とされた米国産ウシからの由来成分であり，伝達性海綿状脳症（TSE）回避のための欧州連合（EU）基準に適合している．なお，本剤はマスター・セル・バンクの作製時に使用した培養液成分の一部として組換えヒトインスリンを使用している．この組換えヒトインスリンは製造工程の極めて初期の段階で，培地成分の一部としてカナダ産及び米国産のウシ由来成分を使用しているが，これらウシ由来成分は使用した組換えヒトインスリンの成分としては含まれていない．本剤の製造工程には，これら成分を洗い流す工程を含んでおり，TSE 伝播の原因であるプリオンたん白を除去できることをウエスタンブロット法で確認している．従って，本剤の投与により TSE 伝播のリスクは極めて低いものと考えられるが，理論的にリスクは完全には否定し得ないため，その旨を患者へ説明することを考慮すること．なお，本剤の投与により TSE をヒトに伝播したとの報告はない．	
3.相互作用	変更なし。

使用上の注意（案）	設定の根拠
4.副作用 本剤の臨床試験における副作用の発現状況は，以下のとおりである． ＜国内臨床試験＞ 関節リウマチ，尋常性乾癬，関節症性乾癬，強直性脊椎炎，若年性特発性関節炎，腸管型ベーチェット病，クローン病，潰瘍性大腸炎及び非感染性ぶどう膜炎の臨床試験において，日本人安全性評価対象 1,298 例中 1,076 例（82.9%）に副作用が認められ，その主なものは，鼻咽頭炎 389 例（30.0%），注射部位紅斑 126 例（9.7%），注射部位反応 111 例（8.6%），発疹 98 例（7.6%），上気道感染 83 例（6.4%）等であった． ＜海外臨床試験＞ 海外における関節リウマチ（本剤単独投与），尋常性乾癬，関節症性乾癬，強直性脊椎炎，若年性特発性関節炎，クローン病，潰瘍性大腸炎及び非感染性ぶどう膜炎の臨床試験において，本剤総症例数 6,594 例中 3,403 例（51.6%）に認められた主な副作用は，鼻咽頭炎 361 例（5.5%），頭痛 347 例（5.3%），注射部位反応 316 例（4.8%），注射部位疼痛 247 例（3.7%），上気道感染 231 例（3.5%）等であった． (1)重大な副作用 1)敗血症（0.3%），肺炎（2.8%）等の重篤な感染症：敗血症，肺炎等の重篤な感染症（細菌，真菌（ニューモシスティス等），ウイルス等の日和見感染によるもの）があらわれることがあるので，治療中は十分に観察を行い，異常が認められた場合には投与を中止する等の適切な処置を行うこと．なお，感染症により死亡に至った症例が報告されている． 2)結核（0.3%）：結核（肺外結核（胸膜，リンパ節等），播種性結核を含む）があらわれることがある．ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において，投与後活動性結核があらわれることもある．結核の既感染者では，症状が顕在化するおそれがあるため，投与開始前に，結核菌感染の診断を行い，抗結核薬を投与すること．結核の既感染者には，問診及び胸部 X 線検査等を定期的に行うことにより，結核症状の発現に十分に注意すること．また，肺外結核（胸膜，リンパ節等）もあらわれることがあることから，その可能性も十分考慮した観察を行うこと．異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと． 3)ループス様症候群（0.1%）：ループス様症候群があらわれることがある．このような場合には，投与を中止すること． 4)脱髄疾患（頻度不明[注]）：脱髄疾患（多発性硬化症，視神経炎，横断性脊髄炎，ギラン・バレー症候群等）の新たな発生もしくは悪化があらわれることがある．異常が認められた場合には，投与を中止する等の適切な処置を行うこと． 5)重篤なアレルギー反応（頻度不明[注]）：アナフィラキシー等の重篤なアレルギー反応があらわれることがある．十分に観察を行い，このような反応が認められた場合には速やかに投与を中止し，適切な処置を行うこと． 6)重篤な血液障害（汎血球減少症，血小板減少症，白血球減少症，顆粒球減少症）（頻度不明[注]）：再生不良性貧血を含む汎血球減少症，血球減少症（血小板減少症，白血球減少症，顆粒球減少症等）があらわれることがある．異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと． 7)間質性肺炎（0.7%）：肺線維症を含む間質性肺炎があらわれることがあるので，発熱，咳嗽，呼吸困難等の呼吸器症状に十分注意し，異常が認められた場合に	第Ⅲ相試験において日本人被験者に認められた副作用を既存の副作用集計と合算し，発現頻度を更新した。

使用上の注意（案）	設定の根拠

は，速やかに胸部X線検査，胸部CT検査及び血液ガス検査等を実施し，本剤投与を中止するとともにニューモシスティス肺炎と鑑別診断（β-D-グルカンの測定等）を考慮に入れ適切な処置を行うこと．なお，間質性肺炎の既往歴のある患者には，定期的に問診を行うなど，注意すること．

8)劇症肝炎，肝機能障害，黄疸，肝不全（頻度不明[注)]）：劇症肝炎，著しいAST（GOT），ALT（GPT）等の上昇を伴う肝機能障害，黄疸，肝不全があらわれることがあるので，十分に観察を行い，異常が認められた場合には投与を中止する等の適切な処置を行うこと．なお，これらの中にはB型肝炎ウイルスの再活性化によるものが含まれていた．

[注)] 海外又は自発報告で認められた副作用のため，頻度は不明．

(2)その他の副作用

次のような症状があらわれた場合には，症状に応じて適切な処置を行うこと．

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明[注1)]
精神神経系	頭痛	不眠症，回転性めまい，浮動性めまい，感覚減退	脳出血，脳梗塞，味覚異常，ラクナ梗塞，神経痛，健忘，筋萎縮性側索硬化症，脳虚血，頚髄症，頭蓋内動脈瘤，頭蓋内圧上昇，片頭痛，腓骨神経麻痺，神経根障害，傾眠，くも膜下出血，振戦，三叉神経痛，迷走神経障害，不安障害，譫妄，摂食障害，神経症，良性神経鞘腫，意識消失，脳炎，錯覚，末梢性ニューロパチー，気分変化，体位性めまい，うつ病，感情障害，構音障害	気分障害，神経過敏，激越，落ち着きのなさ，神経感覚障害（錯感覚を含む），睡眠障害
血液・リンパ	自己抗体陽性（抗DNA抗体陽性，抗核抗体陽性）（16.5%）	貧血，リンパ球数減少，好酸球数増加，白血球百分率数異常（白血球数増加を含む）	リンパ球形態異常，血小板数増加，リンパ節症，リンパ節炎，脾臓出血，脾臓梗塞，リンパ管炎，リウマトイド因子（RF）増加，血中β-D-グルカン増加，リンパ球百分率異常（百分率増加を含む），単球数異常（百分率増加及び減少を含む），大小不同赤血球陽性，赤血球連銭形成，赤血球数増加，好中球数増	特発性血小板減少性紫斑病（ITP），APTT延長

使用上の注意（案）					設定の根拠
			加，血中免疫グロブリンE増加，リンパ球数増加，トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加，血中アミラーゼ増加，血中トリプシン増加		
代謝・栄養		血中トリグリセリド上昇，血中尿酸増加，血中コレステロール上昇，乳酸脱水素酵素（LDH）上昇，体重増加，高血糖，CK（CPK）上昇，CRP上昇，体重減少，高脂血症，糖尿病	血中リン減少，食欲不振，血中アルブミン減少，総蛋白増加，血中カリウム減少，血中カルシウム減少，血中カルシウム増加，血中クロール減少，血中コレステロール減少，血中ナトリウム減少，血中トリグリセリド減少，CK（CPK）減少，総蛋白減少，脱水，高カリウム血症，痛風，食欲亢進，肥満，低血糖，血中マグネシウム増加，血中リン増加，グリコヘモグロビン増加		
感覚器		結膜炎，眼の異常感，麦粒腫	難聴，中耳炎，耳鳴，眼瞼浮腫，外耳炎，白内障，耳不快感，耳出血，結膜出血，眼脂，乾性角結膜炎，乱視，眼瞼炎，霰粒腫，複視，角膜炎，角膜症，高眼圧症，光視症，網膜変性，網膜静脈閉塞，高血圧性網膜症，強膜出血，強膜炎，真珠腫，緑内障，耳痛，角膜損傷，耳垢栓塞，角膜びらん，眼出血，硝子体浮遊物，耳感染，聴覚刺激検査異常，流涙増加，霧視，一過性視力低下，網膜出血，眼圧上昇	眼の刺激又は炎症，視覚障害，眼球感覚障害，全眼球炎，虹彩炎，耳介腫脹，耳そう痒症	
循環器		高血圧	動悸，期外収縮，低血圧，心房細動，狭心症，心弁膜疾患，不整脈，心	心停止，冠動脈不全，心嚢液貯留，血腫，血管閉塞，	

使用上の注意（案）					設定の根拠
			房頻脈，心不全，心タンポナーデ，心血管障害，冠動脈疾患，心室拡張，左房拡張，フィブリンDダイマー増加，頻脈，血栓性静脈炎，動脈硬化症，出血，ほてり，不安定血圧，末梢動脈瘤，静脈炎，壊死性血管炎，血管拡張，急性心筋梗塞，心電図異常，レイノー現象	大動脈狭窄，大動脈瘤	
呼吸器	上気道感染（鼻咽頭炎等）（55.5%），咳嗽	インフルエンザ，鼻炎，鼻漏，鼻閉	慢性気管支炎，喘息，気管支肺炎，喉頭気管気管支炎，インフルエンザ性肺炎，鼻出血，特発性器質化肺炎，発声障害，呼吸困難，中葉症候群，咽頭紅斑，くしゃみ，気管支狭窄，過換気，胸水，胸膜線維症，胸膜炎，気胸，喘鳴，声帯ポリープ，百日咳，喀血，下気道の炎症，肺塞栓症，扁桃肥大	肺水腫，咽頭浮腫	
消化器	下痢	腹痛，歯周病，便秘，悪心，口内炎，腸炎，齲歯，嘔吐，胃炎，口唇炎，腹部膨満，口腔ヘルペス，イレウス	胃不快感，ウイルス性胃腸炎，痔核，食道炎，歯痛（歯知覚過敏を含む），胃潰瘍，口腔カンジダ症，口内乾燥，消化不良，歯肉腫脹，腹部不快感，腹部腫瘤，痔瘻，結腸ポリープ，腸憩室，十二指腸潰瘍，十二指腸炎，心窩部不快感，胃ポリープ，消化管アミロイドーシス，胃腸出血，歯肉形成不全，歯肉痛，舌痛，口の感覚鈍麻，過敏性腸症候群，食道潰瘍，腹膜炎，肛門周囲痛，顎下腺腫大，舌苔，歯の脱落，食道静脈瘤，腹部膨	憩室炎，口腔内潰瘍形成，直腸出血，大腸炎，小腸炎	

使用上の注意（案）					設定の根拠
			癌，胃腸感染，ヘリコバクター感染，耳下腺炎，歯膿瘍，歯感染，血便，便通不規則，歯不快感，口唇乾燥，耳下腺腫大，舌腫脹，歯の障害，カンピロバクター腸感染，肛門周囲膿瘍，歯髄炎，膵臓の良性新生物，腸管穿孔，肛門性器疣贅，肛門狭窄，横隔膜下膿瘍，瘢痕ヘルニア，単径ヘルニア，胃酸過多，膵腫大，急性膵炎，直腸腺腫，胃腸異形成，口唇痛，唾液腺炎		
肝臓	肝酵素上昇	脂肪肝，血中ビリルビン増加	胆石症，アルコール性肝疾患，原発性胆汁性肝硬変，胆嚢ポリープ，肝臓うっ血，肝機能検査値異常，ALP 減少，胆嚢炎，胆管炎	肝壊死，肝炎，B 型肝炎の再燃	
皮膚	発疹，そう痒症，湿疹，白癬感染	紅斑，蕁麻疹，毛包炎，皮膚炎（接触性皮膚炎，アレルギー性皮膚炎を含む），皮膚真菌感染，皮膚乳頭腫，帯状疱疹，ざ瘡	皮下出血，脱毛症，爪囲炎，皮膚潰瘍，皮膚乾燥，過角化，皮下組織膿瘍，紫斑，感染性表皮嚢胞，伝染性軟属腫，皮膚細菌感染，手足口病，膿痂疹，膿皮症，挫傷，結核菌皮膚テスト陽性，メラノサイト性母斑，脂漏性角化症，脂肪腫，黄色腫，紅色汗疹，ヘノッホ・シェンライン紫斑病，膿疱性乾癬，多汗症，嵌入爪，乾癬，水疱，褥瘡性潰瘍，皮膚嚢腫，発汗障害，皮膚疼痛，光線過敏性反応，脂漏，皮膚びらん，皮膚剥脱，皮膚硬結，顔面腫脹，乾皮症，黄色爪症候群，せつ，冷汗，面皰，	血管浮腫，斑状出血，脂肪織炎，血管神経性浮腫，皮膚血管炎	

使用上の注意（案）					設定の根拠
			皮膚エリテマトーデス，痂皮，皮膚小結節，肉芽腫，肥厚性瘢痕，多形紅斑，爪の障害，口唇色素沈着，禿瘡		
筋骨格系		背部痛，関節痛	骨折，四肢痛，筋痛，骨粗鬆症，滑液嚢腫，腱断裂，骨密度減少，筋骨格硬直，変形性脊椎炎，関節破壊，筋骨格系胸痛，筋骨格痛，環軸椎不安定，鼡径部腫瘤，椎間板突出，関節腫脹，四肢不快感，腰部脊椎管狭窄，筋痙縮，筋力低下，頚部痛，骨関節炎，肩回旋筋腱板症候群，筋肉減少症，関節炎，関節障害，四肢の結節，脊椎すべり症，腎部痛，椎間板変性症，関節周囲炎，肩痛，椎間板炎，関節捻挫，頚部腫瘤，筋炎，手根管症候群，滑液包炎，ミオパチー，骨壊死	横紋筋融解症	
内分泌系			甲状腺腫，甲状腺機能亢進症，血中ヒト絨毛性ゴナドトロピン増加，甲状腺機能低下症，副腎腺腫，クッシング様症状	甲状腺障害	
泌尿器・生殖器		血尿，膀胱炎，女性生殖器系感染，蛋白尿，尿沈渣陽性	血中尿素増加，尿中白血球エステラーゼ陽性，尿中ブドウ糖陽性，尿中ケトン体陽性，尿中細菌検出，夜間頻尿，不正子宮出血，腎・尿路結石，腎膿瘍，血中クレアチニン増加，子宮平滑筋腫，腎機能障害，頻尿，慢性腎不全，水腎症，腎梗塞，腺筋症，性器出血，月経過多，前立腺炎，陰部そう痒症，腟分泌物，尿	膀胱及び尿道症状，腎臓痛，月経周期障害	

使用上の注意（案）					設定の根拠
			pH 上昇，陰嚢水瘤，尖圭コンジローマ，淋疾，尿道炎，尿中結晶陽性，排尿困難，尿意切迫，腎血管障害，良性前立腺肥大症，精巣上体炎，膣腫脹，前立腺特異性抗原増加，緊張性膀胱，無月経，不規則月経，閉経期症状		
全身症状	発熱	倦怠感，浮腫，胸痛，季節性アレルギー，単純ヘルペス感染	異常感，胸部不快感，ウイルス感染，悪寒，冷感，化膿，口渇，疲労，腫瘤，顔面浮腫，熱感，低体温，治癒不良，異物感，潰瘍，食物アレルギー，抗酸性桿菌感染，クリプトコッカス症，感染，転倒，背部損傷，創腐敗，CT 異常，胸部 X 線異常，免疫学的検査異常，全身性エリテマトーデス，線維腺腫，乳房の良性新生物，乳房痛，乳頭痛，側腹部痛，真菌感染，腋窩痛，細菌感染，疼痛，圧迫感，腫脹，金属アレルギー，大腸菌感染，無力症，成長遅延	インフルエンザ様疾患，サルコイドーシス	
投与部位	注射部位反応[注2)]（紅斑，そう痒感，発疹，出血，腫脹，硬結等）（25.6%）				
（頻度は国内の臨床試験の集計結果による） 注 1）海外臨床試験もしくは自発報告で認められている． 注 2）注射部位反応は投与開始から 1 ヵ月の間に高頻度で発現し，その後減少している．					
5.高齢者への投与					変更なし。
6.妊婦，産婦，授乳婦等への投与					変更なし。

使用上の注意（案）	設定の根拠
7.小児等への投与	変更なし。
8.過量投与	変更なし。
9.適用上の注意	変更なし。
10.その他の注意	変更なし。

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 国内の一般的名称（JAN：Japanese Accepted Names）

平成 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の医薬品名称専門協議において以下のとおり決定され，平成 17 年 12 月 22 日付薬食審査発第 1222004 号により通知された。

一般的名称
日本名：アダリムマブ（遺伝子組換え）
英名：Adalimumab（Genetical Recombination）

本質記載
日本名：
ヒト抗ヒト TNFα モノクローナル抗体である IgG_1 の重鎖（γ1 鎖）及び軽鎖（κ 鎖）をコードする cDNA の発現によりチャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される 451 個のアミノ酸残基（$C_{2197}H_{3396}N_{584}O_{678}S_{15}$；分子量：49,318.95，C 末端のリジン残基が欠落しているもの $C_{2191}H_{3384}N_{582}O_{677}S_{15}$；分子量：49,190.78）からなる重鎖 2 分子と 214 個のアミノ酸残基（$C_{1027}H_{1606}N_{282}O_{332}S_6$；分子量：23,407.82）からなる軽鎖 2 分子からなる糖タンパク質（分子量約 148,000）

英 名：
Glycoprotein (molecular weight: ca. 148,000) consisting of two molecules of light chain, each containing 214 amino acid residues ($C_{1027}H_{1606}N_{282}O_{332}S_6$; molecular weight: 23,407.82) and two molecules of heavy chain, each containing 451 amino acid residues ($C_{2197}H_{3396}N_{584}O_{678}S_{15}$; molecular weight: 49,318.95; including a molecule lacking Cterminal lysine residue 451, $C_{2191}H_{3384}N_{582}O_{677}S_{15}$; molecular weight: 49,190.78) produced in Chinese hamster ovary cells transfected with a cDNA encoding heavy chain (γ1-chain) and light chain (κ-chain) of IgG_1, human anti-human tumor necrosis factor α monoclonal antibody.

1.9.2 国際一般的名称（INN：International Nonproprietary Names）

INN 収載名称：
adalimumab (Recommended INN：List 44 Who Drug Information, Vol. 14, No.3, 2000)

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

(現行)

化学名・別名	アダリムマブ (遺伝子組換え)
構造式	別紙 (1-1～3) のとおり
効能・効果	ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL 既存治療で効果不十分な下記疾患 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎 ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL 関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む） 既存治療で効果不十分な下記疾患 尋常性乾癬，関節症性乾癬 強直性脊椎炎 腸管型ベーチェット病 中等症又は重症の活動期にあるクローン病の寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る） 中等症又は重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）
用法・用量	ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎 通常，アダリムマブ（遺伝子組換え）として，体重 15kg 以上 30kg 未満の場合は 20mg を，体重 30kg 以上の場合は 40mg を 2 週に 1 回，皮下注射する． ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL 関節リウマチ 通常，成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として 40mg を 2 週に 1 回，皮下注射する．なお，効果不十分な場合，1 回 80mg まで増量できる． 尋常性乾癬及び関節症性乾癬 通常，成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 80mg を皮下注射し，以後 2 週に 1 回，40mg を皮下注射する．なお，効果不十分な場合には 1 回 80mg まで増量できる． 強直性脊椎炎 通常，成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として 40mg を 2 週に 1 回，皮下注射する．なお，効果不十分な場合，1 回 80mg まで増量できる． 腸管型ベーチェット病 通常，成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 160mg を，初回投与 2 週間後に 80mg を皮下注射する．初回投与 4 週間後以降は，40mg を 2 週に 1 回，皮下注射する． クローン病 通常，成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 160mg を，初回投与 2 週間後に

	80mg を皮下注射する．初回投与 4 週間後以降は，40mg を 2 週に 1 回，皮下注射する．なお，効果が減弱した場合には 1 回 80mg に増量できる． 潰瘍性大腸炎 通常，成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 160mg を，初回投与 2 週間後に 80mg を皮下注射する．初回投与 4 週間後以降は，40mg を 2 週に 1 回，皮下注射する． ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL 関節リウマチ 通常，成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として 40mg を 2 週に 1 回，皮下注射する．なお，効果不十分な場合，1 回 80mg まで増量できる． 尋常性乾癬及び関節症性乾癬 通常，成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 80mg を皮下注射し，以後 2 週に 1 回，40mg を皮下注射する．なお，効果不十分な場合には 1 回 80mg まで増量できる． 強直性脊椎炎 通常，成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として 40mg を 2 週に 1 回，皮下注射する．なお，効果不十分な場合，1 回 80mg まで増量できる． 腸管型ベーチェット病 通常，成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 160mg を，初回投与 2 週間後に 80mg を皮下注射する．初回投与 4 週間後以降は，40mg を 2 週に 1 回，皮下注射する． クローン病 通常，成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 160mg を，初回投与 2 週間後に 80mg を皮下注射する．初回投与 4 週間後以降は，40mg を 2 週に 1 回，皮下注射する． 潰瘍性大腸炎 通常，成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 160mg を，初回投与 2 週間後に 80mg を皮下注射する．初回投与 4 週間後以降は，40mg を 2 週に 1 回，皮下注射する．
劇薬等の指定	劇薬指定：原体，製剤
市販名及び有効成分・分量	市販名：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 有効成分：アダリムマブ (遺伝子組換え)
毒性	急性 概略の致死量 (mg/kg)　静脈内 マウス♂，♀　> 898 mg/kg ラット♂，♀　> 898 mg/kg 亜急性 動物種 / 投与期間 / 投与経路 / 投与量 (mg/kg/週) / 無毒性量 (mg/kg/週) / 主な所見 マウス / 4 週間 / 静脈内 / 0, 32, 70.9, 157.2 / 157.2 / なし カニクイザル / 4 週間 / 静脈内 / 0, 32, 70.9, 157.2 / 157.2 / なし 39 週間 / 静脈内 / 0, 32, 82.9, 214.8 / 32 / 胸腺重量の減少，胸腺の退縮及び嚢胞形成，脾臓の濾胞胚中心の活性化

				の発現頻度の減少及び細胞密度の減少
副作用	関節リウマチ			
	副作用発現率 222/305 = 72.8%		臨床検査異常発現率 101/305 = 33.1%	
	副作用の種類	例数	臨床検査異常の種類	例数
	注射部位紅斑	63 (20.7%)	DNA 抗体陽性	51 (16.7%)
	発疹	22 (7.2%)	抗核抗体陽性	31 (10.2%)
	注射部位そう痒感	19 (6.2%)	血中トリグリセライド	5 (1.6%)
	注射部位反応	19 (6.2%)	血中コレステロール増加	5 (1.6%)
	そう痒感	16 (5.2%)		他
	鼻咽頭炎	14 (4.6%)		
	紅斑	12 (3.0%)		
		他		
	尋常性乾癬及び関節症性乾癬			
	副作用発現率 157/163 = 96.3%		臨床検査異常発現率 102/163 = 62.6%	
	副作用の種類	例数	臨床検査異常の種類	例数
	鼻咽頭炎	81 (49.7%)	血中 TG 増加	29 (17.8%)
	毛包炎	25 (15.3%)	抗核抗体増加	22 (13.5%)
	咽喉頭痛	22 (13.5%)	ALT (GPT) 増加	21 (12.9%)
	注射部位紅斑	21 (12.9%)	血中 CK (CPK) 増加	19 (11.7%)
	下痢	18 (11.0%)	血中尿酸増加	18 (11.0%)
		他		他
	強直性脊椎炎			
	副作用発現率 40/41 = 97.6%		臨床検査異常発現率 10/41 = 24.4%	
	副作用の種類	例数	臨床検査異常の種類	例数
	鼻咽頭炎	8 (19.5%)	血中 TG 増加	2 (4.9%)
	肝機能異常	7 (17.1%)	C-反応性たん白増加	1 (2.4%)
	注射部位紅斑	6 (14.6%)	AST 増加	1 (2.4%)
	尿路感染	5 (12.2%)	ALT 増加	1 (2.4%)
	上気道の炎症	5 (12.2%)	尿中ブドウ糖陽性	1 (2.4%)
		他	抗核抗体陽性	1 (2.4%)
			白血球数増加	1(2.4%)
				他
	多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎			
	副作用発現率 23/25 = 92.0%		臨床検査異常発現率 4/25 = 16.0%	
	副作用の種類	例数	臨床検査異常の種類	例数
	鼻咽頭炎	7 (28.0%)	抗核抗体陽性	2 (8.0%)

上気道感染	6 (24.0%)		血中アルカリホスファターゼ増加	
咽頭炎	5 (20.0%)			1 (4.0%)
注射部位紅斑	4 (16.0%)		DNA 抗体陽性	1 (4.0%)
発熱	4 (16.0%)		血小板数増加	1 (4.0%)
	他			他
クローン病				
副作用発現率 79/90＝87.8%			臨床検査異常発現率 29/90＝32.2%	
副作用の種類	例数		臨床検査異常の種類	例数
鼻咽頭炎	41 (45.6%)		抗核抗体増加	6 (6.7%)
注射部位反応	11 (12.2%)		血中クレアチンホスホキナーゼ増加	
発熱	10 (11.1%)			5 (5.6%)
頭痛	8 (8.9%)		C-反応性蛋白増加	5 (5.6%)
咽喉疼痛	8 (8.9%)		γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	
上気道感染	7 (7.8%)			4 (4.4%)
単純ヘルペス	7 (7.8%)		リンパ球形態異常	4 (4.4%)
発疹	6 (6.7%)			他
鉄欠乏性貧血	6 (6.7%)			
齲歯	6 (6.7%)			
	他			
関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）				
副作用発現率 260/326= 79.8%			臨床検査異常発現率 59/326＝18.1%	
副作用の種類	例数		臨床検査異常の種類	例数
鼻咽頭炎	74 (22.7%)		ALT 増加	21 (6.4%)
注射部位反応	26 (8.0%)		AST 増加	16 (4.9%)
上気道の炎症	24 (7.4%)		白血球数減少	8 (2.5%)
発疹	17 (5.2%)		肝機能検査異常	5 (1.5%)
口内炎	12 (3.7%)		肝酵素上昇	4 (1.2%)
湿疹	12 (3.7%)		好中球数減少	4 (1.2%)
	他		γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	
				4 (1.2%)
				他
腸管型ベーチェット病				
副作用発現率 14/20＝70.0%			臨床検査異常発現率 4/20= 20.0%	
副作用の種類	例数		臨床検査異常の種類	例数
鼻咽頭炎	6 (30.0%)		ALT 増加	1 (5.0%)
注射部位反応	2 (10.0%)		抗核抗体増加	1 (5.0%)
頭痛	2 (10.0%)		AST 増加	1 (5.0%)

	咳嗽	2 (10.0%)	血中コレステロール増加	1 (5.0%)
		他	白血球数減少	1 (5.0%)
			結核菌群検査陽性	1 (5.0%)
				他
	潰瘍性大腸炎			
	副作用発現率 104/177 = 58.8%		臨床検査異常発現率 17/177= 9.6%	
	副作用の種類	例数	臨床検査異常の種類	例数
	鼻咽頭炎	17 (9.6%)	白血球数減少	8 (4.5%)
	注射部位反応	13 (7.3%)	DNA 抗体陽性	1(0.6%)
	潰瘍性大腸炎	7 (4.0%)	抗核抗体陽性	1(0.6%)
	倦怠感	7 (4.0%)	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	
	発熱	7 (4.0%)		1(0.6%)
	悪心	5 (2.8%)	抗核抗体増加	1(0.6%)
	帯状疱疹	5 (2.8%)	血中アルカリホスファターゼ増加	
	頭痛	5 (2.8%)		1(0.6%)
	発疹	5 (2.8%)		他
		他		
	クローン病（増量投与）			
	副作用発現率 4/28 = 14.3%			
	副作用の種類	例数		
	腹部膨満	1 (0.4%)		
	注射部位反応	1 (0.4%)		
	気管支炎	1 (0.4%)		
	鼻咽頭炎	1 (0.4%)		
	細菌性肺炎	1 (0.4%)		
	蕁麻疹	1 (0.4%)		
会社名	アッヴィ合同会社			

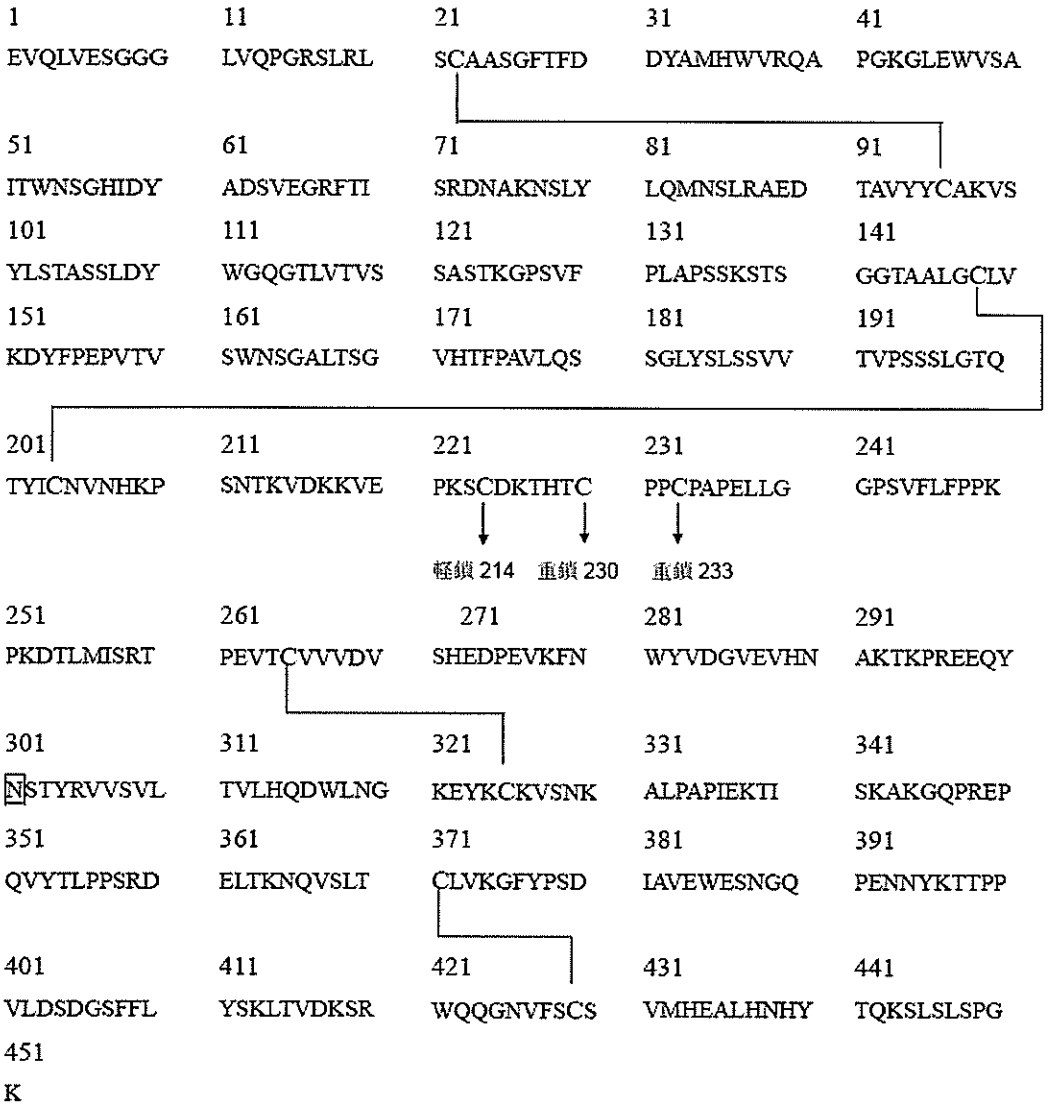
別紙 1-1
(1) アミノ酸配列
軽鎖

1	11	21	31	41
DIQMTQSPSS	LSASVGDRVT	ITCRASQGIR	NYLAWYQQKP	GKAPKLLIYA
51	61	71	81	91
ASTLQSGVPS	RFSGSGSGTD	FTLTISSLQP	EDVATYYCQR	YNRAPYTFGQ
101	111	121	131	141
GTKVEIKRTV	AAPSVFIFPP	SDEQLKSGTA	SVVCLLNNFY	PREAKVQWKV
151	161	171	181	191
DNALQSGNSQ	ESVTEQDSKD	STYSLSSTLT	LSKADYEKHK	VYACEVTHQG
201	211			
LSSPVTKSFN	RGEC			

重鎖 224

別紙 1-2

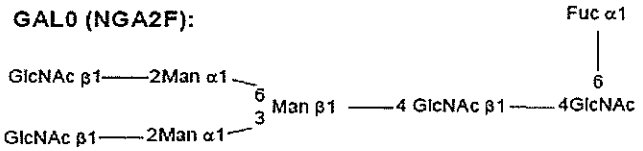
重鎖



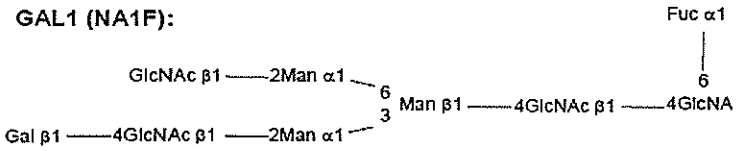
□：糖鎖結合位置

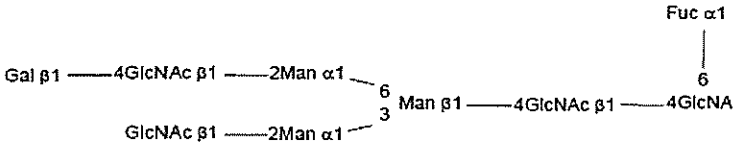
別紙 1-3
(2)糖鎖構造

GAL0 (NGA2F):

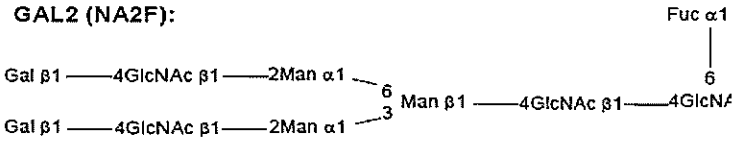


GAL1 (NA1F):





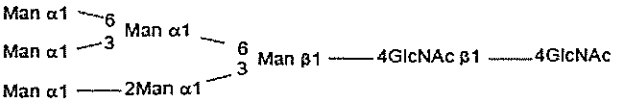
GAL2 (NA2F):



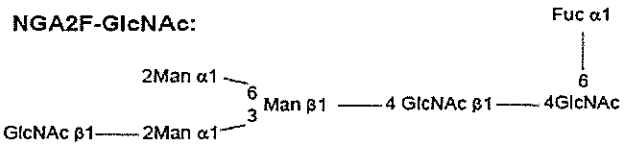
MAN5:



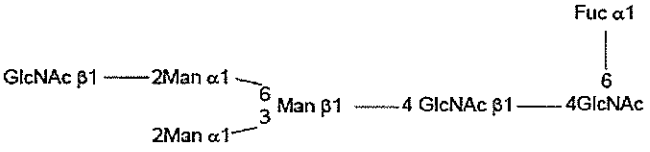
MAN6:



NGA2F-GlcNAc:



又は



（追加）

化学名・別名	-
構造式	-
効能・効果	ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL 非感染性の中間部，後部又は汎ぶどう膜炎
用法・用量	ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL クローン病 通常，成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 160mg を，初回投与 2 週間後に 80mg を皮下注射する．初回投与 4 週間後以降は，40mg を 2 週に 1 回，皮下注射する．なお，効果が減弱した場合には 1 回 80mg に増量できる． （下線部追加） ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL 非感染性の中間部，後部又は汎ぶどう膜炎 通常，成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 80mg を，初回投与 1 週間後に 40mg を皮下注射する．初回投与 3 週間後以降は，40mg を 2 週に 1 回，皮下注射する．
劇薬等の指定	-
市販名及び有効成分・分量	-
毒性	-
副作用	非感染性ぶどう膜炎 副作用発現率 28/46= 60.9%　　臨床検査異常発現率 4/46= 8.7% 副作用の種類 / 例数：鼻咽頭炎 7 (15.2%)，食欲減退 2 (4.3%)，ぶどう膜炎 2 (4.3%)，注射部位発疹 2 (4.3%)，関節痛 2 (4.3%)，不眠症 2 (4.3%)，インフルエンザ 2 (4.3%)，胃腸炎 2 (4.3%)，膀胱炎 2 (4.3%) 臨床検査異常の種類 / 例数：眼圧上昇 2 (4.3%)，AST 増加 1 (2.2%)，血中ブドウ糖増加 1 (2.2%)
会社名	-

第4 部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.1 薬理試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
4.2.1.1-1	A Role for Tumor Necrosis Factor (TNF) in a Preclinical Model of Autoimmune Uveitis	—	2009年9月 — 2010年4月	Abbott BioResearch Center, MA, USA	社内報告書	—	参考

第4 部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3 参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
4.3-1	A new model of autoimmune disease. Experimental autoimmune uveoretinitis induced in mice with two different retinal antigens caspi-1988	Caspi RR, Roberge FG, Chan CC, Wiggert B, Chader GJ, Rozenszajn LA, Lando Z, Nussenblatt RB.	海外	J Immunol. 1988 Mar 1;140(5):1490-5.
4.3-2	Rodent Models of Experimental Autoimmune Uveitis	Agarwal RK, Silver PB, Caspi RR.	海外	Methods Mol Biol. 2012; 900:443-69
4.3-3	Anti-Tumor Necrosis Factor Alpha Therapy Suppresses the Induction of Experimental Autoimmune Uveoretinitis in Mice by Inhibiting Antigen Priming	Sartani G, Silver PB, Rizzo LV, Chan CC, Wiggert B, Mastorakos G, Caspi RR.	海外	Invest Ophthalmol Vis Sci. 1996 Oct;37(11):2211-8.
4.3-4	Neutralizing TNF-alpha Activity Modulates T-cell Phenotype and Function in Experimental Autoimmune Uveoretinitis	Dick AD, Duncan L, Hale G, Waldmann H, Isaacs J.	海外	J Autoimmun. 1998 Jun;11(3):255-64.

第4 部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3 参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
4.3-5	Comparison of the Acute Effects of anti-TNF-alpha Drugs on a Uveitis Experimental Model	Johnsen-Soriano S, Sancho-Tello M, Arnal E, Díaz-Llopis M, Navea A, Miranda M, Bosch-Morell F, Romero FJ.	海外	Ocul Immunol Inflamm. 2010 Jun;18(3):208-15.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
5.3.3.2-1	Pharmacokinetic and Immunogenicity Assessments from the Phase 3 Trial: A Multicenter Study of the Efficacy and Safety of the Human Anti-TNF Monoclonal Antibody Adalimumab as Maintenance Therapy in Subjects Requiring High Dose Corticosteroids for Active Non-infectious Intermediate Uveitis, Posterior Uveitis, or Panuveitis – Including a Sub-Study in Japanese Patients（M10-877試験，R&D/14/1026）	—	2010年8月 ～ 2015年7月	アルゼンチン，オーストラリア，オーストリア，ベルギー，カナダ，チェコ共和国，デンマーク，フランス，ドイツ，ギリシャ，イスラエル，イタリア，メキシコ，ポーランド，スペイン，スイス，英国，米国及び日本	国内/海外	—	評価
5.3.3.2-2	Pharmacokinetic and Immunogenicity Assessments from the Phase 3 Trial: A Multicenter Study of the Efficacy and Safety of the Human Anti-TNF Monoclonal Antibody Adalimumab in Subjects with Inactive Non-infectious Intermediate Uveitis, Posterior Uveitis, or Panuveitis – Including a Sub-study in Japanese Patients（M10-880試験，R&D/15/0207）	—	2010年8月 ～ 2015年8月	アルゼンチン，オーストラリア，オーストリア，ベルギー，ブラジル，カナダ，チェコ共和国，デンマーク，フランス，ドイツ，ギリシャ，イスラエル，イタリア，メキシコ，オランダ，ポーランド，ポルトガル，スペイン，スイス，英国，米国及び日本	国内/海外	—	評価

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
5.3.3.5-1	Population Pharmacokinetic and Exposure-Response Analyses for Adalimumab in Subjects with Non-infectious Intermediate Uveitis, Posterior Uveitis, or Panuveitis Based on Phase 3 Studies M10-877 and M10-880 (R&D/15/0547)	—	2015年8月	—	—	—	評価
5.3.5.1-1	A Multicenter Study of the Efficacy and Safety of the Human Anti-TNF Monoclonal Antibody Adalimumab as Maintenance Therapy in Subjects Requiring High Dose Corticosteroids for Active Non-infectious Intermediate Uveitis, Posterior Uveitis, or Panuveitis – Including a Sub-study in Japanese Patients (M10-877試験, R&D/14/0730)	—	2010年8月 ～ 2015年7月	アルゼンチン, オーストラリア, オーストリア, ベルギー, カナダ, チェコ共和国, デンマーク, フランス, ドイツ, ギリシャ, イスラエル, イタリア, メキシコ, ポーランド, スペイン, スイス, 英国, 米国及び日本	国内/海外	—	評価

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
5.3.5.1-2	A Multicenter Study of the Efficacy and Safety of the Human Anti-TNF Monoclonal Antibody Adalimumab in Subjects with Inactive Non-infectious Intermediate Uveitis, Posterior Uveitis, or Panuveitis - Including a Sub-study in Japanese Patients（M10-880試験, R&D/14/0198）	—	2010年8月 ～ 2015年8月	アルゼンチン, オーストラリア, オーストリア, ベルギー, ブラジル, カナダ, チェコ共和国, デンマーク, フランス, ドイツ, ギリシャ, イスラエル, イタリア, メキシコ, オランダ, ポーランド, ポルトガル, スペイン, スイス, 英国, 米国及び日本	国内/海外	—	評価
5.3.5.3-1	Integrated Summary of Safety – Uvietis（R&D/14/0201）	—	2015年8月	—	—	—	評価
5.3.5.3-2	CSE Supplemental Tables and Figures（R&D/15/0264）	—	2015年8月	—	—	—	評価

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考の別
5.3.5.3-3	Adalimumab (Uveitis) Study M11-327 (Cutoff Date=30Apr2015) Appendix (R&D/15/0713)	—	2015年10月	—	国内/海外	—	評価
5.3.5.3-4	R&D/15/0849-4-Month Safety Update	—	2015年12月	—	国内/海外	—	評価
5.3.5.4-1	Post-Hoc Analysis Report of M10-877 Japan Sub-Study（R&D/15/0419）	—	2015年4月	—	国内/海外	—	評価
5.3.6-1	PSUR (02 March 2015)	—	—	—	—	—	—
5.3.7-1	症例一覧表（M10-877試験，M10-880試験）	—	—	—	—	—	—

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
5.4-1	Ozurdex (dexamethasone intravitreal implant) [summary of product characteristcs].	Allergan	海外	Westport, Ireland; Allergan, 2014.
5.4-2	Ocular Sarcoidosis.	Baughman R, Lower E, Kaufman A.	海外	Semin Respir Crit Care Med. 2010;31(4):452-62.
5.4-3	Retisert (fluocinolone acetonide intravitreal implant) [package insert].	Bausch & Lomb	海外	Rochester, NY; Bausch & Lomb, 2012.
5.4-4	Management of sight-threatening uveitis: new therapeutic options.	Becker MD, Smith JR, Max R, et al.	海外	Drugs. 2005;65(4):497-519.
5.4-5	Adalimumab in the therapy of uveitis in childhood.	Biester S, Deuter C, Michels H, et al.	海外	Br J Ophthalmol. 2007;91(3):319-24.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
5.4-6	Multiple sclerosis-associated uveitis.	Burkholder BM, Dunn JP.	海外	Expert Rev Opthamol. 2012;7(6):587-594.
5.4-7	Treatment of posterior uveitis with a fluocinolone acetonide implant: three-year clinical trial results.	Callanan DG, Jaffe GJ, Martin DF, et al.	海外	Arch Ophthalmol. 2008;126(9):1191-201.
5.4-8	Adalimumab therapy for refractory uveitis: a pilot study [letter].	Callejas-Rubio JL, Sánchez-Cano D, García Serrano JL, et al.	海外	J Ocul Pharmacol Ther. 2008;24(6):613-4.
5.4-9	T cell mechanisms in experimental autoimmune uveoretinitis: susceptibility is a function of the cytokine response profile.	Caspi RR, Sun B, Agarwal RK.	海外	Eye (Lond). 1997;11 (Pt 2):209-12.
5.4-10	Immunosuppressive therapy for noninfectious uveitis.	Cervantes-Castaneda RA, Jawed N, Foster CS.	海外	Retinal Physician. 2007:30-7.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
5.4-11	Normal macular thickness measurements in healthy eyes using Stratus optical coherence tomography.	Chan A, Duker JS, Ko TH, et al.	海外	Arch Ophthalmol. 2006;124(2):193-8.
5.4-12	Healthcare costs and utilization for privately insured patients treated for non-infectious uveitis in the USA.	Chu DS, Johnson SJ, Mallya UG, et al.	海外	J Ophthalmic Inflamm Infect. 2013;3(1):64.
5.4-13	Activated T lymphocytes in uveitis.	Deschenes J, Char DH, Kaleta S.	海外	Br J Ophthalmol. 1988;72(2):83-7.
5.4-14	Adalimumab therapy for refractory uveitis: a pilot study.	Diaz-Llopis M, García-Delpech S, Salom D, et al.	海外	J Ocul Pharmacol Ther. 2008;24(3):351-61.
5.4-15	Neutralizing TNF-alpha activity modulates T-cell phenotype and function in experimental autoimmune uveoretinitis.	Dick AD, Duncan L, Hale G, et al.	海外	J Autoimmun. 1998;11(3):255-64

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
5.4-16	The role of tumour necrosis factor (TNF alpha) in experimental autoimmune uveoretinitis (EAU).	Dick AD, Forrester JV, Liversidge J, et al.	海外	Prog Retin Eye Res. 2004;23(6):617-37.
5.4-17	Uveitis: a potentially blinding disease.	Durrani OM, Meads CA, Murray PI.	海外	Ophthalmologica. 2004;218(4):223-36.
5.4-18	Efficacy of etanercept in preventing relapse of uveitis controlled by methotrexate.	Foster CS, Tufail F, Waheed NK, et al.	海外	Arch Ophthalmol. 2003;121(4):437-40.
5.4-19	Mechanisms of uveitis. In: Yanoff M and Duker JS, editors.	Gery I, Chan CC.	海外	Ophthalmology, 3rd ed. Elsevier Health Sciences; 2009. p. 777-82.
5.4-20	Reproducibility of retinal thickness measurements on normal and pathologic eyes by different optical coherence tomography instruments.	Giani A, Cigada M, Choudhry N, et al.	海外	Am J Ophthalmol. 2010;150(6):815-24.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
5.4-21	Epidemiology Survey of Intraocular Inflammation in Japan. Jpn J Ophthamol. 2007;51:41-44.	Goto H, Mochizuki H, Yamaki K.	国内	Jpn J Ophthamol. 2007;51:41-44.
5.4-22	Comparison of spectral- and time-domain optical coherence tomography for retinal thickness measurements in healthy and diseased eyes.	Han IC, Jaffe GJ.	海外	Am J Ophthalmol. 2009;147(5):847-58.
5.4-23	Pars planitis: clinical features and class II HLA associations.	Raja SC, Jabs DA, Dunn JP, et al.	海外	Ophthalmol. 1999;106(3):594-9.
5.4-24	Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop.	Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT, et al.	海外	Am J Ophthalmol. 2005;140(3):509-16.
5.4-25	Uveitis subtypes in a german interdisciplinary uveitis center: analysis of 1916 patients.	Jakob E, Reuland MS, Mackensen F, et al.	海外	J Rheumatol. 2009;36(1):127-36.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
5.4-26	Comparison of the acute effects of anti-TNF-alpha drugs on a uveitis experimental model.	Johnsen-Soriano S, Sancho-Tello M, Arnal E, et al.	海外	Ocul Immunol Inflamm. 2010;18(3):208-15.
5.4-27	Multicenter Uveitis Steroid Treatment (MUST) Trial Research Group. Randomized comparison of systemic anti-inflammatory therapy versus fluocinolone acetonide implant for intermediate, posterior and panuveitis: the multicenter uveitis steroid treatment trial.	Kempen JH, Altaweel MM, Holbrook JT, et al.	海外	Ophthalmology. 2011;118(10):1916-26.
5.4-28	Lindstedt EW, Baarsma GS, Kuijpers RWAM, et al. Anti-TNF-a therapy for sight threatening uveitis.	Lindstedt EW, Baarsma GS, Kuijpers RWAM, et al.	海外	Br J Ophthalmol. 2005;89(5):533-36.
5.4-29	Long-term visual outcome and complications associated with pars planitis.	Malinowski SM, Pulido JS, Folk JC.	海外	Ophthalmol. 1993;100(6):818-24; discussion 825.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
5.4-30	The association of HLA-B8, B51, DR2, and multiple sclerosis in pars planitis.	Malinowski SM, Pulido JS, Goeken NE, et al.	海外	Ophthalmology. 1993;100(8):1199-205.
5.4-31	A systematic review of the incidence and prevalence of autoimmune disease in multiple sclerosis.	Marrie RA, Reider N, Cohen J, et al.	海外	Mult Scler. 2015;21(3):282-93.
5.4-32	Comparison of three different optical coherence tomography models for total macular thickness measurements in healthy controls.	Menke MN, Dabov S, Sturm V.	海外	Ophthalmologica. 2009;223(6):352-6.
5.4-33	Characterisation of uveitis in association with multiple sclerosis.	Messenger W, Hildebrandt L, Mackensen F, et al.	海外	Br J Ophthalmol. 2015;99(2):205-9.
5.4-34	Quality of life in patients with uveitis on chronic systemic immunosuppressive treatment.	Miserocchi E, Modorati G, Mosconi P, et al.	海外	Ocul Immunol Inflamm. 2010;18(4):297-304.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
5.4-35	Review on the worldwide epidemiology of uveitis.	Miserocchi E, Fogliato G, Modorati G, et al.	海外	Eur J Ophthalmol. 2013;23(5):705-17.
5.4-36	Systemic CD4(+) T cell phenotype and activation status in intermediate uveitis.	Murphy CC, Duncan L, Forrester JV, et al.	海外	Br J Ophthalmol. 2004;88(3):412-6.
5.4-37	Quality of life and visual function in patients with intermediate uveitis.	Murphy CC, Hughes EH, Frost NA, et al.	海外	Br J Ophthalmol. 2005;89(9):1161-5.
5.4-38	Validity of using vision-related quality of life as a treatment end point in intermediate and posterior uveitis.	Murphy CC, Greiner K, Plskova J, et al.	海外	Br J Ophthalmol. 2007;91(2):154-6.
5.4-39	Adalimumab for sight threatening uveitis in Behcet's disease.	Mushtaq B, Saeed T, Situnayake RD, et al.	海外	Eye (Lond). 2007;21(6):824-5.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
5.4-40	A cross-section study of the current treatment patterns in noninfectious uveitis among specialists in the United States.	Nguyen QD, Hatef E, Kayen B, et al.	海外	Ophthalmol. 2011;118(1):184-90.
5.4-41	Long-term efficacy of infliximab in refractory posterior uveitis of Behcet's disease: a 24-month follow-up study.	Niccoli L, Nannini C, Benucci M, et al.	海外	Rheumatology (Oxford). 2007;46(7):1161-4.
5.4-42	The 2009 prospective multi-center epidemiologic survey of uveitis in Japan.	Oguro N, Sonoda K, Takeuchi M, Matsumura M, Mochizuki M	国内	Jpn.J.Ophthalmol. Published online: 03 July 2012, DOI 10.1007/s10384-012-0158-z.
5.4-43	Efficacy, Safety, and pharmacokinetics of multiple administration of Infliximab in Behcet's disease with refractory uveitis.	Ohno S, Nakamura S, Hori S, et al.	海外	J Rheumatol (2004) 31:1362-8
5.4-44	Intraocular cytokine quantification of experimental autoimmune uveoretinitis in rats.	Okada AA, Sakai J, Usui M, et al.	海外	Ocul Immunol Inflamm. 1998;6(2):111-20.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
5.4-45	Pars planitis: epidemiology, treatment, and association with multiple sclerosis.	Prieto JF, Dios E, Gutierrez JM, et al.	海外	Ocul Immunol Inflamm. 2001;9(2):93-102.
5.4-46	Depression and visual functioning in patients with ocular inflammatory disease.	Qian Y, Glaser T, Esterberg E, et al.	海外	Am J Ophthalmol. 2012;153(2):370-8.e2.
5.4-47	Pars planitis: clinical features and class II HLA associations.	Raja SC, Jabs DA, Dunn JP, et al.	海外	Ophthalmol. 1999;106(3):594-9.
5.4-48	Uveitis as a presenting feature of chronic sarcoidosis.	Rizzato G, Angi M, Fraioli P, et al.	海外	Eur Respir J. 1996;9(6):1201-5.
5.4-49	Causes and frequency of blindness in patients with intraocular inflammatory disease.	Rothova A, Suttorp-van Schulten MSA, Treffers WF, et al.	海外	Br J Ophthalmol. 1996;80(4):332-6.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
5.4-50	Adalimumab effectively reduces the rate of anterior uveitis flares in patients with active ankylosing spondylitis.	Rudwaleit M, Rødevand E, Holck P, et al.	海外	Ann Rheum Dis. 2009;68(5):696-701.
5.4-51	Anti-tumor necrosis factor alpha therapy suppresses the induction of experimental autoimmune uveoretinitis in mice by inhibiting antigen priming.	Sartani G, Silver PB, Rizzo LV, et al.	海外	Invest Ophthalmol Vis Sci. 1996;37(11):2211-8.
5.4-52	Tumour necrosis factor a inhibitors in the treatment of childhood uveitis.	Saurenmann RK, Levin AV, Rose JB, et al.	海外	Rheumatology (Oxford). 2006;45(8):982-89.
5.4-53	Uveitis associated with multiple sclerosis.	Le Scanff J, Seve P, Renoux C, et al.	海外	Mult Scler. 2008;14(3):415-7.
5.4-54	Visual functioning and general health status in patients with uveitis.	Schiffman RM, Jacobsen G, Whitcup SM.	海外	Arch Ophthalmol. 2001;119(6):841-9.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
5.4-55	Etanercept and uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis.	Schmeling H, Horneff G.	海外	Rheumatology (Oxford). 2005;44(8):1008-11.
5.4-56	Management of uveitis: a rheumatologic perspective.	Smith JR, Rosenbaum JT.	海外	Arthritis Rheum. 2002;46(2):309-18.
5.4-57	Identifying a clinically meaningful threshold for change in uveitic macular edema evaluated by optical coherence tomography.	Sugar EA, Jabs DA, Altaweel MM, et al.	海外	Am J Ophthalmol. 2011;152(6):1044-52.
5.4-58	A prospective trial of infliximab therapy for refractory uveitis.	Suhler EB, Smith JR, Wertheim MS, et al.	海外	Arch Ophthalmol. 2005;123(7):903-12.
5.4-59	Infliximab therapy for refractory uveitis: 2-year results of a prospective trial.	Suhler EB, Smith JR, Giles TR, et al.	海外	Arch Ophthalmol. 2009;127(6):819-22.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
5.4-60	Direct and indirect resource use and costs associated with non-infectious non-anterior uveitis.	Thorne JE, Tundia N, Skup M.	海外	Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014;55. E-Abstract 5320.
5.4-61	Anti-TNF-Therapy in seven patients with Behcet's uveitis: advantages and controversial aspects.	Tognon S, Graziani G, Marcolongo R.	海外	Ann N Y Acad Sci. 2007;1110:474-84.
5.4-62	Ocular Behçet disease. Retrospective study.	Torres RM, Yéñez B, Herreras JM, et al.	海外	Arch Soc Esp Oftalmol. 2004;79(12):599-603.
5.4-63	Risk of leaving the workforce in non-infectious uveitis.	Tundia N, Skup M, Sorg R.	海外	Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014;55. E-Abstract 5309.
5.4-64	Adalimumab therapy for childhood uveitis.	Vazquez-Cobian LB, Flynn T, Lehman TJA.	海外	J Pediatr. 2006;149(4):572-75.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
5.4-65	Epidemiology of uveitis.	Wakefield D, Chang JH.	海外	Int Ophthalmol Clin. 2005;45(2):1 13.
5.4-66	Histopathological features of conjunctival sarcoid nodules using noninvasive in vivo confocal microscopy.	Wertheim MS, Mathers WD, Suhler EB, et al.	海外	Arch Ophthalmol. 2005;123(2):274-6.
5.4-67	Macular thickness measurements in healthy eyes using six different optical coherence tomography instruments.	Wolf-Schnurrbusch UE, Ceklic L, Brinkmann CK, et al.	海外	Invest Ophthalmol Vis Sci. 2009;50(7):3432-7.

提出すべき資料がない項目一覧

第3部（モジュール3）品質に関する文書