

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

- 1 single-dose Pen and alcohol swab
- 1 cotton ball or gauze pad (not included)
- Puncture-resistant sharps disposal container (not included). See Step 9 at the end of this Instructions for Use for instructions on how to throw away (dispose of) your HUMIRA Pen

Wash and dry your hands.

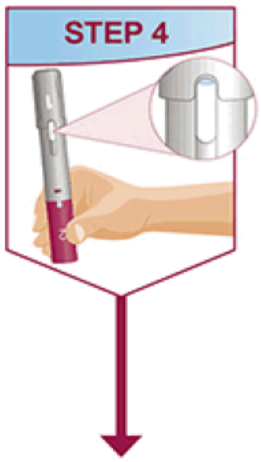


Choose an injection site:

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

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

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



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

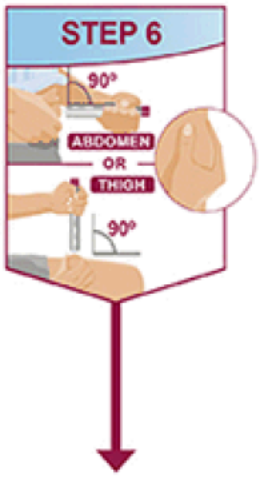
- It is normal to see 1 or more bubbles in the window
- Make sure the liquid is clear and colorless
- **Do not** use the Pen if the liquid is cloudy, discolored, or has flakes or particles in it
- **Do not** use the Pen if it has been dropped or crushed

This Information is Confidential



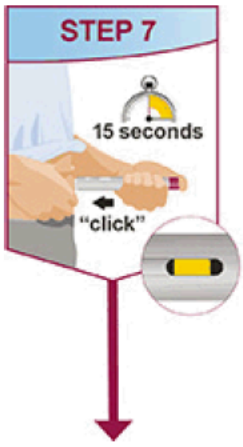
Pull the Gray Cap #1 straight off.
Throw the cap away.
- It is normal to see a few drops of liquid come out of the needle

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



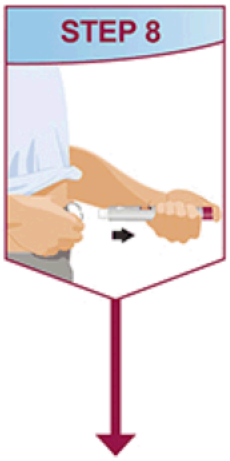
Squeeze the skin at your injection site to make a raised area and hold it firmly until the injection is complete.
Point the white arrow toward the injection site.
Place the white needle sleeve straight **(90° angle)** against the injection site.
Hold the Pen so that you can see the inspection window.

Do not press the plum activator button until you are ready to inject.



It is important that you firmly push the Pen down all the way against the injection site before starting the injection.
Press the plum activator button and count slowly for **15** seconds.
- A loud "click" will signal the **start** of the injection
- **Keep pushing** the Pen **down firmly** against the injection site until the injection is complete
- Injection is complete when the yellow indicator has stopped moving

This Information is Confidential



When the injection is completed, slowly pull the Pen from the skin. The white needle sleeve will cover the needle tip.

- A small amount of liquid on the injection site is normal

If there are more than a few drops of liquid on the injection site, call **1-800-4HUMIRA** (1-800-448-6472) for help.

After completing the injection, place a cotton ball or gauze pad on the skin of the injection site.

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

This Information is Confidential



How should I dispose of the used HUMIRA Pen?

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

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

This Information is Confidential

Questions About Using the HUMIRA Pen

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

How do I know when the injection is complete?
- The yellow indicator has stopped moving. This takes up to **15** seconds.

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

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

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



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

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

Revised 02/2021

Manufactured by AbbVie Inc. North Chicago, IL 60064 U.S.A.
US License Number 1889 20066946

INSTRUCTIONS FOR USE

HUMIRA® (Hu-MARE-ah)

(adalimumab)

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

SINGLE-DOSE PREFILLED SYRINGE

Do not try to inject HUMIRA yourself until you have been shown the right way to give the injections and have read and understand this Instructions for Use. If your doctor decides that you or a caregiver may be able to give your injections of HUMIRA at home, you should receive training on the right way to prepare and inject HUMIRA. It is important that you read,

This Information is Confidential

understand, and follow these instructions so that you inject HUMIRA the right way. It is also important to talk to your doctor to be sure you understand your HUMIRA dosing instructions. To help you remember when to inject HUMIRA, you can mark your calendar ahead of time. Call your healthcare provider if you or your caregiver have any questions about the right way to inject HUMIRA.

Gather the Supplies for Your Injection

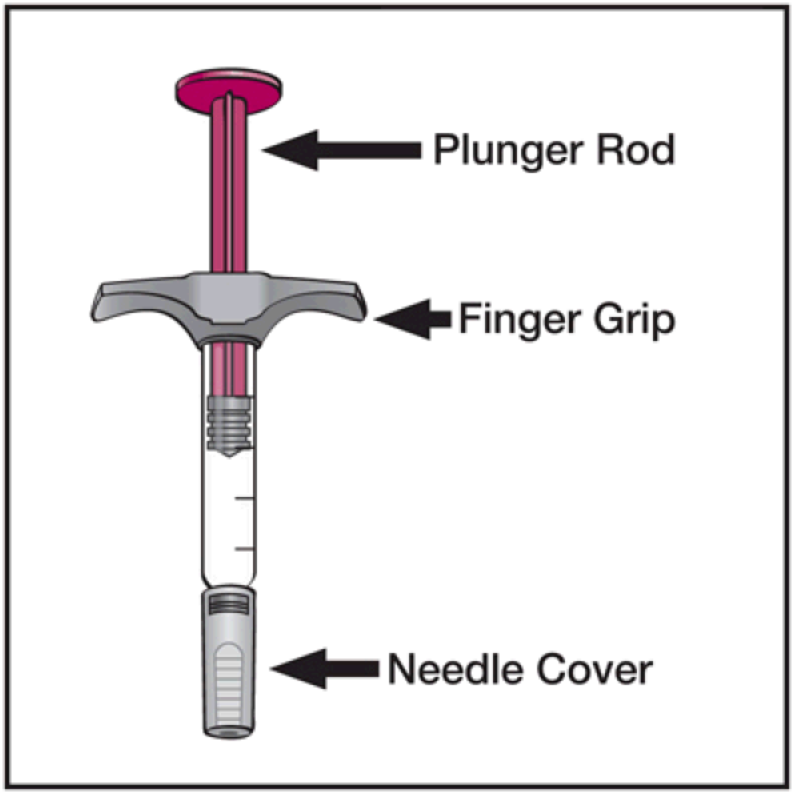
- You will need the following supplies for each injection of HUMIRA.
  Find a clean, flat surface to place the supplies on.
  - 1 alcohol swab
  - 1 cotton ball or gauze pad (not included in your HUMIRA carton)
  - 1 HUMIRA prefilled syringe (See Figure A)
  - Puncture-resistant sharps disposal container for HUMIRA prefilled syringe disposal (not included in your HUMIRA carton). See the **"How should I throw away (dispose of) the used prefilled syringes and needles?"** section at the end of this Instructions for Use.

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

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

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

Figure A



This Information is Confidential

Check the carton, dose tray, and prefilled syringe

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

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

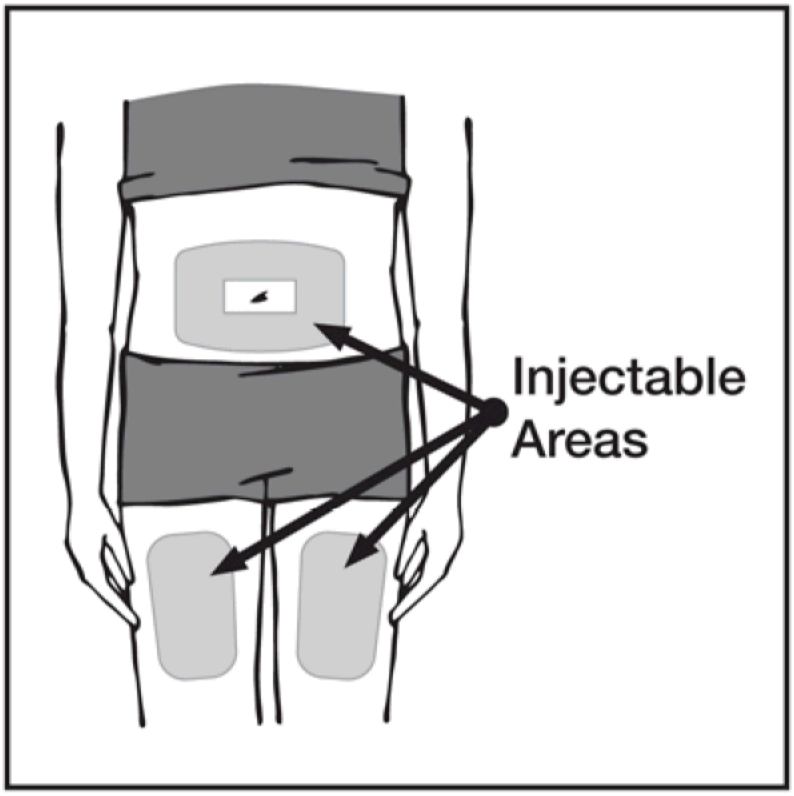
See the **"How should I store HUMIRA?"** section at the end of this Instructions for Use.

Choose the Injection Site

3. Wash and dry your hands well.

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

Figure B



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

This Information is Confidential

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

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

Prepare the Injection Site

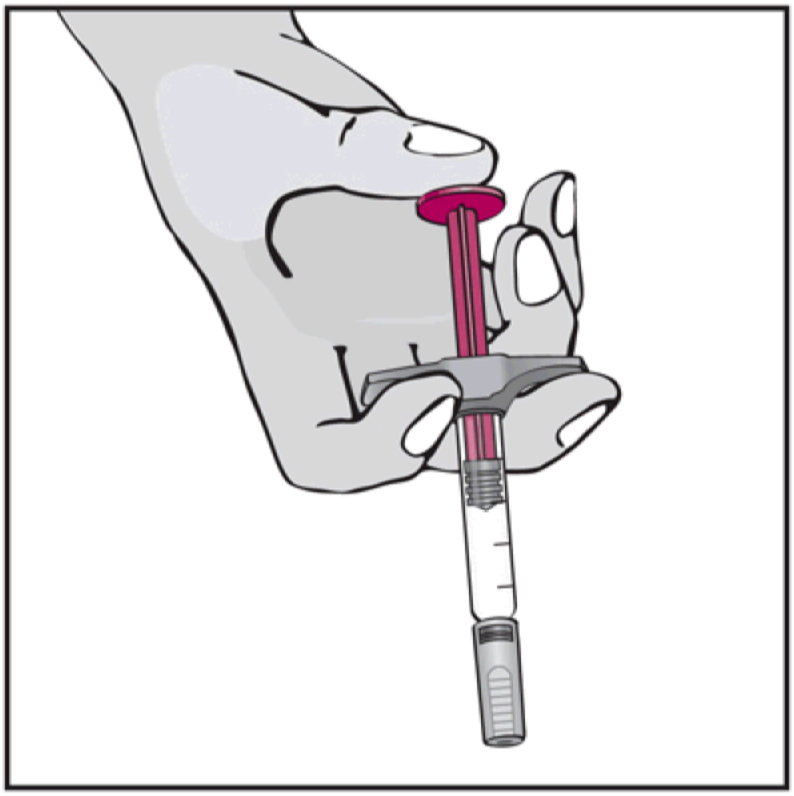
5. Wipe the injection site with an alcohol prep (swab) using a circular motion.

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

Prepare the Syringe and Needle

7. Check the fluid level in the syringe:
- Hold the syringe with the covered needle pointing down. See Figure C.

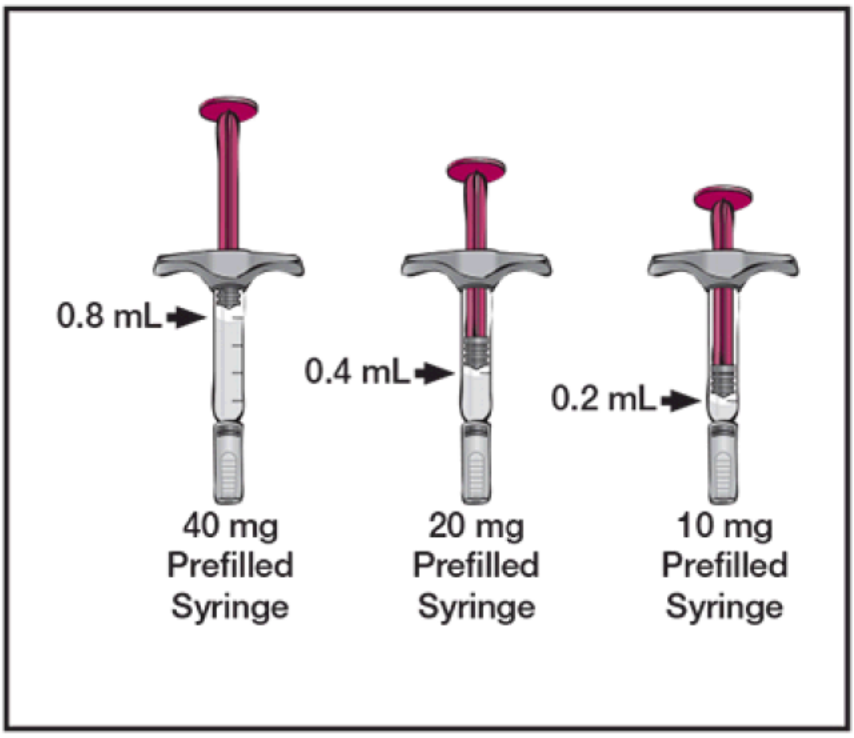
Figure C



- Hold the syringe at eye level. Look closely to make sure that the amount of liquid in the syringe is the same or close to the:
  - 0.8 mL line for the 40 mg prefilled syringe. See Figure D.
  - 0.4 mL line for the 20 mg prefilled syringe. See Figure D.
  - 0.2 mL line for the 10 mg prefilled syringe. See Figure D.

This Information is Confidential

Figure D

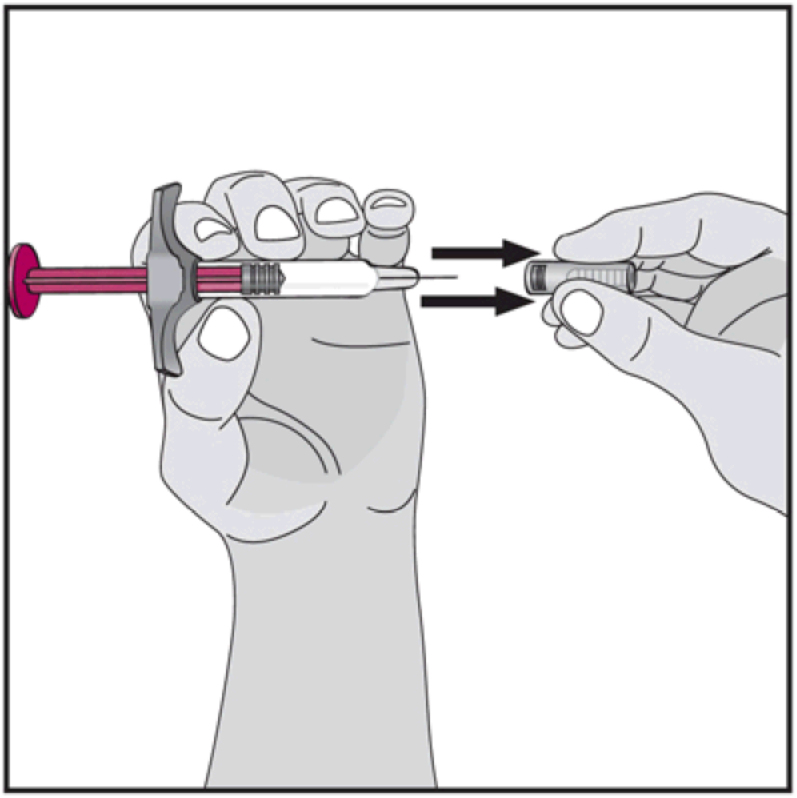


8. The top of the liquid may be curved. If the syringe does not have the correct amount of liquid, **do not use that syringe**. Call your pharmacist.

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

This Information is Confidential

Figure E

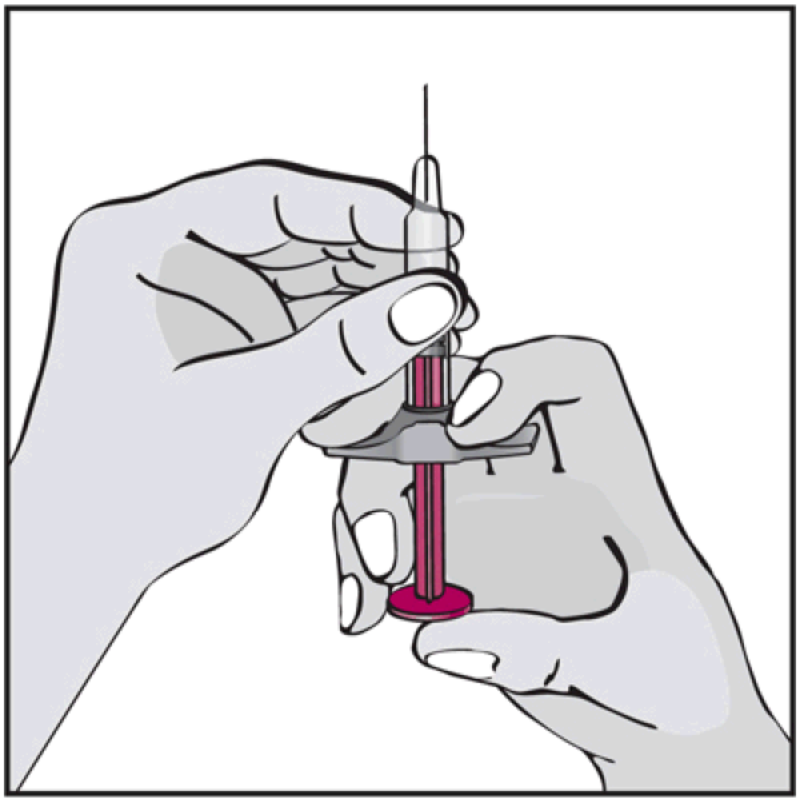


- Do not touch the needle with your fingers or let the needle touch anything.

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

This Information is Confidential

Figure F



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

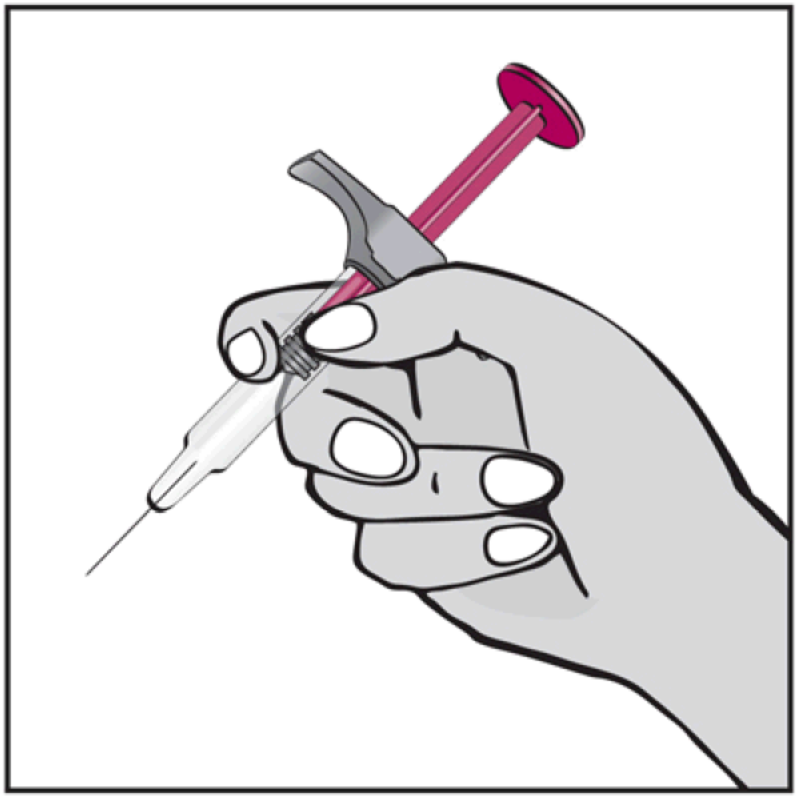
Position the Prefilled Syringe and Inject HUMIRA

Position the Syringe

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

This Information is Confidential

Figure G



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

Figure H

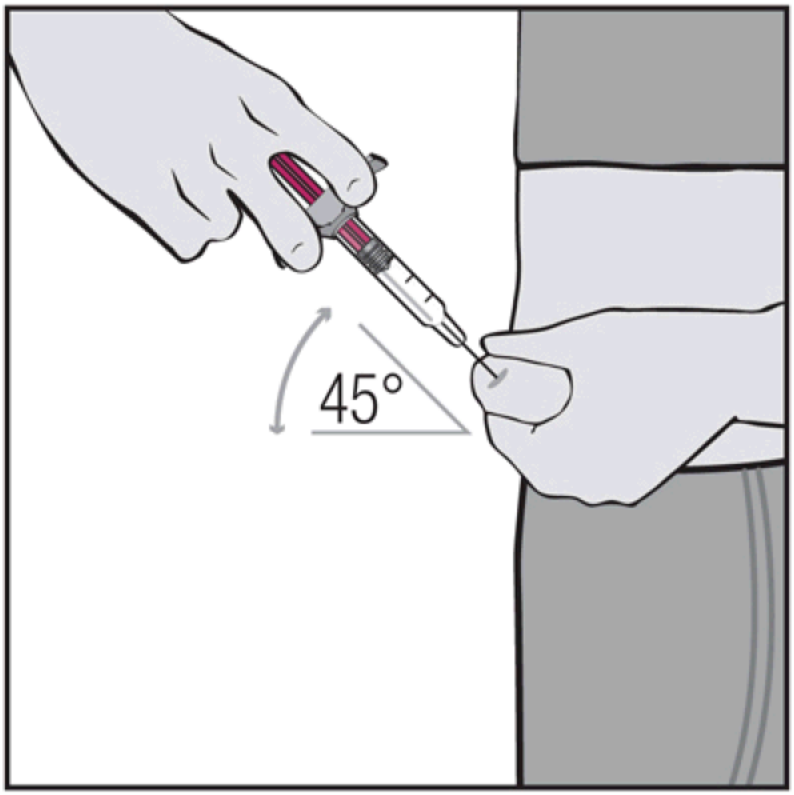


Inject HUMIRA

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

This Information is Confidential

Figure I



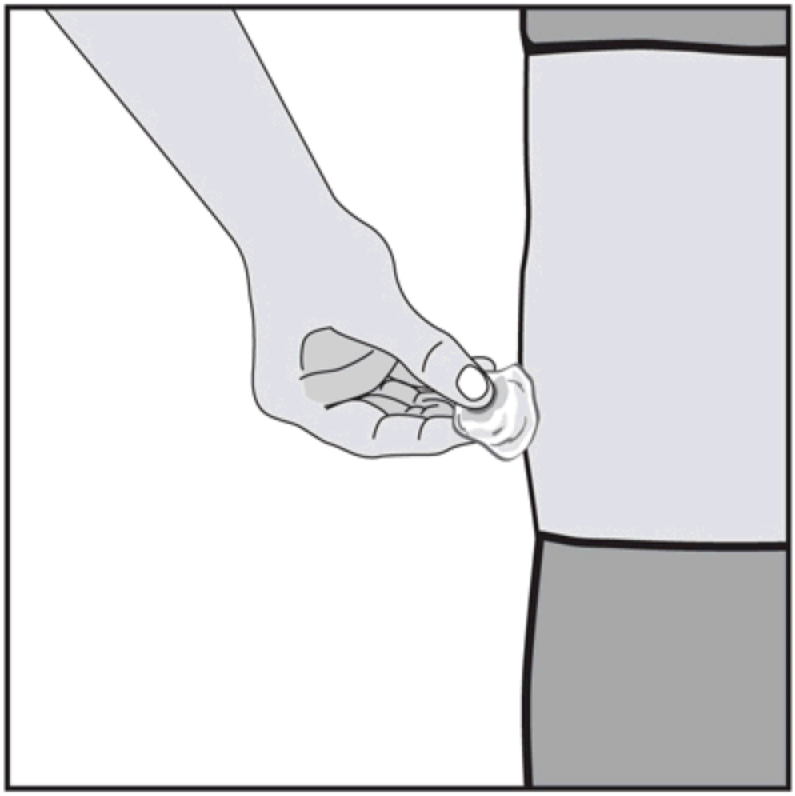
- After the needle is in, let go of the skin. Pull back gently on the plunger.

If blood appears in the syringe:

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

This Information is Confidential

Figure J



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

If no blood appears in the syringe:

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

13. Throw away the used prefilled syringe and needle in a sharps disposal container right away after use. See **"How should I throw away (dispose of) used prefilled syringes and needles?"**

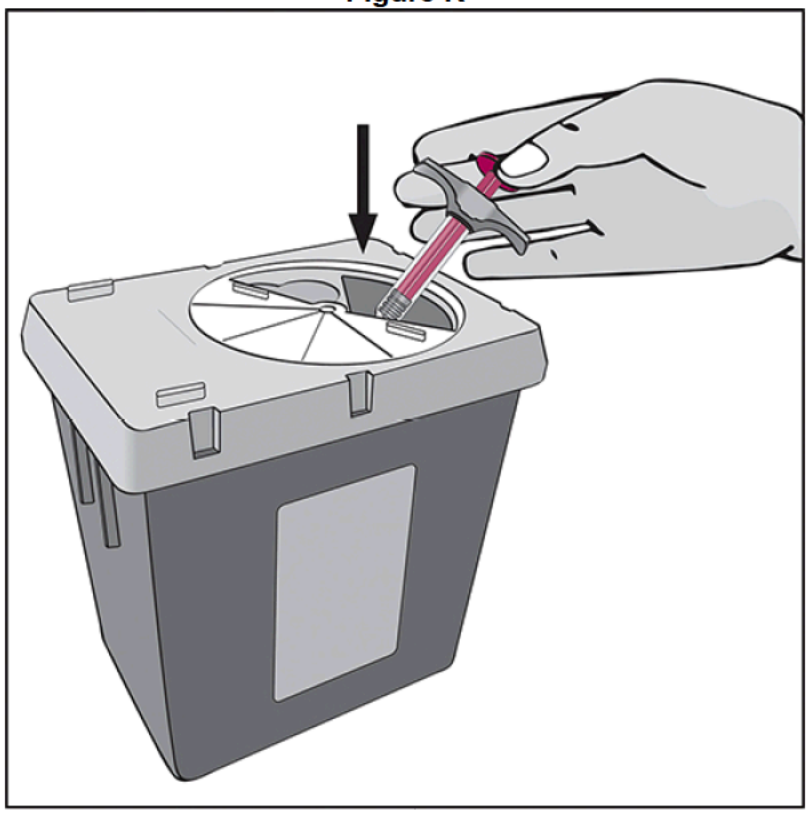
14. Keep a record of the dates and location of your injection sites. To help you remember when to take HUMIRA, you can mark your calendar ahead of time.

How should I throw away (dispose of) used prefilled syringes and needles?

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

This Information is Confidential

Figure K



- If you do not have a FDA-cleared sharps disposal container, you may use a household container that is:
  - made of a heavy-duty plastic,
  - can be closed with a tight-fitting, puncture-resistant lid, without sharps being able to come out,
  - upright and stable during use,
  - leak-resistant, and
  - properly labeled to warn of hazardous waste inside the container.
- When your sharps disposal container is almost full, you will need to follow your community guidelines for the right way to dispose of your sharps disposal container. There may be state or local laws about how you should throw away used needles and syringes. For more information about safe sharps disposal, and for specific information about sharps disposal in the state that you live in, go to the FDA's website at: http://www.fda.gov/safesharpsdisposal.
- For the safety and health of you and others, needles and used syringes **must never** be re-used.
- The used alcohol pads, cotton balls, dose trays and packaging may be placed in your household trash.
- **Do not dispose of your used sharps disposal container in your household trash unless your community guidelines permit this. Do not recycle your used sharps disposal container.**
- **Always keep the sharps container out of the reach of children.**

How should I store HUMIRA?

This Information is Confidential

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

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

Manufactured by:

AbbVie Inc.

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

US License Number 1889

20066947

Revised: 02/2021

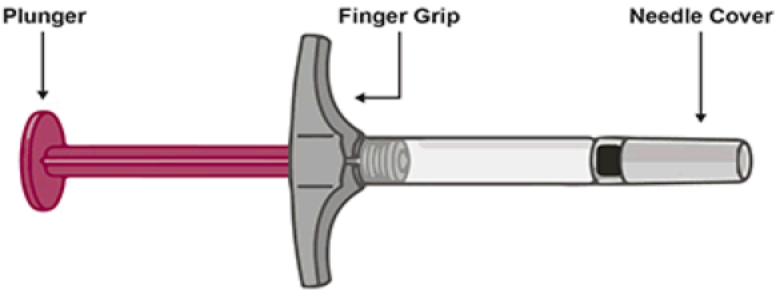
This Information is Confidential

INSTRUCTIONS FOR USE

HUMIRA® (Hu-MARE-ah)
(adalimumab)
80 mg/0.8 mL, 40 mg/0.4 mL, 20 mg/0.2 mL and 10 mg/0.1 mL
Single-Dose Prefilled Syringe

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

Figure A: HUMIRA Single-Dose Prefilled Syringe



Important Information You Need to Know Before Injecting HUMIRA

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

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

Keep the needle cover on until right before your injection.
How should I store HUMIRA?

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

Keep HUMIRA, injection supplies, and all other medicines out of reach of children.
Read Instructions on All Pages Before Using the HUMIRA Single-Dose Prefilled Syringe

This Information is Confidential



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

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



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

- 1 single-dose prefilled syringe and alcohol swab
- 1 cotton ball or gauze pad (not included)
- Puncture-resistant sharps disposal container (not included). See Step 9 at the end of this Instructions for Use for instructions on how to throw away (dispose of) your prefilled syringe

Wash and dry your hands.



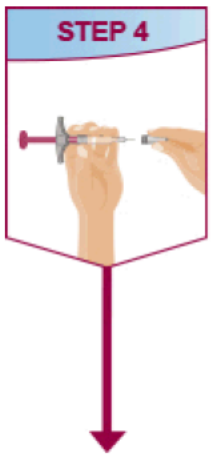
Choose an injection site:

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

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

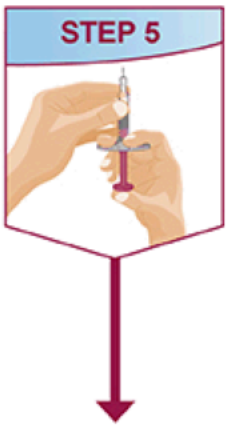
- **Do not** inject through clothes
- **Do not** inject into skin that is sore, bruised, red, hard, scarred, has stretch marks, or areas with psoriasis plaques

This Information is Confidential



Hold the prefilled syringe in one hand.
Gently pull the needle cover straight off with the other hand.

- Throw the needle cover away
- **Do not** touch the needle with your fingers or let the needle touch anything



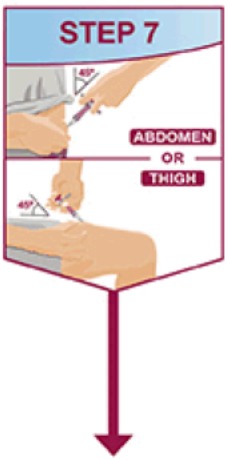
Hold the prefilled syringe with the needle facing up.

- **Hold** the prefilled syringe at eye level with one hand so you can see the air in the prefilled syringe
- Using your other hand, **slowly push** the plunger in to push the air out through the needle.
- You may see a drop of liquid at the end of the needle. This is normal.



Hold the body of the prefilled syringe in one hand between the thumb and index fingers. Hold the prefilled syringe in your hand like a pencil.
Do not pull back on the plunger at any time.

This Information is Confidential



Gently squeeze the area of cleaned skin at your injection site with your other hand. Hold the skin firmly.

Insert the needle into the skin at about a 45-degree angle using a quick, dart-like motion.

- After the needle is in, let go of the skin.

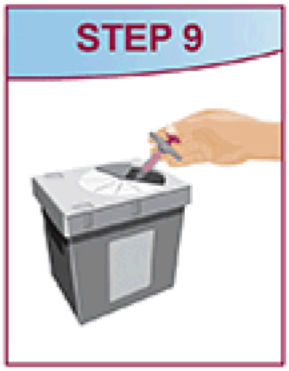
Slowly push the plunger all the way in until all of the liquid is injected and the prefilled syringe is empty.



When the injection is completed, slowly pull the needle out of the skin while keeping the prefilled syringe at the same angle.
After completing the injection, place a cotton ball or gauze pad on the skin of the injection site.

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

This Information is Confidential



How should I dispose of the used HUMIRA prefilled syringe?

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

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

Questions About Using the HUMIRA Single-Dose Prefilled Syringe

What if I have not received in-person training from a healthcare provider?

- Call your healthcare provider or **1-800-4HUMIRA (1-800-448-6472)** or visit www.HUMIRA.com if you need help

What if I do not have an FDA-cleared sharps disposal container or proper household container?

- Call **1-800-4HUMIRA (1-800-448-6472)** for a free FDA-cleared sharps disposal container

This Information is Confidential

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



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

abbvie

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

Revised 02/2021

Manufactured by AbbVie Inc. North Chicago, IL 60064 U.S.A.
US License Number 1889 20066948

This Information is Confidential

処方情報のハイライト

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

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

警告：重篤な感染症及び悪性腫瘍

全処方情報の枠囲み警告を確認すること

重篤な感染症（5.1 重篤な感染症，6.1）

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

悪性腫瘍（5.2）

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

最新の主な変更

効能・効果，潰瘍性大腸炎（1.6）	2021 年 2 月
用法・用量，関節リウマチ，関節症性乾癬，強直性脊椎炎（2.1）	2020 年 12 月
用法・用量，潰瘍性大腸炎（2.4）	2021 年 2 月
用法・用量，化膿性汗腺炎（2.6）	2020 年 12 月

効能・効果

HUMIRA は次の効能を有する抗 TNF 製剤：

- 関節リウマチ（RA）（1.1）：中等症から重症の活動性関節リウマチの成人患者における徴候及び症状の緩和，主要な臨床的効果の誘導，関節の構造的損傷の進展抑制及び身体機能の改善。
- 若年性特発性関節炎（JIA）（1.2）：中等症から重症の活動性多関節型若年性特発性関節炎の 2 歳以上の患者における徴候及び症状の緩和。
- 関節症性乾癬（PsA）（1.3）：活動性関節症性乾癬の成人患者における徴候及び症状の緩和，関節の構造的損傷の進展抑制及び身体機能の改善。
- 強直性脊椎炎（AS）（1.4）：活動性強直性脊椎炎の成人患者の徴候及び症状の緩和。
- クローン病（CD）（1.5）：中等症から重症の活動性クローン病成人患者及び 6 歳以上の小児患者の治療
- 潰瘍性大腸炎（UC）（1.6）：中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎の成人患者及び 5 歳以上の小児患者の治療

使用制限：TNF 阻害薬の効果が消失若しくは不耐の患者では，HUMIRA の有効性は確立されていない。

- 尋常性乾癬（Ps）（1.7）：全身療法又は光線療法の対象となり，他の全身療法に効果が見られない中等症から重症の慢性尋常性乾癬の成人患者の治療。
- 化膿性汗腺炎（HS）（1.8）：中等症から重症の 12 歳以上の化膿性汗腺炎患者の治療。
- ぶどう膜炎（UV）（1.9）：非感染性の中間部，後部，又は汎ぶどう膜炎成人患者及び 2 歳以上の小児患者の治療。

用法・用量

- HUMIRA は皮下注射で投与される（2.0）

関節リウマチ，関節症性乾癬，強直性脊椎炎（2.1）：

- 成人患者：40 mg 隔週投与
  - 関節リウマチ患者で MTX を併用していない患者では，HUMIRA の用量を週 1 回 40 mg 又は隔週 80 mg に増やすことで更なる効果が得られることがある。

若年性特発性関節炎又は小児ぶどう膜炎（2.2）：

2 歳以上の小児患者の体重	推奨用量
10 kg（22 ポンド）から 15 kg（33 ポンド）未満	10 mg 隔週投与
15 kg（33 ポンド）から 30 kg（66 ポンド）未満	20 mg 隔週投与
30 kg（66 ポンド）以上	40 mg 隔週投与

クローン病（2.3）：

- 成人患者：Day 1 は 160 mg（1 日で又は連続 2 日間に分けて投与），Day 15 は 80 mg，Day 29 以降は 40 mg を隔週投与
- 6 歳以上の小児患者：

小児患者の体重	推奨用量	
	Day 1～15	Day 29 以降*
17 kg（37 ポンド）から 40 kg（88 ポンド）未満	Day 1：80 mg Day 15：40 mg	隔週 20 mg
40 kg（88 ポンド）以上	Day 1：160 mg（1 日で又は連続 2 日間に分けて投与） Day 15：80 mg	隔週 40 mg

潰瘍性大腸炎（2.4）：

- 成人患者：Day 1 は 160 mg（1 日で又は連続 2 日間に分けて投与），Day 15 は 80 mg，Day 29 以降は 40 mg を隔週投与。8 週（Day 57）までに臨床的寛解が得られない場合は投与中止。
- 5 歳以上の小児患者：

小児患者の体重	推奨用量	
	Day 1～15	Day 29 以降*
20 kg（44 ポンド）から 40 kg（88 ポンド）未満	Day 1：80 mg Day8：40 mg Day 15：40 mg	隔週 40 mg 又は 週 1 回 20 mg
40 kg（88 ポンド）以上	Day 1：160 mg（1 日で又は連続 2 日間に分けて投与） Day 8：80 mg Day 15：80 mg	隔週 80 mg 又は 週 1 回 40 mg

* 18 歳を迎え，投与された Humira の投与レジメンで十分にコントロールされている患者は小児の推奨投与量を継続する。

尋常性乾癬又は成人ぶどう膜炎（2.5）：

- 成人患者：初回 80 mg 投与に続き，初回投与後 1 週時から 40 mg を隔週投与。

化膿性汗腺炎（2.6）：

- 成人患者：
  - Day 1：160 mg（1 日で又は連続 2 日間に分けて投与）
  - Day 15：80 mg
  - Day 29 及びそれ以降：週 1 回 40 mg 又は隔週 80 mg
- 12 歳以上の青年患者

青年患者の体重	推奨用量
30 kg（66 ポンド）から 60 kg（132 ポンド）未満	Day 1：80 mg Day 8 及びそれ以降：隔週 40 mg
60 kg（132 ポンド）以上	Day 1：160 mg（1 日で又は連続 2 日間に分けて投与） Day 15：80 mg Day 29 及びそれ以降：週 1 回 40 mg 又は隔週 80 mg

剤型及び含量

注射剤：
- 単回投与用プレフィルドペン（HUMIRA Pen）：80 mg/0.8 mL，40 mg/0.8 mL，40 mg/0.4 mL（3.0）
- 単回投与用プレフィルドガラスシリンジ：80 mg/0.8 mL，40 mg/0.8 mL，40 mg/0.4 mL，20 mg/0.4 mL，20 mg/0.2 mL，10 mg/0.2 mL，10 mg/0.1 mL（3.0）
- 医療機関用の単回投与用ガラスバイアル 40 mg/0.8 mL（3.0）

禁　忌

無し（4.0）

警告及び使用上の注意

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

副作用

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

副作用が疑われる場合は，米国アッヴィ社 1–800–633–9110，FDA 1–800–FDA–1088 又は www.fda.gov/medwatch に報告すること。

薬物相互作用

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

17. **患者相談情報及び薬剤説明書**を確認すること。

改訂：2021 年 2 月

全処方情報：目次 *

警告：重篤な感染症及び悪性腫瘍 9
1.0 効能・効果 10
1.1 関節リウマチ 10
1.2 若年性特発性関節炎 10
1.3 関節症性乾癬 10
1.4 強直性脊椎炎 10
1.5 クローン病 10
1.6 潰瘍性大腸炎 10
1.7 尋常性乾癬 10
1.8 化膿性汗腺炎 11
1.9 ぶどう膜炎 11
2.0 用法・用量 11
2.1 関節リウマチ，関節症性乾癬，強直性脊椎炎 11
2.2 若年性特発性関節炎又は小児ぶどう膜炎 11
2.3 クローン病 11
2.4 潰瘍性大腸炎 12
2.5 尋常性乾癬又は成人ぶどう膜炎 13
2.6 化膿性汗腺炎 13
2.7 安全性評価のモニタリング 14
2.8 投与に関する全般的事項 14
3.0 剤型及び含量 14
4.0 禁忌 15
5.0 警告及び使用上の注意 15
5.1 重篤な感染症 15
5.2 悪性腫瘍 16
5.3 過敏症反応 18
5.4 B 型肝炎ウイルスの再活性化 18
5.5 神経症状 19
5.6 血液学的反応 19
5.7 Anakinra との併用時の感染症のリスク増加 19
5.8 心不全 20
5.9 自己免疫 20
5.10 予防接種 20

5.11 アバタセプトとの併用時の感染症のリスク増加 20
6.0 副作用 20
6.1 臨床試験 21
6.2 免疫原性 28
6.3 市販後 29
7.0 薬物相互作用 30
7.1 メトトレキサート 30
7.2 生物学的製剤 30
7.3 生ワクチン 30
7.4 シトクロム P450 基質 30
8.0 特別な患者群への使用 31
8.1 妊娠 31
8.2 授乳婦 32
8.4 小児への投与 33
8.5 高齢者への投与 34
10.0 過量投与 35
11.0 組成・性状 35
12.0 臨床薬理 36
12.1 作用機序 36
12.2 薬力学 36
12.3 薬物動態 37
13.0 非臨床毒性 39
13.1 がん原性，変異原性，生殖障害 39
14.0 臨床試験 39
14.1 関節リウマチ 39
14.2 若年性特発性関節炎 45
14.3 関節症性乾癬 46
14.4 強直性脊椎炎 48
14.5 クローン病 50
14.6 小児クローン病 52
14.7 成人潰瘍性大腸炎 53
14.8 小児潰瘍性大腸炎 55
14.9 尋常性乾癬 57
14.10 化膿性汗腺炎 59
14.11 成人ぶどう膜炎 60

14.12 小児ぶどう膜炎 62
15.0 参考文献 64
16.0 供給方法 / 保存及び取り扱い 64
17.0 患者相談情報 68

* 全処方情報から省略されたセクション又はサブセクションは記載していない。

全処方情報

警告：重篤な感染症及び悪性腫瘍

重篤な感染症

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

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

報告された感染症は以下を含む：

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

レジオネラ菌及びリステリア菌を含む。慢性感染症又は反復性感染症の患者においては，治療開始前に **HUMIRA** による治療のリスクとベネフィットを十分に検討すること。

HUMIRA による治療中及び治療後の感染症の症状及び徴候の発現に関して，治療開始前に潜在性結核感染が陰性となった患者における結核の発現の可能性を含め十分観察すること［*警告及び使用上の注意（5.1）及び副作用（6.1）を参照*］。

悪性腫瘍

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

1.0 効能・効果

1.1 関節リウマチ

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

1.2 若年性特発性関節炎

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

1.3 関節症性乾癬

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

1.4 強直性脊椎炎

HUMIRA は，活動性強直性脊椎炎の成人患者の徴候及び症状を緩和する。

1.5 クローン病

HUMIRA は，中等症から重症の活動性クローン病成人患者及び 6 歳以上の小児患者の治療に適応される。

1.6 潰瘍性大腸炎

HUMIRA は，中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎の成人患者及び 5 歳以上の小児患者における治療に適応される。

使用制限

TNF 阻害薬の効果が消失若しくは不耐の患者では，HUMIRA の有効性は確立されていない。［*臨床試験（14.7，14.8）を参照*］

1.7 尋常性乾癬

全身療法又は光線療法の対象で，他の全身療法に効果が見られない中等症から重症の慢性尋常性乾癬の成人患者の治療。HUMIRA は，投与中患者を注意深く観察し，医師の定期的な診察を受けることができる場合にのみ投与すること［*警告及び注意（5.0）を参照*］。

1.8 化膿性汗腺炎

HUMIRA は，中等症から重症の 12 歳以上の化膿性汗腺炎患者の治療に適応される。

1.9 ぶどう膜炎

HUMIRA は，非感染性の中間部，後部，又は汎ぶどう膜炎成人患者及び 2 歳以上の小児患者の治療に適応される。

2.0 用法・用量

2.1 関節リウマチ，関節症性乾癬，強直性脊椎炎

関節リウマチ，関節症性乾癬，強直性脊椎炎の成人患者に対する HUMIRA の推奨皮下投与用量は，40 mg 隔週投与。MTX，他の非生物学的 DMARDs，糖質コルチコイド，非ステロイド系抗炎症薬（NSAIDs），及び / 又は鎮痛剤は，HUMIRA の治療中も投与を継続することは可能である。関節リウマチ患者で，MTX を併用していない患者では，HUMIRA の用量を週 1 回 40 mg 又は隔週 80 mg に増やすことで，更なる効果が得られることがある。

2.2 若年性特発性関節炎又は小児ぶどう膜炎

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

小児患者の体重 (2 歳以上)	推奨用量
10 kg (22 ポンド) から 15 kg (33 ポンド)未満	10 mg 隔週投与
15 kg (33 ポンド)から 30 kg (66 ポンド)未満	20 mg 隔週投与
30 kg (66 ポンド) 以上	40 mg 隔週投与

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

2.3 クローン病

<u>成人患者</u>

成人クローン病（CD）患者における HUMIRA の推奨皮下投与用量は，Day 1 に初回投与 160 mg（1 日で又は連続 2 日間に分けて投与）に続き，2 週間後（Day 15）に 80 mg を投与。更

に 2 週間後（Day 29），40 mg 隔週投与の用量の開始。アミノサリチル酸及び / 又は副腎皮質ステロイドは HUMIRA の治療中も投与を継続することは可能である。必要であれば，アザチオプリン，6-メルカプトプリン（6-MP）［*警告及び使用上の注意（5.2）参照*］又は MTX は HUMIRA の治療中も投与を継続することは可能である。

小児患者

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

小児患者の体重	推奨用量	
	Day 1～15	Day 29 以降*
17 kg（37 ポンド）から 40 kg（88 ポンド）未満	Day 1：80 mg Day 15：40 mg	隔週 20 mg
40 kg（88 ポンド）以上	Day 1：160 mg（1 日で又は連続 2 日間に分けて投与） Day 15：80 mg	隔週 40 mg

2.4 潰瘍性大腸炎

成人患者

成人潰瘍性大腸炎患者における HUMIRA の推奨皮下投与用量は，Day 1 に初回投与 160 mg（1 日で又は連続 2 日間に分けて投与）に続き，2 週間後（Day 15）に 80 mg を投与。更に 2 週間後（Day 29），40 mg 隔週投与の維持用量の開始。

8 週まで（Day 57）に臨床的寛解を得られなかった成人患者は投与を中止する。アミノサリチル酸及び / 又は副腎皮質ステロイドは HUMIRA の治療中も投与を継続することは可能である。必要であれば，アザチオプリン，6-メルカプトプリン（6-MP）［*警告及び注意（5.2）参照*］は HUMIRA の治療中も投与を継続することは可能である。

小児患者

5 歳以上の小児潰瘍性大腸炎患者における HUMIRA の推奨皮下投与用量は，以下の体重に基づく。

小児患者の体重	推奨用量	
	Day 1～15	Day 29 以降*
20 kg（44 ポンド）から 40 kg（88 ポンド）未満	Day 1：80 mg Day8：40 mg Day 15：40 mg	隔週 40 mg 又は 週 1 回 20 mg
40 kg（88 ポンド）以上	Day 1：160 mg（単回投与又は連続する 2 日での分割投与） Day 8：80 mg Day 15：80 mg	隔週 80 mg 又は 週 1 回 40 mg

* 18 歳を迎え，投与された Humira の投与レジメンで十分にコントロールされている患者は小児の推奨投与量を継続する。

2.5 尋常性乾癬又は成人ぶどう膜炎

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

2.6 化膿性汗腺炎

成人患者

成人化膿性汗腺炎（HS）患者における HUMIRA の推奨皮下投与用量は，初回投与 160 mg（1 日で又は連続 2 日間に分けて投与）に続き，2 週間後（Day 15）に 80 mg を投与。更に 2 週間後（Day29）及びそれ以降は，毎週 40 mg 投与又は隔週 80 mg 投与。

青年患者

12 歳以上で体重が 30 kg 以上の化膿性汗腺炎（HS）の青年患者における HUMIRA の推奨皮下投与用量は，以下の体重に基づく。［*特別な患者群への使用（8.4）及び臨床薬理（12.3）参照*］

青年患者の体重 (12 歳以上)	**推奨用量**
30 kg (66 ポンド) から 60 kg (132 ポンド) 未満	• Day 1：80 mg • Day 8 及びそれ以降：40 mg 隔週投与
60 kg (132 ポンド) 以上	• Day 1：160 mg (1 日で又は連続 2 日間に分けて投与)； • Day 15：80 mg • Day 29 及びそれ以降：週 1 回 40 mg 投与又は 80 mg 隔週投与

2.7 安全性評価のモニタリング

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

2.8 投与に関する全般的事項

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

液剤を室温にするため投与の 15–30 分前に HUMIRA を冷蔵庫から取り出すとより快適に使用できる。室温に達するまでの間は，キャップ及びカバーを外してはいけない。皮下投与前に HUMIRA Pen，プレフィルドシリンジ又は医療機関用の単回投与用バイアル中の溶液に異物混入や変色がないかどうか，注意深く目視で確認すること。異物又は変色が認められた場合，その製品を使用してはいけない。HUMIRA は保存剤が含まれていないので，シリンジに残った未使用の薬剤は廃棄すること。注：HUMIRA Pen 40 mg/0.8 mg 及び 40 mg/0.8 mL，20 mg/0.4 mL，10 mg/0.2 mL のプレフィルドシリンジの針カバーには天然ゴムラテックスが含まれていることがあるため，ラテックスに敏感な患者にはそれらを取り扱わないように指導すること［*供給方法 / 保存及び取り扱い（16.0）参照*］。

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

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

投与忘れの場合は可能な限り早く投与する。その後，通常の投与計画で投与を再開する。

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

3.0 剤型及び含量

HUMIRA は無色澄明の溶液であり，以下の剤型が利用可能である。

- **Pen**（HUMIRA Pen）
  注射剤：単回投与用ペン 80 mg/0.8 mL
  注射剤：単回投与用ペン 40 mg/0.8 mL
  注射剤：単回投与用ペン 40 mg/0.4 mL

- プレフィルドシリンジ
  注射剤：単回投与用プレフィルドガラスシリンジ 80 mg/0.8 mL

注射剤：単回投与用プレフィルドガラスシリンジ 40 mg/0.8 mL
注射剤：単回投与用プレフィルドガラスシリンジ 40 mg/0.4 mL
注射剤：単回投与用プレフィルドガラスシリンジ 20 mg/0.4 mL
注射剤：単回投与用プレフィルドガラスシリンジ 20 mg/0.2 mL
注射剤：単回投与用プレフィルドガラスシリンジ 10 mg/0.2 mL
注射剤：単回投与用プレフィルドガラスシリンジ 10 mg/0.1 mL

- **医療機関用の単回投与用バイアル**
  注射剤：医療機関用の単回投与用ガラスバイアル 40 mg/0.8 mL

4.0 禁忌

なし

5.0 警告及び使用上の注意

5.1 重篤な感染症

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

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

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

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

結核

結核の再燃又は結核感染が発現した被験者が，過去に潜在性又は活動性の結核の治療を行ったことがある患者を含め，HUMIRA を投与している患者に報告されている。肺結核及び肺外結核（すなわち，播種性結核）の報告例もあった。結核のリスクファクターを評価し，HUMIRA 投与開始前及び治療中定期的に潜在性結核の検査をすること。

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

潜在性又は活動性結核の既往歴があり適切な治療方法が確認できていない患者，潜在性結核の検査で陰性だが結核感染のリスクファクターがある患者に関しては，HUMIRA の投与開始前に，結核治療を検討すること。結核の予防治療を行ったにもかかわらず，HUMIRA 投与患者に結核が再燃した例がある。個々の患者に結核治療の開始が適切かどうか判断する補助として，結核治療の専門医に相談することが推奨されている。

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

モニタリング

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

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

侵襲性真菌感染症

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

5.2 悪性腫瘍

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

成人の悪性腫瘍

HUMIRA を含む抗 TNF 製剤の比較対照臨床試験において，対照群の患者に比べ，抗 TNF 製剤を投与した成人患者では多くの悪性腫瘍が確認されている。関節リウマチ（RA），関節症性乾癬（PsA），強直性脊椎炎（AS），クローン病（CD），潰瘍性大腸炎（UC），尋常性乾癬（Ps），化膿性汗腺炎（HS）及びぶどう膜炎（UV）の成人患者を対象とした 39 の HUMIRA 比較対照臨床試験において，非黒色腫皮膚癌（基底細胞癌と扁平上皮癌）を除く悪性腫瘍が HUMIRA 投与群 7973 例において 0.7 件 / 100 人年（95%信頼区間：0.48，1.03）で確認され，対照群 4848 例では 0.7 件 / 100 人年（0.41，1.17）で認められた（平均投与期間は，HUMIRA 投与群 4 ヵ月，対照群 4 ヵ月）。RA，PsA，AS，CD，UC，Ps，HS，及び UV の成人患者を対象とした 52 の海外 HUMIRA 比較対照臨床試験及び非対照臨床試験において，リンパ腫及び非黒色腫皮膚癌（NMSC）以外で最も高い頻度で認められた悪性腫瘍は，乳癌，大腸癌，前立腺癌，肺癌及び黒色腫であった。比較対照試験及び非対照試験における HUMIRA 投与群の悪性腫瘍の種類及び被験者数は，SEER のデータベース（年齢，性別及び人種で調整される）によれば，米国の一般的な母集団で予測されるものと類似していた [1]。

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

非黒色腫皮膚癌

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

リンパ腫及び白血病

成人における全ての抗 TNF 製剤に関する比較対照臨床試験にて，対照群の患者に比べて，抗 TNF 製剤投与患者において，リンパ腫が多く確認されている。関節リウマチ，関節症性乾癬，強直性脊椎炎，クローン病，潰瘍性大腸炎，尋常性乾癬，化膿性汗腺炎及びぶどう膜炎の成人患者を対象とした 39 の比較対照試験では，HUMIRA 投与患者 7973 例中 2 例にリンパ腫が確認されたのに対して，対照患者 4848 例では 1 例であった。投与期間の中央値が約 0.7 年の RA，PsA，AS，CD，UC，Ps，HS 及び UV の成人患者を対象とした 52 の海外 HUMIRA 比較対照臨床試験及び非対照臨床試験で，24605 例及び 40215 人年以上を含め，確認されたリンパ腫の発現率は約 0.11 件 / 100 人年であった。これは SEER データベース（年齢，性別及び人種で調整される）によれば米国の一般的な母集団で予測される発現率に比べて約 3 倍高い [1]。HUMIRA の臨床

試験におけるリンパ腫の発現率と他の抗 TNF 製剤の臨床試験におけるリンパ腫の発現率を比較することはできず，幅広い患者母集団における発現率を予測することはできないと思われる。関節リウマチ及び他の慢性炎症性疾患の患者，特に疾患活動性の高い患者及び / 又は免疫抑制治療の慢性曝露患者では，抗 TNF 製剤の治療を行わない場合でもリンパ腫の発症リスクがリンパ腫発症の一般的な母集団より高い（数倍まで）。急性及び慢性白血病は，関節リウマチ及び他の疾患における市販後の抗 TNF 製剤投与に関連して報告されている。抗 TNF 製剤の治療を行わない場合でも関節リウマチ患者では，一般的な母集団より白血病を発症するリスクが高い（約 2 倍）と思われる。

小児及び若年成人の悪性腫瘍

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

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

5.3 過敏症反応

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

5.4 B 型肝炎ウイルスの再活性化

HUMIRA を含む抗 TNF 製剤の投与により，B 型肝炎ウイルス（HBV）の慢性のキャリア患者において HBV の再活性化の危険性が増すことがある。ある症例では，抗 TNF 製剤での治療中に起こった HBV の再活性化が致死的になった。これらの報告の多くは，免疫系を抑制する他の薬

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

5.5 神経症状

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

5.6 血液学的反応

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

5.7 Anakinra との併用時の感染症のリスク増加

anakinra（インターロイキン-1 受容体拮抗剤）と別の抗 TNF 製剤の併用は，重篤な感染症及び好中球減少の割合が高いことに関連しており，RA 患者を対象とした抗 TNF 製剤単独と比べて相加的な効果は認められていなかった。したがって，HUMIRA と anakinra の併用は推奨されない［*薬物相互作用（7.2）参照*］。

5.8 心不全

抗 TNF 製剤でうっ血性心不全（CHF）の悪化や新たに CHF を発症した例が報告されている。CHF の悪化した症例は HUMIRA においても認められている。HUMIRA は CHF 患者を対象とした試験は正式に実施されていないが，別の抗 TNF 製剤の臨床試験においては，重篤な CHF 関連有害事象の発症率増加が報告されている。心不全患者に HUMIRA を投与する場合，医師は注意を払い，慎重に観察すること。

5.9 自己免疫

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

5.10 予防接種

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

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

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

5.11 アバタセプトとの併用時の感染症のリスク増加

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

6.0 副作用

臨床的に重要な副作用は以下のものである

- 重篤な感染症［*警告及び使用上の注意（5.1）参照*］
- 悪性腫瘍［*警告及び使用上の注意（5.2）参照*］
- 過敏症反応［*警告及び使用上の注意（5.3）参照*］
- B 型肝炎ウイルスの再活性化［*警告及び使用上の注意（5.4）参照*］
- 神経症状［*警告及び使用上の注意（5.5）参照*］
- 血液学的反応［*警告及び使用上の注意（5.6）参照*］
- 心不全［*警告及び使用上の注意（5.8）参照*］
- 自己免疫［*警告及び使用上の注意（5.9）参照*］

6.1 臨床試験

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

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

RA 患者を対象とした二重盲検プラセボ対照臨床試験（RA-I，RA-II，RA-III 及び RA-IV 試験）期間中に副作用のため治療を中止した患者の割合は，HUMIRA 投与群で 7%，プラセボ投与群で 4%であった。HUMIRA 投与の中止原因となった最も一般的な有害事象は発赤反応（0.7%），発疹（0.3%）及び肺炎（0.3%）であった。

感染症

RA，PsA，AS，CD，UC，Ps，HS 及び UV の成人患者を対象とした 39 の海外 HUMIRA 比較対照臨床試験では，重篤な感染症の発現率は HUMIRA 投与群 7973 例のうち 4.3 件 / 100 人年に対して，対照群 4848 例では 2.9 件 / 100 人年であった。肺炎，化膿性関節炎，プロテーゼ及び術後感染症，丹毒，蜂巣炎，憩室炎，腎盂腎炎などの重篤な感染症が確認された［*警告及び使用上の注意（5.1）参照*］。

結核と日和見感染症

RA，PsA，AS，CD，UC，Ps，HS 及び UV の患者を対象とした HUMIRA 投与群 24605 例を含む 52 の海外比較対照臨床試験及び非対照臨床試験にて，活動性結核の報告頻度は 0.20 件 / 100 人年及び精製ツベルクリン（PPD）陽転率は 0.09 件 / 100 人年であった。米国及びカナダの HUMIRA 投与患者 10113 例のサブグループにおいて，活動性結核の報告頻度は 0.05 件 / 100 人年，PPD 陽転率は 0.07 件 / 100 人年であった。これらの試験においては，粟粒性，リンパ性，腹膜性，肺結核も報告されている。結核の大部分の症例は，治療開始後最初の 8 ヵ月以内に発症し

ており，潜在的疾病の再発を反映したものと考えられる。これらの海外臨床試験において，重篤な日和見感染症の被験者は全体で 0.05 件 / 100 人年の頻度で報告されている。重篤な日和見感染症及び結核のうち数例は致死的であった［*警告及び注意（5.1）参照*］。

自己抗体

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

肝酵素の上昇

抗 TNF 製剤の投与患者において，急性肝不全を含む重大な肝反応が報告されている。4–104 週を対照期間とする関節リウマチ，関節症性乾癬及び強直性脊椎炎の患者を対象とした，Ph III の対照試験（40 mg 隔週皮下投与）において，3x ULN 以上の ALT 上昇は，HUMIRA 投与患者で 3.5%及び対照患者で 1.5%だった。これらの試験の対照患者の多くは，肝酵素の上昇を起こす薬剤も投与していたので（例 NSAIDS，MTX），HUMIRA と肝酵素の上昇の相関関係は不明である。4 歳から 17 歳の多関節型若年性特発性関節炎患者を対象とした Ph III の対照試験において，3x ULN 以上の ALT 上昇は，HUMIRA 投与患者で 4.4%及び対照患者で 1.5%だった（ALT は AST よりも一般的）。肝酵素検査値の上昇は，HUMIRA 単独投与患者に比べて MTX 併用患者でより高頻度に認められた。概して，肝酵素の上昇により HUMIRA 投与が中止されることはなかった。2 歳から 4 歳未満の多関節型若年性特発性関節炎患者を対象とした非盲検試験では，3x ULN 以上の ALT 上昇は認められなかった。

4-52 週を対照期間とするクローン病患者を対象とした，Ph III の対照試験（初回投与 160 mg 及び 80 mg 又は Day 1 及び Day 15 に 80 mg 及び 40 mg，それぞれ引き続き 40 mg を隔週投与）において，3x ULN 以上の ALT 上昇は，HUMIRA 投与患者で 0.9%及び対照患者で 0.9%だった。クローン病の小児患者を対象とした，体重に基づく導入療法後に最長 52 週間体重に基づく 2 種類の維持療法の有効性及び安全性を評価した Ph III 試験において，3x ULN 以上の ALT 上昇は 2.6%（192 例中 5 例）であり，このうち 4 例は，ベースライン時点で免疫抑制剤の併用投与を受けていた。ALT 上昇が認められた患者の中で，ALT 検査の異常により投与を中止した患者はいなかった。1-52 週を対照期間とする潰瘍性大腸炎成人患者を対象とした，Ph III の対照試験（Day 1 及び 15 それぞれにおいて初回投与 160 mg 及び 80 mg，続いて 40 mg を隔週投与）において，3x ULN 以上の ALT 上昇は，HUMIRA 投与患者で 1.5%及び対照患者で 1.0%だった。潰瘍性大腸炎小児患者（N=93）を対象とした，0 週目及び 1 週目に 2.4 mg/kg（最大 160 mg），2 週目に 1.2 mg/kg（最大 80 mg）（N=63），又は 0 週目に 2.4 mg/kg（最大 160 mg），1 週目にプラセボ，2 週目に 1.2 mg/kg（最大 80 mg）（N=30）の体重に基づく導入用量後に，隔週 0.6 mg/kg（最大 40 mg）の維持用量（N=31）及び週 1 回 0.6 mg/kg（最大 40 mg）の維持用量（N=32）の有効性及

び安全性を評価した Ph III の対照試験において，3x ULN 以上の ALT 上昇は 1.1%（93 例中 1 例）であった。12-24 週を対照期間とする尋常性乾癬患者を対象とした Ph III の対照試験（初回 80 mg その後 40 mg 隔週投与）において，3x ULN 以上の ALT 上昇は，HUMIRA 投与患者で 1.8%及び対照患者で 1.8%だった。化膿性汗腺炎患者を対象に 12–16 週間の対照比較期間で実施した HUMIRA の対照試験（0 週目の初回用量 160 mg，2 週目は 80 mg，4 週目から毎週 40 mg）において，HUMIRA 投与患者 0.3%と対照患者 0.6%で 3×ULN 以上の ALT 値上昇が生じた。HUMIRA 治療患者と対照薬治療患者の曝露がそれぞれ 165.4 人年及び 119.8 人年であったブドウ膜炎の成人患者における HUMIRA の比較対照試験（第 0 週に 80 mg を初回投与後，第 1 週から 40 mg を隔週投与する）において，ULN の 3 倍以上の ALT 上昇が HUMIRA 治療患者の 2.4%，対照薬治療患者の 2.4%に現れた。

その他の副作用

関節リウマチの臨床試験

以下に示すデータは，2468 例の HUMIRA 投与患者の報告である。その内訳は，6 ヵ月間にわたり投与を受けた患者 2073 例，1 年超にわたり投与を受けた患者 1497 例及び比較試験（RA-I, RA-II，RA-III，RA-IV 試験）の患者 1380 例が含まれる。HUMIRA に対し，主としてプラセボ対照試験及び最長 36 ヵ月間にわたる長期追跡調査試験が行われた。母集団の平均年齢は 54 歳，77%が女性，91%が白色人種で，中等症から重症の活動性関節リウマチに罹患していた。大部分の患者に HUMIRA 40 mg 隔週投与が行われた。［*臨床試験（14.1）参照*］

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

表 1. RA のプール試験（RA-I，RA-II，RA-III 及び RA-IV 試験）のプラセボ対照期間に HUMIRA 投与群の 5%以上に報告された副作用

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

* 臨床検査異常は欧州の臨床試験の副作用として報告された。

** 注射部位の紅斑，そう痒，出血，疼痛又は腫脹は含まれない。

関節リウマチの臨床試験の稀な副作用

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

全身症状：四肢痛，骨盤痛，外科手術，胸郭痛

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

消化器系：胆嚢炎，胆石症，食道炎，胃腸炎，消化管出血，肝壊死，嘔吐

内分泌系：副甲状腺障害

血液及びリンパ系：無顆粒球症，赤血球増加症

代謝及び栄養障害：脱水，治癒異常，ケトーシス，パラプロテイン血症，末梢性浮腫

筋骨格系：関節炎，骨障害，骨折（自然骨折を除く），骨壊死，関節障害，筋痙攣，筋無力症，化膿性関節炎，滑膜炎，腱障害

新生物：腺腫

神経系：錯乱，錯感覚，硬膜下血腫，振戦

呼吸器系：喘息，気管支痙攣，呼吸困難，肺機能低下，胸水

特殊感覚：白内障

血栓症：下肢血栓症

泌尿生殖器系：膀胱炎，腎結石，月経障害

若年性特発性関節炎の臨床試験

一般的に，若年性特発性関節炎（JIA-I 及び JIA-II 試験）［*臨床試験（14.2）参照*］の小児における有害事象は，成人患者の有害事象の頻度と種類の点で類似している［*警告及び注意（5.0）と副作用（6.0）の項参照*］。重要な所見及び成人患者との相違点について下記に記す。

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

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

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

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

JIA-I 試験において，HUMIRA 投与の約 15%の小児患者において，軽度から中等度のクレアチンホスホキナーゼ（CPK）の上昇が認められた。数人の患者において，正常上限値の 5 倍以上の上昇が認められた。CPK 濃度は全ての患者において低下するか，正常に戻った。ほとんどの患者が中断することなく HUMIRA 投与を継続した。

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

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

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

関節症性乾癬と強直性脊椎炎の臨床試験

プラセボ対照臨床試験 2 試験及び非盲検試験 1 試験にて 395 例の関節症性乾癬（PsA）患者を対象に，プラセボ対照試験 2 試験にて 393 例の強直性脊椎炎（AS）患者を対象に HUMIRA の試験を実施した［*臨床試験（14.3，14.4）参照*］。HUMIRA 40 mg 隔週投与の関節症性乾癬患者と強直性脊椎炎患者における安全性のプロファイルは，関節リウマチの患者でみられた HUMIRA RA-I から RA-IV 試験の安全性プロファイルと類似していた。

クローン病の臨床試験

*成人患者：*プラセボ対照試験 4 試験と非盲検継続投与試験 2 試験から得た成人クローン病患者 1478 例における，HUMIRA の安全性プロファイル［*臨床試験（14.5）参照*］は関節リウマチ患者のものと類似していた。

*6 歳～17 歳の小児患者：*二重盲検試験 1 試験（PCD-I 試験）及び非盲検継続投与試験 1 試験から得た小児クローン病患者 192 例における，HUMIRA の安全性プロファイル［*臨床試験（14.6）参照*］は，クローン病成人患者の安全性プロファイルと類似していた。

PCD-I 試験の 4 週間の非盲検試験導入期において，HUMIRA 投与中の小児集団に最もよくみられた副作用は注射部位疼痛と注射部位反応（それぞれ 6%と 5%）であった。

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

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

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

潰瘍性大腸炎の臨床試験

*成人患者：*プラセボ対照試験 2 試験及び非盲検継続投与試験 1 試験から得た潰瘍性大腸炎成人患者 1010 例における，HUMIRA の安全プロファイル［*臨床試験（14.7）参照*］は関節リウマチ患者のものと類似していた。

*5 歳～17 歳の小児患者：*二重盲検試験 1 試験及び非盲検継続投与試験 1 試験から得た潰瘍性大腸炎小児患者 93 例における，HUMIRA の安全性プロファイル［*臨床試験（14.8）参照*］は潰瘍性大腸炎成人患者の安全性プロファイルと類似していた。

尋常性乾癬の臨床試験

プラセボ対照試験及び非盲検継続試験［*臨床試験（14.9）参照*］にて 1696 例の尋常性乾癬患者に HUMIRA が投与された。HUMIRA 投与の尋常性乾癬患者と関節リウマチ患者における安全性のプロファイルは，以下の点を除いて類似していた。尋常性乾癬患者における臨床試験のプラセボ対照試験において，HUMIRA 投与の患者は対照群に比べ関節痛の発現頻度が高かった（3% vs. 1%）。

化膿性汗腺炎を対象とした臨床試験

プラセボ対照試験 3 試験及び非盲検継続投与試験 1 試験［*臨床試験（14.10）参照*］において，化膿性汗腺炎（HS）患者 727 例を対象に HUMIRA の試験を実施した。HUMIRA を毎週投与した化膿性汗腺炎患者の安全性プロファイルは，HUMIRA の既知の安全性プロファイルと一致していた。

化膿性汗腺炎の悪化（膿瘍及び炎症性結節数の総和がベースラインから 25%以上上昇しかつ病変が最低 2 個増えた場合と定義）は，臨床試験 2 試験で主要評価時点後に HUMIRA 治療から脱落した患者 100 名のうち 22 名（22%）で認められた。

ブドウ膜炎臨床試験

HUMIRA は，464 名のブドウ膜炎（UV）成人患者を対象としたプラセボ対照オープンラベル延長試験及び 90 例の小児患者を対象とした PUV-I 試験において検討されている（PUV-I 試験）［*臨床試験（14.11，14.12）参照*］。HUMIRA 治療を行ったブドウ膜炎患者の安全性プロファイルは RA 患者で認められた安全性プロファイルと類似のものであった。

6.2 免疫原性

全ての治療用タンパク質と同様に，免疫原性の可能性がある。抗体産生の検出は分析法の感度及び特異性に大きく依存する。更に，分析法で観察された抗体（中和抗体を含む）陽性の発現率は，測定原理，検体の処理方法，検体の採取時期，併用薬，基礎疾患を含む複数の要因の影響を受ける可能性がある。これらの理由から，以下に記載する試験における抗体の発現率と他の試験における抗体の発現率又は他のアダリムマブ製剤との比較は，誤解を招く可能性がある。

抗アダリムマブ抗体の測定には2種類の方法がある。ELISA法では，血清アダリムマブ濃度が2 µg/mL未満の場合にのみ抗アダリムマブ抗体を検出することができ，ECL法では血清アダリムマブ濃度に依存せずに抗アダリムマブ抗体価を検出することができる。HUMIRA 投与患者に発現した抗アダリムマブ抗体（AAA）の発現率を表2に示す。

表 2. HUMIRA 投与患者における ELISA 法及び ECL 法を用いた抗アダリムマブ抗体発現分析

疾患		**試験期間**	**ELISA 法を用いた抗アダリムマブ抗体発現率（n/N）**		**ECL 法を用いた抗アダリムマブ抗体発現率（n/N）**
			全てのアダリムマブ投与患者	血清アダリムマブ濃度が 2 µg/mL 未満の患者	
関節リウマチ [a]		6-12 ヵ月	5%（58/1062）	NR	NA
若年性特発性関節炎（JIA）	4-17 歳 [b]	48 週	16%（27/171）	NR	NA
	2-4 歳又は 4 歳以上で体重 15 kg 未満	24 週	7%（1/15）[c]	NR	NA
関節症性乾癬 [d]		48 週 [e]	13%（24/178）	NR	NA
強直性脊椎炎		24 週	9%（16/185）	NR	NA
成人クローン病		56 週	3%（7/269）	8%（7/86）	NA
小児クローン病		52 週	3%（6/182）	10%（6/58）	NA
成人潰瘍性大腸炎		52 週	5%（19/360）	21%（19/92）	NA
小児潰瘍性大腸炎		52 週	3%（3/100）	13%（3/23）	33%（33/100）[i]
尋常性乾癬 [f]		52 週まで [g]	8%（77/920）	21%（77/372）	NA
化膿性汗腺炎		36 週	7%（30/461）	28%（58/207）[h]	61%（272/445）[j]
非感染性ぶどう膜炎		52 週	5%（12/249）	21%（12/57）	40%（99/249）[k]

n：抗アダリムマブ抗体を発現した患者数；NR：報告なし；NA：該当なし（未実施）

a. メトトレキサート（MTX）併用患者において，抗アダリムマブ抗体の発現率は1%，HUMIRA単剤治療では12%であった。

b. MTX 併用患者において，抗アダリムマブ抗体の発現率は 6%，HUMIRA 単剤治療では 26%であった。
c. 本患者は MTX を併用した。
d. MTX 併用患者において，抗体発現の発現率は 7%，RA では 1%であった。
e. 24 週又は 12 週の治療の先行 2 試験を完了した後の被験者を登録した。
f. HUMIRA 単剤治療を受け，その後治療を中止した尋常性乾癬患者において，再治療後の抗アダリムマブ抗体の発現率は投与中止前と同程度であった。
g. 12 週の Ph II 試験 1 試験及び 52 週の Ph III 試験 1 試験
h. Ph III 試験 2 試験の被験者では，最大 24 週の HUMIRA 治療を中止した後に血清アダリムマブ濃度が 2 μg/mL 未満に低下した（全被験者の約 22%）。
i. 抗体発現と安全性との間に明らかな関連性は認められなかった。抗アダリムマブ抗体価で層別化した各治療群の被験者数は限られていたため，抗体発現と有効性の転帰との関連性は評価しなかった。
j. 抗体発現と安全性との間に明らかな関連性は認められなかった。
k. 抗体発現と安全性又は有効性の転帰との間に相関は認められなかった。

*関節リウマチ及び関節症性乾癬：*RA-I 試験，RA-II 試験及び RA-III 試験において 6 ヵ月から 12 ヵ月間の複数の時点で ELISA を用いて患者の抗アダリムマブ抗体を測定した。抗体発現と副作用との間に明らかな相関は認められなかった。単剤治療では，隔週投与を受けている患者は週 1 回投与を受けている患者よりも高い頻度で抗体が発現する可能性がある。単剤治療としての推奨用量である隔週 40 mg 投与患者の場合，抗体陰性患者と比較して抗体陽性患者で ACR 20 反応率が低かった。HUMIRA の長期免疫原性は不明である。

6.3 市販後

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

胃腸障害：憩室炎，憩室炎に伴う穿孔を含む大腸穿孔及び虫垂炎に伴う虫垂穿孔，膵炎

一般・全身障害及び投与部位の状態： 発熱

肝胆道系障害：肝不全，肝炎

免疫系障害：サルコイドーシス

良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）：メルケル細胞癌（皮膚の神経内分泌癌）

神経系障害：脱髄疾患（視神経炎，ギラン・バレー症候群など），脳血管発作

呼吸器障害：肺線維症を含む間質性肺疾患，肺塞栓症

皮膚反応：スティーブンス・ジョンソン症候群，皮膚血管炎，多形性紅斑，乾癬（膿疱及び掌蹠を含む全てのサブタイプ）又は乾癬の悪化，脱毛症，苔癬様皮膚反応

血管障害：全身性血管炎，深部静脈血栓症

7.0 薬物相互作用

7.1 メトトレキサート

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

7.2 生物学的製剤

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

7.3 生ワクチン

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

7.4 シトクロム P450 基質

CYP 450 酵素の産生は，TNFα や IL- 6 のようなサイトカイン濃度が増加することにより抑制されることがある。アダリムマブのようなサイトカイン活性拮抗分子は，CYP 450 酵素の産生に作用する可能性がある。治療係数が低い CYP 450 基質で治療中の患者において HUMIRA を開始又は中止する際は，効果（例えば，ワルファリン）や薬物濃度（例えば，シクロスポリンやテオフィリン）のモニタリングを行うことが望ましく，必要に応じて患者ごとに製剤用量を調整する。

8.0 特別な患者群への使用

8.1 妊娠

リスクの概要

妊娠中のアダリムマブ投与に関して入手できる試験ではアダリムマブと重大な出生時欠損の関係は明確になっていない。関節リウマチ（RA）又はクローン病（CD）の妊婦については Organization of Teratology Information Specialists (OTIS) / MotherToBaby HUMIRA Pregnancy Registry から臨床データを入手できる。Registry の結果から，妊娠第 1 期にアダリムマブ投与を受けた RA 又は CD の妊婦における重大な出生時欠損の発生率は 10%，疾患を対応させた比較対照群では 7.5%であった。曝露群間差が出生時欠損の発生率に影響を与えていた可能性がある［*データを参照*］。

アダリムマブは，妊娠第 3 期に能動的に胎盤を通過するため，子宮内曝露した乳児の免疫反応に影響を及ぼす可能性がある［*臨床的検討を参照*］。アダリムマブは妊娠第 3 期の間に胎盤を通過して伝播し，子宮内曝露された乳児の免疫応答に影響を及ぼす可能性がある［*臨床的検討事項参照*］。カニクイザルにおいて行われた胚胎児周産期発生試験において，妊娠中の器官形成期及びそれ以降に，ヒトにおける最大推奨用量（MRHD）である 40 mg 皮下投与の最大約 373 倍の曝露投与量で，メトトレキサートと併用せずにアダリムマブを静脈内投与した場合に胎児への影響又は奇形は観察されなかった。［*データ参照*］。

アダリムマブ適応集団における重大な出生時欠損及び流産が発生する推定背景リスクは不明である。すべての妊娠には出生時欠損，妊娠損失又はその他の有害転帰の背景リスクが伴う。米国の一般集団においては，臨床的に妊娠が判明している被験者における重大な出生時欠損及び流産が発生する推定背景リスクは，出生時欠損が 2–4%であり，流産は 15–20%である。

臨床的検討

疾患に関連する母体及び胚 / 胎児へのリスク

公表データから，RA 又は炎症性腸疾患（IBD）の妊婦における有害な妊娠転帰のリスクは疾患活動性の上昇に関連していることが示されている。有害な妊娠転帰には，早期産（妊娠 37 週までの出産），低出生体重（2500 g 未満）児，出生時在胎期間軽小児が含まれる。

胎児 / 新生児の副作用

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

データ

ヒトのデータ

米国及びカナダで 2004 年から 2016 年に OTIS / MotherToBaby によって実施された前向きコホート妊娠曝露 Registry において，重大な出生時欠損リスクについて，妊娠第 1 期にアダリムマブ投与を受けた妊婦 221 例（RA 69 例，CD 152 例）の生産児と投与を受けていない妊婦 106 例（RA 74 例，CD 32 例）の生産児を比較した。

生産児における重大な出生時欠損の発生率は，アダリムマブ投与群で 10%（RA 8.7%，CD 10.5%），非投与群で 7.5%（RA 6.8%，CD 9.4%）であった。重大な出生時欠損パターンの欠如は安心できるものであり，曝露群間差が出生時欠損の発生率に影響を与えていた可能性がある。本試験は被験者数が少ない，試験への参加が自発的である，試験デザインが非無作為化であるなど，登録手法の制限があるため，アダリムマブと重大な出生時欠損の関係の有無を明確に証明できていない。

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

動物のデータ

胚・胎児周産期発生試験において，妊娠中のカニクイザルに対し，妊娠第 20 日目から第 97 日目に，メトトレキサートを併用せずに MRHD で達成される最大 373 倍の曝露量のアダリムマブを投与した（AUC 換算，母体への IV 投与量は最大 100 mg/kg/週）。アダリムマブによる胎児に対する悪影響又は奇形は認められなかった。

8.2 授乳婦

リスクの概要

公表文献に含まれる症例報告からの限定的なデータではあるが，母体の血清濃度 0.1%から 1%の乳児投与量でアダリムマブがヒトの乳汁中に存在すると説明している。公表データから，アダリムマブは分子サイズが大きく，消化管で分解されるので，母乳で育てられた乳児の全身曝露は低いことが考えられるが，消化管での局所曝露の影響は不明である。母乳で育てられた乳児に対するアダリムマブの有害な影響は報告されておらず，母乳の産生に対する影響も報告されていない。母乳育児による発育及び健康に関してもたらす利益を，母体が臨床的に HUMIRA

を必要としているかどうか，そして母乳で育てられる子供が HUMIRA 又は母体の基礎疾患から受ける可能性がある有害な影響とともに検討すべきである。

8.4 小児への投与

HUMIRA の安全性及び有効性は以下について確立している。

- 2 歳以上の小児患者における中等症から重症の活動性多関節型 JIA の徴候及び症状の軽減
- 6 歳以上の小児における中等症から重症の活動性クローン病の治療
- 5 歳以上の小児における中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎の治療
- 12 歳以上の患者における中等症から重症の化膿性汗腺炎の治療
- 2 歳以上の小児患者における非感染性の中間部，後部，及び汎ぶどう膜炎の治療

HUMIRA は TNFα を抑制するため，妊娠中に HUMIRA を投与すると，子宮内で曝露した新生児及び乳児の免疫反応に影響が及ぶ可能性がある。子宮内で HUMIRA に曝露した乳児 8 例のデータにより，アダリムマブが胎盤を通過することが示唆されている［*特定の患者集団への使用（8.1）参照*］。乳児におけるアダリムマブ濃度上昇の臨床的な重要性は分かっていない。また，曝露した乳児に対する生ワクチン又は弱毒化生ワクチン投与の安全性は分かっていない。曝露した乳児にワクチン（生ワクチン又は弱毒化生ワクチン）を投与する前に，リスク及びベネフィットを検討すること。

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

若年性特発性関節炎

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

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

2 歳未満の JIA の小児患者における HUMIRA の安全性及び有効性は確立されていない。

小児クローン病

6 歳以上の小児患者における中等症から重症の活動性クローン病の治療における HUMIRA の安全性及び有効性は確立されている。この疾患に対する HUMIRA の使用は，成人患者を対象として適切な対照を置いた比較試験からのエビデンスと，小児患者（6 歳から 17 歳）192 例を対象とした HUMIRA 2 用量の濃度を用いた 52 週の無作為化二重盲検試験から得られた追加データに

よって裏付けられている［*副作用（6.1），臨床薬理（12.2，12.3），臨床試験（14.6）参照*］。6 歳から 17 歳の患者における副作用プロファイルは成人患者と類似していた。6 歳未満の小児クローン病患者における HUMIRA の安全性及び有効性は確立されていない。

小児潰瘍性大腸炎

5 歳以上の小児患者における中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎の治療における HUMIRA の安全性及び有効性は確立されている。この疾患に対する HUMIRA の使用は，成人患者を対象として適切な対照を置いた比較試験からのエビデンスと，小児患者（5 歳から 17 歳）93 例を対象とした HUMIRA 2 用量の濃度を用いた 52 週の無作為化二重盲検試験から得られた追加データによって裏付けられている［*副作用（6.1），臨床薬理（12.2，12.3），臨床試験（14.6）参照*］。5 歳から 17 歳の患者における副作用プロファイルは成人患者と類似していた。

TNF 阻害薬の効果が消失若しくは不耐の患者における HUMIRA の有効性は確立されていない。

5 歳未満の小児潰瘍性大腸炎患者における HUMIRA の安全性及び有効性は確立されていない。

小児ぶどう膜炎

2 歳以上の小児患者における非感染性ぶどう膜炎の治療において HUMIRA の安全性及び有効性は確立されている。HUMIRA の使用は，成人を対象として適切な対照を置いた HUMIRA の比較試験と小児患者 90 例を 2：1 で無作為化した比較試験からのエビデンスによって裏付けられている［*臨床試験（14.12）参照*］。2 歳未満のぶどう膜炎小児患者における HUMIRA の安全性及び有効性は確立されていない。

化膿性汗腺炎

12 歳以上の化膿性汗腺炎（HS）小児患者における HUMIRA の使用は，HS 成人患者を対象として適切な対照を置いた HUMIRA の比較試験からのエビデンスによって裏付けられている。別の母集団薬物動態のモデリングとシミュレーションから，12 歳以上の小児患者への HUMIRA の体重基準の投与は成人患者で認められた曝露と概ね類似するであろうと予測された。HS の経過は，成人患者と青年患者で十分に類似しているので，成人患者から青年患者へのデータの外挿が可能である。12 歳以上の小児患者における推奨用量は，体重に基づく［*用法・用量（2.6），臨床薬理（12.3），及び臨床試験（14.10）参照*］。

12 歳未満の HS 患者における HUMIRA の安全性及び有効性は確立されていない。

8.5 高齢者への投与

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

はリスク及びベネフィットを検討する。HUMIRA 投与患者において，感染症及び悪性腫瘍の発現を注意深く観察する［*警告及び注意（5.1，5.2）参照*］。

10.0 過量投与

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

11.0 組成・性状

アダリムマブは腫瘍壊死因子阻害薬である。アダリムマブはヒト由来の重鎖及び軽鎖可変領域とヒト IgG1：k 定常領域を持つ組換えヒト IgG1 モノクローナル抗体としてファージディスプレイ法によって単離された。アダリムマブは哺乳類動物細胞（チャイニーズハムスター卵巣（以下「CHO」）発現系を用いる組換え DNA 技術によって作製され，特定ウイルス不活化及び除去の手順を含む工程によって精製された。HUMIRA は 1330 個のアミノ酸から構成され，分子量は約 148 kDa である。

HUMIRA（アダリムマブ）注射剤は保存剤を含まない無菌の皮下投与用溶液である。本製品は，単回投与用プレフィルドペン（HUMIRA Pen），単回投与用 1 mL ガラス製プレフィルドシリンジ，又は医療機関用の単回投与用バイアルである。単回投与用 1 mL プレフィルドガラスシリンジが Pen 内に封入されている。HUMIRA 溶液は無色澄明で，pH は約 5.2 である。

80 mg/0.8 mL プレフィルドシリンジ又はプレフィルドペン 1 本で 0.8 mL（80 mg）の注射液を投与することができる。HUMIRA 0.8 mL には，アダリムマブ（80 mg），マンニトール（33.6 mg），ポリソルベート 80（0.8 mg）及び米国薬局方（USP）注射用水が含まれている。

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

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

20 mg/0.2 mL プレフィルドシリンジ 1 本で 0.2 mL（20 mg）の注射液を投与することができる。HUMIRA 0.2 mL には，アダリムマブ（20 mg），マンニトール（8.4 mg），ポリソルベート 80（0.2 mg）及び米国薬局方（USP）注射用水が含まれている。

20 mg/0.4 mL プレフィルドシリンジ 1 本で 0.4 mL（20 mg）の注射液を投与することができる。HUMIRA 0.4 mL には，アダリムマブ（20 mg），クエン酸一水和物（0.52 mg），リン酸水素二ナトリウム二水和物（0.61 mg），マンニトール（4.8 mg），リン酸二水素ナトリウム二水和物（0.34 mg），ポリソルベート 80（0.4 mg），塩化ナトリウム（2.47 mg），クエン酸ナトリウム（0.12 mg）及び米国薬局方（USP）注射用水が含まれている。pH を調整するため，必要に応じて水酸化ナトリウムを添加する。

10 mg/0.1 mL プレフィルドシリンジ 1 本で 0.1 mL（10 mg）の注射液を投与することができる。HUMIRA 0.1 mL には，アダリムマブ（10 mg），マンニトール（4.2 mg），ポリソルベート 80（0.1 mg）及び米国薬局方（USP）注射用水が含まれている。

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

12.0 臨床薬理

12.1 作用機序

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

またアダリムマブは，白血球遊走に関与する接着分子濃度の変化（ELAM-1，VCAM-1，ICAM-1 の発現に対する IC_{50} 値は $1–2 \times 10^{-10}$ mol/L）など，TNF によって誘導あるいは調整されている生物学的反応の調節をする。

12.2 薬力学

関節リウマチ患者に HUMIRA を投与後，炎症の急性期反応物質（C 反応性たん白質[CRP]及び赤血球沈降速度[ESR]）及び血清サイトカイン（IL-6）の濃度がベースライン値に比べて低下した。CRP 濃度の減少はクローン病，潰瘍性大腸炎及び化膿性汗腺炎患者にも見られた。軟骨破

壊の原因となる組織再構築を誘発するマトリックスメタロプロテアーゼ（MMP-1 及び MMP-3）の血清中濃度も HUMIRA 投与後に低下した。

5 歳から 17 歳の小児潰瘍性大腸炎患者について，HUMIRA の推奨用量は用量／曝露量と有効性の関係をモデル化したもの及び薬物動態データに基づいている。臨床試験で投与した高用量（PUC-I 試験の 0 週から 52 週）［*臨床試験（14.8）参照*］と推奨用量［*用法・用量（2.4）参照*］の間に有効性に関して臨床的に関連のある差はないと予想される。

12.3 薬物動態

アダリムマブを単回静脈内投与したときの薬物動態は 0.5–10 mg/kg の用量範囲で線形性を示した（HUMIRA は静脈内投与未承認）。20，40 及び 80 mg を隔週及び週 1 回皮下投与した後，RA 患者において定常状態におけるアダリムマブの平均血清トラフ濃度は，用量にほぼ比例して増加した。最終相の消失半減期は複数の試験で 10-20 日の範囲であり，平均は約 2 週間であった。健康被験者及び RA 患者におけるアダリムマブの薬物動態は類似していた。

80 mg の隔週投与を受けた患者のアダリムマブ曝露量は，40 mg の週 1 回投与を受けた患者と同等であると推定される。

吸収

アダリムマブ 40 mg を単回皮下投与した後の絶対的生物学的利用率の平均値は 64%であった。健康被験者に HUMIRA40 mg を単回皮下投与した後の最高血清中濃度への到達時間の平均値は 5.5 日（131±56 時間），最高血清中濃度は 4.7±1.6 µg/mL であった。

分布

RA 患者に 0.25-10 mg/kg の用量範囲の静脈内投与した後の分布容積（Vss）は 4.7-6.0 L の範囲であった。

排泄

アダリムマブ 0.25–10 mg/kg を関節リウマチ患者に単回静脈内投与した複数の試験でアダリムマブの薬物動態に関する検討が行われた。アダリムマブの全身クリアランスは約 12 mL/hr であった。2 年以上の長期試験において，RA 患者にクリアランスの経時的な変化は認められなかった。

患者集団

*関節リウマチ及び強直性脊椎炎：*隔週で HUMIRA 40 mg を投与している患者において，MTX 非併用下及び併用下での定常状態におけるアダリムマブの平均トラフ濃度は，それぞれ約 5 µg/mL 及び 8-9 µg/mL であった。関節リウマチ患者 5 例から採取した滑液中のアダリムマブ濃度は血清中濃度の 31–96%の範囲であった。AS 患者におけるアダリムマブの薬物動態は RA 患者と同様であった。

*乾癬性関節炎：*隔週で 40 mg を投与している患者において，MTX 非併用下及び併用下での定常状態におけるアダリムマブの平均トラフ濃度は，それぞれ 6-10 µg/mL 及び 8.5-12 µg/mL であった。

*尋常性乾癬：*HUMIRA40 mg の隔週投与治療の間の定常状態におけるアダリムマブの平均トラフ濃度は約 5-6 µg/mL であった。

*成人ぶどう膜炎：*HUMIRA40 mg の隔週投与治療の間のアダリムマブの定常状態濃度の平均値は約 8-10 µg/mL であった。

*成人化膿性汗腺炎：*0 週目に 160 mg，2 週目に 80 mg 投与した後，アダリムマブのトラフ濃度は，2 週目と 4 週目でそれぞれ約 7‑8 µg/mL であった。HUMIRA40 mg の週 1 回投与治療の間 12 週目から 36 週目にわたる定常状態における平均トラフ濃度は約 7-11 µg/mL であった。

*成人クローン病：*0 週目に 160 mg，2 週目に 80 mg 投与した後，アダリムマブの平均トラフ濃度は，2 週目と 4 週目で約 12 µg/mL であった。HUMIRA40 mg の隔週投与治療の間 24 週目及び 56 週目に定常状態における平均トラフ濃度は約 7 µg/mL であった。

*成人潰瘍性大腸炎：*0 週目に 160 mg，2 週目に 80 mg 投与した後，アダリムマブの平均トラフ濃度は，2 週目と 4 週目で約 12 µg/mL であった。HUMIRA40 mg の隔週投与及び週 1 回投与した後，52 週目で定常状態における平均トラフ濃度はそれぞれ約 8 µg/mL 及び約 15 µg/mL であった。

薬物動態に対する抗薬物抗体の影響

*関節リウマチ：*抗アダリムマブ抗体の存在下でアダリムマブの見かけのクリアランスが高くなる傾向が認められた。

*小児潰瘍性大腸炎：*中等症から重症の活動性小児潰瘍性大腸炎患者において，ECL 法による抗アダリムマブ抗体は血清アダリムマブ濃度の低下と関連していた。

*化膿性汗腺炎：*中等症から重症の HS 患者において，抗アダリムマブ抗体は血清アダリムマブ濃度の低下と関連していた。一般的に，血清アダリムマブ濃度の低下の程度は抗アダリムマブ抗体の増加する抗体価に伴いより大きくなる。

特別な患者集団

*高齢患者：*40 歳から 75 歳超の RA 患者において年齢の上昇に伴いクリアランスの低下が認められた。

小児患者：

若年性特発性関節炎：

- *4 歳から 17 歳：*HUMIRA20 mg を単剤治療又は MTX 併用で隔週皮下投与した体重 30 kg 未満の患者において，定常状態におけるアダリムマブの平均トラフ濃度はそれぞれ 6.8 µg/mL 及び 10.9 µg/mL であった。HUMIRA40 mg を単剤治療又は MTX 併用で隔週皮下投与した体重 30 kg 以上の患者において，定常状態におけるアダリムマブの平均トラフ濃度はそれぞれ 6.6 µg/mL 及び 8.1 µg/mL であった。
- *2 歳から 4 歳未満又は体重 15 kg 未満の 4 歳以上：*HUMIRA を単剤治療又は MTX 併用で隔週皮下投与した患者において，定常状態におけるアダリムマブの平均トラフ濃度はそれぞれ 6.0 µg/mL 及び 7.9 µg/mL であった。

*小児化膿性汗腺炎：*推奨用量を投与した青年 HS 患者におけるアダリムマブ濃度は，集団薬物動態のモデリング及びシミュレーションに基づき成人 HS 患者で認められる濃度と類似することが予想される。

*小児クローン病：*体重 40 kg 以上の患者において，0 週目に 160 mg，2 週目に 80 mg の皮下投与後，4 週目のアダリムマブ濃度の平均 ± SD は 15.7 ± 6.5 µg/mL であり，40 mg の隔週皮下投与

後の 52 週目は 10.5 ± 6.0 μg/mL であった。体重 40 kg 未満の患者において，0 週目に 80 mg，2 週目に 40 mg の皮下投与後，4 週目のアダリムマブ濃度の平均 ± SD は 10.6 ± 6.1 μg/mL であり，20 mg の隔週皮下投与後の 52 週目は 6.9 ± 3.6 μg/mL であった。
*小児潰瘍性大腸炎：*5 歳から 17 歳の小児 UC 患者において，0.6 mg/kg（最大 40 mg）を隔週皮下投与した後，定常状態におけるアダリムマブの平均トラフ濃度は，52 週目で 5.0±3.3 μg/mL であった。0.6 mg/kg（最大 40 mg）を週 1 回投与した患者において，5 歳から 17 歳の小児 UC 患者の定常状態における平均トラフ濃度は，52 週目で 15.7±5.6 μg/mL であった。
*男性及び女性患者：*患者の体重で補正した後は，薬物動態に性差は認められなかった。健康被験者及び関節リウマチ患者におけるアダリムマブの薬物動態は類似していた。
*腎機能障害又は肝機能障害を有する患者：*肝機能障害又は腎機能障害を有する患者における薬物動態データは得られていない。
*リウマトイド因子又は CRP 濃度：*推奨用量より低い用量を投与した RA 患者及びリウマトイド因子又は CRP 濃度が高い RA 患者において，見かけのクリアランスの軽微な増加が予測された。これらの増加が臨床的に重要である可能性は低い。
薬物相互作用試験：
*メトトレキサート：*RA 患者において，MTX を単回及び反復投与した後のアダリムマブの見かけのクリアランスは，それぞれ 29%及び 44%低下した［*薬物相互作用（7.1）参照*］。

13.0 非臨床毒性

13.1 がん原性，変異原性，生殖障害

HUMIRA の発がん性及び受胎能に対する影響について調査するための長期動物試験は実施されていない。

14.0 臨床試験

14.1 関節リウマチ

米国リウマチ学会（ACR）基準に従って活動性関節リウマチと診断された 18 歳以上の患者を対象とした無作為二重盲検試験 5 試験で HUMIRA の有効性及び安全性に関する調査を行った。患者は少なくとも 6 ヵ所の腫脹関節数及び少なくとも 9 ヵ所の圧痛関節数を有していた。MTX（12.5–25 mg）との併用（RA-I，RA-III 及び RA-V 試験），単独投与（RA-II 及び RA-V 試験）又は他の疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARDs）との併用（RA-IV 試験）で HUMIRA を皮下投与した。
RA-I 試験では，1 種類以上 4 種類以下の先行する DMARDs 治療が無効で，MTX に対して十分な効果を示さなかった患者 271 例の評価が行われた。HUMIRA 20 mg，40 mg，80 mg 又はプラセボを 24 週間にわたり隔週投与した。
RA-II 試験では，少なくとも 1 種類の DMARDs で治療ができなかった患者 544 例を調査した。プラセボあるいは HUMIRA 20 mg 又は 40 mg を 26 週間にわたり隔週又は週 1 回，単独で投与した。

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

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

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

臨床的反応

RA-II 及び RA-III 試験において HUMIRA 治療を受けた患者のうち，ACR 反応が 20，50 及び 70 に達した患者の割合を表 3 に示す。

表 3. RA-II 及び RA-III 試験における ACR 反応率（患者割合）

	RA-II 試験 単独療法(26 週)			RA-III 試験 MTX 併用療法 (24 週及び 52 週)	
評価項目	プラセボ N = 110	HUMIRA 40 mg 隔週投与 N = 113	HUMIRA 40 mg 週 1 回 N = 103	プラセボ / MTX N = 200	HUMIRA / MTX 40 mg 隔週投与 N = 207
ACR20					
6 ヵ月	19%	46%*	53%*	30%	63%*
12 ヵ月	NA	NA	NA	24%	59%*
ACR50					
6 ヵ月	8%	22%*	35%*	10%	39%*
12 ヵ月	NA	NA	NA	10%	42%*
ACR70					
6 ヵ月	2%	12%*	18%*	3%	21%*
12 ヵ月	NA	NA	NA	5%	23%*

* $P < 0.01$：HUMIRA vs. プラセボ

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

RA-II 及び RA-III 試験における ACR 反応基準の各項目の結果を表 4 に示す。ACR 反応率及び ACR の全項目の改善は 104 週まで維持された。RA-III 試験における 2 年間で，HUMIRA 40 mg の隔週投与を受けた患者の 20%が 6 ヵ月間にわたり ACR70 を維持し，主要な臨床的効果に達した。RA-III の非盲検試験において，最長 5 年間 HUMIRA 投与を継続した患者では同様の割合で ACR 反応が維持された。

表 4.　RA-II 及び RA-III 試験における ACR コアセット

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

l. HUMIRA 40 mg 隔週投与

m. 視覚的アナログ尺度(VAS)；0 = 最良，10 = 最悪

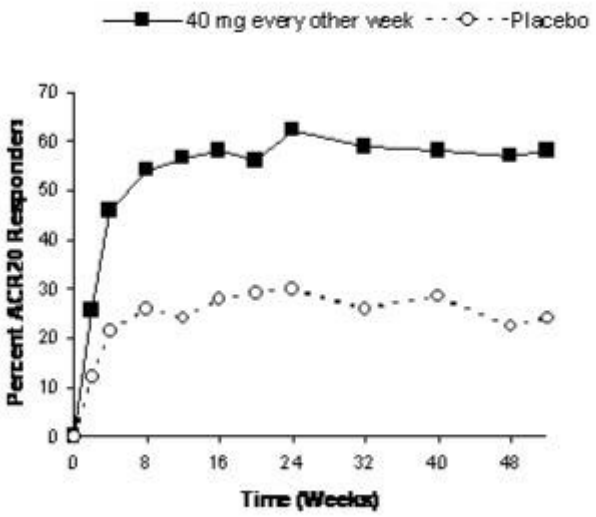
n. Health Assessment Questionnaire の機能障害指数；0 = 最良，3 = 最悪。
以下を実施する患者の能力を評価する：衣類着脱 / 身支度，起床，食事，歩行，伸展，腕力，衛生の維持，日常活動の維持。

* $P < 0.001$：Humira vs. プラセボ，ベースラインからの平均変化量に基づく

RA-III 試験における ACR 20 の経時推移を図 1 に示す。

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

図 1.　　RA-III 試験の 52 週間にわたる ACR 20 反応率



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

RA-V 試験において，関節リウマチに最近罹患し MTX の投与を受けたことのない患者で HUMIRA と MTX の併用治療において ACR 反応のあった患者は，52 週目時点で MTX 単剤治療又は HUMIRA a 単剤治療に比べて高い割合であり，効果は 104 週まで持続した（表 5 参照）。

表 5. RA-V 試験における ACR 反応率（患者の割合）

評価項目	MTX[b] N = 257	HUMIRA[c] N = 274	HUMIRA / MTX N = 268
ACR 20			
52 週	63%	54%	73%
104 週	56%	49%	69%
ACR 50			
52 週	46%	41%	62%
104 週	43%	37%	59%
ACR 70			
52 週	27%	26%	46%
104 週	28%	28%	47%
主要な臨床的効果 [a]	28%	25%	49%

a. 主要な臨床的効果は，連続 6 ヵ月間の ACR 70 の達成と定義されている。
b. $P < 0.05$，HUMIRA / MTX vs. MTX for ACR 20
$p < 0.001$，Humira / MTX vs. MTX for ACR 50 及び 70，かつ著明な臨床的効果
c. $P < 0.001$，HUMIRA / MTX vs. HUMIRA

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

画像的評価

RA-III 試験において，X 線検査により関節の構造的損傷について評価し，12 ヵ月後における Total Sharp Score（TSS）及びそのコンポーネントの要素である骨びらんスコアと関節裂隙狭小化（JSN）スコアのベースラインからの変化量を評価した。ベースラインにおけるプラセボ群及び HUMIRA 40 mg 隔週投与群の TSS の中央値は約 55 であった。結果を表 6 に示す。HUMIRA / MTX 併用投与群の患者では，52 週目で MTX 単独投与群の患者に比べて，X 線検査所見において進展がほとんどみられなかった。

表 6. RA-III 試験における 12 ヵ月間にわたる X 線検査による平均変化量

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

* MTX と HUMIRA とのスコア差に関する 95%信頼区間

** 順位データに基づく比較

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

50%の患者において，TSS 変化 0 以下の関節の構造的損傷の進展が確認されず，構造的損傷の進展抑制が維持されていた。

RA-V 試験において，関節の構造的損傷について RA-III 試験と同様に調査した。X 線検査により TSS，骨びらん及び JSN のスコア変化を評価するとき，52 週目及び 104 週目において，その進展は MTX 又は HUMIRA 単独治療群に比べて HUMIRA / MTX 併用群ではより抑制されていた（表 7 参照）。

表 7. RA-V 試験における X 線検査による平均変化量 *

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

* 平均値（95%信頼区間）

a. $p < 0.001$，HUMIRA / MTX vs. MITX 52 週目及び 104 週目，HUMIRA / MTX vs. HUMIRA 104 週目

b. $p < 0.01$，HUMIRA / MTX vs. HUMIRA 52 週目

身体機能

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

RA-III 試験において，52 週目におけるベースラインからの HAQ-DI の改善平均値（95%信頼区間）は，HUMIRA 投与群で 0.60（0.55，0.65），プラセボ / MTX 投与群（$P < 0.001$）で 0.25（0.17，0.33）であった。 HUMIRA 投与群の 63%が，二重盲検試験において 52 週目で HAQ-DI 0.5 以上改善した。この二重盲検試験の 52 週目で HAQ-DI 0.5 以上の改善に達した HUMIRA 投与

患者の 82%は，104 週目までその改善を維持し，更に同様の割合で非盲検下での治療の 260 週目（5 年）まで改善を維持していた。SF-36 における改善の平均値も 156 週目（3 年）まで維持された。

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

14.2 若年性特発性関節炎

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

JIA-I 試験

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

試験は 4 相からなり：非盲検相（OL-LI；16 週）から開始し，二重盲検無作為の離脱相（DB；32 週），非盲検継続相（OLE-BSA；136 週以内），非盲検固定用量相（OLE-FD；16 週）。最初の 3 相は，体表面積によって HUMIRA 24 mg/m^2 から最大全身投与量 40 mg までを隔週皮下（SC）投与した。OLE-FD 相は，体重 30 kg 未満の患者は，HUMIRA 20 mg を隔週皮下投与し，体重 30 kg 以上の患者は，HUMIRA 40 mg を隔週皮下投与した。NSAIDs 及び若しくはプレドニゾン（0.2 mg/kg/day 以下又は最大 10 mg/day）を継続投与した。

OL-LI 相の終わりに ACR Pedi 30 反応の患者は，無作為二重盲検相に割付けられ，HUMIRA 若しくはプラセボを 32 週間若しくは症状の再燃まで隔週投与した。6 つの ACR Pedi 評価の 3 つ以上にてベースラインから 30%以上の悪化，2 ヵ所以上の活動性関節，及び 6 つの評価の 1 つ以下における 30%超の改善を症状の再燃と定義した。体重による固定用量（OLE-FD 相）に移る前に，患者は 32 週後若しくは二重盲検（DB）相での症状の再燃時点で，非盲検継続相において BSA の用法（OLE-BSA）に基づく投与を受けた。

JIA-I 試験の臨床的反応

16 週の OL-LI 相の終わりに，MTX の層の 94%の患者と非 MTX の層の 74%の患者は，ACR Pedi 30 のレスポンダーであった。DB 相における HUMIRA 投与群は，プラセボ投与群に比べ，症状の再燃が起こった患者が明らかに少なく，MTX 併用なし（43% vs. 71%）及び MTX 併用（37% vs. 65%）のいずれにおいても少なかった。HUMIRA を投与した患者はプラセボ群に比べ 48 週でも継続的に ACR Pedi 30/50/70 反応を示した。試験期間中 HUMIRA を投与した患者は，OLE 相の 2 年まで，ACR Pedi 反応を維持した。

JIA-II 試験

多施設非盲検試験において，中等症から重症の活動性多関節型若年性特発性関節炎の 2 歳から 4 歳未満又は 4 歳以上で体重 15 kg 未満の患者 32 例で，HUMIRA を評価した。ほとんどの患者（97%）が，24 週間以上，最長 120 週間にわたり，HUMIRA 24 mg/m^2 から最大 20 mg までの単回皮下注射での隔週投与を受けた。試験中，ほとんどの患者が MTX の併用投与を受け，副腎皮質ステロイド又は NSAIDs の使用はほとんど報告されなかった。本試験の主要目的は，安全性の評価であった［*副作用（6.1）参照*］。

14.3 関節症性乾癬

無作為二重盲検プラセボ対照試験 2 試験にて，関節症性乾癬（PsA）の患者 413 例で，HUMIRA の安全性及び有効性を評価した。2 試験完了時には，383 例の患者が隔週で 40 mg の HUMIRA が投与される非盲検継続試験に参加した。

PsA-I 試験では，非ステロイド系抗炎症薬（NSAIDs）の効果が不十分な中等症から重症の活動性関節症性乾癬（PsA）（腫脹 ＞3，圧痛関節 ＞3）の成人患者 313 例が次のいずれかに組み入れられた：（1）遠位指節間（DIP）障害（N＝23 例）；（2）多関節型関節炎（リウマチ結節なし，かつ尋常性乾癬あり）（N＝210 例）；（3）破壊性関節炎（N＝1 例）；（4）非対称性 PsA（N＝77 例）；（5）強直性脊椎炎様（N＝2 例）。登録時点（維持用量≦30 mg/週，＞1 ヵ月間）で，MTX を投与していた患者（313 例中 158 例）は同量を継続投与した。24 週間の二重盲検期間中に，HUMIRA 40 mg 又はプラセボが隔週投与された。

プラセボ群と比較し，HUMIRA 投与群は，疾患の活動性の評価において改善がみられた（表 8 及び表 9 参照）。HUMIRA 投与の関節症性乾癬の患者において，最初の来院時（2 週間）に臨床効果がみられ，非盲検試験で 88 週まで継続したケースもあった。数例の患者が破壊性関節炎及び強直性脊椎炎様のサブタイプであったが，同様の効果が関節症性乾癬の各サブタイプの患者で確認された。ベースラインでの MTX 併用 / 非併用に関わらず，同様の効果が示された。

体表面積（BSA）3%以上の乾癬患者において，PASI（Psoriasis Area and Severity Index）反応を評価した。24 週目で PASI 75%又は 90%の改善を示した患者は，HUMIRA 投与群（N＝69）でそれぞれ 59%及び 42%，プラセボ群（N＝69）で 1%及び 0%であった（$p < 0.001$）。最初の来院時（2 週間），PASI 効果があった患者が数例あった。ベースラインでの MTX 併用 / 非併用に関わらず，同様の効果が示された。

表 8.　　PsA-I 試験における ACR 反応率（患者の割合）

	プラセボ N = 162	HUMIRA* N = 151
ACR20		
12 週目	14%	58%
24 週目	15%	57%
ACR50		
12 週目	4%	36%
24 週目	6%	39%
ACR70		
12 週目	1%	20%
24 週目	1%	23%

*　$p < 0.001$ HUMIRA 及びプラセボの比較全て

表 9.　　PsA-I 試験における ACR コアセット

	プラセボ N = 162		HUMIRA * N = 151	
評価項目：中央値	ベースライン	24 週目	ベースライン	24 週目
圧痛関節数 [a]	23.0	17.0	20.0	5.0
腫脹関節数 [b]	11.0	9.0	11.0	3.0
医師による疾患活動性評価 [c]	53.0	49.0	55.0	16.0
患者による疾患活動性評価 [c]	49.5	49.0	48.0	20.0
疼痛 [c]	49.0	49.0	54.0	20.0
機能障害指数 (HAQ)[d]	1.0	0.9	1.0	0.4
CRP (mg/dL)[e]	0.8	0.7	0.8	0.2

*　$p < 0.001$ HUMIRA vs. プラセボの平均変化量に基づく比較

a.　（対象）0–78 関節

b.　（対象）0–76 関節

c.　視覚的アナログ尺度 (VAS); 0 = 最良，100 = 最悪

d.　Health Assessment Questionnaire の機能障害指数；0 = 最良，3 = 最悪；以下を実施する患者の能力を評価する：衣類着脱 / 身支度，起床，食事，歩行，伸展，腕力，衛生の維持，日常活動の維持。

e.　正常範囲：0-0.287 mg/dL

DMARDs の治療に対して登録時に圧痛及び腫脹関節が共に 3 ヵ所以上とした十分な効果を示さなかった中等症から重症の関節症性乾癬 100 例の患者による追加の 12 週試験で，同様の結果があった。

画像的評価

関節症性乾癬の試験において，画像的変化が評価された。ベースライン時，HUMIRA 投与群 / プラセボ群の二重盲検期の Week 24，全患者の非盲検期の Week 48 の手，手首，足の X 線画像が得られた。遠位指節間関節も含む modified Total Sharp Score（mTSS）（すなわち，関節リウマチ試験で使われた TSS とは同じでない）が治療群を明らかにされていない読影者により評価された。

プラセボ群に比べると HUMIRA を投与されている患者は X 線における進行の抑制が示されており，この効果は 48 週まで維持された（表 10 参照）。

表 10.　　関節症性乾癬患者における modified Total Sharp Score の変化

	プラセボ N = 141	HUMIRA N = 133	
	24 週目	24 週目	48 週目
ベースラインの平均値	22.1	23.4	23.4
平均変化量 ± SD	0.9 ± 3.1	-0.1 ± 1.7	-0.2 ± 4.9*

P < 0.001 プラセボ投与 Week 24 と HUMIRA 投与 Week 48 の差 (主要解析)

身体機能

PsA-I 試験において，身体機能と能力障害が HAQ Disability Index（HAQ-DI）と SF-36 Health Survey で評価された。プラセボ群に比べ隔週で 40 mg の HUMIRA を投与している患者は HAQ-DI スコアでベースラインからかなり改善が見られた（平均減少率は Humira 投与群では Week 12 で 47%，Week 24 で 49%，またプラセボ群では Week 12 で 1%，Week 24 で 3%）。Week 12 と 24 で，プラセボ群と比べると HUMIRA を投与している患者は SF-36 Physical Component Summary スコアでベースラインから有意な改善が見られた。また，SF-36 Mental Component Summary スコアにおいて悪化はなかった。HAQ-DI 上の身体機能の改善は非盲検試験期間 84 週まで続いた。

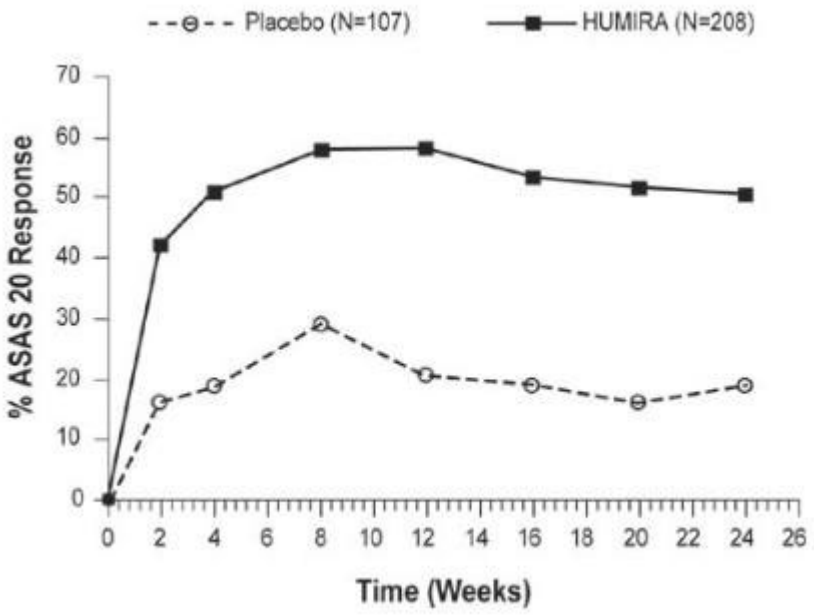
14.4　　強直性脊椎炎

24 週の無作為二重盲検プラセボ対照比較試験において，副腎皮質ステロイド，NSAIDs，鎮痛剤，MTX 又はスルファサラジンに十分な効果がない活動性強直性脊椎炎の成人患者 315 例について，HUMIRA 40 mg を隔週投与する治療の安全性及び有効性を調査した。活動性強直性脊椎炎（AS）患者は次の 3 つの基準を少なくとも 2 つ満たすものである：（1）Bath AS disease activity index（BASDAI）スコア 4 cm 以上，（2）全般背部痛の視覚アナログスコア（VAS）40 mm 以上，（3）朝のこわばり 1 時間以上。盲検期に続き，非盲検で追加の 28 週間，HUMIRA 40 mg 隔週皮下投与が行われた。

症状の改善は Week 2 で最初に見られ，図 2 と表 11 が示すように 24 週まで続いた。

完全な脊椎強直（n = 11）の患者の効果は完全強直でない患者と同様であった。

図 2.　　Visit における ASAS 20 反応，AS-I 試験



HUMIRA を投与している患者の 12 週での ASAS 20/50/70 反応率はそれぞれ 58%，38%，23%であった。一方，プラセボの患者はそれぞれ21%，10%，5%であった（$p < 0.001$）。同様な効果が Week 24 でも認められ，HUMIRA の非盲検試験では 52 週まで持続された。

HUMIRA 治療を受けた患者（22%）の多くがプラセボ群（6%）に比べ，24 週で疾患活動が低かった（4つの各ASAS効果パラメーターで ＜20［0から100 mmのスケール］と判定された）。

表 11.　　強直性脊椎炎の疾患活動要素

	プラセボ N = 107		HUMIRA N = 208	
	ベースラインの平均値	Week 24 平均値	ベースラインの平均値	Week 24 平均値
ASAS 20 反応基準 *				
患者による疾患活動性評価 [a]*	65	60	63	38
全般背部痛 *	67	58	65	37
炎症 [b]*	6.7	5.6	6.7	3.6
BASFI[c]*	56	51	52	34
BASDAI[d] スコア *	6.3	5.5	6.3	3.7
BASMI[e] スコア *	4.2	4.1	3.8	3.3
壁から耳珠までの距離 (cm)	15.9	15.8	15.8	15.4
前屈方向の腰椎可動域制限 (cm)	4.1	4.0	4.2	4.4
頸部回旋 (Degrees)	42.2	42.1	48.4	51.6
側屈方向の腰椎可動域制限 (cm)	8.9	9.0	9.7	11.7
内果間距離 (cm)	92.9	94.0	93.5	100.8
CRP[f]*	2.2	2.0	1.8	0.6

a. 視覚的アナログ尺度(VAS)による評価(0＝「無し」，100＝「激しい」)で少なくとも 20%かつ 10 単位の改善を示した患者の割合
b. d に記載した BASDAI の評価中，質問 5 と 6 の平均
c. Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index
d. Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
e. Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index
f. C-Reactive Protein（mg/dL）
* Week 24 において HUMIRA とプラセボとの間で統計学的に有意差あり

多施設，無作為二重盲検プラセボ比較試験における強直性脊椎炎患者 82 例において，同様の結果が示された。

強直性脊椎炎の QOL（AS QoL）のスコア（–3.6 vs. –1.1）及び 36 項目健康関連 QOL 尺度（SF-36）Physical Component Summary（PCS）スコア（7.4 vs. 1.9）において，プラセボ群と比べ，HUMIRA を投与群では Week 24 でベースラインより改善が見られた。

14.5　　クローン病

無作為二重盲検プラセボ対照比較試験において，中等症から重症の活動性クローン病成人患者（クローン病活動性指数（CDAI）220 以上及び 450 以下）において，HUMIRA の連続投与の

安全性及び有効性を調査した。アミノサリチル酸，副腎皮質ステロイド及び / 又は免疫調節剤の継続投与による併用は認められ，79%の患者は少なくともこれらの 1 薬剤の投与を継続した。

臨床的寛解（CDAI < 150 で定義）の導入は 2 試験で調査された。CD-I 試験において，抗 TNF 製剤の投与を受けたことのない患者 299 例は 4 つの治療群の 1 つに無作為に割り付けられた：プラセボ群は Week 0 と Week 2 にプラセボ投与，160 / 80 群は Week 0 に HUMIRA 160 mg，Week 2 に 80 mg を投与，80/40 群は Week 0 に HUMIRA 80 mg，Week 2 に 40 mg を投与，40/20 群は Week 0 に HUMIRA 40 mg，Week 2 に 20 mg を投与した。結果は Week 4 で評価された。

2 回目の導入試験，CD-II 試験において，以前のインフリキシマブ治療で効果が消失又は不耐の 325 例の患者は，Week 0 で HUMIRA 160 mg，Week 2 で 80 mg の投与を行う投与群又は Week 0 及び Week 2 でプラセボの投与を行う投与群に無作為に割り付けられた。結果は Week 4 で評価された。

臨床的寛解の維持は CD-III 試験で調査された。この試験では，854 例の活動性疾患の患者が非盲検下で Week 0 に HUMIRA 80 mg 及び Week 2 に 40 mg の投与を受けた。その後 Week 4 において，HUMIRA 40 mg を隔週投与される群，HUMIRA 40 mg を週 1 回投与される群又はプラセボ群に無作為に割付けられた。総試験期間は 56 週であった。Week 4 における臨床効果（CDAI が 70 以上の減少）は層別され，Week 4 で臨床効果のない患者とは別に解析された。

臨床的寛解の導入

抗 TNF 製剤による治療歴のない患者（CD-I），インフリキシマブの効果が消失若しくは不耐の患者（CD-II）を問わず，Week 4 において，プラセボ群に比べ 160/80 mg HUMIRA 投与群の患者では，より多くが臨床的寛解に達した（表 12 参照）。

表 12.　CD-I と CD-II 試験における臨床的寛解の導入（患者の割合）

	CD-I		CD-II	
	プラセボ N = 74	HUMIRA 160/80 mg N = 76	プラセボ N = 166	HUMIRA 160/80 mg N = 159
Week 4				
臨床的寛解	12%	36%*	7%	21%*
臨床効果	34%	58%**	34%	52%**

臨床的寛解は CDAI スコア ＜150，臨床効果は少なくとも CDAI において 70 ポイント減少とする。

* $P < 0.001$　HUMIRA vs. プラセボ，比率の対比較

** $P < 0.01$　HUMIRA vs. プラセボ，比率の対比較

臨床的寛解の維持

CD-III 試験の Week 4 において，58%（499/854 例）の患者に臨床効果がみられ，主要解析で評価された。Week 4 で臨床効果がみられた患者が Week 26 及び Week 56 で臨床的寛解に達した割合は，プラセボ群に比べ，HUMIRA 40 mg 隔週投与群の割合が多かった（表 13 参照）。

HUMIRA を週 1 回投与した群は HUMIRA を隔週投与された群に比べ統計学的に有意に高い寛解率は示さなかった。

表 13. CD-III 試験における臨床的寛解の維持（患者の割合）

	プラセボ N = 170	40 mg HUMIRA 隔週投与 N = 172
Week 26		
臨床的寛解	17%	40%*
臨床効果	28%	54%*
Week 56		
臨床的寛解	12%	36%*
臨床効果	18%	43%*

臨床的寛解は CDAI スコア < 150，臨床効果は少なくとも CDAI において 70 ポイント減少とする。
* $P < 0.001$ HUMIRA vs. プラセボ，比率の対比較

Week 4 で臨床効果がみられ，試験中に寛解に達した患者において，HUMIRA 隔週投与群ではプラセボ群に比べ寛解を長く維持した。Week 12 までに臨床効果が無かった患者は，12 週以上治療を続けても有意な臨床効果は見られなかった。

14.6 小児クローン病

中等症から重症の活動性クローン病の小児患者（6–17 歳）（小児クローン病活動性指数[PCDAI]のスコアが 30 を超える患者と定義）192 例を対象に，HUMIRA 2 用量を用いた 52 週の無作為化二重盲検臨床試験（PCD-I 試験）が行われた。登録されたのは，以前 2 年間にわたり，副腎皮質ステロイド又は免疫調節剤（アザチオプリン，6-メルカプトプリン又はメトトレキサート）では十分な効果が得られなかった患者であった。抗 TNF 製剤の投与を以前に受けた患者についても，その抗 TNF 製剤の効果欠如又は不耐容であった場合は登録可能とした。

患者は体重に基づく（40 kg 以上及び 40 kg 未満）用量で非盲検導入療法を受けた。体重 40 kg 以上の患者は 160 mg（Week 0）及び 80 mg（Week 2）の投与を受けた。体重 40 kg 未満の患者は 80 mg（Week 0）及び 40 mg（Week 2）の投与を受けた。4 週目に，両体重カテゴリー（40 kg 以上及び 40 kg 未満）の患者を，維持用量 2 群（高用量及び低用量）のいずれかに 1 対 1 の割合で無作為に割り付けた。高用量では，体重 40 kg 以上の患者に 40 mg を隔週投与し，体重 40 kg 未満の患者に 20 mg を隔週投与した。低用量では，体重 40 kg 以上の患者に 20 mg を隔週投与し，体重 40 kg 未満の患者に 10 mg を隔週投与した。

試験期間中は，副腎皮質ステロイド（プレドニゾン用量 40 mg/日以下又は同等）及び免疫調節剤（アザチオプリン，6-メルカプトプリン又はメトトレキサート）の併用継続投与を認めた。

疾患が再燃した患者（4 週目以降の PCDAI が 15 以上増加し，かつ絶対 PCDAI が 30 を超える患者）又は非レスポンダー（少なくとも 2 週間の期間をあけた連続した 2 回の来院において，PCDAI がベースラインから 15 以上減少しなかった患者）については，12 週目に増量（すなわち，隔週盲検投与から週 1 回盲検投与への変更）を認めたが，増量した患者は，治療不成功例とみなした。

ベースライン時点において，患者の 38%が副腎皮質ステロイドの投与を受け，62%が免疫調節剤の投与を受けていた。患者の 44%が，以前に抗 TNF 製剤に対して効果欠如又は不耐容であった。PCDAI スコアのベースラインの中央値は 40 であった。

計 192 例の患者のうち，188 例が 4 週間の導入期を終了し，152 例が 26 週間の治療を，124 例が 52 週間の治療を完了した。低維持用量群の患者の 51%（95 例中 48 例）及び高維持用量群の患者の 38%（93 例中 35 例）が用量を増加した。

4 週目に，患者の 28%（188 例中 52 例）に臨床的寛解（PCDAI 10 以下と定義）が得られた。

臨床的寛解（PCDAI 10 以下と定義）及び臨床効果（ベースラインからの PCDAI の減少が 15 ポイント以上と定義）が得られた患者の割合を，26 週目と 52 週目に評価した。

26 週目及び 52 週目において，臨床的寛解及び臨床効果が得られた患者の割合は，低用量群と比べて高用量群で数値的に高かった（表 14）。推奨維持用量は体重 40 kg 未満の患者で 20 mg 隔週投与，体重 40 kg 以上の患者で 40 mg 隔週投与である。週 1 回投与は，維持用量では推奨されない［*用法・用量（2.3）参照*］。

表 14. PCD-I 試験における臨床的寛解及び臨床効果

	低維持用量群† (20 mg 又は 10 mg 隔週投与) N = 95	高維持用量群# (40 mg 又は 20 mg 隔週投与) N = 93
Week 26		
臨床的寛解‡	28%	39%
臨床効果§	48%	59%
Week 52		
臨床的寛解‡	23%	33%
臨床効果§	28%	42%

† 低維持用量では，体重 40 kg 以上の患者に 20 mg を隔週投与，体重 40 kg 未満の患者に 10 mg を隔週投与

高維持用量では，体重 40 kg 以上の患者に 40 mg を隔週投与，体重 40 kg 未満の患者に 20 mg を隔週投与

‡ 臨床的寛解は PCDAI 10 以下と定義

§ 臨床効果はベースラインからの PCDAI の 15 ポイント以上の減少と定義

14.7 成人潰瘍性大腸炎

無作為二重盲検プラセボ対照比較の 2 試験（UC-I 及び UC-II 試験）において，副腎皮質ステロイド，アザチオプリン又は 6-メルカプトプリン等の免疫抑制剤の投与経験のある若しくは併用に

もかかわらず中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎成人患者（12段階評価でMayoスコア6~12，0~3の段階で2~3の内視鏡検査サブスコア）において，HUMIRA投与の安全性及び有効性を調査した。両試験ともTNF阻害薬の治療歴のない患者を組み込んだが，UC-II試験ではTNF阻害薬の効果が消失若しくは不耐の患者も組み入れられた。UC-II試験に組み入れられた患者の40%は，他のTNF阻害薬の投与経験があった。

アミノサリチル酸及び免疫抑制剤の併用継続投与は認められた。UC-I及びUC-II試験において，患者はベースライン時にアミノサリチル酸（69%），副腎皮質ステロイド（59%）及び/又はアザチオプリン又は6-メルカプトプリン（37%）を投与されていた。両試験において，92%の患者がこれらの製剤の少なくとも1剤を投与されていた。

8週の臨床的寛解（Mayoスコアが2以下，かつ，いずれのサブスコアも1を超えないと定義）の導入は両試験で調査された。52週の臨床的寛解及び臨床的寛解維持（8週及び52週の両方で臨床的寛解と定義）はUC-II試験で調査された。

UC-I試験において，TNF阻害薬による治療歴のない患者390例は主要有効性解析のため3つの治療群の1つに無作為に割り付けられた。プラセボ群はWeek 0，2，4及び6にプラセボを投与した。160/80群はWeek 0にHUMIRA 160 mgを投与し，Week 2に80 mgを投与，80/40 mg群はWeek 0にHUMIRA 80 mgを投与し，Week 2に40 mgを投与した。Week 2後，HUMIRAの両投与群の患者は40 mgの隔週投与を受けた。

UC-II試験において，518例の患者は，Week 0にHUMIRA 160 mg，Week 2に80 mg，Week 4からWeek 50まで40 mgの隔週投与を行う投与群，又はWeek 0からWeek 50までプラセボを隔週投与する投与群のいずれかに無作為に割り付けられた。副腎皮質ステロイドの減量はWeek 8から認められた。

UC-I及びUC-IIの両試験において，プラセボ群に比べ160/80 mg HUMIRA投与群の患者では，より多くが臨床的寛解導入に達した。UC-II試験においては，プラセボ投与に比べ160/80 mg HUMIRA投与群の患者では，より多くが臨床的寛解維持（Week 8及び52の両方で臨床的寛解）に達した（表15）。

表 15. CD-I と CD-II 試験における臨床的寛解の導入及び UC-II 試験における臨床的寛解維持（患者の割合）

	UC-I 試験			UC-II 試験		
	プラセボ N = 130	HUMIRA 160/80 mg N = 130	治療差 (95%信頼区間)	プラセボ N = 246	HUMIRA 160/80 mg N = 248	治療差 (95%信頼区間)
臨床的寛解の導入 (Week 8 の臨床的寛解)	9.2%	18.5%	9.3%* (0.9%, 17.6%)	9.3%	16.5%	7.2%* (1.2%, 12.9%)
臨床的寛解の維持 (Week 8 及び 52 の両方の臨床的寛解)	N/A	N/A	N/A	4.1%	8.5%	4.4%* (0.1%, 8.6%)

臨床的寛解は Mayo スコア 2 以下，かつ，いずれのサブスコアも 1 を超えないと定義。
CI = 信頼区間
* $P < 0.05$ HUMIRA vs. プラセボ，比率の対比較

UC-I 試験において，Week 8 では HUMIRA 80/40 mg 群とプラセボ群では，臨床的寛解の統計的優位差は見られなかった。

UC-II 試験において，52 週の臨床的寛解は，HUMIRA 群で 17.3%（43/248），プラセボ群では 8.5%（21/246）だった（治療差：8.8%；95%信頼区間（CI）：［2.8%，14.5%］；$p < 0.05$）。

TNF 阻害薬の治療経験のある UC-II 試験の患者のサブグループでは，臨床的寛解の導入の治療差は全試験対象母集団より低かった。また，Week 52 の臨床的寛解維持及び臨床的寛解の治療差は全試験対象母集団と類似していた。TNF 阻害薬の治療経験のある患者のサブグループでは，臨床的寛解導入は HUMIRA 群で 9%（9/98），プラセボ群で 7%（7/101）だった。また，臨床的寛解維持は HUMIRA 群で 5%（5/98），プラセボ群で 1%（1/101）だった。TNF 阻害薬の治療経験のある患者のサブグループでは，Week 52 の臨床的寛解は HUMIRA 群で 10%（10/98），プラセボ群で 3%（3/101）だった。

14.8 小児潰瘍性大腸炎

多施設無作為二重盲検試験（PUC-I 試験，NCT02065557 試験）において，副腎皮質ステロイド及び／又は免疫調節薬（アザチオプリン，6-メルカプトプリン又はメトトレキサート）を用いた治療で効果不十分又は不耐の 5 歳から 17 歳の中等症から重症の小児活動性潰瘍性大腸炎患者（Mayo スコアが 6 から 12 で，内視鏡検査サブスコアが 2 から 3 ポイント，内視鏡の中央判定で確認）93 例における HUMIRA の安全性及び有効性を調査した。本試験の 93 例中 15 例（16%）に TNF 阻害薬の投与歴があった。登録時点で副腎皮質ステロイドを投与していた患者は，投与 4 週目以降に副腎皮質ステロイド治療の漸減を可能とした。

HUMIRA 2 用量の内の 1 つを用いた二重盲検の治療を受けるように 77 例を 3：2 で無作為に割り付けた。両投与群の患者に 0 週目で 2.4 mg/kg（最大 160 mg），2 週目で 1.2 mg/kg（最大

80 mg），4 週目及び 6 週目で 0.6 mg/kg（最大 40 mg）を投与した。また，高用量群では 1 週目に 2.4 mg/kg（最大 160 mg）を追加投与した。試験デザインの修正後，更に 16 例を組み入れ，高用量の HUMIRA を非盲検下で投与した。

8 週目で部分的 Mayo スコアにより臨床的改善を示した 62 例（PMS；内視鏡所見を伴わない Mayo スコアのサブセット，PMS においてベースラインから 2 ポイント以上かつ 30%以上減少と定義）を，二重盲検下で HUMIRA 0.6 mg/kg（最大 40 mg）の隔週投与（低用量群）又は 0.6 mg/kg（最大 40 mg）の毎週投与（高用量群）に無作為に均等に割り付けた。試験デザインの修正前に，PMS により臨床的改善を示した追加の 12 例をプラセボ群に無作為に割り付けた。

52 週の PUC-I 試験の間に投与した高用量と HUMIRA の推奨用量の間に有効性に関して臨床的に関連のある差はないと予想される［*用法・用量（2.4），臨床薬理（12.2）参照*］。

12 週目以降に疾患再燃の基準を満たした患者を，2.4 mg/kg（最大 160 mg）の再導入用量の投与群又は 0.6 mg/kg（最大 40 mg）用量の投与群に無作為に割り付け，8 週目に無作為割り付けした用量を継続投与した。

本試験の複合主要評価項目は，8 週目の PMS による臨床的寛解（PMS が 2 以下かついずれのサブスコアも 1 を超えないと定義），及び 8 週目で PMS により臨床的改善を達成した患者における 52 週目の Mayo スコアに基づく臨床的寛解（Mayo スコアが 2 以下かついずれのサブスコアも 1 を超えないと定義）とした。副次評価項目は，8 週目の PMS レスポンダーにおける 52 週目の Mayo スコア反応（Mayo スコアがベースラインから 3 ポイント以上かつ 30%以上減少と定義），8 週目の PMS レスポンダーにおける 52 週目の内視鏡所見の改善（Mayo 内視鏡所見サブスコアが 1 以下と定義）及び 8 週目の PMS レミッターにおける 52 週目の Mayo スコア寛解を含めた。

8 週目の結果

8 週目における，PMS 寛解率は高用量群における患者の 60%［28/47；95%信頼区間（CI）：（44%，74%）］（非盲検下で高用量の投与を受けた 16 例は含まない），及び低用量群における患者の 43%［13/30；95%CI：（25%，63%）であった。高用量群から得た結果は，推奨用量で予期される結果の典型である［*用法・用量（2.4），臨床薬理（12.2）参照*］。

52 週目の結果

52 週目における，二重盲検下で 8 週から 52 週の間プラセボ，HUMIRA 0.6 mg/kg（最大 40 mg）の隔週投与又は HUMIRA 0.6 mg/kg（最大 40 mg）の週 1 回投与を受けた患者集団における評価項目を調査した（表 16）。

表 16. 潰瘍性大腸炎の小児患者における 52 週目の臨床的寛解，臨床的改善及び内視鏡所見の改善（PUC-I 試験）

	プラセボ [a]	HUMIRA 最大 40 mg（0.6 mg/kg）の隔週投与 [b]	HUMIRA 最大 40 mg（0.6 mg/kg）の週 1 回投与 [c]
	n/N（%），95%CI	n/N（%），95%CI	n/N（%），95%CI
8 週目の PMS レスポンダーにおける臨床的寛解	4/12（33%）（10%，65%）	9/31（29%）（14%，48%）	14/31（45%）（27%，64%）
8 週目の PMS レスポンダーにおける臨床的改善	4/12（33%）（10%，65%）	19/31（61%）（42%，78%）	21/31（68%）（49%，83%）
8 週目の PMS レスポンダーにおける内視鏡所見の改善	4/12（33%）（10%，65%）	12/31（39%）（22%，58%）	16/31（52%）（33%，70%）
8 週目の PMS レミッターにおける臨床的寛解	3/8（38%）（9%，76%）	9/21（43%）（22%，66%）	10/22（45%）（24%，68%）
CI＝信頼区間			

a. 8 週目で PMS により臨床的改善を示した 12 例をプラセボ群に無作為に割り付けた。被験者数が少ないため，プラセボのデータの解釈には限界がある。

b. 52 週の PUC-I 試験で検討した隔週投与の用量は，HUMIRA の推奨用量［*用法・用量 (2.4)* 参照］よりも低い。

c. 52 週の PUC-I 試験で投与した高用量と HUMIRA の推奨用量との間に有効性に関して臨床的に関連のある差はないと予想される。

注：52 週目に欠測値がある，又は疾患再燃により再導入療法若しくは維持療法に無作為に割り付けられた患者は，52 週目の評価項目についてノンレスポンダーとした。

14.9 尋常性乾癬

無作為二重盲検プラセボ対照比較試験において，中等症から重症の慢性尋常性乾癬成人患者で全身療法と光線療法の対象となる 1696 例において，HUMIRA の安全性及び有効性を調査した。

Ps-I 試験において評価された慢性尋常性乾癬患者 1212 例は，体表面積（BSA）10%以上，医師による疾患活動性評価（PGA）で中等症以上，3 つの治療期間で PASI（Psoriasis Area and Severity Index）が 12 以上であった。期間 A において，Week 0 にプラセボ若しくは初回投与量 80 mg の HUMIRA を投与し，その後 Week 1 から 40 mg 隔週投与を開始した。治療 16 週間後，Week 16 で少なくとも PASI 75 に達した（ベースラインに対して少なくとも 75%以上の改善と定義）患者は期間 B に登録され，HUMIRA を非盲検で 40 mg 隔週投与された。非盲検投与 17 週後，Week 33 で少なくとも PASI 75 を維持している患者で期間 A にて実薬投与群に無作為に割付けられた患者は，期間 C において，プラセボ投与若しくは HUMIRA 40 mg 隔週投与に再度無作為に割付けられ，19 週間追加投与した。全ての治療群のベースラインにおける PASI 平均スコアは 19 であり，

ベースライン時の PGA スコアは「中等度」（53%）から「高度」（41%），「極めて高度」（6%）まで様々であった。

Ps-II 試験では，HUMIRA に無作為に割付けられた 99 例及びプラセボ群に無作為に割付けられた 48 例の BSA 10%以上及び PASI 12 以上の慢性尋常性乾癬患者が評価された。Week 0 でプラセボ若しくは初回投与量 80 mg の HUMIRA の投与，続いて 16 週間の 40 mg 隔週投与が Week 1 から開始された。全ての治療群のベースラインにおける PASI 平均スコアは 21 で，ベースライン時の PGA スコアは「中等度」（41%），「高度」（51%），「極めて高度」（8%）まで様々であった。

Ps-I と Ps-II 試験において，PGA の 6 段階評価で「無し」又は「軽微」となった患者の割合，及び Week 16 でベースラインから 75%以上の PASI スコアの減少（PASI 75）を達成した患者の割合を評価した（表 17 及び表 18 参照）。

更に，Ps-I 試験にて PGA で「無し」又は「軽微」若しくは Week 33 以後 Week 52 までに PASI 75 を維持した患者の割合を評価した。

表 17.　　Ps-I 試験における Week 16 の結果（患者の割合）

	HUMIRA 40 mg 隔週投与 N = 814	プラセボ N = 398
PGA：*無し / 軽微**	506 (62%)	17 (4%)
PASI 75	578 (71%)	26 (7%)

*　「無し」：斑の隆起や鱗屑を認めない。色素沈着過度，全体のかすかな桃色若しくは赤み
軽微：正常皮膚よりわずかに隆起しているようだが，まだ認め難い。表面が乾燥してわずかに白くなっている，はっきりした赤みを認めるまで。

表 18.　　Ps-II 試験における Week 16 の結果（患者の割合）

	HUMIRA 40 mg 隔週投与 N = 99	プラセボ N = 48
PGA:無し / 軽微 *	70 (71%)	5 (10%)
PASI 75	77 (78%)	9 (19%)

*　「無し」：斑の隆起や鱗屑を認めない。色素沈着過度，全体のかすかな桃色若しくは赤み
軽微：正常皮膚よりわずかな斑の隆起がみられるが，まだ確認するのは難しい。表面が乾燥してわずかに白くなっている，赤みを認める前段階。

さらに，Ps-I 試験で PASI 75 を維持した HUMIRA 投与群は Week 33 で再度 HUMIRA 投与群（N = 250）若しくはプラセボ投与群（N = 240）に無作為に割付けられた。HUMIRA 投与 52 週間後，PGA の「無し」若しくは「軽微」（68%，28%）の維持又は PASI 75（79%，43%）に基づくと，有効性を持続した患者は，再度無作為に割り付けられたプラセボ群に比べ HUMIRA 投与群で多くみられた。

長期非盲検試験の 347 例のレスポンダーは，離脱及び再治療評価に組入れられた。再発（PGA の「中等度」又は「悪化」に増悪）までの期間の中央値は約 5 ヵ月であった。離脱期間では，膿胞か乾癬性紅皮症へ移行した患者はいなかった。再発した計 178 例は，HUMIRA を 80 mg で再投与し，その後 Week 1 から 40 mg の隔週投与を行った。Week 16 に，69%（123/178）の患者が PGA で「無し」又は「軽微」が認められた。

無作為化二重盲検試験（Ps-III 試験）では，217 例の成人患者を対象に，HUMIRA とプラセボ間の有効性と安全性の比較が行われた。試験に組み込まれた患者の慢性尋常性乾癬の重症度は次のとおりである：PGA の評価段階の中等度以上，指の爪の乾癬の PGA（PGA-F）の 5 段階評価で中等度以上の指の爪の病変，Modified Nail Psoriasis Severity Index（mNAPSI）の対象の指の爪のスコアが 8 以上，及び全ての指の爪の mNAPSI の総スコアが 20 以上で BSA 10%以上か BSA 5%以上のいずれか。初回投与量 80 mg の HUMIRA 投与，その後 40 mg 隔週投与（初回投与から 1 週間後に開始）又は 26 週間のプラセボ投与が行われ，続いて非盲検下で HUMIRA が追加で 26 週間投与された。本試験では，Week 26 における，PGA-F で 2 段階以上改善し「無し」又は「軽微」に達した患者の割合，mNAPSI スコアでベースラインからの 75%の改善（mNAPSI 75）を達成した患者の割合の評価が行われた。

Week 26 に，PGA-F の評価項目を達成した患者の割合は，プラセボ群に比べて HUMIRA 投与群で高かった。更に，Week 26 では，mNAPSI 75 を達成した患者の割合が，プラセボ群に比べて HUMIRA 投与群で高かった（表 19 参照）。

表 19.　　Week 26 の有効性評価結果

評価項目	HUMIRA 40 mg 隔週投与 * N = 109	プラセボ N = 108
PGA-F：≥2 段階改善及び*無し*又は*軽微*	49%	7%
mNAPSI 75	47%	3%

*　Week 0 で 80 mg の HUMIRA の投与，続いて Week 1 から 40 mg 隔週投与が行われた。

Ps-III 試験では，爪の痛みの評価も行われ，爪の痛みの改善が認められた。

14.10　　化膿性汗腺炎

2 本の無作為化二重盲検プラセボ対照試験（HS-1 及び HS-2 試験）では，HURLEY STAGE II もしくは III で，最低 3 個の膿瘍または炎症性結節が認められた中等度から重度の化膿性汗腺炎患者 633 名を対象として HUMIRA の安全性と有効性を評価した。両試験において，プラセボまたは HUMIRA を投与 0 週に 160 mg，投与 2 週に 80 mg，投与 4 週から 11 週まで毎週 40 mg を投与した。患者は，毎日局所用消毒剤の洗浄液を使用した。HS-II 試験では，抗生物質の経口投与の併用を許可した。

いずれの試験においても，化膿性汗腺炎の臨床反応（HiSCR）を投与 12 週後に評価した。HiSCR の定義は，膿瘍数及び炎症性結節数の総和がベースラインに比べて少なくとも 50%減少し，かつ膿瘍数及び排液性瘻孔数の増加が認められないとした（表 18 を参照）。化膿性汗腺炎に関連した皮膚疼痛の減少は，投与前のスコアが 3 以上で試験に組み入れられた患者を対象に，11 段階評価の数値化スケールを用いて評価した。

いずれの試験においても，HiSCR を達成した割合はプラセボ投与群より HUMIRA 投与群の方が高かった（表 20 を参照）。

表 20.　　中等度から重度の化膿性汗腺炎患者を対象とした投与 12 週後の有効性評価結果

	化膿性汗腺炎試験 I		化膿性汗腺炎試験 II *	
	プラセボ	ヒュミラ 40 mg 週 1 回投与	プラセボ	ヒュミラ 40 mg 週 1 回投与
化膿性汗腺炎の臨床効果 (HiSCR)	N = 154 40 (26%)	N = 153 64 (42%)	N = 163 45 (28%)	N = 163 96 (59%)

*　HS-II 試験の患者の 19.3%は試験中，ベースライン時の経口抗生物質治療を継続した。

いずれの試験においても，投与 12 週から 35 週（B 期）にかけて，HUMIRA を投与された患者を 3 種類の投与群（HUMIRA 40 mg を毎週投与，HUMIRA 40 mg を隔週投与，またはプラセボ投与）に再度無作為に割り付けた。それ以前（投与 12 週まで）にプラセボ投与群に無作為に割り付けられた患者は，HUMIRA 40 mg 毎週投与（HS-1 試験）またはプラセボ投与（HS-II）に割り付けた。

B 期間中，化膿性汗腺炎の悪化（膿瘍数及び炎症性結節数の総和が投与前に比べ 25%以上上昇し，かつ病変が最低 2 個増えたと定義）は，臨床試験 2 試験の主要評価時点後に HUMIRA 治療から脱落した患者 100 名のうち 22 名（22%）で認められた。

14.11　　成人ぶどう膜炎

HUMIRA の安全性及び有効性は，限局性の前部ブドウ膜炎患者を除く非感染性中間部，後部及び汎ブドウ膜炎に罹患した成人患者を対象に，2 つの無作為化二重盲検化プラセボ対照試験（UV I 及び II）において評価された。患者に対し，プラセボ又は HUMIRA を初回 80 mg 投与し，その後は初回投与の 1 週間後から 40 mg を隔週投与した。この 2 つの試験の主要有効性評価項目は「治療不成功発生までの期間」であった。

治療の不成功は，新規の炎症性網脈絡膜病変及び / 又は炎症性網膜血管病変の発生，前房（AC）細胞グレード又は硝子体混濁（VH）グレードの上昇，又は最高矯正視力（BCVA）の低下と定義される複数の構成要素からなるアウトカムである。

試験 UV I は，副腎皮質ステロイドでの治療（10–60 mg/日のプレドニゾン経口投与）中にぶどう膜炎の活動がみられる 217 名の患者を評価した。全ての患者に対し標準用量であるプレドニゾ

ン 60 mg/日が試験登録時に投与され，その後，規定された用量の漸減投与計画を実施し，15 週目までに副腎皮質ステロイドの投与を完全に中止した。

試験 UV II は，疾患コントロールをするため，ベースラインにおいて副腎皮質ステロイドでの治療（10–35 mg/日のプレドニゾン経口投与）を行っているぶどう膜炎の活動がみられない 226 名の患者を評価した。その後，規定された用量漸減投与計画が実施され，19 週目までに副腎皮質ステロイドの投与を完全に中止した。

臨床的反応

2 つの試験から得られた結果は，HUMIRA 治療を受けた患者の治療の不成功の発生リスクが，プラセボ投与患者に比べて統計的に有意に減少したことを証明した。いずれの試験においても，主要評価項目の全ての項目結果は HUMIRA 群とプラセボ群の間の全般的な差に累積的に寄与するものであった（表 21）。

表 21. 試験 UV I 及び UV II における治療不成功発生までの期間

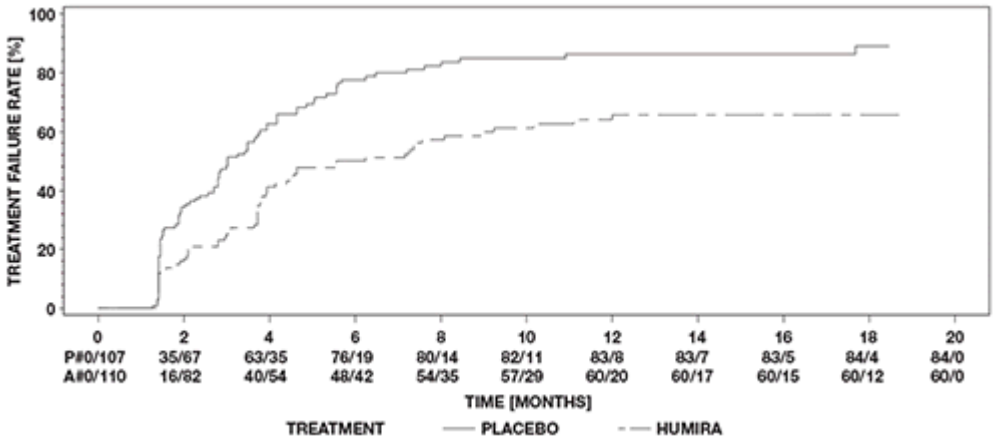
	UV I			UV II		
	プラセボ (N = 107)	HUMIRA (N = 110)	HR [95%信頼区間][a]	プラセボ (N = 111)	HUMIRA (N = 115)	HR [95%信頼区間][a]
不成功[b] n (%)	84 (78.5)	60 (54.5)	0.50 [0.36, 0.70]	61 (55.0)	45 (39.1)	0.57 [0.39, 0.84]
不成功発生までの期間の中央値(月) [95%信頼区間]	3.0 [2.7, 3.7]	5.6 [3.9, 9.2]	N/A	8.3 [4.8, 12.0]	NE[c]	N/A

a. 治療を要因とした比例ハザード回帰から得られた HUMIRA とプラセボを比較した場合の HR

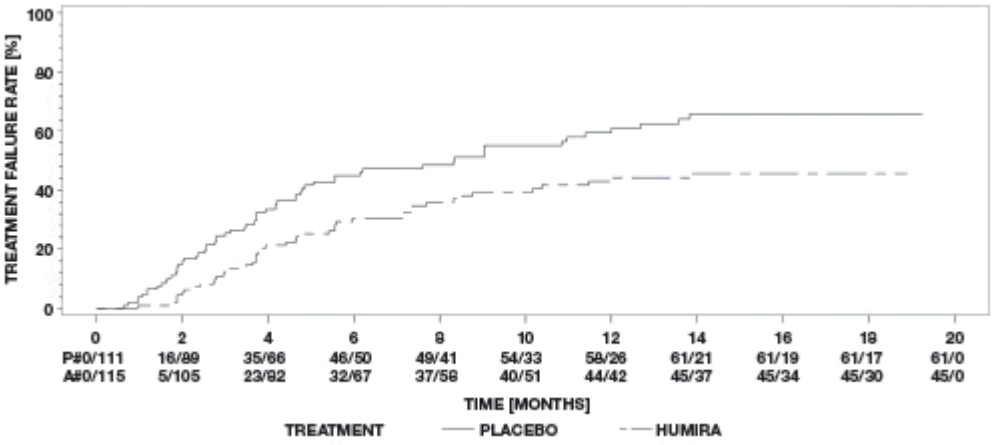
b. 試験 UV I で第 6 週目時点又は第 6 週目以降に発生した治療の不成功又は試験 UV II で第 2 週目時点又は第 2 週目以降に発生した治療の不成功は事象としてカウントした。試験への参加を中止した被験者は脱落時点で打ち切り症例とした。

c. NE = 推定不能。リスクがある被験者のうち，イベントが発生した被験者は半数未満であった。

図 3. 試験 UV I 及び UV II における治療不成功発生までの期間



試験 UV I



試験 UV II

注：P# = プラセボ（事象数 / リスクのある数）；A# = HUMIRA（事象数 / リスクのある数）。

14.12 小児ぶどう膜炎

HUMIRA の安全性及び有効性は，活動性若年性特発性関節炎に関連する非感染性ぶどう膜炎の 2 歳から 18 歳未満の小児患者 90 例を対象に，無作為化二重盲検プラセボ対照試験（PUV-I）において評価された。患者は，メトトレキサート併用下で，プラセボ若しくはアダリムマブ 20 mg（体重 30 kg 未満）のいずれか，又はアダリムマブ 40 mg（体重 30 kg 以上）の隔週投与を受けた。副腎皮質ステロイドは試験登録時に併用投与後，3 ヵ月以内に局所副腎皮質ステロイドの減量を実施した。

主要評価項目は「治療不成功発生までの期間」とした。治療不成功の判定基準は，眼の炎症の悪化若しくは非改善，又は眼の合併症の悪化とした。

臨床的反応

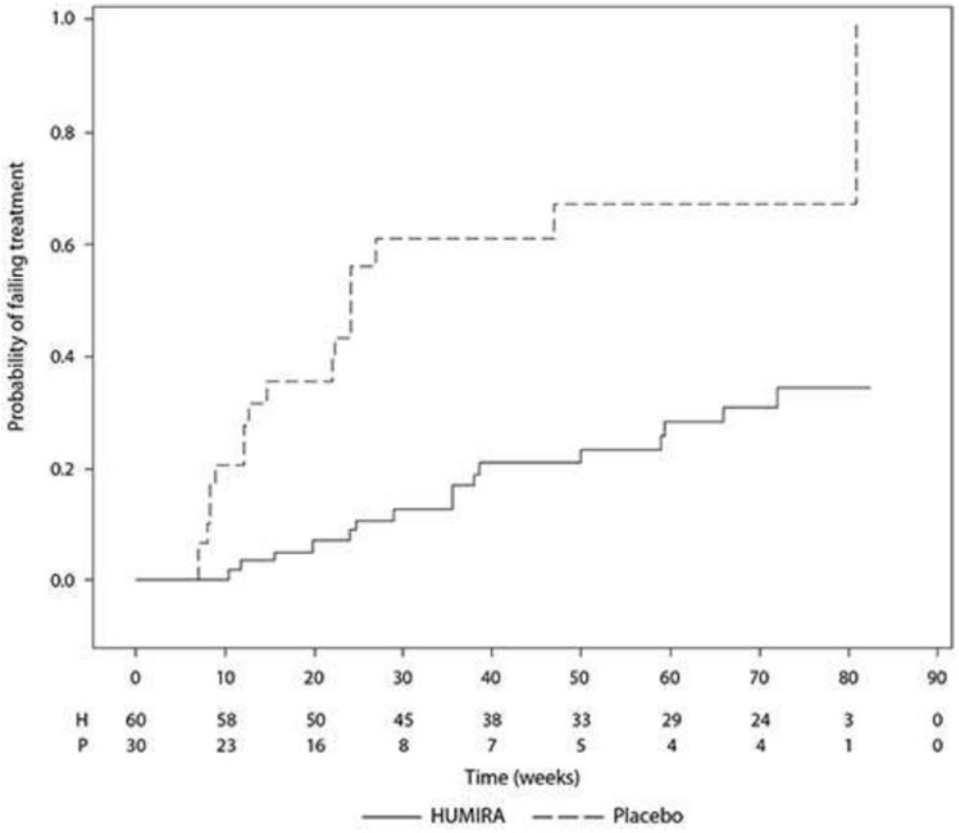
HUMIRA により，治療不成功リスクはプラセボと比較して，75%の有意な減少を示した（HR = 0.25［95%信頼区間：0.12，0.49］）（表 22）。

表 22. 治療不成功発生までの期間の解析結果（試験 PUV-I）

	プラセボ (N = 30)	HUMIRA (N = 60)	HR (95%信頼区間)[a]
不成功 (n[%])	18 (60%)	16 (26.7%)	0.25 (0.12, 0.49)
不成功発生までの期間中央値 (週) (95%信頼区間)[b]	24.1 (12.4, 81.0)	NE[c]	

a. 治療を要因とした比例ハザード回帰から得られた HUMIRA とプラセボを比較した場合の HR
b. カプランマイヤー曲線から推定
c. NE = 推定不能。リスクがある被験者のうち，イベントが発生した被験者は半数未満であった。

図 4.　　治療不成功発生までの期間を示すカプランマイヤー曲線（試験 PUV-I）



試験 PUV-I

注：P＝プラセボ（リスクのある数）；H＝HUMIRA（リスクのある数）

15.0　　参考文献

1. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Database (SEER) Program. SEER Incidence Crude Rates, 17 Registries, 2000-2007.

16.0　　供給方法 / 保存及び取り扱い

HUMIRA®（アダリムマブ）は保存剤を含まない皮下注用の無色澄明な無菌溶液である。以下の包装形態が用意されている。

- **HUMIRA Pen カートン－40 mg/0.8 mL**
  HUMIRA はアルコール消毒綿 2 枚と投与トレー2 個が入っている箱で販売される。各投与トレーには，HUMIRA 40 mg/0.8 mL を含有する 1/2 インチの固定針付き 1 mL プレフィル

ドガラスシリンジが入った単回投与用ペンが含まれる。針カバーには天然ゴムラテックスが含まれていることがある。NDC 番号は 0074-4339-02 である。

- **HUMIRA Pen カートン－40 mg/0.4 mL**
  HUMIRA はアルコール消毒綿 2 枚と投与トレー2 個が入っている箱で販売される。各投与トレーには，HUMIRA 40 mg/0.4 mL を含有する 1/2 インチの針付きの固定された薄肉の 1 mL プレフィルドガラスシリンジが入った単回投与用ペンが含まれる。黒色針カバーには天然ゴムラテックスは含まれていない。NDC 番号は 0074-0554-02 である。
- **HUMIRA Pen カートン－80 mg/0.8 mL**
  HUMIRA はアルコール消毒綿 2 枚と投与トレー2 個が入っている箱で販売される。各投与トレーには，HUMIRA 80 mg/0.8 mL を含有する 1/2 インチの針付きの固定された薄肉の 1 mL プレフィルドガラスシリンジが入った単回投与用ペンが含まれる。黒色針カバーには天然ゴムラテックスは含まれていない。NDC 番号は 0074-0124-02 である。
- **HUMIRA Pen－40 mg/0.8 mg－クローン病 / 潰瘍性大腸炎 / 化膿性汗腺炎スターターパッケージ**
  HUMIRA はアルコール消毒綿 6 枚と投与トレー6 個が入っている箱で販売される（クローン病 / 潰瘍性大腸炎 / 化膿性汗腺炎スターターパッケージ）。各投与トレーには，HUMIRA 40 mg/0.8 mL を含有する 1/2 インチの固定針付き 1 mL プレフィルドガラスシリンジが入った単回投与用ペンが含まれる。針カバーには天然ゴムラテックスが含まれていることがある。NDC 番号は 0074-4339-06 である。
- **HUMIRA Pen－40 mg/0.4 mg－クローン病 / 潰瘍性大腸炎 / 化膿性汗腺炎スターターパッケージ**
  HUMIRA はアルコール消毒綿 6 枚と投与トレー6 個が入っている箱で販売される（クローン病 / 潰瘍性大腸炎 / 化膿性汗腺炎スターターパッケージ）。各投与トレーには，HUMIRA 40 mg/0.4 mL を含有する 1/2 インチの針付きの固定された薄肉の 1 mL プレフィルドガラスシリンジが入った単回投与用ペンが含まれる。黒色針カバーには天然ゴムラテックスは含まれていない。NDC 番号は 0074-0554-06 である。
- **HUMIRA Pen－80 mg/0.8 mg－クローン病 / 潰瘍性大腸炎 / 化膿性汗腺炎スターターパッケージ**
  HUMIRA はアルコール消毒綿 4 枚と投与トレー3 個が入っている箱で販売される（クローン病 / 潰瘍性大腸炎 / 化膿性汗腺炎スターターパッケージ）。各投与トレーには，HUMIRA 80 mg/0.8 mL を含有する 1/2 インチの針付きの固定された薄肉の 1 mL プレフィルドガラスシリンジが入った単回投与用ペンが含まれる。黒色針カバーには天然ゴムラテックスは含まれていない。NDC 番号は 0074-0124-03 である。

- **HUMIRA Pen－40 mg/0.8 mg－尋常性乾癬 / ぶどう膜炎 / 青年期化膿性汗腺炎スターターパッケージ**
  HUMIRA はアルコール消毒綿 4 枚と投与トレー4 個が入っている箱で販売される（乾癬 / ぶどう膜炎 / 青年期化膿性汗腺炎スターターパッケージ）。各投与トレーには，HUMIRA 40 mg/0.8 mL を含有する 1/2 インチの固定針付き 1 mL プレフィルドガラスシリンジが入った単回投与用ペンが含まれる。針カバーには天然ゴムラテックスが含まれていることがある。NDC 番号は 0074-4339-07 である。
- **HUMIRA Pen－40 mg/0.4 mg－尋常性乾癬 / ぶどう膜炎 / 青年期化膿性汗腺炎スターターパッケージ**
  HUMIRA はアルコール消毒綿 4 枚と投与トレー4 個が入っている箱で販売される（乾癬 / ぶどう膜炎 / 青年期化膿性汗腺炎スターターパッケージ）。各投与トレーには，HUMIRA 40 mg/0.4 mL を含有する 1/2 インチの針付きの固定された薄肉の 1 mL プレフィルドガラスシリンジが入った単回投与用ペンが含まれる。黒色針カバーには天然ゴムラテックスは含まれていない。NDC 番号は 0074-0554-04 である。
- **HUMIRA Pen－80 mg/0.8 mg 及び 40 mg/0.4 mL－乾癬 / ぶどう膜炎 / 青年期化膿性汗腺炎スターターパッケージ**
  HUMIRA はアルコール消毒綿 4 枚と投与トレー3 個が入っている箱で販売される（乾癬 / ぶどう膜炎 / 青年期化膿性汗腺炎スターターパッケージ）。1 個の投与トレーには，HUMIRA 80 mg/0.8 mL を含有する 1/2 インチの針付きの固定された薄肉の 1 mL プレフィルドガラスシリンジが入った単回投与用ペンが含まれる。他の 2 個の投与トレーには，HUMIRA 40 mg/0.4 mL を含有する 1/2 インチの針付きの固定された薄肉の 1 mL プレフィルドガラスシリンジが入った単回投与用ペンが含まれる。黒色針カバーには天然ゴムラテックスは含まれていない。NDC 番号は 0074-1539-03 である。
- **HUMIRA Pen－80 mg/0.8 mg－小児潰瘍性大腸炎スターターパッケージ（4 本）**
  HUMIRA はアルコール消毒綿 4 枚と投与トレー4 個が入っている箱で販売される（小児潰瘍性大腸炎スターターパッケージ）。各投与トレーには，HUMIRA 80 mg/0.8 mL を含有する 1/2 インチの針付きの固定された薄肉の 1 mL プレフィルドガラスシリンジが入った単回投与用ペンが含まれる。黒色針カバーには天然ゴムラテックスは含まれていない。NDC 番号は 0074-0124-04 である。
- **プレフィルドシリンジカートン－40 mg/0.8 mL**
  HUMIRA はアルコール消毒綿 2 枚と投与トレー2 個が入っている箱で販売される。各投与トレーには，HUMIRA 40 mg/0.8 mL を含有する 1/2 インチの固定針付き単回投与用 1 mL プレフィルドガラスシリンジが含まれる。針カバーには天然ゴムラテックスが含まれていることがある。NDC 番号は 0074-3799-02 である。

- **プレフィルドシリンジカートン－40 mg/0.4 mL**
  HUMIRA はアルコール消毒綿 2 枚と投与トレー2 個が入っている箱で販売される。各投与トレーには，HUMIRA 40 mg/0.4 mL を含有する 1/2 インチの針付きの固定された薄肉の単回投与用 1 mL プレフィルドガラスシリンジが含まれる。黒色針カバーには天然ゴムラテックスは含まれていない。NDC 番号は 0074-3799-02 である。
- **プレフィルドシリンジカートン－20 mg/0.4 mL**
  HUMIRA はアルコール消毒綿 2 枚と投与トレー2 個が入っている箱で販売される。各投与トレーには，HUMIRA 20 mg/0.4 mL を含有する 1/2 インチの固定針付き単回投与用 1 mL プレフィルドガラスシリンジが含まれる。針カバーには天然ゴムラテックスが含まれていることがある。NDC 番号は 0074-9374-02 である。
- **プレフィルドシリンジカートン－20 mg/0.2 mL**
  HUMIRA はアルコール消毒綿 2 枚と投与トレー2 個が入っている箱で販売される。各投与トレーには，HUMIRA 20 mg/0.2 mL を含有する 1/2 インチの針付きの固定された薄肉の単回投与用 1 mL プレフィルドガラスシリンジが含まれる。黒色針カバーには天然ゴムラテックスは含まれていない。NDC 番号は 0074-0616-02 である。
- **プレフィルドシリンジカートン－10 mg/0.2 mL**
  HUMIRA はアルコール消毒綿 2 枚と投与トレー2 個が入っている箱で販売される。各投与トレーには，HUMIRA 10 mg/0.2 mL を含有する 1/2 インチの固定針付き単回投与用 1 mL プレフィルドガラスシリンジが含まれる。針カバーには天然ゴムラテックスが含まれていることがある。NDC 番号は 0074-6347-02 である。
- **プレフィルドシリンジカートン－10 mg/0.1 mL**
  HUMIRA はアルコール消毒綿 2 枚と投与トレー2 個が入っている箱で販売される。各投与トレーには，HUMIRA 10 mg/0.1 mL を含有する 1/2 インチの針付きの固定された薄肉の単回投与用 1 mL プレフィルドガラスシリンジが含まれる。黒色針カバーには天然ゴムラテックスは含まれていない。NDC 番号は 0074-0817-02 である。
- **HUMIRA プレフィルドシリンジ－40 mg/0.8 mL－小児クローン病スターターパッケージ（6 本）**
  HUMIRA はアルコール消毒綿 6 枚と投与トレー6 個が入っている箱で販売される（小児用スターターパッケージ）。各投与トレーには，HUMIRA 40 mg/0.8 mL を含有する 1/2 インチの固定針付き単回投与用 1 mL プレフィルドガラスシリンジが含まれる。針カバーには天然ゴムラテックスが含まれていることがある。NDC 番号は 0074-3799-06 である。
- **HUMIRA プレフィルドシリンジ－80 mg/0.8 mL－小児クローン病スターターパッケージ（3 本）**
  HUMIRA はアルコール消毒綿 4 枚と投与トレー3 個が入っている箱で販売される（小児用スターターパッケージ）。各投与トレーには，HUMIRA 80 mg/0.8 mL を含有する 1/2 イン

チの針付きの固定された薄肉の単回投与用 1 mL プレフィルドガラスシリンジが含まれる。黒色針カバーには天然ゴムラテックスは含まれていない。NDC 番号は 0074-2540-03 である。

- **HUMIRA プレフィルドシリンジ－40 mg/0.8 mL－小児クローン病スターターパッケージ（3 本）**
  HUMIRA はアルコール消毒綿 4 枚と投与トレー3 個が入っている箱で販売される（小児用スターターパッケージ）。各投与トレーには，HUMIRA 40 mg/0.8 mL を含有する 1/2 インチの固定針付き単回投与用 1 mL プレフィルドガラスシリンジが含まれる。針カバーには天然ゴムラテックスが含まれていることがある。NDC 番号は 0074-3799-03 である。

- **HUMIRA プレフィルドシリンジ－80 mg/0.8 mL 及び 40 mg/0.4 mL－小児クローン病スターターパッケージ（2 本）**
  HUMIRA はアルコール消毒綿 2 枚と投与トレー2 個が入っている箱で販売される（小児用スターターパッケージ）。1 個の投与トレーには，HUMIRA 80 mg/0.8 mL を含有する 1/2 インチの針付きの固定された薄肉の単回投与用 1 mL プレフィルドガラスシリンジが含まれる。別の投与トレーには，HUMIRA 40 mg/0.4 mL を含有する 1/2 インチの針付きの固定された薄肉の単回投与用 1 mL プレフィルドガラスシリンジが含まれる。黒色針カバーには天然ゴムラテックスは含まれていない。NDC 番号は 0074-0067-02 である。

- **医療機関用の単回投与用バイアルカートン－40 mg/0.8 mL**
  HUMIRA は，HUMIRA 40 mg/0.8 mL の単回投与用ガラスバイアルが入っている箱で医療機関用として販売される。バイアルストッパーは，天然ゴムラテックスを含まない。NDC 番号は 0074-3797-01 である。

保存及び安定性

容器に表示された使用期限を超えているものは使用しないこと。HUMIRA は 36°F–46°F（2°C–8°C）で冷蔵保存すること。凍結しないこと。凍結してしまった場合，使用してはいけない，溶解しても使用してはいけない。

使用時まで，オリジナル容器に入れて遮光保存すること。

旅行の時など，必要であれば，14 日間まで HUMIRA を 77°F（25°C）までの室温で遮光保存出来る。HUMIRA を 14 日以内に使用しなかった場合は廃棄すること。冷蔵庫の中のカートン及び投与トレーから HUMIRA を最初に取り出した日にちを記録すること。

極度の高温下又は冷温下で HUMIRA を保存してはいけない。

17.0 患者相談情報

FDA 承認の患者用ラベリング（薬剤説明書）を読むように患者又は介護者に助言すること

- 感染症

  HUMIRA は感染防御する免疫力を低減させることがあることを患者に伝えること。結核，侵襲性真菌感染症，B 型肝炎の再燃を含む感染症の症状が現れたら医師に相談するように患者に指示すること［*警告及び使用上の注意（5.1，5.2，5.4）参照*］。

- 悪性腫瘍

  HUMIRA 投与中の悪性腫瘍のリスクについても患者に説明すること［*警告及び使用上の注意（5.2）参照*］。

- 過敏症反応

  高度な過敏症反応が起きた場合には直ちに医師の診察を受けるように患者に説明すること。HUMIRA Pen 40 mg/0.8 mg 及び 40 mg/0.8 mL，20 mg/0.4 mL，10 mg/0.2 mL のプレフィルドシリンジの針のキャップには天然ゴムラテックスが含まれていることがあることをラテックスに敏感な患者に説明すること［*警告及び使用上の注意（5.3），供給方法 / 保存及び取り扱い（16.0）参照*］。

- その他病状

  うっ血性心不全，神経系疾患，自己免疫疾患又は血球減少症のような病状が悪化若しくは新たに症状が出た場合には医師に報告するように患者に指示すること。あざ，出血又は持続性発熱のような血球減少を示唆させる症状があれば医師に報告するように患者に指示すること［*警告及び使用上の注意（5.5，5.6，5.8，5.9）参照*］。

注射方法

初回の注射は，有資格医療専門家の監視下で実施すること。患者又は介護担当者が HUMIRA を投与する場合，HUMIRA の正確な投与を確実にするため，これらの者に対して注射方法を指導し，その皮下注射法を評価すること［*薬剤説明書参照*］。

以下は HUMIRA Pen の使用上の注意である：

- 紫色の作動ボタンを押すと**「カチッ」**という音が聞こえる。「カチッ」という音がすると注入が**開始**される。
- 全ての薬剤が注入し終わるまでつまんで持ち上げた皮膚に対して HUMIRA Pen を保持し続けること。注入には 15 秒ほど要する。
- 窓枠いっぱいに黄色いマーカーが現れ動かなくなったら注入が終了。

使用済みの針及びシリンジ又は使用済みの Pen は，使用後すぐに FDA が許可した鋭利物廃棄容器に廃棄するよう指導すること。**容器に入っていない針及びシリンジ又は Pen を家庭ごみに廃棄しないよう指導すること。**FDA が許可した鋭利物廃棄容器がない場合は，頑丈なプラスティック製で，鋭利物が出ないしっかり閉まる耐穿刺性の蓋で閉めることができ，使用中は真っすぐに安定しており，耐漏出性で，容器中に危険廃棄物が入っていることを警告する適切なラベルを貼った家庭用容器を使用してもよいことを指導すること。

鋭利物廃棄容器がほぼいっぱいになったら，地域のガイドラインに従い鋭利物廃棄容器を適切に廃棄するよう指導すること。使用済み針及びシリンジの廃棄に関する州又は地域の規則がある可能性があることを指導すること。鋭利物の安全な廃棄に関する更なる情報や住んでいる州における鋭利物の廃棄に関する具体的情報については，FDA のウェブサイト http://www.fda.gov/safesharpsdisposal を患者に紹介すること。

地域のガイドラインにおいて認められていない限り，家庭ごみに使用済み鋭利物廃棄容器を廃棄しないよう指導すること。使用済み鋭利物廃棄容器を再使用しないよう指導すること。

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

20066565 2/2021

薬剤説明書

HUMIRA®（Hu-MARE-ah）

（アダリムマブ）

注射液，皮下注射用

HUMIRA 投与を開始する前と詰め替え品の入手の際に，HUMIRA に同封されている薬剤説明書をよく読むこと。新たな情報が加えられていることもある。この説明書に記載されている情報は，患者の病状や HUMIRA 治療についての医師との話し合いに代えることはできない。

HUMIRA について最も重要な情報は何か?

HUMIRA は免疫系に影響を及ぼす薬剤である。HUMIRA は感染防御する免疫力を低減させる。**HUMIRA 投与中に重篤な感染症が発現した例がある。これらの重篤な感染症には，結核（TB）及び全身に広がったウイルス，真菌，バクテリアが原因の感染症が含まれる。このような感染症で死亡した例もある。**

- HUMIRA 投与開始前に，医師に結核の検査をしてもらうこと。
- HUMIRA による治療中に，医師に結核の徴候及び症状を慎重に観察してもらうこと。

医師の了解を得ている場合を除いて，いかなる感染症の場合でも HUMIRA 治療を開始してはいけない。

下記の事項が該当する場合，HUMIRA 投与前に医師に相談すること：

- 感染症に感染していると思われる又は下記の症状がある：
  - 発熱，汗又は悪寒
  - 筋肉痛
  - 咳
  - 息切れ
  - 血痰
  - 皮膚に熱，赤み又は疼痛又は全身痛
  - 下痢又は腹痛
  - 排尿時の痛み又は通常よりも非常に多い排尿
  - 倦怠感
  - 体重減少
- 感染症治療を受けている。
- 多くの感染症又は何度も症状のでる感染症にかかっている。
- 糖尿病である。
- 結核にかかっている又は結核患者が近くにいたことがある。
- 結核感染リスクが高い国で出生した，住んでいた若しくは旅行したことがある。不明な場合は医師に相談すること。
- ある種の真菌感染症（ヒストプラスマ症，コクシジオイデス症又はプラストミセス症）に罹るリスクが高まっている地方（オハイオ及びミシシッピ川流域のような）に居住している又は居住していた。HUMIRA 投与で，これらの感染症が発生又は重症化する可能性がある。これらの感染症が一般的である場所に居住していたか不明な場合には，医師に相談すること。
- B 型肝炎にかかっている又はかかったことがある。
- ORENCIA（アバタセプト），KINERET（anakinra），RITUXAN（リツキシマブ），IMURAN（アザチオプリン）又は PURINETHOL（6-メルカプトプリン，6-MP）を使用している。
- 外科手術が予定されている。

HUMIRA 投与開始後，感染症若しくは感染症の徴候がみられたら**直ちに医師に相談すること。**

HUMIRA は感染症に罹りやすくなり，症状を悪化する場合がある。

悪性腫瘍

- HUMIRA を含む抗腫瘍壊死因子（TNF）製剤を使用する小児及び成人で，悪性腫瘍になる可能性が高まることがある。

- 抗 TNF 製剤を使用する小児及び 10 代の患者で特殊な悪性腫瘍が認められている。
- 関節リウマチ患者，特に重篤な関節リウマチ患者はリンパ腫を発症する可能性が高くなる。
- HUMIRA を含む抗 TNF 製剤を使用する場合には，2 種類の皮膚癌（皮膚の基底細胞癌と扁平上皮癌）を発症する可能性が高くなる。これらの癌は治療することにより一般的に生命にかかわらない。治らない小腫瘤や皮膚潰瘍がある場合は医師に報告すること。
- HUMIRA を含む抗 TNF 製剤を使用の患者で，まれなタイプの悪性腫瘍である肝脾 T 細胞リンパ腫が発症した。このタイプの悪性腫瘍は死に至ることが多い。これらの患者の多くは，10 代の男性又は若い男性だった。また，多くが他の薬剤である IMURAN®（アザチオプリン）又は PURINETHOL®（6-メルカプトプリン，6–MP）の投与を受けているクローン病又は潰瘍性大腸炎の患者であった。

HUMIRA とは何か?

HUMIRA とは腫瘍壊死因子（TNF）阻害剤とよばれる薬剤である。HUMIRA は下記目的で投与される：

- 下記の徴候や症状を緩和する：
  - **成人の中等症–重症の RA。**HUMIRA は単独投与又は MTX 又は特定の他の薬物との併用投与が可能である。
  - **2 歳以上の小児の中等症–重症の多関節型若年性特発性関節炎（JIA）。**HUMIRA は単独投与又は MTX との併用投与が可能である。
  - **成人の関節症性乾癬（PsA）。**HUMIRA は単独投与又は特定の他の薬物との併用投与が可能である。
  - **成人の強直性関節炎（AS）。**
  - **12 歳以上の中等症から重症の化膿性汗腺炎（HS）。**
- **成人及び 6 歳以上の小児の中等症-重症のクローン病（CD）の治療**
- **成人及び 5 歳以上の小児の中等症－重症の潰瘍性大腸炎の治療** TNF 阻害薬の効果が消失若しくは不耐の患者における HUMIRA の有効性は不明である。
- 全身に症状が見られ，注射，錠剤（全身療法）若しくは光線療法（紫外線単独若しくは錠剤と併用）に効果がある**成人の中等症から重症の慢性（長く続く）尋常性乾癬（Ps）の治療。**
- **非感染性の中間部，後部，又は汎ぶどう膜炎の成人患者及び 2 歳以上の小児患者の治療。**

HUMIRA 投与前に担当医師に伝えるべきこととは何か?

HUMIRA は必ずしも合うものではない。HUMIRA 投与前に，下記の場合を含むすべての健康状態を医師に伝えること：

- 感染症に感染している。**「HUMIRA について最も重要な情報は何か?」**を参照すること。
- 悪性腫瘍にかかっている又はかかっていた。
- しびれ又はうずくような痛み若しくは多発性硬化症又はギラン・バレー症候群のような神経系に影響を及ぼす病気にかかっている。
- 心不全がある又はあった。
- ワクチン投与を最近受けた若しくは受ける予定がある。HUMIRA 治療中に生ワクチンを除くワクチンを接種してもよい。若年性特発性関節炎の小児は HUMIRA 投与前に，全てのワクチンを投与すること。
- ゴム又はラテックスにアレルギーがある。ゴムやラテックスにアレルギー症状がある場合は医師に相談すること。
  - HUMIRA Pen 40 mg/0.8 mL，HUMIRA プレフィルドシリンジ 40 mg/0.8 mL，HUMIRA プレフィルドシリンジ 20 mg/0.4 mL 及び HUMIRA プレフィルドシリンジ 10 mg/0.2 mL の針カバーに天然ゴム又はラテックスが含まれていることがある。

- HUMIRA Pen 80 mg/0.8 mL，HUMIRA プレフィルドシリンジ 80 mg/0.8 mL，HUMIRA Pen 40 mg/0.4 mL，HUMIRA プレフィルドシリンジ 40 mg/0.4 mL，HUMIRA プレフィルドシリンジ 20 mg/0.2 mL，HUMIRA プレフィルドシリンジ 10 mg/0.1 mL の黒色針カバー及び HUMIRA 医療機関用バイアルのバイアルストッパーには天然ゴム又はラテックスは含まれていない。

- HUMIRA 若しくは本剤添加物にアレルギーがある。薬剤説明書の終わりにある HUMIRA 添加物リストを参照のこと。
- 妊娠している若しくは妊娠を予定している又は授乳期若しくは授乳を予定している場合。あなたと医師は，妊娠又は授乳中の HUMIRA の投与について判断すること。
- 赤ちゃんを出産し，妊娠期間中に HUMIRA を使用していた場合。あなたの赤ちゃんがワクチン投与を受ける前に赤ちゃんの担当医にこの事実を知らせてください。

処方箋薬，市販薬，ビタミン剤，ハーブ系サプリメントを含む，服用している全ての薬物を**医師に報告すること。**

特に，以下を服用している場合は医師に報告すること：

- ORENCIA（アバタセプト），KINERET（anakinra），REMICADE（インフリキシマブ），ENBREL（エタネルセプト），CIMZIA（セルトリズマブペゴル）又は SIMPONI（ゴリムマブ）。これらを 1 つでも服用中は HUMIRA を投与してはいけない。
- RITUXAN（リツキシマブ）。医師は最近 RITUXAN（リツキシマブ）の投与を受けた患者に HUMIRA の処方を推奨しない場合がある。
- IMURAN（アザチオプリン）又は PURINETHOL（6-メルカプトプリン，6-MP）。

薬剤リストは保管し，新たな薬剤を処方される際には医師や薬剤師に見せること。

どのように HUMIRA を投与するべきか?

- HUMIRA は皮下投与する。医師は HUMIRA の投与回数を説明する。投与回数は健康状態による。**処方以上に HUMIRA を投与しないこと。**
- HUMIRA の正しい準備及び注射に関する包括的な説明については，箱の中の患者使用**説明書参照**。
- 自己投与する前に HUMIRA 投与法の教示を受けること。自己投与について質問がある場合は，医師に連絡するか若しくは 1-800-4 HUMIRA（1-800-448-6472）に連絡すること。HUMIRA の準備及び注射方法について指導を受ければ知り合いが自己投与を手伝うこともできる。
- 正しく投与できるまで，HUMIRA を自己投与しては**いけない**。患者又は介護担当者が自宅で HUMIRA の自己投与が可能と医師が判断する場合には，HUMIRA 投与の準備及び投与のトレーニングを受けること。
- 医師がいいですよと言うまでは，HUMIRA の投与を忘れないこと。もし忘れた場合は，思い出したらすぐに投与すること。次回の投与はスケジュールどおりに投与すること。これで元の投与スケジュールに戻る。HUMIRA をいつ投与したらよいかわからない場合には，医師又は薬剤師に連絡すること。
- 説明された投与回数以上に HUMIRA を投与する場合には医師に連絡すること。

HUMIRA の可能性のある副作用は何か?

HUMIRA の重篤な副作用は次のとおり：

「HUMIRA について最も重要な情報は何か?」を参照すること。

- **重篤な感染症。**
  医師は，結核に感染していないか結核の検査をする。もし医師が結核感染のリスクを疑う場合，HUMIRA 治療開始前及び治療中に結核治療を行うことがある。また，結核検査が陰性であっても，HUMIRA 治療中，医師は注意深く観察する。HUMIRA 治療開始前にツベルクリン反応検査で陰性であった患者が活動性結核を発症した例があった。HUMIRA 投与中若しくは投与後次のような症状がある場合は医師に報告すること。
  - 長く続く咳
  - 体重減少
  - 体重減少
  - 脂肪や筋肉の減少（やせる）
- **血中にウイルスを保菌している患者の B 型肝炎感染症**
  B 型肝炎ウイルス（肝臓に影響するウイルス）のキャリアである場合，HUMIRA 治療中にウイルスが活性化する可能性がある。担当医師は，治療開始前，HUMIRA 投与中，及び HUMIRA による治療中止後数ヵ月間は血液検査を行うこと。次のような症状がある場合は医師に相談すること。
  - 筋肉痛
  - クレイ色の排便
  - 倦怠感
  - 発熱
  - 暗色尿
  - 悪寒
  - 皮膚又は眼が黄色い
  - 胃の不快感
  - 食欲がない
  - 皮膚発疹
  - 嘔吐
- **アレルギー反応。**HUMIRA 投与の患者でアレルギー反応が見られる。重篤なアレルギー反応が見られる場合は，直ちに医師に連絡すること。
  - じんましん
  - 顔，眼，唇又は口の腫れ
  - 呼吸困難
- **神経系の疾患。**しびれ又はうずくような痛み，視覚の異常，腕又は足の衰弱及び眩暈を含む神経系疾患の徴候や症状。
- **血液疾患。**感染症の防御を助ける又は止血を助ける十分な血液細胞が作れない場合がある。引かない熱，あざ，簡単に出血する，顔色が悪いなどの症状。
- **新たな心疾患又は以前からある心疾患の悪化。**HUMIRA 投与中に下記を含む心疾患の新たな悪化症状がある場合には，直ちに医師に連絡すること。
  - 息切れ
  - 足首や足のむくみ
  - 急激な体重増加
- **ループス様症候群を含む免疫反応。**消失しない胸部不快感又は胸痛，息切れ，関節痛，日光により悪化する頬や腕の発疹を含む症状。これらの症状は HUMIRA を中止すれば改善することがある。
- **肝機能障害。**抗 TNF 製剤投与の患者で肝機能障害が起こる可能性がある。これらの障害は肝不全及び死に至る可能性がある。下記の症状がある場合には直ちに医師に連絡すること：
  - 倦怠感
  - 皮膚又は眼が黄色い
  - 食欲不振又は嘔吐
  - 胃（腹部）の右側の疼痛
- **乾癬。**HUMIRA を使用する患者において，乾癬の発症又は悪化。膿で詰まるうろこ状の鱗屑性紅斑又は隆起した小腫瘤がある場合は医師に連絡すること。医師は HUMIRA 治療の中止を決定することがある。

以上の症状のいずれかが発生した場合，直ちに医師に連絡すること。HUMIRA 治療は中断される可能性がある。

HUMIRA の最も一般的な副作用：

- 赤み，発疹，腫れ，かゆみ又はあざ等の注射部位反応。これらの症状は通常数日間で消失する。投与部位周辺の痛み，赤み，又は腫れが数日間で消失しない場合若しくは悪化する場合には直ちに医師に連絡すること。
- 上気道感染（副鼻腔感染症を含む）
- 頭痛
- 発疹

これらは HUMIRA によって起こり得る副作用のすべてではない。気になる症状若しくは回復しない症状がある場合は医師に相談すること。詳細は医師又は薬剤師に確認すること。

副作用の病状を医師に連絡すること。FDA 1-800-FDA-1088 に副作用を報告することもできる。

どうように HUMIRA を保存するのか?

- 使用時まで，オリジナル容器に入れて 36–46°F（2–8°C）で冷蔵保存すること。遮光保存すること。
- **HUMIRA を凍結させてはならない。**凍結してしまった場合，HUMIRA を使用してはいけない，溶解しても使用してはいけない。
- 冷蔵保存した HUMIRA は箱，投与トレー，Pen 又はプレフィルドシリンジに印刷されている使用期限まで使うことができる。使用期限後は HUMIRA を使用してはいけない。
- 旅行の時など，必要であれば，14 日間まで HUMIRA を 77°F（25°C）までの室温で保存出来る。遮光保存すること。
- HUMIRA を室温保存で 14 日以内に使用しなかった場合は廃棄すること。
- 冷蔵庫の中のカートン及び投与トレーから HUMIRA を最初に取り出した日にちを記録すること。
- 極度の高温下又は冷温下で HUMIRA を保存してはいけない。
- 溶液の濁り，変色，フレーク又は粒子の混入などが見られた場合，そのプレフィルドシリンジ又は Pen を使用してはいけない。
- HUMIRA を落とす又はつぶしてはいけない。プレフィルドシリンジはガラス製である。

HUMIRA，注射器具及び他の全ての薬剤は小児の手の届かないところに保管すること。

HUMIRA の安全かつ効果的な使用についての概説

薬剤は薬剤説明書に記載されていない目的で処方されることがある。

HUMIRA は，処方されなかった状態に対して使用してはならない。症状が同じであっても，他の患者に HUMIRA を与えてはいけない。害があるかもしれない。

この薬剤説明書は HUMIRA についての最も重要な情報を要約している。HUMIRA についてさらなる情報が必要な場合は，医師に相談すること。医薬従事者用に作成された HUMIRA の情報を医師や薬剤師に求めることができる。

HUMIRA の含有成分はなにか?

有効成分：アダリムマブ

HUMIRA Pen 40 mg/0.8 mL，HUMIRA プレフィルドシリンジ 40 mg/0.8 mL，HUMIRA プレフィルドシリンジ 20 mg/0.4 mL，HUMIRA プレフィルドシリンジ 10 mg/0.2 mL 及び医療機関用バイアル 40 mg/0.8 mL

添加物；クエン酸一水和物，リン酸水素二ナトリウム二水和物，マンニトール，リン酸二水素ナトリウム二水和物，ポリソルベート 80，塩化ナトリウム，クエン酸ナトリウム及び注射用水。pH を調整するため，必要に応じて水酸化ナトリウムを添加する。

HUMIRA Pen 80 mg/0.8 mL，HUMIRA プレフィルドシリンジ 80 mg/0.8 mL，HUMIRA Pen 40 mg/0.4 mL，HUMIRA プレフィルドシリンジ 40 mg/0.4 mL，HUMIRA プレフィルドシリンジ 20 mg/0.2 mL 及び HUMIRA プレフィルドシリンジ 10 mg/0.1 mL：

添加物；マンニトール，ポリソルベート 80 及び注射用水

製造元：AbbVie Inc., North Chicago, IL 60064, U.S.A.

詳細情報については www.HUMIRA.com を確認するか，1-800-4HUMIRA（1-800-448-6472）に電話し，患者支援プログラムに登録することもできる。

US License Number 1889

FDA で承認された薬剤説明書である。　　改訂：2021 年 2 月

20066566

使用説明書
HUMIRA ®（Hu-MARE-ah）
（adalimumab）
40 MG/0.8 ML
単回投与用 Pen

正しく投与できるようになるまで，及び使用説明書を読んで理解するまでは自己投与しては**いけない**。患者又は介護担当者が自宅で HUMIRA の自己投与が可能と医師が判断する場合には，HUMIRA 投与の準備及び投与のトレーニングを受けること。正しく HUMIRA 投与出来るようにこれらの説明書を読んで理解し，従うこと。また，HUMIRA の投与に関する説明を確実に理解できるように，担当医師に相談することも重要である。HUMIRA の注射日を忘れないために，前もってカレンダーに印をつけるとよい。HUMIRA 投与方法について質問がある場合には，提供者に連絡すること。

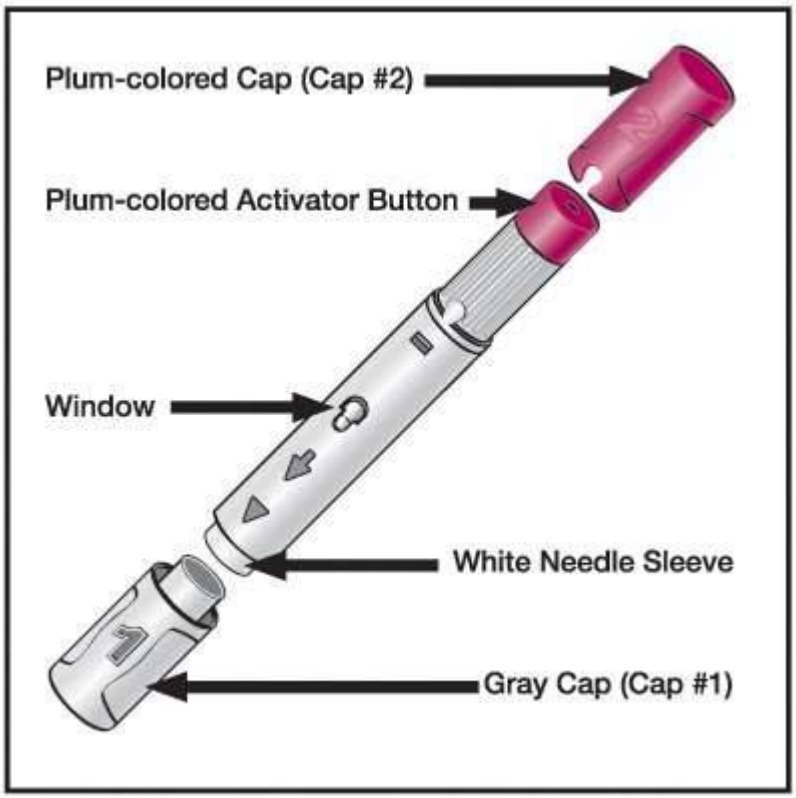
重　要
- 凍結してしまった場合，HUMIRA を使用してはいけない，溶解しても使用してはいけない。
- HUMIRA Pen はガラスを含む。内側のガラスが破損してしまう可能性があるので，Pen を落とす又はつぶしてはいけない。
- HUMIRA Pen にはそれぞれキャップが 2 つ付いている。投与直前まで灰色のキャップ（Cap #1）又は紫色のキャップ（Cap #2）を外してはいけない。
- HUMIRA Pen の紫色のボタンを押し HUMIRA を注入する時に，「カチッ」という音がする。
  - 自宅で自己投与の際に，カチッという音に驚かないように医師又は看護師と投与の練習をする。
  - カチッという音がして，注入を開始する。
  - 窓枠いっぱいに黄色いインジケータが現れ動かなくなったら注入が終了。

下記の**「HUMIRA Pen の準備」の**項参照。
注射のための準備をする
- 投与に以下の品目が必要である。
  清浄で平坦な作業場所を探す。
  - アルコール消毒綿 1 枚
  - 綿ボール又はガーゼパッド（HUMIRA の箱の中には含まれない）
  - HUMIRA Pen 1 本（図 A 参照）
  - HUMIRA Pen を廃棄するための耐穿刺性の鋭利物廃棄容器（HUMIRA の箱の中には含まれない）本使用説明書の最後の**「使用済み HUMIRA Pen をどのように廃棄するか?」**の項を参照すること。

薬液が室温に達するよう，投与のおよそ **15–30 分**前に HUMIRA Pen を冷蔵庫から取り出すとより快適に使用できる。室温に達するまでの間は，灰色のキャップ（Cap #1）又は紫色のキャップ（Cap #2）を外しては**いけない。**他の方法で HUMRA を温めては**いけない**（例えば，電子レンジ又は温水で温めては**いけない**）。

自己投与のために必要な物が全て揃っていない場合は，薬局に行くか薬剤師に連絡すること。HUMIRA Pen の略図を以下に示す。図 A 参照。

図 A



箱，投与トレー，HUMIRA Pen を確認する。

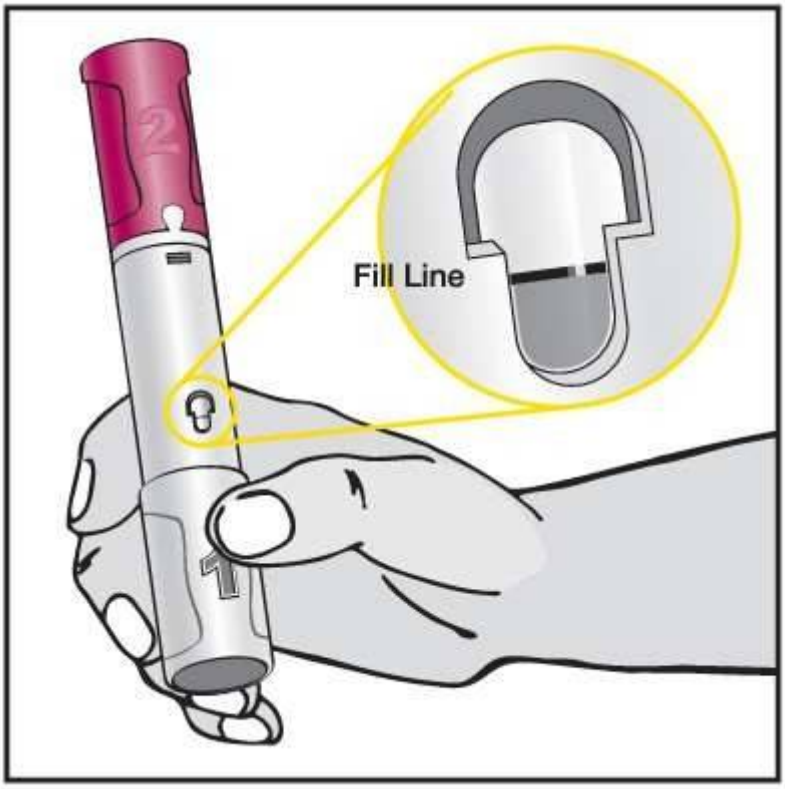
1. 箱，投与トレー及び HUMIRA Pen のラベルに HUMIRA と記載されていることを確認する。
2. 下記の場合には，**使用せず**に医師に**連絡する**：
   - HUMIRA Pen を落とす又はつぶす。
   - 箱の上部又は下部のシールの破損又は紛失。
   - 箱，投与トレー及び Pen のラベルに記載されている使用期限が過ぎている。

- 凍結又は直射日光下で放置した Pen。
- **14** 日以上室温で保存した HUMIRA 又は 77°F（25°C）を超えて保存した HUMIRA。

本使用説明書の最後の「**どのように HUMIRA を保存するのか?**」の項を参照すること。

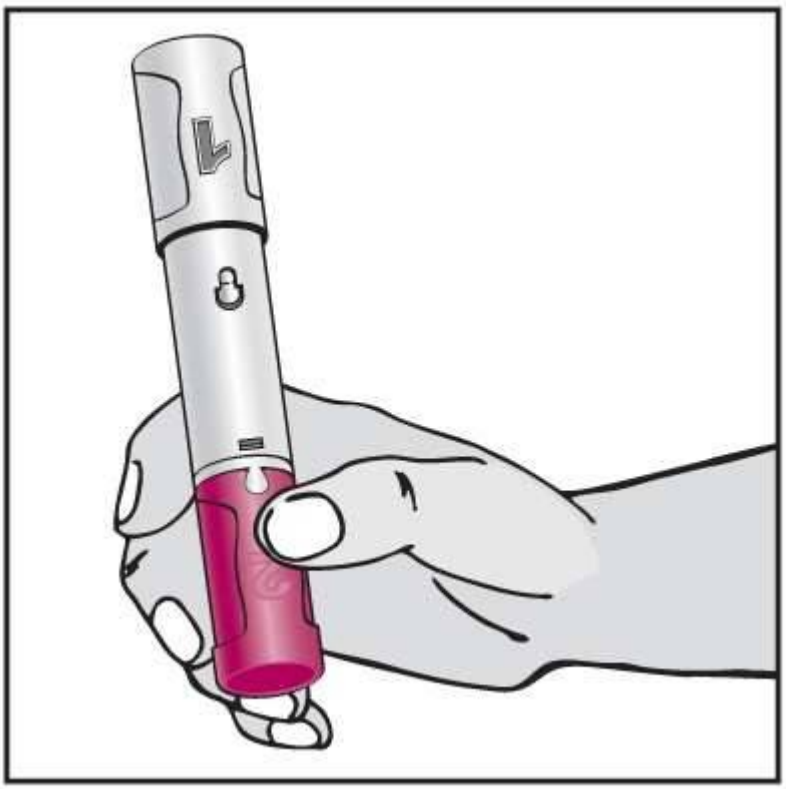
3. 灰色のキャップ（Cap #1）が下を向くように Pen を持つ。
4. Pen 側面の窓から Pen 内の液が Fill Line 又は Fill Line の近くまであることを確認する。Fill Line までの液量が全投与量である。図 B 参照。
5. 正しい液量でない場合は，**その Pen は使用しないこと。**薬剤師に連絡すること。

図 B



6. Pen の向きを変え，灰色のキャップ（Cap #1）が上を向くように持つ。図 C 参照。
7. Pen 側面の窓から Pen 内の液が透明で色がついていないことを確認する。液が濁っていたり，変色していたり，中に異物が混入している場合には**使用しない。**薬剤師に連絡すること。窓に数滴の気泡が見えても問題ない。

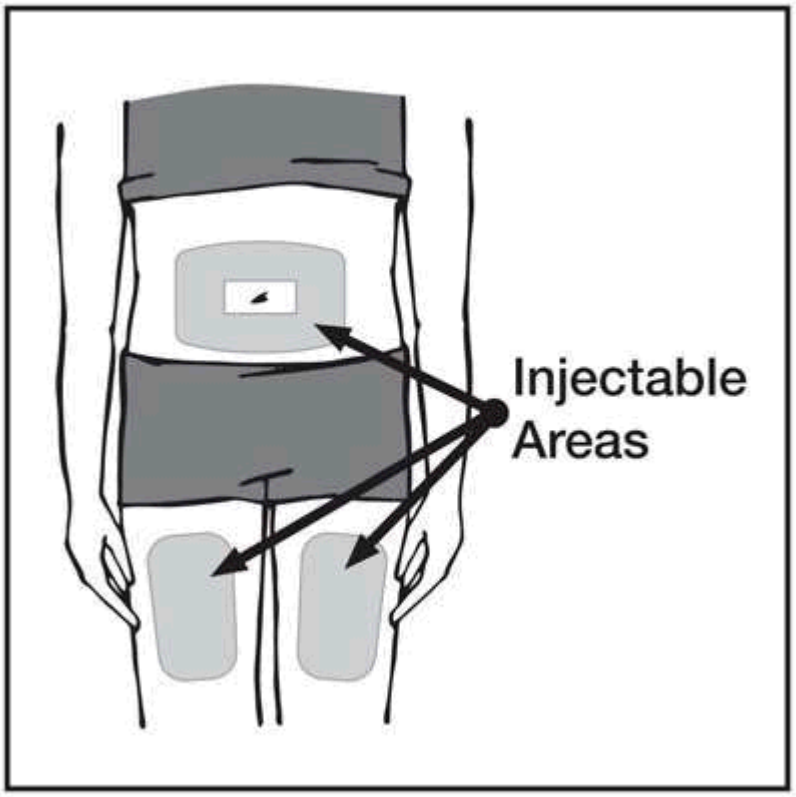
図 C



注射部位の選択

8. 十分に手を洗い乾かす。
9. 注射部位を選択：
   - 太ももの前面
   - 腹部の下部。腹部を選択した場合，臍の周り 2 インチ（5 センチ）の領域は避けること。図 D 参照。

図 D



- 投与ごとに異なる部位を選ぶこと。新たな注射は前に注射した部位から少なくとも 1 インチ（2.5 センチ）離れた場所にすること。
- 下記の皮膚には注射しては**いけない**：
  - 疼痛
  - 皮下出血
  - 発赤
  - 硬結
  - 傷の跡又は妊娠線がある場所
- 乾癬患者の場合，皮膚が隆起している箇所，硬結，発赤若しくはうろこ状の皮膚斑点若しくは病変部位に直接注射しては**いけない**。
- 衣類を貫通して注射してはいけない。

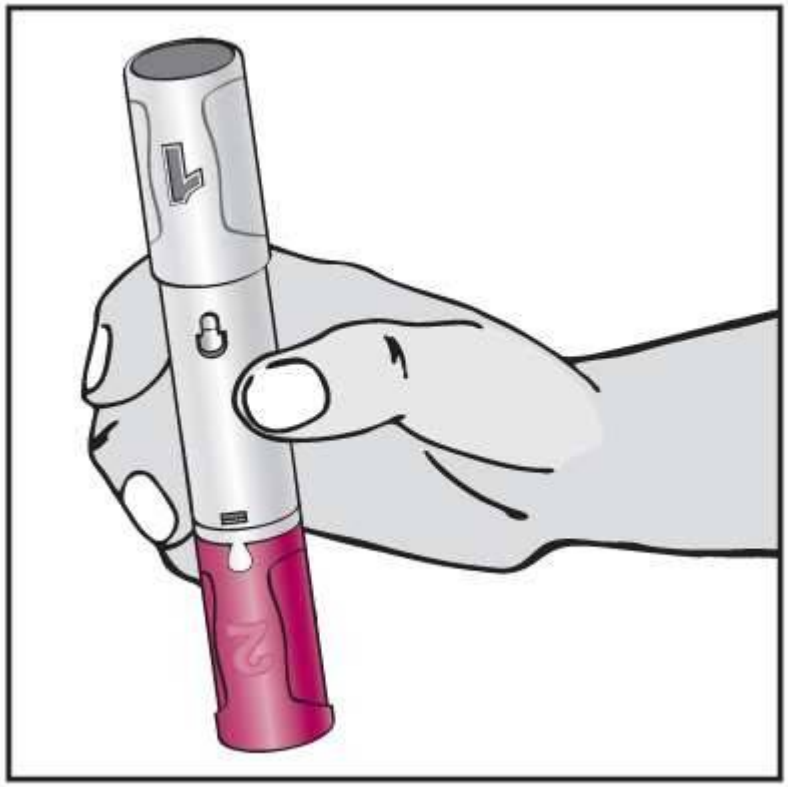
注射部位の準備

10. アルコール消毒綿を使って円を描くように動かしながら，投与する部位をきれいにふき取る。
    - 投与するまで，この部分に再び触らないようにすること。投与前に皮膚を乾かす。清潔な部位を扇いだり吹いたりしては**いけない**。

Pen の準備

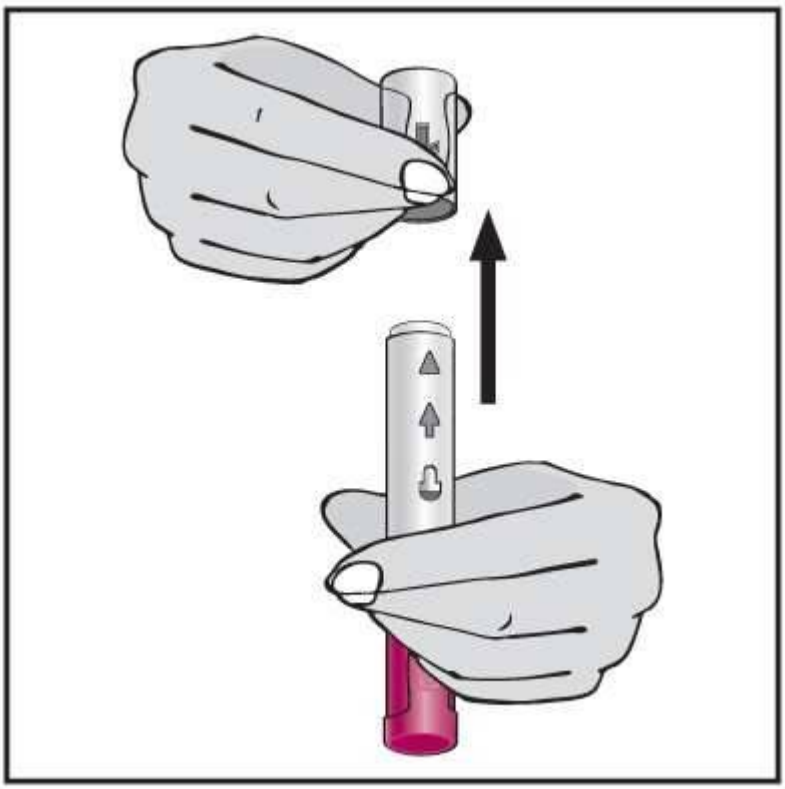
11. **投与直前まで灰色のキャップ（Cap #1）又は紫色のキャップ（Cap #2）を外してはいけない。**
12. 灰色のキャップ（Cap #1）又は紫色のキャップ（Cap #2）を触らないように片手で Pen の中央（灰色部分）を持つ。Pen の向きを変え，灰色のキャップ（Cap #1）が上を向くように持つ。図 E 参照。

図 E



13. もう一方の手で，灰色のキャップ（Cap #1）を真っ直ぐに引っ張る（キャップはねじらない）。シリンジの小さい針カバーも灰色のキャップ（Cap #1）と一緒に外れていることを確認する。図 F 参照。
14. 灰色のキャップ（Cap #1）を捨てる。

図 F



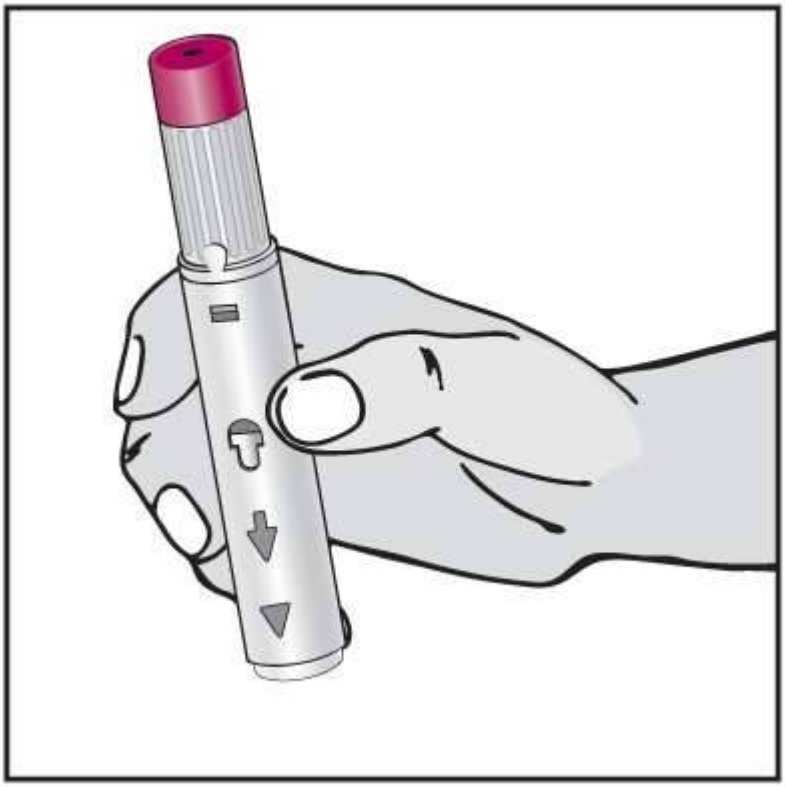
- 灰色のキャップ（Cap #1）を**戻さないこと**。灰色のキャップ（Cap #1）を戻すと針を破損する恐れがある。
- 針を覆っている白い針刺し防止カバーを確認できる。
- 指が針に触れる又は針が何かに接触**しないようにする**。
- 針から数滴の液体が出ることがあるが，これは通常の範囲である。

15. Pen の下部から紫色のキャップ（Cap #2）を真っ直ぐに引っ張って外す（キャップはねじらない）。Pen は使用できる状態となる。紫色のキャップ（Cap #2）を捨てる。
    - Pen から薬剤が漏れ出る恐れがあるので，紫色のキャップ（Cap #2）は戻さないこと。

紫色の作動ボタン

- Pen の向きを変え，紫色の作動ボタンを上にする。図 G 参照。

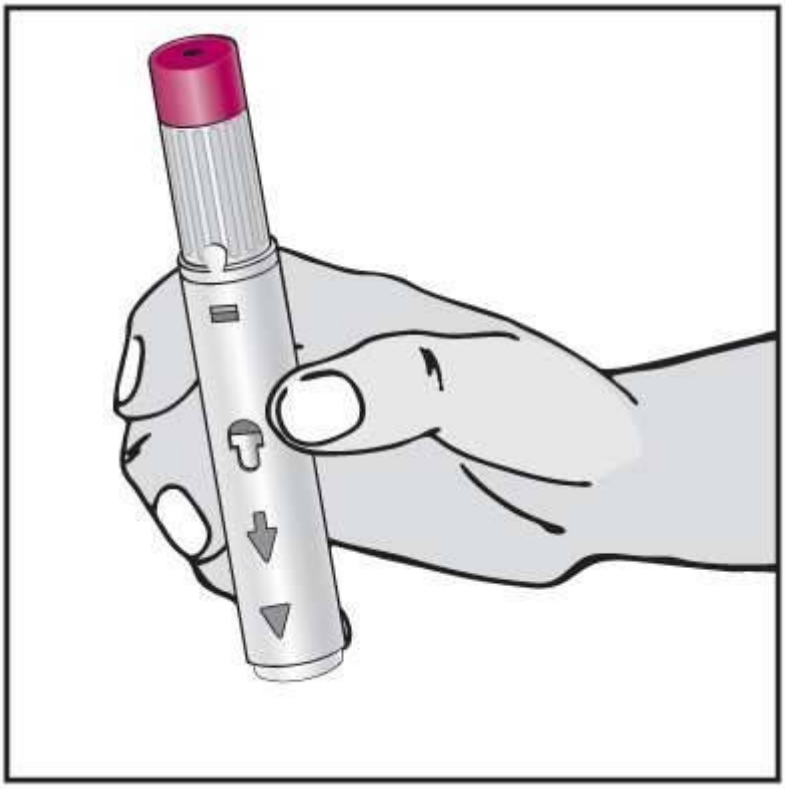
図 G



- HUMIRA 投与の準備ができるまで紫色の作動ボタンを**押さない**こと。紫色の作動ボタンを押すことで，Pen から薬剤が出る。

- 窓が見えるように Pen を持つ。図 H 参照。窓に 1 つ以上の気泡があっても，これは通常の範囲である。

図 H



Pen の位置を合わせる及び HUMIRA を注射する

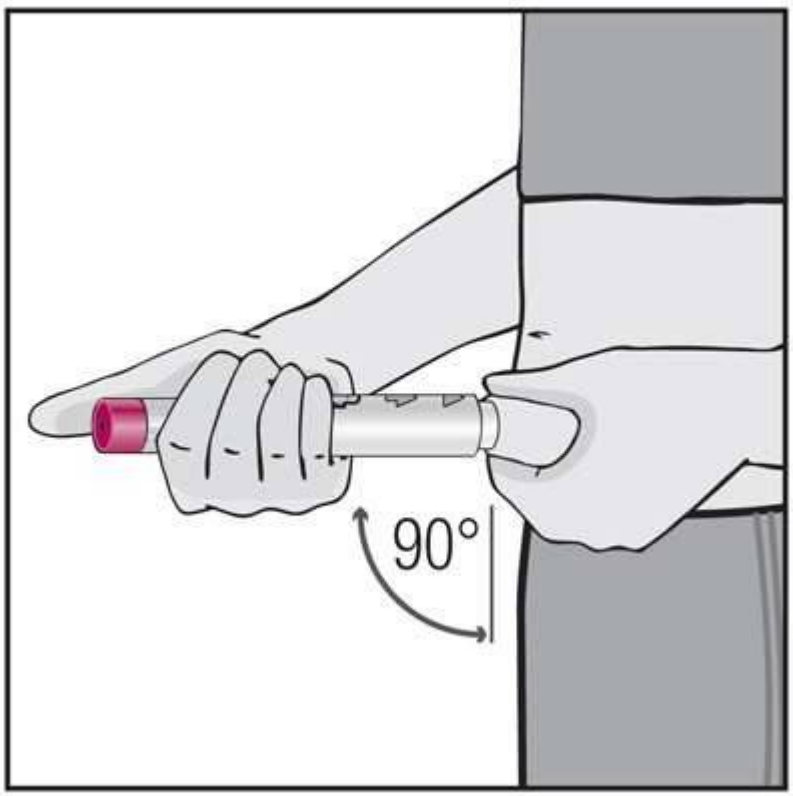
16. Pen の位置を合わせる：
    - 皮膚の清拭部分を**つまみ**，注射が完了するまで，しっかりと握る。図 I 参照。この皮膚が持ち上がった部分に注射する。

図 I



17. Pen の白い端を 90 度（角度）にまっすぐ持ち，つまんだ皮膚にぴったり当てる。間違って皮膚をつまんでいる指に注射しないように Pen を持つ。図 J 参照。

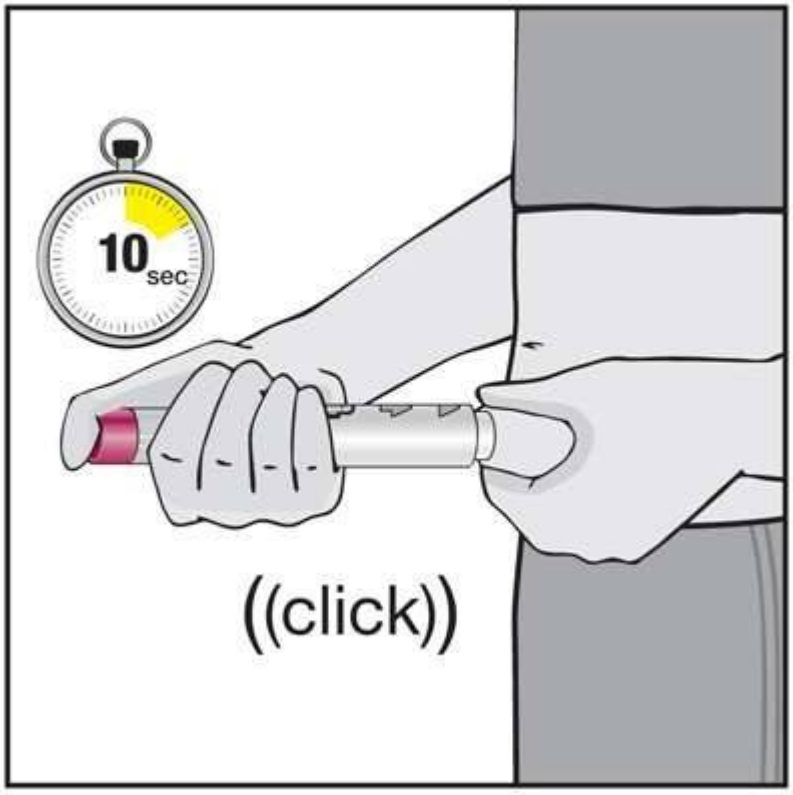
図 J



18. HUMIRA を注射する

- 注射開始前に，注射部位に **Pen をしっかり押し当てることが重要である**。
- 注射中に Pen が皮膚から離れないよう，**押し当てて保持する**。
- 親指で，紫色の作動ボタンを押す。窓を隠さないようにする。図 K 参照。

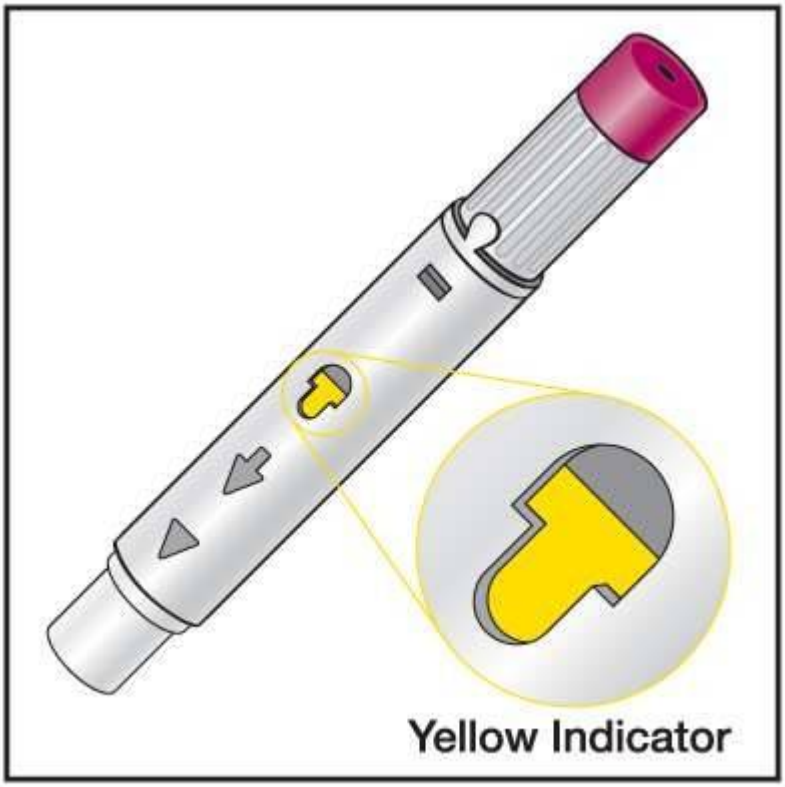
図 K



- 紫色の作動ボタンを押すと「カチッ」という音が聞こえる。「カチッ」という音がすると注入が開始される。
- 全ての薬剤が注入し終わるまで，紫色の作動ボタンを押し続け，つまんで持ち上げた皮膚に垂直になるように Pen を押し当てて保持する。注入には 10 秒要するので，ゆっくり 10 数える。薬剤の全量を投与できるように，注入している間は，注入部位をつまんだ皮膚に垂直になるように Pen を押し当て続ける。

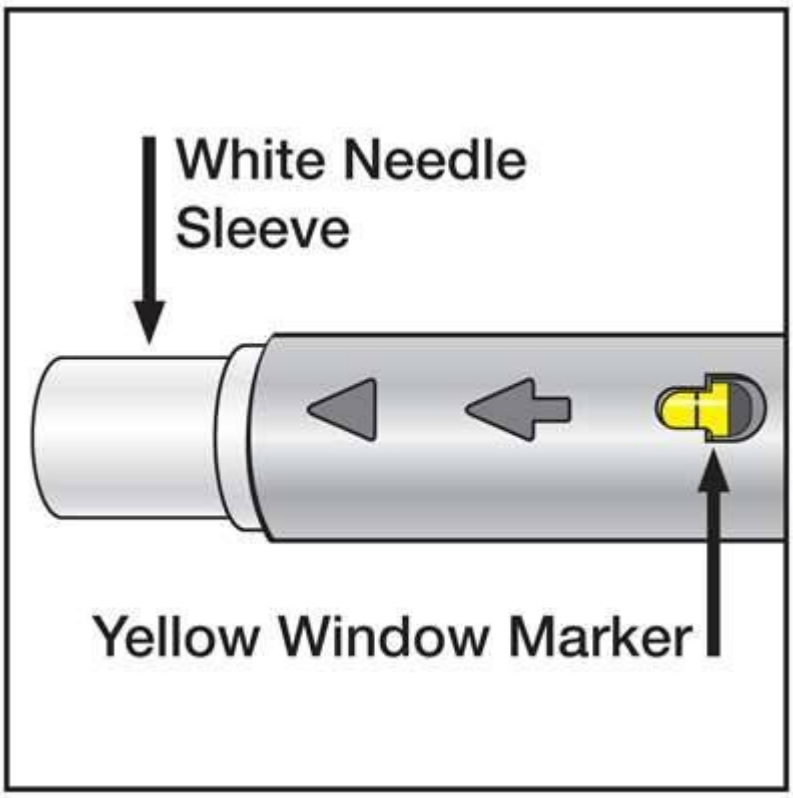
- 窓枠いっぱいに黄色いインジケータが現れ動かなくなったら注入が終了。図 L 参照。

図 L



19. 注入が終わったら，皮膚から Pen をゆっくりと外す。針先を覆うため，白い針刺し防止カバーが出る。図 M 参照。
    - 針を触わらないようにすること。針に触れないように白い針刺し防止カバーが出ている。

図 M

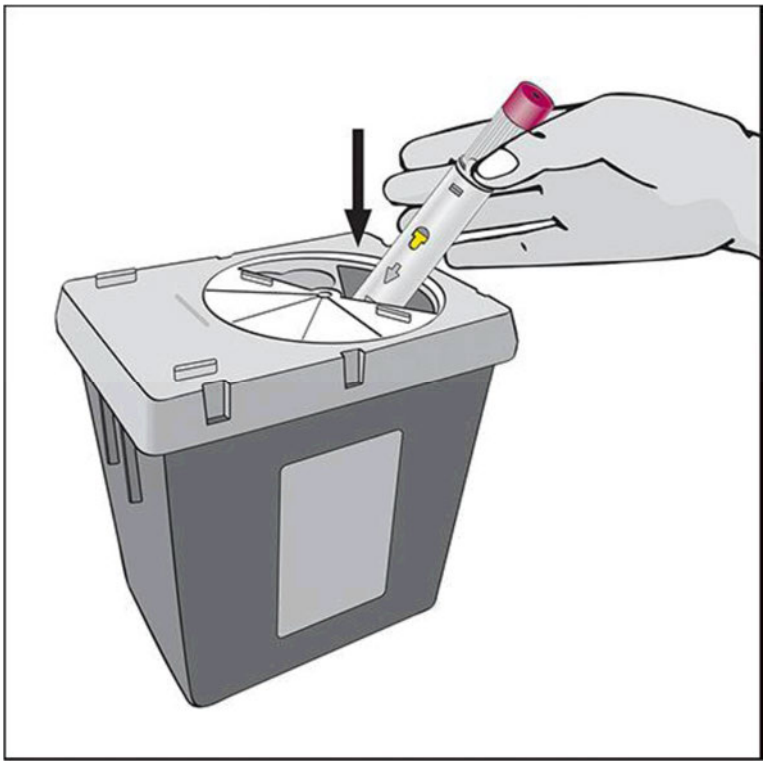


    - 注射部位に少量の液体が残ることがあるが，これは通常の範囲である。
    - 注射部位に綿ボール又はガーゼパッドを 10 秒ほど押し当てる。投与部位をこすらないこと。少し出血することがあるが，これは通常の範囲である。
20. 使用済みの HUMIRA Pen は，使用後すぐに鋭利物廃棄容器に捨てる（廃棄する）こと。**「使用済み HUMIRA Pen をどのように廃棄するか?」**の項を参照すること。
21. 日付及び注射場所を記録しておくこと。HUMIRA の注射日を忘れないように，前もってカレンダーに印をつける。

HUMIRA Pen をどのように廃棄するか?

- Pen は使用後直ぐに FDA が許可した鋭利物廃棄容器に入れること。図 N 参照。**Pen を家庭用ごみに捨てないこと。**
- 針を触わらないようにすること。針に触れないように白い針刺し防止カバーが出ている。

図 N



- FDA が許可した鋭利物廃棄容器がない場合は，以下の家庭用容器を使用できる：
  - 頑丈なプラスティック製
  - 鋭利物が出ないしっかり閉まる耐穿刺性の蓋で閉めることができる
  - 使用中は真っ直ぐに安定して立てられる
  - 耐漏出性
  - 容器中に危険廃棄物が入っていることを警告する適切なラベルが貼られている
- 鋭利物廃棄容器がほぼいっぱいになったら，地域のガイドラインに従い鋭利物廃棄容器を適切に廃棄すること。使用済み針及びシリンジの廃棄方法に関する州又は地域の規則がある可能性がある。鋭利物の安全な廃棄に関する更なる情報や住んでい

る州における鋭利物の廃棄に関する具体的情報については，FDA のウェブサイトを確認すること。 http://www.fda.gov/safesharpsdisposal.

- 安全衛生のため，HUMIRA Pen を再使用してはいけない。
- 使用済みのアルコール消毒綿，綿ボール，投与トレー及び箱は家庭用ごみに捨てる。
- **地域のガイドラインにおいて認められていない限り，家庭ごみに使用済み鋭利物廃棄容器を廃棄しないこと。使用済み鋭利物廃棄容器を再使用しないこと。**
- **鋭利物廃棄容器は常に小児の手の届かない場所に保管すること。**

どうように HUMIRA を保存するのか?

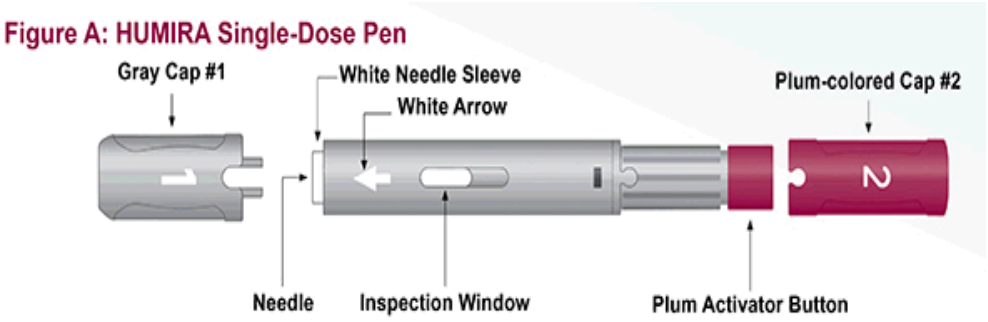
- 使用時まで，オリジナル容器に入れて 36–46°F（2–8°C）で冷蔵保存すること。遮光保存すること。
- HUMIRA を凍結させては**ならない**。凍結してしまった場合，HUMIRA を使用しては**いけない**，溶解しても使用しては**いけない**。
- 冷蔵保存した HUMIRA は箱，投与トレー，Pen に印刷されている使用期限まで使用することができる。使用期限後は HUMIRA を使用してはいけない。
- 旅行の時など，必要であれば，**14** 日間まで HUMIRA を 77°F（25°C）までの室温で保存出来る。遮光保存すること。
- HUMIRA を室温保存で 14 日以内に使用しなかった場合は廃棄すること。
- 冷蔵庫の中のカートン及び投与トレーから HUMIRA を最初に取り出した日にちを記録すること。
- 極度の高温下又は冷温下で HUMIRA を保存してはいけない。
- 溶液の濁り，変色，フレーク又は粒子の混入などが見られた場合，その Pen を使用してはいけない。
- HUMIRA を落とす又はつぶしてはいけない。
- HUMIRA，注射器具及び他の全ての薬剤は小児の手の届かないところに保管すること。

FDA で承認された薬剤説明書である。

製造元：
AbbVie Inc.
North Chicago, IL 60064, U.S.A.
US License Number 1889
20066944
改訂：2021 年 2 月

使用説明書
HUMIRA®（Hu-MARE-ah）
（adalimumab）
40 mg/0.4 mL
単回投与用 Pen

注射前：初めて HUMIRA を使用する前に，医療提供者から HUMIRA の使用方法について説明を受けてください。もし支援が必要な場合は担当の医療提供者，あるいは **1-800-4HUMIRA**（1-800-448-6472）までお電話ください。



HUMIRA の注射前に知っておく必要がある重要な情報

次の場合には Pen を使用**せず**，担当の医療提供者又は薬剤師に電話連絡をすること：

- 液体が濁っている，変色している，又は液体中に破片や粒子が浮かんでいる
- 使用期限を過ぎている
- 液体を凍結させた（解凍した場合であっても）又は直射日光の当たる場所に置いていた
- Pen を落とした又は Pen に強い圧を加えた

投与直前までキャップを外さないでください。
どのように HUMIRA を保存するのか?

- 使用時まで，36–46°F（2–8°C）で冷蔵保存すること。
- 使用時まで，オリジナル容器に入れて遮光保存すること。
- **凍結させてはならない。**
- 冷蔵保存した HUMIRA は箱，投与トレー，Pen に印刷されている使用期限まで使用することができる。
- 旅行の時など，必要であれば，**14** 日間まで HUMIRA を 77° F（25° C）までの室温で保存出来る。
- HUMIRA を室温保存で **14** 日以内に使用しなかった場合は廃棄すること。
- 冷蔵庫の中のカートン及び投与トレーから HUMIRA を最初に取り出した日にちを記録すること。
- 極度の高温下又は冷温下で HUMIRA を保存してはいけない。

HUMIRA，注射器具及び他の全ての薬剤を子供の手の届かない場所に保管してください。

HUMIRA Pen を使用する前に，取扱説明書の全てのページを読んでください。



HUMIRA を冷蔵庫から**取り出します。**
注射の前に **15 分–30 分間**，HUMIRA を室温に**置いておきます。**

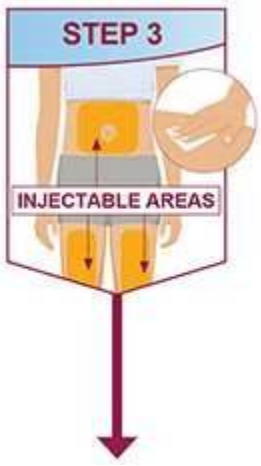
- HUMIRA が室温に達するまでの間は，灰色のキャップ（Cap #1）又は紫色のキャップ（Cap #2）を**外さないでください。**
- その他の方法で HUMIRA を温めないでください。例えば電子レンジで温めたり，お湯の中に入れたり**しないでください。**
- 液体を凍らせた場合は（解凍した場合であっても）その Pen を使用**しないでください。**



Pen のラベルに記載の使用期限を**確認してください。**使用期限を過ぎている Pen は使用しないでください。
清潔で平らな場所に次のものを**置きます：**

- 使い捨て Pen 1 本及びアルコール消毒綿
- コットンボール 1 個又はガーゼパッド 1 枚（製品には含まれません）
- 耐穿刺性の鋭利物廃棄容器（製品には含まれません）HUMIRA Pen の捨て方（廃棄方法）については，本使用説明書の最後に記載されている手順 9 を参照してください。

手を洗い，乾燥させます。

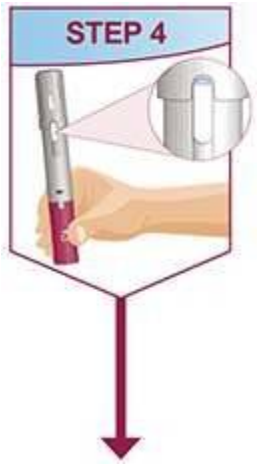


注射部位を**選びます：**

- 太ももの前側，又は
- お腹（へそから少なくとも 2 インチ離れたところ）
- 前回の注射部位とは異なる場所

アルコール消毒綿で円を描くように注射部位の**ふき取り**を行います

- 服の上から注射**しない**こと
- 痛みがある，あざができている，赤くなっている，硬くなっている，瘢痕がある，妊娠線がある皮膚，又は尋常性乾癬病変部には注射**しない**こと



灰色のキャップ#1 が上になるように Pen を**持ちます。**
窓を確認します。

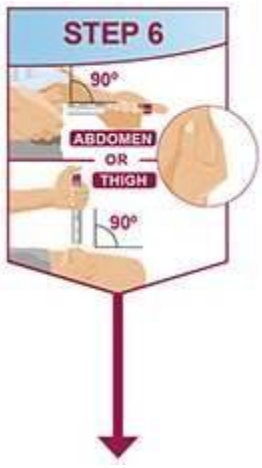
- 窓の中に 1 つ以上の気泡が見える状態は正常です
- 液体が無色透明であることを確認します
- 液体が濁っている，変色している，又は液体中に破片や粒子が浮かんでいる場合はその Pen を**使用しない**
- Pen を落とした場合又は Pen に強い圧を加えた場合はその Pen を**使用しない**でください



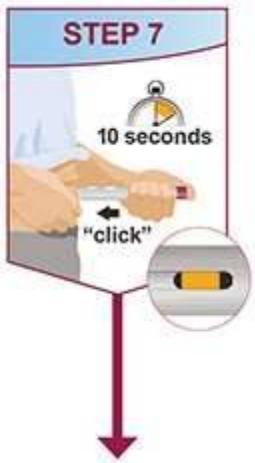
灰色のキャップ#1 を真っすぐに**引っ張って**外します。
キャップを捨てます。

- 液体が数滴針からあふれている状態は正常です

赤紫色のキャップ#2 を真っすぐに**引っ張って**外します。キャップを捨てます。
白い矢印が注射部位の方を向くように Pen の向きを変えます。

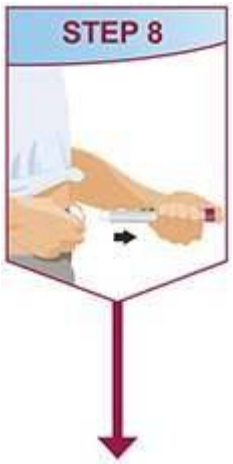


皮膚が盛り上がるように注射部位の皮膚を**つまみ**，注射が完了するまで，しっかりとつまんでおきます。
白い矢印を注射部位の方に**向けます。**
白い針のスリーブを真っすぐ**（90°の角度で）**注射部位に**当てます。**
確認用の窓が見える状態で Pen を**持ちます。**
投与の準備ができるまで紫色の作動ボタンを**押さない**でください。



注射開始前に，注射部位に **Pen をしっかり押し当てることが重要です。**
注射中に Pen が皮膚から離れないよう，**押し当てて保持してください。**
赤紫色の作動ボタンを**押し**，ゆっくりと 10 秒数えます。

- 「カチッ」という音が注射**開始**の合図になります。
- 注射が完了するまで，注射部位に Pen を**しっかり押し込んだ状態を保ちます**
- 黄色のインジケータの動きが止まったら注射完了です



注射が完了したら，Pen を皮膚からゆっくりと話します。白い針スリーブによって針の先端が覆われます。

- 注射部位に少量の液体が残ることがありますが，これは通常の範囲です。

注射部位に数滴を超える薬液が残っている場合は，**1-800-4HUMIRA**（1-800-448-6472）に電話して指示を仰いでください。
注射完了後，コットンボール又はガーゼパッドを注射部位の皮膚に当てます。

- こすら**ないでください**
- 注射部位からのわずかな出血は正常です

使用済みの HUMIRA Pen はどのように廃棄したらいいですか？

- 使用済みの針，Pen，及び針製品は，使用後直ちに FDA 認可済み針製品廃棄用容器に入れます。**外した針，シリンジ，Pen をごみ箱に捨てないでください**
- FDA が許可した鋭利物廃棄容器がない場合は，以下の家庭用容器を使用することができます：
  - 頑丈なプラスティック製
  - 鋭利物が出ないしっかり閉まる耐穿刺性の蓋で閉めることができる
  - 使用中は真っ直ぐに安定して立てられる
  - 耐漏出性
  - 容器中に危険廃棄物が入っていることを警告する適切なラベルが貼られている

