

他の TNF 拮抗薬の臨床試験において、うっ血性心不全の悪化及びうっ血性心不全による死亡の増加が報告されている。うっ血性心不全の悪化は Humira で治療している患者においても、報告されている。軽度の心不全（NYHA クラス I/II）患者は、Humira は慎重に投与すること。Humira は中等症から重症の心不全には、禁忌である（4.3 参照）。うっ血性心不全を新たに発症した患者若しくは症状が悪化した患者は、Humira による治療は中止する。

自己免疫プロセス

Humira による治療で自己抗体を形成する可能性がある。Humira による長期間の治療が自己免疫疾患の発現に与える影響は不明である。もし Humira による治療後にループス様症候群を示唆する症状があらわれ、二重鎖の DNA に対する自己抗体陽性の場合、Humira の更なる治療は行うべきではない（4.8 参照）。

生物学的 DMARDS 又は TNF 拮抗薬の併用

anakinra とエタネルセプトのような他の TNF 拮抗薬との併用の臨床試験において、重篤な感染症が認められ、エタネルセプト単独と比べて更なる臨床的効果はなかった。エタネルセプトと anakinra の併用療法で見られる有害事象の特性のため、類似した毒性は anakinra と他の TNF 拮抗薬の併用からも生じる可能性がある。そのため、アダリムマブと anakinra の併用はしないこと（4.5 参照）。

重篤感染症及び他の薬理学的相互作用の可能性を含む感染症のリスクが増大する可能性がある。アダリムマブと他の生物学的 DMARDS（例えば、anakinra やアバタセプト）又は他の TNF 拮抗薬の併用は推奨されない（4.5 参照）。

手術

Humira による治療の患者では、外科手術の安全経験は限られている。外科手術が予定されている場合、アダリムマブの長い半減期を考慮すること。Humira 投与中に手術が必要な患者は、感染症を十分観察し、適切な処置を行うこと。Humira 投与中に関節形成術を行った患者の安全性情報については限られている。

小腸閉塞

クローン病治療に効果が得られない場合、外科的治療を必要とする固定型線維性狭窄の可能性はある。Humira が、狭窄の悪化や原因とならないことを示唆するデータはある。

高齢者

重篤な感染症の発現頻度は、Humira 投与の 65 歳以上の患者（3.7%）で、65 歳未満の患者（1.5%）よりも高かった。致死的な例も報告されている。高齢者の投与時には、感染症のリスクに特に注意が必要である。

小児

上記の "ワクチン接種" の項参照。

4.5 他剤との相互作用及び他の相互作用

関節リウマチ、多関節型若年性特発性関節炎及び関節症性乾癬の患者において、Humira 単独及び MTX との併用投与による試験が行われた。Humira は MTX と併用すると、単独投与に比べて、アダリムマブに対する抗体産生が低かった。MTX と併用しない Humira 投与では、抗体産生の増加、アダリムマブのクリアランスの上昇及び効果の減弱を引き起こした（5.1 参照）。

Humira と anakinra の併用はしないこと（4.4 "生物学的 DMARDS 又は TNF 拮抗薬の併用" 参照）。

Humira とアバタセプトの併用はしないこと（4.4 "生物学的 DMARDS 又は TNF 拮抗薬の併用" 参照）。

4.6 生殖能、妊娠及び授乳

出産可能な女性

出産可能な女性は、妊娠を避けるために適切な避妊薬の使用を検討し、Humira の最終投与後少なくとも 5 ヶ月間その使用を継続すること。

妊娠

アダリムマブに曝露されて生存出生に至り、転帰が既知の妊娠症例をプロスペクティブに数多く（約 2100 例、妊娠第一期に曝露された妊娠症例 1500 例超を含む）収集したところ、新生児の奇形率の上昇は認められなかった。

プロスペクティブコホート登録に、少なくとも妊娠第一期にアダリムマブを投与された関節リウマチ又はクローン病の女性 257 例及びアダリムマブを投与されていない関節リウマチ又はクローン病の女性 120 例が登録された。主要評価項目は重大な先天異常の出生時有病率であった。転帰が重大な先天異常を有する生児の 1 例以上の出生であった妊娠の割合は、アダリムマブを投与された関節リウマチ女性では 69 例中 6 例（8.7%）、未投与の関節リウマチ女性では 74 例中 5 例（6.8%）〔未補正オッズ比（OR）：1.31, 95%信頼区間：0.38, 4.52〕及びアダリムマブを投与されたクローン病女性では 152 例中 16 例（10.5%）、未投与のクローン病女性では 32 例中 3 例（9.4%）（未補正 OR：1.14, 95%信頼区間：0.31, 4.16）であった。補正 OR（ベースラインの差異による）は、関節リウマチとクローン病を合わせて 1.10（95%信頼区間：0.45, 2.73）であった。アダリムマブを投与された女性と未投与の女性で、副次評価項目の自然流産、軽微な

先天異常，早期産，出生児の大きさ，重篤感染症又は日和見感染症に明らかな差異はなく，死産又は悪性腫瘍は報告されなかった。データの解釈は，少ない症例数や非無作為化デザインなど試験の方法論的限界による影響を受ける可能性がある。

サルによる発生毒性試験においては，母体に対する毒性，胎児毒性若しくは催奇形性は認められなかった。アダリムマブの出生後の毒性に関する非臨床試験データはない（5.3 参照）。

TNF α の阻害のために，妊娠中にアダリムマブ投与が新生児の免疫反応に影響を及ぼす可能性がある。妊娠中は明確な必要性がある場合のみアダリムマブを投与すること。

アダリムマブは，妊娠中にアダリムマブで治療を受けた女性から生まれた乳児の血清に，胎盤を通じて移行する可能性がある。従って，これらの乳児は感染症のリスクが高い可能性がある。子宮内でアダリムマブに曝露された乳児への生ワクチン（BCG ワクチンなど）の投与は，母親が妊娠中最後にアダリムマブ投与後少なくとも 5 ヶ月間は推奨できない。

授乳

公表文献からの限られた情報では，アダリムマブは乳汁中に極めて低濃度で移行し，ヒト乳汁中のアダリムマブの濃度は母体血清中濃度の 0.1%～1%であることが示されている。免疫グロブリン G たん白を経口投与すると腸でたん白質分解されるため，生物学的利用率が低い。授乳された新生児／乳児に対する影響はないと予測される。従って，Humira は授乳中に投与可能である。

生殖能

生殖能への影響に関する非臨床試験データはない。

4.7 運転及び機械操作能への影響

Humira は運転又は機械操作能に対して，わずかに影響を及ぼすことがある。Humira 投与後，めまい（回転性めまい，視覚障害，疲労感を含む）が起こることがある（4.8 参照）。

4.8 副作用

安全性プロファイルの概要

主な非盲検比較試験で，9,506 例を対象に Humira の評価を最大 60 ヶ月間以上行った。これらの試験では，短期又は長期の関節リウマチを有する患者，若年性特発性関節炎（多関節型若年性特発性関節炎及び腱付着部炎関連関節炎）患者のほか，体軸性脊椎関節炎（強直性脊椎炎及び AS の証拠となる X 線所見が認められない体軸性脊椎関節炎），関節症性乾癬，クローン病，潰瘍性大腸炎，乾癬，化膿性汗腺炎及びぶどう膜炎患者を対象とした。主な比較試験では，コ

ントロール期間中に 6,089 例が Humira の投与を受け、3,801 例がプラセボ又は実対照薬の投与を受けた。

二重盲検比較試験において有害事象のため投与を中止した症例の割合は、Humira 投与群で 5.9%、対照群では 5.4%であった。

最も多く報告された有害事象は、感染症（例えば、鼻咽頭炎、上気道感染、副鼻腔炎等）、注射部位反応（紅斑、痒み、出血、痛みや腫脹）、頭痛、筋骨格系の痛みである。

Humira について、重篤な有害事象が報告されている。Humira のような TNF 拮抗薬は、免疫系に影響を与えるため、それらの使用は感染症やがんに対する生体防御に影響を与える可能性がある。Humira の使用による致死的及び生命を脅かす感染症（敗血症、日和見感染症及び結核を含む）、HBV の再燃と様々な悪性腫瘍（白血病、リンパ腫、HSTCL を含む）も報告されている。

重篤な血液学、神経学的及び自己免疫反応も報告されている。これらには、汎血球減少症、再生不良性貧血、中枢及び末梢脱髄性事象の希少な報告や、ループス、ループスに関連する疾患及びスティーブンス・ジョンソン症候群の報告が含まれている。

小児

一般的に、小児患者の有害事象は成人患者における有害事象と頻度及び種類が類似していた。

副作用の一覧

以下の副作用の表は、臨床試験及び市販後調査に基づいたもので、器官別大分類と頻度別で表 7 に示す（very common : $\geq 1/10$, common : $\geq 1/100 < 1/10$, uncommon : $\geq 1/1,000 < 1/100$, rare : $\geq 1/10,000 < 1/1,000$, not known—利用可能なデータからは推定できない）。各頻度別に、副作用の重篤度の高い順に記載した。各適応症でみられる最も高い頻度についても含まれている。4.3、4.4 及び 4.8 で詳細な記載がある場合は、器官別大分類欄中にアスタリスクを付けた。

表 7. 副作用

器官別大分類	頻度	副作用
感染症及び寄生虫症*	Very Common	気道感染(下気道及び上気道感染, 肺炎, 副鼻腔炎, 咽頭炎, 鼻咽頭炎及びヘルペスウイルス性の肺炎を含む)
	Common	全身性の感染症(敗血症, カンジダ症, インフルエンザを含む), 腸の感染症(胃腸炎ウイルスを含む), 皮膚及び軟部組織感染症(爪周囲炎, 蜂巣炎, 膿痂疹, 壊疽性筋膜炎及び帯状疱疹を含む), 耳の感染症, 口腔感染(単純ヘルペス, 口腔ヘルペス, 歯の感染を含む), 生殖管感染(外陰膺真菌感染症を含む), 尿路感染(腎盂腎炎を含む), 真菌感染症, 関節感染
	Uncommon	神経系感染(ウイルス性髄膜炎を含む), 日和見感染症及び結核(コクシジオイデス症, ヒストプラズマ症及びトリ型結核菌複合感染を含む), 細菌感染, 眼の感染, 憩室炎 ¹⁾
良性, 悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む)*	Common	黒色腫を除く皮膚癌(基底細胞癌及び扁平上皮癌を含む), 良性新生物
	Uncommon	リンパ腫**, 固形臓器新生物(乳癌, 肺新生物及び甲状腺新生物を含む), 黒色腫**
	Rare	白血病 ¹⁾
	Not Known	肝脾 T 細胞リンパ腫 ¹⁾ メルケル細胞癌(皮膚神経内分泌癌) ¹⁾ カポジ肉腫
血液及びリンパ系障害*	Very common	白血球減少症(好中球減少症及び無顆粒球症を含む), 貧血
	Common	白血球増加症, 血小板減少症
	Uncommon	特発性血小板減少性紫斑病
	Rare	汎血球減少症
免疫系障害*	Common	過敏症, アレルギー(季節性アレルギーを含む)
	Uncommon	サルコイドーシス ¹⁾ 血管炎
	Rare	アナフィラキシー ¹⁾
代謝及び栄養障害	Very common	脂質増加
	Common	低カリウム血症, 尿酸増加, 血中ナトリウム異常, 低カルシウム血症, 高血糖, 低リン血症, 脱水症
精神障害	Common	気分変動 (鬱を含む), 不安神経症, 不眠症
神経系障害*	Very common	頭痛
	Common	異常感覚(感覚鈍麻を含む), 片頭痛, 坐骨神経痛, 神経根圧迫
	Uncommon	脳血管障害 ¹⁾ , 振戦, 神経障害
	Rare	多発性硬化症, 脱髄疾患(例: 視神経炎, ギラン・バレー症候群) ¹⁾

器官別大分類	頻度	副作用
眼障害	Common	視力障害, 結膜炎, 眼瞼炎, 眼部腫脹
	Uncommon	複視
耳及び迷路障害	Common	めまい
	Uncommon	難聴, 耳鳴
心臓障害*	Common	頻脈
	Uncommon	心筋梗塞 ¹⁾ , 不整脈, うっ血性心不全
	Rare	心不全
血管障害	Common	高血圧, 顔面紅潮, 血腫
	Uncommon	大動脈瘤, 動脈閉塞, 静脈血栓症
呼吸器, 胸郭及び縦隔障害*	Common	ぜんそく, 呼吸困難, 咳
	Uncommon	肺塞栓症 ¹⁾ , 間質性肺疾患, 慢性閉塞性肺疾患, 肺炎, 胸水 ¹⁾
	Rare	肺線維症 ¹⁾
胃腸障害	Very common	腹痛, 嘔気嘔吐
	Common	胃腸出血, 消化不良, 胃食道逆流症, 乾燥症候群
	Uncommon	すい臓炎, 嚥下障害, 顔面浮腫
	Rare	腸穿孔 ¹⁾
肝胆道系障害*	Very common	肝酵素上昇
	Uncommon	胆嚢炎及び胆石症, 肝脂肪変性, ビリルビン増加
	Rare	肝炎 B型肝炎の再燃 ¹⁾ 自己免疫性肝炎 ¹⁾
	Not known	肝不全 ¹⁾
皮膚及び皮下組織障害	Very common	発疹(剥脱性発疹を含む)
	Common	乾癬の悪化又は新たな発症(掌蹠膿疱性乾癬を含む) ¹⁾ , 蕁麻疹, あざ(紫斑を含む), 皮膚炎(湿疹を含む), 爪破壊, 多汗症, 脱毛症 ¹⁾ , そう痒
	Uncommon	寝汗, 癬痕
	Rare	多形性紅斑 ¹⁾ , スティーブンス・ジョンソン症候群 ¹⁾ , 血管性浮腫 ¹⁾ , 皮膚血管炎 ¹⁾
	Not Known	皮膚筋炎症状の悪化 ¹⁾
筋骨格系及び結合組織障害	Very common	筋骨格痛
	Common	筋攣縮(血中 CPK 上昇を含む)
	Uncommon	横紋筋融解症, 全身性エリテマトーデス
	Rare	ループス様症候群 ¹⁾
腎及び尿路障害	Common	腎臓機能障害, 血尿

器官別大分類	頻度	副作用
	Uncommon	夜間頻尿
生殖系及び乳腺障害	Uncommon	勃起障害
全身障害及び投与局所様態*	Very common	注射部位反応(注射部位紅斑を含む)
	Common	胸痛, 浮腫, 発熱 ¹⁾
	Uncommon	炎症
臨床検査*	Common	凝固及び出血障害(APTT 延長を含む), 自己抗体陽性(抗二重鎖 DNA 抗体を含む), 血中乳酸脱水素酵素増加
	Not Known	体重増加 ²⁾
障害, 中毒 及び 処置合併症	Common	治癒障害

* 更なる情報は 4.3, 4.4 及び 4.8 に記載。

** 非盲検継続試験を含む。

- 1) 自発報告データを含む。
- 2) アダリムマブ群の体重のベースラインからの平均変化量は、成人では 0.3 kg から 1.0 kg の範囲であったのに対し、プラセボ群では（マイナス）-0.4 kg から 0.4 kg であり、投与期間は 4-6 ヶ月であった。対照群なしの平均曝露期間は約 1-2 年である長期継続試験では、5-6 kg の体重増加も認められており、特にクローン病患者及び潰瘍性大腸炎患者で顕著であった。作用機序は不明であるが、アダリムマブの抗炎症作用と関連している可能性がある。

化膿性汗腺炎

化膿性汗腺炎患者における安全性プロファイルは、これまでに得られている Humira の安全性プロファイルと類似していた。

ぶどう膜炎

Humira の隔週投与によって治療したぶどう膜炎患者の安全性プロファイルは、Humira に関する既知の安全プロファイルと一致していた。

主な副作用の説明

注射部位反応

成人及び小児の主な比較試験において、Humira 投与患者の 12.9%に注射部位反応（紅斑，痒み，出血，痛み，腫脹）が生じ，プラセボ又は対照薬投与患者では 7.2%であった。ほとんどの場合，注射部位反応は薬剤の中止を必要としなかった。

感染症

成人及び小児の主な比較試験において，感染症の発現頻度は，Humira 投与の患者で 1.51 件/人年，プラセボ若しくは対照薬投与患者で 1.46 件/人年であった。感染症は，主に鼻咽頭炎，上気道感染，静脈洞炎であった。多くの患者は，感染症回復後 Humira の投与を継続した。

重篤な感染症の発現頻度は、Humira 投与患者で 0.04 件/人年、プラセボ若しくは対照薬投与患者で 0.03 件/人年であった。

成人及び小児の比較対照試験及び非盲検試験において、重篤な感染症（まれに生じる致死的な感染症を含む）が報告され、結核（粟粒及び肺外結核を含む）及び侵襲性日和見感染症（播種性又は肺外ヒストプラズマ症、プラストミセス症、コクシジオイデス症、ニューモシステス、カンジダ症、アスペルギルス症、リステリア症等）が含まれる。結核が報告された多くは治療開始後 8 ヶ月以内に生じ、潜在性疾患の再燃と考えられる。

悪性腫瘍及びリンパ増殖症候群

若年性関節炎患者（若年性特発性関節炎及び腱付着部炎関連関節炎）の臨床試験では、延べ 655.6 人/年の Humira 投与 249 例で悪性腫瘍が認められなかった。さらに、小児クローン病患者の臨床試験では、延べ 498.1 人年の Humira 投与 192 例で悪性腫瘍が認められなかった。小児慢性尋常性乾癬の臨床試験では、80.0 人年の Humira 投与 77 例で悪性腫瘍が認められなかった。小児潰瘍性大腸炎の臨床試験では、延べ 65.3 人/年の Humira 投与 93 例で悪性腫瘍は認められなかった。小児ぶどう膜炎の臨床試験では、58.4 人年の Humira 投与 60 例で悪性腫瘍が認められなかった。

中等症から重症の活動性関節リウマチ、強直性脊椎炎、AS の証拠となる X 線像が認められない体軸性脊椎関節炎、関節症性乾癬、乾癬、クローン病、潰瘍性大腸炎、化膿性汗腺炎及びぶどう膜炎患者における、Humira の主な臨床試験の比較試験期間、少なくとも 12 週間では、リンパ腫及び非黒色腫皮膚癌以外の悪性腫瘍は、Humira 投与 5291 例中 6.8 件/1,000 人年（95%信頼区間：4.4, 10.5）、対照患者 3,444 例中 6.3 件/1,000 人年（95%信頼区間：3.4, 11.8）（治療期間中央値は Humira 治療で 4.0 ヶ月、対照薬治療で 3.8 ヶ月）観察された。非黒色腫皮膚癌の割合は Humira 投与患者で 8.8 件/1,000 人年（95%信頼区間：6.0, 13.0）及び対照患者で 3.2 件/1,000 人年（95%信頼区間：1.3, 7.6）であった。これらの皮膚癌のうち、扁平上皮癌の割合は、Humira 投与患者で 2.7 件/1,000 人年（95%信頼区間：1.4, 5.4）、対照患者で 0.6 件/1,000 人年（95%信頼区間：0.1, 4.5）を示した。リンパ腫の割合は、Humira 投与患者で 0.7 件/1,000 人年（95%信頼区間：0.2, 2.7）、対照患者で 0.6 件/1,000 人年（95%信頼区間：0.1, 4.5）であった。

これらの比較試験及び非盲検継続試験（中央値：約 3.3 年）6,427 例の患者で 26,439 人年以上の治療では、リンパ腫及び非黒色腫皮膚癌以外の悪性腫瘍の観察される割合は約 8.5 件/1,000 人年。非黒色腫皮膚癌は約 9.6 件/1,000 人年、リンパ腫は 1.3 件/1,000 人年だった。

2003 年 1 月から 2010 年 12 月までの市販後では、主に関節リウマチ患者で悪性腫瘍の報告割合は約 2.7 件/1,000 人年。非黒色腫皮膚癌及びリンパ腫の報告割合は、各々約 0.2 件/1,000 人年及び 0.3 件/1,000 人年であった（4.4 参照）。

アダリムマブ投与で肝脾 T 細胞リンパ腫が、市販後においてまれに報告された（4.4 参照）。

自己抗体

関節リウマチ患者は、試験 I-V において、複数時点で自己抗体に関する血清検査を行った。これらの試験において、投与開始前に ANA 陰性であった 11.9%の Humira 投与患者、8.1%のプラセボ及び対照薬投与患者は、24 週時に陽性が報告された。全ての関節リウマチ及び関節症性乾癬の Humira による治療患者 3,441 例のうち 2 例は、ループス様症候群の新たな発現を示唆する臨床症状があらわれた。その患者は、治療の中止後改善した。ループス腎炎又は中枢神経系の症状が発現した患者はいなかった。

肝胆道系事象

コントロール期間 4–104 週間での関節リウマチ及び関節症性乾癬患者の第 3 相比較試験において、ALT 上昇 $\geq 3x$ ULN は Humira 投与群で 3.7%，対照群では 1.6%であった。

4–17 歳の多関節型若年性特発性関節炎患者及び 6–17 歳の腱付着部炎関連関節炎患者の第 3 相比較試験において、ALT 上昇 $\geq 3x$ ULN は Humira 投与群で 6.1%，対照群では 1.3%であった。ALT 上昇の多くは、MTX との併用時に発現したものであった。2–4 歳未満の多関節型若年性特発性関節炎患者の第 3 相試験では、ALT 上昇 $\geq 3x$ ULN は認められなかった。

コントロール期間 4–52 週間でのクローン病及び潰瘍性大腸炎患者の第 3 相比較試験において、ALT 上昇 $\geq 3x$ ULN は Humira 投与群で 0.9%，対照群では 0.9%だった。

体重に基づく用量で最大 52 週間の導入療法を行った後、体重に基づく 2 用量群で維持療法を行った場合の Humira の有効性及び安全性を評価した、小児クローン病患者の第 3 相試験において、ALT 上昇 $\geq 3x$ ULN は 2.6%（5/192）で認められた。そのうち、4 例はベースライン時に免疫抑制剤を併用していた。

コントロール期間 12–24 週間での尋常性乾癬の第 3 相比較試験において、ALT 上昇 $\geq 3x$ ULN は Humira 投与群で 1.8%，対照群では 1.8%であった。

小児尋常性乾癬患者の第 3 相試験では、ALT 上昇 $\geq 3x$ ULN は認められなかった。

コントロール期間 12–16 週間での化膿性汗腺炎患者を対象にした Humira の対照試験（0 週時で初回投与 160 mg，2 週時で 80 mg，4 週時で毎週 40 mg）において、Humira 投与患者 0.3%と対照患者 0.6%で $3 \times$ ULN 以上の ALT 値上昇が生じた。

Humira 投与患者と対照患者の最大 80 週の曝露中央値がそれぞれ 166.5 日と 105.0 日であったぶどう膜炎成人患者における Humira の比較対照試験（0 週時に 80 mg を初回投与後、1 週時から 40 mg を隔週投与する）では、Humira 投与患者の 2.4%、対照患者の 2.4%において ULN の 3 倍以上の ALT 上昇が生じた。

体重に基づく導入用量 2.4 mg/kg（最大 160 mg）を 0 週時及び 1 週時、1.2 mg/kg（最大 80 mg）を 2 週時に（N=63）、又は導入用量 2.4 mg/kg（最大 160 mg）を 0 週時、プラセボを 1 週時、1.2 mg/kg（最大 80 mg）を 2 週時に（N=30）投与後、維持用量 0.6 mg/kg（最大 40 mg）隔週投与（N=31）及び維持用量 0.6 mg/kg（最大 40 mg）毎週投与（N=32）の有効性及び安全性を評価した、小児潰瘍性大腸炎患者（N=93）における Humira の第 3 相比較試験において、ULN の 3 倍以上の ALT 上昇が患者の 1.1%（1/93）で認められた。

全ての適応の試験において、ALT が上昇した患者は症状を示さず、多くの場合、上昇は一過性であり、治療継続中に消失したが、市販後において、アダリムマブ投与患者における肝不全及び自己免疫性肝炎を含む肝炎のような肝不全に先立って起こる可能性のある重症度の低い肝障害が報告されている。

アザチオプリン/6-メルカプトプリンの併用

成人のクローン病の試験において、Humira の単独投与に比べ、Humira とアザチオプリン/6-メルカプトプリンの併用投与では、悪性及び重篤な感染症関連の有害事象の発生率が高かった。

副作用の疑いの報告

医薬品の承認後に認められた副作用の疑いを報告することが重要である。この報告により、医薬品のベネフィット／リスクバランスの継続的なモニタリングが可能となる。医療従事者が副作用の疑いを認めた場合は、付録 V に記載した各国の副作用報告システムにより報告することが求められている。

4.9 過量投与

臨床試験では、用量制限毒性は認められていない。評価された最高用量は 10 mg/kg 静注の反復投与で、推奨用量の約 15 倍である。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬物療法の群：選択的免疫抑制薬。腫瘍壊死因子アルファ（TNF- α ）阻害剤。ATC コード：L04AB04

作用機序

アダリムマブは特異的に TNF に結合し、細胞表面の TNF 受容体 (p55 及び p75) との相互作用の阻害により TNF の生物学的機能を中和する。

アダリムマブは、白血球遊走の原因となる接着分子の発現量の変化も含め (ELAM-1, VCAM-1 及び ICAM-1, IC₅₀ 値 : 0.1–0.2 nM) , TNF によって誘発又は調節される生物学的反応を調整する。

薬力学的効果

Humira による治療後に、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) の濃度が関節リウマチ患者におけるベースラインに比べて急速に低下することが明らかになった。Humira の投与後、軟骨破壊に関与する組織の再構築を引き起こすマトリックスメタロプロテアーゼ (MMP-1 及び MMP-3) の血清中濃度も低下した。Humira により治療された患者は、慢性炎症の血液学的徴候がほぼ改善された。

Humira による治療後に、多関節型若年性特発性関節炎、クローン病、潰瘍性大腸炎及び化膿性汗腺炎患者において、CRP 値の急速な減少が認められた。クローン病患者において、TNF α 発現の有意な減少を含む結腸の炎症マーカーの発現細胞数の減少が認められた。腸粘膜の内視鏡検査において、アダリムマブ投与患者で粘膜治癒が認められた。

臨床の有効性及び安全性

関節リウマチ

Humira は関節リウマチの全臨床試験において、3,000 例以上で評価された。Humira の有効性及び安全性は、無作為化二重盲検による 5 試験で評価された。患者は最大 120 ヶ月間治療を行った。Humira 40 mg / 0.4 ml の注射部位疼痛は、2 つに無作為化された実薬対照、単盲検、二期クロスオーバー試験で評価した。

RA 試験 I では、18 歳以上の中等症から重症の活動性関節リウマチ患者 271 例で評価された。その患者は少なくとも 1 種類の DMARDs による治療が無効で、MTX 12.5–25 mg (MTX 不耐容の場合 10 mg) / 週投与で効果が不十分であり、その MTX の用量は 10–25 mg 週 1 回投与で継続された。20, 40, 80 mg の Humira 又はプラセボを 24 週間にわたり隔週投与した。

RA 試験 II では、少なくとも 1 種類の DMARDs の治療が無効の 18 歳以上の中等症から重症の活動性関節リウマチの患者 544 例について評価した。20 又は 40 mg の Humira を 26 週間にわたり隔週 (プラセボを交互に投与) 又は週 1 回、皮下投与した。同じ期間、プラセボも週 1 回投与された。他の DMARDs の投与は認めていなかった。

RA 試験 III では、MTX 12.5–25 mg で効果が十分でない又は MTX 10 mg 週 1 回投与に不耐容の 18 歳以上の中等症から重症の活動性関節リウマチの患者 619 例について評価した。本試験は 3 群で行った。52 週間プラセボを週 1 回投与する群、Humira 20 mg 週 1 回投与する群及び Humira 40 mg 隔週（プラセボを交互に投与）投与する群。最初の 52 週間が完了した後、非盲検継続相に登録した 457 例について、Humira/MTX 40 mg を隔週で最大 10 年間投与した。

RA 試験 IV では、18 歳以上の中等症から重症の活動性関節リウマチの患者 636 例について、主に安全性を評価した。患者は DMARDs による治療歴がないこと又は最低 28 日間一定量投与された既存のリウマチ治療薬の投与を続けることが許容された。治療として MTX、レフルノミド、ヒドロキシクロロキン、スルファサラジン、金製剤が含まれる。患者は、Humira 40 mg 又はプラセボの 24 週間の隔週投与に無作為に割り付けられた。

RA 試験 V では MTX による治療歴のない患者で、中等度から重症の早期関節リウマチの成人患者 799 例を評価した（平均罹患期間は 9 ヶ月未満）。この試験は、104 週間における関節リウマチの徴候や症状の緩和及び関節損傷の進展について、Humira 40 mg 隔週投与と MTX の併用投与、Humira 40 mg 単独の隔週投与、MTX 単独投与の有効性を評価した。最初の 104 週完了時に、患者 497 例が Humira 40 mg を隔週で 10 年まで投与する非盲検継続試験に登録した。

RA 試験 VI 及び VII は、中等度から重症の活動性関節リウマチの 18 歳以上の患者各 60 例を評価した。登録された患者は、Humira 40 mg / 0.8 ml を現在治療中であり、平均的な注射部位疼痛が少なくとも 3 cm（VAS で 0–10 cm）又は Humira 40 mg / 0.8 ml にて投与を開始した biologic-naive 被験者で評価した。患者は Humira 40 mg / 0.8 ml 又は Humira 40 mg / 0.4 ml の単回投与を無作為に割り付けられた後に、次の投与時では対照治療の単回投与が行われた。

RA 試験 I, II, III における主要評価項目及び RA 試験 IV における副次的評価項目は 24 週時又は 26 週時における ACR 20 に達した患者の割合とした。RA 試験 V の主要評価項目は 52 週時の ACR 50 に達した患者の割合とした。RA 試験 III 及び V は、52 週時の、疾患の進展抑制（X 線検査結果より）の主要評価項目を追加した。RA 試験 III は QOL の変化も主要評価項目として設定した。RA 試験の VI 及び VII における主要評価項目は、注射直後の注射部位疼痛であり、0–10 cm の VAS で測定した。

ACR 反応

ACR 20/50/70 に達した Humira 治療の患者の割合は RA 試験 I, II, III で一致した。40 mg 隔週投与の結果を表 8 にまとめた。

表 8. プラセボ対照試験における ACR 反応（患者の割合）

評価項目	RA 試験 Ia**		RA 試験 IIa**		RA 試験 IIIa**	
	プラセボ /MTX ^c n = 60	Humira ^b /MTX ^c n = 63	プラセボ n = 110	Humira ^b n = 113	プラセボ /MTX ^c n = 200	Humira ^b /MTX ^c n = 207
ACR 20						
6 カ月	13.3%	65.1%	19.1%	46.0%	29.5%	63.3%
12 カ月	NA	NA	NA	NA	24.0%	58.9%
ACR 50						
6 カ月	6.7%	52.4%	8.2%	22.1%	9.5%	39.1%
12 カ月	NA	NA	NA	NA	9.5%	41.5%
ACR 70						
6 カ月	3.3%	23.8%	1.8%	12.4%	2.5%	20.8%
12 カ月	NA	NA	NA	NA	4.5%	23.2%

a. RA 試験 I の 24 週時, RA 試験 II の 26 週時, RA 試験 III の 24 週時と 52 週時

b. 40 mg Humira 隔週投与

c. MTX = メトトレキサート

** p < 0.01, Humira vs. プラセボ

RA 試験 I-IV において, ACR 反応基準の全ての評価項目（圧痛及び腫脹関節数, 医師及び患者による疾患活動性及び疼痛度の評価, 機能障害指数（HAQ）, 及び CRP（mg/dL））は, プラセボに比べ 24 週又は 26 週時に改善した。RA 試験 III では, これらの改善が 52 週まで持続した。

RA 試験 III の長期非盲検試験において, 最大 10 年間追跡した時, 多くの ACR 反応患者は反応が持続した。Humira 40 mg 隔週投与群に割付けられた患者 207 例中 114 例が, 5 年間 Humira 40 mg の隔週投与を継続した。そのうち, ACR 20 に達した患者は 86 例（75.4%）; ACR 50 に達した患者は 72 例（63.2%）; ACR 70 に達した患者は 41 例（36%）だった。207 例中 10 年間 Humira 40 mg の隔週投与を継続した患者は 81 例だった。そのうち, ACR 20 に達した患者は 64 例（79.0%）; ACR 50 に達した患者は 56 例（69.1%）; ACR 70 に達した患者は 43 例（53.1%）だった。

RA 試験 IV において, Humira 投与及び標準的な治療を行った患者の ACR 20 は, プラセボ投与及び標準的な治療した患者よりも統計学的に有意に良好な結果であった（p < 0.001）。

RA 試験 I-IV において, Humira で治療した患者は, プラセボ投与に比べ, 最初の投与後早ければ 1 週から 2 週間と, 統計学的に有意に ACR 20 及び 50 に達するのが早かった。

MTX による治療歴のない早期関節リウマチの患者における RA 試験 V では、52 週時において、Humira と MTX 併用投与は、MTX 単独及び Humira 単独よりも ACR 反応が高く、有意に優れており、104 週まで持続した（表 9）。

表 9. RA 試験 V における ACR 反応（患者の割合）

評価項目	MTX n = 257	Humira n = 274	Humira/MTX n = 268	p 値 ^a	p 値 ^b	p 値 ^c
ACR 20						
52 週目	62.6%	54.4%	72.8%	0.013	< 0.001	0.043
104 週目	56.0%	49.3%	69.4%	0.002	< 0.001	0.140
ACR 50						
52 週目	45.9%	41.2%	61.6%	< 0.001	< 0.001	0.317
104 週目	42.8%	36.9%	59.0%	< 0.001	< 0.001	0.162
ACR 70						
52 週目	27.2%	25.9%	45.5%	< 0.001	< 0.001	0.656
104 週目	28.4%	28.1%	46.6%	< 0.001	< 0.001	0.864

- a. p 値は MTX 単独と Humira/MTX 併用の Mann-Whitney U test の結果より
b. p 値は Humira 単独と Humira/MTX 併用の Mann-Whitney U test の結果より
c. p 値は Humira 単独と MTX 単独の Mann-Whitney U test の結果より

RA 試験 V の非盲検試験において、ACR の反応は追跡されてから 10 年まで維持された。隔週で Humira 40 mg にランダム化された 542 例中 10 年間 Humira 40 mg の隔週投与を継続した患者は 170 例だった。そのうち、ACR 20 に達した患者は 154 例（90.6%）、ACR 50 に達した患者は 127 患者（74.7%）、ACR 70 に達した患者は 102 例（60.0%）であった。

52 週時に、Humira/MTX 併用の患者 42.9%が寛解（DAS 28 (CRP)< 2.6）に達したのに対し、MTX 単独投与患者では 20.6%、Humira 単独投与患者では 23.4%であった。新たに中等症から重症の関節リウマチ患者と診断された患者における病態の軽減については、Humira/MTX 併用は MTX 単独（ $p < 0.001$ ）及び Humira 単独（ $p < 0.001$ ）に比べ臨床的にも、統計的にも優れていた。2 つの単独投与群の効果は、類似していた（ $p = 0.447$ ）。

非盲検継続試験に参加した Humira 単独投与又は Humira/MTX 併用にランダム化された 342 例の被験者のうち、171 例の被験者が 10 年間の Humira 治療を完了した。

そのうち、109 例の被験者（63.7%）が 10 年後に寛解したと報告されている。

画像的評価

RA 試験 III において、Humira 投与の関節リウマチ患者の平均罹患期間は約 11 年であり、関節の構造的損傷は画像評価され、modified Total Sharp Score (TSS) 及びそのコンポーネント、骨びらんスコア、関節裂隙狭小化スコアにおける変化量として表した。

6 ヶ月目及び 12 ヶ月目において、Humira/MTX 投与患者は MTX 単独投与患者に比べ、画像において進展抑制が有意に認められた (表 10)。

RA 試験 III の非盲検継続試験において、関節の構造的損傷の進展の遅延が 8-10 年にわたり持続したことが示された。Humira 40 mg を隔週投与された 207 症例のうち 81 例が 8 年後に X 線画像で評価された。そのうち、48 例において、mTSS のベースラインからの変化量が 0.5 以下と定義される関節破壊進行防止が認められた。Humira 40 mg を隔週投与された 207 症例のうち 79 例が 10 年後に X 線画像で評価された。そのうち、40 例において、mTSS のベースラインからの変化量が 0.5 以下と定義される関節破壊進行防止が認められた。

表 10. RA 試験 III における 12 ヶ月にわたる画像上の平均変化量

	プラセボ/MTX ^a	Humira/MTX 40 mg 隔週	プラセボ/MTX- Humira/MTX (95%信頼区間 ^b)	p 値
Total Sharp Score	2.7	0.1	2.6 (1.4, 3.8)	< 0.001 ^c
骨びらんスコア	1.6	0.0	1.6 (0.9, 2.2)	< 0.001
JSN ^d score	1.0	0.1	0.9 (0.3, 1.4)	0.002

a. メトトレキサート

b. MTX 及び Humira の変化量の差についての 95%信頼区間

c. 順位データに基づく比較

d. Joint Space Narrowing

RA 試験 V において、関節の構造的損傷は画像で評価され、modified Total Sharp Score の変化量で示された (表 11)。

表 11. RA 試験 V における 52 週目の画像による平均変化量

	MTX n = 257 (95%信頼区間)	Humira n = 274 (95%信頼区間)	Humira/MTX n = 268 (95%信頼区間)	p 値 ^a	p 値 ^b	p 値 ^c
Total Sharp score	5.7 (4.2-7.3)	3.0 (1.7-4.3)	1.3 (0.5-2.1)	< 0.001	0.0020	< 0.001
骨びらんスコア	3.7 (2.7-4.7)	1.7 (1.0-2.4)	0.8 (0.4-1.2)	< 0.001	0.0082	< 0.001
JSN score	2.0 (1.2-2.8)	1.3 (0.5-2.1)	0.5 (0-1.0)	< 0.001	0.0037	0.151

- a. p 値は MTX 単独と Humira/MTX 併用の Mann-Whitney U test の結果より
b. p 値は Humira 単独と Humira/MTX 併用の Mann-Whitney U test の結果より
c. p 値は Humira 単独と MTX 単独の Mann-Whitney U test の結果より

52 週時及び 104 週時における、進展なしの患者の割合（modified Total Sharp Score ≤0.5 におけるベースラインからの変化量）については、Humira/MTX 併用（各々 63.8%, 61.2%）は、MTX 単独（各々 37.4%, 33.5%, $p < 0.001$ ）及び Humira 単独（各々 50.7%, $p < 0.002$ 及び 44.5%, $p < 0.001$ ）と比べて高かった。

RA 試験 V の非盲検継続試験において、MTX 単独、Humira 単独及び Humira/MTX 併用に最初にランダム化された患者の modified Total Sharp Score におけるベースラインからの変化量は、それぞれ 10.8, 9.2 及び 3.9 であった。画像における進展抑制された患者の割合は、それぞれ 31.3%, 23.7% 及び 36.7% であった。

QOL 及び身体機能

4 比較試験において、健康に関連した QOL 及び身体機能は HAQ の障害指数を用いて評価した。これらは RA 試験 III のあらかじめ設定した 52 週時の主要評価項目であった。4 試験における Humira の全用量/スケジュールは、プラセボと比べ、ベースラインから 6 ヶ月まで、HAQ スコアに、統計的に有意な改善が認められ、RA 試験 III においては 52 週時に同様に認められた。全 4 試験における Humira の全用量/スケジュールに関する Short Form Health Survey (SF-36) の結果は 40 mg 隔週投与での痛み及び活力の領域において統計学的に有意なスコアを示すだけでなく、Physical component summary (PCS) も統計的に有意なスコアを示すことで、これらの知見を裏付けている。FACIT によって測定された倦怠感の統計的に有意な減少は、評価された 3 試験全てにおいて認められた (RA 試験 I, III, IV)。

RA 試験 III において、身体機能の改善は非盲検期 520 週（120 ヶ月）にわたって持続した。QOL の改善は 156 週時（36 ヶ月）まで観察され、その期間中改善は継続した。

RA 試験 V において、52 週時における HAQ 機能障害指数及び SF-36 の Physical component summary は、MTX 単独及び Humira 単独と比較し Humira/MTX 併用はより改善し ($p < 0.001$) ,

その効果は 104 週まで持続した。非盲検継続試験を完了した 250 例の被験者は、10 年間の治療を通して身体機能の改善が持続された。

注射部位疼痛

プールされたクロスオーバーRA 試験 VI 及び VII については、Humira 40 mg/0.8 ml と Humira 40 mg/0.4 ml (3.7 cm の mean VAS 対 1.2 cm, 0–10 cm のスケール, $P < 0.001$) の間において注射直後の注射部位疼痛に関する統計的に有意な差が観察された。これは、注射部位疼痛の中央値が 84%の減少を示している。

体軸性脊椎関節炎

強直性脊椎炎(AS)

Humira 40 mg 隔週投与は 24 週の無作為化プラセボ対照二重盲検試験において、2 群、393 例で評価された。対象患者は、通常の治療では効果不十分の活動性の強直性脊椎炎患者（疾患活動性スコア [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] のベースラインの平均値が全群で 6.3）。79 例 (20.1%) は DMARDs を併用、37 例 (9.4%) は副腎皮質ステロイドを併用していた。盲検期に続く非盲検期では、更に 28 週まで Humira 40 mg 隔週皮下注射により投与された。12 週目、16 週目又は 20 週目で ASAS20 に達しなかった被験者 (n = 215, 54.7%) は初期の救済としてアダリムマブ 40 mg 隔週皮下注射を非盲検で投与され、盲検期の解析にはノンレスポnderとして取り扱った。

315 例の大規模 AS 試験 I の結果はプラセボに比べ Humira 投与被験者における強直性脊椎炎の症状と徴候の統計的に有意な改善を示した。最初の有意な反応は 2 週目に観察され、24 週にわたり維持された (表 12)。

表 12. プラセボ対照 AS 試験における有効性の反応-AS 試験 I 徴候及び症状の緩和

反応	プラセボ N = 107	Humira N = 208
ASAS ^a 20		
2 週時	16%	42%***
12 週時	21%	58%***
24 週時	19%	51%***
ASAS 50		
2 週時	3%	16%***
12 週時	10%	38%***
24 週時	11%	35%***
ASAS 70		
2 週時	0%	7%**
12 週時	5%	23%***
24 週時	8%	24%***
BASDAI ^b 50		
2 週時	4%	20%***
12 週時	16%	45%***
24 週時	15%	42%***

***, ** 2 週時, 12 週時及び 24 週時の各時点におけるプラセボとの対比較における統計的な有意差
p < 0.001, < 0.01

a. 強直性脊椎炎の評価

b. Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

Humira 投与患者は SF-36 及び ASQoL (Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire) において, 12 週時で多くの改善を示し, 24 週にわたって維持された。

活動性強直性脊椎炎成人患者 82 例の小規模の無作為化プラセボ対照二重盲検 AS 試験 II においても同様の傾向がみられた (統計的有意差なし)。

AS の証拠となる X 線像が認められない体軸性脊椎関節炎

X 線像が認められない体軸性脊椎関節炎 (nr-axSpA) 患者を対象とした無作為化プラセボ対照二重盲検 2 試験において, Humira の安全性及び有効性を評価した。nr-axSpA I 試験では, 活動性 nr-axSpA 患者を評価した。nr-axSpA II 試験は, Humira 非盲検治療中に寛解を達成した活動性 nr-axSpA 患者を対象とした治療中止試験であった。

nr-axSpA I 試験

nr-axSpA I 試験は 12 週の無作為化プラセボ対照二重盲検試験であり, 1 剤以上の NSAIDs で効果不十分又は不耐容, あるいは NSAIDs に対して禁忌である活動性の nr-axSpA (平均ベースライ

ン疾患活動性スコア [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] が、Humira 投与患者では 6.4、プラセボ投与患者では 6.5) の患者 185 例を対象として、Humira 40 mg 隔週投与を評価した。

ベースラインにおいて、33 例 (18%) は DMARDs を併用、146 例 (79%) は NSAIDs を併用していた。二重盲検期に続く非盲検期では、更に 144 週まで Humira 40 mg 隔週皮下注射により投与された。12 週の結果は、プラセボに比べ Humira 投与患者において活動性の nr-axSpA I の症状と徴候の統計的有意な改善を示した (表 13)。

表 13. プラセボ対照 nr-axSpA I 試験における有効性の反応-徴候及び症状の緩和

二重盲検 12 週目の反応	プラセボ N = 94	Humira N = 91
ASAS ^a 40	15%	36% ***
ASAS 20	31%	52% **
ASAS 5/6	6%	31% ***
ASAS 部分寛解	5%	16% *
BASDAI ^b 50	15%	35% **
ASDAS ^{c,d,e}	-0.3	-1.0***
ASDAS 非活動性疾患	4%	24%***
hs-CRP ^{d,f,g}	-0.3	-4.7***
SPARCC ^h MRI 仙腸関節 ^{d,i}	-0.6	-3.2**
SPARCC MRI 脊椎 ^{d,j}	-0.2	-1.8**

- a. 国際脊椎関節炎評価学会 (ASAS = Assessment in Spondyloarthritis International Society)
- b. 強直性脊椎炎の疾患活動性指標 (BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)
- c. 強直性脊椎炎の疾患活動性スコア (ASDAS = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score)
- d. ベースラインからの平均的变化
- e. n=91 プラセボ, n=87 Humira
- f. 高感度 C-反応性蛋白 (mg/L)
- g. n=73 プラセボ, n=70 Humira
- h. カナダ脊椎関節炎研究協会 (SPARCC)
- i. n=84 プラセボ及び Humira
- j. n=82 プラセボ, n=85 Humira

***, **, *プラセボとの対比較における統計的な有意差 $p < 0.001$, < 0.01 , < 0.05

非盲検継続試験では、156 週時にわたるまで Humira 治療により、兆候及び症状の改善が持続した。

炎症の抑制

Humira 投与患者では、仙腸関節及び脊椎の hs-CRP と MRI 測定による炎症兆候の有意な改善は、それぞれ 156 及び 104 週時にわたり持続した。

QOL の及び身体機能

HAQ-S 及び SF-36 調査票を用いて健康関連 QOL 及び身体機能を評価した。Humira は、ベースラインから 12 週にわたって HAQ-S 総スコア及び SF-36 身体的側面スコア (PCS) において、プラセボと比較して統計的に有意な改善を示した。

健康関連の QOL 及び身体機能の改善は、非盲検継続試験中の 156 週時にわたるまで持続した。

nr-axSpA II 試験

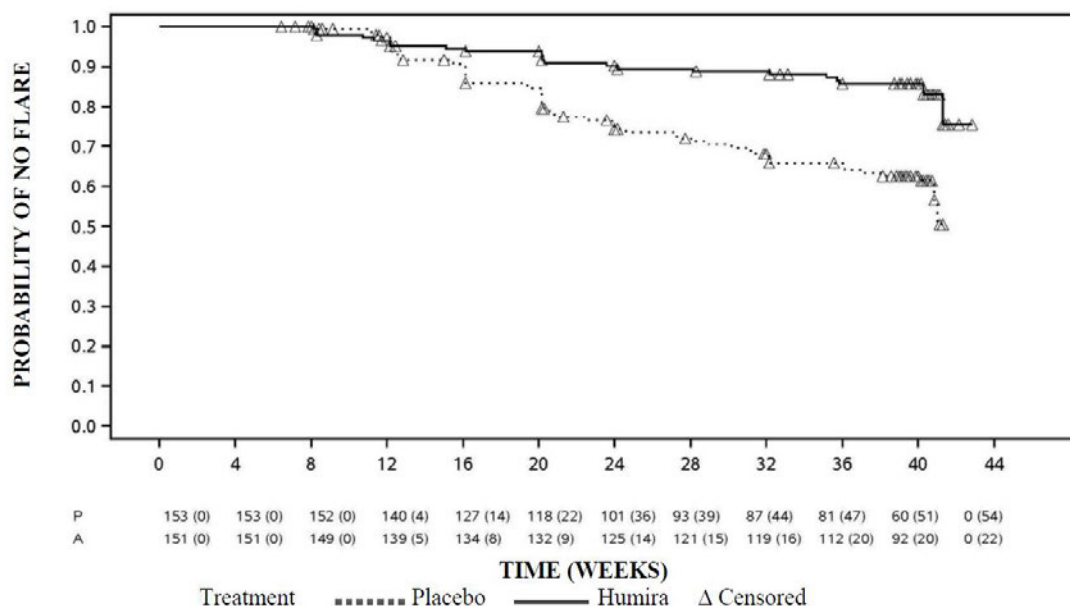
2 剤以上の NSAIDs で効果不十分又は不耐容、あるいは NSAIDs に対して禁忌である活動性の nr-axSpA (平均ベースライン疾患活動性スコア [BASDAI] が 7.0) の患者 673 例を、28 週間の Humira 40 mg 隔週投与を行う nr-axSpA II 試験の非盲検投与期間に組み入れた。

これらの患者では、客観的証拠として MRI 測定による仙腸関節若しくは脊椎の炎症又は hs-CRP 値上昇も認められた。非盲検投与期間中 12 週間以上の持続的寛解を達成した患者 (305 例)

(16, 20, 24, 28 週時の ASDAS が 1.3 未満) を Humira 40 mg 隔週投与群 (152 例) 又はプラセボ群 (153 例) に無作為に割り付け、二重盲検プラセボ対照期間として更に 40 週間試験を行った (合計試験期間 68 週間)。二重盲検期間中に再燃した患者には、レスキュー療法として Humira 40 mg 隔週投与を 12 週間以上行うことを許容した。

有効性の主要評価項目は、68 週目まで再燃しなかった患者の割合とした。再燃は、4 週間間隔で連続した 2 回の来院における ASDAS が 2.1 以上と定義した。Humira 投与群では、プラセボ群と比較して、二重盲検期間中に再燃しなかった患者の割合が高かった (70.4%対 47.1%, $p < 0.001$) (図 1)。

図 1. nr-axSpA II 試験における再燃までの期間を要約した Kaplan-Meier 曲線



注：P = プラセボ [リスクのある数 (再燃)]，A = HUMIRA [リスクのある数 (再燃)]

治療中止群で再燃した 68 例のうち、65 例が 12 週間の Humira レスキュー療法を完了し、そのうち 37 例 (56.9%) が非盲検投与期間再開後 12 週間で再寛解に至った (ASDAS < 1.3)。

68 週目まで継続して Humira 投与を受けた患者では、二重盲検期間中に治療中止群に割り付けられた患者と比べて、活動性 nr-axSpA の徴候と症状が有意に改善した (表 14)。

表 14. nr-axSpA II 試験のプラセボ対照期間における有効性の反応

二重盲検期間 68 週目の反応	プラセボ N = 153	Humira N = 152 例
ASAS ^{a, b} 20	47.1%	70.4%***
ASAS ^{a, b} 40	45.8%	65.8%***
ASAS ^a 部分寛解	26.8%	42.1%**
ASDAS ^c 非活動期疾患	33.3%	57.2%***
部分的再燃 ^d	64.1%	40.8%***

- a. 国際脊椎関節炎評価学会 (ASAS = Assessment in Spondyloarthritis International Society)
b. ベースラインは、活動性疾患患者の場合、非盲検期間のベースラインと定義する。
c. 強直性脊椎炎の疾患活動性スコア (ASDAS = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score)
d. 部分的再燃は、連続 2 回の来院における ASDAS が 1.3 以上 2.1 未満と定義する。
***, **プラセボとの対比較における統計的な有意差 $p < 0.001$, $p < 0.01$

関節症性乾癬

2 つのプラセボ対照試験, PsA 試験 I 及び II で, Humira 40 mg 隔週投与は中等症から重症の活動性関節症性乾癬の患者について評価を行った。PsA 試験 I は 24 週間, NSAIDs の効果が不十分な成人患者 313 例に投与され, そのうち約 50%は MTX を使用していた。PsA 試験 II は 12 週間, DMARD の効果が不十分な患者 100 例に投与された。両試験終了時に, 383 例が非盲検継続試験において, Humira 40 mg を隔週投与された。

この試験では症例数が少ないため, 強直性脊椎炎様の関節症性乾癬患者における Humira の効果を示すには不十分であった。

表 15. 関節症性乾癬に対するプラセボ対照試験における ACR 反応（患者の割合）

評価項目	PsA 試験 I		PsA 試験 II	
	プラセボ N = 162	Humira N = 151	プラセボ N = 49	Humira N = 51
ACR 20				
12 週目	14%	58%***	16%	39%*
24 週目	15%	57%***	N/A	N/A
ACR 50				
12 週目	4%	36%***	2%	25%***
24 週目	6%	39%***	N/A	N/A
ACR 70				
12 週目	1%	20%***	0%	14%*
24 週目	1%	23%***	N/A	N/A

***：プラセボと対比較 $p < 0.001$

*：プラセボと対比較 $p < 0.05$

N/A：該当なし

PsA 試験 I における ACR 反応は、MTX との併用の有無に関わらず類似していた。ACR 反応は、非盲検継続試験にて 136 週間にわたって維持された。

関節症性乾癬症例にて画像的变化を評価した。ベースラインと Humira 若しくはプラセボの二重盲検試験期間の 24 週時点と全ての症例の非盲検で Humira を投与された 48 週時点で、手、手首、足の画像を撮った。遠位指節間関節を含む modified Total Sharp Score (mTSS)（つまり関節リウマチで使った TSS とは異なる）が使用された。

Humira 投与群は、プラセボ群に比べ末梢関節の構造的損傷の進展が遅延し、mTSS スコアにおけるベースラインからの変化（平均値 $\pm$ SD）が、プラセボ群で 0.8 ± 2.5 （24 週時）であったのに対し、Humira 投与群では 0.0 ± 1.9 （ $p < 0.001$ ）（48 週時）であった。

Humira 投与群で、48 週時（ $n = 102$ ）までに画像評価でベースラインから症状の進行が見られなかった症例の 84%について、引き続き 144 週まで画像評価で症状の進行が認められなかった。

HAQ と Short Form Health Survey (SF-36) 評価において、24 週時で Humira 投与群ではプラセボ群に比べ、身体機能で統計的に有意な改善が見られた。身体機能の改善は、非盲検継続試験の 136 週まで維持された。

乾癬

全身療法又は光線療法を必要とする、慢性の尋常性乾癬成人患者（体表面積（BSA）が10%以上であり PASI（Psoriasis Area and Severity Index）が12以上若しくは10以上）に対して、無作為二重盲検試験により有効性及び安全性が評価された。Psoriasis 試験 I と II に参加した患者の73%が過去に全身療法又は光線療法を受けていた。また、無作為二重盲検試験（Psoriasis 試験 III）における全身療法を必要とする、手足の乾癬を伴う中等度から重度の慢性尋常性乾癬成人患者における Humira の安全性と有効性に関する検討が行われた。

Psoriasis 試験 I（REVEAL）は3つの期間区分からなり、1212例の患者において評価された。期間 A で、患者は、プラセボ投与、又は Humira 初回 80 mg 投与され、その後1週目から40 mg 隔週投与を行った。治療開始16週時に最低 PASI 75 に達した症例（ベースラインと比較して少なくとも PASI スコアの75%改善と定義）は期間 B に組入れられ、非盲検で Humira 40 mg 隔週投与された。33週時まで PASI 75 以上が維持された症例、及び期間 A で実薬に割付けられた症例は期間 C で再割付けされ、更に19週間 Humira 40 mg 隔週投与若しくはプラセボ投与された。全治療群でベースラインにおける PASI スコア平均は18.9、医師総合評価（PGA）スコアは"中等度" 53%、"高度" 41%、"極めて高度" 6%であった。

Psoriasis 試験 II（CHAMPION）では、271例の患者で Humira の有効性及び安全性をメトトレキサート及びプラセボと比較した。被験者は、16週間各々プラセボ投与、MTX 初回投与 7.5 mg に続き、Week 12 まで増量（最大 25 mg）投与又は Humira 初回投与 80 mg に続き1週目から40 mg 隔週投与を行った。16週間以上の治療における Humira 及び MTX の比較したデータはない。Week 8/Week 12 で PASI 50 以上に達成した MTX 投与患者では、更に増量は行わなかった。全治療群でベースラインにおける PASI スコア平均は19.7、PGA スコアは、"軽度" 1%未満、"中等度" 48%、"高度" 46%、"極めて高度" 6%であった。

全ての Ph 2 及び Ph 3 の Psoriasis 試験に参加した患者は、少なくとも追加で108週間 Humira を投与する長期非盲検試験に登録可能とした。

Psoriasis 試験 I と II で、主要な評価項目は Week 16 時にベースラインと比較して PASI 75 反応に達した患者の比率であった（表 16 と表 17 を参照）。

表 16. Ps 試験 I (REVEAL) 16 週での有効性結果

	プラセボ N = 398 n (%)	Humira 40 mg 隔週投与 N = 814 n (%)
≥ PASI 75 ^a	26 (6.5)	578 (70.9) ^b
PASI 100	3 (0.8)	163 (20.0) ^b
PGA : なし/軽微	17 (4.3)	506 (62.2) ^b
a. PASI 75 に達した患者の割合 (施設間で調整した)		
b. $p < 0.001$, プラセボとの対比較		

表 17. Ps 試験 II (CHAMPION) 16 週での有効性結果

	プラセボ N = 53 n (%)	MTX N = 110 n (%)	Humira 40 mg 隔週投与 N = 108 n (%)
≥ PASI 75	10 (18.9)	39 (35.5)	86 (79.6) ^{a, b}
PASI 100	1 (1.9)	8 (7.3)	18 (16.7) ^{c, d}
PGA : なし/軽微	6 (11.3)	33 (30.0)	79 (73.1) ^{a, b}
a. $p < 0.001$ プラセボと対比較			
b. $p < 0.001$ MTX と対比較			
c. $p < 0.01$ プラセボと対比較			
d. $p < 0.05$ MTX と対比較			

Psoriasis 試験 I にて, PASI 75 反応に達し, 33 週時にプラセボ群に移行した患者では, 28% に, "効果欠如" がみられた。一方, Humira 投与を継続した場合は 5% であった ($p < 0.001$)。なお, 効果欠如は 33 週時以降及び 52 週時以前にベースラインに比べ, PASI 50 未満かつ 33 週時で PASI スコアから最低 6 ポイント増加した場合と定義した。非盲検継続試験でプラセボ群に再割付け後, 効果欠如した患者のうち, 再投与後 12 週及び 24 週に各々 38% (25/66 例) 及び 55% (36/66 例) で PASI 75 反応に達した。

16 週及び 33 週で PASI 75 反応に達した 233 例は, 52 週間の Psoriasis 試験 I 及び長期非盲検試験を継続した。非盲検試験の 108 週追加時点での (計 160 週), PASI 75 及び PGA のなし又は軽度の反応率は, 74.7% 及び 59.0% だった。有害事象又は効果不十分で脱落した患者又は増量患者でノンレスポnderと見なされた患者の解析によると, 108 週の追加非盲検試験後での (計 160 週), PASI 75 及び PGA のなし又は軽度の反応率は, 69.6% 及び 55.7% だった。

長期非盲検試験において, 347 例のレスポnderで離脱及び再治療評価を行った。離脱期間において, 約 5 ヶ月の再発 (PGA の "中等度" 又は悪化に減少) までの平均期間で乾癬の症状が経

時的に再発した。離脱期間に回復した患者はいなかった。再治療期間に登録した患者の 76.5% (218/285 例) では、離脱期間の再発 [離脱期間に再発及び再発しなかった患者は、69.1% (123/178 例) 及び 88.8% (95/107 例)] に関係なく、再治療の 16 週後に、PGA の "なし" 又は "軽度" の反応だった。同じような安全性プロファイルが、離脱前と再治療期間で見られた。

プラセボ群 (試験 I と II) 及び MTX 投与 (試験 II) と比較した場合のベースラインから 16 週時での著明な改善は DLQ1 (Dermatology Life Quality Index) で示された。試験 I において、SF-36 の身体的及び精神的健康度の改善もプラセボ群に比べ顕著であった。

非盲検継続試験において、PASI が 50%未満であったため、40 mg 隔週投与から 40 mg 週 1 回投与に増量し、増量後 12 及び 24 週時週時に評価した患者では、92/349 例 (26.4%) 及び 132/349 例 (37.8%) が PASI 75 反応に達した。

Psoriasis 試験 III (REACH) では、手足の乾癬を伴う中等度から重度の慢性尋常性乾癬患者 72 例を対象として、プラセボとの比較により Humira の有効性と安全性を評価した。被験者には Humira 80 mg の初回投与を行った後、Humira 40 mg 又はプラセボの隔週投与 (初回投与の 1 週間後から開始) を 16 週間行った。Humira の投与を受けた患者では、16 週時に手足の PGA が "なし" 又は "ほとんどなし" に達した患者の割合が、プラセボ群の患者よりも統計学的に有意に高かった [それぞれ 30.6%対 4.3% ($P = 0.014$)]。

Psoriasis 試験 IV では、爪乾癬を伴う中等度から重度の成人の慢性尋常性乾癬患者 217 例を対象として、プラセボとの比較により Humira の有効性と安全性を評価した。被験者には Humira 80 mg の初回投与を行った後、Humira 40 mg 又はプラセボの隔週投与 (初回投与の 1 週間後から開始) を 26 週間行った後に追加にて Humira の非盲検試験を 26 週間行った。爪乾癬の評価には、Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI), the Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis (PGA-F) 及び Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) (表 18 参照) を使用した。Humira は、皮膚の罹患範囲が異なる爪乾癬患者において治療効果を実証した [$BSA \geq 10\%$ (60%の患者) 及び $BSA < 10\%$ 及び $\geq 5\%$ (40%の患者)]。

表 18. Ps 試験 IV の 16 週, 26 週及び 52 週の有効性結果

評価項目	16 週 プラセボ対照試験		26 週 プラセボ対照試験		52 週 非盲検試験
	プラセボ N = 108	Humira 40 mg 隔週投与 N = 109	プラセボ N = 108	Humira 40 mg 隔週投与 N = 109	Humira 40 mg 隔週投与 N = 80
≥ mNAPSI 75(%)	2.9	26.0 ^a	3.4	46.6 ^a	65.0
PGAF: なし/軽微 及び ≥ 2-grade 改善	2.9	29.7 ^a	6.9	48.9 ^a	61.3
Total Fingernail NAPSI (%) 変化率	-7.8	-44.2 ^a	-11.5	-56.2 ^a	-72.2
a. p < 0.001 Humira 対プラセボ					

Humira の投与を受けた患者では、DLQI におけるプラセボと比較して 26 週時に統計学的に有意な改善を示した。

化膿性汗腺炎

最低 3 ヶ月間の抗生物質全身療法に対し、忍容性を示さなかった、あるいは禁忌であった、若しくは反応が不十分だった中等度から重度の化膿性汗腺炎（HS）成人患者に対して、無作為化二重盲検プラセボ対照試験及び非盲検継続試験で Humira の安全性と有効性が評価された。HS-I 及び HS-II 試験の患者は、Hurley Stage II 又は III で、最低 3 個の膿瘍又は炎症性結節を有していた。

HS-I 試験（PIONEER I）では、2 つの治療期間で 307 名の患者を評価した。期間 A では、患者にプラセボ又は Humira を、0 週時に初回用量 160 mg、2 週時に 80 mg、4 から 11 週時にかけて 40 mg を毎週投与した。試験期間中は、抗生物質の併用は禁止された。12 週間の治療後、期間 A で Humira を投与した患者は、期間 B では 3 種類の投与群（12 から 35 週時まで、Humira 40 mg 毎週投与、Humira 40 mg 隔週投与、又はプラセボ投与）に再度無作為に割り付けた。期間 A でプラセボ投与群に無作為に割り付けられた患者は、期間 B では Humira 40 mg 毎週投与の群に割り付けた。

HS-II 試験（PIONEER II）では、2 つの治療期間で 326 名の患者を評価した。期間 A では、患者にプラセボ、又は Humira を 0 週時に初回 160 mg、2 週に 80 mg、4 から 11 週時にかけて 40 mg を毎週投与した。試験中、患者の 19.3%は、ベースラインの抗生物質の経口投与を継続した。12 週間の治療後、期間 A で Humira を投与した患者は、期間 B では 3 種類の投与群（12 から 35 週時まで、Humira 40 mg 毎週投与、Humira 40 mg 隔週投与、又はプラセボ投与）に再度無作為に割

り付けた。期間 A でプラセボ投与群に無作為に割り付けられた患者は、期間 B にはプラセボ投与群に割り付けた。

HS-I 試験及び HS-II 試験に参加した患者は、Humira 40 mg を毎週投与する非盲検継続試験に参加可能とした。アダリムマブ集団全体での平均曝露期間は 762 日であった。3 本の試験すべてを通じて、患者は毎日局所用消毒剤の洗浄液を使用した。

臨床反応

炎症性病変の減少ならびに膿瘍と排膿性瘻孔の悪化の防止について、化膿性汗腺炎の臨床反応（HiSCR：膿瘍及び炎症性結節数の総和が投与前に比べて少なくとも 50%減少し、かつ膿瘍数及び排液性瘻孔数の増加が認められない）を用いて評価した。化膿性汗腺炎に関連した皮膚疼痛の減少について、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。

投与 12 週時に、プラセボ投与患者に対し Humira 投与患者において有意に高い割合で HiSCR を達成した。また、12 週時に、HS-II 試験の患者の方が有意に高い割合で、化膿性汗腺炎に関連した皮膚疼痛の臨床的に意義のある減少が認められた（表 19 を参照）。Humira 投与患者では、投与開始 12 週間における疾患の悪化のリスクが有意に減少した。

表 19. HS-I 試験及び HS-II 試験における 12 週の有効性結果

	HS 試験 I		HS 試験 II	
	プラセボ	Humira 40 mg 毎週	プラセボ	Humira 40 mg 毎週
化膿性汗腺炎 臨床反応（HiSCR） ^a	N=154 40 (26.0%)	N=153 64 (41.8%)*	N=163 45 (27.6%)	N=163 96 (58.9%)*
皮膚疼痛における 30%以上の減少 ^b	N=109 27 (24.8%)	N=122 34 (27.9%)	N=111 23 (20.7%)	N=105 48 (45.7%)*
* $P<0.05$, *** $P<0.001$, Humira 対プラセボ				
a. ランダム化された患者全員において				
b. ベースラインの化膿性汗腺炎に関連した皮膚疼痛のスコアが 3 以上の患者において、数値化スケール 0–10 に基づく；0=皮膚疼痛が無い，10=想像しうる最悪の皮膚疼痛。				

Humira 40 mg の毎週投与の治療で、膿瘍及び排膿性瘻孔の悪化のリスクを有意に減少させた。HS-I 試験及び HS-II 試験の投与開始の 12 週間で、Humira 投与群の患者に比べて、プラセボ投与群の患者ではおよそ 2 倍の割合で膿瘍の悪化（11.4%対 23.0%）及び排膿性瘻孔の悪化（13.9%対 30.0%）が生じた。

Dermatology Life Quality Index（皮膚特異的 QOL 尺度，DLQI；HS-I 試験及び HS-II 試験）で測定した皮膚特異的な健康関連の QOL，Treatment Satisfaction Questionnaire-medication（治療満足度アンケート，TSQM；HS-I 試験及び HS-II 試験）で測定した投薬治療に対する患者の全般的な満足度，ならびに SF-36 の physical component summary score（身体的健康尺度，HS-I 試験）で測定した身体的健康度において，12 週時でプラセボ投与群に比較してベースラインからの大幅な改善が示された。

投与 12 週時に Humira 40 mg の毎週投与に対して少なくともある程度の反応を示した患者において，Humira の毎週投与を継続した患者の方が，投与頻度を隔週投与に減らした患者や，投与を中止した患者に比べて，投与 36 週における HiSCR 率が高かった（表 20 を参照）。

表 20. 12 週時に Humira 毎週投与から再度治療を割り付け後の，24 週時及び 36 週時における HiSCR^b を達成した患者^aの割合

	プラセボ (治療の中止) N=73	Humira 40 mg 隔週投与 N=70	Humira 40 mg 毎週投与 N=70
Week 24	24 (32.9%)	36 (51.4%)	40 (57.1%)
Week 36	22 (30.1%)	28 (40.0%)	39 (55.7%)
a. 12 週間の治療後に，Humira 40 mg の毎週投与に少なくともある程度反応した患者 b. 計画書特有の基準（反応の喪失又は改善無し）を満たした患者は，試験の中止しノンレスポnderとみなす。			

12 週で少なくともある程度の反応を示し，Humira の毎週投与を継続した患者での HiSCR 率は投与 48 週時は 68.3%，投与 96 週時は 65.1%であった。96 週間の長期にわたる Humira 40 mg 毎週投与により認められた新たな安全性所見はなかった。

HS-I 試験及び HS-II 試験の投与 12 週時に Humira 投与を中止した患者における，Humira 40 mg 毎週投与を再開後 12 週時の HiSCR 率は，投与中止前に認められたレベルと同様のレベルに回復した（56.0%）。

クローン病

中等症から重症の活動性クローン病 [Crohn's Disease Activity Index (CDAI) 220 以上 450 以下] 1,500 例以上を対象として，無作為二重盲検プラセボ対照試験において，Humira の安全性と有効性を評価した。アミノサリチル酸，副腎皮質ステロイド／免疫調節剤の併用は認められ，80%の患者が少なくともこれらのうち 1 種類の薬剤を継続投与した。

臨床的寛解の導入（CDAI 150 未満と定義）は、2 試験 [CD 試験 I（CLASSIC I）及び II（GAIN）] で検討された。CD 試験 I では、TNF 拮抗薬を投与されたことのない 299 例の患者は 4 つの群に無作為に割付けられた；0 週時と 2 週時でプラセボ投与した群、0 週時で Humira 160 mg 及び 2 週時で 80 mg 投与した群、0 週時で 80 mg 及び 2 週時で 40 mg 投与した群及び 0 週時で 40 mg 及び 2 週時で 20 mg 投与した群。CD 試験 II では、インフリキシマブの効果欠如又は不耐容の患者 325 例を、0 週時で Humira 160 mg 及び 2 週時で 80 mg 投与した群又は 0 週時と 2 週時でプラセボを投与する群に無作為に割付けた。最初に反応が認められなかった患者は、試験から除外されたため、その後評価されなかった。

臨床的寛解の維持は、CD 試験 III（CHARM）で評価された。CD 試験 III では、非盲検下で、854 例の患者に 0 週時に 80 mg 及び 2 週時で 40 mg が投与された。4 週時で、40 mg 隔週投与群、40 mg 週 1 回投与群又はプラセボ群に無作為に割付け、試験期間は 56 週間であった。4 週時で臨床効果が認められた患者（CDAI 70 以上減少）は層別し、4 週時で臨床効果のない患者と別に解析された。副腎皮質ステロイドの減量は 8 週時以後に許容した。

CD 試験 I 及び II 寛解導入と臨床効果を表 21 に示す。

表 21. 臨床的寛解の導入及び臨床効果（患者の割合）

	CD 試験 I：インフリキシマブによる 治療歴のない患者			CD 試験 II：インフリキシマブの 投与経験のある患者	
	プラセボ N = 74	Humira 80/40 mg N = 75	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%	24%	36%*	7%	21%*
臨床効果 (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

全ての p 値はプラセボとの対比較

* p < 0.001

** p < 0.01

8 週時までには 160/80 mg と 80/40 mg 投与群にて、同様の寛解率が認められ、有害事象は 160/80 mg 投与群にてより高い頻度で認められた。

CD 試験 III において、4 週時で 58%の患者（499/854 例）において臨床効果が認められ、主要な有効性の評価を行った。4 週時で臨床効果がみられた患者のうち、48%が以前に他の TNF 拮抗薬による治療を受けていた。寛解の維持及び臨床効果を表 22 に示す。臨床的寛解は、過去の TNF 拮抗薬投与に関わらず、比較的一定に維持された。

56 週時では、疾患関連の入院及び外科手術は、プラセボ群と比べアダリムマブ群で統計学的に有意な減少となった。

表 22. 臨床的寛解の維持及び臨床効果（患者の割合）

	プラセボ	40 mg Humira 隔週投与	40 mg Humira 週 1 回投与
Week 26	N = 170	N = 172	N = 157
臨床的寛解	17%	40%*	47%*
臨床効果（CR-100）	27%	52%*	52%*
ステロイド離脱（90 日間以上 ^a ）を伴う寛解	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
Week 56	N = 170	N = 172	N = 157
臨床的寛解	12%	36%*	41%*
臨床効果（CR-100）	17%	41%*	48%*
ステロイド離脱（90 日間以上 ^a ）を伴う寛解	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

* $p < 0.001$ プラセボとの対比較

** $p < 0.02$ プラセボとの対比較

a. ベースラインにて副腎皮質ステロイドを投与された患者における割合

4 週時で効果がみられなかった患者のうち、Humira 投与の 43%、プラセボ投与の 30%が 12 週時までに効果が認められた。これらの結果により、4 週時までに効果がみられない患者の中には、12 週時までの継続投与により効果が現れることもあることが示唆された。12 週以上の継続治療では、更に顕著な効果は認められなかった（4.2 参照）。

CD 試験 I で 276 例中 117 例及び CD 試験 II 及び III で 777 例中 272 例は、引き続き非盲検下で少なくとも 3 年間アダリムマブの投与を行った。それぞれ 88 例及び 189 例で臨床的寛解に達し、102 例及び 233 例で臨床的効果（CR-100）が得られた。

QOL

CD 試験 I と II にて、Humira 80/40 mg 投与群と 160/80 mg 投与群に無作為に割付けられた患者では、プラセボ群に比べ 4 週時で疾患特有の IBDQ 全スコアに統計学的に有意な改善が認められ、CD 試験 III において、アダリムマブ投与群はプラセボ群と比べ 26 週時と 56 週時でも改善が認められた。

潰瘍性大腸炎

中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎（Mayo スコアが 6–12 かつ内視鏡検査サブスコアが 2–3）の成人患者において、無作為二重盲検プラセボ対照試験において、Humira 複数回投与の安全性と有効性を評価した。

UC 試験 I では、TNF 拮抗薬を投与されたことのない 390 例を、0 週時と 2 週時にプラセボ投与した群、0 週時に Humira 160 mg に続き 2 週時に 80 mg 投与した群又は 0 週時に Humira 80 mg に続き 2 週時に 40 mg 投与した群に無作為に割り付けた。2 週時以降、アダリムマブを投与した群の患者に 40 mg が隔週投与された。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）は 8 週時に評価された。

UC 試験 II では、248 例の患者に 0 週時に Humira 160 mg、2 週時に 80 mg、その後 40 mg を隔週投与、246 例にプラセボを投与した。臨床結果は、8 週時の寛解導入及び 52 週時の寛解維持を評価した。

Humira 160/80 mg で治療した患者は、プラセボを投与した患者に比べて 8 週時に臨床的寛解に達し、UC 試験 I（各々 18% vs. 9%, $p = 0.031$ ）及び UC 試験 II（各々 17% vs. 9%, $p = 0.019$ ）と統計的に有意に高い割合であった。UC 試験 II では Humira 治療を受け、8 週時に寛解に達した患者のうち、21/41 例（51%）の患者が 52 週に寛解の状態にあった。

UC 試験 II に参加した患者の総合的な結果を表 23 に示す。

表 23. UC 試験 II における効果、寛解及び粘膜治癒（患者の割合）

	プラセボ	HUMIRA 40 mg 隔週投与
52 週目	N = 246	N = 248
臨床効果	18%	30%*
臨床的寛解	9%	17%*
粘膜治癒	15%	25%*
ステロイド離脱（90 日以上）を伴う寛解 ^a	6%	13%*
	(N = 140)	(N = 150)
8 週目及び 52 週目		
効果維持	12%	24%**
寛解維持	4%	8%*
粘膜治癒維持	11%	19%*

臨床的寛解は 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；

臨床効果は、Mayo スコアがベースラインから 3 以上かつ 30%以上低下し、直腸出血サブスコア [RBS] が 1 以上低下する、又は RBS が 0 又は 1 であることとした。

	プラセボ	HUMIRA 40 mg 隔週投与
--	------	----------------------

* $p < 0.05$ プラセボとの対比較

** $p < 0.001$ プラセボとの対比較

a. ベースラインにて副腎皮質ステロイドを投与された患者における割合

8 週時に効果が認められた患者のうち、52 週時に効果が認められた患者が 47%、寛解が 29%、粘膜治癒が 41%、ステロイド離脱（90 日間以上）を伴う寛解が 20%であった。

UC 試験 II の約 40%の患者は、過去のインフリキシマブによる抗 TNF 治療に失敗していた。これらの患者におけるアダリムマブの有効性は、抗 TNF 治療を受けたことのない患者への有効性に比べて減弱した。過去の抗 TNF 治療に失敗した患者のうち、プラセボ投与群 3%、アダリムマブ投与群 10%が 52 週時の寛解に達した。

UC 試験 I と II の患者は、非盲検長期継続試験に移行する選択ができた(UC III)。3 年間アダリムマブを投与した後、75%（301/402）が部分的 Mayo スコアによる臨床的寛解を維持していた。

入院率

UC 試験 I 及び UC 試験 II が実施された 52 週間に、全入院及び潰瘍性大腸炎に関連する入院が認められた割合は、プラセボ群と比較してアダリムマブ投与群で低かった。アダリムマブ投与群の全入院回数が 0.18 回/人年であったのに対し、プラセボ群では 0.26 回/人年であり、潰瘍性大腸炎関連の入院回数はアダリムマブ投与群で 0.12 回/人年、プラセボ群で 0.22 回/人年であった。

QOL

UC 試験 II では、アダリムマブ投与により IBDQ スコアに改善が認められた。

ぶどう膜炎

Humira の安全性及び有効性は、限局性の前部ぶどう膜炎患者を除く非感染性中間部、後部及び汎ぶどう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。1 種類の非生物学的免疫抑制剤を継続して併用することが許可された。

試験 UV I では、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）にもかかわらず、ぶどう膜炎の活動がみられる 217 名の患者を評価した。全ての患者に対して試験登録から 2 週間、標準化用量であるプレドニゾン 60 mg/日を投与し、その後義務付けら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 では、疾患対照とするために、ベースラインにおいて副腎皮質ステロイドでの長期治療（10–35 mg/日のプレドニゾン経口投与）を必要とす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。その後患者に対して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。

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、炎症性網脈絡膜病変及び/又は炎症性網膜血管病変、前房（AC）細胞グレード、硝子体混濁（VH）グレード、及び最高矯正視力（BCVA）に基づく複数の構成要素の結果によって定義された。

試験 UV I 及び試験 UV II を完了した患者は非対照長期継続試験（当初の予定期間 78 週間）への組入れに適格とした。78 週以降も、Humira が使用できるようになるまで治験薬投与を継続可能とした。

臨床反応

2 つの試験から得られた結果は、Humira 治療を受けた患者の治療の不成功の発生リスクが、プラセボ投与された患者に比べて統計的に有意に減少したことを証明した（表 24 参照）。どちらの試験も、プラセボと比較した場合に、治療の不成功の発生率に対して Humira が初期効果及び持続的効果を有することを証明した（図 2 参照）。

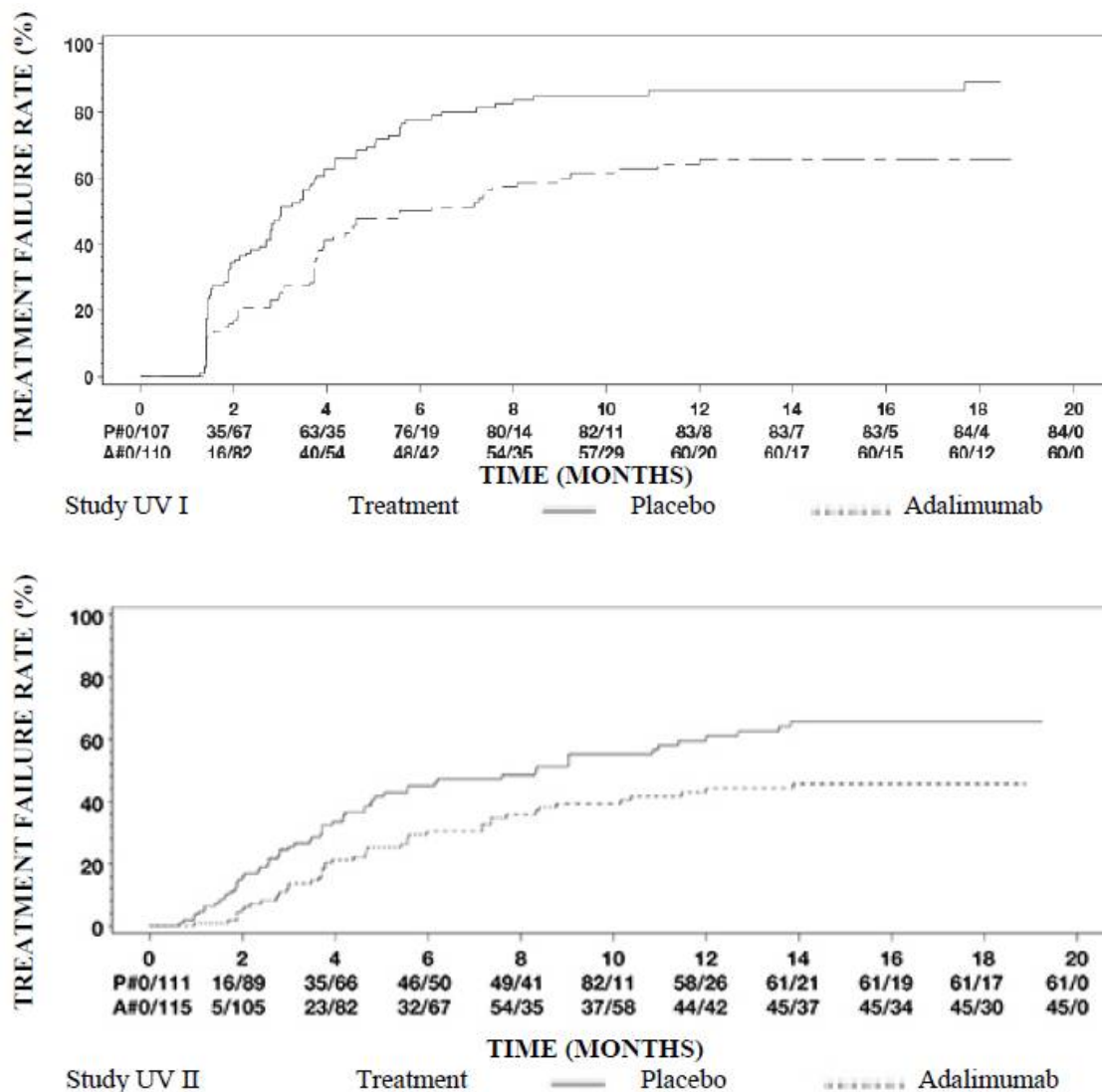
表 24. 試験 UV I 及び UV II における治療不成功発生までの期間

解析 治療	N	不成功 N (%)	不成功発生までの期間 の中央値（月）	HR ^a	HR の CI 95% ^a	P 値 ^b
試験 UV I で 6 週時点又は 6 週時以降に発生した治療の不成功発生までの期間 主解析（ITT）						
プラセボ	107	84 (78.5)	3.0	--	--	--
アダリムマブ	110	60 (54.5)	5.6	0.50	0.36, 0.70	< 0.001
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発生までの期間 主解析（ITT）						
プラセボ	111	61 (55.0)	8.3	--	--	--
アダリムマブ	115	45 (39.1)	NE ^c	0.57	0.39, 0.84	0.004

注：6 週時又は 6 週時以降に発生した治療の不成功（試験 UV I），又は 2 週時又は 2 週時以降（試験 UV II）に発生した治療の不成功は事象としてカウントした。治療の不成功以外の理由で脱落した症例は脱落時点で打ち切り症例とした。

- 治療を要因とした比例ハザード回帰から得られたアダリムマブとプラセボを比較した場合の HR
- ログランク検定から得られた両側検定の p 値
- 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 2. 6 週（試験 UV I）時，又は 2 週（試験 UV II）時，又はそれ以降の治療不成功発生までの期間を要約した Kaplan・マイヤー曲線



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）。

試験 UV I において，治療の不成功の各構成要素についてプラセボと比較した場合にアダリムマブに有利な統計的有意差が観察された。試験 UV II では視力についてのみ統計的有意差が観察されたが，その他の構成要素は数値的にアダリムマブに有利な結果となった。

試験 UV I 及び試験 UV II において長期非対照継続試験に含まれた 424 例のうち，60 例は不適格（逸脱，糖尿病網膜症による二次的合併症，白内障手術又は硝子体切除術による合併症など

を発症)とし、有効性に関する主要解析から除外した。除外後の 364 例のうち評価可能例は 269 例 (74%) であり、78 週間にわたり非盲検でのアダリムマブ投与が行われた。観察されたデータアプローチにより解析した結果、7.5 mg/日以下のステロイド併用下で 216 例 (80.3%) において非活動状態 (炎症の活動がみられない, AC 細胞グレード ≤ 0.5+, VH グレード ≤ 0.5+) が認められ、178 例 (66.2%) ではステロイド非使用下で非活動状態が得られていた。被験者の 88.6% で 78 週時の BCVA に改善又は維持 (悪化が 5 letters 未満) が認められた。78 週以降のデータはこれらの結果と概ね一致していたが、組み入れられた被験者数は 78 週以降減少した。全体として、試験を中止した患者では、18% が有害事象、8% がアダリムマブによる効果不十分が原因で中止していた。

QOL

視力関連機能について患者が報告する効果は、どちらの試験でも NEI VFQ-25 を使用して測定された。Humira は大多数のサブスコアで数値的に有利な結果を示し、試験 UV I では視覚全般、眼痛、近視障害、心の健康、及び合計スコアに関して統計的な有意差が示され、試験 UV II では視覚全般及びメンタルヘルスに統計的な有意差が示された。視力関連性の効果については、試験 UV I では色覚、試験 UV II では色覚、周辺視、近視障害において Humira に統計的な有意差は示されなかった。

免疫原性

抗アダリムマブ抗体の生成はクリアランスの増加及びアダリムマブの効果の減弱に関連する。抗アダリムマブ抗体の存在と有害事象の相互関係は明らかではない。

RA 試験 I, II, III は 6 ヶ月から 12 ヶ月の間、複数時点において、抗アダリムマブ抗体の測定を行った。主要な試験において、抗アダリムマブ抗体はアダリムマブの治療患者の 58/1,053 例 (5.5%) を示し、プラセボにおいては 2/370 例 (0.5%) であった。MTX を併用していない患者においては 12.4%, MTX に加えて投与した場合は 0.6% であった。

4-17 歳の多関節型若年性特発性関節炎患者では、アダリムマブで治療された 171 例中 27 例 (15.8%) において、抗アダリムマブ抗体が確認された。MTX を併用しない患者では、86 例中 22 例 (25.6%) , MTX にアダリムマブを追加した患者では 85 例中 5 例 (5.9%) に認められた。多関節型若年性特発性関節炎を有する 2-4 歳未満の患者及び 4 歳以上で 15 kg 未満の患者では、15 例中 1 例 (7%) において抗アダリムマブ抗体が確認された。確認例はメトトレキサート併用患者であった。

腱付着部炎関連関節炎患者では、アダリムマブで治療された 46 例中 5 例 (10.9%) において、抗アダリムマブ抗体が確認された。MTX を併用しない患者では、22 例中 3 例 (13.6%) , MTX にアダリムマブを追加した患者では 24 例中 2 例 (8.3%) に認められた。

関節症性乾癬患者では、アダリムマブで治療された 376 例中 38 例（10%）において、抗アダリムマブ抗体が確認された。MTX を併用しない症例では 13.5%（24/178 例）、MTX を併用した場合は 7%（14/198 例）であった。

強直性脊椎炎の患者では、アダリムマブで治療された 204 例中 17 例（8.3%）で抗アダリムマブ抗体が確認された。MTX と併用していない患者において、頻度は 8.6%（16/185 例）、MTX に加えた場合 5.3%（1/19 例）であった。

X 線像が認められない体軸性脊椎関節炎患者では、アダリムマブの継続投与を受けた患者 152 例中 8 例（5.3%）で抗アダリムマブ抗体が検出された。

クローン病患者では 269 例中 7 例（2.6%）、潰瘍性大腸炎患者では 487 例中 19 例（3.9%）において抗アダリムマブ抗体が検出された。

成人乾癬患者では、アダリムマブ単独投与 920 例中 77 例（8.4%）に抗アダリムマブ抗体が検出された。

離脱及び再治療試験において、アダリムマブ長期単独投与の成人尋常性乾癬患者では、再治療後のアダリムマブ抗体率（11/482 例，2.3%）は、離脱前（11/590 例，1.9%）と類似していた。

小児乾癬患者では、0.8 mg/kg アダリムマブ単独投与 38 例中 5 例（13%）に抗アダリムマブ抗体が検出された。

中程度から重度の化膿性汗腺炎患者において、アダリムマブで治療した患者の 10/99 例（10.1%）において抗アダリムマブ抗体が検出された。

中程度から重度の活動性小児クローン病の患者においては、アダリムマブを投与した患者における抗アダリムマブ抗体率は 3.3%であった。

成人の非感染性ぶどう膜炎患者において、アダリムマブで治療した患者の 4.8%（12/249 例）に抗アダリムマブ抗体が検出された。

中程度から重度の活動性小児潰瘍性大腸炎の患者においては、アダリムマブを投与した患者における抗アダリムマブ抗体率は 3%であった。

免疫原性の評価は製品に特有のものであるため、抗体の割合を他の製品と比較するのは、適切でない。

小児

若年性特発性関節炎(JIA)

多関節型若年性特発性関節炎(pJIA)

さまざまな発症型（リウマチ因子陰性、又は陽性の多関節炎及び進展性少関節炎が最も多い）の活動性多関節型若年性特発性関節炎を有する小児を対象とした 2 試験（pJIA I 及び II）で、Humira の安全性及び有効性を評価した。

pJIA I

多関節型若年性特発性関節炎 171 症例（4-17 歳）を対象とした、多施設無作為二重盲検並行群間比較試験において、Humira の安全性と有効性を評価した。非盲検相（OL LI）では、MTX 投与及び MTX 非投与の 2 群に層別した。MTX 非投与群は、MTX の投与経験のない患者又は本試験開始前少なくとも 2 週間前に MTX の投与を中止した患者であった。NSAIDs の一定量及び／又はプレドニゾン（0.2 mg/kg/day 以下又は最大用量 10 mg/day）の投与は継続した。OL LI 相において、全患者は、Humira 24 mg/m²、最大 40 mg まで 16 週間の隔週投与を行った。OL LI 相における患者分布は、年齢及び投与の最小用量、中央値、最大用量別に表 25 に示す。

表 25. OL LI 相におけるアダリムマブ投与量及び年齢における患者の分布

年齢層	ベースラインにおける患者数 n (%)	最小用量、中央値、最大用量
4-7 歳	31 (18.1)	10 mg, 20 mg, 25 mg
8-12 歳	71 (41.5)	20 mg, 25 mg, 40 mg
13-17 歳	69 (40.4)	25 mg, 40 mg, 40 mg

16 週時に ACR pedi 30 に達した患者は、二重盲検（DB）相に割付けられ、Humira 24 mg/m²、最大 40 mg 又はプラセボを隔週投与により更に 32 週間又は再燃まで継続する。再燃の基準は、ACR pedi コアセットの 6 項目中 3 項目以上で 30%以上の悪化、活動性関節数が 2 以上、30%を超えた改善が 6 項目中 1 項目以下とする。32 週又は再燃以降は、非盲検下の継続期に登録可能とした。

表 26. JIA 試験における ACR pedi 30 反応

Stratum	MTX 投与		MTX 非投与	
Phase				
OL LI 16 weeks				
ACR pedi 30 (n/N)	94.1% (80/85)		74.4% (64/86)	
有効性転帰				
二重盲検 32 週	Humira/MTX (N = 38)	プラセボ/MTX (N = 37)	Humira (N = 30)	プラセボ (N = 28)
32 週終了時の 再燃 ^a (n/N)	36.8% (14/38)	64.9% (24/37) ^b	43.3% (13/30)	71.4% (20/28) ^c
再燃の中央値	> 32 weeks	20 weeks	> 32 weeks	14 weeks

a. 48 週の ACR pedi 30/50/70 反応は、プラセボ投与に比べ有意差を示した。

a. p = 0.015

b. p = 0.031

16 週目に効果が認められた患者 (n = 144) のうち、試験を通して Humira を投与した患者においては、OLE 相の 6 年間、ACR pedi 30/50/70/90 反応を維持した。4–12 歳及び 13–17 歳の 11 例及び 8 例の計 19 例で、6 年間又は長期の治療が行われた。

全般的効果は、概ね良く、Humira と MTX の併用では、Humira 単独投与に比べ、抗体を発現した患者が少なかった。この結果から、Humira は MTX との併用及び MTX 投与が適切でない患者に単独投与することが推奨される (4.2 参照)。

pJIA II

中等度から重度の活動性多関節型若年性特発性関節炎を有する小児 32 例 (2–4 歳未満又は 4 歳以上で体重 15 kg 未満) を対象とした多施設非盲検試験において、Humira の安全性と有効性を評価した。体表面積 (BSA) あたり 24 mg/m² の Humira の皮下注射による隔週投与を 24 週間以上行い、最大単独用量は 20 mg とした。試験期間中、多くの被験者は MTX を併用しており、副腎皮質ステロイド又は NSAID の使用の報告は少なかった。

観察されたデータアプローチを用いた、12 週目及び 24 週目の PaedACR30 反応は、それぞれ 93.5%及び 90.0%であった。12 週目及び 24 週目に PaedACR50/70/90 であった被験者の割合は、それぞれ 90.3%/61.3%/38.7%及び 83.3%/73.3%/36.7%であった。24 週目に反応が認められた (PaediACR30) 患者 (30 例中 27 例) のうち、この期間を通して Humira を投与した患者においては、OLE 相の最大 60 週間、PaedACR30 反応が維持された。全体として、20 例が 60 週間以上の投与を受けた。

腱付着部炎関連関節炎

中等度の腱付着部炎関連関節炎を有する小児患者 46 例（6–17 歳）を対象とした多施設無作為二重盲検試験において、Humira の安全性と有効性を評価した。体表面積（BSA）あたり 24 mg/m² 投与群とプラセボ群のいずれかに患者を無作為に割り付け、隔週で 12 週間の投与を行った。二重盲検期間の後に非盲検期間を設け、非盲検期間ではさらに 192 週間、体表面積あたり 24 mg/m² の Humira を皮下注射により隔週投与した（最大用量 40 mg まで）。主要評価項目は、関節炎を伴う活動性関節（変形によらない腫脹、あるいは可動制限+疼痛及び／又は圧痛のある関節）のベースライン時の数から 12 週目までの変化率で、同試験におけるプラセボ群の平均変化率が-11.6%（変化率中央値：-50.0%）であったのに対し、Humira 群では-62.6%（変化率中央値：-88.9%）であった。関節炎を伴う活動性関節数にみられたこの改善は、非盲検期間中、試験参加中の Humira 群患者 31 例中の 26 例（84%）で 156 週目まで維持された。統計学的には有意ではなかったものの、大半の患者が、腱付着部炎の部位数、圧痛関節数（TJC）、腫脹関節数（SJC）、PaedACR50 反応及び PaedACR70 反応などの副次的評価項目に臨床的な改善を示した。

小児尋常性乾癬

局所療法、日光療法又は光線療法でも十分に治療コントロールがされていない、4 歳以上の重度の小児慢性尋常性乾癬患者（PGA ≥ 4、若しくは体表面積で 20%を超える病変部、又は体表面積で 10%を超え、且つ、非常に厚い病変部がある。若しくは PASI が 20%以上、又は PASI が 10%以上、且つ、臨床的に関連する顔面、生殖器、手足部への病変がある）114 例を対象とした無作為二重盲検試験において Humira の有効性が評価された。

患者は Humira 0.8 mg/kg 隔週投与（最大 40 mg）、0.4 mg/kg 隔週投与（最大 20 mg）、又はメトトレキサート 0.1–0.4 mg/kg 週一回投与（最大 25 mg）された。16 週時に、Humira 0.8 mg/kg 隔週投与された多くの患者は、Humira 0.4 mg/kg 隔週投与若しくはメトトレキサート投与された患者に比べてより高い有効性の反応（例えば、PASI 75）がみられた。

表 27. 小児尋常性乾癬 患者における 16 週での有効性結果

	MTX ^a N=37	Humira 0.8 mg/kg 隔週投与 N=38
PASI 75 ^b	12 (32.4%)	22 (57.9%)
PGA: Clear/minimal ^c	15 (40.5%)	23 (60.5%)
a. MTX = メトトレキサート a. P=0.027, Humira 0.8 mg/kg MTX との対比較 b. P=0.083, Humira 0.8 mg/kg MTX との対比較		

PASI 75 及び PGA clear 若しくは minimal に達した患者では最大 36 週間の治療を中断して、疾患コントロールの欠損（少なくとも PGA で 2 段階の悪化）を観察した。その後患者は、16 週間

Humira 0.8 mg/kg 隔週投与で再投与が行われた。その間に観察された反応率は前の二重盲検期間と同様であった PASI 75 の反応率は 78.9% (15/19 例) 及び PGA clear 若しくは minimal は 52.6% (10/19 例)。

オープンラベル試験期間において、PASI 75 と PGA clear 若しくは minimal の反応は 52 週まで維持され、新たな安全性の所見は認められなかった。

若年化膿性汗腺炎

若年の化膿性汗腺炎患者を対象とした Humira の臨床試験は実施されていない。若年化膿性汗腺炎患者の治療のためのアダリムマブの効果は、疾患経過、病態生理学及び薬物効果が成人での曝露レベルと概ね同様であることから、成人の化膿性汗腺炎患者で示された効果と曝露反応関係に基づいて予測された。

若年化膿性汗腺炎患者における推奨アダリムマブ投与量の安全性は、同量又は回数を増やした用量での成人及び小児患者のアダリムマブの免疫領域の安全性プロファイルに基づいている (5.2 参照)。

小児クローン病

Humira の体重別 (< 40 kg 又は ≥ 40 kg) の用量による導入及び維持療法の有効性及び安全性を評価する多施設無作為化二重盲検臨床試験が、小児クローン病活動性指標 (PCDAI) スコア > 30 と定義される中等症から重症のクローン病 (CD) の 6 歳から 17 歳までの小児患者 192 例において実施された。患者は CD に対する既存治療 (副腎皮質ステロイド及び/又は免疫調節薬を含む) が不成功であった。患者は過去にインフリキシマブで効果欠如又は不耐容であった可能性もある。

全ての患者はベースラインにおける体重に基づく用量で非盲検導入療法とした：40 kg 以上の患者に対しては初回 160 mg、2 週時 80 mg、40 kg 未満の患者に対しては初回 80 mg、2 週時 40 mg

4 週時に、患者はその時点での体重により表 28 に示した低用量又は通常量の維持投与に 1 : 1 でランダム化された。

表 28. 維持療法

体重	低用量	通常用量
< 40 kg	10 mg 隔週投与	20 mg 隔週投与
≥ 40 kg	20 mg 隔週投与	40 mg 隔週投与

有効性結果

試験の主要評価項目は、PCDAI スコア ≤ 10 と定義される、26 週時での臨床的寛解とした。

臨床的寛解及び臨床反応（PCDAI スコアがベースラインから少なくとも 15 ポイント減少を定義）率を表 29 に示す。副腎皮質ステロイド又は免疫調節薬の中止率を表 30 に示す。

表 29. 小児クローン病試験の PCDAI 臨床的寛解及び反応

	通常用量 40/20 mg 隔週投与 N = 93	低用量 20/10 mg 隔週投与 N = 95	P 値*
26 週目			
臨床的寛解	38.7%	28.4%	0.075
臨床反応	59.1%	48.4%	0.073
52 週目			
臨床的寛解	33.3%	23.2%	0.100
臨床反応	41.9%	28.4%	0.038
*通常用量と低用量を比較した p 値			

表 30. 小児クローン病試験の副腎皮質ステロイド又は免疫調節薬の中止及び Fistula 寛解

	通常用量 40/20 mg 隔週投与	低用量 20/10 mg 隔週投与	P 値 ¹
副腎皮質ステロイドの中止	N = 33	N = 38	
26 週目	84.8%	65.8%	0.066
52 週目	69.7%	60.5%	0.420
免疫調節薬の中止 ²	N = 60	N = 57	
52 週目	30.0%	29.8%	0.983
Fistula 寛解 ³	N = 15	N = 21	
26 週目	46.7%	38.1%	0.608
52 週目	40.0%	23.8%	0.303

1 通常用量と低用量を比較した p 値

2 患者が臨床反応基準を満たした場合は、治験担当医師の判断で 26 週時以降に免疫抑制剤療法を中止することができた。

3 ベースライン後の連続した少なくとも 2 回の来院におけるベースライン時に開いていた全ての瘻孔の閉鎖と定義される。

ベースラインから 26–52 週にかけて、両群において BMI 及び身長発育速度の統計学的に有意な増加（改善）が見られた。

両群において QOL パラメータのベースラインからの統計学的及び臨床的に有意な改善が見られた (IMPACT III を含む)。

小児 CD 試験からの患者 100 名 (n=100) を引き続き対象として、非盲検長期継続試験を実施した。5 年間のアダリムマブ療法の後、試験に残っていた 50 名の患者の 74.0% (37/50) が引き続き臨床的寛解の状態を維持し、92% (46/50) が PCDAI の臨床反応を維持した。

小児潰瘍性大腸炎

多施設無作為二重盲検試験において、通常の治療法で効果不十分又は不耐容の 5 歳から 17 歳の中等症から重症の小児潰瘍性大腸炎患者 (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評価した。本試験の患者の約 16% は過去の TNF 拮抗薬の治療に失敗していた。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。

本試験の導入期間では、77 例を 3 : 2 の割合で無作為に割付け、Humira 導入用量 2.4 mg/kg (最大 160 mg) を 0 週目及び 1 週目、1.2 mg/kg (最大 80 mg) を 2 週目、又は導入用量 2.4 mg/kg (最大 160 mg) を 0 週目、プラセボを 1 週目、1.2 mg/kg (最大 80 mg) を 2 週目に二重盲検下で投与した。両群とも 0.6 mg/kg (最大 40 mg) を 4 週目及び 6 週目に投与した。試験デザインを変更した後、導入期間に組み入れた残りの 16 例を Humira 導入用量 2.4 mg/kg (最大 160 mg) を 0 週目及び 1 週目、1.2 mg/kg (最大 80 mg) を 2 週目に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 ; 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、二重盲検下で維持療法として Humira 0.6 mg/kg (最大 40 mg) の毎週投与群、又は 0.6 mg/kg (最大 40 mg) の隔週投与群に無作為に均等に割り付けた。試験デザインの変更前に、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が、有効性の確認の解析には含めなかった。

疾患再燃は、PMS が 3 ポイント以上 (8 週目の PMS が 0-2 ポイントの患者)、2 ポイント以上 (8 週目の PMS が 3-4 ポイントの患者) 又は 1 ポイント以上 (8 週目の PMS が 5-6 ポイントの患者) 増加と定義した。

12 週目以降に疾患再燃の基準を満たした患者を、再導入用量 2.4 mg/kg (最大 160 mg) 又は 0.6 mg/kg (最大 40 mg) に無作為に割り付け、その後も各維持用量を継続投与した。

有効性結果

本試験の複合主要評価項目は、8週目の PMS 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）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 FMS（完全 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。

Humira の二重盲検導入用量各群の 8 週目における PMS による臨床的寛解率を表 31 に示す。

表 31. 8 週目の PMS による臨床的寛解

	Humira ^a 最大 160 mg（0 週目）/ プラセボ（1 週目） N=30	Humira ^{b,c} 最大 160 mg（0 週目及び 1 週目） N=47
臨床的寛解	13/30 (43.3%)	28/47 (59.6%)
a. Humira 2.4 mg/kg（最大 160 mg）を 0 週目、プラセボを 1 週目及び 1.2 mg/kg（最大 80 mg）を 2 週目に投与 b. Humira 2.4 mg/kg（最大 160 mg）を 0 週目及び 1 週目、1.2 mg/kg（最大 80 mg）を 2 週目に投与 c. 非盲検下での Humira 導入用量である 0 週目及び 1 週目の 2.4 mg/kg（最大 160 mg）投与及び 2 週目の 1.2 mg/kg（最大 80 mg）投与は含まない。 注 1：両導入群に 0.6 mg/kg（最大 40 mg）を 4 週目及び 6 週目に投与した。 注 2：8 週目に欠測値がある患者は評価項目を満たさないとみなした。		

52 週目で、二重盲検下で維持用量として最大 40 mg 隔週（0.6 mg/kg）及び最大 40 mg 毎週（0.6 mg/kg）投与患者において、8 週目のレスポnderにおける FMS に基づく臨床的寛解、8 週目のレスポnderにおける FMS に基づく臨床的改善（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 週目のレスポnderにおける粘膜治癒（Mayo 内視鏡所見サブスコアが 1 ポイント以下と定義）、8 週目のレミッターにおける FMS に基づく臨床的寛解、及び 8 週目のレスポnderにおける FMS に基づく副腎皮質ステロイドフリー寛解率を評価した（表 32）。

表 32. 52 週目の有効性結果

	Humira ^a 最大 40 mg 隔週投与 N=31	Humira ^b 最大 40 mg 毎週投与 N=31
8 週目の PMS レスポンダーにおける臨床的寛解	9/31 (29.0%)	14/31 (45.2%)
8 週目の PMS レスポンダーにおける臨床的改善	19/31 (61.3%)	21/31 (67.7%)
8 週目の PMS レスポンダーにおける粘膜治癒	12/31 (38.7%)	16/31 (51.6%)
8 週目の PMS レミッターにおける臨床的寛解	9/21 (42.9%)	10/22 (45.5%)
8 週目の PMS レスポンダーにおける副腎皮質ステロイドフリー寛解	4/13 (30.8%)	5/16 (31.3%)
a. Humira 0.6 mg/kg (最大 40 mg) を隔週投与 b. Humira 0.6 mg/kg (最大 40 mg) を毎週投与 c. ベースライン時に副腎皮質ステロイドを併用していた患者 注：52 週目に欠測値がある又は再導入療法若しくは維持療法に無作為に割り付けた患者は、52 週目の評価項目についてノンレスポンダーとみなした。		

その他の有効性の探索的評価項目として、8 週目及び 52 週目の小児潰瘍性大腸炎活動性指数 (PUCAI) に基づく臨床的改善 (PUCAI がベースラインから 20 ポイント以上減少と定義) 及び PUCAI に基づく臨床的寛解 (PUCAI が 10 未満と定義) を含む (表 33)。

表 33. PUCAI による探索的評価項目の結果

	8 週目	
	Humira ^a 最大 160 mg (0 週目) / プラセボ (1 週目) N=30	Humira ^{b,c} 最大 160 mg (0 週目及び 1 週目) N=47
PUCAI に基づく臨床的寛解	10/30 (33.3%)	22/47 (46.8%)
PUCAI に基づく臨床的改善	15/30 (50.0%)	32/47 (68.1%)
	52 週目	
	Humira ^d 最大 40 mg 隔週投与 N=31	Humira ^e 最大 40 mg 毎週投与 N=31
8 週目の PMS レスポンダーにおける PUCAI に基づく臨床的寛解	14/31 (45.2%)	18/31 (58.1%)
8 週目の PMS レスポンダーにおける PUCAI に基づく臨床的改善	18/31 (58.1%)	16/31 (51.6%)
a. Humira 2.4 mg/kg (最大 160 mg) を 0 週目, プラセボを 1 週目及び 1.2 mg/kg (最大 80 mg) を 2 週目に投与 b. Humira 2.4 mg/kg (最大 160 mg) を 0 週目及び 1 週目, 1.2 mg/kg (最大 80 mg) を 2 週目に投与 c. 0 週目及び 1 週目の非盲検下での Humira 導入用量 2.4 mg/kg (最大 160 mg), 並びに 2 週目の 1.2 mg/kg (最大 80 mg) 投与は含まない。 d. Humira 0.6 mg/kg (最大 40 mg) を隔週投与 e. Humira 0.6 mg/kg (最大 40 mg) を毎週投与 注 1: いずれの導入用量群も 0.6 mg/kg (最大 40 mg) を 4 週目及び 6 週目に投与した。 注 2: 8 週目に欠測値がある患者は評価項目を満たさないとみなした。 注 3: 52 週目に欠測値がある又は再導入療法若しくは維持療法に無作為に割り付けた患者は, 52 週目の評価項目についてノンレスポンダーとみなした。		

維持療法期間に Humira 再導入療法を受けた患者のうち, 2/6 (33%) が 52 週目に FMS に基づく臨床的改善を達成した。

QOL

Humira 投与群では, IMPACT III 及び介護者の仕事の生産性及び活動障害 (WPAI) スコアにおける臨床的に有意義なベースラインからの改善が認められた。

アダリムマブ投与群では, 臨床的に有意義な身長発育速度のベースラインからの増加 (改善) が認められ, 最大 40 mg (0.6 mg/kg) 毎週投与の高維持用量投与群では, 臨床的に有意義な BMI のベースラインからの増加 (改善) が認められた。

小児ぶどう膜炎

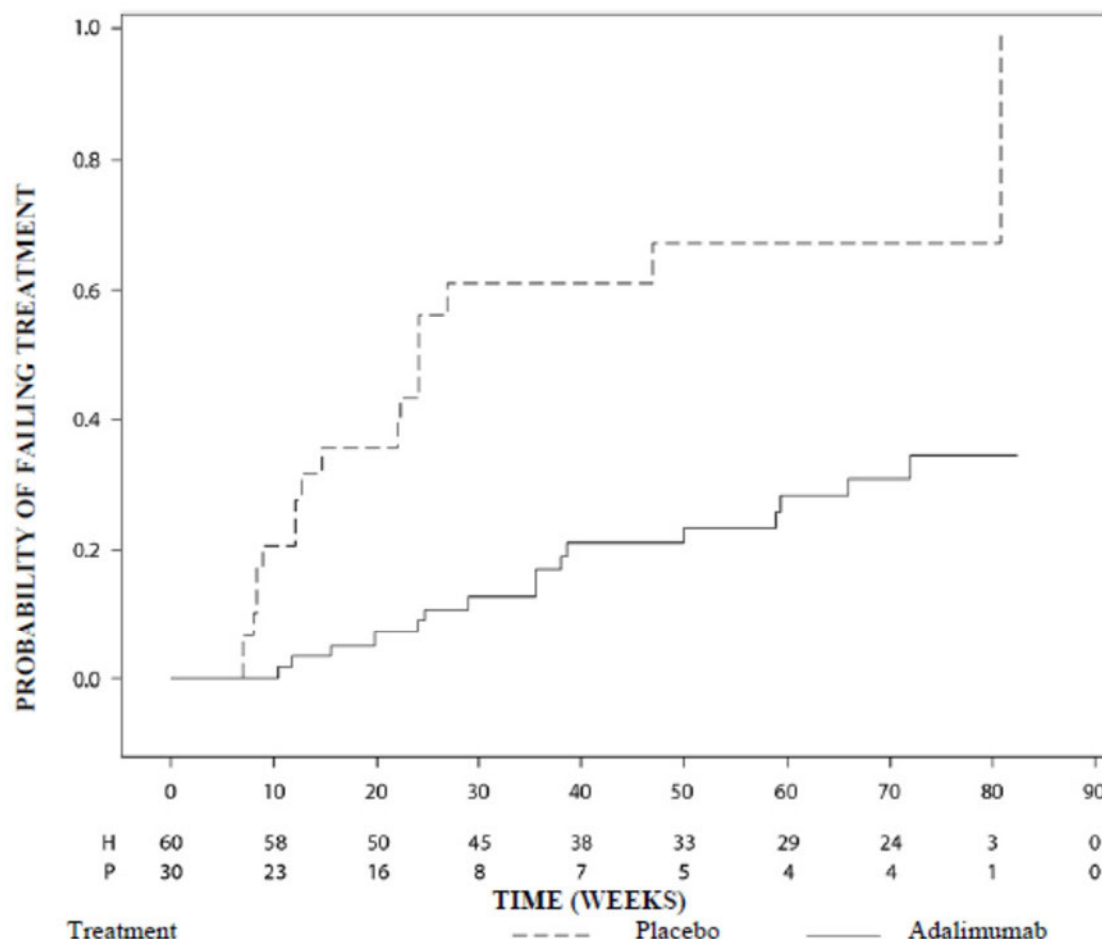
Humira の安全性及び有効性は、活動性 JIA 関連非感染性前部ぶどう膜炎を有する 2-18 歳未満の小児患者でメトトレキサートの投与を 12 週間以上受けたにもかかわらず十分な効果が得られなかった患者 90 例を対象とした無作為化二重盲検化対照試験により評価された。ベースライン時の用量でのメトトレキサート併用下で、プラセボ又はアダリムマブ（30 kg 未満：20 mg, 30 kg 以上：40 mg）を隔週投与した。

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。治療不成功の判定基準には、眼の炎症の悪化又は継続して改善なし、持続性併存眼疾患の発症又は併存眼疾患の悪化を伴う部分改善、許容外の併用薬の使用、及び長期間の投与中断を用いた。

臨床反応

アダリムマブは、プラセボに比べて治療不成功発生までの期間を有意に延長させた（図 3 参照, ログランク検定 $P < 0.0001$ ）。治療不成功発生までの期間の中央値は、プラセボが投与された被験者では 24.1 週間であったが、アダリムマブが投与された被験者では、治療不成功例が半数未満であったため中央値は推定不能であった。アダリムマブはプラセボに比べて、治療不成功リスクを 75%有意に減少させた [ハザード比 (HR) = 0.25 (95% CI : 0.12, 0.49)]。

図 3. 小児ぶどう膜炎試験における治療不成功発生までの期間を要約した Kaplan・マイヤー曲線



注：P = プラセボ（リスクのある数）；H = HUMIRA（リスクのある数）。

5.2 薬物動態学的特性

吸収及び分布

アダリムマブ 40 mg を単回皮下投与したとき，アダリムマブの吸収及び分布は緩やかであり，血清中濃度は投与後約 5 日目に最高濃度に達した。40 mg の用量で単回皮下投与した 3 試験から推定したアダリムマブの絶対的生物学的利用率の平均値は 64%であった。0.25–10 mg/kg の用量範囲でアダリムマブを単回静脈内投与したとき，濃度は用量に比例していた。0.5 mg/kg（–40 mg）の用量で投与したときのクリアランスは 11–15 mL/hr，分布容積（ V_{ss} ）は 5–6 L の値を示し，最終相の半減期は平均で約 2 週間であった。関節リウマチ患者数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。

関節リウマチ成人患者に Humira 40 mg 隔週皮下投与したときの定常状態における平均トラフ濃度は、それぞれ約 5 µg/mL (MTX との併用なし) 及び 8–9 µg/mL (MTX との併用) であった。20, 40, 80 mg の用量で隔週及び週 1 回皮下投与したときの定常状態における血清中トラフ濃度は、用量にほぼ比例して上昇した。

4–17 歳の多関節型若年性特発性関節炎患者に、Humira 24 mg/m² (最大用量 40 mg まで) を隔週皮下投与した時の定常状態 (測定は 20–48 週) での血清中アダリムマブ平均トラフ濃度は、アダリムマブ単独投与で 5.6 ± 5.6 µg/mL (102% CV), MTX との併用で 10.9 ± 5.2 µg/mL (47.7% CV) であった。

Humira 24 mg/m² を投与した、2–4 歳未満又は 4 歳以上で体重 15 kg 未満の多関節型若年性特発性関節炎患者における定常状態での血清中アダリムマブ平均トラフ濃度は、アダリムマブ単独投与で 6.0 ± 6.1 µg/mL (101% CV), MTX との併用で 7.9 ± 5.6 µg/mL (71.2% CV) であった。

6–17 歳の腱付着部炎関連関節炎患者に、Humira 24 mg/m² (最大用量 40 mg まで) を隔週皮下投与した時の定常状態 (測定は 24 週) での血清中アダリムマブ平均トラフ濃度は、アダリムマブ単独投与で 8.8 ± 6.6 µg/mL, MTX との併用で 11.8 ± 4.3 µg/mL であった。

X 線像が認められない体軸性脊椎関節炎成人患者に皮下投与で Humira 40 mg 隔週投与後、68 週時の定常状態での平均トラフ濃度 (± SD) は 8.0 ± 4.6 µg/mL であった。

成人乾癬患者において、単独療法としてアダリムマブ 40 mg 隔週投与中、定常状態における平均トラフ濃度は 5 µg/mL であった。

慢性尋常性乾癬の小児患者に Humira 0.8 mg/kg (最大用量は 40 mg/回) 隔週皮下投与したときの定常状態における平均アダリムマブトラフ濃度 (± SD) は、7.4 ± 5.8 µg/mL (79% CV) であった。

化膿性汗腺炎患者に対して Humira を 0 週時に 160 mg, 2 週時に 80 mg 投与したところ、血清アダリムマブのトラフ濃度は、2 週時と 4 週時にはおよそ 7–8 µg/mL に達した。12 から 36 週時にわたる定常状態のトラフ値の平均は、アダリムマブ 40 mg を毎週投与した間はおおよそ 8–10 µg/mL であった。

若年性化膿性汗腺炎患者におけるアダリムマブ曝露量は、他の小児患者 (小児乾癬, 若年性特発性関節炎, 小児クローン病及び腱炎関連関節炎) の免疫領域の薬物動態に基づく母集団薬物動態モデリング及びシミュレーションを用いて予測された。推奨される若年性化膿性汗腺炎投与スケジュールは、隔週で 40 mg である。アダリムマブへの曝露は体重により影響を受けるこ

とがあるので、体重がより重く、効果が不十分な若年性の患者には、推奨される成人の用量 40 mg 毎週投与において効果が見込まれる。

0 週時の Humira 80 mg に続き、2 週時に 40 mg を負荷投与したクローン病患者において、導入期間中の血清中アダリムマブ トラフ濃度は約 5.5 µg/mL であった。0 週時で Humira 160 mg 続いて 2 週時に 80 mg を負荷投与したクローン病患者は、導入期間中の血清中アダリムマブ トラフ濃度約 12 µg/mL であった。維持療法の用量 Humira 40 mg を隔週継続投与したクローン患者は、定常状態における平均トラフ濃度は約 7 µg/mL であった。

中等症から重症の小児クローン病患者において、非盲検のアダリムマブ導入用量は体重カットオフ 40 kg により、初回及び 2 週時に 160/80 mg 又は 80/40 mg であった。4 週時において、患者は体重により通常用量（隔週 40/20 mg）又は低用量（隔週 20/10 mg）の維持療法グループに 1:1 でランダム化された。4 週時の平均血清中アダリムマブトラフ濃度（± SD）は、≥ 40 kg（160/80 mg）の患者で 15.7 ± 6.6 µg/mL、< 40 kg（80/40 mg）の患者で 10.6 ± 6.1 µg/mL であった。

ランダム化療法を受けた患者において、52 週時の平均アダリムマブトラフ濃度（± SD）は、通常用量群で 9.5 ± 5.6 µg/mL、低用量群で 3.5 ± 2.2 µg/mL であった。平均トラフ濃度は 52 週間アダリムマブ隔週療法を受けた患者で維持された。用量を隔週から毎週投与に増量した患者においては、52 週時の平均血清中アダリムマブ濃度（± SD）は、 15.3 ± 11.4 µg/mL（40/20 mg、毎週）及び 6.7 ± 3.5 µg/mL（20/10 mg、毎週）であった。

0 週時の負荷用量 Humira 160 mg に続き、2 週時に Humira 80 mg を投与した潰瘍性大腸炎患者において、導入期間中の血清中アダリムマブトラフ濃度は約 12 µg/mL であった。維持用量 Humira 40 mg を隔週投与した潰瘍性大腸炎患者において、定常状態における平均トラフ濃度は約 8 µg/mL であった。

潰瘍性大腸炎の小児患者に体重に基づく用量 0.6 mg/kg（最大 40 mg）を隔週皮下投与した後、52 週時の定常状態での平均血清中アダリムマブトラフ濃度は 5.01 ± 3.28 µg/mL であった。0.6 mg/kg（最大 40 mg）を毎週投与した患者においては、52 週時の定常状態での平均血清中アダリムマブトラフ濃度（±SD）は 15.7 ± 5.60 µg/mL であった。

成人のぶどう膜炎患者に対し、0 週時にアダリムマブ 80 mg を初回投与し、その後アダリムマブ 40 mg を 1 週時から隔週投与した場合、定常状態濃度の平均値は約 8–10 µg/mL となった。

小児ぶどう膜炎患者におけるアダリムマブ曝露量は、他の小児患者（小児乾癬、若年性特発性関節炎、小児クローン病及び腱炎関連関節炎）の免疫領域の薬物動態に基づく母集団薬物動

態モデリング及びシミュレーションを用いて予測された。6 歳未満の小児への負荷投与に関する利用可能な臨床曝露データは得られてない。予測結果によると、メトトレキサートの非併用下では、負荷投与により初期の全身曝露量の増加がみられる。

母集団薬物動態及び薬物動態／薬力学モデリングならびにシミュレーションにより、アダリムマブ 80 mg を隔週投与された患者におけるアダリムマブの曝露量と有効性は、40 mg を毎週投与された患者と同程度であることが予測された（関節リウマチ、化膿性汗腺炎、潰瘍性大腸炎、クローン病又は乾癬の成人患者、化膿性汗腺炎の若年性患者、体重 40 kg 以上でクローン病及び潰瘍性大腸炎の小児患者を含む）。

小児における曝露反応関係

JIA（pJIA 及び ERA）患者の臨床試験データに基づいて、血漿濃度と ACR Pedi50 反応間の曝露反応関係を明らかにした。最大 ACR Pedi50 反応の 50%が得られるアダリムマブの見かけの血漿濃度（EC50）は 3 µg/mL（95%CI：1–6 µg/mL）であった。

重症の慢性尋常性乾癬を有する小児患者におけるアダリムマブ濃度と有効性間の曝露反応関係を、PASI75 及び PGA なし/軽微のそれぞれについて明らかにした。PASI75 及び PGA なし/軽微はアダリムマブ濃度の上昇に伴い増加し、両項目の見かけの EC50 は同程度であり約 4.5 µg/mL であった（95%CI は、それぞれ 0.4–47.6 及び 1.9–10.5）。

排泄

1,300 例を超える関節リウマチ患者のデータの母集団薬物動態解析から、体重の増加に伴い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。体重補正後では、性別、年齢はアダリムマブのクリアランスにほとんど影響を及ぼさなかった。抗アダリムマブ抗体（AAA）が検出された患者では、遊離のアダリムマブ（AAA に結合していないアダリムマブ）血清中濃度は低い濃度を示した。肝臓、腎臓機能障害患者における試験は実施していない。

肝臓、腎臓機能障害

Humira は肝臓、腎臓機能障害患者における試験は実施していない。

5.3 非臨床安全性データ

単回投与毒性、反復投与毒性及び遺伝毒性の試験から、非臨床データにおいて、ヒトでの特別な有害性を懸念する結果は得られていない。

カニクイザルを用いて 0, 30, 100 mg/kg（9–17 匹/群）における、胚胎児発生毒性及び周産期発生試験が実施され、アダリムマブは胎児に対して有害な影響を示さなかった。

アダリムマブの発がん性試験及び標準的な受胎能及び出生後の毒性試験については、アダリムマブがげっ歯類 TNF と十分な交差反応を示さないために適切な評価モデルが無いこと及びげっ歯類においてはアダリムマブの中和抗体が発現することから、いずれの試験も実施されていない。

6. 薬剤の特徴

6.1 添加物リスト

マンニトール
ポリソルベート 80
注射用水

6.2 配合禁忌

適合性試験を行っていないため、この薬剤は他の薬剤と混ぜてはいけない。

6.3 有効期間

2 年

6.4 保存における注意

2-8°C（冷蔵）で保管すること。冷凍しないこと。遮光のためプレフィルドシリンジ又はプレフィルドペンハ外箱の中に保管すること。

単回投与用 Humira プレフィルドシリンジ又はプレフィルドペンは、25°C 以下の温度で最長 14 日間保管することができる。シリンジ又はペンは遮光下で保管するものとし、14 日以内に使用しない場合は必ず廃棄すること。

6.5 容器の種類と内容

Humira 40 mg 注射液プレフィルドシリンジ

単回使用プレフィルドシリンジ（type 1 ガラス）Humira 40 mg 注射溶液病院及び介護者用。シリンジは type 1 ガラスのプランジャーストッパー（ブロモブチルゴム）及び針シールド（熱可塑性エラストマー）付き針

包装には；

- 1 ブリスター中に、1 プレフィルドシリンジ（0.4 mL 滅菌溶液）、アルコールパッド 1 枚

- 1 ブリスター中に、2 プレフィルドシリンジ (0.4 mL 滅菌溶液) , 各々アルコールパッド1枚
- 1 ブリスター中に、4 プレフィルドシリンジ (0.4 mL 滅菌溶液) , 各々アルコールパッド1枚
- 1 ブリスター中に、6 プレフィルドシリンジ (0.4 mL 滅菌溶液) , 各々アルコールパッド1枚

Humira 40 mg 注射液オートマチックニードルガード付きプレフィルドシリンジ

単回使用オートマチックニードルガード付きプレフィルドシリンジ Humira 40 mg 注射液。シリンジは type I ガラスのプランジャーストッパー (ブロモブチルゴム) 及び針シールド (熱可塑性エラストマー) 付き針

包装には ;

- 1 ブリスター中に、1 オートマチックニードルガード付きプレフィルドシリンジ (0.4 mL 滅菌溶液) , アルコールパッド1枚
- 1 ブリスター中に、2 オートマチックニードルガード付きプレフィルドシリンジ (0.4 mL 滅菌溶液) , 各々アルコールパッド1枚
- 1 ブリスター中に、6 オートマチックニードルガード付きプレフィルドシリンジ (0.4 mL 滅菌溶液) , 各々アルコールパッド1枚

Humira 40 mg 注射液プレフィルドペン

単回使用プレフィルドペン (type 1 ガラス) Humira 40 mg 注射溶液患者用。シリンジは type 1 ガラスのプランジャーストッパー (ブロモブチルゴム) 及び針シールド (熱可塑性エラストマー) 付き針

包装には ;

- 1 ブリスター中に、1 プレフィルドペン (0.4 mL 滅菌溶液) , アルコールパッド2枚
- 1 ブリスター中に、2 プレフィルドペン (0.4 mL 滅菌溶液) , 各々アルコールパッド1枚
- 1 ブリスター中に、4 プレフィルドペン (0.4 mL 滅菌溶液) , 各々アルコールパッド1枚
- 1 ブリスター中に、6 プレフィルドペン (0.4 mL 滅菌溶液) , 各々アルコールパッド1枚

全パックサイズが販売されているわけではない。

6.6 廃棄における注意

地域の規制に従い、未使用の製品及び廃棄物は廃棄すること。

7. 市販承認取得者

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germany

8. 承認番号

Humira 40 mg 注射液プレフィルドシリンジ

EU/1/03/256/012

EU/1/03/256/013

EU/1/03/256/014

EU/1/03/256/015

Humira 40 mg 注射液オートマチックニードルガード付きプレフィルドシリンジ

EU/1/03/256/023

EU/1/03/256/024

EU/1/03/256/025

Humira 40 mg 注射液プレフィルドペン

EU/1/03/256/016

EU/1/03/256/017

EU/1/03/256/018

EU/1/03/256/019

9. 最初の承認日/承認の更新日

最初の承認日：2003 年 9 月 8 日

最新の更新日：2008 年 9 月 8 日

10. 文書の改訂日

{年/月}

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

Humira 80 mg solution for injection in pre-filled syringe (和文)

Humira 80 mg solution for injection in pre-filled pen (和文)

1. 製品名

Humira 80 mg 注射液プレフィルドシリンジ

Humira 80 mg 注射液プレフィルドペン

2. 組成及び含量

Humira 80 mg 注射液プレフィルドシリンジ

0.8 mL の単回投与用プレフィルドシリンジ中に 80 mg のアダリムマブを含む。

Humira 80 mg 注射液オートマチックニードルガード付きプレフィルドシリンジ

0.8 mL の単回投与用プレフィルドシリンジ中に 80 mg のアダリムマブを含む。

Humira 80 mg 注射液プレフィルドペン

0.8 mL の単回投与用プレフィルドシリンジ中に 80 mg のアダリムマブを含む。

アダリムマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される、組換えヒトモノクローナル抗体。

添加物は、6.1 参照。

3. 剤型

注射用液（注射剤）

無色澄明な液剤

4. 臨床的特徴

4.1 適応症

関節リウマチ

MTX と Humira の併用において、

- MTX を含む DMARDs の効果が不十分な中等症から重症の活動性関節リウマチの成人患者に対する治療。
- MTX の治療歴のない重症の活動性及び進行性関節リウマチの成人患者に対する治療。

MTX 不耐容の場合、又は MTX 治療の継続が適切でない場合、Humira を単独投与する。

Humira は、MTX との併用において、X 線検査により測定される関節の構造的損傷の進展抑制及び身体機能の改善がみられた。

乾癬

全身療法の対象となる中等症から重症の慢性尋常性乾癬の成人患者に対する治療。

化膿性汗腺炎

従来の全身療法（5.1 及び 5.2 参照）では十分な効果が得られない中等症から重症の活動性化膿性汗腺炎の成人及び 12 歳以上の患者に対する治療。

クローン病

副腎皮質ステロイド / 免疫抑制剤による治療の効果が不十分又はこの治療に不耐容又は禁忌である重症の活動性クローン病患者に対する治療。

小児クローン病

一次栄養療法、副腎皮質ステロイド及び／若しくは免疫調節薬を含む通常の治療法で効果不十分、又はこれらの治療に不耐容又は禁忌である中等度から重症の活動性クローン病の小児患者（6 歳以上）に対する治療。

潰瘍性大腸炎

副腎皮質ステロイド、6-メルカプトプリン又はアザチオプリンを含む通常の治療法で効果不十分、又はこの治療に不耐容又は禁忌である中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎の成人患者に対する治療。

小児潰瘍性大腸炎

副腎皮質ステロイド、6-メルカプトプリン又はアザチオプリンを含む通常の治療法で効果不十分、又はこの治療に不耐容又は禁忌である中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎の小児患者（6 歳以上）に対する治療。

ぶどう膜炎

副腎皮質ステロイドで効果不十分、副腎皮質ステロイドの減量を必要とする、又は副腎皮質ステロイドによる治療が不適切な非感染性中間部、後部及び汎ぶどう膜炎の成人患者に対する治療。

小児ぶどう膜炎

通常の治療法で効果不十分又は不耐容、若しくは通常の治療が不適切な慢性非感染性前部ぶどう膜炎の小児患者（2 歳以上）に対する治療。

4.2 用法・用量

Humira による治療は、Humira 適応症の診断と治療に経験のある専門の医師の監視下で開始すること。眼科医は Humira の治療開始前に適切な専門医から助言を受けることが推奨される（4.4 参照）。Humira で治療する患者は特別な患者リマインダーカードが与えられる。

注射技術についての適切なトレーニング後、適切であると医師が判断した患者については、必要に応じて医学的なフォローアップを行いながら Humira を自己投与できる。

Humira 投与中、併用療法（例えば、副腎皮質ステロイド / 免疫調節剤）を考慮すること。

用量

関節リウマチ

関節リウマチの成人患者に対する Humira の推奨用量は、アダリムマブ 40 mg の皮下注射による隔週投与。MTX は Humira の治療中も継続すること。

副腎皮質ステロイド、サリチル酸塩、非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）又は鎮痛剤は Humira による治療中も継続可能。MTX 以外の DMARDs との併用に関しては、4.4 及び 5.1 参照。

単独療法において、Humira 40 mg の隔週投与で効果の減弱を経験した患者については、アダリムマブ 40 mg の週 1 回投与又は 80 mg の隔週投与へ用量を増量することにより効果を得られる可能性がある。

上述の適応症に関しては、通常、治療 12 週間以内に臨床的效果が得られる。この期間に反応が得られなかった患者においては、治療の継続を再検討すべきである。

個々の治療ニーズに応じて、Humira の他の含量や剤形が利用可能である。

乾癬

成人患者に対する推奨用量は、初回 80 mg、初回投与後 1 週時より 40 mg の皮下注射による隔週投与。維持投与には、Humira 40 mg 注射液プレフィルドシリンジ又はプレフィルドペンが利用可能である。

16 週間以内に効果が得られなかった患者においては、治療の継続を慎重に再検討すること。

16 週間以降、Humira 40 mg 隔週投与において反応が不十分な患者でも用量を 40 mg 毎週投与又は 80 mg 隔週投与に増量することにより効果が得られる可能性はある。用量を増量しても応答

が不十分な患者に対しては、40 mg 毎週投与又は 80 mg 隔週投与の継続の効果とリスクを注意深く再検討すべきである（第 5.1 章を参照）。40 mg 毎週投与又は 80 mg 隔週投与で十分な反応が達成される場合、その後 40 mg 隔週投与に減量することも可能である。

個々の治療ニーズに応じて、Humira の他の含量や剤形が利用可能である。

化膿性汗腺炎

化膿性汗腺炎の成人患者に対する Humira の推奨投与レジメンは、初回（1 日目）に 160 mg（1 日に 80 mg を 2 回、又は 1 日に 80 mg を 1 回連続 2 日間）、2 週間後（15 日目）に 80 mg を投与し、その 2 週間後（29 日目）以降は 40 mg 毎週投与又は 80 mg 隔週投与を継続する、である。必要に応じて、Humira の治療中に抗生物質を継続投与することも可能である。患者には、Humira の治療中に毎日患部を消毒薬で洗浄すること。

12 週間の期間内に改善がみられない患者に対しては、その期間を超える継続療法を注意深く再考慮する必要がある。

治療が中断された場合でも、Humira 40 mg の毎週投与又は 80 mg の隔週投与を再開することができる（第 5.1 章を参照）。

継続長期投与の効果とリスクは周期的に評価する必要がある（第 5.1 章を参照）。

個々の治療ニーズに応じて、Humira の他の含量や剤形が利用可能である。

クローン病

中等症から重症の活動性クローン病成人患者に対する導入用量は、0 週時で 80 mg 続いて 2 週時で 40 mg 投与。より速やかな効果が必要な場合、導入期間中に有害事象のリスクが高まることを考慮の上、0 週時で 160 mg（1 日 80 mg を 2 回投与、又は 1 日に 80 mg を 1 回連続 2 日間投与）、続いて 2 週時で 80 mg 投与が可能である。

導入療法後、推奨用量は隔週 40 mg 皮下投与。その代わりに、患者が Humira の投与を中止し、疾患の徴候や症状が再発した場合、Humira を再度投与できる。前回の投与から 8 週間以上経過後の再投与の報告はほとんどない。

維持療法期間中、標準的治療法ガイドラインに従い、副腎皮質ステロイドの投与量を徐々に減らすことができる。

Humira 40 mg 隔週投与において効果が減弱した患者では、Humira 40 mg 毎週投与又は 80 mg 隔週投与へ用量を増量することにより、効果を得られる可能性がある。

4 週時までに効果が現れない患者は、12 週時まで維持療法の継続により、効果を得られる可能性がある。この時期まで効果が得られない患者に対する継続投与については、慎重に再検討すること。

個々の治療ニーズに応じて、Humira の他の含量や剤形が利用可能である。

潰瘍性大腸炎

中等症から重症の潰瘍性大腸炎成人患者に対する導入用量は、0 週時で 160 mg（1 日 80 mg を 2 回投与、又は 1 日 80 mg を 1 回連続 2 日間投与）及び 2 週時で 80 mg 投与。導入療法後、推奨用量は隔週 40 mg 皮下投与。

維持療法期間中、標準的治療法ガイドラインに従い、副腎皮質ステロイドの投与量を徐々に減らすことができる。

40 mg 隔週投与において効果が減弱した患者では、Humira 40 mg 毎週投与又は 80 mg 隔週投与へ用量を増量することにより、効果を得られる可能性がある。

通常、治療 2-8 週間以内に臨床的効果が得られることを示唆するデータはある。この時期に効果が得られない患者においては、治療を継続しないこと。

個々の治療ニーズに応じて、Humira の他の含量や剤形が利用可能である。

ぶどう膜炎

ぶどう膜炎成人患者への Humira の推奨用量は、初回 80 mg、その後、初回投与の 1 週間後から 40 mg 隔週投与。維持投与には、Humira 40 mg 注射液プレフィルドシリンジ又はプレフィルドペンが利用可能である。Humira を単剤で使用して治療を開始する経験は限られている。Humira による治療は副腎皮質ステロイド及び/又は、その他の非生物学的免疫調節薬との併用で開始することができる。併用する副腎皮質ステロイドは、Humira 治療開始の 2 週間以降の臨床診療の結果をふまえて、投与量の漸減を行う場合がある。

長期治療の継続のベネフィット及びリスクを年に一度、評価することが推奨される（5.1 参照）。

個々の治療ニーズに応じて、Humira の他の含量や剤形が利用可能である。

特殊な集団

高齢者

用量の調整は必要とされていない。

腎及び肝機能障害

Humira はこれらの患者を対象にした試験を行っていない。推奨される用量はない。

小児

小児尋常性乾癬

4 歳から 17 歳までの小児尋常性乾癬患者における Humira の安全性及び有効性は確立されている。Humira の推奨用量は投与 1 回あたり最大 40 mg である。

若年化膿性汗腺炎（12 歳以上、最低体重 30 kg 以上）

Humira の臨床試験における若年性患者の化膿性汗腺炎は実施されていない。

これらの患者に対する用法・用量は薬物動態のモデリング及びシミュレーションにおいて決められている（5.2 参照）。個々の治療ニーズに応じて、Humira の他の含量や剤形が利用可能である。

Humira の推奨導入用量は、0 週時で 80 mg、続いて 40 mg を隔週で 1 週時より皮下投与。

Humira 40 mg の隔週投与において効果不十分な若年性患者には用量を 40 mg 毎週投与又は 80 mg 隔週投与に増量することを検討する。

必要に応じて、Humira 治療中に抗生物質を継続する。

Humira 治療中は、毎日局所用消毒剤の洗浄液を使用することを推奨する。

12 週間以上で効果が現れない患者に対する継続投与については、注意深く再考されるべきである。治療が中断された場合、適切に Humira の投与を再検討する。

継続的な長期治療のリスク / ベネフィットは、定期的に評価されるべきである（5.1 成人のデータ参照）。本適応症について、12 歳未満の小児に対する Humira の使用経験はない。

個々の治療ニーズに応じて、Humira の他の含量や剤形が利用可能である。

小児クローン病

6～17 歳のクローン病患者に対する推奨用量は体重に基づく（表 1）。Humira は皮下投与する。

表 1. 小児クローン病患者に対する Humira の用量

患者の体重	導入用量	4 週時以降の維持用量
40 kg 未満	0 週時で 40 mg, 2 週時で 20 mg より速やかな効果が必要な場合、より高い導入用量により有害事象のリスクが高まることを考慮の上、以下の用量を使用してもよい。 0 週時で 80 mg, 2 週時で 40 mg	20 mg 隔週投与
40 kg 以上	0 週時で 80 mg, 2 週時で 40 mg より速やかな効果が必要な場合、より高い導入用量により有害事象のリスクが高まることを考慮の上、以下の用量を使用してもよい。 0 週時で 160 mg, 2 週時で 80 mg	40 mg 隔週投与

十分な効果が得られない患者では、Humira の用量を以下のとおり増量することにより、効果を得られる可能性がある。

- 体重 40 kg 未満： 20 mg 毎週投与
- 体重 40 kg 以上： 40 mg 毎週投与又は 80 mg 隔週投与

12 週時までに効果が現れない患者に対する継続投与については、慎重に検討すること。

個々の治療ニーズに応じて、Humira の他の含量や剤形が利用可能である。

本適応症について、6 歳未満の小児に対する Humira の使用経験はない。

小児潰瘍性大腸炎

6 歳から 17 歳までの潰瘍性大腸炎患者に対する推奨用量は、体重に基づいて適用する（表 2 表）。皮下注射による投与。

表 2. 小児潰瘍性大腸炎に対する用法・用量

患者の体重	導入用量	4 週時以降*の維持用量
40 kg 未満	0 週時に 80 mg（1 日に 80 mg を 1 回投与） 2 週時に 40 mg（1 日に 40 mg を 1 回投与）	40 mg 隔週投与
40 kg 以上	0 週時に 160 mg（1 日に 80 mg を 2 回、又は 1 日に 80 mg を 1 回連続 2 日間投与） 2 週時に 80 mg（1 日に 80 mg を 1 回投与）	80 mg 隔週投与

* Humira 投与中に 18 歳に達した小児患者においては維持用量の処方を継続すること。

8 週間以内に効果の徴候を示さなかった患者に対する治継続投与については、慎重に検討すること。

本適応症について、6 歳未満の小児に対する Humira の使用経験はない。

各患者の治療ニーズに応じて別の含量や剤形を使用してもよい。

小児ぶどう膜炎

2 歳以上の小児ぶどう膜炎患者に対する推奨用量は体重に基づく（表 3 表）。Humira は皮下投与する。

小児ぶどう膜炎について、メトトレキサートの併用投与を伴わない Humira の治療経験はない。

表 3. 小児ぶどう膜炎患者に対する Humira の用量

患者の体重	投与レジメン
30 kg 未満	20 mg 隔週投与（メトトレキサートとの併用）
30 kg 以上	40 mg 隔週投与（メトトレキサートとの併用）

Humira 治療を開始する際には、負荷用量として 40 mg（体重 30 kg 未満の患者）又は 80 mg（体重 30 kg 以上の患者）を維持療法開始前に 1 週間投与してもよい。6 歳未満の小児における Humira 負荷用量の使用に関する臨床データは得られていない（5.2 参照）。

本適応症について、2 歳未満の小児に対する Humira の使用経験はない。

継続的な長期治療のリスク/ベネフィットを年 1 回評価することが推奨される（5.1 参照）。

個々の治療ニーズに応じて、Humira の他の含量や剤形が利用可能である。

用法

Humira は皮下投与する。使用上の注意の詳細は添付文書に記載する。

Humira の他の含量及び剤形が利用可能である。

4.3 禁忌

主成分若しくは 6.1 に記載されている添加物のいずれかに過敏症がある患者

活動性結核若しくは、敗血症等その他の重篤な感染症及び日和見感染症の患者（4.4 参照）

中等症から重症の心不全患者（NYHA クラス III/IV）（4.4 参照）

4.4 特別な警告と使用上の注意

トレーサビリティ

生物学的医薬品のトレーサビリティを向上させるため、投与した薬剤の名称及びロット番号を明確に記録すること。

感染症

TNF 拮抗薬を投与している患者において重篤な感染症により感染しやすくなる。肺機能障害は感染症の発症リスクを増加する可能性がある。Humira による治療前、治療中及び治療後に、結核を含む感染症について注意深く観察すること。アダリムマブの体内からの消失には、最高 4 ヶ月かかる可能性があるため、観察はこの期間中続けること。

感染症が抑えられるまで慢性若しくは局所的な感染症を含む活動性の感染症の患者に対して Humira による治療は開始しないこと。結核に曝露された患者及び結核又はヒストプラスマ症、コクシジオイデス症又はブラストミセス症などの流行性の真菌症の危険性の高い地域へ旅行したことがある患者については、Humira による治療のリスク / ベネフィットを治療開始前に検討すること（日和見感染症参照）。

Humira による治療中に新たな感染症が発現した患者に対して、注意深く観察し、診断的評価を行うこと。新たな重篤な感染症又は敗血症が生じた患者は、Humira の投与を中止し、感染症が抑えられるまで適切な抗菌薬又は抗真菌薬治療を行うこと。再発性感染症の既往がある又は感染症に罹りやすくなる可能性のある基礎疾患を有する患者、免疫抑制剤併用の場合は、Humira の使用を検討する際に医師は注意すること。

重篤な感染症：

Humira を投与している患者において、敗血症、細菌、マイコバクテリア、侵襲性真菌、寄生虫、ウイルスによる感染症又はリステリア症、レジオネラ症及びニューモシスティスなどの他の日和見感染症を含む重篤な感染症が報告されている。

臨床試験でみられた他の重篤な感染症は、肺炎、腎盂腎炎、敗血症性関節炎及び敗血症。入院又は致死的な感染症が報告されている。

結核：

Humira による治療を行っている患者において結核の報告がある。これらの報告の多くは、播種性などの肺外結核であった。

Humira による治療の開始前に、全ての患者は活動性若しくは非活動性（潜在性）の結核感染か評価する。この評価には、詳細な治療歴、結核の既往歴、過去に活動性の結核患者及び過去 / 現在免疫抑制剤の治療を受けている患者への接触の可能性を含めること。

適切なスクリーニングテスト、ツベルクリン反応検査及び胸部 X 線は全ての患者で行うこと（現地の推奨方法を適用する）。これらの検査を行うことを患者リマインダーカードに記録することを勧める。処方者は、特に重篤な疾病、免疫力が低い患者には、偽陰性のツベルクリン反応検査結果のリスクについて注意を促す。

活動性の結核と診断された場合、Humira の治療は開始しない（4.3 参照）。

潜在性の結核が疑われる場合、結核治療の経験のある医師と相談すること。下記に記載した全ての場合、Humira の治療のベネフィット / リスクのバランスを注意深く検討すること。

非活動性（潜在性）の結核と診断された場合、Humira による治療を開始する前に、現地の推奨方法に従い、抗結核薬の予防治療による潜在性結核に適切な治療を行うこと。

結核の種々の又は重大な危険因子を有する患者及び潜在性結核陰性の患者は Humira による治療開始前に抗結核薬の治療を検討すること。

適切な一連の治療が確認できなかった潜在性結核又は活動性結核の既往歴のある患者については、Humira 投与の前に抗結核薬の治療を検討すること。過去に潜在性若しくは活動性結核の治療を受けた患者は、Humira 投与中に活動性結核を発現することがある。

Humiraによる治療中又は治療後、もし結核感染を示唆する徴候 / 症状（例 持続性の咳、消耗 / 体重の減少、微熱）が現れた場合、患者には医学的なアドバイスを求めるよう指示すること。

その他の日和見感染症：

Humira を投与している患者において、侵襲性真菌感染症を含む日和見感染症が認められている。これらの感染症は TNF 拮抗薬を投与している患者において常にみられるものではなく、そのため適切な治療の遅れを招き、致命的な結果をもたらすこともある。

発熱、不快感、体重減少、発汗、咳、呼吸困難、及び / 又は肺浸潤又はショックを伴う如何に関わらず他の重篤な全身疾患などの徴候及び症状がみられた患者に関しては、侵襲性真菌感染症を疑い、Humira の投与は直ちに中止すること。これらの患者に対する診断及び抗真菌薬の経験的投与は、侵襲性真菌感染症患者治療の専門である医師に相談すること。

B 型肝炎の再燃

Humira を含む TNF 拮抗薬の投与を受けている B 型肝炎ウイルス慢性キャリア患者（表面抗原陽性）において、B 型肝炎の再燃が認められている。致命的な例も報告されている。Humira の投与に先立ち、HBV 感染の検査をすること。B 型肝炎感染陽性患者は、B 型肝炎の治療における専門の医師と相談することが望ましい。

Humira による治療が必要な HBV キャリア患者は、投与中のみならず、投与終了後も数ヵ月は活動性 HBV 感染の徴候及び症状を十分に観察すること。HBV キャリア患者に対する再燃予防のための抗ウイルス薬治療と TNF 拮抗薬治療との併用における十分なデータは得られていない。HBV が再燃した患者は Humira の投与を中止し、有効な抗ウイルス療法等適切な処置を開始すること。

神経症状

Humira を含む TNF 拮抗薬は、まれに多発性硬化症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脱髄疾患の臨床症状 / 放射線診断による新たな発生若しくは悪化に関連する。処方者は、既往又は最近発症した中枢又は末梢神経系脱髄疾患の患者に Humira を使用させる場合は注意すること。これらの疾患のいずれかが現れた場合は Humira の使用中止を検討すべきである。中間部ぶどう膜炎と中枢神経系脱髄性疾患には関連性があることが分かっている。以前から存在している又は最近発症した中枢神経系脱髄性疾患の有無を評価するために、非感染性中間部ぶどう膜炎に罹患する患者に対して Humira 治療の開始前と治療中、定期的に神経学的評価を実施すべきである。

アレルギー反応

臨床試験中に認められた、Humira に関連する重篤なアレルギー反応はまれであった。Humira に関連する重篤でないアレルギー反応は、臨床試験中にまれに認められた。Humira 投与後に発現したアナフィラキシーを含む重篤なアレルギー反応が報告されている。アナフィラキシー反応若しくは他の重篤なアレルギー反応が生じた場合、Humira の投与は直ちに中止し、適切な治療を開始すること。

免疫低下

Humira を投与された関節リウマチ患者 64 例における試験で、遅発性過敏症の抑制、免疫グロブリン濃度の低下、エフェクター T 細胞と B 細胞及び NK 細胞、単球 / マクロファージ、好中球の変化を示す徴候は認められなかった。

悪性腫瘍及びリンパ増殖性疾患

TNF 拮抗薬の比較対照試験において、対照群の患者に比べ、TNF 拮抗薬を投与した患者において多くのリンパ腫を含む悪性腫瘍が認められているが、発現はまれであった。市販後において、TNF 拮抗薬による治療を行った患者で白血病が報告されている。長期にわたる活動性の高い炎症性疾患のある関節リウマチ患者では、リンパ腫及び白血病のリスクは増加し、炎症性疾患はリスク予測を複雑にしている。現在の知見では、TNF 拮抗薬で治療している患者において、リンパ腫、白血病及び他の悪性腫瘍を発症するリスクの可能性を除くことはできない。

市販後では、アダリムマブを含む TNF 拮抗薬による治療を行った小児及び 22 歳以下の若年成人の患者（治療開始は 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。報告の約半数はリンパ腫だった。その他の報告は、さまざまな異なる悪性腫瘍で、免疫抑制と関連しているまれにみられる悪性腫瘍が含まれていた。TNF 拮抗薬による治療を行った小児及び若年成人の悪性腫瘍発症のリスクを除くことはできない。

市販後において、アダリムマブ投与でまれに肝脾 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。Humira 投与における肝脾 T 細胞リンパ腫には、炎症性腸疾患に対するアザチオプリン又は 6-メルカプトプリンとの併用療法を行っていた若年成人患者で発生したものもある。アザチオプリン又は 6-メルカプトプリン及び Humira の併用における潜在的リスクは慎重に考慮されるべきである。Humira による肝脾 T 細胞リンパ腫発生のリスクは除くことはできない（4.8 参照）。

悪性腫瘍の既往患者又は悪性腫瘍を発生した後も Humira による治療を継続している患者を含んだ試験を行っていない。従って、これらの患者に対し Humira による治療を検討する場合は注意すること（4.8 参照）。

全ての患者及び継続して免疫抑制の治療歴のある患者若しくは PUVA 治療歴のある乾癬患者は、Humira 投与前と投与中に非黒色皮膚癌の検査を受けること。アダリムマブを含む TNF 拮抗薬の治療患者で、メラノーマ及びメルケル細胞癌が報告されている（4.8 参照）。

他の TNF 拮抗薬（インフリキシマブ）の使用を評価する探索的臨床試験では、中等症から重症の慢性閉塞性肺疾患（COPD）の患者において、対照群に比べインフリキシマブ投与群で多くの悪性腫瘍（主に肺、頭頸部）が報告されている。全ての患者は高度の喫煙者であった。そのため、高度の喫煙のために悪性腫瘍のリスクが増加した患者だけでなく、COPD 患者で TNF 拮抗薬を投与している場合においても十分注意すること。

現在のデータでは、アダリムマブ治療が異形成や大腸癌を発症するリスクに影響を与えるかどうかは知られていない。異形成や大腸癌を発症するリスクの高い潰瘍性大腸炎のすべての患者（例えば、長期にわたる潰瘍性大腸炎や原発性硬化性胆管炎の患者）、又は異形成や大腸癌の既往歴のある潰瘍性大腸炎のすべての患者は、治療前及び疾患の経過中に定期的に異形成のスクリーニングを行うこと。この評価には、その地域の推奨のもとに大腸内視鏡検査及び生検を含めること。

血液学的反応

TNF 拮抗薬で再生不良性貧血を含む汎血球減少症がまれに報告されている。医学的に重要な血球減少症（血小板減少症、白血球減少症等）を含む血液系の有害事象は Humira においても報告されている。Humira 使用中に血液疾患を示唆する徴候及び症状（持続性発熱、あざ、出血、蒼白等）が現れたら、直ちに医師の診察を求めること。重要な血液異常が認められた患者は Humira による治療の中止を検討すること。

ワクチン接種

標準的な 23 株肺炎球菌ワクチン及び 3 種混合インフルエンザウイルスワクチンに対する、類似した抗体反応がアダリムマブ又はプラセボ投与の関節リウマチ成人患者 226 例に観察された。Humira 投与患者で生ワクチンによる二次感染に関するデータは得られていない。

可能であれば、多関節型若年性特発性関節炎の患者において、Humira による治療前に現行の予防接種のガイドラインに従った全ての予防接種を受けることを推奨する。

Humira 投与患者は生ワクチンを除くワクチンを同時に投与してもよい。子宮内でアダリムマブに曝露された乳児への生ワクチン（BCG ワクチンなど）の投与は、母親が妊娠中最後にアダリムマブ投与後 5 ヶ月間は推奨できない。

うつ血性心不全

他の TNF 拮抗薬の臨床試験において、うっ血性心不全の悪化及びうっ血性心不全による死亡の増加が報告されている。うっ血性心不全の悪化は Humira で治療している患者においても、報告されている。軽度の心不全（NYHA クラス I/II）患者は、Humira は慎重に投与すること。Humira は中等症から重症の心不全には、禁忌である（4.3 参照）。うっ血性心不全を新たに発症した患者若しくは症状が悪化した患者は、Humira による治療は中止する。

自己免疫プロセス

Humira による治療で自己抗体を形成する可能性がある。Humira による長期間の治療が自己免疫疾患の発現に与える影響は不明である。もし Humira による治療後にループス様症候群を示唆する症状があらわれ、二重鎖の DNA に対する自己抗体陽性の場合、Humira の更なる治療は行うべきではない（4.8 参照）。

生物学的 DMARDS 又は TNF 拮抗薬の併用

anakinra とエタネルセプトのような他の TNF 拮抗薬との併用の臨床試験において、重篤な感染症が認められ、エタネルセプト単独と比べて更なる臨床的効果はなかった。エタネルセプトと anakinra の併用療法で見られる有害事象の特性のため、類似した毒性は anakinra と他の TNF 拮抗薬の併用からも生じる可能性がある。そのため、アダリムマブと anakinra の併用はしないこと（4.5 参照）。

重篤感染症及び他の薬理学的相互作用の可能性を含む感染症のリスクが増大する可能性がある。アダリムマブと他の生物学的 DMARDS（例えば、anakinra やアバタセプト）又は他の TNF 拮抗薬の併用は推奨されない（4.5 参照）。

手術

Humira による治療の患者では、外科手術の安全経験は限られている。外科手術が予定されている場合、アダリムマブの長い半減期を考慮すること。Humira 投与中に手術が必要な患者は、感染症を十分観察し、適切な処置を行うこと。Humira 投与中に関節形成術を行った患者の安全性情報については限られている。

小腸閉塞

クローン病治療に効果が得られない場合、外科的治療を必要とする固定型線維性狭窄の可能性はある。Humira が、狭窄の悪化や原因とならないことを示唆するデータはある。

高齢者

重篤な感染症の発現頻度は、Humira 投与の 65 歳以上の患者（3.7%）で、65 歳未満の患者（1.5%）よりも高かった。致死的な例も報告されている。高齢者の投与時には、感染症のリスクに特に注意が必要である。

小児

上記の "ワクチン接種" の項参照。

4.5 他剤との相互作用及び他の相互作用

関節リウマチ、多関節型若年性特発性関節炎及び関節症性乾癬の患者において、Humira 単独及び MTX との併用投与による試験が行われた。Humira は MTX と併用すると、単独投与に比べて、アダリムマブに対する抗体産生が低かった。MTX と併用しない Humira 投与では、抗体産生の増加、アダリムマブのクリアランスの上昇及び効果の減弱を引き起こした（5.1 参照）。

Humira と anakinra の併用はしないこと（4.4 "生物学的 DMARDS 又は TNF 拮抗薬の併用" 参照）。

Humira とアバタセプトの併用はしないこと（4.4 "生物学的 DMARDS 又は TNF 拮抗薬の併用" 参照）。

4.6 生殖能、妊娠及び授乳

出産可能な女性

出産可能な女性は、妊娠を避けるために適切な避妊薬の使用を検討し、Humira の最終投与後少なくとも 5 ヶ月間その使用を継続すること。

妊娠

アダリムマブに曝露されて生存出生に至り、転帰が既知の妊娠症例をプロスペクティブに数多く（約 2100 例、妊娠第一期に曝露された妊娠症例 1500 例超を含む）収集したところ、新生児の奇形率の上昇は認められなかった。

プロスペクティブコホート登録に、少なくとも妊娠第一期にアダリムマブを投与された関節リウマチ又はクローン病の女性 257 例及びアダリムマブを投与されていない関節リウマチ又はクローン病の女性 120 例が登録された。主要評価項目は重大な先天異常の出生時有病率であった。転帰が重大な先天異常を有する生児の 1 例以上の出生であった妊娠の割合は、アダリムマブを投与された関節リウマチ女性では 69 例中 6 例（8.7%）、未投与の関節リウマチ女性では 74 例中 5 例（6.8%）〔未補正オッズ比（OR）：1.31, 95%信頼区間：0.38, 4.52〕及びアダリムマブを投与されたクローン病女性では 152 例中 16 例（10.5%）、未投与のクローン病女性では 32 例中 3 例（9.4%）（未補正 OR：1.14, 95%信頼区間：0.31, 4.16）であった。補正 OR（ベースラインの差異による）は、関節リウマチとクローン病を合わせて 1.10（95%信頼区間：0.45, 2.73）であった。アダリムマブを投与された女性と未投与の女性で、副次評価項目の自然流産、軽微な

先天異常，早期産，出生児の大きさ，重篤感染症又は日和見感染症に明らかな差異はなく，死産又は悪性腫瘍は報告されなかった。データの解釈は，少ない症例数や非無作為化デザインなど試験の方法論的限界による影響を受ける可能性がある。

サルによる発生毒性試験においては，母体に対する毒性，胎児毒性若しくは催奇形性は認められなかった。アダリムマブの出生後の毒性に関する非臨床試験データはない（5.3 参照）。

TNF α の阻害のために，妊娠中にアダリムマブ投与が新生児の免疫反応に影響を及ぼす可能性がある。妊娠中は明確な必要性がある場合のみアダリムマブを投与すること。

アダリムマブは，妊娠中にアダリムマブで治療を受けた女性から生まれた乳児の血清に，胎盤を通じて移行する可能性がある。従って，これらの乳児は感染症のリスクが高い可能性がある。子宮内でアダリムマブに曝露された乳児への生ワクチン（BCG ワクチンなど）の投与は，母親が妊娠中最後にアダリムマブ投与後少なくとも 5 ヶ月間は推奨できない。

授乳

公表文献からの限られた情報では，アダリムマブは乳汁中に極めて低濃度で移行し，ヒト乳汁中のアダリムマブの濃度は母体血清中濃度の 0.1%～1%であることが示されている。免疫グロブリン G たん白を経口投与すると腸でたん白質分解されるため，生物学的利用率が低い。授乳された新生児／乳児に対する影響はないと予測される。従って，Humira は授乳中に投与可能である。

生殖能

生殖能への影響に関する非臨床試験データはない。

妊娠及び出産の可能性のある女性，男性及び女性における避妊

妊娠及び出産の可能性のある女性は妊娠を防ぐために十分な避妊を行い，Humira の最終投与後少なくとも 5 ヶ月間は続けることを強く推奨する。

4.7 運転及び機械操作能への影響

Humira は運転又は機械操作能に対して，わずかに影響を及ぼすことがある。Humira 投与後，めまい（回転性めまい，視覚障害，疲労感を含む）が起こることがある（4.8 参照）。

4.8 副作用

安全性プロファイルの概要

主な非盲検比較試験で、9,506 例を対象に Humira の評価を最大 60 ヶ月間以上行った。これらの試験では、短期又は長期の関節リウマチを有する患者、若年性特発性関節炎（多関節型若年性特発性関節炎及び腱付着部炎関連関節炎）患者のほか、体軸性脊椎関節炎（強直性脊椎炎及び AS の証拠となる X 線所見が認められない体軸性脊椎関節炎）、関節症性乾癬、クローン病、潰瘍性大腸炎、乾癬、化膿性汗腺炎及びぶどう膜炎患者を対象とした。主な比較試験では、コントロール期間中に 6,089 例が Humira の投与を受け、3,801 例がプラセボ又は実対照薬の投与を受けた。

二重盲検比較試験において有害事象のため投与を中止した症例の割合は、Humira 投与群で 5.9%、対照群では 5.4%であった。

最も多く報告された有害事象は、感染症（例えば、鼻咽頭炎、上気道感染、副鼻腔炎等）、注射部位反応（紅斑、痒み、出血、痛みや腫脹）、頭痛、筋骨格系の痛みである。

Humira について、重篤な有害事象が報告されている。Humira のような TNF 拮抗薬は、免疫系に影響を与えるため、それらの使用は感染症やがんに対する生体防御に影響を与える可能性がある。Humira の使用による致死性及び生命を脅かす感染症（敗血症、日和見感染症及び結核を含む）、HBV の再燃と様々な悪性腫瘍（白血病、リンパ腫、HSTCL を含む）も報告されている。

重篤な血液学、神経学的及び自己免疫反応も報告されている。これらには、汎血球減少症、再生不良性貧血、中枢及び末梢脱髄性事象の希少な報告や、ループス、ループスに関連する疾患及びスティーブンス・ジョンソン症候群の報告が含まれている。

小児

一般的に、小児患者の有害事象は成人患者における有害事象と頻度及び種類が類似していた。

副作用の一覧

以下の副作用の表は、臨床試験及び市販後調査に基づいたもので、器官別大分類と頻度別で表 4 に示す（very common : $\geq 1/10$, common : $\geq 1/100 < 1/10$, uncommon : $\geq 1/1000 < 1/100$, rare : $\geq 1/10000 < 1/1000$, not known—利用可能なデータからは推定できない）。各頻度別に、副作用の重篤度の高い順に記載した。各適応症でみられる最も高い頻度についても含まれている。4.3、4.4 及び 4.8 で詳細な記載がある場合は、器官別大分類欄中にアスタリスクを付けた。

表 4. 副作用

器官別大分類	頻度	副作用
感染症及び寄生虫症*	Very Common	気道感染(下気道及び上気道感染, 肺炎, 副鼻腔炎, 咽頭炎, 鼻咽頭炎及びヘルペスウイルス性の肺炎を含む)
	Common	全身性の感染症(敗血症, カンジダ症, インフルエンザを含む), 腸の感染症(胃腸炎ウイルスを含む), 皮膚及び軟部組織感染症(爪周囲炎, 蜂巣炎, 膿痂疹, 壊疽性筋膜炎及び帯状疱疹を含む), 耳の感染症, 口腔感染(単純ヘルペス, 口腔ヘルペス, 歯の感染を含む), 生殖管感染(外陰膺真菌感染症を含む), 尿路感染(腎盂腎炎を含む), 真菌感染症, 関節感染
	Uncommon	神経系感染(ウイルス性髄膜炎を含む), 日和見感染症及び結核(コクシジオイデス症, ヒストプラズマ症及びトリ型結核菌複合感染を含む), 細菌感染, 眼の感染, 憩室炎 ¹⁾
良性, 悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む)*	Common	黒色腫を除く皮膚癌(基底細胞癌及び扁平上皮癌を含む), 良性新生物
	Uncommon	リンパ腫**, 固形臓器新生物(乳癌, 肺新生物及び甲状腺新生物を含む), 黒色腫**
	Rare	白血病 ¹⁾
	Not Known	肝脾 T 細胞リンパ腫 ¹⁾ メルケル細胞癌(皮膚神経内分泌癌) ¹⁾ カポジ肉腫
血液及びリンパ系障害*	Very common	白血球減少症(好中球減少症及び無顆粒球症を含む), 貧血
	Common	白血球増加症, 血小板減少症
	Uncommon	特発性血小板減少性紫斑病
	Rare	汎血球減少症
免疫系障害*	Common	過敏症, アレルギー(季節性アレルギーを含む)
	Uncommon	サルコイドーシス ¹⁾ 血管炎
	Rare	アナフィラキシー ¹⁾
代謝及び栄養障害	Very common	脂質増加
	Common	低カリウム血症, 尿酸増加, 血中ナトリウム異常, 低カルシウム血症, 高血糖, 低リン血症, 脱水症
精神障害	Common	気分変動 (鬱を含む), 不安神経症, 不眠症
神経系障害*	Very common	頭痛
	Common	異常感覚(感覚鈍麻を含む), 片頭痛, 坐骨神経痛, 神経根圧迫
	Uncommon	脳血管障害 ¹⁾ , 振戦, ニューロパチー
	Rare	多発性硬化症, 脱髄疾患(例: 視神経炎, ギラン・バレー症候群) ¹⁾

器官別大分類	頻度	副作用
眼障害	Common	視力障害, 結膜炎, 眼瞼炎, 眼部腫脹
	Uncommon	複視
耳及び迷路障害	Common	めまい
	Uncommon	難聴, 耳鳴
心臓障害*	Common	頻脈
	Uncommon	心筋梗塞 ¹⁾ , 不整脈, うっ血性心不全
	Rare	心不全
血管障害	Common	高血圧, 顔面紅潮, 血腫
	Uncommon	大動脈瘤, 動脈閉塞, 静脈血栓症
呼吸器, 胸郭及び縦隔障害*	Common	ぜんそく, 呼吸困難, 咳
	Uncommon	肺塞栓症 ¹⁾ , 間質性肺疾患, 慢性閉塞性肺疾患, 肺炎, 胸水 ¹⁾
	Rare	肺線維症 ¹⁾
胃腸障害	Very common	腹痛, 嘔気嘔吐
	Common	胃腸出血, 消化不良, 胃食道逆流症, 乾燥症候群
	Uncommon	すい臓炎, 嚥下障害, 顔面浮腫
	Rare	腸穿孔 ¹⁾
肝胆道系障害*	Very common	肝酵素上昇
	Uncommon	胆嚢炎及び胆石症, 肝脂肪変性, ビリルビン増加
	Rare	肝炎 B型肝炎の再燃 ¹⁾ 自己免疫性肝炎 ¹⁾
	Not known	肝不全 ¹⁾
皮膚及び皮下組織障害	Very common	発疹(剥脱性発疹を含む)
	Common	乾癬の悪化又は新たな発症(掌蹠膿疱性乾癬を含む) ¹⁾ , 蕁麻疹, あざ(紫斑を含む), 皮膚炎(湿疹を含む), 爪破壊, 多汗症, 脱毛症 ¹⁾ , そう痒
	Uncommon	寝汗, 癬痕
	Rare	多形性紅斑 ¹⁾ , スティーブンス・ジョンソン症候群 ¹⁾ , 血管性浮腫 ¹⁾ , 皮膚血管炎 ¹⁾
	Not Known	皮膚筋炎症状の悪化 ¹⁾
筋骨格系及び結合組織障害	Very common	筋骨格痛
	Common	筋攣縮(血中 CPK 上昇を含む)
	Uncommon	横紋筋融解症, 全身性エリテマトーデス
	Rare	ループス様症候群 ¹⁾
腎及び尿路障害	Common	腎臓機能障害, 血尿

器官別大分類	頻度	副作用
	Uncommon	夜間頻尿
生殖系及び乳腺障害	Uncommon	勃起障害
一般・全身障害および投与部位の状態*	Very common	注射部位反応(注射部位紅斑を含む)
	Common	胸痛, 浮腫, 発熱 ¹⁾
	Uncommon	炎症
臨床検査*	Common	凝固及び出血障害(APTT 延長を含む), 自己抗体陽性(抗二重鎖 DNA 抗体を含む), 血中乳酸脱水素酵素増加
	Not Known	体重増加 ²⁾
障害, 中毒 及び処置合併症	Common	治癒障害

* 更なる情報は 4.3, 4.4 及び 4.8 に記載。

** 非盲検継続試験を含む。

- 1) 自発報告データを含む。
- 2) アダリムマブ群の体重のベースラインからの平均変化量は、成人では 0.3 kg から 1.0 kg の範囲であったのに対し、プラセボ群では（マイナス）-0.4 kg から 0.4 kg であり、投与期間は 4-6 ヶ月であった。対照群なしの平均曝露期間は約 1-2 年である長期継続試験では、5-6 kg の体重増加も認められており、特にクローン病患者及び潰瘍性大腸炎患者で顕著であった。作用機序は不明であるが、アダリムマブの抗炎症作用と関連している可能性がある。

化膿性汗腺炎

化膿性汗腺炎患者における安全性プロファイルは、これまでに得られている Humira の安全性プロファイルと類似していた。

ぶどう膜炎

Humira の隔週投与によって治療したぶどう膜炎患者の安全性プロファイルは、Humira に関する既知の安全プロファイルと一致していた。

主な副作用の説明

注射部位反応

成人及び小児の主な比較試験において、Humira 投与患者の 12.9%に注射部位反応（紅斑，痒み，出血，痛み，腫脹）が生じ，プラセボ又は対照薬投与患者では 7.2%であった。ほとんどの場合，注射部位反応は薬剤の中止を必要としなかった。

感染症

成人及び小児の主な比較試験において，感染症の発現頻度は，Humira 投与の患者で 1.51 件/人年，プラセボ若しくは対照薬投与患者で 1.46 件/人年であった。感染症は，主に鼻咽頭炎，上気道感染，静脈洞炎であった。多くの患者は，感染症回復後 Humira の投与を継続した。

重篤な感染症の発現頻度は、Humira 投与患者で 0.04 件/人年、プラセボ若しくは対照薬投与患者で 0.03 件/人年であった。

成人及び小児の比較対照試験及び非盲検試験において、重篤な感染症（まれに生じる致死的な感染症を含む）が報告され、結核（粟粒及び肺外結核を含む）及び侵襲性日和見感染症（播種性又は肺外ヒストプラズマ症、プラストミセス症、コクシジオイデス症、ニューモシステス、カンジダ症、アスペルギルス症、リステリア症等）が含まれる。結核が報告された多くは治療開始後 8 ヶ月以内に生じ、潜在性疾患の再燃と考えられる。

悪性腫瘍及びリンパ増殖症候群

若年性関節炎患者（若年性特発性関節炎及び腱付着部炎関連関節炎）の臨床試験では、延べ 655.6 人/年の Humira 投与 249 例で悪性腫瘍が認められなかった。さらに、小児クローン病患者の臨床試験では、延べ 498.1 人年の Humira 投与 192 例で悪性腫瘍が認められなかった。小児慢性尋常性乾癬の臨床試験では、80.0 人年の Humira 投与 77 例で悪性腫瘍が認められなかった。小児潰瘍性大腸炎の臨床試験では、延べ 65.3 人/年の Humira 投与 93 例で悪性腫瘍は認められなかった。小児ぶどう膜炎患者の臨床試験ではのべ 58.4 人年の Humira 投与小児患者 60 例で悪性腫瘍が認められなかった。

中等症から重症の活動性関節リウマチ、強直性脊椎炎、AS の証拠となる X 線像が認められない体軸性脊椎関節炎、関節症性乾癬、乾癬、クローン病、潰瘍性大腸炎、化膿性汗腺炎及びぶどう膜炎患者における、Humira の主な臨床試験の比較試験期間、少なくとも 12 週間では、リンパ腫及び非黒色腫皮膚癌以外の悪性腫瘍は、Humira 投与 5291 例中 6.8 件/1000 人年（95%信頼区間：4.4, 10.5）、対照患者 3444 例中 6.3 件/1000 人年（95%信頼区間：3.4, 11.8）（治療期間中央値は Humira 治療で 4.0 ヶ月、対照薬治療で 3.8 ヶ月）観察された。非黒色腫皮膚癌の割合は Humira 投与患者で 8.8 件/1000 人年（95%信頼区間：6.0, 13.0）及び対照患者で 3.2 件/1000 人年（95%信頼区間：1.3, 7.8）であった。これらの皮膚癌のうち、扁平上皮癌の割合は、Humira 投与患者で 2.7 件/1000 人年（95%信頼区間：1.4, 5.4）、対照患者で 0.6 件/1000 人年（95%信頼区間：0.1, 4.5）を示した。リンパ腫の割合は、Humira 投与患者で 0.7 件/1000 人年（95%信頼区間：0.2, 2.7）、対照患者で 0.6 件/1000 人年（95%信頼区間：0.1, 4.5）であった。

これらの比較試験及び非盲検継続試験（中央値：約 3.3 年）6427 例の患者で 26439 人以上の治療では、リンパ腫及び非黒色腫皮膚癌以外の悪性腫瘍の観察される割合は約 8.5 件/1000 人年。非黒色腫皮膚癌は約 9.6 件/1000 人年、リンパ腫は 1.3 件/1000 人年だった。

2003 年 1 月から 2010 年 12 月までの市販後では、主に関節リウマチ患者で悪性腫瘍の報告割合は約 2.7 件/1000 人年。非黒色腫皮膚癌及びリンパ腫の報告割合は、各々約 0.2 件/1000 人年及び 0.3 件/1000 人年であった（4.4 参照）。

アダリムマブ投与で肝脾 T 細胞リンパ腫が、市販後においてまれに報告された（4.4 参照）。

自己抗体

関節リウマチ患者は、試験 I-V において、複数時点で自己抗体に関する血清検査を行った。これらの試験において、投与開始前に ANA 陰性であった 11.9%の Humira 投与患者、8.1%のプラセボ及び対照薬投与患者は、24 週時に陽性が報告された。全ての関節リウマチ及び関節症性乾癬の Humira による治療患者 3441 例のうち 2 例は、ループス様症候群の新たな発現を示唆する臨床症状があらわれた。その患者は、治療の中止後改善した。ループス腎炎又は中枢神経系の症状が発現した患者はいなかった。

肝胆道系事象

コントロール期間 4-104 週間での関節リウマチ及び関節症性乾癬患者の第 3 相比較試験において、ALT 上昇 $\geq 3x$ ULN は Humira 投与群で 3.7%，対照群では 1.6%であった。

4-17 歳の多関節型若年性特発性関節炎患者及び 6-17 歳の腱付着部炎関連関節炎患者の第 3 相比較試験において、ALT 上昇 $\geq 3x$ ULN は Humira 投与群で 6.1%，対照群では 1.3%であった。ALT 上昇の多くは、MTX との併用時に発現したものであった。2-4 歳未満の多関節型若年性特発性関節炎患者の第 3 相試験では、ALT 上昇 $\geq 3x$ ULN は認められなかった。

コントロール期間 4-52 週間でのクローン病及び潰瘍性大腸炎患者の第 3 相比較試験において、ALT 上昇 $\geq 3x$ ULN は Humira 投与群で 0.9%，対照群では 0.9%だった。

体重に基づく用量で最大 52 週間の導入療法を行った後、体重に基づく 2 用量群で維持療法を行った場合の Humira の有効性及び安全性を評価した、小児クローン病患者の第 3 相試験において、ALT 上昇 $\geq 3x$ ULN は 2.6%（5/192）で認められた。そのうち、4 例はベースライン時に免疫抑制剤を併用していた。

コントロール期間 12-24 週間での尋常性乾癬の第 3 相比較試験において、ALT 上昇 $\geq 3x$ ULN は Humira 投与群で 1.8%，対照群では 1.8%であった。

小児尋常性乾癬患者の第 3 相試験では、ALT 上昇 $\geq 3x$ ULN は認められなかった。

コントロール期間 12-16 週間での化膿性汗腺炎患者を対象にした Humira の対照試験（0 週時で初回投与 160 mg，2 週時で 80 mg，4 週時で毎週 40 mg）において、Humira 投与患者 0.3%と対照患者 0.6%で $3 \times$ ULN 以上の ALT 値上昇が生じた。

Humira 投与患者と対照患者の最大 80 週の曝露中央値がそれぞれ 166.5 日と 105.0 日であった成人ぶどう膜炎患者における Humira の比較対照試験（0 週時に 80 mg を初回投与後、1 週時から 40 mg を隔週投与する）では、Humira 投与患者の 2.4%、対照患者の 2.4%において ULN の 3 倍以上の ALT 上昇が生じた。

体重に基づく導入用量 2.4 mg/kg（最大 160 mg）を 0 週時及び 1 週時、1.2 mg/kg（最大 80 mg）を 2 週時に（N=63）、又は導入用量 2.4 mg/kg（最大 160 mg）を 0 週時、プラセボを 1 週時、1.2 mg/kg（最大 80 mg）を 2 週時に（N=30）投与後、維持用量 0.6 mg/kg（最大 40 mg）隔週投与（N=31）及び維持用量 0.6 mg/kg（最大 40 mg）毎週投与（N=32）の有効性及び安全性を評価した、小児潰瘍性大腸炎患者（N=93）における Humira の第 3 相比較試験において、ULN の 3 倍以上の ALT 上昇が患者の 1.1%（1/93）で認められた。

全ての適応の試験において、ALT が上昇した患者は症状を示さず、多くの場合、上昇は一過性であり、治療継続中に消失したが、市販後において、アダリムマブ投与患者における肝不全及び自己免疫性肝炎を含む肝炎のような肝不全に先立って起こる可能性のある重症度の低い肝障害が報告されている。

アザチオプリン/6-メルカプトプリンの併用

成人のクローン病の試験において、Humira の単独投与に比べ、Humira とアザチオプリン/6-メルカプトプリンの併用投与では、悪性及び重篤な感染症関連の有害事象の発生率が高かった。

副作用の疑いの報告

医薬品の承認後に認められた副作用の疑いを報告することが重要である。この報告により、医薬品のベネフィット／リスクバランスの継続的なモニタリングが可能となる。医療従事者が副作用の疑いを認めた場合は、付録 V に記載した各国の副作用報告システムにより報告することが求められている。

4.9 過量投与

臨床試験では、用量制限毒性は認められていない。評価された最高用量は 10 mg/kg 静注の反復投与で、推奨用量の約 15 倍である。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬物療法の群：選択的免疫抑制薬。腫瘍壊死因子アルファ（TNF- α ）阻害剤。ATC コード：L04AB04

作用機序

アダリムマブは特異的に TNF に結合し、細胞表面の TNF 受容体 (p55 及び p75) との相互作用の阻害により TNF の生物学的機能を中和する。

アダリムマブは、白血球遊走の原因となる接着分子の発現量の変化も含め (ELAM-1, VCAM-1 及び ICAM-1, IC₅₀ 値 : 0.1–0.2 nM) , TNF によって誘発又は調節される生物学的反応を調整する。

薬力学的効果

Humira による治療後に、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) の濃度が関節リウマチ患者におけるベースラインに比べて急速に低下することが明らかになった。Humira の投与後、軟骨破壊に関与する組織の再構築を引き起こすマトリックスメタロプロテアーゼ (MMP-1 及び MMP-3) の血清中濃度も低下した。Humira により治療された患者は、慢性炎症の血液学的徴候がほぼ改善された。

Humira による治療後に、多関節型若年性特発性関節炎、クローン病、潰瘍性大腸炎及び化膿性汗腺炎患者において、CRP 値の急速な減少が認められた。クローン病患者において、TNF α 発現の有意な減少を含む結腸の炎症マーカーの発現細胞数の減少が認められた。腸粘膜の内視鏡検査において、アダリムマブ投与患者で粘膜治癒が認められた。

臨床の有効性及び安全性

関節リウマチ

Humira は関節リウマチの全臨床試験において、3,000 例以上で評価された。Humira の有効性及び安全性は、無作為化二重盲検による 5 試験で評価された。患者は最大 120 ヶ月間治療を行った。Humira 40 mg / 0.4 ml の注射部位疼痛は、2 つに無作為化された実薬対照、単盲検、二期クロスオーバー試験で評価した。

RA 試験 I では、18 歳以上の中等症から重症の活動性関節リウマチ患者 271 例で評価された。その患者は少なくとも 1 種類の DMARDs による治療が無効で、MTX 12.5–25 mg (MTX 不耐容の場合 10 mg) / 週投与で効果が不十分であり、その MTX の用量は 10–25 mg 週 1 回投与で継続された。20, 40, 80 mg の Humira 又はプラセボを 24 週間にわたり隔週投与した。

RA 試験 II では、少なくとも 1 種類の DMARDs の治療が無効の 18 歳以上の中等症から重症の活動性関節リウマチの患者 544 例について評価した。20 又は 40 mg の Humira を 26 週間にわたり隔週 (プラセボを交互に投与) 又は週 1 回、皮下投与した。同じ期間、プラセボも週 1 回投与された。他の DMARDs の投与は認めていなかった。

RA 試験 III では、MTX 12.5–25 mg で効果が十分でない又は MTX 10 mg 週 1 回投与に不耐容の 18 歳以上の中等症から重症の活動性関節リウマチの患者 619 例について評価した。本試験は 3 群で行った。52 週間プラセボを週 1 回投与する群、Humira 20 mg 週 1 回投与する群及び Humira 40 mg 隔週（プラセボを交互に投与）投与する群。最初の 52 週間が完了した後、非盲検継続相に登録した 457 例について、Humira/MTX 40 mg を隔週で最大 10 年間投与した。

RA 試験 IV では、18 歳以上の中等症から重症の活動性関節リウマチの患者 636 例について、主に安全性を評価した。患者は DMARDs による治療歴がないこと又は最低 28 日間一定量投与された既存のリウマチ治療薬の投与を続けることが許容された。治療として MTX、レフルノミド、ヒドロキシクロロキン、スルファサラジン、金製剤が含まれる。患者は、Humira 40 mg 又はプラセボの 24 週間の隔週投与に無作為に割り付けられた。

RA 試験 V では MTX による治療歴のない患者で、中等度から重症の早期関節リウマチの成人患者 799 例を評価した（平均罹患期間は 9 ヶ月未満）。この試験は、104 週間における関節リウマチの徴候や症状の緩和及び関節損傷の進展について、Humira 40 mg 隔週投与と MTX の併用投与、Humira 40 mg 単独の隔週投与、MTX 単独投与の有効性を評価した。最初の 104 週完了時に、患者 497 例が Humira 40 mg を隔週で 10 年まで投与する非盲検継続試験に登録した。

RA 試験 VI 及び VII は、中等度から重症の活動性関節リウマチの 18 歳以上の患者各 60 例を評価した。登録された患者は、Humira 40 mg / 0.8 ml を現在治療中であり、平均的な注射部位疼痛が少なくとも 3 cm（VAS で 0–10 cm）又は Humira 40 mg / 0.8 ml にて投与を開始した biologic-naive 被験者で評価した。患者は Humira 40 mg / 0.8 ml 又は Humira 40 mg / 0.4 ml の単回投与を無作為に割り付けられた後に、次の投与時では対照治療の単回投与が行われた。

RA 試験 I, II, III における主要評価項目及び RA 試験 IV における副次的評価項目は 24 週時又は 26 週時における ACR 20 に達した患者の割合とした。RA 試験 V の主要評価項目は 52 週時の ACR 50 に達した患者の割合とした。RA 試験 III 及び V は、52 週時の、疾患の進展抑制（X 線検査結果より）の主要評価項目を追加した。RA 試験 III は QOL の変化も主要評価項目として設定した。RA 試験の VI 及び VII における主要評価項目は、注射直後の注射部位疼痛であり、0–10 cm の VAS で測定した。

ACR 反応

ACR 20/50/70 に達した Humira 治療の患者の割合は RA 試験 I, II, III で一致した。40 mg 隔週投与の結果を表 5 にまとめた。

表 5. プラセボ対照試験における ACR 反応（患者の割合）

評価項目	RA 試験 Ia**		RA 試験 IIa**		RA 試験 IIIa**	
	プラセボ /MTX ^c n = 60	Humira ^b /MTX ^c n = 63	プラセボ n = 110	Humira ^b n = 113	プラセボ /MTX ^c n = 200	Humira ^b /MTX ^c n = 207
ACR 20						
6 カ月	13.3%	65.1%	19.1%	46.0%	29.5%	63.3%
12 カ月	NA	NA	NA	NA	24.0%	58.9%
ACR 50						
6 カ月	6.7%	52.4%	8.2%	22.1%	9.5%	39.1%
12 カ月	NA	NA	NA	NA	9.5%	41.5%
ACR 70						
6 カ月	3.3%	23.8%	1.8%	12.4%	2.5%	20.8%
12 カ月	NA	NA	NA	NA	4.5%	23.2%

a. RA 試験 I の 24 週時, RA 試験 II の 26 週時, RA 試験 III の 24 週時と 52 週時

b. 40 mg Humira 隔週投与

c. MTX = メトトレキサート

** p < 0.01, Humira vs. プラセボ

RA 試験 I-IV において, ACR 反応基準の全ての評価項目（圧痛及び腫脹関節数, 医師及び患者による疾患活動性及び疼痛度の評価, 機能障害指数（HAQ）, 及び CRP（mg/dL））は, プラセボに比べ 24 週又は 26 週時に改善した。RA 試験 III では, これらの改善が 52 週まで持続した。

RA 試験 III の長期非盲検試験において, 最大 10 年間追跡した時, 多くの ACR 反応患者は反応が持続した。Humira 40 mg 隔週投与群に割付けられた患者 207 例中 114 例が, 5 年間 Humira 40 mg の隔週投与を継続した。そのうち, ACR 20 に達した患者は 86 例（75.4%）; ACR 50 に達した患者は 72 例（63.2%）; ACR 70 に達した患者は 41 例（36%）だった。207 例中 10 年間 Humira 40 mg の隔週投与を継続した患者は 81 例だった。そのうち, ACR 20 に達した患者は 64 例（79.0%）; ACR 50 に達した患者は 56 例（69.1%）; ACR 70 に達した患者は 43 例（53.1%）だった。

RA 試験 IV において, Humira 投与及び標準的な治療を行った患者の ACR 20 は, プラセボ投与及び標準的な治療した患者よりも統計学的に有意に良好な結果であった（p < 0.001）。

RA 試験 I-IV において, Humira で治療した患者は, プラセボ投与に比べ, 最初の投与後早ければ 1 週から 2 週間と, 統計学的に有意に ACR 20 及び 50 に達するのが早かった。

MTX による治療歴のない早期関節リウマチの患者における RA 試験 V では、52 週時において、Humira と MTX 併用投与は、MTX 単独及び Humira 単独よりも ACR 反応が高く、有意に優れており、104 週まで持続した（表 6 表）。

表 6. RA 試験 V における ACR 反応（患者の割合）

評価項目	MTX n = 257	Humira n = 274	Humira/MTX n = 268	p 値 ^a	p 値 ^b	p 値 ^c
ACR 20						
52 週目	62.6%	54.4%	72.8%	0.013	< 0.001	0.043
104 週目	56.0%	49.3%	69.4%	0.002	< 0.001	0.140
ACR 50						
52 週目	45.9%	41.2%	61.6%	< 0.001	< 0.001	0.317
104 週目	42.8%	36.9%	59.0%	< 0.001	< 0.001	0.162
ACR 70						
52 週目	27.2%	25.9%	45.5%	< 0.001	< 0.001	0.656
104 週目	28.4%	28.1%	46.6%	< 0.001	< 0.001	0.864

- a. p 値は MTX 単独と Humira/MTX 併用の Mann-Whitney U test の結果より
b. p 値は Humira 単独と Humira/MTX 併用の Mann-Whitney U test の結果より
c. p 値は Humira 単独と MTX 単独の Mann-Whitney U test の結果より

RA 試験 V の非盲検試験において、ACR の反応は追跡されてから 10 年まで維持された。隔週で Humira 40 mg にランダム化された 542 例中 10 年間 Humira 40 mg の隔週投与を継続した患者は 170 例だった。そのうち、ACR 20 に達した患者は 154 例（90.6%）、ACR 50 に達した患者は 127 患者（74.7%）、ACR 70 に達した患者は 102 例（60.0%）であった。

52 週時に、Humira/MTX 併用の患者 42.9%が寛解（DAS 28 (CRP)< 2.6）に達したのに対し、MTX 単独投与患者では 20.6%、Humira 単独投与患者では 23.4%であった。新たに中等症から重症の関節リウマチ患者と診断された患者における病態の軽減については、Humira/MTX 併用は MTX 単独（ $p < 0.001$ ）及び Humira 単独（ $p < 0.001$ ）に比べ臨床的にも、統計的にも優れていた。2 つの単独投与群の効果は、類似していた（ $p = 0.447$ ）。

非盲検継続試験に参加した Humira 単独投与又は Humira/MTX 併用にランダム化された 342 例の被験者のうち、171 例の被験者が 10 年間の Humira 治療を完了した。

そのうち、109 例の被験者（63.7%）が 10 年後に寛解したと報告されている。

画像的評価

RA 試験 III において、Humira 投与の関節リウマチ患者の平均罹患期間は約 11 年であり、関節の構造的損傷は画像評価され、modified Total Sharp Score (TSS) 及びそのコンポーネント、骨び

らんスコア、関節裂隙狭小化スコアにおける変化量として表した。6 ヶ月目及び 12 ヶ月目において、Humira/MTX 投与患者は MTX 単独投与患者に比べ、画像において進展抑制が有意に認められた（表 7 表）。

RA 試験 III の非盲検継続試験において、関節の構造的損傷の進展の遅延が 8–10 年にわたり持続したことが示された。Humira 40 mg を隔週投与された 207 症例のうち 81 例が 8 年後に X 線画像で評価された。そのうち、48 例において、mTSS のベースラインからの変化量が 0.5 以下と定義される関節破壊進行防止が認められた。Humira 40 mg を隔週投与された 207 症例のうち 79 例が 10 年後に X 線画像で評価された。そのうち、40 例において、mTSS のベースラインからの変化量が 0.5 以下と定義される関節破壊進行防止が認められた。

表 7. RA 試験 III における 12 ヶ月にわたる画像上の平均変化量

	プラセボ/MTX ^a	Humira/MTX 40 mg 隔週	プラセボ/MTX- Humira/MTX (95%信頼区間 ^b)	p 値
Total Sharp Score	2.7	0.1	2.6 (1.4, 3.8)	< 0.001 ^c
骨びらんスコア	1.6	0.0	1.6 (0.9, 2.2)	< 0.001
JSN ^d score	1.0	0.1	0.9 (0.3, 1.4)	0.002

- a. メトトレキサート
- b. MTX 及び Humira の変化量の差についての 95%信頼区間
- c. 順位データに基づく比較
- d. Joint Space Narrowing

RA 試験 V において、関節の構造的損傷は画像で評価され、modified Total Sharp Score の変化量で示された（表 8 表）。

表 8. RA 試験 V における 52 週目の画像による平均変化量

	MTX n = 257 (95%信頼区間)	Humira n = 274 (95%信頼区間)	Humira/MTX n = 268 (95%信頼区間)	p 値 ^a	p 値 ^b	p 値 ^c
Total Sharp score	5.7 (4.2-7.3)	3.0 (1.7-4.3)	1.3 (0.5-2.1)	< 0.001	0.0020	< 0.001
骨びらんスコア	3.7 (2.7-4.7)	1.7 (1.0-2.4)	0.8 (0.4-1.2)	< 0.001	0.0082	< 0.001
JSN score	2.0 (1.2-2.8)	1.3 (0.5-2.1)	0.5 (0-1.0)	< 0.001	0.0037	0.151

- a. p 値は MTX 単独と Humira/MTX 併用の Mann-Whitney U test の結果より
b. p 値は Humira 単独と Humira/MTX 併用の Mann-Whitney U test の結果より
c. p 値は Humira 単独と MTX 単独の Mann-Whitney U test の結果より

52 週時及び 104 週時における、進展なしの患者の割合（modified Total Sharp Score ≤0.5 におけるベースラインからの変化量）については、Humira/MTX 併用（各々 63.8%, 61.2%）は、MTX 単独（各々 37.4%, 33.5%, $p < 0.001$ ）及び Humira 単独（各々 50.7%, $p < 0.002$ 及び 44.5%, $p < 0.001$ ）と比べて高かった。

RA 試験 V の非盲検継続試験において、MTX 単独、Humira 単独及び Humira/MTX 併用に最初にランダム化された患者の modified Total Sharp Score におけるベースラインからの変化量は、それぞれ 10.8, 9.2 及び 3.9 であった。画像における進展抑制された患者の割合は、それぞれ 31.3%, 23.7% 及び 36.7% であった。

QOL 及び身体機能

4 比較試験において、健康に関連した QOL 及び身体機能は HAQ の障害指数を用いて評価した。これらは RA 試験 III のあらかじめ設定した 52 週時の主要評価項目であった。4 試験における Humira の全用量/スケジュールは、プラセボと比べ、ベースラインから 6 ヶ月まで、HAQ スコアに、統計的に有意な改善が認められ、RA 試験 III においては 52 週時に同様に認められた。全 4 試験における Humira の全用量/スケジュールに関する Short Form Health Survey (SF-36) の結果は 40 mg 隔週投与での痛み及び活力の領域において統計学的に有意なスコアを示すだけでなく、Physical component summary (PCS) も統計的に有意なスコアを示すことで、これらの知見を裏付けている。FACIT によって測定された倦怠感の統計的に有意な減少は、評価された 3 試験全てにおいて認められた (RA 試験 I, III, IV)。

RA 試験 III において、身体機能の改善は非盲検期 520 週 (120 ヶ月) にわたって持続した。QOL の改善は 156 週時 (36 ヶ月) まで観察され、その期間中改善は継続した。

RA 試験 V において、52 週時における HAQ 機能障害指数及び SF-36 の Physical component summary は、MTX 単独及び Humira 単独と比較し Humira/MTX 併用はより改善し ($p < 0.001$) , その効果は 104 週まで持続した。非盲検継続試験を完了した 250 例の被験者は、10 年間の治療を通して身体機能の改善が持続された。

注射部位疼痛

プールされたクロスオーバーRA 試験 VI 及び VII については、Humira 40 mg/0.8 ml と Humira 40 mg/0.4 ml (3.7 cm の mean VAS 対 1.2 cm, 0–10 cm のスケール, $P < 0.001$) の間において注射直後の注射部位疼痛に関する統計的に有意な差が観察された。これは、注射部位疼痛の中央値が 84%の減少を示している。

乾癬

全身療法又は光線療法を必要とする、慢性の尋常性乾癬成人患者（体表面積（BSA）が 10%以上であり PASI（Psoriasis Area and Severity Index）が 12 以上若しくは 10 以上）に対して、無作為二重盲検試験により有効性及び安全性が評価された。Psoriasis 試験 I と II に参加した患者の 73% が過去に全身療法又は光線療法を受けていた。また、無作為二重盲検試験（Psoriasis 試験 III）における全身療法を必要とする、手足の乾癬を伴う中等度から重度の慢性尋常性乾癬成人患者における Humira の安全性と有効性に関する検討が行われた。

Psoriasis 試験 I（REVEAL）は 3 つの期間区分からなり、1212 例の患者において評価された。期間 A で、患者は、プラセボ投与、又は Humira 初回 80 mg 投与され、その後 1 週目から 40 mg 隔週投与を行った。治療開始 16 週時に最低 PASI 75 に達した症例（ベースラインと比較して少なくとも PASI スコアの 75%改善と定義）は期間 B に組入れられ、非盲検で Humira 40 mg 隔週投与された。33 週時まで PASI 75 以上が維持された症例、及び期間 A で実薬に割付けられた症例は期間 C で再割付けされ、更に 19 週間 Humira 40 mg 隔週投与若しくはプラセボ投与された。全治療群でベースラインにおける PASI スコア平均は 18.9、医師総合評価（PGA）スコアは "中等度" 53%, "高度" 41%, "極めて高度" 6%であった。

Psoriasis 試験 II（CHAMPION）では、271 例の患者で Humira の有効性及び安全性をメトトレキサート及びプラセボと比較した。被験者は、16 週間各々プラセボ投与、MTX 初回投与 7.5 mg に続き、Week 12 まで増量（最大 25 mg）投与又は Humira 初回投与 80 mg に続き 1 週目から 40 mg 隔週投与を行った。16 週間以上の治療における Humira 及び MTX の比較したデータはない。Week 8/Week 12 で PASI 50 以上に達成した MTX 投与患者では、更に増量は行わなかった。全治療群でベースラインにおける PASI スコア平均は 19.7、PGA スコアは、"軽度" 1%未満, "中等度" 48%, "高度" 46%, "極めて高度" 6%であった。

全ての Ph2 及び Ph3 の Psoriasis 試験に参加した患者は、少なくとも追加で 108 週間 Humira を投与する長期非盲検試験に登録可能とした。

Psoriasis 試験 I と II で、主要な評価項目は Week 16 時にベースラインと比較して PASI 75 反応に達した患者の比率であった（表 9 表 と表 10 表 を参照）。

表 9. Ps 試験 I（REVEAL）16 週での有効性結果

	プラセボ N = 398 n (%)	Humira 40 mg 隔週投与 N = 814 n (%)
≥ PASI 75 ^a	26 (6.5)	578 (70.9) ^b
PASI 100	3 (0.8)	163 (20.0) ^b
PGA：なし/軽微	17 (4.3)	506 (62.2) ^b
a. PASI 75 に達した患者の割合（施設間で調整した）		
b. $p < 0.001$, プラセボとの対比較		

表 10. Ps 試験 II（CHAMPION）16 週での有効性結果

	プラセボ N = 53 n (%)	MTX N = 110 n (%)	Humira 40 mg 隔週投与 N = 108 n (%)
≥ PASI 75	10 (18.9)	39 (35.5)	86 (79.6) ^{a, b}
PASI 100	1 (1.9)	8 (7.3)	18 (16.7) ^{c, d}
PGA：なし/軽微	6 (11.3)	33 (30.0)	79 (73.1) ^{a, b}
a. $p < 0.001$ プラセボと対比較			
b. $p < 0.001$ MTX と対比較			
c. $p < 0.01$ プラセボと対比較			
d. $p < 0.05$ MTX と対比較			

Psoriasis 試験 I にて、PASI 75 反応に達し、33 週時にプラセボ群に移行した患者では、28% に、“効果欠如” がみられた。一方、Humira 投与を継続した場合は 5% であった（ $p < 0.001$ ）。なお、効果欠如は 33 週時以降及び 52 週時以前にベースラインに比べ、PASI 50 未満かつ 33 週時で PASI スコアから最低 6 ポイント増加した場合と定義した。非盲検継続試験でプラセボ群に再割付け後、効果欠如した患者のうち、再投与後 12 週及び 24 週に各々 38%（25/66 例）及び 55%（36/66 例）で PASI 75 反応に達した。

16 週及び 33 週で PASI 75 反応に達した 233 例は、52 週間の Psoriasis 試験 I 及び長期非盲検試験を継続した。非盲検試験の 108 週追加時点での（計 160 週）、PASI 75 及び PGA のなし又は軽

度の反応率は、74.7%及び 59.0%だった。有害事象又は効果不十分で脱落した患者又は増量患者でノンレスポnderと見なされた患者の解析によると、108 週の追加非盲検試験後での（計 160 週）、PASI 75 及び PGA のなし又は軽度の反応率は、69.6%及び 55.7%だった。

長期非盲検試験において、347 例のレスポnderで離脱及び再治療評価を行った。離脱期間において、約 5 ヶ月の再発（PGA の "中等度" 又は悪化に減少）までの平均期間で乾癬の症状が経時的に再発した。離脱期間に回復した患者はいなかった。再治療期間に登録した患者の 76.5%（218/285 例）では、離脱期間の再発（離脱期間に再発及び再発しなかった患者は、69.1%（123/178 例）及び 88.8%（95/107 例））に関係なく、再治療の 16 週後に、PGA の "なし" 又は "軽度" の反応だった。同じような安全性プロファイルが、離脱前と再治療期間で見られた。

プラセボ群（試験 I と II）及び MTX 投与（試験 II）と比較した場合のベースラインから 16 週時での著明な改善は DLQ1（Dermatology Life Quality Index）で示された。試験 I において、SF-36 の身体的及び精神的健康度の改善もプラセボ群に比べ顕著であった。

非盲検継続試験において、PASI が 50%未満であったため、40 mg 隔週投与から 40 mg 週 1 回投与に増量し、増量後 12 及び 24 週時週時に評価した患者では、92/349 例（26.4%）及び 132/349 例（37.8%）が PASI 75 反応に達した。

Psoriasis 試験 III（REACH）では、手足の乾癬を伴う中等度から重度の慢性尋常性乾癬患者 72 例を対象として、プラセボとの比較により Humira の有効性と安全性を評価した。被験者には Humira 80 mg の初回投与を行った後、Humira 40 mg 又はプラセボの隔週投与（初回投与の 1 週間後から開始）を 16 週間行った。Humira の投与を受けた患者では、16 週時に手足の PGA が "なし" 又は "ほとんどなし" に達した患者の割合が、プラセボ群の患者よりも統計学的に有意に高かった [それぞれ 30.6%対 4.3%（ $P=0.014$ ）]。

Psoriasis 試験 IV では、爪乾癬を伴う中等度から重度の成人の慢性尋常性乾癬患者 217 例を対象として、プラセボとの比較により Humira の有効性と安全性を評価した。被験者には Humira 80 mg の初回投与を行った後、Humira 40 mg 又はプラセボの隔週投与（初回投与の 1 週間後から開始）を 26 週間行った後に追加にて Humira の非盲検試験を 26 週間行った。爪乾癬の評価には、Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI) , the Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis (PGA-F)及び Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) (表 11 表 11 表 参照)を使用した。Humira は、皮膚の罹患範囲が異なる爪乾癬患者において治療効果を実証した($BSA \geq 10\%$ (60%の患者) 及び $BSA < 10\%$ 及び $\geq 5\%$ (40%の患者))。

表 11. Ps 試験 IV の 16 週, 26 週及び 52 週の有効性結果

評価項目	16 週 プラセボ対照試験		26 週 プラセボ対照試験		52 週 非盲検試験
	プラセボ N = 108	Humira 40 mg 隔週投与 N = 109	プラセボ N = 108	Humira 40 mg 隔週投与 N = 109	Humira 40 mg 隔週投与 N = 80
≥ mNAPSI 75(%)	2.9	26.0 ^a	3.4	46.6 ^a	65.0
PGAF: なし/軽微 及び ≥ 2-grade 改善	2.9	29.7 ^a	6.9	48.9 ^a	61.3
Total Fingernail NAPSI (%) 変化率	-7.8	-44.2 ^a	-11.5	-56.2 ^a	-72.2
a. p < 0.001 Humira 対プラセボ					

Humira の投与を受けた患者では, DLQI におけるプラセボと比較して 26 週時に統計学的に有意な改善を示した。

化膿性汗腺炎

最低 3 ヶ月間の抗生物質全身療法に対し, 忍容性を示さなかった, あるいは禁忌であった, 若しくは反応が不十分だった中等度から重度の化膿性汗腺炎 (HS) 成人患者に対して, 無作為化二重盲検プラセボ対照試験及び非盲検継続試験で Humira の安全性と有効性が評価された。HS-I 及び HS-II 試験の患者は, Hurley Stage II 又は III で, 最低 3 個の膿瘍又は炎症性結節を有していた。

HS-I 試験 (PIONEER I) では, 2 つの治療期間で 307 名の患者を評価した。期間 A では, 患者にプラセボ又は Humira を, 0 週時に初回用量 160 mg, 2 週時に 80 mg, 4 から 11 週時にかけて 40 mg を毎週投与した。試験期間中は, 抗生物質の併用は禁止された。12 週間の治療後, 期間 A で Humira を投与した患者は, 期間 B では 3 種類の投与群 (12 から 35 週時まで, Humira 40 mg 毎週投与, Humira 40 mg 隔週投与, 又はプラセボ投与) に再度無作為に割り付けた。期間 A でプラセボ投与群に無作為に割り付けられた患者は, 期間 B では Humira 40 mg 毎週投与の群に割り付けた。

HS-II 試験 (PIONEER II) では, 2 つの治療期間で 326 名の患者を評価した。期間 A では, 患者にプラセボ, ,又は Humira を 0 週時に初回 160 mg, 2 週に 80 mg, 4 から 11 週時にかけて 40 mg を毎週投与した。試験中, 患者の 19.3%は, ベースラインの抗生物質の経口投与を継続した。12 週間の治療後, 期間 A で Humira を投与した患者は, 期間 B では 3 種類の投与群 (12 から 35 週時まで, Humira 40 mg 毎週投与, Humira 40 mg 隔週投与, 又はプラセボ投与) に再度無作為に割

り付けた。期間 A でプラセボ投与群に無作為に割り付けられた患者は、期間 B にはプラセボ投与群に割り付けた。

HS-I 試験及び HS-II 試験に参加した患者は、Humira 40 mg を毎週投与する非盲検継続試験に参加可能とした。すべてのアダリムマブ集団における平均投与期間は 762 日間であった。3 本の試験すべてを通じて、患者は毎日局所用消毒剤の洗浄液を使用した。

臨床反応

炎症性病変の減少ならびに膿瘍と排膿性瘻孔の悪化の防止について、化膿性汗腺炎の臨床反応（HiSCR：膿瘍及び炎症性結節数の総和が投与前に比べて少なくとも 50%減少し、かつ膿瘍数及び排液性瘻孔数の増加が認められない）を用いて評価した。化膿性汗腺炎に関連した皮膚疼痛の減少について、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。

投与 12 週時に、プラセボ投与患者に対し Humira 投与患者において有意に高い割合で HiSCR を達成した。また、12 週時に、HS-II 試験の患者の方が有意に高い割合で、化膿性汗腺炎に関連した皮膚疼痛の臨床的に意義のある減少が認められた（表 12 表）。Humira 投与患者では、投与開始 12 週間における疾患の悪化のリスクが有意に減少した。

表 12. HS-I 試験及び HS-II 試験における 12 週の有効性結果

	HS 試験 I		HS 試験 II	
	プラセボ	Humira 40 mg 毎週	プラセボ	Humira 40 mg 毎週
化膿性汗腺炎 臨床反応（HiSCR） ^a	N=154 40 (26.0%)	N=153 64 (41.8%)*	N=163 45 (27.6%)	N=163 96 (58.9%)*
皮膚疼痛における 30%を超える減少 ^b	N=109 27 (24.8%)	N=122 34 (27.9%)	N=111 23 (20.7%)	N=105 48 (45.7%)*
* $P<0.05$, *** $P<0.001$, Humira 対プラセボ				
a. ランダム化された患者全員において				
b. ベースラインの化膿性汗腺炎に関連した皮膚疼痛のスコアが 3 以上の患者において、数値化スケール 0–10 に基づく；0=皮膚疼痛が無い，10=想像しうる最悪の皮膚疼痛。				

Humira 40 mg の毎週投与の治療で、膿瘍及び排膿性瘻孔の悪化のリスクを有意に減少させた。HS-I 試験及び HS-II 試験の投与開始の 12 週間で、Humira 投与群の患者に比べて、プラセボ投与群の患者ではおよそ 2 倍の割合で膿瘍の悪化（23.0%対 11.4%）及び排膿性瘻孔の悪化（30.0%対 13.9%）が生じた。

Dermatology Life Quality Index（皮膚特異的 QOL 尺度，DLQI；HS-I 試験及び HS-II 試験）で測定した皮膚特異的な健康関連の QOL，Treatment Satisfaction Questionnaire-medication（治療満足度アンケート，TSQM；HS-I 試験及び HS-II 試験）で測定した投薬治療に対する患者の全般的な満足度，ならびに SF-36 の physical component summary score（身体的健康尺度，HS-I 試験）で測定した身体的健康度において，12 週時でプラセボ投与群に比較してベースラインからの大幅な改善が示された。

投与 12 週時に Humira 40 mg の毎週投与に対して少なくともある程度の反応を示した患者において，Humira の毎週投与を継続した患者の方が，投与頻度を隔週投与に減らした患者や，投与を中止した患者に比べて，投与 36 週における HiSCR 率が高かった（表 13 表）。

表 13. 12 週時に Humira 毎週投与から再度治療を割り付け後の，24 週時及び 36 週時における HiSCR^b を達成した患者^a の割合

	プラセボ (治療の中止) N=73	Humira 40 mg 隔週投与 N=70	Humira 40 mg 毎週投与 N=70
Week 24	24 (32.9%)	36 (51.4%)	40 (57.1%)
Week 36	22 (30.1%)	28 (40.0%)	39 (55.7%)
a. 12 週間の治療後に，Humira 40 mg の毎週投与に少なくともある程度反応した患者 b. 計画書特有の基準（反応の喪失又は改善無し）を満たした患者は，試験の中止しノンレスポnderとみなす。			

12 週で少なくともある程度の反応を示し，Humira の毎週投与を継続した患者での HiSCR 率は投与 48 週時では 68.3%，投与 96 週時では 65.1%であった。Humira 40 mg 毎週投与の投与期間の延長（96 週）によっても，新たな安全性の所見は認められなかった。

HS-I 試験及び HS-II 試験の投与 12 週時に Humira 投与を中止した患者における，Humira 40 mg 毎週投与を再開後 12 週時の HiSCR 率は，投与中止前に認められたレベルと同様のレベルに回復した（56.0%）。

クローン病

中等症から重症の活動性クローン病（Crohn's Disease Activity Index（CDAI）220 以上 450 以下）1500 例以上において，無作為二重盲検プラセボ対照試験において，Humira の安全性と有効性を評価した。被検者のうち 524 例（32%）が重症（CDAI 300 を超え，副腎皮質ステロイド / 免疫抑制剤併用）であり，本適応に該当する患者である（4.1 参照）。アミノサリチル酸，副腎皮質

ステロイド / 免疫調節剤の併用は認められ、80%の患者が少なくともこれらのうち1種類の薬剤を継続投与した。

臨床的寛解の導入（CDAI 150 未満と定義）は、2 試験（CD 試験 I（CLASSIC I）及び II（GAIN））で検討された。CD 試験 I では、TNF 拮抗薬を投与されたことのない 299 例の患者は 4 つの群に無作為に割付けられた；0 週時と 2 週時でプラセボ投与した群、0 週時で Humira 160 mg 及び 2 週時で 80 mg 投与した群、0 週時で 80 mg 及び 2 週時で 40 mg 投与した群及び 0 週時で 40 mg 及び 2 週時で 20 mg 投与した群。CD 試験 II では、インフリキシマブの効果欠如又は不耐容の患者 325 例を、0 週時で Humira 160 mg 及び 2 週時で 80 mg 投与した群又は 0 週時と 2 週時でプラセボを投与する群に無作為に割付けた。最初に反応が認められなかった患者は、試験から除外されたため、その後評価されなかった。

臨床的寛解の維持は、CD 試験 III（CHARM）で評価された。CD 試験 III では、非盲検下で、854 例の患者に 0 週時に 80 mg 及び 2 週時で 40 mg が投与された。4 週時で、40 mg 隔週投与群、40 mg 週 1 回投与群又はプラセボ群に無作為に割付け、試験期間は 56 週間であった。4 週時で臨床効果が認められた患者（CDAI 70 以上減少）は層別し、4 週時で臨床効果のない患者と別に解析された。副腎皮質ステロイドの減量は 8 週時以後に許容した。

CD 試験 I 及び II 寛解導入と臨床効果を表 14 表 に示す。

表 14. 臨床的寛解の導入及び臨床効果（患者の割合）

	CD 試験 I：インフリキシマブによる 治療歴のない患者			CD 試験 II：インフリキシマブの 投与経験のある患者	
	プラセボ N = 74	Humira 80/40 mg N = 75	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%	24%	36%*	7%	21%*
臨床効果 (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

全ての p 値はプラセボとの対比較

* p < 0.001

** p < 0.01

8 週時までには 160/80 mg と 80/40 mg 投与群にて、同様の寛解率が認められ、有害事象は 160/80 mg 投与群にてより高い頻度で認められた。

CD 試験 III において、4 週時で 58%の患者（499/854 例）において臨床効果が認められ、主要な有効性の評価を行った。4 週時で臨床効果がみられた患者のうち、48%が以前に他の TNF 拮抗薬による治療を受けていた。寛解の維持及び臨床効果を表 15 表に示す。臨床的寛解は、過去の TNF 拮抗薬投与に関わらず、比較的一定に維持された。

56 週時では、疾患関連の入院及び外科手術は、プラセボ群と比べアダリムマブ群で統計学的に有意な減少となった。

表 15. 臨床的寛解の維持及び臨床効果（患者の割合）

	プラセボ	40 mg Humira 隔週投与	40 mg Humira 週 1 回投与
Week 26	N = 170	N = 172	N = 157
臨床的寛解	17%	40%*	47%*
臨床効果（CR-100）	27%	52%*	52%*
ステロイド離脱（90 日間以上 ^a ）を伴う寛解	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
Week 56	N = 170	N = 172	N = 157
臨床的寛解	12%	36%*	41%*
臨床効果（CR-100）	17%	41%*	48%*
ステロイド離脱（90 日間以上 ^a ）を伴う寛解	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

* $p < 0.001$ プラセボとの対比較

** $p < 0.02$ プラセボとの対比較

a. ベースラインにて副腎皮質ステロイドを投与された患者における割合

4 週時で効果がみられなかった患者のうち、Humira 投与の 43%、プラセボ投与の 30%が 12 週時までに効果が認められた。これらの結果により、4 週時までに効果がみられない患者の中には、12 週時までの継続投与により効果が現れることもあることが示唆された。12 週以上の継続治療では、更に顕著な効果は認められなかった（4.2 参照）。

CD 試験 I で 276 例中 117 例及び CD 試験 II 及び III で 777 例中 272 例は、引き続き非盲検下で少なくとも 3 年間アダリムマブの投与を行った。それぞれ 88 例及び 189 例で臨床的寛解に達し、102 例及び 233 例で臨床的効果（CR-100）が得られた。

QOL

CD 試験 I と II にて、Humira 80/40 mg 投与群と 160/80 mg 投与群に無作為に割付けられた患者では、プラセボ群に比べ 4 週時で疾患特有の IBDQ 全スコアに統計学的に有意な改善が認められ、CD 試験 III において、アダリムマブ投与群はプラセボ群と比べ 26 週時と 56 週時でも改善が認められた。

潰瘍性大腸炎

中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎（Mayo スコアが 6–12 かつ内視鏡検査サブスコアが 2–3）の成人患者において、無作為二重盲検プラセボ対照試験において、Humira 複数回投与の安全性と有効性を評価した。

UC I 試験では、TNF 拮抗薬を投与されたことのない 390 例を、0 週時と 2 週時にプラセボ投与した群、0 週時に Humira 160 mg に続き 2 週時に 80 mg 投与した群又は 0 週時に Humira 80 mg に続き 2 週時に 40 mg 投与した群に無作為に割り付けた。2 週時以降、アダリムマブを投与した群の患者に 40 mg が隔週投与された。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）は 8 週時に評価された。

UC II 試験では、248 例の患者に 0 週時に Humira 160 mg、2 週時に 80 mg、その後 40 mg を隔週投与、246 例にプラセボを投与した。臨床結果は、8 週時の寛解導入及び 52 週時の寛解維持を評価した。

Humira 160/80 mg で治療した患者は、プラセボを投与した患者に比べて 8 週時に臨床的寛解に達し、UC I 試験（各々 18% vs. 9%, $p = 0.031$ ）及び UC 試験 II（各々 17% vs. 9%, $p = 0.019$ ）と統計的に有意に高い割合であった。UC II 試験では Humira 治療を受け、8 週時に寛解に達した患者のうち、21/41 例（51%）の患者が 52 週に寛解の状態にあった。

UC II 試験に参加した患者の総合的な結果を表に示す。

表 16. UC II 試験における効果、寛解及び粘膜治癒（患者の割合）

	プラセボ	HUMIRA 40 mg 隔週投与
52 週目	N = 246	N = 248
臨床効果	18%	30%*
臨床的寛解	9%	17%*
粘膜治癒	15%	25%*
ステロイド離脱（90 日以上）を伴う寛解 ^a	6%	13%*
	(N = 140)	(N = 150)
8 週目及び 52 週目		
効果維持	12%	24%**
寛解維持	4%	8%*
粘膜治癒維持	11%	19%*

臨床的寛解は 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；

臨床効果は、Mayo スコアがベースラインから 3 以上かつ 30%以上低下し、直腸出血サブスコア [RBS] が 1 以上低下する、又は RBS が 0 又は 1 であることとした。

* $p < 0.05$ プラセボとの対比較

** $p < 0.001$ プラセボとの対比較

a. ベースラインにて副腎皮質ステロイドを投与された患者における割合

8週時に効果が認められた患者のうち、52週時に効果が認められた患者が47%、寛解が29%、粘膜治癒が41%、ステロイド離脱（90日間以上）を伴う寛解が20%であった。

UC II試験の約40%の患者は、過去のインフリキシマブによる抗TNF治療に失敗していた。これらの患者におけるアダリムマブの有効性は、抗TNF治療を受けたことのない患者への有効性に比べて減弱した。過去の抗TNF治療に失敗した患者のうち、プラセボ投与群3%、アダリムマブ投与群10%が52週時の寛解に達した。

UC IとII試験の患者は、非盲検長期継続試験に移行する選択ができた(UC III)。3年間アダリムマブを投与した後、75%（301/402）が部分的 Mayo スコアによる臨床的寛解を維持していた。

入院率

UC I試験及びUC II試験が実施された52週間に、全入院及び潰瘍性大腸炎に関連する入院が認められた割合は、プラセボ群と比較してアダリムマブ投与群で低かった。アダリムマブ投与群の全入院回数が0.18回/人年であったのに対し、プラセボ群では0.26回/人年であり、潰瘍性大腸炎関連の入院回数はアダリムマブ投与群で0.12回/人年、プラセボ群で0.22回/人年であった。

QOL

UC II試験では、アダリムマブ投与によりIBDQスコアに改善が認められた。

ぶどう膜炎

Humiraの安全性及び有効性は、限局性の前部ぶどう膜炎患者を除く非感染性中間部、後部及び汎ぶどう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。1種類の非生物学的免疫抑制剤を継続して併用することが許可された。

UV I試験では、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）にもかかわらず、ぶどう膜炎の活動がみられる217名の患者を評価した。全ての患者に対して試験登録から2週間、標準化用量であるプレドニゾン60 mg/日を投与し、その後義務付けら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。

UV II試験では、疾患対照とするために、ベースラインにおいて副腎皮質ステロイドでの長期治療（10～35 mg/日のプレドニゾン経口投与）を必要とす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。その後患者に対して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。

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、炎症性網脈絡膜病変及び/又は炎症性網膜血管病変、前房（AC）細胞グレード、硝子体混濁（VH）グレード、及び最高矯正視力（BCVA）に基づく複数の構成要素の結果によって定義された。

試験 UV I 及び試験 UV II を完了した患者は非対照長期継続試験（当初の予定期間 78 週間）への組入れに適格とした。78 週以降も、Humira が使用できるようになるまで治験薬投与を継続可能とした。

臨床反応

2つの試験から得られた結果は、Humira 治療を受けた患者の治療の不成功の発生リスクが、プラセボ投与された患者に比べて統計的に有意に減少したことを証明した（表）。どちらの試験も、プラセボと比較した場合に、治療の不成功の発生率に対して Humira が初期効果及び持続的効果を有することを証明した（図 1）。

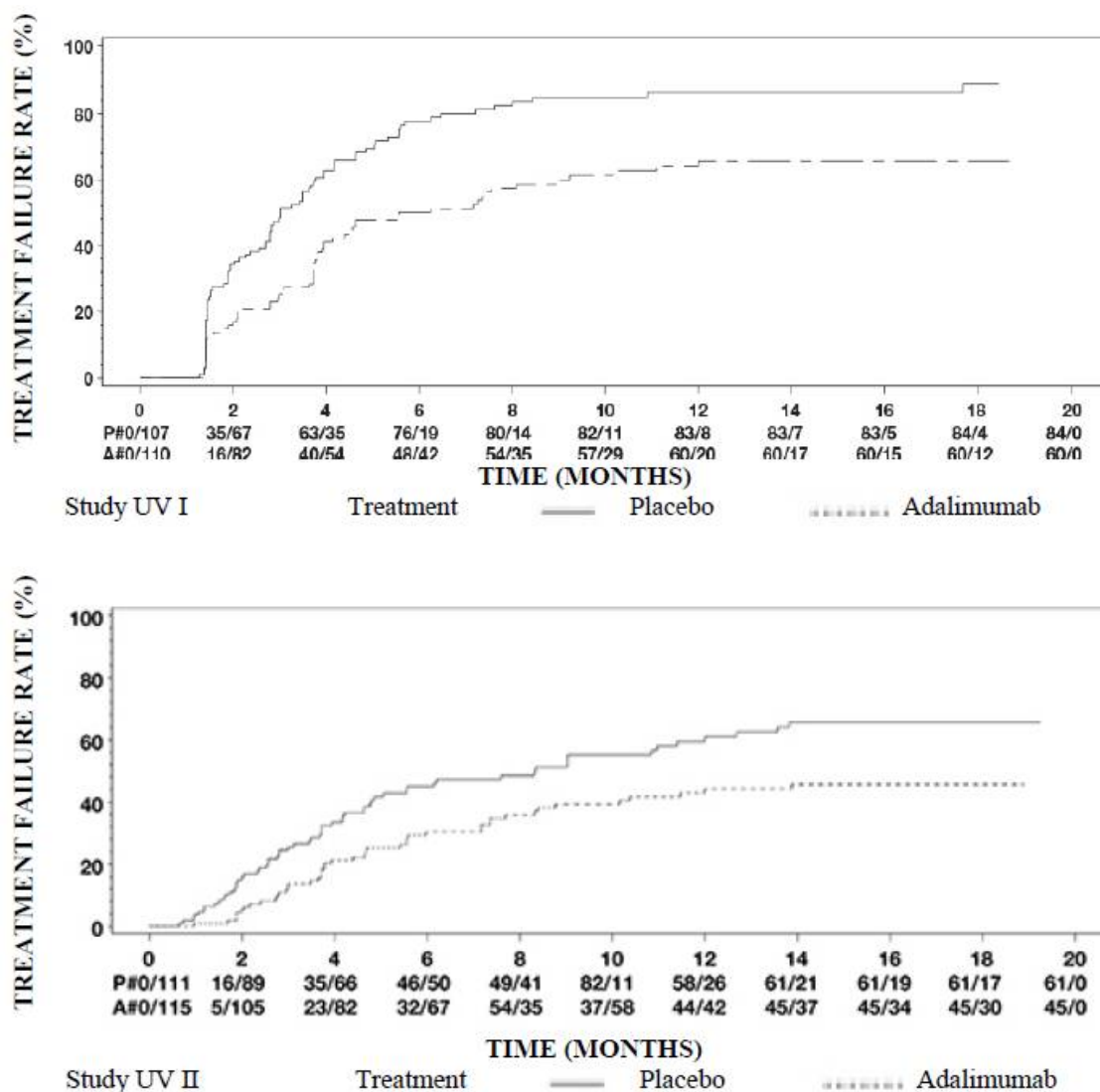
表 17. UV I 及び UV II 試験における治療不成功発生までの期間

解析 治療	N	不成功 N (%)	不成功発生までの期間 の中央値（月）	HR ^a	HR の CI 95% ^a	P 値 ^b
UV I 試験で 6 週時点又は 6 週時以降に発生した治療の不成功発生までの期間 主解析（ITT）						
プラセボ	107	84 (78.5)	3.0	--	--	--
アダリムマブ	110	60 (54.5)	5.6	0.50	0.36, 0.70	< 0.001
UV II 試験で第 2 週目時点又は第 2 週目以降に発生した治療の不成功発生までの期間 主解析（ITT）						
プラセボ	111	61 (55.0)	8.3	--	--	--
アダリムマブ	115	45 (39.1)	NE ^c	0.57	0.39, 0.84	0.004

注：6 週時又は 6 週時以降に発生した治療の不成功（UV I 試験），又は 2 週時又は 2 週時以降（UV II 試験）に発生した治療の不成功は事象としてカウントした。治療の不成功以外の理由で脱落した症例は脱落時点で打ち切り症例とした。

- a. 治療を要因とした比例ハザード回帰から得られたアダリムマブとプラセボを比較した場合の HR
- b. ログランク検定から得られた両側検定の p 値
- 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 1. 6 週（UV I 試験）時，又は 2 週（UV II 試験）時，又はそれ以降の治療不成功発生までの期間を要約した Kaplan・マイヤー曲線



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）

UV I 試験において，治療の不成功の各構成要素についてプラセボと比較した場合にアダリムマブに有利な統計的有意差が観察された。UV II 試験では視力についてのみ統計的有意差が観察されたが，その他の構成要素は数値的にアダリムマブに有利な結果となった。

UV I 及び UV II 試験の非対照長期継続試験に組み入れられた 424 例のうち 60 例が不適格と判断され（例：逸脱，糖尿病性網膜症に続発した，若しくは白内障手術又は硝子体切除術による

合併症の発症），有効性の主要解析から除外された。残る 364 例のうち評価可能例 269 例（74%）がアダリムマブ非盲検投与の 78 週間に到達した。観察されたデータに基づき，216 例（80.3%）が不活動性（活動性の炎症病変なし，AC 細胞グレード 0.5+以下，VH グレード 0.5+以下），併用ステロイド用量が 7.5 mg/日であり，178 例（66.2%）がステロイドフリーの不活動状態であった。78 週時の BCVA は，眼の 88.6%で改善又は維持（5 文字未満の悪化）が認められた。78 週以降のデータはこれらの結果と概ね一致していたが，組み入れられた被験者数は 78 週以降減少した。全体として，試験を中止した患者の 18%が有害事象によるものであり，8%がアダリムマブ投与の効果不十分によるものであった。

QOL

視力関連機能について患者が報告する効果は，どちらの試験でも NEI VFQ-25 を使用して測定された。Humira は大多数のサブスコアで数値的に有利な結果を示し，試験 UV I では視覚全般，眼痛，近視障害，心の健康，及び合計スコアに関して統計的な有意差が示され，試験 UV II では視覚全般及びメンタルヘルスに統計的な有意差が示された。視力関連性の効果については，試験 UVI では色覚，試験 UV II では色覚，周辺視，近視障害において Humira に統計的な有意差は示されなかった。

免疫原性

抗アダリムマブ抗体の生成はクリアランスの増加及びアダリムマブの効果の減弱に関連する。抗アダリムマブ抗体の存在と有害事象の相互関係は明らかではない。

RA 試験 I，II，III は 6 ヶ月から 12 ヶ月の間，複数時点において，抗アダリムマブ抗体の測定を行った。主要な試験において，抗アダリムマブ抗体はアダリムマブの治療患者の 58/1,053 例（5.5%）を示し，プラセボにおいては 2/370 例（0.5%）であった。MTX を併用していない患者においては 12.4%，MTX に加えて投与した場合は 0.6%であった。

クローン病患者では 269 例中 7 例（2.6%），潰瘍性大腸炎患者では 487 例中 19 例（3.9%）において抗アダリムマブ抗体が検出された。

成人乾癬患者では，アダリムマブ単独投与 920 例中 77 例（8.4%）に抗アダリムマブ抗体が検出された。

離脱及び再治療試験において，アダリムマブ長期単独投与の成人尋常性乾癬患者では，再治療後のアダリムマブ抗体率（11/482 例，2.3%）は，離脱前（11/590 例，1.9%）と類似していた。

中程度から重度の化膿性汗腺炎患者において，アダリムマブで治療した患者の 10/99 名（10.1%）において抗アダリムマブ抗体が検出された。

中程度から重度の活動性小児クローン病の患者においては、アダリムマブを投与した患者における抗アダリムマブ抗体率は3.3%であった。

成人の非感染性ぶどう膜炎患者において、アダリムマブで治療した患者の4.8% (12/249 名) に抗アダリムマブ抗体が検出された。

中程度から重度の活動性小児潰瘍性大腸炎の患者においては、アダリムマブを投与した患者における抗アダリムマブ抗体率は3%であった。

免疫原性の評価は製品に特有のものであるため、抗体の割合を他の製品と比較するのは、適切でない。

小児

若年化膿性汗腺炎

若年の化膿性汗腺炎患者を対象とした Humira の臨床試験は実施されていない。若年化膿性汗腺炎患者の治療のためのアダリムマブの効果は、疾患経過、病態生理学及び薬物効果が成人での曝露レベルと概ね同様であることから、成人の化膿性汗腺炎患者で示された効果と曝露反応関係に基づいて予測された。

若年化膿性汗腺炎患者における推奨アダリムマブ投与量の安全性は、同量又は回数を増やした用量での成人及び小児患者のアダリムマブの免疫領域の安全性プロファイルに基づいている (5.2 参照)。

小児クローン病

Humira の体重別 (< 40 kg 又は ≥ 40 kg) の用量による導入及び維持療法の有効性及び安全性を評価する多施設無作為化二重盲検臨床試験が、小児クローン病活動性指標 (PCDAI) スコア > 30 と定義される中等症から重症のクローン病 (CD) の 6 歳から 17 歳までの小児患者 192 例において実施された。患者は CD に対する既存治療 (副腎皮質ステロイド及び/又は免疫調節薬を含む) が不成功であった。患者は過去にインフリキシマブで効果欠如又は不耐容であった可能性もある。

全ての患者はベースラインにおける体重に基づく用量で非盲検導入療法とした：40 kg 以上の患者に対しては初回 160 mg、2 週時 80 mg、40 kg 未満の患者に対しては初回 80 mg、2 週時 40 mg。

4 週時に、患者はその時点での体重により表に示した低用量又は通常用量の維持投与に 1 : 1 でランダム化された。

表 18. 維持療法

体重	低用量	通常用量
< 40 kg	10 mg 隔週投与	20 mg 隔週投与
≥ 40 kg	20 mg 隔週投与	40 mg 隔週投与

有効性結果

試験の主要評価項目は、PCDAI スコア ≤ 10 と定義される、26 週時での臨床的寛解とした。

臨床的寛解及び臨床反応（PCDAI スコアがベースラインから少なくとも 15 ポイント減少を定義）率を表に示す。副腎皮質ステロイド又は免疫調節薬の中止率を表に示す。

表 19. 小児クローン病試験の PCDAI 臨床的寛解及び反応

	通常用量 40/20 mg 隔週投与 N = 93	低用量 20/10 mg 隔週投与 N = 95	P 値*
26 週目			
臨床的寛解	38.7%	28.4%	0.075
臨床反応	59.1%	48.4%	0.073
52 週目			
臨床的寛解	33.3%	23.2%	0.100
臨床反応	41.9%	28.4%	0.038
*通常用量と低用量を比較した p 値			

表 20. 小児クローン病試験の副腎皮質ステロイド又は免疫調節薬の中止及び Fistula 寛解

	通常用量 40/20 mg 隔週投与	低用量 20/10 mg 隔週投与	P 値 ¹
副腎皮質ステロイドの中止	N = 33	N = 38	
26 週目	84.8%	65.8%	0.066
52 週目	69.7%	60.5%	0.420
免疫調節薬の中止²	N = 60	N = 57	
52 週目	30.0%	29.8%	0.983
Fistula 寛解³	N = 15	N = 21	
26 週目	46.7%	38.1%	0.608
52 週目	40.0%	23.8%	0.303

1 通常用量と低用量を比較した p 値

2 患者が臨床反応基準を満たした場合は、治験担当医師の判断で 26 週時以降に免疫抑制剤療法を中止することができた。

3 ベースライン後の連続した少なくとも 2 回の来院におけるベースライン時に開いていた全ての瘻孔の閉鎖と定義される。

ベースラインから 26 及び 52 週にかけて、両群において BMI 及び身長発育速度の統計学的に有意な増加（改善）が見られた。

両群において QOL パラメータのベースラインからの統計学的及び臨床的に有意な改善が見られた（IMPACT III を含む）。

小児 CD 試験からの患者 100 名（n=100）を引き続き対象として、非盲検長期継続試験を実施した。5 年間のアダリムマブ療法の後、試験に残っていた 50 名の患者の 74.0%（37/50）が引き続き臨床的寛解の状態を維持し、92%（46/50）が PCDAI の臨床反応を維持した。

小児潰瘍性大腸炎

多施設無作為二重盲検試験において、通常の治療法で効果不十分又は不耐容の 5 歳から 17 歳の中等症から重症の小児潰瘍性大腸炎患者（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評価した。本試験の患者の約 16%は過去の TNF 拮抗薬の治療に失敗していた。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。

本試験の導入期間では、77 例を 3:2 の割合で無作為に割付け、Humira 導入用量 2.4 mg/kg（最大 160 mg）を 0 週目及び 1 週目、1.2 mg/kg（最大 80 mg）を 2 週目、又は導入用量 2.4 mg/kg（最

大 160 mg) を 0 週目, プラセボを 1 週目, 1.2 mg/kg (最大 80 mg) を 2 週目に二重盲検下で投与した。両群とも 0.6 mg/kg (最大 40 mg) を 4 週目及び 6 週目に投与した。試験デザインを変更した後, 導入期間に組み入れた残りの 16 例を Humira 導入用量 2.4 mg/kg (最大 160 mg) を 0 週目及び 1 週目, 1.2 mg/kg (最大 80 mg) を 2 週目に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 ; 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, 二重盲検下で維持療法として Humira 0.6 mg/kg (最大 40 mg) の毎週投与群, 又は 0.6 mg/kg (最大 40 mg) の隔週投与群に無作為に均等に割り付けた。試験デザインの変更前に, 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が, 有効性の確認の解析には含めなかった。

疾患再燃は, PMS が 3 ポイント以上 (8 週目の PMS が 0-2 ポイントの患者) , 2 ポイント以上 (8 週目の PMS が 3-4 ポイントの患者) 又は 1 ポイント以上 (8 週目の PMS が 5-6 ポイントの患者) 増加と定義した。

12 週目以降に疾患再燃の基準を満たした患者を, 再導入用量 2.4 mg/kg (最大 160 mg) 又は 0.6 mg/kg (最大 40 mg) に無作為に割り付け, その後も各維持用量を継続投与した。

有効性結果

本試験の複合主要評価項目は, 8 週目の PMS 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) 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 FMS (完全 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。

Humira の二重盲検導入用量各群の 8 週目における PMS による臨床的寛解率を表に示す。

表 21. 8 週目の PMS による臨床的寛解

	Humira ^a 最大 160 mg (0 週目) / プラセボ (1 週目) N=30	Humira ^{b,c} 最大 160 mg (0 週目及び 1 週目) N=47
臨床的寛解	13/30 (43.3%)	28/47 (59.6%)
a. Humira 2.4 mg/kg (最大 160 mg) を 0 週目, プラセボを 1 週目及び 1.2 mg/kg (最大 80 mg) を 2 週目に投与 b. Humira 2.4 mg/kg (最大 160 mg) を 0 週目及び 1 週目, 1.2 mg/kg (最大 80 mg) を 2 週目に投与 c. 非盲検下での Humira 導入用量である 0 週目及び 1 週目の 2.4 mg/kg (最大 160 mg) 投与及び 2 週目の 1.2 mg/kg (最大 80 mg) 投与は含まない。 注 1 : 両導入群に 0.6 mg/kg (最大 40 mg) を 4 週目及び 6 週目に投与した。 注 2 : 8 週目に欠測値がある患者は評価項目を満たさないとみなした。		

52 週目で、二重盲検下で維持用量として最大 40 mg 隔週（0.6 mg/kg）及び最大 40 mg 毎週（0.6 mg/kg）投与患者において、8 週目のレスポnderにおける FMS に基づく臨床的寛解、8 週目のレスポnderにおける FMS に基づく臨床的改善（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 週目のレスポnderにおける粘膜治癒（Mayo 内視鏡所見サブスコアが 1 ポイント以下と定義）、8 週目のレミッターにおける FMS に基づく臨床的寛解、及び 8 週目のレスポnderにおける FMS に基づく副腎皮質ステロイドフリー寛解率を評価した（表）。

表 22. 52 週目の有効性結果

	Humira ^a 最大 40 mg 隔週投与 N=31	Humira ^b 最大 40 mg 毎週投与 N=31
8 週目の PMS レスポnderにおける臨床的寛解	9/31 (29.0%)	14/31 (45.2%)
8 週目の PMS レスポnderにおける臨床的改善	19/31 (61.3%)	21/31 (67.7%)
8 週目の PMS レスポnderにおける粘膜治癒	12/31 (38.7%)	16/31 (51.6%)
8 週目の PMS レミッターにおける臨床的寛解	9/21 (42.9%)	10/22 (45.5%)
8 週目の PMS レスポnderにおける副腎皮質ステロイドフリー寛解	4/13 (30.8%)	5/16 (31.3%)
a. Humira 0.6 mg/kg（最大 40 mg）を隔週投与 b. Humira 0.6 mg/kg（最大 40 mg）を毎週投与 c. ベースライン時に副腎皮質ステロイドを併用していた患者 注：52 週目に欠測値がある又は再導入療法若しくは維持療法に無作為に割り付けた患者は、52 週目の評価項目についてノンレスポnderとみなした。		

その他の有効性の探索的評価項目として、8 週目及び 52 週目の小児潰瘍性大腸炎活動性指数（PUCAI）に基づく臨床的改善（PUCAI がベースラインから 20 ポイント以上減少と定義）及び PUCAI に基づく臨床的寛解（PUCAI が 10 未満と定義）を含む（表）。

表 23. PUCAI による探索的評価項目の結果

	8 週目	
	Humira ^a 最大 160 mg (0 週目) / プラセボ (1 週目) N=30	Humira ^{b,c} 最大 160 mg (0 週目及び 1 週目) N=47
PUCAI に基づく臨床的寛解	10/30 (33.3%)	22/47 (46.8%)
PUCAI に基づく臨床的改善	15/30 (50.0%)	32/47 (68.1%)
	52 週目	
	Humira ^d 最大 40 mg 隔週投与 N=31	Humira ^e 最大 40 mg 毎週投与 N=31
8 週目の PMS レスポンダーにおける PUCAI に基づく臨床的寛解	14/31 (45.2%)	18/31 (58.1%)
8 週目の PMS レスポンダーにおける PUCAI に基づく臨床的改善	18/31 (58.1%)	16/31 (51.6%)
a. Humira 2.4 mg/kg (最大 160 mg) を 0 週目, プラセボを 1 週目及び 1.2 mg/kg (最大 80 mg) を 2 週目に投与 b. Humira 2.4 mg/kg (最大 160 mg) を 0 週目及び 1 週目, 1.2 mg/kg (最大 80 mg) を 2 週目に投与 c. 0 週目及び 1 週目の非盲検下での Humira 導入用量 2.4 mg/kg (最大 160 mg), 並びに 2 週目の 1.2 mg/kg (最大 80 mg) 投与は含まない。 d. Humira 0.6 mg/kg (最大 40 mg) を隔週投与 e. Humira 0.6 mg/kg (最大 40 mg) を毎週投与 注 1: いずれの導入用量群も 0.6 mg/kg (最大 40 mg) を 4 週目及び 6 週目に投与した。 注 2: 8 週目に欠測値がある患者は評価項目を満たさないとみなした。 注 3: 52 週目に欠測値がある又は再導入療法若しくは維持療法に無作為に割り付けた患者は, 52 週目の評価項目についてノンレスポンダーとみなした。		

維持療法期間に Humira 再導入療法を受けた患者のうち, 2/6 (33%) が 52 週目に FMS に基づく臨床的改善を達成した。

QOL

Humira 投与群では, IMPACT III 及び介護者の仕事の生産性及び活動障害 (WPAI) スコアにおける臨床的に有意義なベースラインからの改善が認められた。

アダリムマブ投与群では, 臨床的に有意義な身長発育速度のベースラインからの増加 (改善) が認められ, 最大 40 mg (0.6 mg/kg) 毎週投与の高維持用量投与群では, 臨床的に有意義な BMI のベースラインからの増加 (改善) が認められた。

小児ぶどう膜炎

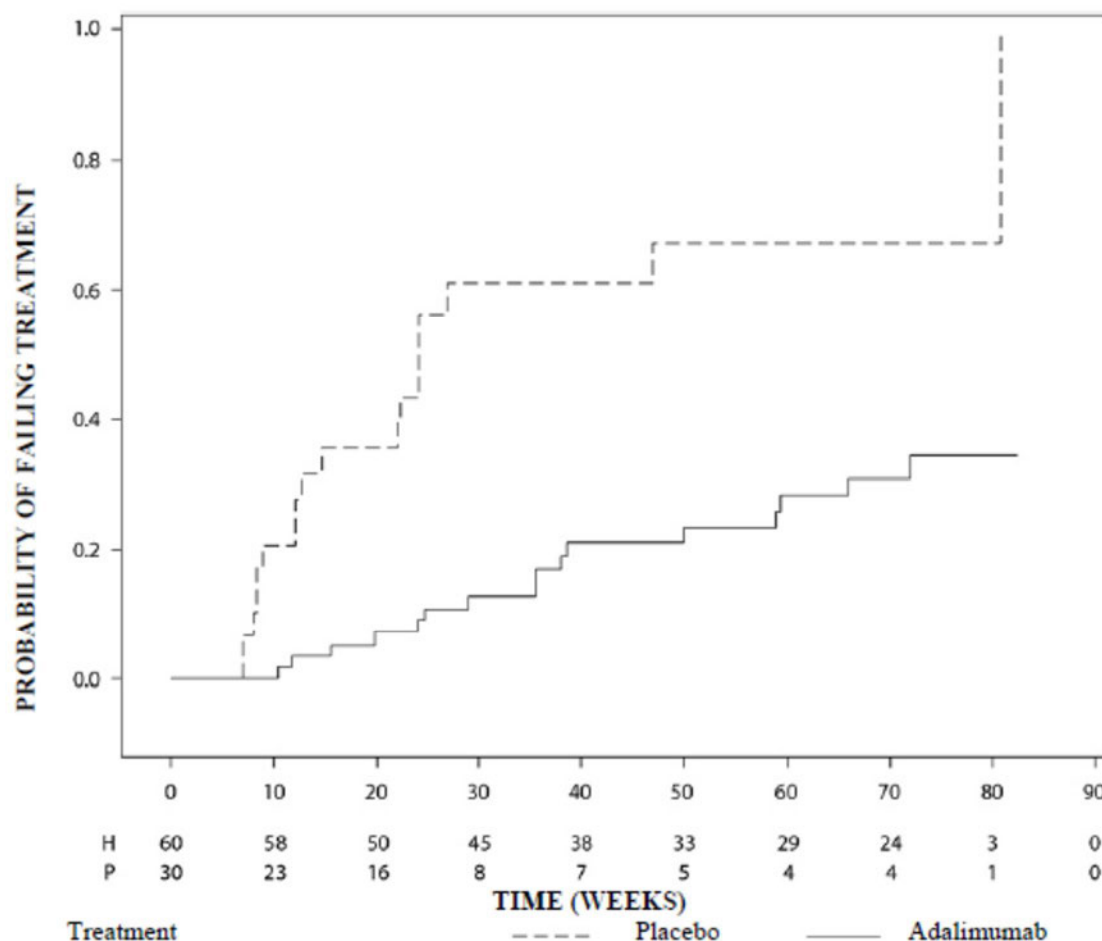
12週間以上のメトトレキサート投与に抵抗性を示した活動性のJIA 関連非感染性前部ぶどう膜炎を有する小児（年齢2歳以上18歳未満）患者90例を対象としたランダム化，二重盲検，対照試験において，Humira の安全性及び有効性を評価した。患者には，プラセボ，アダリムマブ 20 mg（体重 30 kg 未満）又はアダリムマブ 40 mg（体重 30 kg 以上）のいずれかを，ベースライン時の用量のメトトレキサートとともに隔週投与した。

主要評価項目は「治療不成功までの期間」であった。治療不成功の判定基準は，眼の炎症の悪化又は非改善状態の持続，持続的な眼の合併症又は眼の合併症の悪化を伴う部分的改善，併用禁止薬の使用，及び長期の治療中断とした。

臨床効果

アダリムマブは治療不成功までの期間をプラセボと比べて有意に延長した（図2 参照， $P < 0.0001$ [ログランク検定]）。治療不成功までの期間の中央値は，プラセボ群では24.1週間であったのに対し，アダリムマブ群では治療不成功となった被験者の割合が半数未満であったため推定不能であった。ハザード比（HR = 0.25 [95% CI : 0.12, 0.49]）で示されたように，アダリムマブは治療不成功のリスクをプラセボと比べて有意に（75%）低下させた。

図 2. 小児ぶどう膜炎試験における治療不成功までの期間を要約した Kaplan-Meier 曲線



注：P = プラセボ（リスクのある数）；H = HUMIRA（リスクのある数）

5.2 薬物動態学的特性

吸収及び分布

アダリムマブ 40 mg を単回皮下投与したとき、アダリムマブの吸収及び分布は緩やかであり、血清中濃度は投与後約 5 日目に最高濃度に達した。40 mg の用量で単回皮下投与した 3 試験から推定したアダリムマブの絶対的生物学的利用率の平均値は 64%であった。0.25–10 mg/kg の用量範囲でアダリムマブを単回静脈内投与したとき、濃度は用量に比例していた。0.5 mg/kg（–40 mg）の用量で投与したときのクリアランスは 11–15 mL/hr、分布容積（V_{ss}）は 5–6 L の値を示し、最終相の半減期は平均で約 2 週間であった。関節リウマチ患者数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。

関節リウマチ成人患者に Humira 40 mg 隔週皮下投与したときの定常状態における平均トラフ濃度は、それぞれ約 5 µg/mL (MTX との併用なし) 及び 8-9 µg/mL (MTX との併用) であった。20, 40, 80 mg の用量で隔週及び週 1 回皮下投与したときの定常状態における血清中トラフ濃度は、用量にほぼ比例して上昇した。

成人乾癬患者において、単独療法としてアダリムマブ 40 mg 隔週投与中、定常状態における平均トラフ濃度は 5 µg/mL であった。

成人の化膿性汗腺炎患者に対して Humira を 0 週時に 160 mg, 2 週時に 80 mg 投与したところ、血清アダリムマブのトラフ濃度は、2 週時と 4 週時にはおよそ 7-8 µg/mL に達した。12 から 36 週時にわたる定常状態のトラフ値の平均は、アダリムマブ 40 mg を毎週投与した間はおおよそ 8-10 µg/mL であった。

若年化膿性汗腺炎患者におけるアダリムマブ曝露量は、他の小児患者（小児乾癬、若年性特発性関節炎、小児クローン病及び腱炎関連関節炎）の免疫領域の薬物動態に基づく母集団薬物動態のモデリング及びシミュレーションを用いて予測された。推奨される若年化膿性汗腺炎投与スケジュールは、隔週で 40 mg である。アダリムマブへの曝露は体の大きさにより影響を受けることがあるので、体重がより重く、効果が不十分な若年性の患者には、推奨される成人の用量 40 mg において効果が見込まれる。

0 週時の Humira 80 mg に続き、2 週時に 40 mg を負荷投与したクローン病患者において、導入期間中の血清中アダリムマブ トラフ濃度は約 5.5 µg/mL であった。0 週時で Humira 160 mg 続いて 2 週時に 80 mg を負荷投与したクローン病患者は、導入期間中の血清中アダリムマブ トラフ濃度約 12 µg/mL であった。維持療法の用量 Humira 40 mg を隔週継続投与したクローン患者は、定常状態における平均トラフ濃度は約 7 µg/mL であった。

中等症から重症の小児クローン病患者において、非盲検のアダリムマブ導入用量は体重カットオフ 40 kg により、初回及び 2 週時に 160/80 mg 又は 80/40 mg であった。4 週時において、患者は体重により通常用量（隔週 40/20 mg）又は低用量（隔週 20/10 mg）の維持療法グループに 1:1 でランダム化された。4 週時の平均血清中アダリムマブトラフ濃度 (± SD) は、≥ 40 kg (160/80 mg) の患者で 15.7 ± 6.6 µg/mL, < 40 kg (80/40 mg) の患者で 10.6 ± 6.1 µg/mL であった。

ランダム化療法を受けた患者において、52 週時の平均アダリムマブトラフ濃度 (± SD) は、通常用量群で 9.5 ± 5.6 µg/mL, 低用量群で 3.5 ± 2.2 µg/mL であった。平均トラフ濃度は 52 週間アダリムマブ隔週療法を受けた患者で維持された。用量を隔週から毎週投与に増量した患者に

においては、52 週時の平均血清中アダリムマブ濃度 ($\pm$ SD) は、 $15.3 \pm 11.4 \mu\text{g/mL}$ (40/20 mg, 毎週) 及び $6.7 \pm 3.5 \mu\text{g/mL}$ (20/10 mg, 毎週) であった。

0 週時の負荷用量 Humira 160 mg に続き、2 週時に Humira 80 mg を投与した潰瘍性大腸炎患者において、導入期間中の血清中アダリムマブトラフ濃度は約 $12 \mu\text{g/mL}$ であった。維持用量 Humira 40 mg を隔週投与した潰瘍性大腸炎患者において、定常状態における平均トラフ濃度は約 $8 \mu\text{g/mL}$ であった。

潰瘍性大腸炎の小児患者に体重に基づく用量 0.6 mg/kg (最大 40 mg) を隔週皮下投与した後、52 週時の定常状態での平均血清中アダリムマブトラフ濃度は $5.01 \pm 3.28 \mu\text{g/mL}$ であった。 0.6 mg/kg (最大 40 mg) を毎週投与した患者においては、52 週時の定常状態での平均血清中アダリムマブ平均トラフ濃度 ($\pm$ SD) は $15.7 \pm 5.60 \mu\text{g/mL}$ であった。

成人のぶどう膜炎患者に対し、0 週時にアダリムマブ 80 mg を初回投与し、その後アダリムマブ 40 mg を 1 週時から隔週投与した場合、定常状態濃度の平均値は約 $8 \sim 10 \mu\text{g/mL}$ となった。

小児ぶどう膜炎以外の小児患者（小児乾癬，若年性特発性関節炎，小児クローン病，腱付着部炎関連関節症）も含む複数適応症での薬物動態に基づく母集団薬物動態モデリング及びシミュレーションを用いて、小児ぶどう膜炎患者におけるアダリムマブ曝露量を予測した。6 歳未満の小児での負荷用量の使用に関する臨床的投与データは存在しない。曝露量の予測値からは、メトトレキサート非存在下で負荷投与したときの全身曝露量は当初増加することが示される。

母集団薬物動態及び薬物動態／薬力学モデリングならびにシミュレーションにより、アダリムマブ 80 mg を隔週投与された患者におけるアダリムマブの曝露量と有効性は、40 mg を毎週投与された患者と同程度であることが予測された（関節リウマチ，化膿性汗腺炎，潰瘍性大腸炎，クローン病又は乾癬の成人患者，化膿性汗腺炎の若年性患者，体重 40 kg 以上でクローン病及び潰瘍性大腸炎の小児患者を含む）。

小児集団での曝露 - 反応関係

JIA（pJIA 及び ERA）患者を対象とした臨床試験データに基づき、血漿中濃度と PedACR 50 反応の間の曝露 - 反応関係が確立した。PedACR 50 反応の最大確率の半分を生じるアダリムマブの見かけの血漿中濃度（EC50）は $3 \mu\text{g/mL}$ （95% CI : $1\text{--}6 \mu\text{g/mL}$ ）であった。

PASI 75 及び PGA スコア（なし／軽微）のそれぞれについて、小児の重症の慢性尋常性乾癬患者におけるアダリムマブ濃度と有効性の間の曝露 - 反応関係が確立した。PASI 75 及び PGA スコ

ア（なし／軽微）はアダリムマブ濃度の増加に伴って増加し、見かけの EC50 はいずれも同程度（約 4.5 µg/mL [95% CI：それぞれ 0.4-47.6 及び 1.9-10.5]）であった。

排泄

1300 例を超える関節リウマチ患者のデータの母集団薬物動態解析から、体重の増加に伴い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。体重補正後では、性別、年齢はアダリムマブのクリアランスにほとんど影響を及ぼさなかった。抗アダリムマブ抗体（AAA）が検出された患者では、遊離のアダリムマブ（AAA に結合していないアダリムマブ）血清中濃度は低い濃度を示した。肝臓、腎臓機能障害患者における試験は実施していない。

肝臓、腎臓機能障害

Humira は肝臓、腎臓機能障害患者における試験は実施していない。

5.3 非臨床安全性データ

単回投与毒性、反復投与毒性及び遺伝毒性の試験から、非臨床データにおいて、ヒトでの特別な有害性を懸念する結果は得られていない。

カニクイザルを用いて 0, 30, 100 mg/kg（9-17 匹/群）における、胚胎児発生毒性及び周産期発生試験が実施され、アダリムマブは胎児に対して有害な影響を示さなかった。

アダリムマブの発がん性試験及び標準的な受胎能及び出生後の毒性試験については、アダリムマブがげっ歯類 TNF と十分な交差反応を示さないために適切な評価モデルが無いこと及びげっ歯類においてはアダリムマブの中和抗体が発現することから、いずれの試験も実施されていない。

6. 薬剤の特徴

6.1 添加物リスト

マンニトール
ポリソルベート 80
注射用水

6.2 配合禁忌

適合性試験を行っていないため、この薬剤は他の薬剤と混ぜてはいけない。

6.3 有効期間

2 年

6.4 保存における注意

2-8°C（冷蔵）で保管すること。冷凍しないこと。遮光のためプレフィルドシリンジ又はプレフィルドペン（外箱）は外箱の中に保管すること。

単回投与用 Humira プレフィルドシリンジ又はプレフィルドペンは、25°C 以下の温度で最長 14 日間保管することができる。シリンジ又はペンは遮光下で保管するものとし、14 日以内に使用しない場合は必ず廃棄すること。

6.5 容器の種類と内容

Humira 80 mg 注射液プレフィルドシリンジ

プランジャーストッパー（プロモブチルゴム）及び針シールド（熱可塑性エラストマー）付き針の付いた単回使用プレフィルドシリンジ（type 1 ガラス）Humira 80 mg 注射液患者用：

包装：

- 1 ブリスター中に、1 プレフィルドシリンジ（0.8 mL 滅菌溶液），アルコールパッド 1 枚

Humira 80 mg 注射液オートマチックニードルガード付きプレフィルドシリンジ

単回使用オートマチックニードルガード付きプレフィルドシリンジ Humira 80 mg 注射液。シリンジは type I ガラスのプランジャーストッパー（プロモブチルゴム）及び針シールド（熱可塑性エラストマー）付き針

包装：

- 1 ブリスター中に、1 オートマチックニードルガード付きプレフィルドシリンジ（0.8 mL 滅菌溶液），アルコールパッド 1 枚

Humira 80 mg 注射液プレフィルドペン

単回使用プレフィルドペン（type 1 ガラス）Humira 80 mg 注射液患者用。シリンジは type 1 ガラスのプランジャーストッパー（プロモブチルゴム）及び針シールド（熱可塑性エラストマー）付き針

包装：

- 1 ブリスター中に、1 プレフィルドペン（0.8 mL 滅菌溶液），アルコールパッド 2 枚
- 1 ブリスター中に、3 プレフィルドペン（0.8 mL 滅菌溶液），アルコールパッド 4 枚

全パックサイズが販売されているわけではない。

6.6 廃棄における注意

地域の規制に従い、未使用の製品及び廃棄物は廃棄すること。

7. 市販承認取得者

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germany

8. 承認番号

Humira 80 mg 注射液プレフィルドシリンジ
EU/1/03/256/020

Humira 80 mg 注射液オートマチックニードルガード付きプレフィルドシリンジ
EU/1/03/256/026

Humira 80 mg 注射液プレフィルドペン
EU/1/03/256/021
EU/1/03/256/027

9. 最初の承認日/承認の更新日

最初の承認日：2003 年 9 月 8 日
最新の更新日：2008 年 9 月 8 日

10. 文書の改訂日

{年/月}

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

添付文書：患者情報

Humira 40 mg solution for injection in pre-filled syringe (和文)

Humira 40 mg solution for injection in pre-filled pen (和文)

Humira 80 mg solution for injection in pre-filled syringe (和文)

Humira 80 mg solution for injection in pre-filled pen (和文)

Humira プレフィルドシリンジ注射液 40 mg

アダリムマブ

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

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

添付文書に記載されている項目

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

1. Humira について、その効能

Humira は有効成分としてアダリムマブを含有する。

Humira は以下の治療に用いる。

- 関節リウマチ
- 多関節型若年性特発性関節炎
- 腱付着部炎関連関節炎
- 強直性脊椎炎
- AS の証拠となる X 線像が認められない体軸性脊椎関節炎
- 関節症性乾癬
- 尋常性乾癬

- 化膿性汗腺炎
- クローン病
- 潰瘍性大腸炎
- 非感染性ぶどう膜炎

Humira の有効成分は、ヒトモノクローナル抗体（アダリムマブ）である。モノクローナル抗体とは特異的に標的に結合するたん白質である。

アダリムマブの標的は腫瘍壊死因子（TNF α ）と呼ばれるたん白質である。TNF α は免疫（防御）系に関与する因子で、上記の炎症性疾患において高濃度に存在する。TNF α との結合を介して、Humira はこれらの疾患による炎症の進行を抑える。

関節リウマチ

関節リウマチは関節の炎症性疾患である。

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

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

Humira は、炎症性疾患による関節損傷の進行を遅らせ、関節の動きを向上させることができる。

Humira を MTX と併用するか単独投与するかの決定は、医師が行う。

多関節型若年性特発性関節炎

多関節型若年性特発性関節炎は関節の炎症性疾患である。

Humira は 2 歳以上の患者の多関節型若年性特発性関節炎の治療目的に使用される。まず、MTX 等他の抗リウマチ薬を使用すること。これらの薬剤で効果が十分でない場合、Humira を使用すること。

Humira を MTX と併用するか単独投与するかの決定は、医師が行う。

腱付着部炎関連関節炎

腱付着部炎関連関節炎は、関節や骨と腱の付着部に生じる炎症性疾患である。

Humira は 6 歳以上の患者の腱付着部炎関連関節炎の治療目的に使用される。まず、MTX 等他の抗リウマチ薬を使用すること。これらの薬剤で効果が十分でない場合、Humira を使用すること。

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

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

Humira は重症の強直性脊椎炎及び関節症性乾癬の証拠となる X 線像が認められない体軸性脊椎関節炎の成人の治療目的に使用される。まず他の薬剤を使用すること。他の薬剤では十分な効果がみられない場合、Humira を使用すること。

関節症性乾癬

関節症性乾癬は関節の炎症性疾患であり、一般に乾癬に合併したものである。

Humira は成人の関節症性乾癬の治療目的に使用される。Humira は、疾患による関節損傷の進行を緩やかにし、関節の動きを向上させることができる。まず他の薬剤を使用すること。他の薬剤では十分な効果がみられない場合、Humira を使用すること。

尋常性乾癬

尋常性乾癬は、皮膚が赤くなり、薄片状で、銀色の苔癬状で覆われた状態である。尋常性乾癬は爪にも影響を及ぼし、爪の崩壊、肥厚化及び爪が反り返る際に疼痛を伴う。

Humira は以下の治療目的に使用される。

- 成人の中等症から重症の慢性尋常性乾癬
- Humira は局所療法及び光線療法で効果不十分、又は適切でない場合の 4-17 歳の小児及び青年における重症の慢性尋常性乾癬

化膿性汗腺炎

化膿性汗腺炎（時に *acne inversa* とも言われる）は、慢性でしばしば痛みを伴う炎症性の皮膚疾患である。症状として、圧痛性の結節（塊）、膿汁の漏れる膿瘍（腫物）などがある。

通常、乳房の下、脇の下、太腿部の内側、鼠径部、臀部など、特定の部位の皮膚に発症する。発症した部位は瘢痕化することもある。

Humira は、以下の治療目的に使用される。

- 成人の中等症から重症の化膿性汗腺炎
- 12-17 歳の青年の中等症から重症の化膿性汗腺炎

Humira は、化膿性汗腺炎による結節や膿瘍の数や、しばしば疾患に伴う痛みを減らすことができる。まず他の薬剤を使用すること。他の薬剤では十分な効果が見られない場合、Humira を使用すること。

クローン病

クローン病は消化管の炎症性疾患である。

Humira は、以下の治療目的に使用される。

- 成人の中等症から重症のクローン病
- 6-17 歳の小児及び青年の中等症から重症のクローン病

まず他の薬剤を使用すること。他の薬剤では十分な効果が見られない場合、Humira を使用すること。

潰瘍性大腸炎

潰瘍性大腸炎は大腸の炎症性疾患である。

Humira は、以下の治療目的に使用される。

- 成人の中等症から重症の潰瘍性大腸炎
- 6-17 歳の小児及び青年の中等症から重症の潰瘍性大腸炎

まず他の薬剤を使用すること。他の薬剤では十分な効果が見られない場合、Humira を使用すること。

非感染性ぶどう膜炎

非感染性ぶどう膜炎は、眼の特定部分に発生する炎症性疾患である。

Humira は以下の治療目的に使用される。

- 成人の眼底部に炎症症状が現れる非感染性ぶどう膜炎
- 2 歳以上の小児の眼球の前面に炎症症状が現れる慢性非感染性ぶどう膜炎

この炎症は視力の低下及び／又は眼球中のフローターの発現（黒い点又は細い線が視野を横切るように移動する）につながる場合がある。Humira の作用はこの炎症を軽減する。

まず他の薬剤を使用すること。他の薬剤では十分な効果が見られない場合、Humira を使用すること。

2. Humira を使用する前に知っておくべきこと

以下の場合には Humira を使用しないこと：

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

警告及び使用上の注意

Humira を使用する前に担当医師又は薬剤師に連絡すること。

アレルギー反応

- 胸部圧迫感、喘鳴、めまい、腫れ、発疹などの症状を伴うアレルギー反応はまれに命に関わることもあるため、これらのアレルギー反応が現れた場合、Humira の投与を中断し、直ちに医師に報告すること。

感染症

- 長期感染症又は（下腿潰瘍のような）体の一部における感染症を含む感染症に感染している場合には、Humira 投与前に医師に相談すること。不確かな場合も、医師に相談すること。

- Humira 投与中は感染症にかかりやすくなる可能性がある。肺に問題がある場合には、リスクが増加する可能性がある。これらの感染症は重篤であり、以下の感染症が含まれる。

- 結核
- ウイルス、真菌、寄生虫又は細菌による感染症
- 血液の高度な感染症（敗血症）

これらの感染症はまれに命に関わることがある。発熱、外傷、けん怠感、歯科疾患のような症状がある場合には医師に報告することが重要である。一定期間の Humira 使用中を、医師により指示される場合がある。

- 真菌感染症（ヒストプラズマ症、コクシジオイデス症又はブラストミセス症など）が流行している地域に住む又は旅行する場合、医師に報告すること。
- 反復罹患した感染症がある又は感染症のリスクを高める他の疾患がある場合、医師に報告すること。
- 65 歳以上の場合は、Humira 投与中に感染症をより発症しやすくなる可能性がある。Humira を投与している間は、感染症の徴候に特に注意すること。発熱、傷、疲労感又は歯科疾患等感染症の症状が現れた場合は医師に報告することが重要である。

結核

- 以前に結核に感染したことがある、又は、結核患者と接触があった場合には医師に報告すること。活動性の結核を有する場合は Humira を使用しないこと。
 - Humira 治療中の患者において、結核に感染した報告例があるので、Humira 投与前に患者の結核の徴候と症状を医師は確認すること。病歴の詳細、胸部 X 線、ツベルクリン反応検査も確認すること。Patient Reminder Card に、これら検査の実施について記載すること。
 - 患者が結核の予防的治療を受けていたとしても、治療中に結核を発症することがある。
 - 結核の症状（解消しない咳、体重の減少、活力不足、微熱）がある、又は、治療中若しくは治療後に他の感染症の症状が現れた場合には医師に直ちに報告すること。

B 型肝炎

- B 型肝炎ウイルスキャリアである、又は、活動性 B 型肝炎ウイルス、又は、B 型肝炎ウイルスに感染している危険性があると考える場合には医師に報告すること。
 - 医師は HBV の検査を行うこと。B 型肝炎ウイルスキャリア患者において、Humira によりウイルスの再活性化が起こることがある。
 - まれに、他の免疫抑制剤と併用している場合には特に、B 型肝炎ウイルスの再燃が致死的になることがある。

外科手術又は歯科治療

- 外科手術又は歯科治療を受ける予定がある場合には、医師に Humira を投与していることを伝えること。医師は一時的に Humira の投与中断を勧めることがある。

脱髄疾患

- 脱髄疾患（神経線維を取り囲む絶縁層の疾患、多発性硬化症等）の場合、Humira を投与すべきかどうか、又は投与を継続すべきか医師の判断が必要である。視力の変化、手足の脱力、又は体の何らかの部分に麻痺又はぴりぴりとする感覚のような症状が現れた場合は直ちに医師に報告すること。

ワクチン接種

- ワクチンによっては感染を引き起こす可能性があり、Humira 投与中に投与すべきではない。
 - ワクチン接種前に医師に相談すること。

小児患者においては、Humira による治療を開始する前に、その年齢の小児で予定されるすべての予防接種を受けることを推奨する（可能な場合）。

- 妊娠中に Humira を投与した場合、妊娠中の最後の Humira 投与から約 5 ヶ月間まで、乳児は感染症にかかるリスクが高くなる可能性がある。乳児の医師及び他の医療専門家に妊娠中の Humira 投与を報告することは重要であり、それにより乳児がワクチンをいつ接種できるか判断できる。

心不全

- 軽症の心不全があり Humira による治療を行っている場合、医師は心不全の状態を注意深く観察しなければならない。重症な心疾患を患っている又は患ったことのある場合には、医師に報告することが重要である。心不全の新たな症状の発現又は悪化（息切れ、足のむくみなど）がみられた場合は、直ちに医師に相談すること。医師が Humira を投与すべきか判断する。

熱、あざ、出血、又は血色不良

- 感染防御や止血の役割を果たす血球が十分に作製できない可能性がある患者がいる。医師は治療を中止するかどうかを決定する。熱が長く続く、薄いあざが生じる、簡単に出血する、顔色が悪い等の症状がある場合には直ちに医師に報告すること。

がん

- Humira や他の TNF 遮断薬を使用している小児及び成人患者において、ある種のがんをまれに発現することがある。
 - 長期にわたり重症な関節リウマチを患っている患者では、リンパ腫（リンパ系に影響を及ぼすがん）及び白血病（血液及び骨髄に影響を及ぼすがん）の発症が平均リスクより高くなる。
 - Humira を投与している場合には、リンパ腫、白血病又はその他のがんを発症するリスクが高くなる可能性がある。まれに、Humira 投与の患者において、通常みられない重症のリンパ腫が報告されている。これらのうち、アザチオプリン又は 6-メルカプトプリンを投与していた患者がいた。
 - Humira とアザチオプリン又は 6-メルカプトプリンを併用している場合は医師に報告すること。
 - さらに、Humira 投与の患者において、非黒色腫皮膚癌の発現が報告されている。
 - 投与中又は投与後に新たな皮膚障害又は症状が変化した場合には、医師に報告すること。
- 他の TNF 遮断薬で治療している特別な肺疾患、慢性閉塞性肺疾患（COPD）の患者において、リンパ腫以外の癌を発現することがある。COPD 若しくは、ヘビースモーカーの患者は、TNF 遮断薬での治療が適切かどうか医師と相談すること。

自己免疫疾患

- まれに、Humira 投与によりループス様症候群を発症することがある。成因が不明な発疹、発熱、関節痛、又は疲労などの症状が持続する場合は、医師に報告すること。

小児及び青年

- ワクチン接種：Humira の使用前に、できる限り全てのワクチン接種を受けておくこと。

その他の薬剤と Humira

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

以下の有効成分を含む薬剤は重篤な感染症のリスクを増加させるため Humira と併用しないこと。

- anakinra
- アバタセプト

Humira は以下の薬剤と併用してもよい。

- MTX
- DMARDs（スルファサラジン，ヒドロキシクロロキン，レフルノミド，注射用金製剤など）
- ステロイド又は非ステロイド系抗炎症薬（NSAIDs）を含む鎮痛剤

質問がある場合は医師に確認すること。

妊婦と授乳婦

- Humira 治療中及び Humira 治療後少なくとも 5 ヶ月間は避妊をすることを検討すること。
- 妊娠した場合，妊娠している可能性がある場合又は妊娠を計画している場合，医師に Humira の投与について相談すること。
- 必要に応じて，Humira の投与は妊娠中のみとすること。
- 試験の結果より，妊娠中に Humira を投与した妊婦は，同じ疾患で Humira を投与していない妊婦と比べて，先天性欠損症のリスクが高くならなかった。
- Humira は授乳中に投与することができる。
- 妊娠中に Humira を投与した場合，乳児は感染症にかかるリスクが高くなる可能性がある。
- 乳児がワクチンを接種する前に，乳児の医師及び他の医療専門家に妊娠中の Humira 投与を報告することは重要である。詳細は警告及び使用上の注意の項目のワクチンの項を参照すること。

運転と機器の操作

Humira は運転又は機械操作能に対して，小さな影響を及ぼすことがある。Humira 投与後，クラクラする及び視覚障害が起こることがある。

3. Humira の使用方法

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

Humira の承認された適応に対する推奨用量を，適応別に次の表に示す。異なる投与量が必要な場合，医師は別の用量強度で処方することもできる。

関節リウマチ，関節症性乾癬，強直性脊椎炎又は AS の証拠となる X 線像が認められない体軸性脊椎関節炎		
年齢／体重	投与量・投与頻度	注記
成人	隔週 40 mg	関節リウマチ患者は，MTX の投与を Humira 投与中も継続できる。医師が MTX との併用が適切でないと判断した場合には，Humira の単独投与も可能である。 関節リウマチ患者で MTX との併用をしない場合，医師はアダリムマブ 40 mg の週 1 回投与又は 80 mg 隔週投与にすることを検討できる。

多関節型若年性特発性関節炎		
年齢／体重	投与量・投与頻度	注記
30 kg 以上の 2 歳以上の小児・青年・成人	隔週 40 mg	なし
10-30 kg 未満の 2 歳以上の小児・青年	隔週 20 mg	なし

腱付着部炎関連関節炎		
年齢／体重	投与量・投与頻度	注記
30 kg 以上の 6 歳以上の小児・青年・成人	隔週 40 mg	なし
15-30 kg 未満の 6 歳以上の小児・青年・成人	隔週 20 mg	なし

尋常性乾癬		
年齢／体重	投与量・投与頻度	注記
成人	初回投与 80 mg（1 日に 2 回 40 mg 投与），その後，初回投与の 1 週間後から 40 mg 隔週投与	効果不十分な場合は，40 mg 毎週投与又は 80 mg 隔週投与への増量を検討する。
30 kg 以上の 4-17 歳の小児・青年	初回投与 40 mg，続いて 1 週時に 40 mg 投与 その後，通常用量は隔週 40 mg	なし
15-30 kg 未満の 4-17 歳の小児・青年	初回投与 20 mg，続いて 1 週時に 20 mg 投与 その後，通常用量は隔週 20 mg	なし

化膿性汗腺炎		
年齢／体重	投与量・投与頻度	注記
成人	初回投与 160 mg（1 日に 4 回 40 mg 投与又は連続 2 日間 1 日に 2 回 40 mg 投与）に続いて 2 週時に 80 mg（1 日に 2 回 40 mg 投与），さらにその 2 週後以降に医師の処方のとおり，毎週 40 mg 投与又は 80 mg 隔週投与を継続	毎日患部を消毒薬で洗浄すること。
30 kg 以上の 12-17 歳の青年	初回投与 80 mg（1 日に 2 回 40 mg 投与），続いて 1 週時より 40 mg 隔週投与	効果不十分な場合は，40 mg 毎週投与への増量を検討する。 毎日患部を消毒薬で洗浄すること。

クローン病		
年齢／体重	投与量・投与頻度	注記
40 kg 以上の 6 歳以上の小児・青年・成人	初回投与 80 mg（1 日に 2 回 40 mg 投与），続いて 2 週時に 40 mg より迅速な効果が必要な場合，初回投与 160 mg（1 日に 4 回 40 mg 投与又は連続 2 日間 1 日に 2 回 40 mg 投与）に続いて 2 週時に 80 mg（1 日に 2 回 40 mg 投与）とすることも可能 その後，通常用量は隔週 40 mg	40 mg 毎週投与又は 80 mg 隔週投与に増量可能である。
40 kg 未満の 6-17 歳の小児・青年	初回投与 40 mg，続いて 2 週時に 20 mg 投与 より速やかな効果が必要な場合，初回投与 80 mg（1 日に 2 回 40 mg 投与）に続いて 2 週時に 40 mg 投与 その後，通常用量は隔週 20 mg	20 mg 毎週投与に増量可能である。

潰瘍性大腸炎		
年齢／体重	投与量・投与頻度	注記
成人	初回投与 160 mg（1 日に 4 回 40 mg 投与又は連続 2 日間 1 日に 2 回 40 mg 投与）に続いて 2 週時に 80 mg（1 日に 2 回 40 mg 投与） その後、通常用量は隔週 40 mg	40 mg 毎週投与又は 80 mg 隔週投与に増量可能である。
40 kg 未満の 6 歳以上の小児・青年	初回投与 80 mg（1 日に 2 回 40 mg 投与），続いて 2 週時に 40 mg（1 回 40 mg 投与） その後、通常用量は隔週 40 mg	18 歳に達した後も、通常用量で Humira の投与を継続すること。
40 kg 以上の 6 歳以上の小児・青年	初回投与 160 mg（1 日に 4 回 40 mg 投与又は連続 2 日間 1 日に 2 回 40 mg 投与），続いて 2 週時に 80 mg（1 日に 2 回 40 mg 投与） その後、通常用量は隔週 80 mg	18 歳に達した後も、通常用量で Humira の投与を継続すること。

非感染性ぶどう膜炎		
年齢／体重	投与量・投与頻度	注記
成人	初回投与 80 mg（1 日に 2 回 40 mg 投与），続いて初回投与の 1 週間後から 40 mg 隔週投与	Humira の使用中に、副腎皮質ステロイド又は免疫系に影響を及ぼすその他の薬剤の使用を継続することができる。 Humira は単剤としても投与可能である。
30 kg 未満の 2 歳以上の小児・青年	隔週 20 mg	担当医師の判断により通常用量である 20 mg 隔週投与を開始する 1 週間前に、40 mg での初回投与を行うことがある。 Humira は MTX との併用投与が推奨される。
30 kg 以上の 2 歳以上の小児・青年	隔週 40 mg	担当医師の判断により通常用量である 40 mg 隔週投与を開始する 1 週間前に、80 mg での初回投与を行うことがある。 Humira は MTX との併用投与が推奨される。

投与方法及び投与経路

Humira は皮膚の下に注入（皮下注射）して投与する。

Humira の注射方法については、7 項「使用説明書」の詳細説明を参照すること。

過剰投与してしまった場合

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

Humira の投与を忘れてしまった場合

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

Humira の使用を中止する場合

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

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

4. 可能性のある副作用

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

次に気がついたら直ちに医師に報告すること

- 高度の発疹、蕁麻疹、又はその他のアレルギー反応
- 顔、手、足のむくみ
- 呼吸や嚥下困難
- 身体活動時、安静時の息切れ又は肢のむくみ

次に気がついたら、可能な限り速やかに医師に報告すること

- 発熱、悪心、外傷、歯の疾患、排尿時の灼熱痛等 感染症の症状
- 脱力感、疲労感
- 咳嗽
- 刺痛
- 無感覚
- 複視

- 上下肢の麻痺
- 治癒していない瘤又は潰瘍
- 持続性発熱，あざ，出血，蒼白など血液障害を示唆する症状及び徴候

上記の症状は Humira 投与中にみられた次の副作用の徴候である。

Very Common (≥ 1/10 患者)

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

Common (≥ 1/100–< 1/10 患者)

- 全身性の感染症（敗血症及びインフルエンザを含む）
- 腸の感染症（胃腸炎を含む）
- 皮膚感染症（蜂巣炎及び帯状疱疹を含む）
- 耳の感染症
- 口腔感染（歯の感染症及びヘルペスを含む）
- 生殖管感染
- 尿路感染
- 真菌感染
- 関節感染
- 良性腫瘍
- 皮膚癌
- アレルギー反応（季節性アレルギーを含む）
- 脱水症
- 情緒の変化（鬱を含む）
- 不安神経症
- 不眠感
- 刺痛，穿痛感，無感覚等感覚障害
- 片頭痛
- 坐骨神経痛（下背部痛及び下肢痛を含む）
- 視覚障害

- 眼の炎症
- 眼瞼の炎症及び眼部腫脹
- めまい（浮いた感じ又はぐるぐる回る感じ）
- 鼓動の高まり感
- 高血圧
- 顔面紅潮
- 血腫（血管外に形成された血液貯留）
- 咳
- ぜんそく
- 息切れ
- 胃腸出血
- 消化不良（膨満，胸焼け）
- 酸の逆流疾患
- 乾燥症候群（ドライアイ，口内乾燥を含む）
- そう痒
- かゆみを伴う発疹
- あざ
- 皮膚の炎症（湿疹を含む）
- 手足の爪の割れ
- 発汗の増加
- 脱毛
- 乾癬の発症又は悪化
- 筋攣縮
- 血尿
- 腎障害
- 胸痛
- 浮腫（むくみ）
- 発熱
- 出血又はあざのリスクを上げる血小板の減少
- 治癒障害

Uncommon (≥ 1/1000–< 1/100 患者)

- 日和見感染症（結核及び病気への抵抗力を低下した時に起こる他の感染症を含む）
- 神経系の感染症（ウイルス性髄膜炎を含む）
- 眼の感染
- 細菌感染

-
- 憩室炎（大腸の炎症及び感染）
 - 癌
 - リンパ系に影響を及ぼす癌
 - 黒色腫
 - 肺，皮膚及びリンパ節に影響する免疫障害（サルコイドーシスが最も多い）
 - 血管炎（血管の炎症）
 - 振戦（ふるえ）
 - 神経障害（神経系の異常）
 - 脳卒中
 - 難聴，耳鳴
 - 結滞のような心拍の不規則な感じ
 - 息切れ又は足首の腫脹を起こす可能性のある心臓の障害
 - 心臓発作
 - 主幹動脈壁の嚢，静脈の炎症及び血栓，血管閉塞
 - 息切れを引き起こす肺疾患（炎症を含む）
 - 肺塞栓症（肺動脈閉塞）
 - 胸水（胸膜腔内部の異常な液体貯留）
 - ひどい腹痛又は背部痛を引き起こす膵臓の炎症
 - 嚥下困難
 - 顔面浮腫（顔のむくみ）
 - 胆嚢炎症，胆石
 - 脂肪肝
 - 寝汗
 - 瘢痕
 - 異常な筋破壊
 - 全身性エリテマトーデス（皮膚，心臓，肺，関節及び他の器官の炎症を含む）
 - 睡眠の中断
 - インポテンス
 - 炎症

Rare (≥ 1/10000—< 1/1000 患者)

- 白血病（血液及び骨髄を侵す癌）
- ショックを伴う重度のアレルギー反応
- 多発性硬化症
- 神経障害（視神経の炎症及び筋力低下，知覚異常，腕及び上半身の刺痛を起こす可能性のあるギラン・バレー症候群）

- 心臓のポンプ機能の停止
- 肺線維症（肺の癒痕化）
- 腸穿孔（腸に孔の形成）
- 肝炎
- B 型肝炎の再燃
- 自己免疫性肝炎（自身の免疫機構に起因する肝炎）
- 皮膚血管炎（皮膚の血管の炎症）
- スティーブンス・ジョンソン症候群（初期症状は、倦怠感、発熱、頭痛及び発疹を含む）
- アレルギー反応による顔面浮腫（顔のむくみ）
- 多形性紅斑（炎症性皮膚発疹）
- ループス様症候群
- 血管浮腫（皮膚の限局性の腫れ）

Not known（データから頻度を推定することができない）

- 肝脾 T 細胞リンパ腫（まれな血液の癌で、死に至ることが多い）
- メルケル細胞癌（皮膚癌の一種）
- カポジ肉腫，ヒトヘルペスウイルス 8 の感染に関連するまれな癌。カポジ肉腫は皮膚に紫色の病変として現れることが最も多い
- 肝不全
- 皮膚筋炎と呼ばれる症状の悪化（筋力低下を伴う皮膚発疹としてみられるもの）
- 体重増加（ほとんどの患者で体重増加はわずかであった）

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

Very Common（ $\geq 1/10$ 患者）

- 白血球数の測定値が低い
- 赤血球数の測定値が低い
- 血中脂質の増加
- 肝酵素上昇

Common（ $\geq 1/100 - < 1/10$ 患者）

- 白血球数の測定値が高い
- 血小板数の測定値が低い
- 血中尿酸の増加

- 血中ナトリウム異常
- 血中カルシウムの測定値が低い
- 血中リン酸の測定値が低い
- 高血糖
- 乳酸脱水素酵素の測定値が高い
- 血中自己抗体検出
- 血中カリウム値が低い

Uncommon (≥ 1/1000—< 1/100 患者)

- ビリルビン測定値の上昇 (liver blood test)

Rare (≥ 1/10000—< 1/1000 患者)

- 白血球数, 赤血球数, 血小板数の測定値が低い

副作用の報告

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

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

5. Humira の保管方法

小児の手の届かない、目につかないところに保管すること。

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

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

その他の保管方法：

必要な場合には（旅行の際など），単回投与用 Humira プレフィルドシリンジを室温（25°C 以下）で最大 14 日間保管することができる。直射日光が当たらないようにすること。

一度、冷蔵庫から室温に移したシリンジは、その後、冷蔵庫に戻した場合であっても、14 日以内に使用するか廃棄しなければならない。

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

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

6. 内容物及びその他の情報

Humira に含まれる成分

有効成分はアダリムマブである。

その他、マンニトール、クエン酸一水和物、クエン酸ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム二水和物、リン酸水素二ナトリウム二水和物、塩化ナトリウム、ポリソルベート 80、水酸化ナトリウム、注射用水が含まれる。

Humira プレフィルドシリンジの外観及び箱の中身

Humira 40 mg 注射液は、プレフィルドシリンジに入っており、0.4 mL の液体にアダリムマブ 40 mg が溶解している無菌溶液である。

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

Humira は、バイアル、プレフィルドシリンジ及び／又はプレフィルドペンとして供給予定である。

製造販売会社：

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germany

製造業者：

AbbVie Biotechnology GmbH
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen

Germany

Humira に関する情報は、製造販売会社の現地代理人までご連絡ください。

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA

Tél/Tel: +32 10 477811

България

АбВи ЕООД

Тел.: +359 2 90 30 430

Česká republika

AbbVie s.r.o.

Tel: +420 233 098 111

Danmark

AbbVie A/S

Tlf: +45 72 30-20-28

Deutschland

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)

Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Eesti

AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal

Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.

Τηλ: +30 214 4165 555

España

AbbVie Spain, S.L.U.

Tel: +34 91 384 09 10

France

AbbVie

Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska

AbbVie d.o.o.

Tel + 385 (0)1 5625 501

Ireland

AbbVie Limited

Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor hf.

Tel: +354 535 7000

Italia

AbbVie S.r.l.

Tel: +39 06 928921

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd

Τηλ.: +357 22 34 74 40

Latvija

AbbVie SIA

Tel: +371 67605000

Lietuva

AbbVie UAB

Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg

AbbVie SA

Belgique/Belgien

Tél/Tel: +32 10 477811

Magyarország

AbbVie Kft.

Tel.: +36 1 455 8600

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited

Tel: +356 22983201

Nederland

AbbVie B.V.

Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge

AbbVie AS

Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH

Tel: +43 1 20589-0

Polska

AbbVie Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 372 78 00

Portugal

AbbVie, Lda.

Tel: +351 (0)21 1908400

România

AbbVie S.R.L.

Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija

AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika

AbbVie s.r.o.

Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland

AbbVie Oy

Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

Sverige

AbbVie AB

Tel: +46 (0)8 684 44 600

United Kingdom

AbbVie Ltd

Tel: +44 (0)1628 561090

本添付文書の最終改定日は{月/年}である。

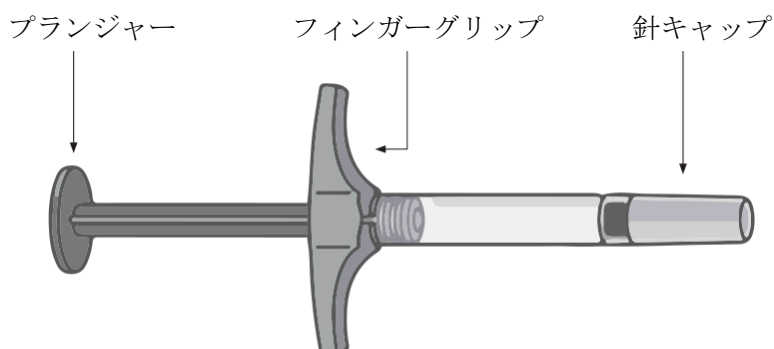
本医薬品に関する詳細情報は、European Medicines Agency のウェブサイト (<http://www.ema.europa.eu>.) で入手可能である。

本文書の<点字>、<大活字>、又は<音声>版が必要な場合は、製造販売会社の現地代理人までご連絡ください。

7. 使用方法の説明

- 以下に、プレフィルドシリンジを用いた Humira の自己皮下投与方法を説明する。まず全ての説明をよく読んだ後に、ステップごとに進めること。
- 自己注射の方法について、医師、看護師、又は薬剤師から説明を受けること。
- 準備方法及び注射方法を確実に理解するまで自己投与を行わないこと。
- 適切な訓練の後、自分で投与するか家族や友人などに投与してもらうこと。
- 各プレフィルドシリンジは1回の注射にのみ使用すること。

Humira プレフィルドシリンジ



以下の場合にはプレフィルドシリンジを使用せず、医師や薬剤師に連絡すること。

- 液剤に濁り、変色、破片混入などがみられた場合
- 使用期限 (EXP) を過ぎていた場合
- 液剤が凍結した又は直射日光下に放置した場合
- プレフィルドシリンジが落ちた又はつぶれた場合

針キャップは注射直前まで外さないこと。Humira は小児の目につかない、手の届かない場所に置くこと。

ステップ 1

Humira を冷蔵庫から取り出す。

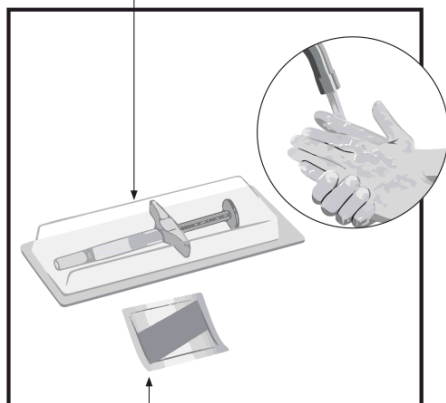
注射する前に Humira を 15-30 分間室温に置いておく。

- Humira を室温に戻している間、針キャップを外さないこと。
- 別の方法で Humira を温めないこと。電子レンジや温水などを使用しないこと。

ステップ 2

使用期限（EXP）を確認する。使用期限の切れているプレフィルドシリンジは**使用しない**こと。

シリンジ



消毒綿

清浄で平らな場所に、以下のものを準備する。

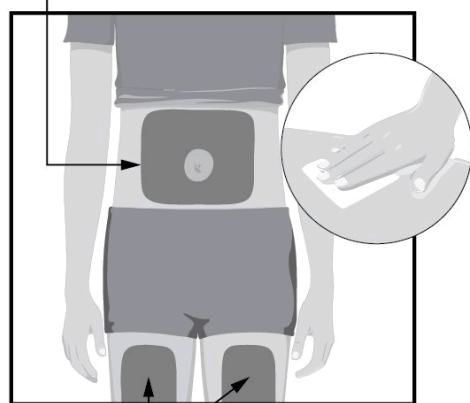
- プレフィルドシリンジ 1 本
- アルコール消毒綿 1 枚

手を洗って乾かす。

ステップ 3

注射部位を選択する。

注射領域



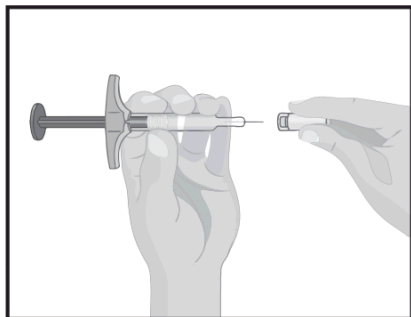
注射領域

- 大腿の前面
- 腹部（へソから 5 cm 以上離す）
- 前回の注射部位から 3 cm 以上離れた部位

アルコール消毒綿を使って円を描くように動かしながら投与部位を拭き取る。

- 衣服の上から**注射しない**こと。
- 疼痛，あざ，発赤，硬結，傷跡，妊娠線がある皮膚，及び尋常性乾癬の発症部位には**注射しない**こと。

ステップ 4



片方の手でプレフィルドシリンジを保持する。

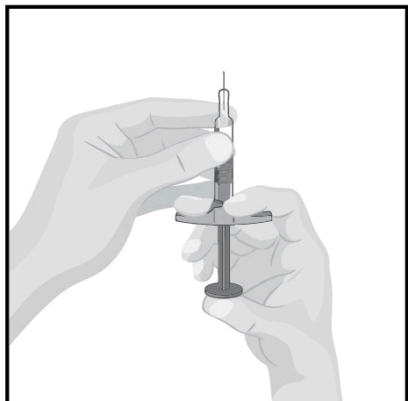
プレフィルドシリンジ内の注射液を確認する。

- 注射液が透明で無色であることを確認すること。
- 注射液に濁りや小片が認められた場合はプレフィルドシリンジを使用しないこと。
- プレフィルドシリンジが落ちた又はつぶれた場合は使用しないこと。

反対の手で針キャップをまっすぐにゆっくり引き抜く。
針キャップは廃棄する。再度キャップをしない。

- 指で針に触ったり針が何かに触れたりしないようにすること。

ステップ 5



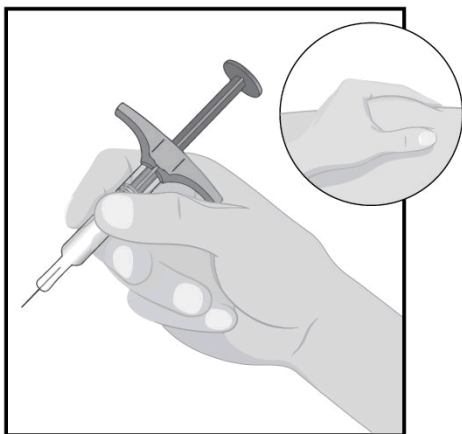
針を上に向けてプレフィルドシリンジを保持する。

- シリンジ内の空気が見えるようにプレフィルドシリンジを目の高さまで片手で持ち上げる。

プランジャーをゆっくり押し込んで針先から空気を抜く。

- 通常、針先に微量の注射液がみられる。

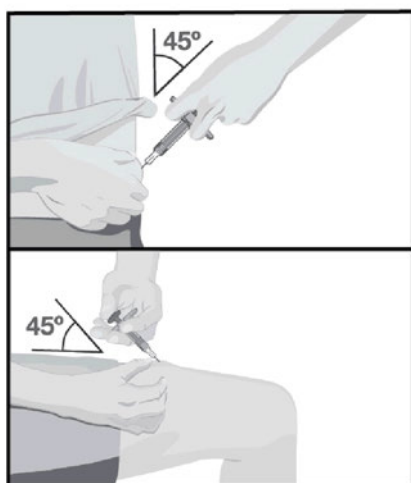
ステップ 6



プレフィルドシリンジ本体を、鉛筆を持つように片手の親指と人差し指で持つ。

反対の手で注射部位の皮膚をつまみ上げしっかりとつかむ。

ステップ 7

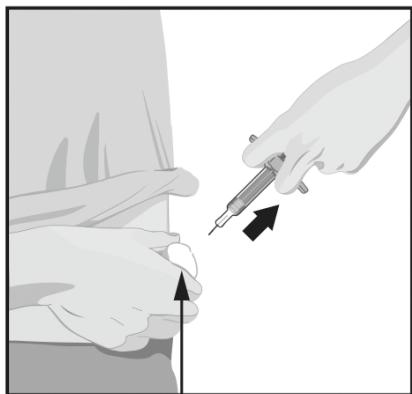


皮膚に対して約 45 度の角度で針を当て、1 回のすばやい動作で皮膚内へ針を押し。

- 針が皮膚内に入った後は、つかんでいる皮膚から手を離すこと。

注射液が全て注入されプレフィルドシリンジが空になるまで、プランジャーをゆっくりと最後まで押し込む。

ステップ 8



綿球

注入が終わったら、プレフィルドシリンジの角度を保ちながら皮膚から針をゆっくりと引き抜く。

注射を終えた後は、綿球やガーゼを注射部位にあてる。

- こすらないこと。
- 注射部位のわずかな出血は正常である。

ステップ 9

医師，看護婦又は薬剤師から説明されたとおり，使用したプレフィルドシリンジを廃棄用容器に捨てる。針の再キャップは**決して行わないこと**。

- プレフィルドシリンジは再使用したり家庭ごみとして捨てたりしないこと。
- プレフィルドシリンジ及び廃棄用容器は，**必ず**小児の目につかない，手の届かない場所に置くこと。

針キャップ，アルコール消毒綿，綿球／ガーゼ，ブリスター，包装は，家庭ごみに捨ててもよい。

Humira プレフィルドペン注射液 40 mg

アダリムマブ

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

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

添付文書に記載されている項目

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

1. Humira について、その効能

Humira は有効成分としてアダリムマブを含有する。

Humira の適応症は以下のとおりである。

- 関節リウマチ
- 多関節型若年性特発性関節炎
- 腱付着部炎関連関節炎
- 強直性脊椎炎
- AS の証拠となる X 線像が認められない体軸性脊椎関節炎
- 関節症性乾癬
- 尋常性乾癬

- 化膿性汗腺炎
- クローン病
- 潰瘍性大腸炎
- 非感染性ぶどう膜炎

Humira の有効成分アダリムマブはヒトモノクローナル抗体である。モノクローナル抗体とは特定の標的に結合するたん白質である。

アダリムマブの標的は腫瘍壊死因子 (TNF α) と呼ばれるたん白質である。TNF α は免疫 (防御) 系に関与し、上記の炎症性疾患において高濃度に存在する。TNF α に結合することにより、Humira はこれらの疾患における炎症プロセスを抑制する。

関節リウマチ

関節リウマチは関節の炎症性疾患である。

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

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

Humira は、炎症性疾患により生じる関節の損傷の進行を遅らせ、関節のより自由な動きを助ける。

医師が Humira を MTX と併用又は単独投与すべきかどうかを判断する。

多関節型若年性特発性関節炎

多関節型若年性特発性関節炎は関節の炎症性疾患である。

Humira は 2 歳以上の患者の多関節型若年性特発性関節炎の治療目的に使用される。まず、MTX 等他の抗リウマチ薬を使用すること。これらの薬剤で効果が十分でない場合、Humira を使用すること。

医師が Humira を MTX と併用又は単独投与すべきかどうかを判断する。

腱付着部炎関連関節炎

腱付着部炎関連関節炎は関節、及び腱が骨と結合する部位の炎症性疾患である。

Humira は 6 歳以上の患者の腱付着部炎関連関節炎の治療目的に使用される。まず、MTX 等他の抗リウマチ薬を使用すること。これらの薬剤で効果が十分でない場合、Humira を使用すること。

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

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

Humira は重症の強直性脊椎炎及び関節症性乾癬の証拠となる X 線像が認められない体軸性脊椎関節炎の成人の治療目的に使用される。まず、他の薬剤を使用すること。他の薬剤では十分な効果がみられない場合、Humira を使用すること。

関節症性乾癬

関節症性乾癬は、通常、乾癬と関連する関節の炎症性疾患である。

Humira は成人の関節症性乾癬の治療目的に使用される。Humira は、疾患による関節の損傷の進行を緩やかにし、関節のより自由な動きを助ける。まず、他の薬剤を使用すること。これらの薬剤では十分な効果がみられない場合、Humira を使用すること。

尋常性乾癬

尋常性乾癬は、皮膚が赤くなり、薄片状で、銀色の苔癬状で覆われた状態である。尋常性乾癬は爪にも影響を及ぼし、爪の崩壊、肥厚化及び爪が反り返る際に疼痛を伴う。

Humira は以下の適応症を有する。

- 成人の中等症から重症の慢性尋常性乾癬
- 局所療法及び光線療法で効果不十分、又は適切でない場合の 4-17 歳の小児及び青年の重症の慢性尋常性乾癬

化膿性乾汗腺炎

化膿性汗腺炎（時に *acne inversa* とも言われる）は、慢性でしばしば痛みを伴う炎症性の皮膚疾患である。症状として、圧痛性の結節（塊）、膿汁の漏れる膿瘍（腫物）などがある。

通常、乳房の下、脇の下、太腿部の内側、鼠径部、臀部など、特定の部位の皮膚に発症する。発症した部位は瘢痕化することもある。

Humira は以下の適応症を有する。

- 成人の中等症から重症の化膿性汗腺炎
- 12-17 歳の青年の中等症から重症の化膿性汗腺炎

Humira は、疾患により生じる結節や膿瘍の数や、しばしば疾患に伴う痛みを減らすことができる。まず、他の薬剤を使用すること。これらの薬剤では十分な効果が見られない場合、Humira を使用すること。

クローン病

クローン病は消化管の炎症性疾患である。

Humira は以下の適応症を有する。

- 成人の中等症から重症のクローン病
- 6-17 歳の小児及び青年の中等症から重症のクローン病

まず、他の薬剤を使用すること。これらの薬剤では十分な効果が見られない場合、Humira を使用すること。

潰瘍性大腸炎

潰瘍性大腸炎は大腸の炎症性疾患である。

Humira は、以下の治療目的に使用される。

- 成人の中等症から重症の潰瘍性大腸炎
- 6-17 歳の小児及び青年の中等症から重症の潰瘍性大腸炎

まず、他の薬剤を使用すること。これらの薬剤では十分な効果が見られない場合、Humira を使用すること。

非感染性ぶどう膜炎

非感染性ぶどう膜炎は、眼の特定部分に発生する炎症性疾患である。

Humira は以下の適応症を有する。

- 眼底部に炎症症状が現れる非感染性ぶどう膜炎に罹患した成人患者
- 眼の前面に炎症症状が現れる慢性非感染性ぶどう膜炎に罹患した小児患者

この炎症は視力の低下及び/又は眼球中のフローターの発現（黒い点又は細い線が視野を横切るように移動する）につながるおそれがある。Humira の作用はこの炎症を軽減する。

まず、他の薬剤を使用すること。これらの薬剤では十分な効果が見られない場合、Humira を使用すること。

2. Humira を使用する前に知っておくべきこと

以下の場合には Humira を使用しないこと：

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

警告及び使用上の注意

Humira を使用する前に担当医師又は薬剤師に連絡すること。

アレルギー反応

- 胸部圧迫感、喘鳴、めまい、腫れ、発疹などの症状を伴うアレルギー反応が見られる場合、これらの反応はまれに生命を脅かすことがあるため、Humira の投与を中断し、直ちに医師に報告すること。

感染

- 長期又は体の一部に限局した感染症（例：下腿潰瘍）等の感染症に感染している場合には、Humira 投与前に医師に相談すること。不確かな場合も、医師に相談すること。
- Humira 投与中は感染症にかかりやすくなる可能性がある。肺に問題がある場合には、リスクが増加する可能性がある。これらの感染症は重篤で、以下のものがある。

- ・ 結核
- ・ ウイルス，真菌，寄生虫又は細菌による感染症
- ・ 血中の重症の感染（敗血症）

これらの感染はまれに命に関わることがある。発熱，外傷，けん怠感，歯科疾患のような症状がある場合には医師に報告することが重要である。医師は Humira をしばらくの間中止することを勧めることがある。

- ・ ヒストプラズマ症，コクシジオイデス症又はブラストミセス症などの真菌感染症が流行している地域に居住又は旅行する場合は，医師に相談すること。
- ・ 感染が繰り返し生じる場合，又は感染のリスクを高める他の疾患がある場合は，医師に相談すること。
- ・ 65 歳を超える患者では，Humira 投与中は感染症にかかりやすくなる可能性がある。患者及び医師は，Humira 投与中の感染の徴候に特に注意すること。発熱，外傷，けん怠感，歯科疾患等の感染の症状が現れた場合は医師に報告することが重要である。

結核

- ・ 以前に結核に感染したことがある，又は結核患者と接触があった場合には，医師に報告することが重要である。活動性の結核を有する場合は，Humira を使用してはならない。
 - ・ Humira 治療中の患者において，結核に感染した報告例があるので，Humira 投与前に患者の結核の徴候と症状を医師は確認すること。病歴の詳細，胸部 X 線，ツベルクリン反応検査も確認すること。Patient Reminder Card に，これら検査の実施について記載すること。
 - ・ 患者が結核の予防的治療を受けていたとしても，治療中に結核を発症することがある。
 - ・ 結核の症状（長く続く咳，体重の減少，倦怠，微熱）がある，又は，治療中又は治療後に他の感染症の症状が現れた場合には医師に直ちに報告すること。

B 型肝炎

- ・ B 型肝炎ウイルスキャリアである，又は，活動性 B 型肝炎ウイルス，又は，B 型肝炎ウイルスに感染している危険性があると考える場合には医師に報告すること。
 - ・ 医師は HBV の検査を行うこと。Humira は，B 型肝炎ウイルスキャリア患者において，B 型肝炎ウイルスの再燃を引き起こすことがある。
 - ・ まれに，他の免疫抑制剤と併用している場合には特に，B 型肝炎ウイルスの再燃が致死的になることがある。

外科手術又は歯科治療

- ・ 外科手術又は歯科治療を受ける予定がある場合には，医師に Humira を投与していることを伝えること。医師は一時的に Humira の投与中断を勧めることがある。

脱髄疾患

- 神経周囲の絶縁層に影響を及ぼす疾患である脱髄疾患（例：多発性硬化症）を有する又は発症した場合、Humira を投与すべきかどうか、又は投与を継続すべきか医師の判断が必要である。視力の変化、手足の脱力、又は体の何らかの部分に麻痺又はぴりぴりとする感覚のような症状が現れた場合は直ちに医師に報告すること。

ワクチン接種

- ワクチンによっては感染を引き起こす可能性があり、Humira 投与中に投与すべきではない。
 - ワクチン接種前に医師に相談すること。
 - 小児患者においては、Humira による治療を開始する前に、その年齢の小児で予定されるすべての予防接種を受けることを推奨する（可能な場合）。
 - 妊娠中に Humira を投与した場合、妊娠中の最後の Humira 投与から約 5 ヶ月間まで、乳児は感染症にかかるリスクが高くなる可能性がある。乳児の医師及び他の医療専門家に妊娠中の Humira 投与を報告することは重要であり、それにより乳児がワクチンをいつ接種できるか判断できる。

心不全

- 軽症の心不全があり、Humira による治療を行っている場合、医師は心不全の状態を注意深く観察しなければならない。重症な心疾患を患っている又は患ったことのある場合には、医師に報告することが重要である。心不全の新たな症状の発現又は悪化（息切れ、足のむくみなど）がみられた場合は、直ちに医師に相談すること。医師が Humira を投与すべきか判断する。

発熱、アザ、出血、蒼白

- 感染防御や止血の役割を果たす血球が十分に作製できない可能性がある患者がいる。医師が治療を中止するかどうかを判断する。熱が長く続く、軽いアザがある、簡単に出血する、顔色が悪い等の症状がある場合には直ちに医師に報告すること。

がん

- Humira や他の TNF 遮断薬を使用している小児及び成人患者において、ある種のがんをまれに発現することがある。
 - 長期にわたり重症な関節リウマチを患っている患者では、リンパ腫（リンパ系に影響を及ぼすがん）及び白血病（血液及び骨髄に影響を及ぼすがん）の発症が平均リスクより高くなる。
 - Humira を投与している場合には、リンパ腫、白血病又はその他のがんを発症するリスクが高くなる可能性がある。まれに、Humira 投与の患者において、頻度の低い、重症のリンパ腫が認められている。これらのうち、アザチオプリン又は 6-メルカプトプリンを投与していた患者がいた。

- Humira とアザチオプリン又は 6-メルカプトプリンを併用している場合は医師に報告すること。
- Humira 投与の患者において、非黒色腫皮膚癌の発現が報告されている。
- 投与中又は投与後に新たな皮膚障害又は症状が変化した場合には、医師に報告すること。
- 他の TNF 遮断薬で治療している特別な肺疾患、慢性閉塞性肺疾患（COPD）の患者において、リンパ腫以外の癌を発現することがある。COPD 若しくは、ヘビースモーカーの患者は、TNF 遮断薬での治療が適切かどうか医師と相談すること。

自己免疫疾患

- Humira 投与によりループス様症候群がまれに発現することがある。持続的な原因不明の発疹、発熱、関節痛又は倦怠感等の症状が生じた場合は医師に連絡すること。

小児及び青年

- ワクチン接種：Humira の使用前に、できる限り全てのワクチン接種を受けておくこと。

その他の薬剤と Humira

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

重篤な感染のリスクが高まるため、Humira を以下の有効成分を含む薬剤と併用してはならない。

- anakinra
- アバタセプト

Humira は以下の薬剤と併用してもよい。

- MTX
- DMARDs（例：スルファサラジン、ヒドロキシクロロキン、レフルノミド、注射用金製剤）
- ステロイド又は非ステロイド系抗炎症薬（NSAIDs）を含む鎮痛剤

質問がある場合は医師に確認すること。

妊婦と授乳婦

- 妊娠を避けるために適切な避妊薬の使用を検討し、Humira の最終投与後少なくとも 5 ヶ月間その使用を継続すること。

- 妊娠中、妊娠を検討している、又は出産予定がある場合は、医師と相談し Humira の使用について指示を受けること。
- 妊娠中の Humira の使用は必要時のみとすること。
- 妊娠に関する試験では、母親が妊娠中に Humira の投与を受けた場合、Humira の投与を受けなかった同じ疾患の母親と比べて、先天異常発生のリスクは高くなかった。
- 授乳中の Humira 使用は可能である。
- 妊娠中に Humira を投与した場合、乳児は感染症にかかるリスクが高くなる可能性がある。
- 乳児がワクチンを接種する前に、乳児の医師及び他の医療専門家に妊娠中の Humira 投与を報告することは重要である。ワクチン接種の詳細については、「警告及び使用上の注意」を参照のこと。

運転と機器の操作

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

3. Humira の使用方法

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

承認された各適応症における Humira の推奨用量を下表に示す。異なる用量が必要な場合は、医師が他の含量の Humira を処方することがある。

関節リウマチ、関節症性乾癬、強直性脊椎炎又は AS の証拠となる X 線像が認められない体軸性脊椎関節炎		
年齢又は体重	用法・用量	特記事項
成人	40 mg 隔週投与	関節リウマチ患者は、MTX の投与を Humira 投与中も継続できる。医師が MTX との併用が適切でないと判断した場合には、Humira の単独投与も可能である。 関節リウマチ患者で Humira と MTX との併用をしない場合、医師は Humira 40 mg の週 1 回投与又は 80 mg の隔週投与にすることを検討できる。

多関節型若年性特発性関節炎		
年齢又は体重	用法・用量	特記事項
体重 30 kg 以上の 2 歳以上の小児，青年及び成人	40 mg 隔週投与	該当せず。
体重 10 kg 以上 30 kg 未満の 2 歳以上の小児及び青年	20 mg 隔週投与	該当せず。

腱付着部炎関連関節炎		
年齢又は体重	用法・用量	特記事項
体重 30 kg 以上の 6 歳以上の小児，青年及び成人	40 mg 隔週投与	該当せず。
体重 15 kg 以上 30 kg 未満の 6 歳以上の小児及び青年	20 mg 隔週投与	該当せず。

尋常性乾癬		
年齢又は体重	用法・用量	特記事項
成人	初回 80 mg（1 日に 40 mg を 2 回），初回投与 1 週間後から 40 mg 隔週投与	効果不十分な場合，医師は 40 mg 週 1 回投与又は 80 mg 隔週投与に増量可能である。
体重 30 kg 以上の 4～17 歳以上の小児及び青年	初回 40 mg，1 週間後に 40 mg それ以降の通常用量は 40 mg 隔週投与	該当せず。
体重 15 kg 以上 30 kg 未満の 4～17 歳以上の小児及び青年	初回 20 mg，1 週間後に 20 mg それ以降の通常用量は 20 mg 隔週投与	該当せず。

化膿性汗腺炎		
年齢又は体重	用法・用量	特記事項
成人	初回用量 160 mg（1 日に 40 mg を 4 回投与、又は 1 日に 40 mg を 2 回投与を連続 2 日間）に続いて 2 週後に 80 mg 投与（1 日に 40 mg を 2 回投与）。さらにその 2 週後以降、医師の処方に従って、40 mg 週 1 回投与又は 80 mg 隔週投与を継続する。	毎日患部を消毒薬で洗浄することが推奨される。
体重 30 kg 以上の 12～17 歳の青年	初回用量 80 mg（1 日に 40 mg を 2 回投与）、続いて 1 週後より 40 mg を隔週投与。	Humira 40 mg 隔週投与で効果不十分な場合、医師は 40 mg 週 1 回投与又は 80 mg 隔週投与に増量可能である。 毎日患部を消毒薬で洗浄することが推奨される。

クローン病		
年齢又は体重	用法・用量	特記事項
体重 40 kg 以上の 6 歳以上の小児、青年及び成人	初回用量 80 mg（1 日に 40 mg を 2 回投与）、続いて 2 週後から 40 mg 隔週投与 より迅速な効果が必要な場合、医師は、初回用量 160 mg（1 日に 40 mg を 4 回投与、又は 1 日に 40 mg を 2 回投与を連続 2 日間）、2 週後に 80 mg 投与（1 日に 40 mg を 2 回投与）を処方することができる。 それ以降の通常用量は 40 mg 隔週投与	医師は 40 mg 週 1 回投与又は 80 mg 隔週投与に増量可能である。
体重 40 kg 未満の 6～17 歳の小児及び青年	初回用量 40 mg、続いて 2 週後に 20 mg 投与。 より速やかな効果が必要な場合、医師は、初回用量 80 mg（1 日に 40 mg を 2 回投与）、2 週後に 40 mg 投与を処方することができる。 それ以降の通常用量は 20 mg 隔週投与	医師は投与頻度を 20 mg 週 1 回投与に増やすことができる。

潰瘍性大腸炎		
年齢又は体重	用法・用量	特記事項
成人	初回用量 160 mg（1 日に 40 mg を 4 回投与、又は 1 日に 40 mg を 2 回投与を連続 2 日間）、2 週後に 80 mg 投与（1 日に 40 mg を 2 回投与） それ以降の通常用量は 40 mg 隔週投与	医師は 40 mg 週 1 回投与又は 80 mg 隔週投与に増量可能である。
40 kg 未満の 6 歳以上の小児・青年	初回投与 80 mg（1 日に 2 回 40 mg 投与）、続いて 2 週時に 40 mg（1 回 40 mg 投与） その後、通常用量は隔週 40 mg	18 歳に達した後も、通常用量で Humira の投与を継続すること。
40 kg 以上の 6 歳以上の小児・青年	初回投与 160 mg（1 日に 4 回 40 mg 投与又は連続 2 日間 1 日に 2 回 40 mg 投与）、続いて 2 週時に 80 mg（1 日に 2 回 40 mg 投与） その後、通常用量は隔週 80 mg	18 歳に達した後も、通常用量で Humira の投与を継続すること。

非感染性ぶどう膜炎		
年齢又は体重	用法・用量	特記事項
成人	初回用量 80 mg（1 日に 40 mg を 2 回投与）、その後、初回投与の 1 週間後から 40 mg 隔週投与	Humira の使用中に、副腎皮質ステロイド又は免疫系に影響を及ぼすその他の薬剤の使用を継続することができる。Humira は単剤としても投与可能である。
体重 30 kg 未満の 2 歳以上の小児及び青年	20 mg 隔週投与	医師は、通常用量 20 mg 隔週投与の開始に先立ち、初回用量 40 mg 週 1 回投与を処方することができる。Humira とメトトレキサートとの併用が推奨される。
体重 30 kg 以上の 2 歳以上の小児及び青年	40 mg 隔週投与	医師は、通常用量 40 mg 隔週投与の開始に先立ち、初回用量 80 mg 週 1 回投与を処方することができる。Humira とメトトレキサートとの併用が推奨される。

投与方法及び投与経路

Humira は皮膚の下に注入（皮下注射）して投与する。

Humira の注射方法に関する詳細な指示については「7 使用方法の説明」を参照のこと。

過剰投与してしまった場合：

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

Humira の投与を忘れてしまった場合：

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

Humira の使用を中止する場合：

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

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

4. 可能性のある副作用

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

次に気がついたら直ちに医師に報告すること：

- 高度の発疹、蕁麻疹、又はその他のアレルギー反応
- 顔、手、足のむくみ
- 呼吸や嚥下困難
- 身体活動時又は安静時の息切れ、肢のむくみ

次に気がついたら、可能な限り速やかに医師に報告すること：

- 発熱、悪心、外傷、歯の疾患、排尿時の灼熱痛等 感染症の症状
- 脱力感、疲労感
- 咳嗽
- 刺痛
- 無感覚
- 複視
- 上下肢の麻痺
- 治癒していない瘤又は潰瘍

- 持続性発熱，あざ，出血，蒼白など血液障害を示唆する症状及び徴候

上記の症状は Humira 投与中にみられた次の副作用の徴候である：

Very Common (≥ 1/10 患者)

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

Common (≥ 1/100-＜ 1/10 患者)

- 全身感染症（敗血症及びインフルエンザを含む）
- 腸感染（胃腸炎）
- 皮膚感染症（蜂巣炎及び帯状疱疹を含む）
- 耳の感染症
- 口腔感染（歯の感染症及びヘルペスを含む）
- 生殖管感染
- 尿路感染
- 真菌感染
- 関節感染
- 良性腫瘍
- 皮膚癌
- アレルギー反応（季節性アレルギーを含む）
- 脱水症
- 情緒の変化（鬱を含む）
- 不安神経症
- 不眠感
- 刺痛，穿痛感，無感覚等の感覚障害
- 片頭痛
- 坐骨神経痛（下背部痛及び下肢痛を含む）
- 視覚障害
- 眼の炎症
- 眼瞼の炎症及び眼部腫脹

-
- 回転性めまい（浮動性めまいの感覚又はぐるぐるまわる感じ）
 - 鼓動の高まり感
 - 高血圧
 - 顔面紅潮
 - 血腫（血管外の血液の集まり）
 - 咳
 - ぜんそく
 - 息切れ
 - 胃腸出血
 - 消化不良（膨満，胸焼け）
 - 酸の逆流疾患
 - 乾燥症候群（ドライアイ，口内乾燥を含む）
 - そう痒
 - かゆみを伴う発疹
 - あざ
 - 皮膚の炎症（湿疹を含む）
 - 手足の爪の割れ
 - 発汗の増加
 - 脱毛
 - 乾癬の発症又は悪化
 - 筋攣縮
 - 血尿
 - 腎障害
 - 胸痛
 - 浮腫（むくみ）
 - 発熱
 - 出血又はあざのリスクを上げる血小板の減少
 - 治癒障害

Uncommon (≥ 1/1000–< 1/100 患者)

- 日和見感染症（結核及び病気への抵抗力を低下した時に起こる他の感染症を含む）
- 神経系の感染症（ウイルス性髄膜炎を含む）
- 眼の感染
- 細菌感染
- 憩室炎（大腸の炎症及び感染）
- 癌

- リンパ系に影響を及ぼす癌
- 黒色腫
- 肺、皮膚及びリンパ節に影響する免疫障害（サルコイドーシスが最も多い）
- 血管炎（血管の炎症）
- 振戦（からだのゆれ）
- ニューロパチー（神経の障害）
- 脳卒中
- 難聴、耳鳴
- 結滞のような心拍の不規則な感じ
- 息切れ又は足首の腫脹を起こす可能性のある心臓の障害
- 心臓発作
- 主幹動脈壁の嚢、静脈の炎症及び血栓、血管閉塞
- 息切れを引き起こす肺疾患（炎症を含む）
- 肺塞栓症（肺動脈閉塞）
- 胸水（胸膜腔内部の異常な液体貯留）
- ひどい腹痛又は背部痛を引き起こす膵臓の炎症
- 嚥下困難
- 顔面浮腫（顔のむくみ）
- 胆嚢炎症、胆石
- 脂肪肝
- 寝汗
- 瘢痕
- 異常な筋破壊
- 全身性エリテマトーデス（皮膚、心臓、肺、関節及び他の器官の炎症を含む）
- 睡眠の中断
- インポテンス
- 炎症

Rare (≥ 1/10000–< 1/1000 患者)

- 白血病（血液及び骨髄を侵す癌）
- ショックを伴う重度のアレルギー反応
- 多発性硬化症
- 神経障害（視神経の炎症及び筋力低下、知覚異常、腕及び上半身の刺痛を起こす可能性のあるギラン・バレー症候群）
- 心臓のポンプ機能の停止
- 肺線維症（肺の瘢痕化）

- 腸穿孔（腸に穴があく）
- 肝炎
- B型肝炎の再燃
- 自己免疫性肝炎（自身の免疫機構に起因する肝炎）
- 皮膚血管炎（皮膚の血管の炎症）
- スティーブンス・ジョンソン症候群（初期症状は、倦怠感、発熱、頭痛及び発疹を含む）
- アレルギー反応による顔面浮腫（顔のむくみ）
- 多形性紅斑（炎症性皮膚発疹）
- ループス様症候群
- 血管浮腫（局所的な皮膚の腫れ）

Not known（データから頻度を推定することができない）

- 肝脾 T 細胞リンパ腫（まれな血液の癌で、死に至ることが多い）
- メルケル細胞癌（皮膚癌の一種）
- カポジ肉腫、ヒトヘルペスウイルス 8 の感染に関連するまれな癌。カポジ肉腫は皮膚に紫色の病変として現れることが最も多い
- 肝不全
- 皮膚筋炎と呼ばれる症状の悪化（筋力低下を伴う皮膚発疹としてみられるもの）
- 体重増加（ほとんどの患者で体重増加はわずかであった）

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

Very Common（ $\geq 1/10$ 患者）

- 白血球数の測定値が低い
- 赤血球数の測定値が低い
- 血中脂質の増加
- 肝酵素上昇

Common（ $\geq 1/100 - < 1/10$ 患者）

- 白血球数の測定値が高い
- 血小板数の測定値が低い
- 血中尿酸の増加
- 血中ナトリウム異常
- 血中カルシウムの測定値が低い

- 血中リン酸の測定値が低い
- 高血糖
- 乳酸脱水素酵素の測定値が高い
- 血中自己抗体検出
- 血中カリウムの測定値が低い

Uncommon (≥ 1/1000—< 1/100 患者)

- ビリルビンの測定値が高い (肝臓の血液検査)

Rare (≥ 1/10000—< 1/1000 患者)

- 白血球数, 赤血球数, 血小板数の測定値が低い

副作用の報告

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

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

5. Humira の保管方法

小児の手の届かない、目につかないところに保管すること。

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

2-8°C で冷蔵保存すること。凍結してはならない。

遮光のためプレフィルドペン は 外箱の中に保管すること。

その他の保管方法：

必要な場合には (旅行の際など) , 単回投与用 Humira プレフィルドペンを室温 (25°C 以下) で最大 14 日間保管することができる。直射日光が当たらないようにすること。

一度、冷蔵庫から室温に移したペンは、その後、冷蔵庫に戻した場合であっても、14 日以内に使用するか廃棄しなければならない。

ペンを最初に冷蔵庫から取り出した日付と、廃棄期限となる日付を記録すること。

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

6. 内容物及びその他の情報

Humira に含まれる成分

有効成分はアダリムマブである。

その他の成分として、マンニトール、ポリソルベート 80 及び注射用水が含まれる。

Humira プレフィルドペンの外観及び箱の中身

Humira 40 mg 注射液は、プレフィルドペンに入っており、0.4 mL の液体にアダリムマブ 40 mg が溶解している無菌溶液である。

Humira プレフィルドペンは灰色及びプラム色の単回投与用ペンであり、Humira が入ったガラスシリンジを含む。ペンには 2 つのキャップが付いており、灰色のキャップには「1」、プラム色のキャップには「2」と表示されている。ペンの各側面には、シリンジ内の Humira 溶液を目視するための窓がある。

Humira プレフィルドペンには 1, 2, 4 及び 6 本入りの包装がある。プレフィルドペン 1 本入り包装にはアルコール消毒綿 2 枚（1 枚は予備）が付属している。プレフィルドペン 2, 4 及び 6 本入り包装には、プレフィルドペン 1 本につきアルコール消毒綿 1 枚が付属している。

全ての包装形態が販売されているわけではない。

Humira には、バイアル、プレフィルドシリンジ及び／又はプレフィルドペンがある。

製造販売会社：

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Germany

製造業者：

Abbott Biotechnology GmbH

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Germany

Humira に関する情報は、製造販売会社の現地代理人までご連絡ください。

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA

Tél/Tel: +32 10 477811

България

АБВН ЕООД

Тел.: +359 2 90 30 430

Česká republika

AbbVie s.r.o.

Tel: +420 233 098 111

Danmark

AbbVie A/S

Tlf: +45 72 30-20-28

Deutschland

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)

Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Eesti

AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal

Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.

Τηλ: +30 214 4165 555

España

AbbVie Spain, S.L.U.

Tel: +34 91 384 09 10

France

AbbVie

Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska

AbbVie d.o.o.

Tel + 385 (0)1 5625 501

Ireland

AbbVie Limited

Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor hf.

Tel: +354 535 7000

Italia

AbbVie S.r.l.

Tel: +39 06 928921

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd

Τηλ.: +357 22 34 74 40

Latvija

AbbVie SIA

Tel: +371 67605000

Lietuva

AbbVie UAB

Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg

AbbVie SA

Belgique/Belgien

Tél/Tel: +32 10 477811

Magyarország

AbbVie Kft.

Tel.: +36 1 455 8600

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited

Tel: +356 22983201

Nederland

AbbVie B.V.

Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge

AbbVie AS

Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH

Tel: +43 1 20589-0

Polska

AbbVie Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 372 78 00

Portugal

AbbVie, Lda.

Tel: +351 (0)21 1908400

România

AbbVie S.R.L.

Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija

AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika

AbbVie s.r.o.

Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland

AbbVie Oy

Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

Sverige

AbbVie AB

Tel: +46 (0)8 684 44 600

United Kingdom

AbbVie Ltd

Tel: +44 (0)1628 561090

本添付文書の最終改定日は{月/年}である。

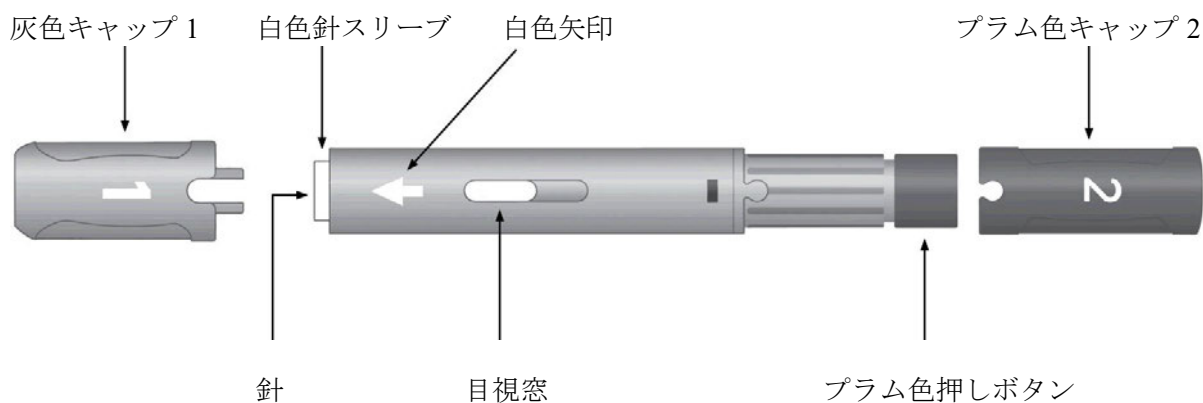
本医薬品に関する詳細情報は、European Medicines Agency のウェブサイト (<http://www.ema.europa.eu>.) で入手可能である。

本添付文書の<点字版>、<大文字版>又は<オーディオ版>の聴取又はコピーを希望する場合は、販売承認取得者の現地代理人に連絡してください。

7. 使用方法の説明

- 以下の指示では、患者自身がプレフィルドペンを用いて Humira を皮下注射する方法を説明する。最初にすべての指示を注意深く読んだ後、段階的に指示に従うこと。
- 医師、看護師又は薬剤師が自己注射の方法を説明する。
- 注射の準備及び投与方法を確実に理解するまで、自己注射を行わないこと。
- 適切なトレーニングを受けた後、患者自身又は他の人（例：家族、友人）が注射を行うことができる。
- 1回の注射につきプレフィルドペン1本のみを使用すること。

Humira プレフィルドペン



以下の場合、プレフィルドペンを使用せず、医師又は薬剤師に電話すること。

- 液体が濁っている、変色している、薄片又は粒子がある。
- 使用期限が過ぎている。
- 液体が凍っている、直射日光に当たっている。
- プレフィルドペンが落下又は破損した。

注射直前までキャップを外さないこと。Humira は常に子供の目や手の届かないところに置くこと。

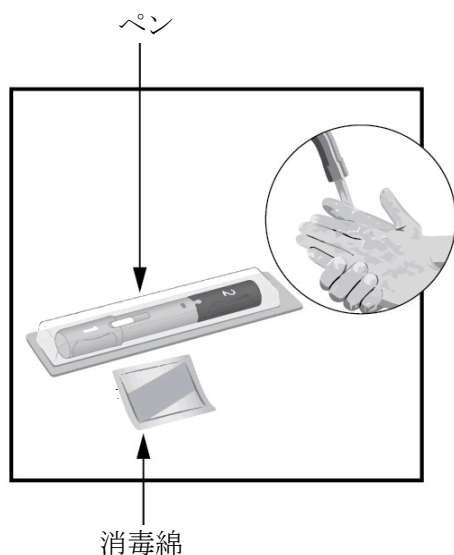
ステップ 1

Humira を冷蔵庫から取り出す。

投与する前に、Humira を室温に 15～30 分間置く。

- Humira を室温に置いている間は、灰色又はプラム色のキャップを取り外さないこと。
- 他の方法（例：電子レンジ，お湯）で Humira を温めないこと。

ステップ 2



使用期限を確認する。使用期限の切れているプレフィルドペンを使用しないこと。

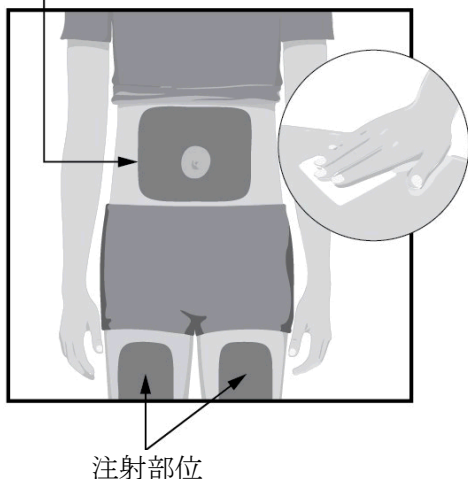
清潔な平らな面の上に以下のものを置く。

- 単回使用プレフィルドペン 1 本
- アルコール消毒綿 1 枚

手を洗い，よく乾かす。

ステップ 3

注射部位



注射部位

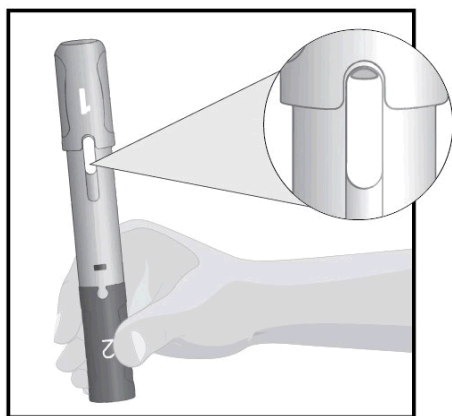
注射部位を選択する。

- 大腿部の前、又は
- 腹部（へそから 5 cm 以上離れた部位）
- 前回の注射部位から 3 cm 以上離れていること

アルコール消毒綿を使って円を描くように動かしながら、投与部位をふき取る。

- 衣服の上から注射しないこと。
- 痛み、アザ、発赤、硬結、傷痕、皮膚萎縮又は尋常性乾癬のある部位には注射しないこと。

ステップ 4



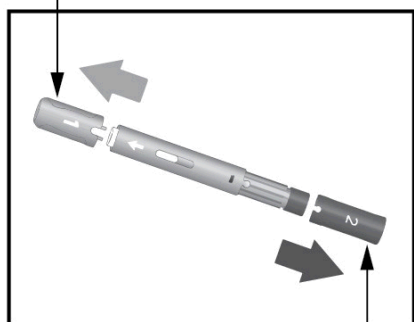
灰色のキャップ 1 を上に向けて、プレフィルドペンをもつ。

目視窓から以下を確認する。

- 目視窓から 1 つ以上の気泡が見えるのは正常である。
- 液体が透明・無色であることを確認する。
- 液体が濁っている又は粒子を含むプレフィルドペンは使用しないこと。
- 落下又は破損したプレフィルドペンは使用しないこと。

ステップ 5

キャップ 1



キャップ 2

灰色のキャップ 1 をまっすぐ引き抜く。キャップは捨てる。再びキャップをかぶせてはならない。

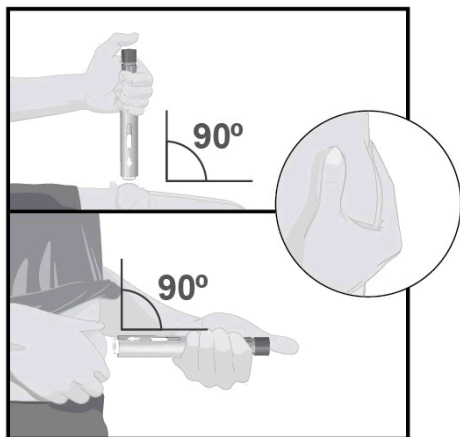
- シリンジの小さな黒色の針カバーがキャップとともに取り外されていることを確認する。
- 針先から数滴の液体が出てくるのが見えるのは正常である。

プラム色のキャップ 2 をまっすぐ引き抜く。キャップは捨てる。再びキャップをかぶせてはならない。

以上で、プレフィルドペンを使用する準備ができた。

白色の矢印が注射部位の方向を向くようにプレフィルドペンを回転させる。

ステップ 6



片方の手で、注射部位の皮膚をつまんで持ち上げ、注射が終了するまでしっかりと保持する。

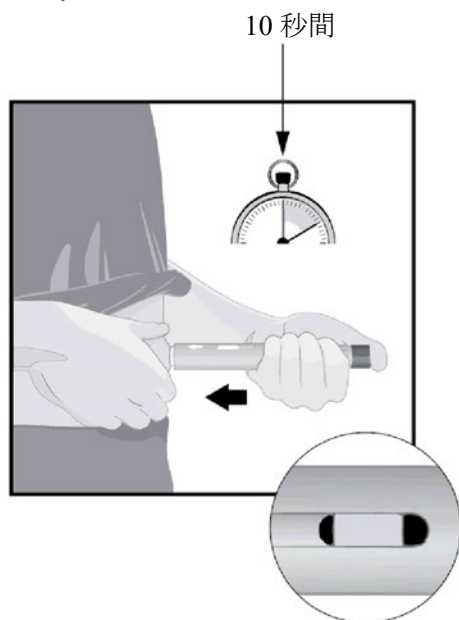
白色の矢印を注射部位（大腿部又は腹部）の方向に向ける。

白色の針スリーブを注射部位に対して直角（90°の角度）に当てる。

目視窓が見えるようにプレフィルドペンを保持する。

注射の準備ができるまで、プラム色の押しボタンを押さないこと。

ステップ 7



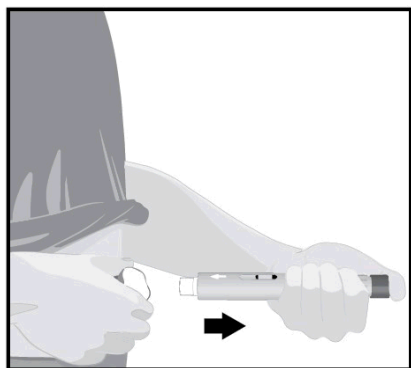
注射開始前にプレフィルドペンを注射部位に向かってしっかりと押しあてる。
注射中にプレフィルドペンが皮膚から離れないようにするために押し続ける。

プラム色の押しボタンを押し、ゆっくりと 10 秒数える。

- 大きなクリック音が注射開始の合図である。
- 注射が終了するまで注射部位に向かってしっかりとプレフィルドペンを押す続ける。

黄色のインジケーターが動かなくなった時点で注射は終了である。

ステップ 8



注射が終了したら、プレフィルドペンを皮膚からゆっくりと抜く。白色針スリーブで針の先端を覆う。

- 注射部位に少量の液体が残るのは正常である。

注射部位に数滴を超える液体がある場合は、医師、看護師又は薬剤師に連絡すること。

注射終了後、注射部位の皮膚の上に綿ボール又はガーゼを当てる。

- こすってはならない。
- 注射部位での少量の出血は正常である。

ステップ 9

使用済みのプレフィルドペンは、医師、看護婦又は薬剤師の指示に従い、特別な廃棄容器に捨てること。

- プレフィルドペンを再利用したり、家庭ゴミとして捨ててはならない。
- プレフィルドペン及び特別な廃棄容器は常に子供の目や手の届かないところに置くこと。

キャップ、アルコール消毒綿、綿ボール又はガーゼ、ブリスター及び包装は家庭ゴミとして捨ててもよい。

Humira プレフィルドシリンジ注射液 80 mg

アダリムマブ

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

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

添付文書に記載されている項目

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

1. Humira について、その効能

Humira は有効成分としてアダリムマブを含有する。

Humira の適応症は以下のとおりである。

- 関節リウマチ
- 尋常性乾癬
- 化膿性汗腺炎
- クローン病
- 潰瘍性大腸炎
- 非感染性ぶどう膜炎

Humira の有効成分アダリムマブはヒトモノクローナル抗体である。モノクローナル抗体とは特定の標的に結合するたん白質である。

アダリムマブの標的は腫瘍壊死因子 (TNF α) と呼ばれるたん白質である。TNF α は免疫 (防御) 系に関与し、上記の炎症性疾患において高濃度に存在する。TNF α に結合することにより、Humira はこれらの疾患における炎症プロセスを抑制する。

関節リウマチ

関節リウマチは関節の炎症性疾患である。

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

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

Humira は、炎症性疾患による関節損傷の進行を遅らせ、関節の動きを向上させることができる。

Humira を MTX と併用するか単独投与するかの決定は、医師が行う。

尋常性乾癬

尋常性乾癬は、皮膚が赤くなり、薄片状で、銀色の苔癬状で覆われた状態である。尋常性乾癬は爪にも影響を及ぼし、爪の崩壊、肥厚化及び爪が反り返る際に疼痛を伴う。

Humira は成人の中等症から重症の慢性尋常性乾癬の治療に使われる。

化膿性乾汗腺炎

化膿性汗腺炎 (時に acne inversa とも言われる) は、慢性でしばしば痛みを伴う炎症性の皮膚疾患である。症状として、圧痛性の結節 (塊)、膿汁の漏れる膿瘍 (腫物) などがある。

通常、乳房の下、脇の下、太腿部の内側、鼠径部、臀部など、特定の部位の皮膚に発症する。発症した部位は瘢痕化することもある。

Humira は以下の適応症を有する。

- 成人の中等症から重症の化膿性汗腺炎
- 12-17 歳の青年の中等症から重症の化膿性汗腺炎

Humira は、疾患により生じる結節や膿瘍の数や、しばしば疾患に伴う痛みを減らすことができる。まず、他の薬剤を使用すること。これらの薬剤では十分な効果が見られない場合、Humira を使用すること。

クローン病

クローン病は消化管の炎症性疾患である。

Humira は以下の適応症を有する。

- 成人の中等症から重症のクローン病
- 6-17 歳の小児及び青年の中等症から重症のクローン病

まず、他の薬剤を使用すること。これらの薬剤では十分な効果が見られない場合、Humira を使用すること。

潰瘍性大腸炎

潰瘍性大腸炎は大腸の炎症性疾患である。

Humira は、以下の治療目的に使用される。

- 成人の中等症から重症の潰瘍性大腸炎
- 6-17 歳の小児及び青年の中等症から重症の潰瘍性大腸炎

まず、他の薬剤を使用すること。これらの薬剤では十分な効果が見られない場合、Humira を使用すること。

非感染性ぶどう膜炎

非感染性ぶどう膜炎は、眼の特定部分に発生する炎症性疾患である。

Humira は以下の適応症を有する。

- 眼底部に炎症症状が現れる非感染性ぶどう膜炎に罹患した成人患者

- 眼の前面に炎症症状が現れる慢性非感染性ぶどう膜炎に罹患した小児患者

この炎症は視力の低下及び/又は眼球中のフローターの発現（黒い点又は細い線が視野を横切るように移動する）につながるおそれがある。Humira の作用はこの炎症を軽減する。まず、他の薬剤を使用すること。これらの薬剤では十分な効果が見られない場合、Humira を使用すること。

2. Humira を使用する前に知っておくべきこと

以下の場合には Humira を使用しないこと：

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

警告及び使用上の注意

Humira を使用する前に担当医師又は薬剤師に連絡すること。

アレルギー反応

- 胸部圧迫感、喘鳴、めまい、腫れ、発疹などの症状を伴うアレルギー反応が見られる場合、これらの反応はまれに生命を脅かすことがあるため、Humira の投与を中断し、直ちに医師に報告すること。

感染

- 長期又は体の一部に限局した感染症（例：下腿潰瘍）等の感染症に感染している場合には、Humira 投与前に医師に相談すること。不確かな場合も、医師に相談すること。
- Humira 投与中は感染症にかかりやすくなる可能性がある。肺に問題がある場合には、リスクが増加する可能性がある。これらの感染症は重篤で、以下のものがある。
 - 結核
 - ウイルス、真菌、寄生虫又は細菌による感染症
 - 血中の重症の感染（敗血症）

これらの感染はまれに命に関わる可能性がある。発熱、外傷、けん怠感、歯科疾患のような症状がある場合には医師に報告することが重要である。医師は Humira をしばらくの間中止することを勧めることがある。

- ヒストプラズマ症，コクシジオイデス症又はブラストミセス症などの真菌感染症が流行している地域に居住又は旅行する場合は，医師に相談すること。
- 感染が繰り返し生じる場合，又は感染のリスクを高める他の疾患がある場合は，医師に相談すること。
- 65 歳を超える患者では，Humira 投与中は感染症にかかりやすくなる可能性がある。患者及び医師は，Humira 投与中の感染の徴候に特に注意すること。発熱，外傷，けん怠感，歯科疾患等の感染の症状が現れた場合は医師に報告することが重要である。

結核

- 以前に結核に感染したことがある，又は結核患者と接触があった場合には，医師に報告することが重要である。活動性の結核を有する場合は，Humira を使用してはならない。
 - Humira 治療中の患者において，結核に感染した報告例があるので，Humira 投与前に患者の結核の徴候と症状を医師は確認すること。病歴の詳細，胸部 X 線，ツベルクリン反応検査も確認すること。Patient Reminder Card に，これら検査の実施について記載すること。
 - 患者が結核の予防的治療を受けていたとしても，治療中に結核を発症することがある。
 - 結核の症状（長く続く咳，体重の減少，倦怠，微熱）がある，又は，治療中又は治療後に他の感染症の症状が現れた場合には医師に直ちに報告すること。

B 型肝炎

- B 型肝炎ウイルスキャリアである，又は，活動性 B 型肝炎ウイルス，又は，B 型肝炎ウイルスに感染している危険性があると考える場合には医師に報告すること。
 - 医師は HBV の検査を行うこと。Humira は，B 型肝炎ウイルスキャリア患者において，B 型肝炎ウイルスの再燃を引き起こすことがある。
 - まれに，他の免疫抑制剤と併用している場合には特に，B 型肝炎ウイルスの再燃が致死的になることがある。

外科手術又は歯科治療

- 外科手術又は歯科治療を受ける予定がある場合には，医師に Humira を投与していることを伝えること。医師は一時的に Humira の投与中断を勧めることがある。

脱髄疾患

- 神経周囲の絶縁層に影響を及ぼす疾患である脱髄疾患（例：多発性硬化症）を有する又は発症した場合，Humira を投与すべきかどうか，又は投与を継続すべきか医師の判断が必要である。視力の変化，手足の脱力，又は体の何らかの部分に麻痺又はぴりぴりとする感覚のような症状が現れた場合は直ちに医師に報告すること。

ワクチン接種

- ワクチンによっては感染を引き起こす可能性があり、Humira 投与中に投与すべきではない。
 - ワクチン接種前に医師に相談すること。
- 小児患者においては、Humira による治療を開始する前に、その年齢の小児で予定されるすべての予防接種を受けることを推奨する（可能な場合）。
- 妊娠中に Humira を投与した場合、妊娠中の最後の Humira 投与から約 5 ヶ月間まで、乳児は感染症にかかるリスクが高くなる可能性がある。乳児の医師及び他の医療専門家に妊娠中の Humira 投与を報告することは重要であり、それにより乳児がワクチンをいつ接種できるか判断できる。

心不全

- 軽症の心不全があり、Humira による治療を行っている場合、医師は心不全の状態を注意深く観察しなければならない。重症な心疾患を患っている又は患ったことのある場合には、医師に報告することが重要である。心不全の新たな症状の発現又は悪化（息切れ、足のむくみなど）がみられた場合は、直ちに医師に相談すること。医師が Humira を投与すべきか判断する。

発熱、アザ、出血、蒼白

- 感染防御や止血の役割を果たす血球が十分に作製できない可能性がある患者がいる。医師が治療を中止するかどうかを判断する。熱が長く続く、軽いアザがある、簡単に出血する、顔色が悪い等の症状がある場合には直ちに医師に報告すること。

がん

- Humira や他の TNF 遮断薬を使用している小児及び成人患者において、ある種のがんをまれに発現することがある。
 - 長期にわたり重症な関節リウマチを患っている患者では、リンパ腫（リンパ系に影響を及ぼすがん）及び白血病（血液及び骨髄に影響を及ぼすがん）の発症が平均リスクより高くなる。
 - Humira を投与している場合には、リンパ腫、白血病又はその他のがんを発症するリスクが高くなる可能性がある。まれに、Humira 投与の患者において、頻度の低い、重症のリンパ腫が認められている。これらのうち、アザチオプリン又は 6-メルカプトプリンを投与していた患者がいた。
 - Humira とアザチオプリン又は 6-メルカプトプリンを併用している場合は医師に報告すること。
 - Humira 投与の患者において、非黒色腫皮膚癌の発現が報告されている。
 - 投与中又は投与後に新たな皮膚障害又は症状が変化した場合には、医師に報告すること。

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

自己免疫疾患

- Humira 投与によりループス様症候群がまれに発現することがある。持続的な原因不明の発疹，発熱，関節痛又は倦怠感等の症状が生じた場合は医師に連絡すること。

小児及び青年

- ワクチン接種：Humira の使用前に，できる限り全てのワクチン接種を受けておくこと。

その他の薬剤と Humira

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

重篤な感染のリスクが高まるため，Humira を以下の有効成分を含む薬剤と併用してはならない。

- anakinra
- アバタセプト

Humira は以下の薬剤と併用してもよい。

- MTX
- DMARDs（例：スルファサラジン，ヒドロキシクロロキン，レフルノミド，注射用金製剤）
- ステロイド又は非ステロイド系抗炎症薬（NSAIDs）を含む鎮痛剤

質問がある場合は医師に確認すること。

妊婦と授乳婦

- Humira 治療中及び Humira 治療後少なくとも 5 ヶ月間は避妊をすることを検討すること。
- 妊娠した場合，妊娠している可能性がある場合又は妊娠を計画している場合，医師に Humira の投与について相談すること。
- 必要に応じて，Humira の投与は妊娠中のみとすること。
- 試験の結果より，妊娠中に Humira を投与した妊婦は，同じ疾患で Humira を投与していない妊婦と比べて，先天性欠損症のリスクが高くならなかった。
- Humira は授乳中に投与することができる。

- ・妊娠中に Humira を投与した場合、乳児は感染症にかかるリスクが高くなる可能性がある。
- ・乳児がワクチンを接種する前に、乳児の医師及び他の医療専門家に妊娠中の Humira 投与を報告することは重要である。詳細は警告及び使用上の注意の項目のワクチンの項を参照すること。

運転と機器の操作

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

3. Humira の使用方法

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

承認された各適応症における Humira の推奨用量を下表に示す。異なる用量が必要な場合は、医師が他の含量の Humira を処方することがある。

関節リウマチ		
年齢／体重	投与量・投与頻度	注記
成人	隔週 40 mg	関節リウマチ患者は、MTX の投与を Humira 投与中も継続できる。医師が MTX との併用が適切でないと判断した場合には、Humira の単独投与も可能である。 関節リウマチ患者で MTX との併用をしない場合、医師はアダリムマブ 40 mg の週 1 回投与又は 80 mg 隔週投与にすることを検討できる。

尋常性乾癬		
年齢又は体重	用法・用量	特記事項
成人	初回用量 80 mg（80 mg を 1 回投与）、その後、初回投与 1 週間から 40 mg 隔週投与	効果不十分な場合、医師は 40 mg 週 1 回投与又は 80 mg 隔週投与に増量可能である。

化膿性汗腺炎		
年齢又は体重	用法・用量	特記事項
成人	初回用量 160 mg（1 日に 80 mg を 2 回投与，又は 80 mg を 1 回投与を連続 2 日間）に続いて 2 週後に 80 mg 投与（80 mg を 1 回投与）。さらにその 2 週後以降，医師の処方のおり，毎週 40 mg 投与又は 80 mg 隔週投与を継続する。	毎日患部を消毒薬で洗浄することが推奨される。
体重 30 kg 以上の 12～17 歳の青年	初回用量 80 mg（80 mg を 1 回投与），続いて 1 週後より 40 mg を隔週投与。	効果不十分な場合，医師は 40 mg 週 1 回投与又は 80 mg 隔週投与に増量可能である。毎日患部を消毒薬で洗浄することが推奨される。

クローン病		
年齢又は体重	用法・用量	特記事項
体重 40 kg 以上の 6～17 歳の小児，青年及び成人	初回用量 80 mg（80 mg を 1 回投与），続いて 2 週後に 40 mg 投与 より迅速な効果が必要な場合，医師は，初回用量 160 mg（1 日に 80 mg を 2 回投与，又は 1 日に 80 mg を 1 回投与を連続 2 日間），2 週後に 80 mg 投与（80 mg を 1 回投与）を処方することができる。 それ以降の通常用量は 40 mg 隔週投与	医師は投与頻度を 40 mg 週 1 回投与又は 80 mg 隔週投与に増やすことができる。
体重 40 kg 未満の 6～17 歳の小児及び青年	初回用量 40 mg，続いて 2 週後に 20 mg 投与。 より速やかな効果が必要な場合，医師は，初回用量 80 mg（80 mg を 1 回投与），2 週後に 40 mg 投与を処方することができる。 それ以降の通常用量は 20 mg 隔週投与	医師は投与頻度を 20 mg 週 1 回投与に増やすことができる。

潰瘍性大腸炎		
年齢又は体重	用法・用量	特記事項
成人	初回用量 160 mg（1 日に 80 mg を 2 回投与、又は 1 日に 80 mg を 1 回投与を連続 2 日間）、2 週後に 80 mg 投与（80 mg を 1 回投与） それ以降の通常用量は 40 mg 隔週投与	医師は投与頻度を 40 mg 週 1 回投与又は 80 mg 隔週投与に増やすことができる。
40 kg 未満の 6 歳以上の小児・青年	初回投与 80 mg（1 回 80 mg 投与）、続いて 2 週時に 40 mg（1 回 40 mg 投与） その後、通常用量は隔週 40 mg	18 歳に達した後も、通常用量で Humira の投与を継続すること。
40 kg 以上の 6 歳以上の小児・青年	初回投与 160 mg（1 日に 2 回 80 mg 投与又は連続 2 日間 1 日に 1 回 80 mg 投与）、続いて 2 週時に 80 mg（1 回 80 mg 投与） その後、通常用量は隔週 80 mg	18 歳に達した後も、通常用量で Humira の投与を継続すること。

非感染性ぶどう膜炎		
年齢又は体重	用法・用量	特記事項
成人	初回用量 80 mg（80 mg を 1 回投与）、その後、初回投与の 1 週間後から 40 mg 隔週投与	Humira の使用中に、副腎皮質ステロイド又は免疫系に影響を及ぼすその他の薬剤の使用を継続することができる。Humira は単剤としても投与可能である。
体重 30 kg 未満の 2 歳以上の小児及び青年	20 mg 隔週投与	医師は、通常用量 20 mg 隔週投与の開始に先立ち、初回用量 40 mg 週 1 回投与を処方することができる。Humira とメトトレキサートとの併用が推奨される。
体重 30 kg 以上の 2 歳以上の小児及び青年	40 mg 隔週投与	医師は、通常用量 40 mg 隔週投与の開始に先立ち、初回用量 80 mg 週 1 回投与を処方することができる。Humira とメトトレキサートとの併用が推奨される。

投与方法及び投与経路

Humira は皮膚の下に注入（皮下注射）して投与する。

Humira の注射方法に関する詳細な指示については「7 使用方法の説明」を参照のこと。

過剰投与してしまった場合：

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

Humira の投与を忘れてしまった場合：

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

Humira の使用を中止する場合：

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

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

4. 可能性のある副作用

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

次に気がついたら直ちに医師に報告すること：

- 高度の発疹、蕁麻疹、又はその他のアレルギー反応
- 顔、手、足のむくみ
- 呼吸や嚥下困難
- 身体活動時又は安静時の息切れ、肢のむくみ

次に気がついたら、可能な限り速やかに医師に報告すること：

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

上記の症状は Humira 投与中にみられた次の副作用の徴候である：

Very Common (≥ 1/10 患者)

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

Common (≥ 1/100-＜ 1/10 患者)

- 全身感染症（敗血症及びインフルエンザを含む）
- 腸感染（胃腸炎）
- 皮膚感染症（蜂巣炎及び带状疱疹を含む）
- 耳の感染症
- 口腔感染（歯の感染症及びヘルペスを含む）
- 生殖管感染
- 尿路感染
- 真菌感染
- 関節感染
- 良性腫瘍
- 皮膚癌
- アレルギー反応（季節性アレルギーを含む）
- 脱水症
- 情緒の変化（鬱を含む）
- 不安神経症
- 不眠感
- 刺痛，穿痛感，無感覚等の感覚障害
- 片頭痛
- 坐骨神経痛（下背部痛及び下肢痛を含む）
- 視覚障害
- 眼の炎症
- 眼瞼の炎症及び眼部腫脹
- 回転性めまい（浮動性めまいの感覚又はぐるぐるまわる感じ）

- 鼓動の高まり感
- 高血圧
- 顔面紅潮
- 血腫（血管外の血液の集まり）
- 咳
- ぜんそく
- 息切れ
- 胃腸出血
- 消化不良（膨満，胸焼け）
- 酸の逆流疾患
- 乾燥症候群（ドライアイ，口内乾燥を含む）
- そう痒
- かゆみを伴う発疹
- あざ
- 皮膚の炎症（湿疹を含む）
- 手足の爪の割れ
- 発汗の増加
- 脱毛
- 乾癬の発症又は悪化
- 筋攣縮
- 血尿
- 腎障害
- 胸痛
- 浮腫（むくみ）
- 発熱
- 出血又はあざのリスクを上げる血小板の減少
- 治癒障害

Uncommon (≥ 1/1000–< 1/100 患者)

- 日和見感染症（結核及び病気への抵抗力を低下した時に起こる他の感染症を含む）
- 神経系の感染症（ウイルス性髄膜炎を含む）
- 眼の感染
- 細菌感染
- 憩室炎（大腸の炎症及び感染）
- 癌
- リンパ系に影響を及ぼす癌

- 黒色腫
- 肺，皮膚及びリンパ節に影響する免疫障害（サルコイドーシスが最も多い）
- 血管炎（血管の炎症）
- 振戦（からだのゆれ）
- ニューロパチー（神経の障害）
- 脳卒中
- 難聴，耳鳴
- 結滞のような心拍の不規則な感じ
- 息切れ又は足首の腫脹を起こす可能性のある心臓の障害
- 心臓発作
- 主幹動脈壁の囊，静脈の炎症及び血栓，血管閉塞
- 息切れを引き起こす肺疾患（炎症を含む）
- 肺塞栓症（肺動脈閉塞）
- 胸水（胸膜腔内部の異常な液体貯留）
- ひどい腹痛又は背部痛を引き起こす膵臓の炎症
- 嚥下困難
- 顔面浮腫（顔のむくみ）
- 胆嚢炎症，胆石
- 脂肪肝
- 寝汗
- 瘢痕
- 異常な筋破壊
- 全身性エリテマトーデス（皮膚，心臓，肺，関節及び他の器官の炎症を含む）
- 睡眠の中断
- インポテンス
- 炎症

Rare (≥ 1/10000–< 1/1000 患者)

- 白血病（血液及び骨髄を侵す癌）
- ショックを伴う重度のアレルギー反応
- 多発性硬化症
- 神経障害（視神経の炎症及び筋力低下，知覚異常，腕及び上半身の刺痛を起こす可能性のあるギラン・バレー症候群）
- 心臓のポンプ機能の停止
- 肺線維症（肺の瘢痕化）
- 腸穿孔（腸に穴があく）

- 肝炎
- B 型肝炎の再燃
- 自己免疫性肝炎（自身の免疫機構に起因する肝炎）
- 皮膚血管炎（皮膚の血管の炎症）
- スティーブンス・ジョンソン症候群（初期症状は、倦怠感、発熱、頭痛及び発疹を含む）
- アレルギー反応による顔面浮腫（顔のむくみ）
- 多形性紅斑（炎症性皮膚発疹）
- ループス様症候群
- 血管浮腫（局所的な皮膚の腫れ）

Not known（データから頻度を推定することができない）

- 肝脾 T 細胞リンパ腫（まれな血液の癌で、死に至ることが多い）
- メルケル細胞癌（皮膚癌の一種）
- カポジ肉腫、ヒトヘルペスウイルス 8 の感染に関連するまれな癌。カポジ肉腫は皮膚に紫色の病変として現れることが最も多い
- 肝不全
- 皮膚筋炎と呼ばれる症状の悪化（筋力低下を伴う皮膚発疹としてみられるもの）
- 体重増加（ほとんどの患者で体重増加はわずかであった）

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

Very Common（ $\geq 1/10$ 患者）

- 白血球数の測定値が低い
- 赤血球数の測定値が低い
- 血中脂質の増加
- 肝酵素上昇

Common（ $\geq 1/100 - < 1/10$ 患者）

- 白血球数の測定値が高い
- 血小板数の測定値が低い
- 血中尿酸の増加
- 血中ナトリウム異常
- 血中カルシウムの測定値が低い
- 血中リン酸の測定値が低い

- 高血糖
- 乳酸脱水素酵素の測定値が高い
- 血中自己抗体検出
- 血中カリウムの測定値が低い

Uncommon (≥ 1/1000—< 1/100 患者)

- ビリルビンの測定値が高い (肝臓の血液検査)

Rare (≥ 1/10000—< 1/1000 患者)

- 白血球数, 赤血球数, 血小板数の測定値が低い

副作用の報告

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

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

5. Humira の保管方法

小児の手の届かない、目につかないところに保管すること。

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

2-8°C で冷蔵保存すること。凍結してはならない。

遮光のためプレフィルドシリンジは外箱の中に保管すること。

その他の保管方法：

必要な場合には (旅行の際など) , 単回投与用 Humira プレフィルドシリンジを室温 (25°C 以下) で最大 14 日間保管することができる。直射日光が当たらないようにすること。

一度、冷蔵庫から室温に移したシリンジは、その後、冷蔵庫に戻した場合であっても、14 日以内に使用するか廃棄しなければならない。

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

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

6. 内容物及びその他の情報

Humira に含まれる成分

有効成分はアダリムマブである。

その他の成分として、マンニトール、ポリソルベート 80 及び注射用水が含まれる。

Humira プレフィルドシリンジの外観及び箱の中身

Humira 80 mg 注射液は、プレフィルドシリンジに入っており、0.8 mL の液体にアダリムマブ 80 mg が溶解している無菌溶液である。

Humira プレフィルドシリンジはアダリムマブ溶液の入ったガラス製シリンジである。

Humira プレフィルドシリンジの容器には患者用プレフィルドシリンジ 1 本とアルコール消毒綿 1 枚が入っている。

Humira には、バイアル、プレフィルドシリンジ及び／又はプレフィルドペンがある。

製造販売会社：

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Germany

製造業者：

Abbott Biotechnology GmbH

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Germany

Humira に関する情報は、製造販売会社の現地代理人までご連絡ください。

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811
България
АБВИ ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

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

España

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

France

AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska

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

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

Malta

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

Nederland

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

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

AbbVie Ltd
Tel: +44 (0)1628 561090

本添付文書の最終改定日は{月/年}である。

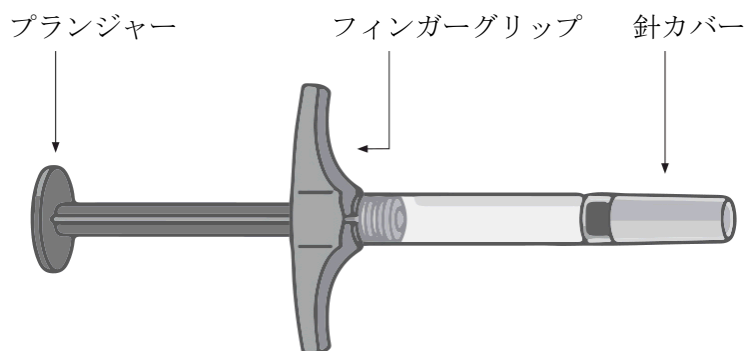
本医薬品に関する詳細情報は、European Medicines Agency のウェブサイト (<http://www.ema.europa.eu>.) で入手可能である。

本添付文書の<点字版>、<大文字版>又は<オーディオ版>の聴取又はコピーを希望する場合は、販売承認取得者の現地代理人に連絡してください。

7. 使用方法の説明

- 以下の指示では、患者自身がプレフィルドシリンジを用いて Humira を皮下注射する方法を説明する。最初にすべての指示を注意深く読んだ後、段階的に指示に従うこと。
- 医師、看護師又は薬剤師が自己注射の方法を説明する。
- 注射の準備及び投与方法を確実に理解するまで、自己注射を行わないこと。
- 適切なトレーニングを受けた後、患者自身又は他の人（例：家族、友人）が注射を行うことができる。
- 1回の注射につきプレフィルドシリンジ1本のみを使用すること。

Humira プレフィルドシリンジ



以下の場合、プレフィルドシリンジを使用せず、医師又は薬剤師に電話すること。

- 液体が濁っている、変色している、薄片又は粒子がある。
- 使用期限が過ぎている。
- 液体が凍っている、直射日光に当たっている。
- プレフィルドシリンジが落下又は破損した。

注射直前までキャップを外さないこと。Humira は常に子供の目や手の届かないところに置くこと。

ステップ 1

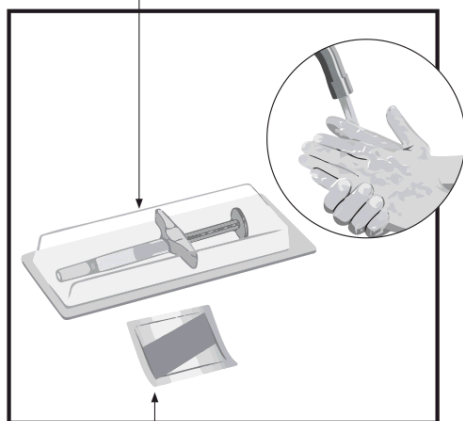
Humira を冷蔵庫から取り出す。

投与する前に、Humira を室温に 15～30 分間置く。

- Humira を室温に置いている間は、針カバーを取り外さないこと。
- 他の方法（例：電子レンジ，お湯）で Humira を温めないこと。

ステップ 2

シリンジ



消毒綿

使用期限を確認する。

使用期限の切れているプレフィルドシリンジは使用しないこと。

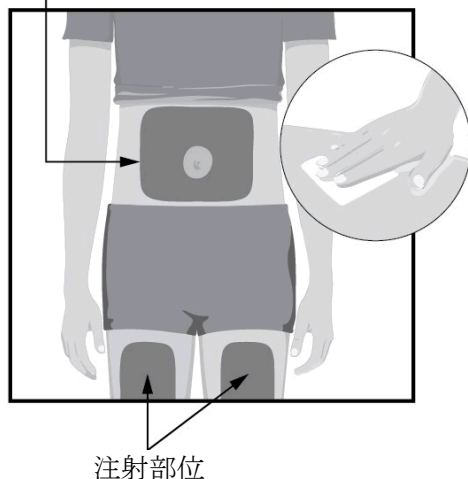
清潔な平らな面の上に以下のものを置く。

- 単回使用プレフィルドシリンジ 1 本
- アルコール消毒綿 1 枚

手を洗い，よく乾かす。

ステップ 3

注射部位



注射部位

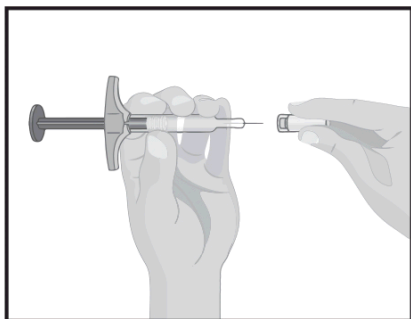
注射部位を選択する。

- 大腿部の前、又は
- 腹部（へそから 5 cm 以上離れた部位）
- 前回の注射部位から 3 cm 以上離れていること

アルコール消毒綿を使って円を描くように動かしなが
ら、投与部位をふき取る。

- 衣服の上から注射しないこと。
- 痛み、アザ、発赤、硬結、傷痕、皮膚萎縮又は尋常性乾癬のある部位には注射しないこと。

ステップ 4



プレフィルドシリンジを片手でもつ。

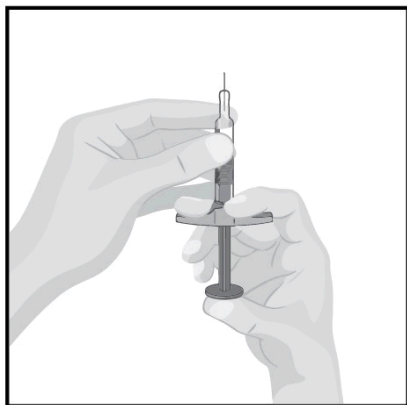
プレフィルドシリンジ内の液体を確認する。

- 液体が透明・無色であることを確認する。
- 液体が濁っている又は粒子を含むプレフィルドシリンジは使用しないこと。
- 落下又は破損したプレフィルドシリンジは使用しないこと。

別の手で針カバーをゆっくりと外す。針カバーを捨
てる。再度キャップをかぶせてはならない。

- 手で針に触らないこと。針が他のものに触れないようにする。

ステップ 5



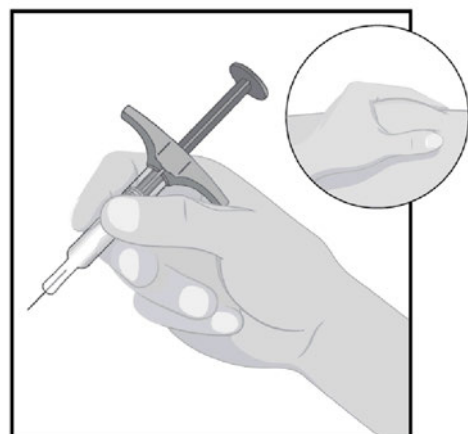
針が上を向くようにプレフィルドシリンジをもつ。

- プレフィルドシリンジ内の気泡が見えるように、片手でプレフィルドシリンジを目の高さまで上げる。

プランジャーをゆっくりと押し込み、針から空気を押し出す。

- 針先に液体が 1 滴見えるのは正常である。

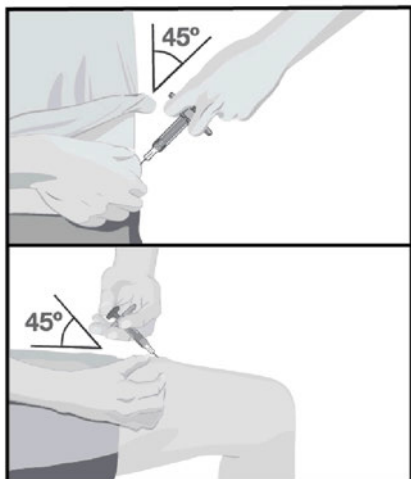
ステップ 6



鉛筆をもつように、片方の手の親指と人差し指の間で、プレフィルドシリンジの本体をもつ。

別の手で注射部位の皮膚をつまんで持ち上げ、しっかりと保持する。

ステップ 7

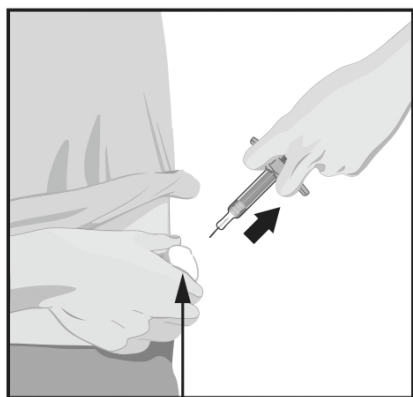


1 回の迅速な動作で、約 45 度の角度で、針を皮膚に刺し込む。

- 針が刺さったら、つまんでいる皮膚を離す。

液体がすべて注入され、プレフィルドシリンジが空になるまで、プランジャーをゆっくりと押し込む。

ステップ 8



綿球

注射が終了したら、プレフィルドシリンジを同じ角度に保ったまま、針を皮膚からゆっくりと抜く。

注射終了後、注射部位の皮膚の上に綿ボール又はガーゼを当てる。

- こすってはならない。
- 注射部位での少量の出血は正常である。

ステップ 9

使用済みのプレフィルドシリンジは、医師、看護婦又は薬剤師の指示に従い、特別な廃棄容器に捨てること。針を再度キャップをかぶせてはならない。

- プレフィルドシリンジを再利用したり、家庭ゴミとして捨ててはならない。
- プレフィルドシリンジ及び特別な廃棄容器は常に子供の目や手の届かないところに置くこと。

針カバー、アルコール消毒綿、綿ボール又はガーゼ、ブリスター及び包装は家庭ゴミとして捨ててもよい。

Humira プレフィルドペン注射液 80 mg

アダリムマブ

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

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

添付文書に記載されている項目

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

1. Humira について、その効能

Humira は有効成分としてアダリムマブを含有する。

Humira の適応症は以下のとおりである。

- 関節リウマチ
- 尋常性乾癬
- 化膿性汗腺炎
- クローン病
- 潰瘍性大腸炎
- 非感染性ぶどう膜炎

Humira の有効成分アダリムマブはヒトモノクローナル抗体である。モノクローナル抗体とは特定の標的に結合するたん白質である。

アダリムマブの標的は腫瘍壊死因子 (TNF α) と呼ばれるたん白質である。TNF α は免疫 (防御) 系に関与し、上記の炎症性疾患において高濃度に存在する。TNF α に結合することにより、Humira はこれらの疾患における炎症プロセスを抑制する。

関節リウマチ

関節リウマチは関節の炎症性疾患である。

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

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

Humira は、炎症性疾患により生じる関節の損傷の進行を遅らせ、関節のより自由な動きを助ける。

医師が Humira を MTX と併用又は単独投与すべきかどうかを判断する。

尋常性乾癬

尋常性乾癬は、皮膚が赤くなり、薄片状で、銀色の苔癬状で覆われた状態である。尋常性乾癬は爪にも影響を及ぼし、爪の崩壊、肥厚化及び爪が反り返る際に疼痛を伴う。

Humira は成人の中等症から重症の慢性尋常性乾癬に使用することができる。

化膿性乾汗腺炎

化膿性汗腺炎 (時に acne inversa とも言われる) は、慢性でしばしば痛みを伴う炎症性の皮膚疾患である。症状として、圧痛性の結節 (塊)、膿汁の漏れる膿瘍 (腫物) などがある。

通常、乳房の下、脇の下、太腿部の内側、鼠径部、臀部など、特定の部位の皮膚に発症する。発症した部位は瘢痕化することもある。

Humira は以下の適応症を有する。

- 成人の中等症から重症の化膿性汗腺炎
- 12-17 歳の青年の中等症から重症の化膿性汗腺炎

Humira は、疾患により生じる結節や膿瘍の数や、しばしば疾患に伴う痛みを減らすことができる。まず、他の薬剤を使用すること。これらの薬剤では十分な効果が見られない場合、Humira を使用すること。

クローン病

クローン病は消化管の炎症性疾患である。

Humira は以下の適応症を有する。

- 成人の中等症から重症のクローン病
- 6-17 歳の小児及び青年の中等症から重症のクローン病

まず、他の薬剤を使用すること。これらの薬剤では十分な効果が見られない場合、Humira を使用すること。

潰瘍性大腸炎

潰瘍性大腸炎は大腸の炎症性疾患である。

Humira は、以下の治療目的に使用される。

- 成人の中等症から重症の潰瘍性大腸炎
- 6-17 歳の小児及び青年の中等症から重症の潰瘍性大腸炎

まず、他の薬剤を使用すること。これらの薬剤では十分な効果が見られない場合、Humira を使用すること。

非感染性ぶどう膜炎

非感染性ぶどう膜炎は、眼の特定部分に発生する炎症性疾患である。

Humira は以下の適応症を有する。

- 眼底部に炎症症状が現れる非感染性ぶどう膜炎に罹患した成人患者

- 眼の前面に炎症症状が現れる慢性非感染性ぶどう膜炎に罹患した小児患者

この炎症は視力の低下及び/又は眼球中のフローターの発現（黒い点又は細い線が視野を横切るように移動する）につながるおそれがある。Humira の作用はこの炎症を軽減する。

まず、他の薬剤を使用すること。これらの薬剤では十分な効果が見られない場合、Humira を使用すること。

2. Humira を使用する前に知っておくべきこと

以下の場合には Humira を使用しないこと：

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

警告及び使用上の注意

Humira を使用する前に担当医師又は薬剤師に連絡すること。

アレルギー反応

- 胸部圧迫感、喘鳴、めまい、腫れ、発疹などの症状を伴うアレルギー反応が見られる場合、これらの反応はまれに生命を脅かすことがあるため、Humira の投与を中断し、直ちに医師に報告すること。

感染

- 長期又は体の一部に限局した感染症（例：下腿潰瘍）等の感染症に感染している場合には、Humira 投与前に医師に相談すること。不確かな場合も、医師に相談すること。
- Humira 投与中は感染症にかかりやすくなる可能性がある。肺に問題がある場合には、リスクが増加する可能性がある。これらの感染症は重篤で、以下のものがある。
 - 結核
 - ウイルス、真菌、寄生虫又は細菌による感染症
 - 血中の重症の感染（敗血症）

これらの感染はまれに命に関わることがある。発熱、外傷、けん怠感、歯科疾患のような症状がある場合には医師に報告することが重要である。医師は Humira をしばらくの間中止することを勧めることがある。

- ヒストプラズマ症、コクシジオイデス症又はブラストミセス症などの真菌感染症が流行している地域に居住又は旅行する場合は、医師に相談すること。
- 感染が繰り返し生じる場合、又は感染のリスクを高める他の疾患がある場合は、医師に相談すること。
- 65 歳を超える患者では、Humira 投与中は感染症にかかりやすくなる可能性がある。患者及び医師は、Humira 投与中の感染の徴候に特に注意すること。発熱、外傷、けん怠感、歯科疾患等の感染の症状が現れた場合は医師に報告することが重要である。

結核

- 以前に結核に感染したことがある、又は結核患者と接触があった場合には、医師に報告することが重要である。活動性の結核を有する場合は、Humira を使用してはならない。
 - Humira 治療中の患者において、結核に感染した報告例があるので、Humira 投与前に患者の結核の徴候と症状を医師は確認すること。病歴の詳細、胸部 X 線、ツベルクリン反応検査も確認すること。Patient Reminder Card に、これら検査の実施について記載すること。
 - 患者が結核の予防的治療を受けていたとしても、治療中に結核を発症することがある。
 - 結核の症状（長く続く咳、体重の減少、倦怠、微熱）がある、又は、治療中又は治療後に他の感染症の症状が現れた場合には医師に直ちに報告すること。

B 型肝炎

- B 型肝炎ウイルスキャリアである、又は、活動性 B 型肝炎ウイルス、又は、B 型肝炎ウイルスに感染している危険性があると考える場合には医師に報告すること。
 - 医師は HBV の検査を行うこと。Humira は、B 型肝炎ウイルスキャリア患者において、B 型肝炎ウイルスの再燃を引き起こすことがある。
 - まれに、他の免疫抑制剤と併用している場合には特に、B 型肝炎ウイルスの再燃が致死적인になることがある。

外科手術又は歯科治療

- 外科手術又は歯科治療を受ける予定がある場合には、医師に Humira を投与していることを伝えること。医師は一時的に Humira の投与中断を勧めることがある。

脱髄疾患

- 神経周囲の絶縁層に影響を及ぼす疾患である脱髄疾患（例：多発性硬化症）を有する又は発症した場合、Humira を投与すべきかどうか、又は投与を継続すべきか医師

の判断が必要である。視力の変化、手足の脱力、又は体の何らかの部分に麻痺又は
びりびりとする感覚のような症状が現れた場合は直ちに医師に報告すること。

ワクチン接種

- ワクチンによっては感染を引き起こす可能性があり、Humira 投与中に投与すべきではない。
- ワクチン接種前に医師に相談すること。
- 小児患者においては、Humira による治療を開始する前に、その年齢の小児で予定されるすべての予防接種を受けることを推奨する（可能な場合）。
- 妊娠中に Humira を投与した場合、妊娠中の最後の Humira 投与から約 5 ヶ月間まで、乳児は感染症にかかるリスクが高くなる可能性がある。乳児の医師及び他の医療専門家に妊娠中の Humira 投与を報告することは重要であり、それにより乳児がワクチンをいつ接種できるか判断できる。

心不全

- 軽症の心不全があり、Humira による治療を行っている場合、医師は心不全の状態を注意深く観察しなければならない。重症な心疾患を患っている又は患ったことのある場合には、医師に報告することが重要である。心不全の新たな症状の発現又は悪化（息切れ、足のむくみなど）がみられた場合は、直ちに医師に相談すること。医師が Humira を投与すべきか判断する。

発熱、アザ、出血、蒼白

- 感染防御や止血の役割を果たす血球が十分に作製できない可能性がある患者がいる。医師が治療を中止するかどうかを判断する。熱が長く続く、軽いアザがある、簡単に出血する、顔色が悪い等の症状がある場合には直ちに医師に報告すること。

がん

- Humira や他の TNF 遮断薬を使用している小児及び成人患者において、ある種のがんをまれに発現することがある。
 - 長期にわたり重症な関節リウマチを患っている患者では、リンパ腫（リンパ系に影響を及ぼすがん）及び白血病（血液及び骨髄に影響を及ぼすがん）の発症が平均リスクより高くなる。
 - Humira を投与している場合には、リンパ腫、白血病又はその他のがんを発症するリスクが高くなる可能性がある。まれに、Humira 投与の患者において、頻度の低い、重症のリンパ腫が認められている。これらのうち、アザチオプリン又は 6-メルカプトプリンを投与していた患者がいた。
 - Humira とアザチオプリン又は 6-メルカプトプリンを併用している場合は医師に報告すること。
 - Humira 投与の患者において、非黒色腫皮膚癌の発現が報告されている。

- ・ 投与中又は投与後に新たな皮膚障害又は症状が変化した場合には、医師に報告すること。
- ・ 他の TNF 遮断薬で治療している特別な肺疾患、慢性閉塞性肺疾患（COPD）の患者において、リンパ腫以外の癌を発現することがある。COPD 若しくは、ヘビースモーカーの患者は、TNF 遮断薬での治療が適切かどうか医師と相談すること。

自己免疫疾患

- ・ Humira 投与によりループス様症候群がまれに発現することがある。持続的な原因不明の発疹、発熱、関節痛又は倦怠感等の症状が生じた場合は医師に連絡すること。

小児及び青年

- ・ ワクチン接種：Humira の使用前に、できる限り全てのワクチン接種を受けておくこと。

その他の薬剤と Humira

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

重篤な感染のリスクが高まるため、Humira を以下の有効成分を含む薬剤と併用してはならない。

- ・ anakinra
- ・ アバタセプト

Humira は以下の薬剤と併用してもよい。

- ・ MTX
- ・ DMARDs（例：スルファサラジン、ヒドロキシクロロキン、レフルノミド、注射用金製剤）
- ・ ステロイド又は非ステロイド系抗炎症薬（NSAIDs）を含む鎮痛剤

質問がある場合は医師に確認すること。

妊婦と授乳婦

- ・ 妊娠を避けるために適切な避妊薬の使用を検討し、Humira の最終投与後少なくとも 5 ヶ月間その使用を継続すること。
- ・ 妊娠中、妊娠を検討している、又は出産予定がある場合は、医師と相談し Humira の使用について指示を受けること。
- ・ 妊娠中の Humira の使用は必要時のみとすること。

- 妊娠に関する試験では、母親が妊娠中に Humira の投与を受けた場合、Humira の投与を受けなかった同じ疾患の母親と比べて、先天異常発生のリスクは高くなかった。
- 授乳中の Humira 使用は可能である。
- 妊娠中に Humira を投与した場合、乳児は感染症にかかるリスクが高くなる可能性がある。
- 乳児がワクチンを接種する前に、乳児の医師及び他の医療専門家に妊娠中の Humira 投与を報告することは重要である。ワクチン接種の詳細については、「警告及び使用上の注意」を参照のこと。

運転と機器の操作

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

3. Humira の使用方法

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

承認された各適応症における Humira の推奨用量を下表に示す。異なる用量が必要な場合は、医師が他の含量の Humira を処方することがある。

関節リウマチ		
年齢又は体重	用法・用量	特記事項
成人	40 mg 隔週投与	関節リウマチ患者は、MTX の投与を Humira 投与中も継続できる。医師が MTX との併用が適切でないと判断した場合には、Humira の単独投与も可能である。 関節リウマチ患者で Humira と MTX との併用をしない場合、医師は Humira 40 mg の週 1 回投与又は 80 mg の隔週投与にすることを検討できる。

尋常性乾癬		
年齢又は体重	用法・用量	特記事項
成人	初回用量 80 mg（80 mg を 1 回）、その後、初回投与 1 週間から 40 mg 隔週投与	効果不十分な場合、医師は 40 mg 週 1 回投与又は 80 mg 隔週投与に増量可能である。

化膿性汗腺炎		
年齢又は体重	用法・用量	特記事項
成人	初回用量 160 mg（1 日に 80 mg を 2 回投与，又は 80 mg を 1 回投与を連続 2 日間）に続いて 2 週後に 80 mg 投与（80 mg を 1 回投与）。さらにその 2 週後以降，医師の処方に従って，40 mg 週 1 回投与又は 80 mg 隔週投与を継続する。	毎日患部を消毒薬で洗浄することが推奨される。
体重 30 kg 以上の 12～17 歳の青年	初回用量 80 mg（80 mg を 1 回投与），続いて 1 週後より 40 mg を隔週投与。	Humira 40 mg 隔週投与で効果不十分な場合，医師は 40 mg 週 1 回投与又は 80 mg 隔週投与に増量可能である。 毎日患部を消毒薬で洗浄することが推奨される。

クローン病		
年齢又は体重	用法・用量	特記事項
体重 40 kg 以上の 6～17 歳の小児，青年及び成人	初回用量 80 mg（80 mg を 1 回投与），続いて 2 週後から 40 mg 隔週投与 より迅速な効果が必要な場合，医師は，初回用量 160 mg（1 日に 80 mg を 2 回投与，又は 1 日に 80 mg を 1 回投与を連続 2 日間），2 週後に 80 mg 投与（80 mg を 1 回投与）を処方することができる。 それ以降の通常用量は 40 mg 隔週投与	医師は 40 mg 週 1 回投与又は 80 mg 隔週投与に増量可能である。
体重 40 kg 未満の 6～17 歳の小児及び青年	初回用量 40 mg，続いて 2 週後に 20 mg 投与。 より速やかな効果が必要な場合，医師は，初回用量 80 mg（80 mg を 1 回投与），2 週後に 40 mg 投与を処方することができる。 それ以降の通常用量は 20 mg 隔週投与	医師は投与頻度を 20 mg 週 1 回投与に増やすことができる。

潰瘍性大腸炎		
年齢又は体重	用法・用量	特記事項
成人	初回用量 160 mg（1 日に 80 mg を 2 回投与、又は 1 日に 80 mg を 1 回投与を連続 2 日間）、2 週後に 80 mg 投与（80 mg を 1 回投与） それ以降の通常用量は 40 mg 隔週投与	医師は 40 mg 週 1 回投与又は 80 mg 隔週投与に増量可能である。
40 kg 未満の 6 歳以上の小児・青年	初回投与 80 mg（1 回 80 mg 投与）、続いて 2 週時に 40 mg（1 回 40 mg 投与） その後、通常用量は隔週 40 mg	18 歳に達した後も、通常用量で Humira の投与を継続すること。
40 kg 以上の 6 歳以上の小児・青年	初回投与 160 mg（1 日に 2 回 80 mg 投与又は連続 2 日間 1 日に 1 回 80 mg 投与）、続いて 2 週時に 80 mg（1 回 80 mg 投与） その後、通常用量は隔週 80 mg	18 歳に達した後も、通常用量で Humira の投与を継続すること。

非感染性ぶどう膜炎		
年齢又は体重	用法・用量	特記事項
成人	初回用量 80 mg（80 mg を 1 回投与）、その後、初回投与の 1 週間後から 40 mg 隔週投与	Humira の使用中に、副腎皮質ステロイド又は免疫系に影響を及ぼすその他の薬剤の使用を継続することができる。Humira は単剤としても投与可能である。
体重 30 kg 未満の 2 歳以上の小児及び青年	20 mg 隔週投与	医師は、通常用量 20 mg 隔週投与の開始に先立ち、初回用量 40 mg 週 1 回投与を処方することができる。Humira とメトトレキサートとの併用が推奨される。
体重 30 kg 以上の 2 歳以上の小児及び青年	40 mg 隔週投与	医師は、通常用量 40 mg 隔週投与の開始に先立ち、初回用量 80 mg 週 1 回投与を処方することができる。Humira とメトトレキサートとの併用が推奨される。

投与方法及び投与経路

Humira は皮膚の下に注入（皮下注射）して投与する。

Humira の注射方法に関する詳細な指示については「7 使用方法の説明」を参照のこと。

過剰投与してしまった場合：

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

Humira の投与を忘れてしまった場合：

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

Humira の使用を中止する場合：

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

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

4. 可能性のある副作用

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

次に気がついたら直ちに医師に報告すること：

- 高度の発疹、蕁麻疹、又はその他のアレルギー反応
- 顔、手、足のむくみ
- 呼吸や嚥下困難
- 身体活動時又は安静時の息切れ、肢のむくみ

次に気がついたら、可能な限り速やかに医師に報告すること：

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

上記の症状は Humira 投与中にみられた次の副作用の徴候である：

Very Common (≥ 1/10 患者)

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

Common (≥ 1/100- < 1/10 患者)

- 全身感染症（敗血症及びインフルエンザを含む）
- 腸感染（胃腸炎）
- 皮膚感染症（蜂巣炎及び带状疱疹を含む）
- 耳の感染症
- 口腔感染（歯の感染症及びヘルペスを含む）
- 生殖管感染
- 尿路感染
- 真菌感染
- 関節感染
- 良性腫瘍
- 皮膚癌
- アレルギー反応（季節性アレルギーを含む）
- 脱水症
- 情緒の変化（鬱を含む）
- 不安神経症
- 不眠感
- 刺痛，穿痛感，無感覚等の感覚障害
- 片頭痛
- 坐骨神経痛（下背部痛及び下肢痛を含む）
- 視覚障害
- 眼の炎症
- 眼瞼の炎症及び眼部腫脹
- 回転性めまい（浮動性めまいの感覚又はぐるぐるまわる感じ）

- 鼓動の高まり感
- 高血圧
- 顔面紅潮
- 血腫（血管外の血液の集まり）
- 咳
- ぜんそく
- 息切れ
- 胃腸出血
- 消化不良（膨満，胸焼け）
- 酸の逆流疾患
- 乾燥症候群（ドライアイ，口内乾燥を含む）
- そう痒
- かゆみを伴う発疹
- あざ
- 皮膚の炎症（湿疹を含む）
- 手足の爪の割れ
- 発汗の増加
- 脱毛
- 乾癬の発症又は悪化
- 筋攣縮
- 血尿
- 腎障害
- 胸痛
- 浮腫（むくみ）
- 発熱
- 出血又はあざのリスクを上げる血小板の減少
- 治癒障害

Uncommon (≥ 1/1000–< 1/100 患者)

- 日和見感染症（結核及び病気への抵抗力を低下した時に起こる他の感染症を含む）
- 神経系の感染症（ウイルス性髄膜炎を含む）
- 眼の感染
- 細菌感染
- 憩室炎（大腸の炎症及び感染）
- 癌
- リンパ系に影響を及ぼす癌

- 黒色腫
- 肺，皮膚及びリンパ節に影響する免疫障害（サルコイドーシスが最も多い）
- 血管炎（血管の炎症）
- 振戦（からだのゆれ）
- ニューロパチー（神経の障害）
- 脳卒中
- 難聴，耳鳴
- 結滞のような心拍の不規則な感じ
- 息切れ又は足首の腫脹を起こす可能性のある心臓の障害
- 心臓発作
- 主幹動脈壁の囊，静脈の炎症及び血栓，血管閉塞
- 息切れを引き起こす肺疾患（炎症を含む）
- 肺塞栓症（肺動脈閉塞）
- 胸水（胸膜腔内部の異常な液体貯留）
- ひどい腹痛又は背部痛を引き起こす膵臓の炎症
- 嚥下困難
- 顔面浮腫（顔のむくみ）
- 胆嚢炎症，胆石
- 脂肪肝
- 寝汗
- 瘢痕
- 異常な筋破壊
- 全身性エリテマトーデス（皮膚，心臓，肺，関節及び他の器官の炎症を含む）
- 睡眠の中断
- インポテンス
- 炎症

Rare (≥ 1/10000–< 1/1000 患者)

- 白血病（血液及び骨髄を侵す癌）
- ショックを伴う重度のアレルギー反応
- 多発性硬化症
- 神経障害（視神経の炎症及び筋力低下，知覚異常，腕及び上半身の刺痛を起こす可能性のあるギラン・バレー症候群）
- 心臓のポンプ機能の停止
- 肺線維症（肺の瘢痕化）
- 腸穿孔（腸に穴があく）

- 肝炎
- B 型肝炎の再燃
- 自己免疫性肝炎（自身の免疫機構に起因する肝炎）
- 皮膚血管炎（皮膚の血管の炎症）
- スティーブンス・ジョンソン症候群（初期症状は、倦怠感、発熱、頭痛及び発疹を含む）
- アレルギー反応による顔面浮腫（顔のむくみ）
- 多形性紅斑（炎症性皮膚発疹）
- ループス様症候群
- 血管浮腫（局所的な皮膚の腫れ）

Not known（データから頻度を推定することができない）

- 肝脾 T 細胞リンパ腫（まれな血液の癌で、死に至ることが多い）
- メルケル細胞癌（皮膚癌の一種）
- カポジ肉腫、ヒトヘルペスウイルス 8 の感染に関連するまれな癌。カポジ肉腫は皮膚に紫色の病変として現れることが最も多い
- 肝不全
- 皮膚筋炎と呼ばれる症状の悪化（筋力低下を伴う皮膚発疹としてみられるもの）
- 体重増加（ほとんどの患者で体重増加はわずかであった）

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

Very Common（ $\geq 1/10$ 患者）

- 白血球数の測定値が低い
- 赤血球数の測定値が低い
- 血中脂質の増加
- 肝酵素上昇

Common（ $\geq 1/100 - < 1/10$ 患者）

- 白血球数の測定値が高い
- 血小板数の測定値が低い
- 血中尿酸の増加
- 血中ナトリウム異常
- 血中カルシウムの測定値が低い
- 血中リン酸の測定値が低い
- 高血糖

- 乳酸脱水素酵素の測定値が高い
- 血中自己抗体検出
- 血中カリウムの測定値が低い

Uncommon (≥ 1/1000—< 1/100 患者)

- ビリルビンの測定値が高い（肝臓の血液検査）

Rare (≥ 1/10000—< 1/1000 患者)

- 白血球数，赤血球数，血小板数の測定値が低い

副作用の報告

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

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

5. Humira の保管方法

小児の手の届かない、目につかないところに保管すること。

使用期限の過ぎた Humira プレフィルドペンは使用しないこと。使用期限はラベル / ブリスター / 箱に EXP : のあとに記載されている。

2–8°C で冷蔵保存すること。凍結してはならない。

遮光のためプレフィルドペンは外箱の中に保管すること。

その他の保管方法：

必要な場合には（旅行の際など），単回投与用 Humira プレフィルドペンを室温（25°C 以下）で最大 14 日間保管することができる。直射日光が当たらないようにすること。

一度、冷蔵庫から室温に移したペンは、その後、冷蔵庫に戻した場合であっても、14 日以内に使用するか廃棄しなければならない。

ペンを最初に冷蔵庫から取り出した日付と、廃棄期限となる日付を記録すること。

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

6. 内容物及びその他の情報

Humira に含まれる成分

有効成分はアダリムマブである。

その他の成分として、マンニトール、ポリソルベート 80 及び注射用水が含まれる。

Humira プレフィルドペンの外観及び箱の中身

Humira 80 mg 注射液は、プレフィルドペンに入っており、0.8 mL の液体にアダリムマブ 80 mg が溶解している無菌溶液である。

Humira プレフィルドペンは灰色及びプラム色の単回投与用ペンであり、Humira が入ったガラスシリンジを含む。ペンには 2 つのキャップが付いており、灰色のキャップには「1」、プラム色のキャップには「2」と表示されている。ペンの各側面には、シリンジ内の Humira 溶液を目視するための窓がある。

Humira プレフィルドペン包装

- 患者用 1 プレフィルドペン，アルコールパッド 2 枚（1 枚は予備）
- 患者用 3 プレフィルドペン，アルコールパッド 4 枚（1 枚は予備）

全ての包装形態が販売されているわけではない。

Humira には、バイアル、プレフィルドシリンジ及び／又はプレフィルドペンがある。

製造販売会社：

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germany

製造業者：

Abbott Biotechnology GmbH
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germany

Humira に関する情報は、製造販売会社の現地代理人までご連絡ください。

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България

АбВн ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

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

España

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

France

AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska

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

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

Malta

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

Nederland

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

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

AbbVie Ltd
Tel: +44 (0)1628 561090

本添付文書の最終改定日は{月/年}である。

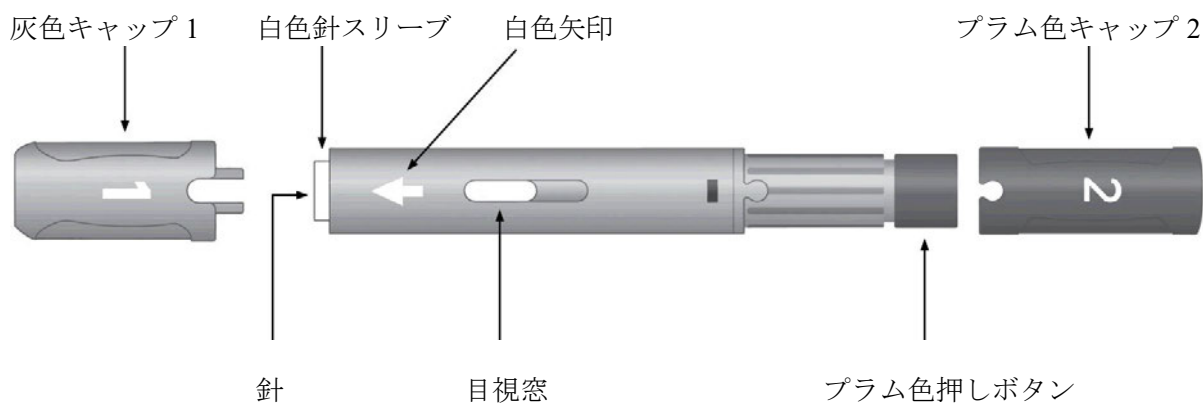
本医薬品に関する詳細情報は、European Medicines Agency のウェブサイト (<http://www.ema.europa.eu>.) で入手可能である。

本添付文書の<点字版>、<大文字版>又は<オーディオ版>の聴取又はコピーを希望する場合は、販売承認取得者の現地代理人に連絡してください。

7. 使用方法の説明

- 以下の指示では、患者自身がプレフィルドペンを用いて Humira を皮下注射する方法を説明する。最初にすべての指示を注意深く読んだ後、段階的に指示に従うこと。
- 医師、看護師又は薬剤師が自己注射の方法を説明する。
- 注射の準備及び投与方法を確実に理解するまで、自己注射を行わないこと。
- 適切なトレーニングを受けた後、患者自身又は他の人（例：家族、友人）が注射を行うことができる。
- 1回の注射につきプレフィルドペン1本のみを使用すること。

Humira プレフィルドペン



以下の場合、プレフィルドペンを使用せず、医師又は薬剤師に電話すること。

- 液体が濁っている、変色している、薄片又は粒子がある。
- 使用期限が過ぎている。
- 液体が凍っている、直射日光に当たっている。
- プレフィルドペンが落下又は破損した。

注射直前までキャップを外さないこと。Humira は常に子供の目や手の届かないところに置くこと。

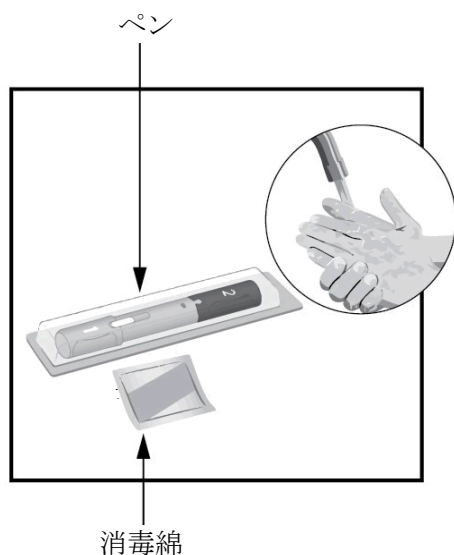
ステップ 1

Humira を冷蔵庫から取り出す。

投与する前に、Humira を室温に 15～30 分間置く。

- Humira を室温に置いている間は、灰色又はプラム色のキャップを取り外さないこと。
- 他の方法（例：電子レンジ，お湯）で Humira を温めないこと。

ステップ 2



使用期限を確認する。使用期限の切れているプレフィルドペンを使用しないこと。

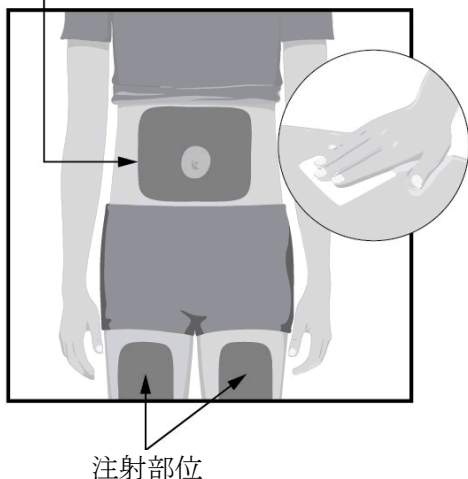
清潔な平らな面の上に以下のものを置く。

- 単回使用プレフィルドペン 1 本
- アルコール消毒綿 1 枚

手を洗い，よく乾かす。

ステップ 3

注射部位



注射部位

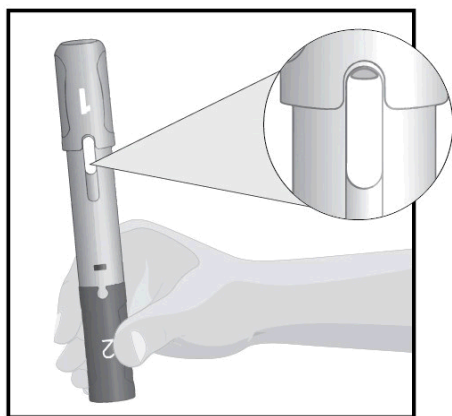
注射部位を選択する。

- 大腿部の前、又は
- 腹部（へそから 5 cm 以上離れた部位）
- 前回の注射部位から 3 cm 以上離れていること

アルコール消毒綿を使って円を描くように動かしなが
ら、投与部位をふき取る。

- 衣服の上から注射しないこと。
- 痛み、アザ、発赤、硬結、傷痕、皮膚萎縮又は尋常性乾癬のある部位には注射しないこと。

ステップ 4



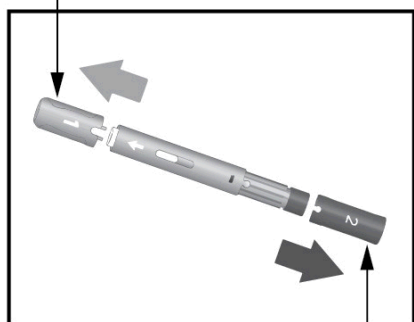
灰色のキャップ 1 を上に向けて、プレフィルドペンをもつ。

目視窓から以下を確認する。

- 目視窓から 1 つ以上の気泡が見えるのは正常である。
- 液体が透明・無色であることを確認する。
- 液体が濁っている又は粒子を含むプレフィルドペンは使用しないこと。
- 落下又は破損したプレフィルドペンは使用しないこと。

ステップ 5

キャップ 1



キャップ 2

灰色のキャップ 1 をまっすぐ引き抜く。キャップは捨てる。再びキャップをかぶせてはならない。

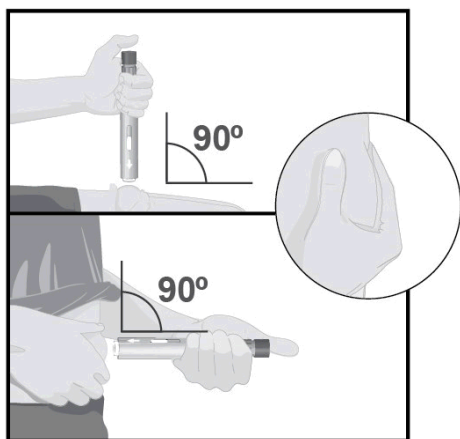
- シリンジの小さな黒色の針カバーがキャップとともに取り外されていることを確認する。
- 針先から数滴の液体が出てくるのが見えるのは正常である。

プラム色のキャップ 2 をまっすぐ引き抜く。キャップは捨てる。再びキャップをかぶせてはならない。

以上で、プレフィルドペンを使用する準備ができた。

白色の矢印が注射部位の方向を向くようにプレフィルドペンを回転させる。

ステップ 6



片方の手で、注射部位の皮膚をつまんで持ち上げ、注射が終了するまでしっかりと保持する。

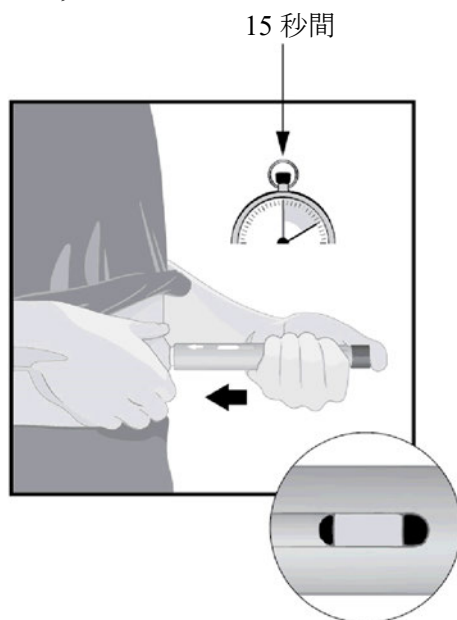
白色の矢印を注射部位（大腿部又は腹部）の方向に向ける。

白色の針スリーブを注射部位に対して直角（90°の角度）に当てる。

目視窓が見えるようにプレフィルドペンを保持する。

注射の準備ができるまで、プラム色の押しボタンを押さないこと。

ステップ 7



注射開始前に**プレフィルドペン**を注射部位に向かって**しっかりと押しあてる**。

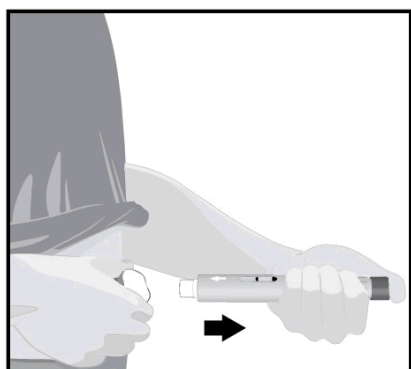
注射中にプレフィルドペンが皮膚から離れないようにするために**押し続ける**。

プラム色の押しボタンを**押し**、ゆっくりと **15 秒**数える。

- 大きなクリック音が注射開始の合図である。
- 注射が終了するまで注射部位に向かって**しっかりとプレフィルドペン**を押し続ける。

黄色のインジケーターが動かなくなった時点で注射は終了である。

ステップ 8



注射が終了したら、プレフィルドペンを皮膚からゆっくりと**抜く**。白色針スリーブで針の先端を覆う。

- 注射部位に少量の液体が残るのは正常である。

注射部位に数滴を超える液体がある場合は、医師、看護師又は薬剤師に連絡すること。

注射終了後、注射部位の皮膚の上に綿ボール又はガーゼを当てる。

- こすってはならない。
- 注射部位での少量の出血は正常である。

ステップ 9

使用済みのプレフィルドペンは、医師、看護婦又は薬剤師の指示に従い、特別な廃棄容器に捨てること。

- プレフィルドペンを再利用したり、家庭ゴミとして捨ててはならない。
- プレフィルドペン及び特別な廃棄容器は常に子供の目や手の届かないところに置くこと。

キャップ、アルコール消毒綿、綿ボール又はガーゼ、ブリスター及び包装は家庭ゴミとして捨ててもよい。

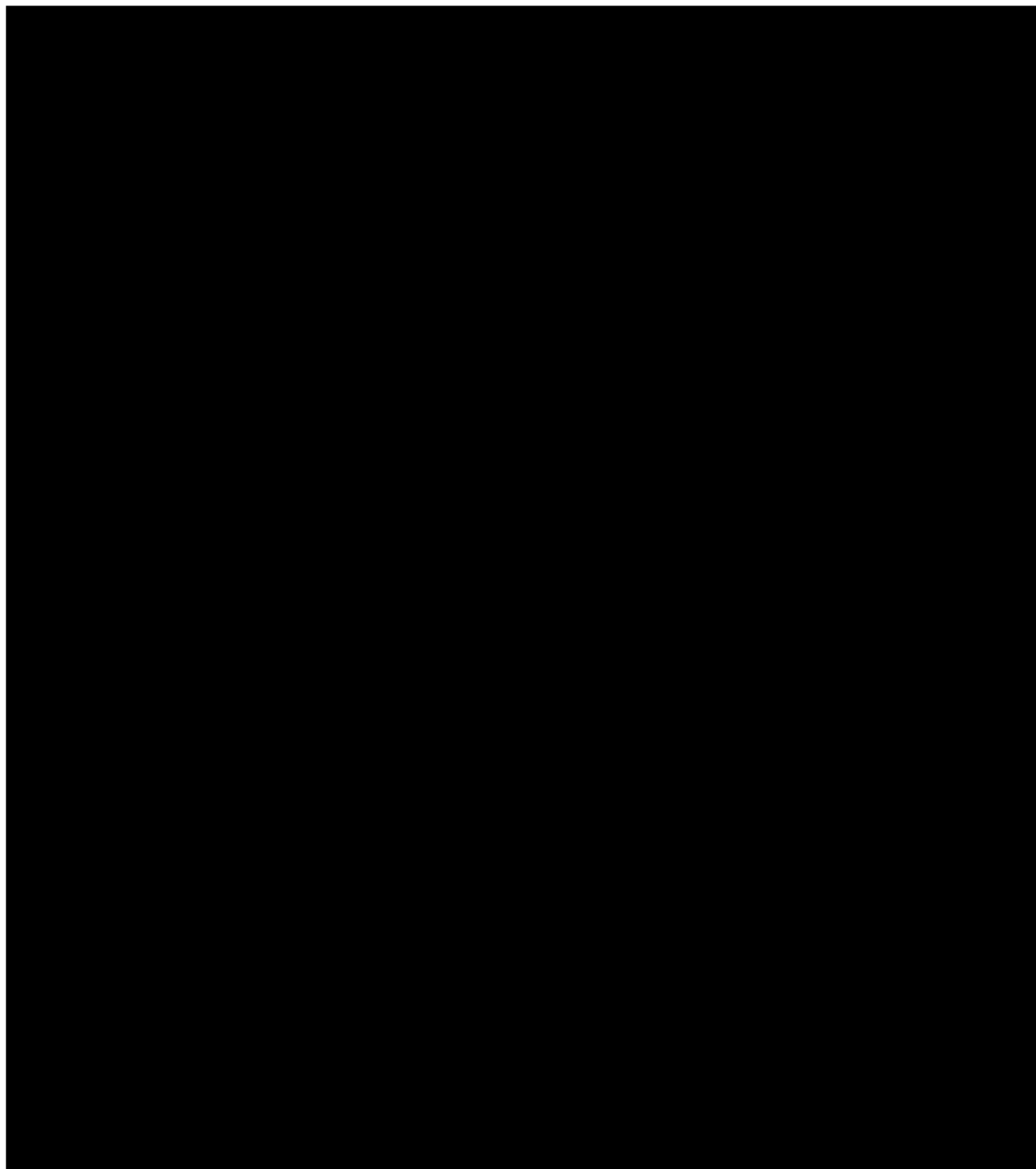
1.6.3 企業中核データシート

Document ID: ccds-0332	Status: Internally Approved	Version: 27.0	Internal Approval Date: 11/5/2020
Generic Name: Adalimumab			

ABBVIE

COMPANY CORE DATA SHEET (CCDS)

Adalimumab



(693-790頁削除)

1.7 同種同効品一覧表

同種同効品一覧表を下表に示す。

販売名	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.2mL 40mg シリンジ 0.4mL 80mg シリンジ 0.8mL 40mg ペン 0.4mL 80mg ペン 0.8mL	ステラーラ点滴 静注 130mg ステラーラ皮下 注 45mg シリン ジ	エンタイビオ点 滴静注用 300mg	シンポニー皮下 注 50mg シリンジ 50mg オートイ ンジェクター	ゼルヤンツ錠 5mg
一般名	アダリムマブ (遺伝子組換え)	ウステキヌマブ (遺伝子組換 え)	ベドリズマブ (遺伝子組換 え)	ゴリムマブ (遺伝子組換 え)	トファシチニブ クエン酸塩
会社名	アッヴィ合同会社	ヤンセンファーマ株式会社	武田薬品工業株式会社	ヤンセンファーマ株式会社	ファイザー株式会社
効能又は効果	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.2mL 40mg シリンジ 0.4mL 40mg ペン 0.4mL 既存治療で効果不十分な下記疾患 ○多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎 ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.2mL 40mg シリンジ 0.4mL 80mg シリンジ 0.8mL 40mg ペン 0.4mL 80mg ペン 0.8mL ○中等症又は重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）（小児） ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL 80mg シリンジ 0.8mL 40mg ペン 0.4mL 80mg ペン 0.8mL ○関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む） ○化膿性汗腺炎 既存治療で効果不十分	ステラーラ点滴 静注 130mg ○中等症から重症の活動期クローン病の導入療法（既存治療で効果不十分な場合に限る） ○中等症から重症の潰瘍性大腸炎性大腸炎の寛解導入療法（既存治療で効果不十分な場合に限る） ステラーラ皮下注 45mg シリンジ ○既存治療で効果不十分な下記疾患 尋常性乾癬，関節症性乾癬 ○中等症から重症の活動期クローン病の維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る） ○中等症から重	○中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る） ○中等症から重症の活動期クローン病の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）	○既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む） ○中等症から重症の潰瘍性大腸炎の改善及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）	○既存治療で効果不十分な関節リウマチ ○中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

abbvie アダリムマブ
1.7 同種同効品一覧表

	な下記疾患 ○尋常性乾癬，関節症性乾癬，膿疱性乾癬 ○強直性脊椎炎 ○腸管型ベーチェット病 ○非感染性の中間部，後部又は汎ぶどう膜炎 ○中等症又は重症の活動期にあるクローン病の寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る） ○中等症又は重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）（成人）	症の潰瘍性大腸炎の維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）			
添付文書改訂日	-	2019 年 11 月改訂（第 2 版）	2019 年 5 月改訂（第 3 版）	2020 年 4 月改訂（第 2 版）	2019 年 9 月改訂（第 3 版）

ヒト型抗ヒトIL-12/23p40モノクローナル抗体製剤

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品*

ウステキヌマブ(遺伝子組換え)製剤

ステララ®点滴静注130mg

Stelara® Intravenous Infusion

※注意-医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22900AMX00514000
販売開始	2017年5月

1. 警告

1.1 本剤はIL-12/23の作用を選択的に抑制する薬剤であるため、感染のリスクを増大させる可能性がある。また、結核の既往歴を有する患者では結核を活動化させる可能性がある。また、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。[2.1、8.1-8.3、9.1.1-9.1.3、11.1.2、11.1.3、15.1.5参照]

1.2 重篤な感染症

ウイルス、細菌及び真菌による重篤な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。[2.1、8.1、9.1.1、11.1.2参照]

1.3 結核等の感染症について診療経験を有する内科等の医師と十分な連携をとり使用すること。[2.2、8.2、9.1.2、11.1.3参照]

* 1.4 本剤の治療を開始する前に、適応疾患の既存治療の適用を十分勘案すること。[5.1、5.2参照]

* 1.5 本剤についての十分な知識と適応疾患の治療の知識・経験をもつ医師が使用すること。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 重篤な感染症の患者[症状を悪化させるおそれがある。] [1.1、1.2、8.1、11.1.2参照]

2.2 活動性結核の患者[症状を悪化させるおそれがある。] [1.3、8.2、11.1.3参照]

2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ステララ点滴静注130mg
有効成分	(1バイアル26mL中) ウステキヌマブ(遺伝子組換え)130mg含有
添加剤	精製白糖2210mg、L-ヒスチジン20mg、L-ヒスチジン塩酸塩水和物27mg、ポリソルベート80 10.4mg、L-メチオニン10.4mg、エデト酸ナトリウム水和物0.52mg

本剤はマウスミエローマ(Sp2/0)細胞株を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

色・性状	無色～淡黄色の澄明な液
pH	5.7～6.3
浸透圧比	約1(生理食塩液に対する比)

*4. 効能又は効果

○中等症から重症の活動期クローン病の導入療法(既存治療で効果不十分な場合に限り)

○中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入療法(既存治療で効果不十分な場合に限り)

*5. 効能又は効果に関連する注意

〈クローン病〉

5.1 過去の治療において、栄養療法、他の薬物療法(5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、アザチオプリン等)等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。[1.4参照]

〈潰瘍性大腸炎〉

5.2 過去の治療において、他の薬物療法(ステロイド、アザチオプリン等)等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。[1.4参照]

6. 用法及び用量

通常、成人にはウステキヌマブ(遺伝子組換え)として、導入療法の初回に、以下に示す用量を単回点滴静注する。

患者体重	投与量
55kg以下	260mg
55kgを超える85kg以下	390mg
85kgを超える	520mg

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 維持療法については、本剤初回投与の8週後、ウステキヌマブ(遺伝子組換え)皮下投与用製剤の投与を行う。維持療法における用法・用量は、ウステキヌマブ(遺伝子組換え)皮下投与用製剤の添付文書を参照すること。

7.2 本剤と他の生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤はIL-12/23の作用を選択的に抑制する薬剤であり、感染のリスクを増大させる可能性がある。そのため、本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発症や増悪に注意すること。感染の徴候又は症状があらわれた場合には、直ちに主治医に連絡するよう患者を指導すること。[1.1、1.2、2.1、9.1.1、11.1.2参照]

8.2 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え、インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。

また、本剤投与中も、胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核症の発現には十分に注意し、結核を疑う症状(持続する咳、体重減少、発熱等)が発現した場合には速やかに担当医に連絡するよう患者に指導すること。[1.1、1.3、2.2、9.1.2、11.1.3参照]

8.3 本剤はIL-12/23の作用を選択的に抑制する薬剤であり、悪性腫瘍発現の可能性があり、臨床試験において皮膚及び皮膚以外の悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。[1.1、9.1.3、15.1.5参照]

8.4 生ワクチン接種に起因する感染症発現の可能性を否定できないので、本剤による治療中は、生ワクチンを接種しないこと。

8.5 他の生物製剤から変更する場合は感染症の徴候について患者の状態を十分に観察すること。

8.6 本剤投与中又は投与当日にInfusion Reaction(発熱、悪寒、嘔吐、頭痛、発疹等)が発現する可能性があるため、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置(抗ヒスタミン薬、解熱鎮痛薬の投与等)を行うこと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症(重篤な感染症を除く)の患者、感染症が疑われる又は再発性感染症の既往歴のある患者

感染症を悪化又は顕在化させるおそれがある。[1.1、1.2、8.1、11.1.2参照]

9.1.2 結核の既往歴を有する患者又は結核感染が疑われる患者

(1) 結核の既往歴を有する患者では、結核を活動化させるおそれがある。[1.1、1.3、8.2、11.1.3参照]

(2) 結核の既往歴を有する場合又は結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。下記のいずれかの患者には、結核等の感染症について診療経験を有する医師と連携の下、原則として本剤の投与開始前に適切な抗結核薬を投与すること。[1.1、1.3、8.2、11.1.3参照]

- ・胸部画像検査で陈旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
- ・結核の治療歴(肺外結核を含む)を有する患者
- ・インターフェロン- γ 遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者
- ・結核患者との濃厚接触歴を有する患者

9.1.3 悪性腫瘍の既往歴のある患者、悪性腫瘍を発現し、本剤投与継続を考慮している患者

悪性腫瘍の既往歴のある患者を対象とする試験は実施されていない。[1.1、8.3参照]

9.1.4 アレルゲン免疫療法を受けた患者

アレルゲン免疫療法を受けた患者における本剤の使用については評価されていないが、本剤はアレルゲン免疫療法に影響を与える可能性がある。特にアナフィラキシーに対するアレルゲン免疫療法を受けている又は過去に受けたことのある患者については注意すること。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤はカンクイザルにおいて胎児への移行が報告されているが、胚・胎児毒性及び催奇形性は認められていない。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒトにおける乳汁への移行は不明であるが、動物実験(サル)で乳汁中へ移行することが報告されている。

9.7 小児等

小児等の患者を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

感染症等の副作用の発現に留意し、十分な観察を行うこと。一般に生理機能が低下している。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 アナフィラキシー(頻度不明)

発疹、蕁麻疹、血管浮腫等があらわれることがある。

11.1.2 重篤な感染症(1%未満)

ウイルス、細菌あるいは真菌による重篤な感染症(蜂巣炎、憩室炎、骨髄炎、胃腸炎、肺炎及び尿路感染等)があらわれることがある。重篤な感染症が発現した場合には、感染が回復するまで本剤の投与をしないこと。[1.1、1.2、2.1、8.1、9.1.1参照]

11.1.3 結核(頻度不明)

結核が発現又は再活性化する可能性がある。[1.1、1.3、2.2、8.2、9.1.2参照]

11.1.4 間質性肺炎(頻度不明)

咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常(捻髪音)等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

*11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
* 感染症及び寄生虫症	鼻咽頭炎	上気道感染、外陰腔真菌感染、帯状疱疹、副鼻腔炎	菌肉炎
精神障害			うつ病
神経系障害	頭痛	浮動性めまい	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		咽喉頭疼痛、鼻閉	好酸球性肺炎
胃腸障害	悪心	嘔吐、下痢	
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症	発疹、蕁麻疹、ざ瘡	膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛、筋痛、背部痛	
全身障害及び投与局所様態	疲労	無力症、注射部位反応	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 患者の体重に基づき投与量及び必要な本剤のバイアルの数を算出する。

14.1.2 日局生理食塩液の250mL点滴バッグから、追加する本剤と同量分を抜き取る。

14.1.3 必要なバイアルごとに本剤26mLを250mL点滴バッグに加え、穏やかに混合する。総液量は250mLとする。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 投与前に本剤の希釈液を目視で確認すること。不透明粒子や変色又は異物が認められた場合は使用しないこと。

14.2.2 本剤の希釈液を1時間以上かけて投与すること。

14.2.3 調製後は8時間以内に投与完了すること。

14.2.4 本剤は無菌・パイロジェンフリーで蛋白結合性の低いインラインフィルター(ポアサイズ0.2 μ m)を用いて投与すること。

14.2.5 他の薬剤と同じ静注ラインで同時注入はしないこと。

14.2.6 本剤のバイアルは1回使い切りである。未使用残液については適切に廃棄すること。

15. その他の注意

*15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 尋常性乾癬(関節症性乾癬を合併した患者を含む)を対象としたウステキヌマブ皮下投与用製剤の国内臨床試験は、72週間までの期間で実施されている。また、尋常性乾癬を対象としたウステキヌマブ皮下投与用製剤の海外臨床試験は、5年間までの期間で実施されており、関節症性乾癬を対象とした海外臨床試験は24ヵ月までの期間で実施されている。また、クローン病及び潰瘍性大腸炎では、それぞれ国際共同臨床試験(本剤単回投与後にウステキヌマブ皮下投与用製剤を反復投与)は、52週間までの期間で実施されている。これらの期間を超えたウステキヌマブ製剤の長期投与時の安全性は確立していない。

15.1.2 尋常性乾癬(関節症性乾癬を合併した患者を含む)を対象としたウステキヌマブ皮下投与用製剤の国内臨床試験において、153例中10例(6.5%)が72週目までに抗ウステキヌマブ抗体陽性となり、尋常性乾癬及び関節症性乾癬を対象とした海外臨床試験においても、ウステキヌマブ皮下投与用製剤投与により5.2~12.4%の患者が抗ウステキヌマブ抗体陽性となった。抗ウステキヌマブ抗体が陽性となった患者では効果が減弱化する傾向がみられた。また、約1年間の本剤及びウステキヌマブ皮下投与用製剤の投与により、クローン病を対象とした国際共同試験において2.9%、潰瘍性大腸炎を対象とした国際共同試験において4.6%の患者がそれぞれ抗ウステキヌマブ抗体陽性となった。抗ウステキヌマブ抗体が陽性となった患者では効果が減弱化する可能性がある。

15.1.3 尋常性乾癬を対象としたウステキヌマブ皮下投与用製剤の海外臨床試験において、糖尿病を合併する患者では皮下投与後の血清中ウステキヌマブのトラフ濃度が低く、効果が低い傾向がみられた。

15.1.4 本剤との関連性は明らかではないが、海外において可逆性後白質脳症候群(RPLS)の症例が報告されている。

15.1.5 海外の尋常性乾癬、関節症性乾癬、クローン病、潰瘍性大腸炎を対象とした臨床試験(第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験)において、プラセボ対照期間の非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現頻度は、ウステキヌマブ投与群が0.11/100人年(1例/929人年)、プラセボ投与群が0.23/100人年(1例/434人年)であった。非黒色腫皮膚癌の発現頻度は、ウステキヌマブ投与群が0.43/100人年(4例/929人年)、プラセボ投与群が0.46/100人年(2例/433人年)であった。また、対照及び非対照期間において、6709名(11561人年)にウステキヌマブが投与された。その追跡調査中央値は1.0年で、尋常性乾癬を対象とした臨床試験では3.3年、関節症性乾癬を対象とした臨床試験では1.0年、クローン病を対象とした臨床試験では0.6年、潰瘍性大腸炎を対象とした臨床試験では1.0年であった。非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現頻度は、0.54/100人年(62例/11561人年)で、主なものは前立腺癌、結腸直腸癌、黒色腫、乳癌であった。ウステキヌマブ投与群で報告された悪性腫瘍の発現頻度は、一般人口で予測される発現頻度と同様であった(標準化発生比: 0.93[95%信頼区間: 0.71、1.20]年齢、性別、人種により補正)。非黒色腫皮膚癌の発現頻度は0.49/100人年(56例/11545人年)であった。皮膚基底細胞癌と皮膚有棘細胞癌の発現比率は3:1であり一般人口で予測される発現頻度と同様であった。[1.1、8.3参照]

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 げっ歯類のIL-12及びIL-23に対して中和活性を示さないため、がん原性試験は実施されていない。げっ歯類のモデルにおいて、IL-12/IL-23p40の阻害により、悪性腫瘍の増大が報告されている¹⁾。また、IL-12及びIL-23の両方の遺伝子を欠損させたマウスでは、紫外線による皮膚癌の発生時期が早まり、発生頻度も増加することが報告されている²⁾。

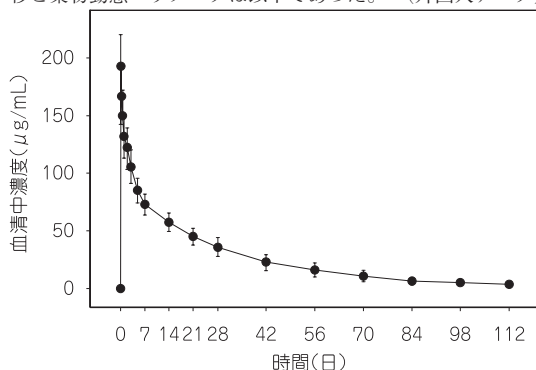
16. 薬物動態

* 16.1 血中濃度

(効能共通)

16.1.1 単回投与

健康成人に本剤6mg/kg*を単回静脈内投与したときの血中濃度推移と薬物動態パラメータは以下であった。³⁾ (外国人データ)



外国人健康成人に本剤を単回静脈内投与したときの血清中ウステキヌマブ濃度推移(平均値±標準偏差、69例)

薬物動態パラメータ(外国人データ)

AUC _∞ (μg・day/mL)	3132.4 ^(E) (690.2)
t _{1/2} (day)	24.7 ^(E) (6.2)

平均値(標準偏差)、69例(注)68例)

*本剤の体重別用量群(承認用量): 体重55kg以下=本剤260mg、体重55kg超85kg以下=本剤390mg、体重85kg超=本剤520mg

(クローン病)

16.1.2 単回投与(国際共同臨床試験)

日本人及び外国人のクローン病患者に、用法・用量に従って本剤を単回静脈内投与したとき、血清中ウステキヌマブ濃度は投与1時間後に113(23.7) μg/mL(n=28)及び126(34.1) μg/mL(n=412)、8週後に4.04(2.92) μg/mL(n=15)及び7.09(4.57) μg/mL(n=292)を示した。⁴⁾ [平均値(標準偏差)]

(潰瘍性大腸炎)

16.1.3 単回投与(国際共同臨床試験)

日本人及び外国人の潰瘍性大腸炎患者に、用法・用量に従って本剤を単回静脈内投与したとき、血清中ウステキヌマブ濃度は投与1時間後に129(27.4) μg/mL(n=39)及び126(33.3) μg/mL(n=273)、8週後に7.40(4.04) μg/mL(n=36)及び9.14(5.50) μg/mL(n=224)を示した。⁵⁾ [平均値(標準偏差)]

16.4 代謝

ウステキヌマブは、ヒトIgG1由来の抗体であることから、他の免疫グロブリン⁶⁾と同様に代謝されると推察される。

* 17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

(クローン病)

17.1.1 第Ⅲ相国際共同臨床試験(CRD3001試験)

中等症から重症の活動期のクローン病患者(日本人症例56例を含む)を対象とし、プラセボ、本剤130mg又は体重別用量(6mg/kg)^{a)}を0週目に単回静脈内投与した導入試験を実施した。抗TNF薬で効果不十分又は忍容性がなかった患者を対象とした。6週目にclinical response^(E1)が得られた被験者の割合は、プラセボ群の21.5%に対して、本剤130mg群で34.3%、本剤体重別用量(6mg/kg)^{a)}群で33.3%であった。⁷⁾

注1) Crohn's Disease Activity Index(CDAI)スコアのベースラインからの100ポイント以上の減少(ベースラインのCDAIスコアが220ポイント以上248ポイント以下の被験者については、CDAIスコアが150ポイント未満を達成していた場合、clinical responseが得られたとみなした)

投与量	プラセボ	130mg ^{b)}	体重別用量 (6mg/kg) ^{a)}
Clinical response rate(6週目)	21.5% (53/247例)	34.3% ^{c)} (84/245例)	33.3% ^{c)} (83/249例)

a): 本剤の体重別用量群(承認用量): 体重55kg以下=本剤260mg、体重55kg超85kg以下=本剤390mg、体重85kg超=本剤520mg

b): 国内未承認用量

c): p<0.01、対プラセボ群、Cochran-Mantel-Haenszelカイ二乗検定

本剤130mg群の副作用発現頻度は、26.0%(64例/246例)であった。主要な副作用は、頭痛7例(2.8%)、関節痛5例(2.0%)、鼻咽頭炎4例(1.6%)、発疹4例(1.6%)、上気道感染3例(1.2%)、そう痒症3例(1.2%)、筋痛3例(1.2%)であった。本剤体重別用量(6mg/kg)群の副作用発現頻度は、28.1%(70例/249例)であった。主要な副作用は、頭痛9例(3.6%)、嘔吐6例(2.4%)、悪心5例(2.0%)、疲労5例(2.0%)、上気道感染4例(1.2%)であった。

17.1.2 第Ⅲ相国際共同臨床試験(CRD3002試験)

中等症から重症の活動期のクローン病患者(日本人症例26例を含む)を対象とし、プラセボ、本剤130mg又は体重別用量(6mg/kg)^{a)}を0週目に単回静脈内投与した導入試験を実施した。既存治療(コルチコステロイド又は免疫調節剤)で効果不十分であり、かつ抗TNF薬による治療歴がない又は抗TNF薬治療歴を有するものの効果不十分又は忍容性がないことが示されていない患者を対象とした。6週目にclinical response^(E1)が得られた被験者の割合は、プラセボ群の28.7%に対して、本剤130mg群で51.7%、本剤体重別用量(6mg/kg)^{a)}群で55.5%であった。⁸⁾

注1) Crohn's Disease Activity Index(CDAI)スコアのベースラインからの100ポイント以上の減少(ベースラインのCDAIスコアが220ポイント以上248ポイント以下の被験者については、CDAIスコアが150ポイント未満を達成していた場合、clinical responseが得られたとみなした)

投与量	プラセボ	130mg ^{b)}	体重別用量 (6mg/kg) ^{a)}
Clinical response rate(6週目)	28.7% (60/209例)	51.7% ^{c)} (108/209例)	55.5% ^{c)} (116/209例)

a): 本剤の体重別用量群(承認用量): 体重55kg以下=本剤260mg、体重55kg超85kg以下=本剤390mg、体重85kg超=本剤520mg

b): 国内未承認用量

c): p<0.001、対プラセボ群、Cochran-Mantel-Haenszelカイ二乗検定

本剤130mg群の副作用発現頻度は、13.2%(28例/212例)であった。主要な副作用は、頭痛7例(3.3%)、悪心3例(1.4%)、無力症3例(1.4%)、上気道感染2例(0.9%)であった。本剤体重別用量(6mg/kg)群の副作用発現頻度は、12.1%(25例/207例)であった。主要な副作用は、頭痛6例(2.9%)、上気道感染3例(1.4%)、悪心3例(1.4%)、鼻咽頭炎2例(1.0%)、嘔吐2例(1.0%)、疲労2例(1.0%)であった。

(潰瘍性大腸炎)

17.1.3 第Ⅲ相国際共同臨床試験(UCO3001試験)

中等症から重症の活動期の潰瘍性大腸炎患者(日本人症例107例を含む)を対象とし、プラセボ、本剤130mg又は体重別用量(6mg/kg)^{b)}を0週目に単回静脈内投与した導入試験を実施した。生物学的製剤(抗TNF薬又はベドリズマブ)又は既存治療(コルチコステロイド又は免疫調節剤)で効果不十分又は忍容性がなかった患者を対象とした。8週目にclinical remission^(E1)が得られた被験者の割合は、プラセボ群の5.3%に対して、本剤130mg群で15.6%、本剤体重別用量(6mg/kg)^{b)}群で15.5%であった。⁵⁾

注1) Mayoスコアが2以下、かついずれのサブスコアも1を超えていない場合

投与量	プラセボ	130mg ^{c)}	体重別用量 (6mg/kg) ^{b)}
Clinical remission (8週目)	5.3% (17/319例)	15.6% ^{a)} (50/320例)	15.5% ^{a)} (50/322例)

- a) : $p < 0.001$ 、対プラセボ群、Cochran-Mantel-Haenszelカイ二乗検定
b) : 本剤の体重別用量群(承認用量) : 体重55kg以下=本剤260mg、体重55kg超85kg以下=本剤390mg、体重85kg超=本剤520mg
c) : 国内未承認用量

本剤130mg群の副作用発現頻度は、11.2%(36例/321例)であった。主要な副作用は、頭痛7例(2.2%)、そう痒症5例(1.6%)、疲労3例(0.9%)、悪心3例(0.9%)、浮動性めまい2例(0.6%)、無力症2例(0.6%)であった。

本剤体重別用量(6mg/kg)群の副作用発現頻度は、14.1%(45例/320例)であった。主要な副作用は、上気道感染5例(1.6%)、疲労4例(1.3%)、そう痒症3例(0.9%)、頭痛3例(0.9%)、発疹3例(0.9%)、ざ瘡3例(0.9%)であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

*In vitro*試験において、本剤はヒトインターロイキン(IL)-12及びIL-23を構成するp40たん白サブユニットに特異的かつ高い親和性で結合し⁹⁾、IL-12及びIL-23受容体複合体への結合を阻害した¹⁰⁾。

18.2 薬理作用

*In vitro*試験において、IL-12及びIL-23によって活性化されるヘルパーT細胞及びナチュラルキラー細胞などの免疫担当細胞の細胞内シグナル伝達並びにIFN- γ 、IL-17A、IL-17F及びIL-22の分泌を抑制した¹¹⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称 : ウステキヌマブ(遺伝子組換え)

[Ustekinumab(Genetical Recombination)]

分子式 : H鎖 C₂₂₀₇H₃₄₁₀N₅₈₂O₆₇₁S₁₇

L鎖 C₁₀₃₄H₁₅₉₆N₂₇₄O₃₃₇S₆

分子量 : 148,079~149,690

本 質 : ウステキヌマブは、ヒトインターロイキン-12及びインターロイキン-23のp40サブユニットに対する遺伝子組換えヒトIgG1モノクローナル抗体である。

ウステキヌマブは、マウスミエローマ(Sp2/0)細胞により産生される。

ウステキヌマブは、449個のアミノ酸残基からなるH鎖(γ 1鎖)2分子及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖(κ 鎖)2分子で構成される糖タンパク質(分子量 : 148,079~149,690)である。

20. 取扱い上の注意

20.1 激しく振盪しないこと。

20.2 本剤は遮光保存する必要があるため、使用直前に外箱から取り出すこと。

20.3 凍結しないこと。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

26mL[1バイアル]

*23. 主要文献

- 1) Langowski JL, et al. : Nature. 2006; 442: 461-456
- 2) Maeda A, et al. : Cancer Res. 2006; 66: 2962-2969
- 3) 社内資料 : 健康成人におけるウステキヌマブ製剤の薬物動態比較試験(2017年3月30日承認、CTD2.7.1.2)
- 4) 社内資料 : クローン病に対する国際共同臨床試験の薬物濃度データの併合結果(2017年3月30日承認)
- 5) 社内資料 : 国際共同第Ⅲ相臨床試験成績(UCO3001 寛解導入試験)(2020年3月25日承認、CTD2.7.6.1)
- 6) Tabrizi MA, et al. : Drug Discov Today. 2006; 11: 81-88
- 7) 社内資料 : 国際共同第Ⅲ相臨床試験成績(CRD3001)(2017年3月30日承認、CTD2.7.6.2)
- 8) 社内資料 : 国際共同第Ⅲ相臨床試験成績(CRD3002)(2017年3月30日承認、CTD2.7.6.3)
- 9) Luo J, et al. : J Mol Biol. 2010; 402: 797-812
- 10) 社内資料 : ウステキヌマブのヒトIL-12及びIL-23中和作用機序(2017年3月30日承認、CTD2.6.2.1)
- 11) 社内資料 : ウステキヌマブのヒトIL-12及びIL-23中和作用の機能的効果(2017年3月30日承認、CTD2.6.2.1)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ヤンセンファーマ株式会社 メディカルインフォメーションセンター
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2
フリーダイヤル 0120-183-275
www.janssenpro.jp

田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター

〒541-8505 大阪市中央区道修町3-2-10

フリーダイヤル 0120-753-280

受付時間 9:00~17:30(土・日・祝日及び会社休日を除く)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ヤンセンファーマ株式会社

〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

26.2 販売元

田辺三菱製薬株式会社

〒541-8505 大阪市中央区道修町3-2-10

製造販売元

ヤンセンファーマ株式会社

〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

janssen



販売元

田辺三菱製薬株式会社

大阪市中央区道修町3-2-10

JP5030771N

ヒト型抗ヒトIL-12/23p40モノクローナル抗体製剤

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品*

ウステキヌマブ(遺伝子組換え)製剤

ステララ®皮下注45mg シリンジ

Stelara® Subcutaneous Injection

※注意-医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22300AMX00422000
販売開始	2011年3月

1. 警告

1.1 本剤はIL-12/23の作用を選択的に抑制する薬剤であるため、感染のリスクを増大させる可能性がある。また、結核の既往歴を有する患者では結核を活動化させる可能性がある。また、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。[2.1、8.1-8.3、9.1.1-9.1.3、11.1.2、11.1.3、15.1.6参照]

1.2 重篤な感染症

ウイルス、細菌及び真菌による重篤な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。[2.1、8.1、9.1.1、11.1.2参照]

1.3 結核等の感染症について診療経験を有する内科等の医師と十分な連携をとり使用すること。[2.2、8.2、9.1.2、11.1.3参照]

* 1.4 本剤の治療を開始する前に、適応疾患の既存治療の適応を十分勘案すること。[5.1、5.2、5.3参照]

* 1.5 本剤についての十分な知識と適応疾患の治療の知識・経験をもつ医師が使用すること。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 重篤な感染症の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕[1.1、1.2、8.1、11.1.2参照]

2.2 活動性結核の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕[1.3、8.2、11.1.3参照]

2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ステララ皮下注45mgシリンジ
有効成分	(1シリンジ0.5mL中) ウステキヌマブ(遺伝子組換え)45mg含有
添加剤	精製白糖38mg、L-ヒスチジン0.5mg、ポリソルベート80 0.02mg

本剤はマウスミエローマ(Sp2/0)細胞株を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

色・性状	無色～淡黄色の澄明又はわずかに混濁した液
pH	5.7～6.3
浸透圧比	約1(生理食塩液に対する比)

*4. 効能又は効果

○既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬、関節症性乾癬

○中等症から重症の活動期クローン病の維持療法(既存治療で効果不十分な場合に限り)

○中等症から重症の潰瘍性大腸炎の維持療法(既存治療で効果不十分な場合に限り)

*5. 効能又は効果に関連する注意

〈尋常性乾癬及び関節症性乾癬〉

5.1 以下のいずれかを満たす尋常性乾癬又は関節症性乾癬患者に投与すること。[1.4参照]

・紫外線療法を含む既存の全身療法(生物製剤を除く)で十分な効果が得られず、皮疹が体表面積の10%以上に及ぶ患者。

・難治性の皮疹又は関節症状を有する患者。

〈クローン病〉

5.2 過去の治療において、栄養療法、他の薬物療法(5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、アザチオプリン等)等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。[1.4参照]

〈潰瘍性大腸炎〉

5.3 過去の治療において、他の薬物療法(ステロイド、アザチオプリン等)等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。[1.4参照]

*6. 用法及び用量

〈尋常性乾癬及び関節症性乾癬〉

通常、成人にはウステキヌマブ(遺伝子組換え)として1回45mgを皮下投与する。初回投与及びその4週後に投与し、以降12週間隔で投与する。

ただし、効果不十分な場合には1回90mgを投与することができる。

〈クローン病/潰瘍性大腸炎〉

ウステキヌマブ(遺伝子組換え)の点滴静注製剤を投与8週後に、通常、成人にはウステキヌマブ(遺伝子組換え)として90mgを皮下投与し、以降は12週間隔で90mgを皮下投与する。なお、効果が減弱した場合には、投与間隔を8週間に短縮できる。

*7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 本剤と他の生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。

〈尋常性乾癬及び関節症性乾癬〉

7.2 本剤による治療反応が得られない場合、投与開始から28週以内には増量を含めて治療計画を再考すること。また、増量を行っても十分な治療反応が得られない場合、本剤の投与継続を慎重に再考すること。

〈クローン病/潰瘍性大腸炎〉

7.3 ウステキヌマブ(遺伝子組換え)点滴静注製剤による導入療法の初回投与8週後に、本剤の皮下投与を開始すること。(導入療法における用法・用量は、ウステキヌマブ(遺伝子組換え)の点滴静注製剤の添付文書を参照すること。)

7.4 本剤の8週間隔への投与間隔短縮は、本剤の皮下投与中に効果が減弱した患者に対し、本剤の皮下投与開始から8週以降に行うことができる。本剤の投与間隔を短縮しても16週以内に治療効果が得られない場合、投与を継続しても効果が得られない可能性があることから、本剤の投与継続の必要性を検討すること。

7.5 本剤の皮下投与開始後、本剤の2回目の皮下投与までに治療反応がない場合、投与を継続しても効果が得られない可能性があることから、本剤の投与継続の必要性を検討すること。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤はIL-12/23の作用を選択的に抑制する薬剤であり、感染のリスクを増大させる可能性がある。そのため、本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発症や増悪に注意すること。感染の徴候又は症状があらわれた場合には、直ちに主治医に連絡するよう患者を指導すること。[1.1、1.2、2.1、9.1.1、11.1.2参照]

- 8.2 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え、インターフェロン- γ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。
- また、本剤投与中も、胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核症の発現には十分に注意し、結核を疑う症状（持続する咳、体重減少、発熱等）が発現した場合には速やかに担当医に連絡するよう患者に指導すること。[1.1、1.3、2.2、9.1.2、11.1.3参照]
- 8.3 本剤はIL-12/23の作用を選択的に抑制する薬剤であり、悪性腫瘍発現の可能性があり、臨床試験において皮膚及び皮膚以外の悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。[1.1、9.1.3、15.1.6参照]
- 8.4 生ワクチン接種に起因する感染症発現の可能性を否定できないので、本剤による治療中は、生ワクチンを接種しないこと。
- 8.5 他の生物製剤から変更する場合は感染症の徴候について患者の状態を十分に観察すること。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意
- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
- 9.1.1 感染症（重篤な感染症を除く）の患者、感染症が疑われる又は再発性感染症の既往歴のある患者
感染症を悪化又は顕在化させるおそれがある。[1.1、1.2、8.1、11.1.2参照]
- 9.1.2 結核の既往歴を有する患者又は結核感染が疑われる患者
(1) 結核の既往歴を有する患者では、結核を活動化させるおそれがある。[1.1、1.3、8.2、11.1.3参照]
(2) 結核の既往歴を有する場合又は結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。下記のいずれかの患者には、結核等の感染症について診療経験を有する医師と連携の下、原則として本剤の投与開始前に適切な抗結核薬を投与すること。[1.1、1.3、8.2、11.1.3参照]
・胸部画像検査で陈旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
・結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
・インターフェロン- γ 遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者
・結核患者との濃厚接触歴を有する患者
- 9.1.3 悪性腫瘍の既往歴のある患者、悪性腫瘍を発現し、本剤投与継続を考慮している患者
悪性腫瘍の既往歴のある患者を対象とする試験は実施されていない。[1.1、8.3参照]
- 9.1.4 アレルゲン免疫療法を受けた患者
アレルゲン免疫療法を受けた患者における本剤の使用については評価されていないが、本剤はアレルゲン免疫療法に影響を与える可能性がある。特にアナフィラキシーに対するアレルゲン免疫療法を受けている又は過去に受けたことのある患者については注意すること。
- 9.1.5 ラテックス過敏症の既往歴又は可能性のある患者
アレルギー反応を起こすことがあるので注意すること。注射針部分のカバーは、乾燥天然ゴム（ラテックス類縁物質）を含む。
- 9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤はカニクイザルにおいて胎児への移行が報告されているが、胚・胎児毒性及び催奇形性は認められていない。
- 9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒトにおける乳汁への移行は不明であるが、動物実験（サル）で乳汁中へ移行することが報告されている。
- 9.7 小児等
小児等の患者を対象とした臨床試験は実施していない。
- 9.8 高齢者
感染症等の副作用の発現に留意し、十分な観察を行うこと。一般に生理機能が低下している。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 アナフィラキシー（頻度不明）

発疹、蕁麻疹、血管浮腫等があらわれることがある。

11.1.2 重篤な感染症（1～5%未満）

ウイルス、細菌あるいは真菌による重篤な感染症（蜂巣炎、憩室炎、骨髄炎、胃腸炎、肺炎及び尿路感染等）があらわれることがある。重篤な感染症が発現した場合には、感染が回復するまで本剤の投与をしないこと。[1.1、1.2、2.1、8.1、9.1.1参照]

11.1.3 結核（頻度不明）

結核が発現又は再活性化する可能性がある。[1.1、1.3、2.2、8.2、9.1.2参照]

11.1.4 間質性肺炎（頻度不明）

咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常（捻髪音）等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

* 11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
* 感染症及び寄生虫症	鼻咽頭炎	上気道感染	外陰腔真菌感染、副鼻腔炎、带状疱疹、歯肉炎	
精神障害			うつ病	
神経系障害		頭痛、浮動性めまい		
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		咽喉頭疼痛	鼻閉	好酸球性肺炎
胃腸障害		悪心、嘔吐	下痢	
皮膚及び皮下組織障害		発疹、そう痒症	ざ瘡、蕁麻疹	膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛	筋痛、背部痛	
全身障害及び投与局所様態		注射部位反応、疲労	無力症	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 投与前に冷蔵庫から取り出し室温に戻しておくことが望ましい。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 皮膚が敏感な部位、皮膚に異常がある部位、乾癬の部位には注射しないこと。

14.2.2 投与部位は、上腕部、腹部、大腿部又は臀部が望ましい。同一箇所へ繰り返し注射することは避けること。

15. その他の注意

* 15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 尋常性乾癬（関節症性乾癬を合併した患者を含む）を対象としたウステキスマブ皮下投与用製剤の国内臨床試験は、72週間までの期間で実施されている。また、尋常性乾癬を対象としたウステキスマブ皮下投与用製剤の海外臨床試験は、5年間までの期間で実施されており、関節症性乾癬を対象とした海外臨床試験は24ヵ月までの期間で実施されている。また、クローン病及び潰瘍性大腸炎では、それぞれを対象とした本剤の国際共同臨床試験（ウステキスマブ静注用製剤を単回投与後に本剤を反復投与）は、52週間までの期間で実施されている。これらの期間を超えたウステキスマブ製剤の長期投与時の安全性は確立していない。

15.1.2 尋常性乾癬（関節症性乾癬を合併した患者を含む）を対象とした国内臨床試験において、本剤投与により153例中10例（6.5%）が72週目までに抗ウステキスマブ抗体

陽性となり、尋常性乾癬及び関節症性乾癬を対象とした海外臨床試験においても、本剤投与により5.2～12.4%の患者が抗ウステキヌマブ抗体陽性となった。抗ウステキヌマブ抗体が陽性となった患者では効果が減弱化する傾向がみられた。また、約1年間の本剤及びウステキヌマブ点滴静注製剤の投与により、クローン病を対象とした国際共同試験において2.9%、潰瘍性大腸炎を対象とした国際共同試験において4.6%の患者がそれぞれ抗ウステキヌマブ抗体陽性となった。抗ウステキヌマブ抗体が陽性となった患者では効果が減弱化する可能性がある。

- 15.1.3 尋常性乾癬を対象とした海外臨床試験において、糖尿病を合併する患者では皮下投与後の血清中ウステキヌマブのトラフ濃度が低く、効果が低い傾向がみられた。
- 15.1.4 尋常性乾癬に対し免疫抑制剤又は光線療法と併用した場合の安全性及び有効性は確立していない。
- 15.1.5 本剤との関連性は明らかではないが、海外において可逆性後白質脳症候群（RPLS）の症例が報告されている。
- 15.1.6 海外の尋常性乾癬、関節症性乾癬、クローン病、潰瘍性大腸炎を対象とした臨床試験（第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験）において、プラセボ対照期間の非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現頻度は、本剤投与群が0.11/100人年（1例/929人年）、プラセボ投与群が0.23/100人年（1例/434人年）であった。非黒色腫皮膚癌の発現頻度は、本剤投与群が0.43/100人年（4例/929人年）、プラセボ投与群が0.46/100人年（2例/433人年）であった。また、対照及び非対照期間において、6709名（11561人年）に本剤が投与された。その追跡調査中央値は1.0年で、尋常性乾癬を対象とした臨床試験では3.3年、関節症性乾癬を対象とした臨床試験では1.0年、クローン病を対象とした臨床試験では0.6年、潰瘍性大腸炎を対象とした臨床試験では1.0年であった。非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現頻度は、0.54/100人年（62例/11561人年）で、主なものは前立腺癌、結腸直腸癌、黒色腫、乳癌であった。本剤投与群で報告された悪性腫瘍の発現頻度は、一般人口で予測される発現頻度と同様であった（標準化発生比：0.93 [95%信頼区間：0.71、1.20] 年齢、性別、人種により補正）。非黒色腫皮膚癌の発現頻度は0.49/100人年（56例/11545人年）であった。皮膚基底細胞癌と皮膚有棘細胞癌の発現比率は3:1であり一般人口で予測される発現頻度と同様であった。[1.1、8.3参照]

15.2 非臨床試験に基づく情報

- 15.2.1 げっ歯類のIL-12及びIL-23に対して中和活性を示さないため、がん原性試験は実施されていない。げっ歯類のモデルにおいて、IL-12/IL-23p40の阻害により、悪性腫瘍の増大が報告されている¹⁾。また、IL-12及びIL-23の両方の遺伝子を欠損させたマウスでは、紫外線による皮膚癌の発生時期が早まり、発生頻度も増加することが報告されている²⁾。

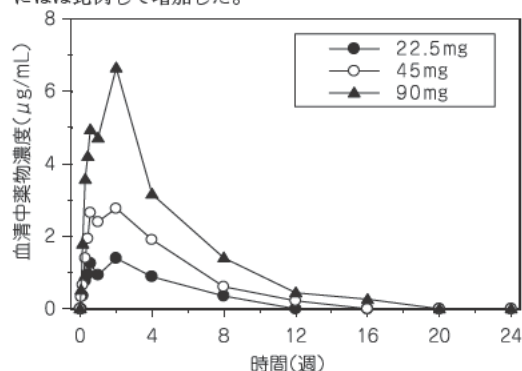
16. 薬物動態

* 16.1 血中濃度

（尋常性乾癬及び関節症性乾癬）

16.1.1 単回投与

乾癬患者に本剤22.5mg^{a)}、45mg及び90mgを単回皮下投与したとき、血清中ウステキヌマブ濃度は投与6.99～10.49日後に最高濃度に達した後、約3週で消失半減期で低下した。血清中ウステキヌマブのC_{max}及びAUC_∞は、22.5～90mgの用量範囲において用量にほぼ比例して増加した。³⁾



乾癬患者に本剤を単回皮下投与したときの血清中ウステキヌマブ濃度推移（中央値、各6例）

薬物動態パラメータ

用量	22.5mg ^{a)}	45mg	90mg
C _{max} (μg/mL)	1.44 (1.21～1.70)	2.77 (2.63～3.38)	9.58 (7.23～10.20)
T _{max} (day)	6.99 (4.76～12.24)	10.48 (4.73～14.00)	10.49 (6.98～13.99)
AUC _∞ (μg・day/mL)	61.3 (49.2～75.8)	109.4 (96.9～171.9)	242.7 (195.7～272.3)

中央値（四分位範囲）、各6例

※本剤の承認用量は1回45/90mgである。

16.1.2 反復投与

乾癬患者に0、4週及びその後12週毎に52週目まで本剤45mg又は90mgを反復皮下投与したとき、血清中ウステキヌマブ濃度は投与開始28週目までに定常状態に達した。本剤45mg又は90mgを反復皮下投与したとき、定常状態における血清中ウステキヌマブのトラフ濃度の中央値はそれぞれ0.25～0.31及び0.55～0.76μg/mLであり、用量にほぼ比例して上昇した。⁴⁾

16.1.3 体重の影響

乾癬患者において、体重100kg超の患者に本剤90mgを投与したときの血清中ウステキヌマブのトラフ濃度は体重100kg以下の患者に本剤45mgを投与したときと同程度であった。（外国人データ）⁵⁾

（クローン病）

16.1.4 反復投与（国際共同臨床試験）

日本人及び外国人のクローン病患者に、本剤の点滴静注8週後、及びその後8週毎又は12週毎に本剤90mgを皮下投与したとき、血清中ウステキヌマブ濃度は2回目の皮下投与前までに定常状態に達した。日本人及び外国人のクローン病患者に本剤90mgを8週間隔で反復皮下投与したとき、定常状態における血清中ウステキヌマブのトラフ濃度の中央値はそれぞれ1.02～2.14μg/mL（n=7～9）及び1.98～2.26μg/mL（n=74～115）であった。日本人及び外国人のクローン病患者に本剤90mgを12週間隔で反復皮下投与したとき、定常状態における血清中ウステキヌマブのトラフ濃度の中央値はそれぞれ0.37～0.70μg/mL（n=6～7）及び0.62～0.76μg/mL（n=75～103）であった。⁶⁾

（潰瘍性大腸炎）

16.1.5 反復投与（国際共同臨床試験）

日本人及び外国人の潰瘍性大腸炎患者に、本剤の点滴静注8週後、及びその後8週毎又は12週毎に本剤90mgを皮下投与したとき、血清中ウステキヌマブ濃度は2回目の皮下投与前までに定常状態に達した。日本人及び外国人の潰瘍性大腸炎患者に本剤90mgを8週間隔で反復皮下投与したとき、定常状態における血清中ウステキヌマブのトラフ濃度の中央値はそれぞれ2.46～2.96μg/mL（n=17～18）及び2.69～3.12μg/mL（n=131～148）であった。日本人及び外国人の潰瘍性大腸炎患者に本剤90mgを12週間隔で反復皮下投与したとき、定常状態における血清中ウステキヌマブのトラフ濃度の中央値はそれぞれ0.86～1.03μg/mL（n=17～19）及び0.93～1.23μg/mL（n=122～141）であった。⁷⁾

16.2 吸収

乾癬患者に本剤を単回静脈内投与（0.09、0.27、0.9、4.5mg/kg）又は単回皮下投与（0.27、0.675、1.35、2.7mg/kg）したときの血清中ウステキヌマブ濃度を用いて算出した、ウステキヌマブを皮下投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは約57.2%と推定された。（外国人データ）

16.4 代謝

ウステキヌマブは、ヒトIgG1由来の抗体であることから、他の免疫グロブリン⁸⁾と同様に代謝されると推察される。

* 17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

（尋常性乾癬及び関節症性乾癬）

17.1.1 国内臨床試験（第Ⅱ/Ⅲ相試験）

中等症から重症の局面型皮疹を有する尋常性乾癬及び関節症性乾癬（局面型皮疹の病変が体表面積（BSA）の10%以上、かつPASIスコアが12以上）患者を対象とし、プラセボ、ウステキヌマブ45mg及び90mgを0、4週に投与し、以降12週毎にウステキヌマブを52週まで投与したプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。12週後のPASI⁹⁾スコアがベースラインから75%以上改善した患者の割合（以下、PASI75）を下表に示す。12週後の本剤投与群におけるPASI75は、プラセボ群に比べて有意に高かった。その後、緩やかに上昇した後64週目までほぼ一定の値で推移した。⁴⁾

注1) Psoriasis Area and Severity Index

投与量	プラセボ	45mg	90mg
12週後PASI75	6.5% (2/31例)	59.4% ^{a)} (38/64例)	67.7% ^{a)} (42/62例)

a) : p<0.0001、対プラセボ群、Fisherの正確検定

本剤45mg群の副作用発現頻度は、87.5%（56例/64例）であった。主要な副作用は、鼻咽頭炎27例（42.2%）、関節痛6例（9.4%）、頭痛5例（7.8%）、下痢4例（6.3%）、そう痒症2例（3.1%）であった。本剤90mg群の副作用発現頻度は、87.1%（54例/62例）であった。主要な副作用は、鼻咽頭炎26例（41.9%）、湿疹3例（4.8%）、上気道感染2例（3.2%）、蕁麻疹2例（3.2%）、背部痛2例（3.2%）であった。

〈クローン病〉

17.1.2 国際共同臨床試験（Ⅱ相試験）

中等症から重症の活動期のクローン病患者（日本人症例20例を含む）を対象とした本剤の導入試験から移行した被験者を対象に、プラセボ又は本剤90mg（8週間隔又は12週間隔）を皮下投与した維持試験を実施した。本剤の導入試験で8週目にclinical response^{注1)}が得られた被験者における本試験44週目のclinical remission rate^{注2)}を下表に示す。44週目にclinical remissionが得られた被験者の割合は、プラセボ群の35.9%に対して、本剤90mgの8週間隔投与群で53.5%、本剤90mgの12週間隔投与群で48.8%であった。⁶⁾

注1) Crohn's Disease Activity Index (CDAI) スコアのベースラインからの100ポイント以上の減少（ベースラインのCDAIスコアが220ポイント以上248ポイント以下の被験者については、CDAIスコアが150ポイント未満を達成していた場合、clinical responseが得られたとみなした）

注2) CDAIスコア<150ポイント

投与量	プラセボ	90mg 8週間隔投与	90mg 12週間隔投与
Clinical remission rate	35.9% (47/131例)	53.5% ^{a)} (68/127例)	48.8% ^{b)} (63/129例)

a) : p<0.01、対プラセボ群、Cochran-Mantel-Haenszelカイニ乗検定

b) : p<0.05、対プラセボ群、Cochran-Mantel-Haenszelカイニ乗検定

本剤90mg 8週間隔投与群の副作用発現頻度は、29.8%（39例/131例）であった。主要な副作用は、上気道感染6例（4.6%）、頭痛5例（3.8%）、鼻咽頭炎4例（3.1%）、外陰陰茎真菌感染3例（2.3%）、悪心3例（2.3%）であった。

本剤90mg 12週間隔投与群の副作用発現頻度は、25.8%（34例/132例）であった。主な副作用は、頭痛4例（3.0%）、疲労3例（2.3%）、悪心3例（2.3%）、上気道感染2例（1.5%）、鼻咽頭炎2例（1.5%）、発疹2例（1.5%）であった。

〈潰瘍性大腸炎〉

17.1.3 国際共同臨床試験（Ⅱ相試験）

中等症から重症の活動期の潰瘍性大腸炎患者（日本人症例92例を含む）を対象とした本剤の導入試験から移行した被験者を対象に、プラセボ又は本剤90mg（8週間隔又は12週間隔）を皮下投与した維持試験を実施した。44週目にclinical remission^{注1)}が得られた被験者の割合は、プラセボ群の24.0%に対して、本剤90mgの8週間隔投与群で43.8%、本剤90mgの12週間隔投与群で38.4%であった。⁷⁾

注1) Mayoスコアが2以下、かついずれのサブスコアも1を超えていない場合

投与量	プラセボ	90mg 8週間隔投与	90mg 12週間隔投与
Clinical remission	24.0% (42/175例)	43.8% ^{a)} (77/176例)	38.4% ^{b)} (66/172例)

a) : p<0.001、対プラセボ群、Cochran-Mantel-Haenszelカイニ乗検定

b) : p<0.01、対プラセボ群、Cochran-Mantel-Haenszelカイニ乗検定

本剤90mg 8週間隔投与群の副作用発現頻度は、26.1%（46例/176例）であった。主要な副作用は、上気道感染5例（2.8%）、発疹5例（2.8%）、ざ瘡3例（1.7%）、頭痛3例（1.7%）、注射部位反応3例（1.7%）であった。

本剤90mg 12週間隔投与群の副作用発現頻度は、17.4%（30例/172例）であった。主な副作用は、疲労3例（1.7%）、関節痛3例（1.7%）、頭痛3例（1.7%）、上気道感染2例（1.2%）、発疹2例（1.2%）であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

In vitro 試験において、本剤はヒトインターロイキン(IL)-12及びIL-23を構成するp40たん白サブユニットに特異的かつ高い親和性で結合し⁹⁾、IL-12及びIL-23受容体複合体への結合を阻害した¹⁰⁾。

18.2 薬理作用

In vitro 試験において、IL-12及びIL-23によって活性化されるヘルパーT細胞及びナチュラルキラー細胞などの免疫担当細胞の細胞内シグナル伝達並びにIFN- γ 、IL-17A、IL-17F及びIL-22の分泌を抑制した¹¹⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ウステクヌマブ（遺伝子組換え）

[Ustekinumab (Genetical Recombination)]

分子式：H鎖 C₂₂₀₇H₃₄₁₀N₅₈₂O₆₇₁S₁₇

L鎖 C₁₀₃₄H₁₅₉₆N₂₇₄O₃₃₅S₆

分子量：148,079～149,690

本質：ウステクヌマブは、ヒトインターロイキン-12及びインターロイキン-23のp40サブユニットに対する遺伝子組換えヒトIgG1モノクローナル抗体である。

ウステクヌマブは、マウスミエロマ（Sp2/0）細胞により産生される。

ウステクヌマブは、449個のアミノ酸残基からなるH鎖（ γ 1鎖）2分子及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖（ κ 鎖）2分子で構成される糖タンパク質（分子量：148,079～149,690）である。

20. 取扱い上の注意

20.1 激しく振盪しないこと。

20.2 本剤は遮光保存する必要があるため、使用前直前に外箱から取り出すこと。

20.3 凍結しないこと。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈尋常性乾癬及び関節症性乾癬〉

21.2 大規模な製造販売後調査を実施し、本剤の安全性について十分に検討するとともに、感染症等の発現を含めた長期投与時の安全性及び有効性について検討すること。

22. 包装

0.5mL [1シリンジ]

*23. 主要文献

- 1) Langowski JL, et al.: Nature. 2006; 442: 461-465
- 2) Maeda A, et al.: Cancer Res. 2006; 66: 2962-2969
- 3) 社内資料：国内第Ⅰ相臨床試験成績（JNS009-JPN-01）（2011年1月21日承認、CTD2.5.3.2）
- 4) 社内資料：国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験成績（JNS009-JPN-02）（2011年1月21日承認、CTD2.7.6.7）
- 5) 社内資料：外国第Ⅲ相臨床試験成績（PHOENIX 1）（2011年1月21日承認、CTD2.5.3.3）
- 6) 社内資料：国際共同第Ⅲ相臨床試験成績（CRD3003）（2017年3月30日承認、CTD2.7.6.4）
- 7) 社内資料：国際共同第Ⅲ相臨床試験成績（UCO3001 寛解維持試験）（2020年3月25日承認、CTD2.7.6.2）
- 8) Tabrizi MA, et al.: Drug Discov Today. 2006; 11: 81-88
- 9) Luo J, et al.: J Mol Biol. 2010; 402: 797-812
- 10) 社内資料：ウステクヌマブのヒトIL-12及びIL-23中和作用機序（2011年1月21日承認、CTD2.6.2.1）
- 11) 社内資料：ウステクヌマブのヒトIL-12及びIL-23中和作用の機能的効果（2011年1月21日承認、CTD2.6.2.1）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

〈乾癬・クローン病・潰瘍性大腸炎に関するお問い合わせ〉

ヤンセンファーマ株式会社 メディカルインフォメーションセンター
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2
フリーダイヤル 0120-183-275
www.janssenpro.jp

〈クローン病・潰瘍性大腸炎に関するお問い合わせ〉

田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター
〒541-8505 大阪府中央区道修町3-2-10
フリーダイヤル 0120-753-280
受付時間9：00～17：30（土・日・祝日及び会社休日を除く）

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ヤンセンファーマ株式会社
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

26.2 販売元

田辺三菱製薬株式会社
〒541-8505 大阪府中央区道修町3-2-10

製造販売元

ヤンセンファーマ株式会社
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

janssen



販売元

田辺三菱製薬株式会社
大阪府中央区道修町3-2-10

JP503057ON



※2019年5月改訂(第3版)
※2018年11月改訂

ヒト化抗ヒト $\alpha 4\beta 7$ インテグリンモノクローナル抗体製剤

日本標準商品分類番号 872399

生物由来製品 劇薬 処方箋医薬品^(注1)

貯 法：遮光保存。2～8℃
で保存。
使用期限：外箱に表示の使用
期限内に使用すること。
(使用期限内であっても開封後は
なるべく速やかに使用すること。)

エンタイビオ®点滴静注用300mg

「タケダ」

Entyvio® for I.V. Infusion 300mg.

ベドリズマブ(遺伝子組換え)点滴静注用

承認番号	薬価収載	販売開始
23000AMX00483	2018年8月	2018年11月
** 効能追加		2019年5月

【警告】

** <効能共通>

- 肺炎、敗血症、結核等の重篤な感染症が報告されていること及び本剤は疾病を完治させる薬剤でないことを患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤の投与において、重篤な副作用があらわれることがあるので、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師の管理指導のもとで使用し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。

** <潰瘍性大腸炎>

- 本剤の治療を行う前に、ステロイド又は免疫調節剤等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と潰瘍性大腸炎治療の経験をもつ医師が使用すること。

** <クローン病>

- 本剤の治療を行う前に、栄養療法、ステロイド又は免疫調節剤等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識とクローン病治療の経験をもつ医師が使用すること。

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し重度の過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

有効成分 (1バイアル中)	ベドリズマブ (遺伝子組換え) ^(注2)	331.2mg ^(注3)
添加物 (1バイアル中)	L-ヒスチジン	25.33mg
	L-ヒスチジン塩酸塩水和物	23.63mg
	L-アルギニン塩酸塩	145.34mg
	精製白糖	552mg
	ポリソルベート80	3.31mg
性状	白色からほとんど白色の塊又は粉末 (凍結乾燥製剤)	
pH	6.3 ^(注4)	
浸透圧比	約1 ^(注4) (生理食塩液に対する比)	

注2) 本剤は遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。製造工程でトリプシン(ブタ膵臓由来)、カゼイン水解物(ウシ乳由来)を使用している。

注3) 注射液吸引時の損失を考慮し、1バイアルから300mgを注射するに足る量を確保するために過量充填されており、注射用水4.8mLで溶解した薬液全量のうち、5mLに含まれる量は300mgとなる。

注4) 注射用水4.8mLで溶解後、生理食塩液100mLで希釈したとき。

【効能・効果】

○中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療及び維持療法(既存治療で効果不十分な場合に限る)

** ○中等症から重症の活動期クローン病の治療及び維持療法(既存治療で効果不十分な場合に限る)

<効能・効果に関連する使用上の注意>

** <潰瘍性大腸炎>

過去の治療において、他の薬物療法(ステロイド、アザチオプリン等)等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残り、本剤の投与が適切と判断した場合に投与すること。([臨床成績]の項参照)

** <クローン病>

過去の治療において、栄養療法、他の薬物療法(ステロイド、アザチオプリン等)等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残り、本剤の投与が適切と判断した場合に投与すること。([臨床成績]の項参照)

【用法・用量】

通常、成人にはベドリズマブ(遺伝子組換え)として1回300mgを点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以降8週間隔で点滴静注する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- (1) 本剤を3回投与しても治療反応が得られない場合、治療法を再考すること。([臨床成績]の項参照)
- (2) 本剤は、凍結乾燥製剤(注射剤)であり、投与前に日局注射用水を用いて溶解した後、日局生理食塩液で希釈する。調製後の希釈液を30分以上かけて点滴静脈内投与すること。([適用上の注意]の項参照)

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 感染症の患者又は感染症が疑われる患者[本剤は免疫反応を減弱する作用を有し、正常な免疫応答に影響を与える可能性があるため、十分に観察すること。]([警告]、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照)
- (2) 結核の既感染者(特に結核の既往歴のある患者及び胸部レントゲン上結核治癒所見のある患者)[結核を活動化させるおそれがある。]([警告]、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は $\alpha 4\beta 7$ インテグリンに結合しリンパ球の遊走を阻害するため、感染症に対する免疫能に影響を及ぼす可能性がある。結核、敗血症、サイトメガロウイルス感染、リステリア症及び日和見感染等の重度の感染症患者については、感染症がコントロールされるまで本剤の投与を開始しないこと。本剤の投与に際しては十分な観察を行い、感染症の発現や増悪に注意すること。本剤投与中に重篤な感染症を発現した場合には、速やかに適切な処置を行い、感染症がコントロールできるようになるまでは投与を中止すること。また、患者に対し、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに医師に相談するよう指導すること。([警告]、「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照)
- (2) 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部レントゲン検査に加え、インターフェロン- γ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診

注1) 処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤の開始前に適切な抗結核薬を投与すること。

- 1) 胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
 - 2) 結核の治療歴(肺外結核を含む)を有する患者
 - 3) インターフェロン-γ遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者
 - 4) 結核患者との濃厚接触歴を有する患者
- また、本剤投与中も、胸部レントゲン検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合(持続する咳、発熱等)には速やかに医師に連絡するよう説明すること。なお、結核の活動性が確認された場合には本剤を投与しないこと。
- (3) 本剤投与中及び本剤投与終了後2時間以内に発現するアナフィラキシーやInfusion reaction(呼吸困難、気管支痙攣、蕁麻疹、潮紅、発疹、血圧変動、心拍数増加等)に十分注意すること。本剤の投与はアナフィラキシーや重度のInfusion reactionの発現に備えて緊急時に十分な対応ができる準備を行ったうえで開始し、投与終了後もバイタルサイン(血圧、脈拍、呼吸数等)、臨床検査値及び自覚症状等、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、直ちに投与を中断し、適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者を十分に観察すること。また、投与を再開する場合には、必要に応じて投与速度を減じて慎重に投与すること。【禁忌】及び「重大な副作用」の項参照)
- (4) 他のインテグリン拮抗薬であるナタリズマブにおいて進行性多巣性白質脳症(PML)の発現が報告されているため、ナタリズマブを過去に投与された患者に本剤を投与する際はPMLの発現に十分注意すること。また、ナタリズマブを投与されている患者では、本剤との併用を避けること。
- (5) 本剤と他の免疫抑制作用を有する生物製剤の併用について臨床試験は実施していないため、本剤との併用を避けること。

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン	接種した生ワクチンの病原に基づく症状が発現した場合には、適切な処置を行うこと。	生ワクチンによる感染症発現の可能性が否定できない。

4. 副作用

※承認時までの国内臨床試験において本剤300mgを投与された437例中109例(24.9%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められており、主な副作用はウイルス性上気道感染9例(2.1%)、発熱8例(1.8%)及び潰瘍性大腸炎、悪心、倦怠感、関節痛、発疹各7例(1.6%)であった。

また、海外臨床試験において本剤300mgを投与された1,922例中642例(33.4%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められており、主な副作用は頭痛89例(4.6%)、悪心66例(3.4%)及び上気道感染44例(2.3%)であった。

(1) 重大な副作用

※※ 1) Infusion reaction (3.6%^{注5)})

アナフィラキシーやInfusion reaction(呼吸困難、気管支痙攣、蕁麻疹、潮紅、発疹、血圧変動、心拍数増加等)があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察するとともに、アナフィラキシーや重度のInfusion reactionが認められた場合には、投与を中止し、適切な処置(酸素吸入、昇圧剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤の投与等)を行うこと。【禁忌】及び「重要な基本的注意」の項参照)

※※ 2) 重篤な感染症(1.4%^{注5)})

肺炎、敗血症、結核、リステリア症、サイトメガロウイルス感染、日和見感染等の重篤な感染症があらわれることがあるので患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。【警告】、「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照)

※※ 3) 進行性多巣性白質脳症(PML)(頻度不明)

PMLの発現が報告されているので、観察を十分に行い、片麻痺、四肢麻痺、認知機能障害、失語症、視覚障害等のPMLが疑われる症状が認められた場合には速やかに投与を中止し、適切な処置を行うこと。【重要な基本的注意」の項参照)

(2) その他の副作用

以下のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	0.1～5% ^{注5)}	0.1%未満 ^{注5)}
1) 精神神経系	頭痛	
2) 消化器	悪心	
3) 呼吸器	口腔咽頭痛、咳嗽	
4) 皮膚	発疹、そう痒症	
5) 筋・骨格系	関節痛、背部痛、四肢痛	
※※ 6) その他	発熱、気管支炎、上気道感染、インフルエンザ、副鼻腔炎、疲労	鼻咽頭炎

注5) 本剤の国内外臨床試験における頻度

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能(免疫機能等)が低下しているため、感染症等の副作用の発現に留意し、十分な観察を行うこと。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の妊婦に対する有益性が胎児への危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。[動物試験(サル)で妊娠期間中に本剤を投与した母動物の分娩後に乳仔の血清中から本剤が検出された。妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
- (2) 授乳中の女性には、治療上の母親への有益性と哺乳中の児への潜在的な危険性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。[ヒトで乳汁中への本剤の移行が報告されている。^{1,2)} 本剤の哺乳中の児への影響は不明である。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8. 適用上の注意

本剤の調製は、無菌的操作で行うこと。

(1) 溶解

- 1) バイアルからフリップオフキャップを取り外し、ゴム栓部をアルコール綿で拭き取る。ゴム栓の中心を通してバイアル内に18～25ゲージ針付きのシリンジを挿入し、気泡が生じないように日局注射用水4.8mLをバイアルの壁面に伝って流れるように注入する。
- 2) バイアルを15秒以上ゆっくりと回転させ、凍結乾燥製剤を溶解する。その際にバイアルを振盪させたり上下に反転させないこと。気泡を消散させるために、バイアルを約20分間静置する。20分後に溶解が不十分であった場合には、更に回転させた後に10分間静置する。
- 3) 溶解した薬液は澄明又は乳白光があり、無色から帯褐黄色であることを確認する。変色や粒子が認められた場合には使用しないこと。
- 4) 溶解後は速やかに希釈すること。やむを得ず溶解後速やかに希釈しない場合には、2～8℃で保存し、溶解後8時間以内に希釈すること。

(2)希釈

1) 溶解した薬液を抜き取る前にバイアルを静かに3回上下反転させ、確実に混合する。溶解した薬液5mLをバイアルから18～25ゲージ針付きのシリンジで抜き取り、日局生理食塩液100mLで希釈する。バッグを数回上下に反転させ、確実に混合すること。他剤と混和してはならない。

2) 本剤は保存剤を含有していないため、希釈後は速やかに使用すること。やむを得ず希釈後速やかに投与開始しない場合には、常温保存では凍結乾燥剤の溶解後12時間以内、又は2～8℃(凍結させない)での保存では凍結乾燥剤の溶解後24時間以内に投与すること。未使用分は廃棄すること。

(3)投与時

1) 本剤は30分以上かけて点滴静脈内投与し、急速投与は行わないこと。

2) 投与終了時には、ラインを生理食塩液30mLでフラッシュすること。

9. その他の注意

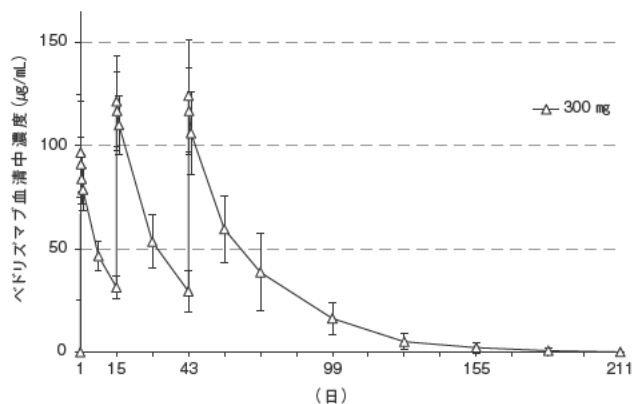
(1) 国内外臨床試験において、患者数は限られているが本剤に対する抗体の産生が報告されている。([臨床成績]の項参照)

(2) 外国人健康成人を対象とした海外臨床試験において、本剤を投与した被験者では、経口不活化コレラ毒素ワクチンに対する適応免疫応答の減弱が報告されている。³⁾

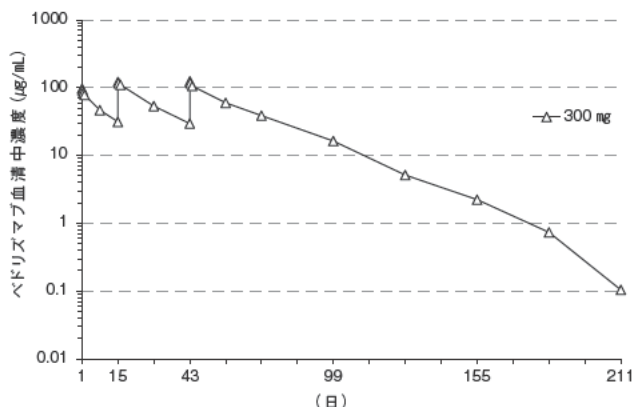
【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 日本人潰瘍性大腸炎患者を対象に、本剤300mgを0、2及び6週(1、15及び43日目)に点滴静注した時のベドリズマブの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは下記のとおりであった。⁴⁾



日本人潰瘍性大腸炎患者における本剤反復投与時のベドリズマブの血清中濃度推移(算術平均値±標準偏差)



日本人潰瘍性大腸炎患者における本剤反復投与時のベドリズマブの血清中濃度推移(算術平均値)

日本人潰瘍性大腸炎患者における本剤反復投与時のベドリズマブの薬物動態パラメータ

パラメータ	例数	1日目	43日目
AUC (Day 0-14) ($\mu\text{g} \cdot \text{day}/\text{mL}$) ^{注6)}	6	739(12.4)	1154(22.2)
AUC (Day 0-56) ($\mu\text{g} \cdot \text{day}/\text{mL}$) ^{注7)}	6	—	2511(33.1)
C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	6	97.3(23.5)	124.3(21.1)
T _{1/2} (day)	6	9.46(10.5)	17.4(22.1)
CL (L/day)	6	0.258(16.2)	—
V _Z (L)	6	3.50(12.2)	—

[幾何平均値(CV%)、T_{1/2}は算術平均値]

注6) 投与から14日目までの血中濃度-時間曲線下面積

注7) 投与から56日目までの血中濃度-時間曲線下面積

(2) 中等症から重症の日本人潰瘍性大腸炎患者を対象に本剤300mgを0週、2週、6週に点滴静注し、以降8週間隔で点滴静注した時の14、22及び30週のベドリズマブの血清中トラフ濃度を以下に示す。⁵⁾

	14週	22週	30週
例数	30	26	25
血清中トラフ濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	17.31 ± 7.19	14.45 ± 6.03	13.77 ± 6.37

[算術平均値±標準偏差]

*** (3) 中等症から重症の活動期日本人クローン病患者を対象に本剤300mgを0週、2週、6週に点滴静注し、以降8週間隔で点滴静注した時の14、22及び30週のベドリズマブの血清中トラフ濃度を以下に示す。⁶⁾

	14週	22週	30週
例数	10	9	8
血清中トラフ濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	11.20 ± 8.58	9.10 ± 6.18	9.01 ± 6.88

[算術平均値±標準偏差]

2. 分布⁷⁾

外国人の健康成人を対象にベドリズマブ450mgを静脈内点滴投与した時、脳脊髄液中にベドリズマブは検出されなかった。(外国人のデータ)(本剤の承認用量は[用法・用量]の項参照)

3. 排泄

ベドリズマブはヒト化IgG1モノクローナル抗体であることから、内因性の免疫グロブリンの消失経路と同じと推察される。

【臨床成績】

*** <潰瘍性大腸炎>

1. 国内第Ⅲ相臨床試験⁵⁾

(1)導入療法

他の薬物療法(ステロイド、アザチオプリン、6-メルカプトプリン、抗TNF α 製剤のうち少なくとも1剤)で効果不十分な中等症から重症の日本人潰瘍性大腸炎患者を対象とした二重盲検比較試験を実施した。本剤300mg又はプラセボを0週、2週、6週時に点滴静注した。3回投与後、10週時点の改善率は下表のとおりであり、本剤群はプラセボ群に対して統計学的な有意差は認められなかった。

二重盲検比較試験 10週時点成績

		改善率 ^{注8)}		p値 ^{注9)}
		本剤	プラセボ	
全体		39.6% (65/164例)	32.9% (27/82例)	0.2722
部分集団	抗TNF α 治療歴無	53.2% (42/79例)	36.6% (15/41例)	—
	抗TNF α 治療歴有	27.1% (23/85例)	29.3% (12/41例)	—

注8)改善：以下の条件をともに満たした場合

- 完全 Mayo スコアがベースラインから3ポイント以上減少かつ30%以上減少
- 血便サブスコアがベースラインから1ポイント以上減少又は血便サブスコアが1以下

注9)抗TNF α 製剤前治療歴の有無を層別因子とした
Cochran-Mantel-Haenszel 検定

(2)維持療法

他の薬物療法(ステロイド、アザチオプリン、6-メルカプトプリン、抗TNF α 製剤のうち少なくとも1剤)で効果不十分な中等症から重症の日本人潰瘍性大腸炎患者を対象とした二重盲検比較試験を実施した。本剤300mgを3回(0週、2週、6週)点滴静注後に改善が認められた患者に、以降8週間隔で本剤300mg又はプラセボを点滴静注した。60週時点の寛解率は下表のとおりであり、本剤群はプラセボ群と比較して統計学的に有意に高い寛解率が認められた。

二重盲検比較試験 60週時点成績

		寛解率 ^{注10)}		p 値 ^{注11)}
		本剤	プラセボ	
全体		56.1% (23/41例)	31.0% (13/42例)	0.0210
部分 集団	抗TNF α 治療歴無	54.2% (13/24例)	35.7% (10/28例)	—
	抗TNF α 治療歴有	58.8% (10/17例)	21.4% (3/14例)	—

注10)寛解：完全 Mayo スコアが2以下かつ全てのサブスコアが1以下

注11)抗TNF α 製剤前治療歴の有無を層別因子とした
Cochran-Mantel-Haenszel 検定

2. 海外第Ⅲ相臨床試験⁸⁾

(1)導入療法

他の薬物療法(ステロイド、アザチオプリン、6-メルカプトプリン、抗TNF α 製剤のうち少なくとも1剤)で効果不十分な中等症から重症の外国人潰瘍性大腸炎患者を対象とした二重盲検比較試験を実施した。本剤300mg又はプラセボを0週、2週時に点滴静注後、6週時点の改善率は下表のとおりであり、本剤群はプラセボ群と比較して統計学的に有意に高い改善率が認められた。

二重盲検比較試験 6週時点成績

		改善率 ^{注12)}		p 値 ^{注13)}
		本剤	プラセボ	
全体		47.1% (106/225例)	25.5% (38/149例)	<0.0001
部分 集団	抗TNF α 治療歴無	53.1% (69/130例)	26.3% (20/76例)	—
	抗TNF α 治療歴有	38.9% (37/95例)	24.7% (18/73例)	—

注12)改善：以下の条件をともに満たした場合

- 完全 Mayo スコアがベースラインから3ポイント以上減少かつ30%以上減少
- 血便サブスコアがベースラインから1ポイント以上減少又は血便サブスコアが1以下

注13)無作為化の層別因子による Cochran-Mantel-Haenszel 検定

(2)維持療法

他の薬物療法(ステロイド、アザチオプリン、6-メルカプトプリン、抗TNF α 製剤のうち少なくとも1剤)で効果不十分な中等症から重症の外国人潰瘍性大腸炎患者を対象とした二重盲検比較試験を実施した。本剤300mgを0週、2週時に点滴静注後に改善が認められた患者に、以降8週間隔で本剤300mg又はプラセボを点滴静注した。52週時点の寛解率は下表のとおりであり、本剤群はプラセボ群と比較して統計学的に有意に高い寛解率が認められた。

二重盲検比較試験 52週時点成績

		寛解率 ^{注14)}		p 値 ^{注15)}
		本剤	プラセボ	
全体		41.8% (51/122例)	15.9% (20/126例)	<0.0001
部分 集団	抗TNF α 治療歴無	45.8% (33/72例)	19.0% (15/79例)	—
	抗TNF α 治療歴有	36.0% (18/50例)	10.6% (5/47例)	—

注14)寛解：完全 Mayo スコアが2以下かつ全てのサブスコアが1以下

注15)無作為化の層別因子による Cochran-Mantel-Haenszel 検定

*** <クローン病>

*** 3. 国内第Ⅲ相臨床試験⁶⁾

**(1)導入療法

他の薬物療法(ステロイド、アザチオプリン、6-メルカプトプリン、メトトレキサート、抗TNF α 製剤のうち少なくとも1剤)で効果不十分な中等症から重症の日本人クローン病患者を対象とした二重盲検比較試験を実施した。本剤300mg又はプラセボを0週、2週、6週時に点滴静注した。3回投与後、10週時点の改善率は下表のとおりであり、本剤群はプラセボ群に対して統計学的な有意差は認められなかった。

二重盲検比較試験 10週時点成績

		改善率 ^{注16)}		p 値 ^{注17)}
		本剤	プラセボ	
全体		26.6% (21/79例)	16.7% (13/78例)	0.1448
部分 集団	抗TNF α 治療歴無	50.0% (9/18例)	25.0% (4/16例)	—
	抗TNF α 治療歴有	19.7% (12/61例)	14.5% (9/62例)	—

注16)改善：CDAI スコアがベースラインから100ポイント以上減少

注17)抗TNF α 製剤前治療歴の有無を層別因子とした
Cochran-Mantel-Haenszel 検定、有意水準：10%

**(2)維持療法

他の薬物療法(ステロイド、アザチオプリン、6-メルカプトプリン、メトトレキサート、抗TNF α 製剤のうち少なくとも1剤)で効果不十分な中等症から重症の日本人クローン病患者を対象とした二重盲検比較試験を実施した。本剤300mgを3回(0週、2週、6週)点滴静注後にCDAI スコアがベースラインから70ポイント以上の減少が認められた患者に、以降8週間隔で本剤300mg又はプラセボを点滴静注した。60週時点の寛解率は下表のとおりである。

二重盲検比較試験 60週時点成績

		寛解率 ^{注18)}	
		本剤	プラセボ
全体		41.7% (5/12例)	16.7% (2/12例)
部分 集団	抗TNF α 治療歴無	50.0% (2/4例)	40.0% (2/5例)
	抗TNF α 治療歴有	37.5% (3/8例)	0.0% (0/7例)

注18)寛解：CDAI スコアが $\leq$ 150以下

*** 4. 海外第Ⅲ相臨床試験⁹⁾

**(1)導入療法

他の薬物療法(ステロイド、アザチオプリン、6-メルカプトプリン、メトトレキサート、抗TNF α 製剤のうち少なくとも1剤)で効果不十分な中等症から重症の外国人クローン病患者を対象とした二重盲検比較試験を実施した。本剤300mg又はプラセボを0週、2週時に点滴静注後、6週時点の寛解率及び改善率は下表のとおりである。寛解率において、本剤群はプラセボ群と比較して統計学的に有意に高い寛解率が認められた。改善率において、本剤群はプラセボ群に対して統計学的な有意差は認められなかった。

二重盲検比較試験 6週時点成績

		寛解率 ^{注19)}		p 値 ^{注21)}
		本剤	プラセボ	
全体		14.5% (32/220例)	6.8% (10/148例)	0.0206
部分 集団	抗 TNF α 治療歴無	17.4% (19/109例)	9.2% (7/76例)	—
	抗 TNF α 治療歴有	11.7% (13/111例)	4.2% (3/72例)	—

		改善率 ^{注20)}		p 値 ^{注21)}
		本剤	プラセボ	
全体		31.4% (69/220例)	25.7% (38/148例)	0.2322
部分 集団	抗 TNF α 治療歴無	42.2% (46/109例)	30.3% (23/76例)	—
	抗 TNF α 治療歴有	20.7% (23/111例)	20.8% (15/72例)	—

注19) 寛解：CDAI スコアが150以下

注20) 改善：CDAI スコアがベースラインから100ポイント以上減少

注21) 無作為化の層別因子による Cochran-Mantel-Haenszel 検定、
Hochberg 法により検定の多重性を調整

** (2)維持療法

他の薬物療法(ステロイド、アザチオプリン、6-メルカプトプリン、メトトレキサート、抗 TNF α 製剤のうち少なくとも1剤)で効果不十分な中等症から重症の外国人クローン病患者を対象とした二重盲検比較試験を実施した。本剤300mgを0週、2週時に点滴静注後に CDAI スコアがベースラインから70ポイント以上の減少が認められた患者に以降8週間隔で本剤300mg又はプラセボを点滴静注した。52週時点の寛解率は下表のとおりであり、本剤群はプラセボ群と比較して統計学的に有意に高い寛解率が認められた。

二重盲検比較試験 52週時点成績

		寛解率 ^{注22)}		p 値 ^{注23)}
		本剤	プラセボ	
全体		39.0% (60/154例)	21.6% (33/153例)	0.0007
部分 集団	抗 TNF α 治療歴無	51.5% (34/66例)	26.8% (19/71例)	—
	抗 TNF α 治療歴有	29.5% (26/88例)	17.1% (14/82例)	—

注22) 寛解：CDAI スコアが150以下

注23) 無作為化の層別因子による Cochran-Mantel-Haenszel 検定

** <効能共通>

** 5. 本剤に対する抗体産生

中等症から重症の日本人潰瘍性大腸炎患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験又は中等症から重症の日本人クローン病患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験で、本剤300mgを継続的に投与された患者のうち、いずれかの時点で抗体産生が認められた患者の割合は3.0% (8例/269例中)であった。中等症から重症の外国人潰瘍性大腸炎患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験又は中等症から重症の外国人クローン病患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験で、本剤300mgを継続的に投与された患者のうち、いずれかの時点で抗体産生が認められた患者の割合は6.0% (86例/1427例中)であった。

【薬効薬理】

1. 作用機序

$\alpha_4\beta_7$ インテグリンはメモリー T リンパ球表面に発現する。 $\alpha_4\beta_7$ インテグリンは、消化管粘膜の血管内皮細胞表面に発現する粘膜アドレシン細胞接着分子-1 (MAdCAM-1) に接着することによって消化管粘膜及び腸管関連リンパ系組織へのリンパ球浸潤を媒介する。ベドリズマブは $\alpha_4\beta_7$ インテグリンに特異的に結合し、 $\alpha_4\beta_7$ インテグリンと主に消化管に発現する MAdCAM-1 との結合を阻害する一方で、中枢神経、皮膚等多くの臓器に発現する血管細胞接着分子-1 (VCAM-1) との結合は阻害しなかった (*in vitro*)。¹⁰⁾

2. 薬理作用

- ** (1) ベドリズマブのマウス相同抗体である Act-1 はワタボウシタマリン (慢性大腸炎を自然発症するタマリン類のサル) において消化管粘膜へのリンパ球浸潤を阻害し、潰瘍性大腸炎及びクローン病で見られる消化管粘膜の炎症を低減させた。¹¹⁾
- (2) ベドリズマブはカニクイザルにおいて消化管へのリンパ球浸潤を選択的に抑制した。¹²⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ベドリズマブ (遺伝子組換え)

(Vedolizumab [Genetical Recombination]) [JAN]

本 質：ベドリズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒト $\alpha_4\beta_7$ インテグリン抗体の相補性決定部、並びにヒト IgG1 のフレームワーク及び定常部からなり、H 鎖の239及び241番目のアミノ酸残基が Ala に置換されている。ベドリズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ベドリズマブは、451個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ 1 鎖) 2本及び219個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ 鎖) 2本で構成される糖タンパク質 (分子量: 約150,000) である。

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包 装】

点滴静注用300mg：1バイアル

【主要文献】

- 1) Lahat A, et al. : J Crohns Colitis., **12**(1) : 120, 2018.
- 2) Julsgaard M, et al. : Gastroenterology, **154**(3) : 752, 2018.
- 3) ベドリズマブの薬力学試験成績 (社内資料)
- 4) ベドリズマブの薬物動態試験成績① (社内資料)
- ** 5) ベドリズマブの潰瘍性大腸炎患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験成績 (社内資料)
- ** 6) ベドリズマブのクローン病患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験成績 (社内資料)
- 7) ベドリズマブの薬物動態試験成績② (社内資料)
- ** 8) ベドリズマブの潰瘍性大腸炎患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験成績 (社内資料)
- ** 9) ベドリズマブのクローン病患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験成績 (社内資料)
- 10) Soler D, et al. : J Pharmacol Exp Ther., **330**(3) : 864, 2009.
- 11) Hesterberg PE, et al. : Gastroenterology, **111**(5) : 1373, 1996.
- 12) Fedyk ER, et al. : Inflamm Bowel Dis., **18**(11) : 2107, 2012.

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

武田薬品工業株式会社 くすり相談室

〒103-8668 東京都中央区日本橋本町二丁目1番1号

フリーダイヤル 0120-566-587

受付時間 9:00～17:30(土日祝日・弊社休業日を除く)

製造販売元

武田薬品工業株式会社

〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号

000-K

D4

ヒト型抗ヒトTNF α モノクローナル抗体製剤

ゴリムマブ(遺伝子組換え)製剤

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品*シンボニー®皮下注 50mg シリンジ
シンボニー®皮下注 50mg オートインジェクター

Simponi® Subcutaneous Injection

※注意 - 医師等の処方箋により使用すること

	シリンジ	オートインジェクター
承認番号	22300AMX00596000	23100AMX00278000
販売開始	2011年9月	2019年5月

1. 警告

(効能共通)

1.1 本剤投与により、結核、肺炎、敗血症を含む重篤な感染症及び脱髄疾患の新たな発現若しくは悪化等が報告されており、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

また、本剤の投与において、重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時の対応が十分可能な医療施設において医師の管理指導のもとで使用し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。[8.1-8.3、9.1.1-9.1.3、11.1.1、11.1.3、11.1.4参照]

1.2 感染症

1.2.1 重篤な感染症

敗血症、肺炎、真菌感染症を含む日和見感染症等の致死的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。[8.1、9.1.1、11.1.1参照]

1.2.2 結核

播種性結核(粟粒結核)及び肺外結核(胸膜、リンパ節等)を含む結核が発症し、致命的な例も報告されている。本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え、インターフェロン- γ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する患者及び結核の感染が疑われる患者には、結核等の感染症について診療経験を有する医師と連携の下、原則として本剤の投与開始前に適切な抗結核薬を投与すること。ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核が認められた例も報告されている。[8.3、9.1.2、11.1.3参照]

1.3 脱髄疾患(多発性硬化症等)の臨床症状・画像診断上の新たな発現若しくは悪化が、本剤を含む抗TNF製剤でみられたとの報告がある。脱髄疾患(多発性硬化症等)及びその既往歴のある患者には投与しないこととし、脱髄疾患を疑う患者に投与する場合には、適宜画像診断等の検査を実施するなど、十分な観察を行うこと。[9.1.3、11.1.4参照]

(関節リウマチ)

1.4 本剤の治療を行う前に、少なくとも1剤の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用すること。

(潰瘍性大腸炎)

1.5 本剤の治療を行う前に、ステロイド又は免疫調節剤等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と潰瘍性大腸炎治療の経験をもつ医師が使用すること。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 重篤な感染症(敗血症等)の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕[8.1、11.1.1参照]
- 2.2 活動性結核の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕[8.3、11.1.3参照]
- 2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.4 脱髄疾患(多発性硬化症等)及びその既往歴のある患者〔症状の再燃及び悪化のおそれがある。〕[9.1.3、11.1.4参照]
- 2.5 うっ血性心不全の患者 [11.1.6、15.1.2参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	シンボニー皮下注50mg シリンジ	シンボニー皮下注50mg オートインジェクター
有効成分	(1シリンジ0.5mL又はオートインジェクター0.5mL中) ゴリムマブ(遺伝子組換え) 50mg含有	
添加剤	D-ソルビトール20.5mg、L-ヒスチジン0.44mg、 ポリソルベート80 0.075mg	

本剤はマウスミエローマ (Sp2/0) 細胞株を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

色・性状	無色～淡黄色の澄明又はわずかに混濁した液
pH	5.2～5.8
浸透圧比	約0.9(生理食塩液に対する比)

4. 効能又は効果

- 既存治療で効果不十分な関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む)
- 中等症から重症の潰瘍性大腸炎の改善及び維持療法(既存治療で効果不十分な場合に限る)

5. 効能又は効果に関連する注意

(関節リウマチ)

5.1 過去の治療において、少なくとも1剤の抗リウマチ薬(生物製剤を除く)等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな症状が残る場合に投与すること。

(潰瘍性大腸炎)

5.2 過去の治療において、他の薬物療法(5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、アザチオプリン等)等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤の投与を行うこと。

6. 用法及び用量

(関節リウマチ)

6.1 メトトレキサートを併用する場合

通常、成人にはゴリムマブ(遺伝子組換え)として50mgを4週に1回、皮下注射する。なお、患者の状態に応じて1回100mgを使用することができる。

6.2 メトトレキサートを併用しない場合

通常、成人にはゴリムマブ(遺伝子組換え)として100mgを4週に1回、皮下注射する。

(潰瘍性大腸炎)

6.3 通常、成人にはゴリムマブ(遺伝子組換え)として初回投与時に200mg、初回投与2週後に100mgを皮下注射する。初回投与6週目以降は100mgを4週に1回、皮下注射する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈関節リウマチ〉

- 7.1 100mg投与を行う際は、100mg投与は50mg投与に比較して、一部の重篤な副作用の発現頻度が高まる可能性があることを考慮すること。[15.1.3参照]
- 7.2 本剤3～4回投与後に治療反応が得られない場合は、治療継続の可否も含め、治療計画を再考すること。
- 7.3 メトトレキサート併用下での100mg投与は、50mg投与に比べて関節の構造的損傷の進展防止効果が優れることが示唆されていることから、患者の症状、関節の画像検査所見、臨床検査値等を勘案して関節の構造的損傷の進展が早いと考えられる場合に慎重に考慮すること。[17.1.1、17.1.3参照]
- 7.4 本剤単独投与による有効性はメトトレキサート併用時に比べ低いことが示されているため、本剤の単独投与はメトトレキサートが使用できない場合等に考慮すること。[17.1.3参照]
- 7.5 メトトレキサート製剤による治療に併用して用いる場合、メトトレキサート製剤の添付文書についても熟読し、リスク・ベネフィットを判断した上で本剤を投与すること。
- 7.6 本剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用は行わないこと。海外で実施したプラセボを対照とした臨床試験において、抗TNF製剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用療法を受けた患者では併用による効果の増強は示されておらず、感染症及び重篤な感染症の発現率が抗TNF製剤のみによる治療を受けた患者での発現率と比べて高かった。また、本剤と他の生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。
- 〈潰瘍性大腸炎〉
- 7.7 本剤の投与開始後、14週目の投与までに治療反応が得られない場合、本剤の継続の可否も含め、治療法を再考すること。

*8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤は、細胞性免疫反応を調節するTNF α （腫瘍壊死因子 α ）の生理活性を抑制するので、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼす可能性がある。そのため本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発現や増悪に注意すること。
- また、他の生物製剤との切り替えの際も注意を継続すること。患者には、感染症のリスクについて情報を提供し、感染源への接触を避けるようにすること。また、患者に対し、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。さらに、真菌症が流行している地域に居住又は渡航した患者が、重篤な全身性疾患を発現した場合には、流行性、侵襲性真菌感染症を検討すること。[1.1、1.2.1、2.1、9.1.1、11.1.1参照]
- 8.2 本剤を含む抗TNF製剤で、悪性リンパ腫、白血病の発現が報告されている。本剤を含む抗TNF製剤の臨床試験において、抗TNF製剤投与群の悪性リンパ腫の発現頻度は、コントロール群に比較して高かった。
- また、関節リウマチのような慢性炎症性疾患のある患者に免疫抑制剤を長期間投与した場合、感染症や悪性リンパ腫等のリスクが高まることが報告されている。さらに、抗TNF製剤を使用した小児や若年成人においても、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍が報告されている。本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること。[1.1、15.1.4参照]
- 8.3 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え、インターフェロン γ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。また、本剤投与中も、胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核症の発現には十分に注意し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、体重減少、発熱等）には速やかに担当医に連絡するよう患者に指導すること。[1.1、1.2.2、2.2、9.1.2、11.1.3参照]
- 8.4 本剤を含む抗TNF製剤によるB型肝炎ウイルスの再活性化が認められているので、本剤投与に先立って、B型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。[9.1.6、11.1.1参照]
- 8.5 本剤投与中は、感染症発現のリスクを否定できないので、生ワクチン接種は行わないこと。

- 8.6 本剤の投与において、新たな自己抗体（抗核抗体、抗ds-DNA抗体）の発現が報告されている。[11.1.8参照]
- 8.7 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施した後、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。自己投与の適用後、感染症等の本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。また、本剤投与後に副作用の発現が疑われる場合は、医療施設へ連絡するよう患者に指導を行うこと。使用済みの注射器を再使用しないように患者に注意を促し、すべての器具の安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、使用済みの注射器を廃棄する容器を提供すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症（重篤な感染症を除く）の患者又は感染症が疑われる患者

適切な処置と十分な観察が必要である。[1.1、1.2.1、8.1、11.1.1参照]

9.1.2 結核の既往歴を有する患者又は結核感染が疑われる患者

- (1) 結核の既往歴を有する患者では、結核を活動化させるおそれがある。[1.1、1.2.2、8.3、11.1.3参照]
- (2) 結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。下記のいずれかの患者には、原則として本剤の投与開始前に適切な抗結核薬を投与した上で、本剤を投与すること。[1.1、1.2.2、8.3、11.1.3参照]

- ・胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
- ・結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
- ・インターフェロン γ 遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者
- ・結核患者との濃厚接触歴を有する患者

9.1.3 脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者及び家族歴のある患者

- (1) 脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者については、各患者で神経学的評価や画像診断等の検査を行い、慎重に危険性と有益性を評価した上で本剤適用の妥当性を検討し、投与後は十分に観察を行うこと。脱髄疾患発現のおそれがある。
- (2) 脱髄疾患の家族歴のある患者は、適宜画像診断等の検査を実施し、十分注意すること。脱髄疾患発現のおそれがある。[1.1、1.3、2.4、11.1.4参照]

9.1.4 重篤な血液疾患（汎血球減少症、白血球減少、好中球減少、血小板減少等）の患者又はその既往を有する患者

症状が悪化するおそれがある。[11.1.5参照]

9.1.5 間質性肺炎の既往歴のある患者

定期的に問診を行うなど、注意すること。間質性肺炎が増悪又は再発することがある。[11.1.2参照]

9.1.6 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）

肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。また、B型肝炎に関して専門知識を持つ医師に相談することが望ましい。本剤を含む抗TNF製剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者において、B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。報告された症例の多くは、免疫抑制作用をもつ薬剤を併用していた症例である。[8.4、11.1.1参照]

9.1.7 ラテックス過敏症の既往歴又は可能性のある患者

アレルギー反応を起こすことがあるので注意すること。充填済み注射器の注射針部分のカバーは、乾燥天然ゴム（ラテックス類縁物質）を含む。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤はIgG1モノクローナル抗体であり、IgG抗

体は胎盤通過性があることが知られている。従って、本剤の投与を受けた患者から生まれた乳児においては、感染症のリスクが高まる可能性があるため、乳児に生ワクチンを投与する際には注意が必要である。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒトにおける乳汁への移行は不明であるが、動物実験（サル）で乳汁中へ移行することが報告されている¹⁾。

9.7 小児等

小児等に対する臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

感染症等の副作用の発現に留意し、十分な観察を行うこと。一般に生理機能（免疫機能等）が低下している。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 敗血症性ショック、敗血症（頻度不明）、肺炎（0.9%）等の重篤な感染症

重篤な感染症及び真菌感染症等の日和見感染症があらわれることがある。また、B型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがある。異常が認められた場合には、感染症が消失するまで本剤を投与しないこと。なお、感染症により死亡に至った症例が報告されている。[1.1、1.2.1、2.1、8.1、8.4、9.1.1、9.1.6参照]

11.1.2 間質性肺炎（0.5%）

発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部X線検査、胸部CT検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともにニューモシスティス肺炎との鑑別診断（ β -Dグルカンの測定等）を考慮に入れ適切な処置を行うこと。[9.1.5参照]

11.1.3 結核（頻度不明）

結核（播種性結核、肺外結核を含む）があらわれることがある。[1.1、1.2.2、2.2、8.3、9.1.2参照]

11.1.4 脱髄疾患（頻度不明）

中枢神経系又は末梢神経系の脱髄疾患（多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎、ギラン・バレー症候群等）があらわれることがある。[1.1、1.3、2.4、9.1.3参照]

11.1.5 重篤な血液障害（頻度不明）

汎血球減少症、白血球減少、好中球減少、血小板減少等の重篤な血液障害があらわれることがある。[9.1.4参照]

11.1.6 うっ血性心不全（頻度不明）

うっ血性心不全の発現又は悪化があらわれることがある。[2.5参照]

11.1.7 重篤なアレルギー反応（頻度不明）

アナフィラキシー様症状等の重篤なアレルギー反応があらわれることがある。本剤初回投与後に発現した症例もある。

11.1.8 ループス様症候群（頻度不明）

[8.6参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
感染症及び寄生虫症	鼻咽頭炎、上気道感染	咽頭炎、細菌感染、気管支炎、口腔ヘルペス、膀胱炎、皮膚真菌感染、帯状疱疹、副鼻腔炎	扁桃炎、爪囲炎、インフルエンザ、蜂巣炎、膿瘍、喉頭炎、髄膜炎、鼻炎、侵襲性真菌感染、腎盂腎炎、ニューモシスティス症	ウイルス感染、下気道感染、非定型マイコプラズマ感染、原虫感染、細菌性関節炎、感染性滑液包炎、ヒストプラズマ症、コクシジオイデス症
血液及びリンパ系障害			貧血	
免疫系障害		アレルギー反応	サルコイドーシス	自己抗体陽性

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
神経系障害		浮動性めまい		錯感覚
血管障害		高血圧	全身性血管炎	
胃腸障害		便秘		
肝胆道系障害		ALT上昇	AST上昇	
皮膚及び皮下組織障害		発疹	乾癬（手掌/足底乾癬、膿疱性乾癬）、皮膚血管炎、脱毛症	皮膚剥脱、水疱性皮膚炎
全身障害及び投与局所様態	注射部位反応（紅斑、硬結、そう痒感、蕁麻疹等）	発熱		

頻度は関節リウマチを対象とした国内臨床試験及び、潰瘍性大腸炎を対象とした国内臨床試験及び国際共同試験（日本人症例のみ）の集計結果による。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 本剤の使用にあたっては、取扱説明書等の関連資料を読むこと。

14.2 薬剤投与前の注意

14.2.1 冷蔵庫から取り出し室温に戻しておくことが望ましい。

14.3 薬剤投与時の注意

14.3.1 投与は、上腕部、腹部又は大腿部を選ぶこと。同一箇所へ繰り返し注射することは避けること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 関節リウマチについて、国内では52週間を超えた長期投与時の安全性は確立していない。

15.1.2 本剤はうっ血性心不全患者を対象とした臨床試験を実施していないが、本剤投与下でうっ血性心不全の発現又は悪化が報告されている。他の抗TNF製剤におけるうっ血性心不全を対象とした臨床試験では、心不全症状の悪化、死亡率の上昇が報告されている。[2.5参照]

15.1.3 関節リウマチ、関節症性乾癬、軸性脊椎関節炎を対象とした海外臨床試験の併合解析における5年間の長期投与時の安全性データは以下の通りである。[7.1参照]

- (1) 本剤の海外臨床試験のプラセボ対照期間及び非対照期間において、100人年あたりのリンパ腫の発現率は、50mg群が追跡期間3185人年で0.03（1例）であったのに対して、100mg群が追跡期間5547人年で0.14（8例）と高かった。
 - (2) 本剤の海外臨床試験のプラセボ対照期間及び非対照期間において、100人年あたりの重篤な感染症の発現率は、50mg群が追跡期間3185人年で2.54（64例）であったのに対して、100mg群が追跡期間5549人年で4.40（159例）と高かった。また、100人年あたりの結核の発現率は、50mg群が追跡期間3185人年で0.13（4例）であったのに対して、100mg群が追跡期間5549人年で0.34（19例）と高かった。さらに、100人年あたりの日和見感染症の発現率は、50mg群が追跡期間3185人年で0.09（3例）であったのに対して、100mg群が追跡期間5549人年で0.31（17例）と高かった。
 - (3) 本剤の海外臨床試験のプラセボ対照期間及び非対照期間において、100人年あたりの脱髄疾患の発現率は、50mg群が追跡期間3185人年で0.00（0例）であったのに対して、100mg群が追跡期間5545人年で0.13（7例）と高かった。
- 15.1.4 海外における関節リウマチ、関節症性乾癬、軸性脊椎関節炎、潰瘍性大腸炎（国際共同試験）、non-radiographic軸性脊椎関節炎を対象とした試験の併合解析において、リンパ腫の発現は、0.09/100人年であった（曝露期間の中央値：4.2年、被験者数：3666例、延べ投与：11663人年）。この発現率は、一般集団での推定値の3.81倍であった。その他の悪性腫瘍の発現は、一般集団での推定値と類似していた。²⁾ [8.2参照]

15.2 非臨床試験に基づく情報

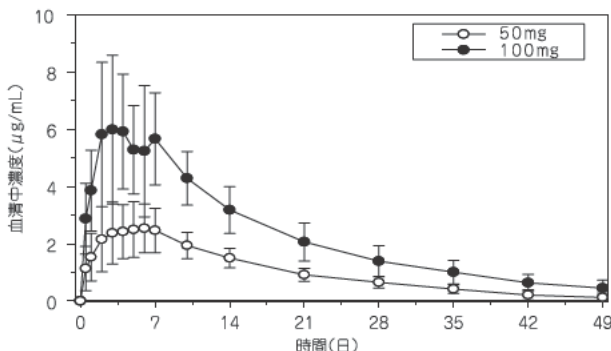
15.2.1 がん原性試験は実施されていない。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人男性に本剤50mg及び100mgを単回皮下投与したときの血清中ゴリムマブ濃度は投与後3.50～5.50日に最高濃度に達し、約12～13日の消失半減期で低下した。血清中ゴリムマブのC_{max}及びAUC_∞は、50mg及び100mgの用量範囲において用量にほぼ比例して増加した。^{3), 4)}



健康成人に本剤を単回皮下投与したときの
血清中ゴリムマブ濃度推移 (平均値±SD, N=12)

健康成人に本剤を単回皮下投与したときの
薬物動態パラメータ (平均値±SD)

用量	50mg (N=12)	100mg (N=12)
C _{max} (μg/mL)	2.82±0.97	6.72±2.35
T _{max} (day)	5.50 (3.00, 10.07)	3.50 (2.00, 7.01)
AUC _∞ (μg·day/mL)	53.25±13.06	121.63±33.89
CL/F (mL/day/kg)	15.21±3.88	13.41±3.74
Vdz/F (mL/kg)	256.73±60.94	237.00±57.98
t _{1/2} (day)	11.92±2.32	12.56±2.41

T_{max}: 中央値 (最小値、最大値)

健康成人男性に本剤200mgを単回皮下投与したときの血清中ゴリムマブ濃度は投与後5.00日に最高濃度に達し、約12日の消失半減期で低下した。

健康成人に本剤200mgを単回皮下投与したときの
薬物動態パラメータ (平均値±SD)

	(N=11)
C _{max} (μg/mL)	15.85±2.98
T _{max} (day)	5.00 (3.0, 6.0)
AUC _∞ (μg·day/mL)	268.87±51.79
CL/F (mL/day/kg)	11.47±1.66
Vdz/F (mL/kg)	202.87±38.26
t _{1/2} (day)	12.27±1.48

T_{max}: 中央値 (最小値、最大値)

16.1.2 反復投与

日本人関節リウマチ患者に4週ごとに本剤50mg又は100mgを反復皮下投与したとき、血清中ゴリムマブ濃度は投与開始12週目までに定常状態に達した。血清中ゴリムマブのトラフ濃度は用量にほぼ比例して増加した。

日本人及び外国人潰瘍性大腸炎患者に、0週及び2週に本剤200mg及び100mgを、その後本剤100mgを4週に1回反復皮下投与したとき、血清中ゴリムマブ濃度は投与開始14週目までに定常状態に達した。

16.2 吸収

健康成人男性に本剤100mgを単回皮下投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは51%であった。上腕部、腹部及び大腿部に皮下投与したとき、絶対的バイオアベイラビリティは投与部位間で差はなかった⁵⁾。(外国人データ)

16.4 代謝

ゴリムマブは、ヒトIgG1モノクローナル抗体であることから、他の免疫グロブリンG1と同様に代謝されると推察される。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

(関節リウマチ)

17.1.1 国内第Ⅱ/Ⅲ相二重盲検比較試験 (メトトレキサート併用試験)

メトトレキサートによる治療に対し効果不十分な関節リウマチ患者を対象とし、メトトレキサート併用下で、プラセボ (メトトレキサート単独)、本剤50mg及び本剤100mgを4週に1回反復皮下投与した。^{7), 8)} 成績は以下の通りであった。[7.3参照]

(1) 症状の軽減

14週でのACR20%改善は、プラセボ群27.3% (24/88例) に対し、本剤50mg群で72.1% (62/86例)、本剤100mg群で74.7% (65/87例) であり、本剤投与群で有意に高値を示し症状の軽減が認められた (各p<0.0001)。なお、52週でのACR20%改善は、本剤50mg群で86.1% (62/72例)、本剤100mg群で82.4% (61/74例) であった。

投与14週でのACR20%改善 (MTX併用試験^{注1)})

	MTX単独	本剤50mg + MTX	本剤100mg + MTX
例数	88	86	87
ACR20%改善	27.3%	72.1%	74.7%
p値 ^{注2)}		<0.0001	<0.0001

注1) MTX (メトトレキサート) 併用下 (6～8mg/週)

注2) カイ二乗検定

(2) 関節破壊の進展防止

投与前から24週までの関節破壊進展を手及び足のX線スコア (van der Heijde Modified Sharp Score) で評価した。X線スコアの変化量の最小二乗平均値は、プラセボ群2.51に対し、本剤50mg群で1.04、本剤100mg群で0.33であり、本剤投与群で有意に低値を示し、関節破壊の進展の抑制が確認された (それぞれp=0.0203, p=0.0006)。

投与24週でのX線スコアのベースラインからの変化量 (MTX併用試験^{注1)})

	MTX単独	本剤50mg + MTX	本剤100mg + MTX
例数	88	86	87
最小二乗平均値	2.51	1.04	0.33
中央値	0.25	0.00	0.00
p値 ^{注2)}		0.0203	0.0006

注1) MTX (メトトレキサート) 併用下 (6～8mg/週)

注2) 共分散分析

本剤50mg+メトトレキサート群の副作用発現頻度は、83.7% (72例/86例) であった。主な副作用は、鼻咽頭炎28例 (32.6%)、注射部位紅斑8例 (9.3%)、咽頭炎6例 (7.0%)、気管支炎6例 (7.0%)、浮動性めまい4例 (4.7%)、膀胱炎4例 (4.7%) であった。

本剤100mg+メトトレキサート群の副作用発現頻度は、88.5% (77例/87例) であった。主な副作用は、鼻咽頭炎27例 (31.0%)、注射部位紅斑11例 (12.6%)、咽頭炎6例 (6.9%)、帯状疱疹5例 (5.7%) であった。

(3) 本剤に対する抗体産生

52週までに本剤に対する抗体産生は認められなかった。

17.1.2 国内第Ⅱ/Ⅲ相二重盲検比較試験 (単剤投与試験)

1剤以上のDMARDによる治療に対し効果不十分な関節リウマチ患者を対象とし、プラセボ、本剤50mg及び100mgを4週に1回反復皮下投与した。^{9), 10)}

成績は以下の通りであった。

(1) 症状の軽減

14週でのACR20%改善は、プラセボ群19.0% (20/105例) に対し、本剤50mg群で50.5% (51/101例)、本剤100mg群で58.8% (60/102例) であり、本剤投与群で有意に高値を示し症状の軽減が認められた (各p<0.0001)。なお、52週でのACR20%改善は、本剤50mg群で71.4% (60/84例)、本剤100mg群で81.9% (77/94例) であった。

投与14週でのACR20%改善 (単剤投与試験)

	プラセボ	本剤50mg	本剤100mg
例数	105	101	102
ACR20%改善	19.0%	50.5%	58.8%
p値 ^{注1)}		<0.0001	<0.0001

注1) カイ二乗検定

(2) 関節破壊の進展防止

投与前から24週までの関節破壊進展を手及び足のX線スコア (van der Heijde Modified Sharp Score) で評価した。X線スコアの変化量の最小二乗平均値はプラセボ群2.59に対し、本剤50mg群で1.85、本剤100mg群で1.15であった。

投与24週でのX線スコアのベースラインからの 変化量 (単剤投与試験)

	プラセボ	本剤50mg	本剤100mg ^{注1)}
例数	105	101	101
最小二乗平均値	2.59	1.85	1.15
中央値	1.00	0.50	0.00
p値 ^{注2)}		0.1852	0.0102

注1) 外れ値の影響を考慮し、大きな外れ値 (ベースラインからの変化量 102.5) を示した1症例を除外した

注2) 共分散分析

本剤50mg群の副作用発現頻度は、77.2% (78例/101例) であった。主な副作用は、鼻咽頭炎24例 (23.8%)、注射部位紅斑11例 (10.9%)、咽頭炎5例 (5.0%)、発疹3例 (3.0%)、ALT増加3例 (3.0%) であった。

本剤100mg群の副作用発現頻度は、78.4% (80例/102例) であった。主な副作用は、鼻咽頭炎21例 (20.6%)、注射部位紅斑14例 (13.7%)、発疹5例 (4.9%)、咽頭炎4例 (3.9%)、高血圧4例 (3.9%) であった。

(3) 本剤に対する抗体産生

52週までに本剤に対する抗体産生が認められた患者の割合は、本剤50mg群で4.0% (4/101例)、本剤100mg群で3.9% (4/102例) であった。

17.1.3 海外臨床試験（第Ⅲ相二重盲検比較試験：GO-FORWARD試験）

メトトレキサートによる治療に対し効果不十分な関節リウマチ患者を対象とし、プラセボ（メトトレキサート単独群）、本剤50mg＋メトトレキサート群及び本剤100mg＋メトトレキサート群並びに本剤100mg（本剤100mg単独群）で4週に1回反復皮下投与した。14週でのACR20%改善は、メトトレキサート単独群33.1%（44/133例）に対し、本剤50mg＋メトトレキサート群で55.1%（49/89例）、本剤100mg＋メトトレキサート群で56.2%（50/89例）であり、本剤投与群で有意に高値を示し症状の軽減が認められた（それぞれ $p=0.001$ 、 $p<0.001$ ）。¹¹⁾ 本剤100mg単独群は44.4%（59/133例）で、メトトレキサート単独群と比べ有意差は認められなかったが（ $p=0.059$ ）、より高い有効率を示した。[7.3、7.4参照]

投与14週でのACR20%改善（GO-FORWARD試験）

	MTX ^{注1)} 単独	本剤100mg 単独	本剤50mg ＋MTX	本剤100mg ＋MTX
例数	133	133	89	89
ACR20%改善	33.1	44.4	55.1	56.2
p値 ^{注2)}		0.059	0.001	<0.001

注1) MTX（メトトレキサート）

注2) カイ二乗検定

本剤100mg単独群の副作用発現頻度（104週）は40.9%（54例/132例）であった。主な副作用は、注射部位紅斑9例（6.8%）、上気道感染6例（4.5%）、気管支炎6例（4.5%）、鼻咽頭炎6例（4.5%）、注射部位そう痒感6例（4.5%）、副鼻腔炎5例（3.8%）、発疹5例（3.8%）であった。本剤50mg＋メトトレキサート群の副作用発現頻度（104週）は39.6%（84例/212例）であった。主な副作用は、上気道感染13例（6.1%）、気管支炎6例（2.8%）、注射部位紅斑6例（2.8%）、発疹6例（2.8%）、咽頭炎5例（2.4%）であった。本剤100mg＋メトトレキサート群の副作用発現頻度（104週）は29.3%（70例/239例）であった。主な副作用は、上気道感染14例（5.9%）、気管支炎7例（2.9%）、咽頭炎7例（2.9%）、注射部位紅斑7例（2.9%）、副鼻腔炎5例（2.1%）であった。

＜潰瘍性大腸炎＞

17.1.4 国際共同試験

(1) 活動期試験（導入療法）

他の治療法（ステロイド、アザチオプリン等）で効果不十分な中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎患者774例（日本人症例72例を含む）を対象とし、0週及び2週に本剤200mg及び100mg（200mg→100mg）、400mg及び200mg（400mg→200mg）又はプラセボを皮下投与した。その結果、6週のclinical response^{注)}は、プラセボ群30.3%（76/251例）に対し、本剤200mg→100mg群51.0%（129/253例）及び400mg→200mg群54.9%（141/257例）であり、本剤投与群で有意に改善効果が認められた（各 $p<0.0001$ ）。¹²⁾

注) Mayoスコアが導入期0週から30%以上かつ3点以上減少し、さらに直腸出血サブスコアが導入期0週から1点以上減少するか、若しくは0又は1の場合、clinical responseが認められたと定義した。

本剤200mg→100mg群の副作用発現頻度は16.3%（54例/331例）であった。主な副作用は、鼻咽頭炎6例（1.8%）、注射部位紅斑5例（1.5%）、発熱2例（0.6%）、白血球減少症2例（0.6%）であった。本剤400mg→200mg群の副作用発現頻度は17.5%（58例/332例）であった。主な副作用は、注射部位紅斑4例（1.2%）、発熱4例（1.2%）、注射部位反応2例（0.6%）、咽頭炎2例（0.6%）、副鼻腔炎2例（0.6%）、便秘2例（0.6%）、浮動性めまい2例（0.6%）であった。

(2) 維持期試験（維持療法）

本剤の活動期試験でclinical responseを示した464例（日本人症例12例を含む）に、本剤50mg、100mg又はプラセボを4週に1回、52週まで皮下投与した。その結果、54週のclinical responseは、プラセボ群31.2%（48/154例）に対し、本剤50mg群47.0%（71/151例）及び100mg群49.7%（75/151例）であり、本剤投与群で有意に改善維持効果が認められた（ $p=0.010$ 及び $p<0.001$ ）。¹³⁾

本剤50mg群の副作用発現頻度は25.3%（39例/154例）であった。主な副作用は、発疹7例（4.5%）、鼻咽頭炎5例（3.2%）、気管支炎3例（1.9%）、咽頭炎2例（1.3%）であった。

本剤100mg群の副作用発現頻度は35.7%（55例/154例）であった。主な副作用は、鼻咽頭炎6例（3.9%）、発疹4例（2.6%）、注射部位紅斑4例（2.6%）、上気道感染3例（1.9%）、副鼻腔炎3例（1.9%）であった。

17.1.5 国内臨床試験（導入療法及び維持療法）

他の治療法（ステロイド、アザチオプリン等）で効果不十分な中等症から重症の活動期潰瘍性大腸炎患者144例を対象とし、導入療法として0週及び2週に本剤200mg及び100mgを皮下投与した。導入療法開始6週にclinical responseを示した63例に、維持療法として本剤100mg又はプラセボを4週に1回、52週まで皮下投与した。その結果、54週のclinical responseは、プラセボ群19.4%（6/31例）に対し、本剤投与群56.3%（18/32例）であった。¹⁴⁾ 導入期の副作用発現頻度は10.4%（15例/144例）であった。主な副作用は、注射部位紅斑5例（3.5%）、注射部位そう痒感1例（0.7%）、帯状疱疹1例（0.7%）、発疹1例（0.7%）であった。維持期の副作用発現頻度は34.4%（11例/32例）であった。主な副作用は、注射部位紅斑5例（15.6%）、注射部位そう痒感1例

（3.1%）、ALT増加1例（3.1%）、膿疱性乾癬1例（3.1%）、脱毛症1例（3.1%）であった。

17.1.6 本剤に対する抗体産生

国際共同試験において、本剤投与開始から維持期54週までに本剤に対する抗体産生が認められた患者の割合は2.7%であった。国内臨床試験において、本剤投与開始から維持期54週までに本剤に対する抗体産生が認められた患者の割合は3.5%であった。なお、本試験の抗体検出方法は、関節リウマチ患者に対する臨床試験及び潰瘍性大腸炎患者を対象とした国際共同試験と異なる。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は*in vitro*試験において、可溶性及び膜結合型TNF α に対して選択的に結合し、以下の作用を示した^{15)、16)}。

- ・TNF α のTNF受容体への結合を阻害した。
- ・TNF α 刺激による線維芽細胞又は内皮細胞のサイトカイン（IL-6、IL-8、G-CSF、GM-CSF）の産生及び内皮細胞での接着分子（E-セレクトリン、ICAM-1、VCAM-1）の発現を抑制した。

18.2 抗リウマチ作用

本剤は、ヒトTNF α トランスジェニックマウスの関節炎の発症を有意に遅延し、関節の病理組織学的変化を有意に抑制した¹⁷⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ゴリムマブ（遺伝子組換え）

[Golimumab (Genetical Recombination)]

分子式：H鎖 $C_{2222}H_{3427}N_{595}O_{680}S_{17}$

L鎖 $C_{1043}H_{1608}N_{280}O_{333}S_5$

分子量：149,802～151,064

本質：ゴリムマブは、ヒト腫瘍壊死因子 α に対する遺伝子組換え

ヒトIgG1モノクローナル抗体である。

ゴリムマブは、マウスミエローマ（Sp2/0）細胞により産生される。

ゴリムマブは、456個のアミノ酸残基からなるH鎖（ γ 1鎖）2分子及び215個のアミノ酸残基からなるL鎖（ κ 鎖）2分子で構成される糖タンパク質（分子量：149,802～151,064）である。

20. 取扱い上の注意

20.1 激しく振盪しないこと。

20.2 本剤は遮光保存する必要があるため、開封後は直ちに使用すること。

20.3 凍結しないこと。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

（関節リウマチ）

21.2 適切な製造販売後調査を実施し、本剤の安全性について十分に検討するとともに、感染症等の発現を含めた長期投与時の安全性及び有効性について検討すること。

22. 包装

＜シンボニー皮下注50mgシリンジ＞

0.5mL [1シリンジ]

＜シンボニー皮下注50mgオートインジェクター＞

0.5mL [1オートインジェクター]

23. 主要文献

- 社内資料：カニクイザル出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（2011年7月1日承認、CTD2.6.6.1）
- 社内資料：海外臨床試験における悪性腫瘍の発現頻度（2017年3月30日承認、CTD2.7.4.2）
- Ling J, et al. : J Clin Pharmacol. 2010; 50: 792-802
- 社内資料：第Ⅰ相臨床試験成績（CNT0148NAP1001）（2011年7月1日承認、CTD2.7.2.2）
- Xu Z, et al. : J Clin Pharmacol. 2010; 50: 276-284
- Tabrizi MA, et al. : Drug Discov Today. 2006; 11: 81-88
- 社内資料：本川英範、他：国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験成績24週（JNS012-JPN-03）（2011年7月1日承認、CTD2.7.3.3）
- 社内資料：本川英範、他：国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験成績52週（JNS012-JPN-03）（2011年7月1日承認、CTD2.7.6.12）
- 社内資料：本川英範、他：国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験成績16週（JNS012-JPN-04）（2011年7月1日承認、CTD2.7.6.7）
- 社内資料：本川英範、他：国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験成績52週（JNS012-JPN-04）（2011年7月1日承認、CTD2.7.6.13）
- Keystone EC, et al. : Ann Rheum Dis. 2009; 68: 789-796
- 社内資料：第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験成績（C0524T17）（2017年3月30日承認、CTD2.5.4.4）
- 社内資料：第Ⅲ相臨床試験成績54週（C0524T18）（2017年3月30日承認、CTD2.5.4.4）
- 社内資料：国内第Ⅲ相臨床試験成績（CNT0148UCO3001）（2017年3月30日承認、CTD2.5.4.4）
- 社内資料：ゴリムマブのTNF α への結合（2011年7月1日承認、CTD2.6.2.1）
- 社内資料：ゴリムマブのTNF α 結合を介した作用（2011年7月1日承認、CTD2.6.2.1）

17) 社内資料：TNF α トランスジェニックマウスの実験的関節炎に対するゴリムマブの効果（2011年7月1日承認、CTD2.6.2.1）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ヤンセンファーマ株式会社 メディカルインフォメーションセンター
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2
フリーダイヤル 0120-183-275
www.janssenpro.jp

田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター
〒541-8505 大阪市中央区道修町3-2-10
フリーダイヤル 0120-753-280

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ヤンセンファーマ株式会社
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

26.2 発売元

田辺三菱製薬株式会社
〒541-8505 大阪市中央区道修町3-2-10

製造販売元
ヤンセンファーマ株式会社
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

janssen 



発売元
田辺三菱製薬株式会社
大阪市中央区道修町3-2-10

JP503064SN

※2019年9月改訂（第3版）
※2019年8月改訂

ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤 トファシチニブクエン酸塩錠

日本標準商品分類番号
873999

貯 法：室温保存
有効期間：3年
劇薬、処方箋医薬品^注

ゼルヤンツ[®]錠5mg

XELJANZ[®] Tablets

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号 22500AMX00869
販売開始 2013年7月

1. 警告

1.1 本剤投与により、結核、肺炎、敗血症、ウイルス感染等による重篤な感染症の新たな発現もしくは悪化等が報告されており、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

また、本剤投与により重篤な副作用が発現し、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師が使用し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。[1.2.1、1.2.2、2.2、2.3、7.3、7.7、8.1-8.5、8.8、9.1.1-9.1.3、9.1.9、11.1.1参照]

1.2 感染症

1.2.1 重篤な感染症

敗血症、肺炎、真菌感染症を含む日和見感染症等の致死的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。[1.1、2.2、7.3、7.7、8.1、8.8、9.1.1、9.1.3、11.1.1参照]

1.2.2 結核

播種性結核（粟粒結核）及び肺外結核（脊椎、脳髄膜、胸膜、リンパ節等）を含む結核が報告されている。結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部レントゲン検査に加え、インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する患者及び結核の感染が疑われる患者には、結核等の感染症について診療経験を有する医師と連携の下、原則として本剤の投与開始前に適切な抗結核薬を投与すること。

ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核が認められた例も報告されている。[1.1、2.3、8.3、9.1.2、11.1.1参照]

1.3 関節リウマチ患者では、本剤の治療を行う前に、少なくとも1剤の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用すること。

1.4 潰瘍性大腸炎患者では、本剤の治療を行う前に、少なくとも1剤の既存治療薬（ステロイド、免疫抑制剤又は生物製剤）の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と潰瘍性大腸炎治療の経験をもつ医師が使用すること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 重篤な感染症（敗血症等）の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕[1.1、1.2.1、7.3、7.7、8.1、8.8、9.1.1、9.1.3、11.1.1参照]

2.3 活動性結核の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕[1.1、1.2.2、8.3、9.1.2、11.1.1参照]

2.4 重度の肝機能障害を有する患者 [7.2、7.6、9.3.1-9.3.3、10.2、11.1.4、16.6.2参照]

- 2.5 好中球数が $500/\text{mm}^3$ 未満の患者 [8.6、9.1.5、11.1.3参照]
- 2.6 リンパ球数が $500/\text{mm}^3$ 未満の患者 [8.6、9.1.6、11.1.3参照]
- 2.7 ヘモグロビン値が 8g/dL 未満の患者 [8.6、9.1.7、11.1.3参照]
- 2.8 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

有効成分 (含量)	1錠中 トファシチニブクエン酸塩 8.078mg (トファシチニブとして5mg)
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、ヒプロメロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、酸化チタン、マクロゴール4000、トリアセチン

3.2 製剤の性状

外形	識別コード	色調等
上面 下面 側面	JKI 5	白色 フィルム コーティング錠
直径：約8.0 mm 厚さ：約4.2 mm		

4. 効能又は効果

○既存治療で効果不十分な関節リウマチ

○中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

*5.1 心血管系事象のリスク因子を有する患者に本剤を投与する際には、静脈血栓塞栓症があらわれるおそれがあるため、他の治療法を考慮すること。[9.1.10、11.1.6参照]

〈関節リウマチ〉

5.2 過去の治療において、メトトレキサートをはじめとする少なくとも1剤の抗リウマチ薬等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな症状が残る場合に投与すること。

〈潰瘍性大腸炎〉

5.3 過去の治療において、他の薬物療法（ステロイド、免疫抑制剤又は生物製剤）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。

6. 用法及び用量

〈関節リウマチ〉

通常、トファシチニブとして1回5mgを1日2回経口投与する。

〈潰瘍性大腸炎〉

導入療法では、通常、成人にトファシチニブとして1回10mgを1日2回8週間経口投与する。なお、効果不十分な場合はさらに8週間投与することができる。

維持療法では、通常、成人にトファシチニブとして1回5mgを1日2回経口投与する。なお、維持療法中に効果が減弱した患者では、1回10mgの1日2回投与に増量することができる。また、過去の薬物治療において難治性の患者（TNF阻害剤無効例等）では、1回10mgを1日2回投与することができる。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈関節リウマチ〉

7.1 中等度又は重度の腎機能障害を有する患者には、5mgを1日1回経口投与すること。[7.6、9.2.1、9.2.2、16.6.1参照]

- 7.2 中等度の肝機能障害を有する患者には、5mgを1日1回経口投与すること。[2.4、7.6、9.3.1-9.3.3、10.2、11.1.4、16.6.2参照]
- 7.3 免疫抑制作用が増強されると感染症のリスクが増加することが予想されるので、本剤とTNF阻害剤、IL-6阻害剤、T細胞選択的共刺激調節剤等の生物製剤や、タクロリムス、アザチオプリン、シクロスポリン、ミゾリピン等の強力な免疫抑制剤（局所製剤以外）との併用はしないこと。なお、本剤とこれらの生物製剤及び免疫抑制剤との併用経験はない。[1.1、1.2.1、2.2、8.1、9.1.1、11.1.1参照]
- 〈潰瘍性大腸炎〉
- 7.4 本剤の導入療法の開始後16週時点で臨床症状や内視鏡所見等による治療反応が得られない場合は、他の治療法への切り替えを考慮すること。
- 7.5 本剤の維持療法中に本剤1回10mgを1日2回経口投与しても臨床症状の改善が認められない場合は、本剤の継続投与の必要性を慎重に検討し、他の治療法への切り替えを考慮すること。
- 7.6 中等度又は重度の腎機能障害を有する潰瘍性大腸炎患者、中等度の肝機能障害を有する潰瘍性大腸炎患者には、減量し（1回投与量を減量。1回投与量を減量することができない場合は投与回数を減らす。）、本剤を慎重に投与すること。[2.4、7.1、7.2、9.2.1、9.2.2、9.3.1-9.3.3、10.2、11.1.4、16.6.1、16.6.2参照]
- 7.7 免疫抑制作用が増強されると感染症のリスクが増加することが予想されるので、本剤とTNF阻害剤等の生物製剤や、タクロリムス、アザチオプリン等の強力な免疫抑制剤（局所製剤以外）との併用はしないこと。なお、本剤とこれらの生物製剤及び免疫抑制剤との併用経験はない。[1.1、1.2.1、2.2、8.1、9.1.1、11.1.1参照]
8. 重要な基本的注意
- 8.1 本剤は、免疫反応に関与するヤヌスキナーゼ（JAK）ファミリーを阻害するので、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼす可能性がある。本剤の投与に際しては十分な観察を行い、感染症の発現や増悪に注意すること。患者に対し、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。関節リウマチ患者において、本剤投与時に発現する重篤な感染症は、本剤単独投与時と比較して抗リウマチ薬（メトトレキサートを含むDMARD）併用投与時では発現率が高い傾向が認められているため、特に注意すること。[1.1、1.2.1、2.2、7.3、7.7、8.8、9.1.1、9.1.3、11.1.1、15.1.1、15.2.1参照]
- 8.2 悪性リンパ腫、固形癌等の悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤との因果関係は明らかではないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。[1.1、15.1.2、15.1.5参照]
- 8.3 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部レントゲン検査に加え、インターフェロン- γ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。
また、本剤投与中も胸部レントゲン検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに主治医に連絡するよう説明すること。[1.1、1.2.2、2.3、9.1.2、11.1.1参照]
- 8.4 本剤投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化が報告されているので、本剤投与に先立って、B型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。[1.1、9.1.9、11.1.1参照]
- 8.5 ヘルペスウイルス等の再活性化（带状疱疹等）が報告されている。また、日本人患者で認められた重篤な日和見感染症のうち多くが重篤な带状疱疹であったこと、播種性带状疱疹も認められていることから、ヘルペスウイルス等の再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。徴候や症状の発現が認められた場合には、患者に受診するよう説明し、速やかに適切な処置を行うこと。また、ヘルペスウイルス以外のウイルスの再活性化にも注意すること。[1.1、11.1.1、15.2.1参照]
- 8.6 本剤投与により、好中球減少、リンパ球減少及びヘモグロビン減少があらわれることがあるので、本剤投与開始後は定期的に好中球数、リンパ球数及びヘモグロビン値を確認すること。[2.5-2.7、9.1.5-9.1.7、11.1.3、15.2.1参照]
- 8.7 総コレステロール、LDLコレステロール及びHDLコレステロールの増加等の脂質検査値異常があらわれることがある。本剤投与開始後は定期的に脂質検査値を確認すること。臨床上必要と認められた場合には、高脂血症治療薬の投与等の適切な処置を考慮すること。
- 8.8 感染症発現のリスクを否定できないので、本剤投与中の生ワクチン接種は行わないこと。[1.1、1.2.1、2.2、8.1、9.1.1、11.1.1参照]
- 8.9 肝機能障害があらわれることがあるので、トランスアミナーゼ値上昇に注意するなど観察を十分に行うこと。[9.3.1-9.3.3、10.2、11.1.4参照]
9. 特定の背景を有する患者に関する注意
- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
- 9.1.1 感染症の患者又は感染症が疑われる患者
感染症が増悪する可能性がある。[1.1、1.2.1、2.2、7.3、7.7、8.1、8.8、9.1.3、11.1.1参照]
- 9.1.2 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部レントゲン上結核治癒所見のある患者）及び結核感染が疑われる患者
(1) 結核の既感染者では、結核を活動化させるおそれがある。[1.1、1.2.2、2.3、8.3、11.1.1参照]
(2) 結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤の開始前に適切な抗結核薬を投与すること。
・胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
・結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
・インターフェロン- γ 遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者
・結核患者との濃厚接触歴を有する患者
- 9.1.3 易感染性の状態にある患者
感染症を発現するリスクが増加する。[1.1、1.2.1、2.2、8.1、9.1.1、11.1.1参照]
- 9.1.4 腸管憩室のある患者
消化管穿孔があらわれるおそれがある。[11.1.2参照]
- 9.1.5 好中球減少のある患者
好中球数が低い患者（1000/mm³未満）については、本剤投与を開始しないことが望ましい。好中球減少が更に悪化するおそれがある。[2.5、8.6、11.1.3参照]
- 9.1.6 リンパ球減少のある患者
リンパ球減少が更に悪化するおそれがある。[2.6、8.6、11.1.3参照]
- 9.1.7 ヘモグロビン値減少のある患者
ヘモグロビン値が9g/dL未満の患者については、本剤投与を開始しないことが望ましい。ヘモグロビン減少が更に悪化するおそれがある。[2.7、8.6、11.1.3参照]
- 9.1.8 間質性肺炎の既往歴のある患者
定期的に問診を行うなど、注意すること。間質性肺炎が増悪又は再発することがある。[11.1.5参照]
- 9.1.9 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）
肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。本剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者において、B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。[1.1、8.4、11.1.1参照]
- *9.1.10 心血管系事象のリスク因子を有する患者
他の治療法を考慮すること。特に10mg 1日2回投与の必要性については慎重に判断すること。
本剤を投与する場合は、静脈血栓塞栓症の徴候及び症状の発現について十分に観察すること。
静脈血栓塞栓症があらわれるおそれがある。心血管系事象のリスク因子（喫煙、高血圧、糖尿病、冠動脈疾患の既往等）を1つ以上有する50歳以上の関節リウマチ患者を対象に実施中の海外臨床試験において、肺塞栓症及び深部静脈血栓症の発現頻度はTNF阻害剤群と比較し、本剤5mg 1日2回群及び本剤10mg 1日2回群で用量依存的に高くなる傾向が認められており、心突然死等を含む死亡の発現頻度はTNF阻害剤群と本剤5mg 1日2回群で同程度、本剤10mg 1日2回群で高い傾向であったことが報告されている。[5.1、11.1.6参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 中等度又は重度の腎機能障害患者

減量し、慎重に投与すること。

腎機能が正常な患者に比べ、本剤の曝露量が増加し、副作用が強くあらわれるおそれがある。[7.1、7.6、9.2.2、16.6.1参照]

9.2.2 軽度の腎機能障害患者

腎機能が正常な患者に比べ、本剤の曝露量が増加し、副作用が強くあらわれるおそれがある。[7.1、7.6、9.2.1、16.6.1参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害患者

投与しないこと。

国内外で実施された臨床試験において重度の肝機能障害を有する患者は除外されている。また、中等度又は軽度の肝機能障害を有する患者に投与した場合に本剤の曝露量が増加するとの臨床試験成績があり、副作用が強くあらわれるおそれがある。[2.4、7.2、7.6、8.9、9.3.2、9.3.3、10.2、11.1.4、16.6.2参照]

9.3.2 中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh分類クラスB）

減量し、慎重に投与すること。肝機能が正常な患者に比べ、本剤の曝露量が増加し副作用が強くあらわれるおそれがある。[2.4、7.2、7.6、8.9、9.3.1、10.2、11.1.4、16.6.2参照]

9.3.3 軽度の肝機能障害患者（Child-Pugh分類クラスA）

肝機能が正常な患者に比べ、本剤の曝露量が増加し副作用が強くあらわれるおそれがある。[2.4、7.2、7.6、8.9、9.3.1、10.2、11.1.4、16.6.2参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性に投与する場合は、投与中及び投与終了後少なくとも1月経周期は、妊娠を避けるよう指導すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験では催奇形性が報告されており、日本人関節リウマチ患者に本剤5mg 1日2回投与したときの血漿中濃度と比較したとき、催奇形性に関する安全域はラット及びウサギでそれぞれ78倍（無毒性量：30mg/kg/日）及び2.8倍（無毒性量：10mg/kg/日）、日本人を含む潰瘍性大腸炎患者に本剤10mg 1日2回投与したときの血漿中濃度と比較したとき、催奇形性に関する安全域はラット及びウサギでそれぞれ51倍及び1.8倍であった。また、ラットで受胎能、出産、胎児の発達への影響が報告されており、雌ラットの受胎能及び初期胚発生に関する安全域は、日本人関節リウマチ患者に本剤5mg 1日2回投与したときの血漿中濃度と比較したとき5.7倍（無毒性量：1mg/kg/日）、日本人を含む潰瘍性大腸炎患者に本剤10mg 1日2回投与したときの血漿中濃度と比較したとき4.0倍であった¹⁾。[2.8、9.4参照]

9.6 授乳婦

本剤投与中は授乳しないことが望ましい。ラットで乳汁中へ移行することが報告されている²⁾。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

減量するなど注意すること。

重篤な感染症の発現頻度の上昇が認められている。一般に生理機能が低下している。また、肝機能及び腎機能の低下により本剤の血中濃度の増加が認められている。[16.6.1、16.6.2参照]

10. 相互作用

本剤は主としてCYP3A4及び一部CYP2C19により代謝される。[16.4参照]

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4阻害剤 マクロライド系抗生物質 （クラリスロマイシン、 エリスロマイシン等） ノルフロキサシン等 アゾール系抗真菌剤 （イトラコナゾール、 ボリコナゾール等） カルシウム拮抗剤 （ジルチアゼム、ベラ パミル） アミオダロン シメチジン フルボキサミン 抗HIV剤 （リトナビル、インジ ナビル、アタザナビル、 ネルフィナビル、サキ ナビル） 抗ウイルス剤 （テラプレビル:C型肝炎）	トファシチニブの曝露量が 増加するおそれがある。併 用時には本剤を減量（1回投 与量を減量。1回投与量を減 量することができない場合 は投与回数を減らす。）する など用量に注意すること。	これらの薬剤等はCYP3A4に よる本剤の代謝を阻害するた め、トファシチニブの血中濃 度が上昇する可能性がある。
グレープフルーツ [16.7.2参照]		
フルコナゾール [16.7.3参照]	トファシチニブの曝露量が 増加するおそれがある。 併用時には本剤を減量（1 回投与量を減量。1回投与 量を減量することができな い場合は投与回数を減ら す。）するなど用量に注意 すること。	フルコナゾールはCYP3A4 及びCYP2C19の代謝活性を 阻害するため、トファシチ ニブの血中濃度が上昇する 可能性がある。
CYP3A4誘導剤 抗てんかん剤 （バルビツール酸誘導 体、カルバマゼピン、 フェノバルビタール、 フェニトイン等） リファンピシン リファブチン モダフィニル	トファシチニブの血漿中濃 度が低下し、本剤の効果が 減弱する可能性がある。 CYP3A4誘導作用のない又 は弱い薬剤への代替を考慮 すること。	これらの薬剤等はCYP3A4 を誘導するため、本剤の効 果が減弱する可能性がある。
セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョー ンズ・ワート）含有食品 [16.7.5参照]		
肝機能障害を起こす可能性 のある薬剤 [2.4、7.2、7.6、8.9、 9.3.1-9.3.3、11.1.4、 16.6.2参照]	関節リウマチ患者におい て、メトトレキサートを含 むDMARD等併用時に本剤 単独投与時と比較して肝機 能障害の発現割合上昇が認 められている。	機序は不明である。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 感染症

带状疱疹（3.6%）、肺炎（ニューモシスチス肺炎等を含む）（1.0%）、敗血症（0.1%）、結核（0.1%）等の重篤な感染症（日和見感染症を含む）があらわれ、致命的な経過をたどることがある。

本剤投与中に重篤な感染症を発現した場合には、感染症がコントロールできるようになるまでは投与を中止すること。[1.1、1.2.1、1.2.2、2.2、2.3、7.3、7.7、8.1、8.3-8.5、8.8、9.1.1-9.1.3、9.1.9参照]

11.1.2 消化管穿孔（0.1%）

異常が認められた場合には投与を中止するとともに、腹部レントゲン、CT等の検査を実施するなど十分に観察し、適切な処置を行うこと。[9.1.4参照]

11.1.3 リンパ球減少（0.5%）、好中球減少（0.4%）、ヘモグロビン減少（0.3%）

リンパ球数：本剤投与開始後、リンパ球数が $500/\text{mm}^3$ 未満の場合には、投与を中止すること。

好中球数：本剤投与後、好中球数が継続して $500\sim 1000/\text{mm}^3$ である場合は、好中球数が $1000/\text{mm}^3$ を超えるまで本剤の投与を中断すること。

ヘモグロビン値：本剤投与開始後、ヘモグロビン値が8g/dL未満である患者又は2g/dLを超える低下を示した患者については、正常化するまで本剤を投与しないこと。[2.5-2.7、8.6、9.1.5-9.1.7参照]

11.1.4 肝機能障害、黄疸

ALT (1.2%)、AST (0.9%) の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸 (0.1%未満) があらわれることがある。[2.4、7.2、7.6、8.9、9.3.1-9.3.3、10.2、16.6.2参照]

11.1.5 間質性肺炎 (0.1%)

発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部レントゲン検査、胸部CT検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともにニューモシスチス肺炎との鑑別診断 (β-Dグルカンの測定等) を考慮に入れ適切な処置を行うこと。[9.1.8参照]

*11.1.6 静脈血栓塞栓症 (頻度不明)

肺塞栓症及び深部静脈血栓症があらわれることがある。[5.1、9.1.10参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	1%以上5%未満	0.1%以上1%未満	0.1%未満	頻度不明
感染症及び寄生虫症	鼻咽頭炎	気管支炎、尿路感染、インフルエンザ、膀胱炎、咽頭炎、副鼻腔炎、肺炎	単純ヘルペス、蜂巣炎、ウイルス性胃腸炎、腎盂腎炎、ウイルス感染、細菌性関節炎、サイトメガロウイルス感染、細菌性肺炎、肺炎球菌性肺炎	脳炎 (BKウイルス脳炎を含む)、クリプトコッカス性髄膜炎、マイコプラズマ肺炎、アピウムコンプレックス感染、壊死性筋膜炎、ニューモシスチス肺炎	非定型マイコプラズマ感染、菌血症、ブドウ球菌性菌血症
血液及びリンパ系障害		貧血	白血球減少		
免疫系障害					過敏症 (蕁麻疹、血管浮腫等)
代謝及び栄養障害		高脂血症	脂質異常症	脱水	
精神障害			不眠症		
神経系障害	頭痛	錯感覚			
血管障害		高血圧			
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		咳嗽	呼吸困難、副鼻腔うっ血		
胃腸障害		悪心、下痢、腹痛、消化不良、嘔吐	胃炎		
肝胆道系障害			脂肪肝		
皮膚及び皮下組織障害		発疹	そう痒症、紅斑		
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛	筋骨格痛、関節腫脹、腱炎		
一般・全身障害及び投与部位の状態		疲労、発熱	末梢性浮腫		
臨床検査	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	血中コレステロール増加、γ-GTP増加	低比重リポ蛋白増加、体重増加、肝酵素上昇、血中クレアチニン増加、高比重リポ蛋白増加、トランスアミナーゼ上昇、肝機能検査異常		
傷害、中毒及び処置合併症			靱帯捻挫		肉離れ

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

〈関節リウマチ〉

15.1.1 関節リウマチ患者を対象とした本剤の単剤投与での6ヵ月間の二重盲検比較試験において、100人・年あたりの重篤な感染症の発現率はプラセボ群では0であったのに対し、本剤5mg 1日2回投与群及び10mg 1日2回投与群^{注)}でそれぞれ0.85及び3.5であった。

本剤のDMARD併用投与での6ヵ月間又は12ヵ月間投与の二重盲検比較試験において、100人・年あたりの重篤な感染症の発現率はプラセボ群では1.7であったのに対し、本剤5mg 1日2回投与群及び10mg 1日2回投与群^{注)}でそれぞれ3.6及び2.9であった。

また、本剤の長期間投与を受けた関節リウマチ患者における100人・年あたりの重篤な感染症の発現率は、本剤5mg 1日2回投与群及び10mg 1日2回投与群^{注)}でそれぞれ2.3及び4.9であった。[8.1参照]

15.1.2 国内外で実施された最長1年間の比較試験5試験において、本剤を3030例 (2098人・年)、プラセボを681例 (203人・年) に投与した結果、プラセボ群では悪性腫瘍 (非黒色腫皮膚癌を除く) の発現はなかったが、本剤群では13例に発現した。曝露量あたりの悪性腫瘍 (非黒色腫皮膚癌を除く) の発現率は、本剤5mg 1日2回投与を受けた関節リウマチ患者で0.55/100人・年 (95%信頼区間：0.23～1.33、発現割合：0.4%<5/1216例>)、本剤10mg 1日2回投与^{注)}を受けた関節リウマチ患者で0.88/100人・年 (95%信頼区間：0.44～1.76、発現割合：0.7%<8/1214例>) であり、10mg 1日2回投与群で高かった。

国内外で実施された複数の臨床試験において、65例の悪性腫瘍 (非黒色腫皮膚癌を除く) が本剤投与群で発現し、時期別の発現状況は表のとおりであった。

また、本剤の投与を受けた関節リウマチ患者において、リンパ腫の発現が報告されている。外国で実施された腎移植患者を対象とした臨床試験において、複数の免疫抑制剤併用下で、シクロスポリンを投与した群のリンパ腫の発現割合は0% (0/111例) であるのに対して、本剤を投与した群でEBウイルス関連のリンパ腫の発現割合は2.3% (5/218例、非ホジキンリンパ腫4例、ホジキンリンパ腫1例) であった。[8.2参照]

投与期間 (評価対象例数)	% (例数)	発現率 (/100人・年) [95%信頼区間]
全体 (4791例)	1.4% (65)	0.94 [0.74, 1.20]
開始～6ヵ月 (4791例)	0.4% (17)	0.79 [0.49, 1.26]
6ヵ月～12ヵ月 (4012例)	0.3% (13)	0.72 [0.42, 1.24]
12ヵ月～18ヵ月 (3126例)	0.4% (13)	1.06 [0.61, 1.82]
18ヵ月～24ヵ月 (2054例)	0.4% (8)	1.09 [0.54, 2.17]
24ヵ月～30ヵ月 (941例)	0.7% (7)	1.93 [0.92, 4.05]
30ヵ月～36ヵ月 (672例)	0.7% (5)	1.60 [0.67, 3.84]
36ヵ月～ (567例)	0.4% (2)	0.67 [0.17, 2.67]

注) 本剤の関節リウマチにおける承認用法・用量は、トファシチニブとして5mg 1日2回経口投与である。

15.1.3 関節リウマチ患者を対象とした海外臨床試験において、本剤とメトトレキサート併用群では、プラセボ群及び本剤単剤投与群と比較して、肺炎球菌ワクチンに対する免疫応答を減弱させることが示唆されている^{3,4)}。

〈潰瘍性大腸炎〉

15.1.4 日本人及び外国人潰瘍性大腸炎患者を対象に、本剤を8週間 (最長9週間) 投与した国際共同第Ⅲ相寛解導入試験において、本剤10mg 1日2回群及びプラセボ群における重篤な感染症の発現割合は、それぞれ0.4% (476例中2例) 及び0.0% (122例中0例) であった。

日本人及び外国人潰瘍性大腸炎患者を対象に、本剤を52週間（最長53週間）投与した国際共同第Ⅲ相寛解維持試験において、100人・年あたりの重篤な感染症の発現率は、プラセボ群では1.94であったのに対し、本剤5mg 1日2回群及び10mg 1日2回群では、それぞれ1.35及び0.64であった。

日本人及び外国人潰瘍性大腸炎患者への本剤の投与群全体での100人・年あたりの重篤な感染症の発現率は、2.05であった。

15.1.5 国内外で実施された比較試験4試験及び長期投与試験における全用量群では、リンパ腫1例を含む悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）7例が報告され、いずれもPD（Predominant Dose：主要用量）1回10mg、1日2回投与群^{a)}に認められた。非黒色腫皮膚癌は10例報告され、9例はPD 1回10mg、1日2回投与群であった。PD 1回10mg、1日2回投与群における非黒色腫皮膚癌の発現率はPD 1回5mg、1日2回投与群^{b)}より高かった。同様に、PInd^{c)}（Post-Induction dose：寛解導入後用量）1回10mg、1日2回投与群における非黒色腫皮膚癌の発現率はPInd 1回5mg、1日2回投与群より高かった。非黒色腫皮膚癌の発現率は投与期間の長さ按比例して増加する傾向はみられなかった⁵⁾。[8.2参照]

表 悪性腫瘍の発現率

悪性腫瘍の分類	投与量 ^{a~c)}		N (人)	曝露量 (人・年)	n (%)	発現率(100人・年) (95%信頼区間)
悪性腫瘍 (非黒色腫皮膚癌を除く)	全用量群		1123	1410.5	7 (0.6)	0.50 (0.20, 1.02)
	PD	5mg BID	172	289.9	0	0.00 (0.00, 1.27)
		10mg BID	951	1120.6	7 (0.7)	0.62 (0.25, 1.29)
	PInd	5mg BID	216	258.8	0	0.00 (0.00, 1.43)
		10mg BID	768	966.5	5 (0.7)	0.52 (0.17, 1.21)
結腸直腸癌	全用量群		1123	1412.2	1 (0.1)	0.07 (0.00, 0.39)
	PD	5mg BID	172	289.9	0	0.00 (0.00, 1.27)
		10mg BID	951	1122.4	1 (0.1)	0.09 (0.00, 0.50)
	PInd	5mg BID	216	258.8	0	0.00 (0.00, 1.43)
		10mg BID	768	968.1	0	0.00 (0.00, 0.38)
悪性リンパ腫及び リンパ増殖性疾患	全用量群		1123	1412.2	1 (0.1)	0.07 (0.00, 0.39)
	PD	5mg BID	172	289.9	0	0.00 (0.00, 1.27)
		10mg BID	951	1122.4	1 (0.1)	0.09 (0.00, 0.50)
	PInd	5mg BID	216	258.8	0	0.00 (0.00, 1.43)
		10mg BID	768	968.1	1 (0.1)	0.10 (0.00, 0.58)
非黒色腫皮膚癌	全用量群		1123	1402.8	10 (0.9)	0.71 (0.34, 1.31)
	PD	5mg BID	172	289.8	1 (0.6)	0.35 (0.01, 1.92)
		10mg BID	951	1113.0	9 (0.9)	0.81 (0.37, 1.54)
	PInd	5mg BID	216	258.7	1 (0.5)	0.39 (0.01, 2.15)
		10mg BID	768	958.9	8 (1.0)	0.83 (0.36, 1.64)

N：評価対象例数、n：発現例数、%（発現例数/評価対象例数）、BID：1日2回投与、PD：Predominant Dose（主要用量）、PInd：Post-Induction dose（寛解導入後用量）

a) 1日平均投与量が15mg以上

b) 1日平均投与量が15mg未満

c) 8週間の第Ⅲ相寛解導入試験で本剤の投与を完了し、寛解維持試験又は長期投与試験で本剤5mg、1日2回又は10mg、1日2回の投与を継続して受けた被験者、もしくは寛解導入試験でプラセボの投与を受けた後、寛解維持試験又は長期投与試験で本剤の投与を8週間以上受けた被験者。これらの被験者を寛解導入療法後の最初の本剤の用量に基づき、PInd 1回10mg、1日2回投与群又はPInd 1回5mg、1日2回投与群に分類した。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 本剤はJAK阻害作用を有することから免疫系及び造血系へ影響を及ぼす可能性があり、非臨床試験ではリンパ球数及び赤血球数の減少などに加え、免疫抑制（IFN- α / β 、IFN- γ 、TNF- α 等のサイトカインの抑制等）に起因する二次的な作用（細菌及びウイルス感染並びにリンパ腫）がみられた。また、その他に肝臓や消化管への影響（トランスアミナーゼの上昇や胃腸の拡張など）もみられた。[8.1、8.5、8.6参照]

15.2.2 ラットのがん原性試験（24ヵ月投与）において、良性ライディヒ細胞腫（75mg/kg/日の雄）、褐色脂肪腫（30mg/kg/日以上雌）、良性胸腺腫（75mg/kg/日の雌）、良性血管腫（10mg/kg/日の雄）の発現頻度の上昇が認められた⁶⁾。

15.2.3 サル39週間投与試験では10mg/kg/日で8例中3例に、サル腎同種片移植試験ではミコフェノール酸モフェチルを併用投与した動物8例中1例でリンパ腫が認められた^{7,8)}。

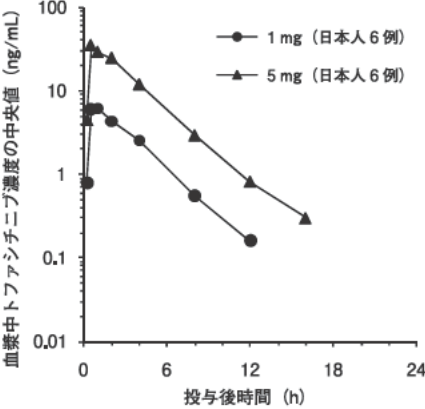
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人健康被験者6例に、本剤1及び5mgを空腹時単回経口投与⁹⁾したとき、トファシチニブの全身曝露量は、ほぼ用量比例的に増加した⁹⁾。

		日本人被験者	
		1mg (N=6)	5mg (N=6)
AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	幾何平均値	22.0	111
	%CV	28	22
C _{max} (ng/mL)	幾何平均値	7.32	41.3
	%CV	14	35
t _{max} (h)	中央値	0.75	0.50
	範囲	0.50-2.00	0.50-1.00
t _{1/2} (h)	算術平均値	1.96	2.49
	範囲	1.69-2.40	2.06-3.60



16.1.2 反復投与

日本人健康被験者6例に本剤を5日間15mg 1日2回反復経口投与⁹⁾したとき、反復投与と開始後24時間以内に定常状態に到達し、累積係数（単回投与時のAUC₀₋₁₂に対する反復投与5日目のAUC₀₋₁₂の比）は1.15であった⁹⁾。

		単回投与 1日目 ^{a)} (N=6)	反復投与 8日目 ^{a)} (N=6)
AUC τ ^{b)} (ng・h/mL)	幾何平均値	387	445
	%CV	32	25
C _{max} (ng/mL)	幾何平均値	141	136
	%CV	34	32
t _{max} (h)	中央値	0.75	0.75
	範囲	0.50-1.00	0.50-1.00
t _{1/2} (h)	算術平均値	3.14	3.28
	範囲	2.36-4.06	2.58-3.97
累積係数 ^{c)}	幾何平均値	-	1.15
	%CV	-	10

a) 投薬スケジュール：1日目 単回投与、2-3日目 休業期間、4-8日目 反復投与（8日目は朝1回のみ投与）

b) 投与間隔（ τ ）：12時間

c) 8日目のAUC τ / 1日目のAUC τ

国内外で実施した第Ⅱ相試験5試験についてポピュレーションPK解析を実施し、日本人関節リウマチ患者（男性、70kg、55歳、ベースラインのクレアチニンクリアランス $\geq$ 80mL/min）のポピュレーションPKパラメータを推定したところ、見かけのクリアランス（CL/F）は18.4L/h、見かけの分布容積（V/F）は96.0Lであった。また推定値より本剤5mg 1日2回経口反復投与⁹⁾したときの定常状態における各患者の薬物動態パラメータ〔幾何平均値（変動係数%）〕は、最高血漿中濃度（C_{max,ss}）60.4（17）ng/mL、トラフ濃度（C_{min,ss}）4.39（51）ng/mL及び投与間隔における血漿中濃度時間曲線下面積（AUC τ ）262（20）ng・h/mLと推定された¹⁰⁾。

日本人及び外国人潰瘍性大腸炎患者に、本剤10mgを1日2回9週間反復経口投与したときの投与2週目及び8週目の血漿中トラフ（投与前）濃度が得られている¹¹⁾。

週	外国人		日本人	
	例数	トラフ濃度 (ng/mL)	例数	トラフ濃度 (ng/mL)
投与2週目	391	5.07 [0.00, 199]	46	4.78 [0.447, 21.9]
投与8週目	388	4.78 [0.00, 133]	46	4.46 [0.00, 112]

中央値〔最小値，最大値〕

定量下限（0.100ng/mL）未満の場合は0.00とした。

前回投与時から採血までの中央値（四分位範囲）は13時間（12～15時間）であった。

日本人及び外国人潰瘍性大腸炎患者を対象に実施した国際共同第Ⅲ相試験2試験並びに外国人潰瘍性大腸炎患者を対象に実施した海外第Ⅱ相試験1試験及び第Ⅲ相試験1試験についてポピュレーションPK解析を実施し、日本

人を含む潰瘍性大腸炎患者（仮定した基準となる患者は、アジア人以外、男性、体重72kg、年齢40歳、ベースラインのクレアチニンクリアランスが109mL/min）のポピュレーションPKパラメータを推定したところ、CL/Fは26.3L/h、V/Fは116Lであった。また本剤5及び10mgを1日2回経口反復投与したときの定常状態における各患者の薬物動態パラメータ〔幾何平均値（変動係数%）〕はそれぞれ、C_{max,ss} 46.9（19）及び90.8（20）ng/mL、AUC_τ 211（23）及び404（25）ng・h/mLと推定された。

16.2 吸収

16.2.1 外国人健康被験者12例に本剤及び静脈注射用製剤10mgを単回経口及び静脈内（IV）投与^(注)しトファシチニブの絶対的バイオアベイラビリティを評価した。本剤10mg経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは74.14%（90%信頼区間：70.32～78.16%）であった⁽¹²⁾（外国人データ）。

16.2.2 食事の影響

外国人健康被験者16例に、本剤10mgを単回経口投与^(注)しPKに対する食事の影響を評価した。AUC_{0-∞}を指標としたトファシチニブ平均曝露量は、摂食下では約6%（90%信頼区間：3～10%）増大したのに対し、C_{max}は約32%（90%信頼区間：20～42%）減少した⁽¹³⁾（外国人データ）。

16.3 分布

静脈内投与後、トファシチニブの定常状態における見かけの分布容積（V_{ss}）は87Lと推定された。トファシチニブのヒト血漿蛋白結合率は0.39であった。トファシチニブの血液-血漿濃度比は1μM（312ng/mL）において1.2であった^(12,14～16)。

16.4 代謝

トファシチニブのクリアランスの機序に対する代謝経路の寄与は、未変化体の肝代謝が約70%、腎排泄が30%である。主に薬物代謝酵素チトクロムP450（CYP）3A4を介して代謝され、CYP2C19によってもわずかに代謝されると考えられる。マスバランス試験では、循環中総放射能の65%以上をトファシチニブの未変化体が占めた。血漿中における残りの放射能は8種類の代謝物によるものであり、それぞれは総放射能の8%未満であった。

*in vitro*試験により、トファシチニブは日本人関錠リウマチ患者に10mg 1日2回投与^(注)したときの定常状態における非結合型C_{max}（0.24μM）の125倍の濃度（IC₅₀>30μM）で、ヒトの主要な薬物代謝酵素CYP450（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及びCYP3A4）の活性を有意に阻害又は誘導しないことが示されている。

*in vitro*試験により、トファシチニブは日本人関錠リウマチ患者に10mg 1日2回投与^(注)したときの定常状態における非結合型C_{max}（0.24μM）の417倍の濃度（IC₅₀>100μM）で、ヒトの主要な薬物代謝酵素UGT（UGT1A1、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A9及びUGT2B7）の活性を有意に阻害しないことが示されている^(17～20)。〔10.参照〕

16.5 排泄

ヒトのマスバランス試験から、放射能の約29%が未変化体として、約51%が代謝物として、それぞれ尿中に排泄されることが示された。糞便中には、放射能の約1%が未変化体として、約13%が代謝物として、それぞれ排泄された。総回収率は約94%であった⁽¹⁷⁾。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

軽度、中等度、重度の腎機能障害患者各6例、腎機能正常被験者6例に本剤10mgを単回経口投与^(注)したとき、全被験者でC_{max}の平均値は類似していた。腎機能正常被験者と比べ、軽度、中等度及び重度の腎機能障害被験者におけるAUC_{0-∞}の平均値の比は、それぞれ137%（90%信頼区間：97～195%）、143%（90%信頼区間：101～202%）及び223%（90%信頼区間：157～316%）であった。t_{1/2}の平均値は、腎機能正常被験者における2.4時間から重度の腎機能障害被験者における3.8時間まで延長した⁽²¹⁾（外国人データ）。

	正常 (N=6)	軽度 (N=6)	中等度 (N=6)	重度 (N=6)
AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	260 (71.5)	357 (109)	370 (154)	579 (214)
C _{max} (ng/mL)	91.2 (25.3)	84.9 (23.2)	95.0 (47.5)	107 (28.6)
t _{max} (h)	0.8 (0.5-1.5)	1.0 (0.5-1.5)	0.8 (0.5-2.0)	0.8 (0.5-1.5)
t _{1/2} (h)	2.37 (0.36)	2.83 (0.86)	2.88 (0.65)	3.77 (0.48)

AUC_{0-∞} 及びC_{max}：幾何平均値（標準偏差）、t_{max}：中央値（範囲）、t_{1/2}：算術平均値（標準偏差）

血液透析を受けている末期腎疾患患者12例に本剤10mgを単回経口投与^(注)したとき、透析クリアランス/血液流量で算出される透析効率の平均値（標準偏差）は0.73（0.15）であった。しかしながら、トファシチニブは腎外クリアランスが大きいことから、血液透析による除去の総排泄に対する割合は小さい。〔7.1、7.6、9.2.1、9.2.2、9.8参照〕

16.6.2 肝機能障害患者

軽度及び中等度の肝機能障害患者各6例、肝機能正常被験者6例に本剤10mgを単回経口投与^(注)したとき、軽度肝障害群のC_{max}の幾何平均値は肝機能正常群よりも0.6%低く、AUC_{0-∞}の幾何平均値は3.2%高かった。中等度肝障害群のC_{max}の幾何平均値は肝機能正常群よりも49%高く、AUC_{0-∞}の幾何平均値は65%高かった。t_{1/2}の平均値については、肝機能正常群の4.1時間から中等度肝障害群の5.4時間まで延長した⁽²²⁾（外国人データ）。〔2.4、7.2、7.6、9.3.1-9.3.3、9.8、10.2、11.1.4参照〕

	正常 (N=6)	軽度 (N=6)	中等度 (N=6)
AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	355 (82.6)	366 (55.9)	584 (280)
C _{max} (ng/mL)	60.5 (14.2)	60.1 (17.0)	89.9 (30.6)
t _{max} (h)	3.0 (1.0-6.0)	2.5 (0.5-4.0)	0.8 (0.5-2.0)
t _{1/2} (h)	4.09 (0.94)	4.37 (0.41)	5.41 (1.08)

AUC_{0-∞} 及びC_{max}：幾何平均値（標準偏差）、t_{max}：中央値（範囲）、t_{1/2}：算術平均値（標準偏差）

16.7 薬物相互作用

16.7.1 メトトレキサート

本剤とメトトレキサート（15～25mg 週1回投与）の併用投与によるトファシチニブのAUCの増加は3%（90%信頼区間：-1～7%）、C_{max}の増加は3%（90%信頼区間：-6～12%）であり、トファシチニブの薬物動態に対する影響は認められなかった。

また、本剤とメトトレキサートの併用投与により、メトトレキサートのAUCが10%（90%信頼区間：-4～23%）減少し、C_{max}が13%（90%信頼区間：-0.1～24%）減少した⁽²³⁾（外国人データ）。

16.7.2 ケトコナゾール

CYP3A4の阻害薬であるケトコナゾール（経口剤：国内未承認）との併用投与により、トファシチニブのAUC及びC_{max}は、本剤単独投与時と比較して、それぞれ103%（90%信頼区間：91～116%）及び16%（90%信頼区間：5～29%）増加した⁽²⁴⁾（外国人データ）。〔10.2参照〕

16.7.3 フルコナゾール

CYP3A4及びCYP2C19の阻害薬であるフルコナゾールとの併用投与により、トファシチニブのAUC及びC_{max}は、本剤単独投与時と比較して、それぞれ79%（90%信頼区間：64～96%）及び27%（90%信頼区間：12～44%）増加した⁽²⁴⁾（外国人データ）。〔10.2参照〕

16.7.4 タクロリムス及びシクロスポリン

CYP3A4の阻害薬であるタクロリムス（Tac）との併用投与により、本剤単独投与時と比較して、本剤を単回投与したときのAUCは21%（90%信頼区間：13～30%）増加し、C_{max}は9%（90%信頼区間：1～17%）低下した。CYP3A4の阻害薬であるシクロスポリン（CsA）との併用投与により、本剤単独投与時と比較して、本剤を単回投与したときのAUCは73%（90%信頼区間：62～85%）増加し、C_{max}は17%（90%信頼区間：3～29%）低下した⁽²⁵⁾（外国人データ）。

16.7.5 リファンピシン

CYP3A4の誘導薬であるリファンピシンとの併用投与により、トファシチニブのAUC及びC_{max}は、本剤単独投与時と比較して、それぞれ84%（90%信頼区間：82～86%）及び74%（90%信頼区間：69～77%）低下した⁽²⁶⁾（外国人データ）。〔10.2参照〕

16.7.6 ミダゾラム

本剤（30mg 1日2回投与^(注)）とミダゾラムの併用投与によるミダゾラムのAUCの増加は4%（90%信頼区間：-4～13%）、C_{max}の増加は2%（90%信頼区間：-4～9%）であり、ミダゾラムのC_{max}又はAUCに影響は認められなかった⁽²⁷⁾（外国人データ）。

16.7.7 経口避妊薬

健康女性被験者において、本剤（30mg 1日2回投与^(注)）の併用投与により、経口避妊薬（レボノルゲストレル及びエチニルエストラジオール）の薬物動態に影響は認められなかった。本剤との併用時のレボノルゲストレルのAUCは1%（90%信頼区間：-5～7%）増加し、C_{max}は12%（90%信頼区間：5～20%）増加した。本剤との併用時のエチニルエストラジオールのAUCは7%（90%信頼区間：-1～15%）増加し、C_{max}は10%（90%信頼区間：2～18%）減少した⁽²⁸⁾（外国人データ）。

16.7.8 メトホルミン

本剤（30mg 1日2回投与^(注)）とOCTの典型的基質であるメトホルミン（500mg 単回投与）の併用投与によるメトホルミンのAUCの減少は2%（90%信頼区間：-3～3%）、C_{max}の減少は7%（90%信頼区間：-13～-1%）、腎クリアランスの増加は0.2%（90%信頼区間：-3～4%）であり、メトホルミンのAUC、C_{max}又は腎クリアランスに影響は認められなかった⁽²⁹⁾（外国人データ）。

16.7.9 P糖蛋白質

*in vitro*試験により、トファシチニブはP糖蛋白質の基質であることが示された。また、P糖蛋白質によるジゴキシンの輸送に対するトファシチニブの阻害作用も認められた（IC₅₀：311μM；日本人関節リウマチ患者に本剤10mg 1日2回投与^[注]したときの非結合型C_{max}の1300倍）^{30,31)}。

16.7.10 ヒト有機カチオントランスポーター（hOCT1又はhOCT2）

*in vitro*試験により、トファシチニブはhOCT2によるクレアチニンの取り込みを用量依存的に阻害し、その阻害活性はキニジンと同等で、シメチジンよりも高いことが示唆された（IC₅₀：150μM；日本人関節リウマチ患者に本剤10mg 1日2回投与^[注]したときの非結合型C_{max}の625倍）。また、*in vitro*試験により、300μM（日本人関節リウマチ患者に本剤10mg 1日2回投与^[注]したときの非結合型C_{max}の1250倍）までの濃度で、トファシチニブはhOCT1及びhOCT2の基質とはならないことが示唆された^{32～35)}。

16.7.11 ヒト有機アニオン輸送ポリペプチド（hOATP 1B1又は1B3）

*in vitro*試験により、hOATP1B1を介した輸送に対するトファシチニブの阻害作用が認められた（IC₅₀：55.3μM；日本人関節リウマチ患者に本剤10mg 1日2回投与^[注]したときのC_{max}における血漿中非結合トファシチニブ濃度の平均値の230倍及び肝臓中の推定トファシチニブ最高濃度の83倍）。hOATP1B3を介した輸送は、トファシチニブ濃度100μMで阻害されなかった。また、*in vitro*試験により、900μM（日本人関節リウマチ患者に本剤10mg 1日2回投与^[注]したときの非結合型C_{max}の3750倍）までの濃度で、トファシチニブはhOATP1B1及びhOATP1B3の基質とはならないことが示唆された^{36～39)}。

16.7.12 サンドイッチ培養ヒト肝細胞への取り込み

サンドイッチ培養ヒト肝細胞を用いた*in vitro*試験（1μM及び20μM：日本人関節リウマチ患者に本剤10mg 1日2回投与^[注]したときの非結合型C_{max}の4.17及び83.3倍）により、トファシチニブの肝取り込みにおいて、取り込みトランスポーターが主要な役割を担う可能性は低いことが示唆された⁴⁰⁾。

注）本剤の関節リウマチにおける承認用法・用量は、トファシチニブとして5mg 1日2回経口投与である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈関節リウマチ〉

17.1.1 国内第Ⅱ相二重盲検比較試験（メトトレキサート併用、A3921039試験）

メトトレキサートで効果不十分な日本人活動性関節リウマチ患者136例を対象に、3ヵ月間のプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（本剤1、3、5、10mg 1日2回投与^[注1]もしくはプラセボ：メトトレキサート併用下）を実施した。主要評価時点である投与後3ヵ月時のACR20%改善率（ACR20）、ACR50%改善率（ACR50）及びACR70%改善率（ACR70）は以下のとおりであった。本剤5mg群はプラセボ群と比較して、症状・徴候の改善効果の指標であるACR20について統計的な有意差が認められた（p<0.05）。

投与群	ACR20	ACR50	ACR70
プラセボ	14.3（4/28）	14.3（4/28）	3.6（1/28）
1mg BID	64.3（18/28）	32.1（9/28）	7.1（2/28）
3mg BID	77.8（21/27）	44.4（12/27）	14.8（4/27）
5mg BID	96.3（26/27）	81.5（22/27）	33.3（9/27）
10mg BID	80.8（21/26）	57.7（15/26）	34.6（9/26）

%（例数/評価対象例数）、BID：1日2回投与

安全性解析対象136例において、少なくとも1件以上の有害事象が発現した被験者は、5mg BID群：19/27例（70.4%）、10mg BID群：20/26例（76.9%）、プラセボ群：11/28例（39.3%）で、そのうち因果関係を否定できない有害事象（副作用）と判断されたのは、それぞれ17例（63.0%）、19例（73.1%）、8例（28.6%）であった。本剤群において高頻度で発現した有害事象は、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、鼻咽頭炎、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中コレステロール増加、血中トリグリセリド増加、低比重リポ蛋白増加で、ほとんどが軽度又は中等度であった⁴¹⁾。

17.1.2 国内第Ⅱ相二重盲検比較試験（単剤、A3921040試験）

1剤以上のDMARDで効果不十分な日本人活動性関節リウマチ患者317例を対象に、3ヵ月間のプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（本剤1、3、5、10、15mg 1日2回投与^[注1]もしくはプラセボ）を実施した。主要評価時点である投与後3ヵ月時のACR20、ACR50及びACR70は以下のとおりであった。本剤5mg群はプラセボ群と比較して、ACR20について統計的な有意差が認められた（p<0.05）。

投与群	ACR20	ACR50	ACR70
プラセボ	15.4（8/52）	7.7（4/52）	1.9（1/52）
1mg BID	37.7（20/53）	13.2（7/53）	7.5（4/53）
3mg BID	67.9（36/53）	26.4（14/53）	13.2（7/53）
5mg BID	73.1（38/52）	46.2（24/52）	26.9（14/52）
10mg BID	84.9（45/53）	69.8（37/53）	49.1（26/53）

投与群	ACR20	ACR50	ACR70
15mg BID	90.7（49/54）	72.2（39/54）	51.9（28/54）

%（例数/評価対象例数）、BID：1日2回投与

安全性解析対象317例において、少なくとも1件以上の有害事象が発現した被験者は、1mg BID群：21/53例（39.6%）、3mg BID群：23/53例（43.4%）、5mg BID群：29/52例（55.8%）、10mg BID群：32/53例（60.4%）、15mg BID群：28/54例（51.9%）、プラセボ群：23/52例（44.2%）で、そのうち副作用と判断されたのは、それぞれ18例（34.0%）、19例（35.8%）、24例（46.2%）、28例（52.8%）、25例（46.3%）、20例（38.5%）であった。本剤群で多く認められた副作用は器官別大分類では、「感染症および寄生虫症」及び「胃腸障害」に分類されるもので、また高頻度（発現割合10%以上）にみられた副作用は鼻咽頭炎、高脂血症であった⁴²⁾。

17.1.3 外国第Ⅱ相二重盲検比較試験（単剤、A3921035試験）

1剤以上のDMARDで効果不十分な外国人活動性関節リウマチ患者384例を対象に、6ヵ月間のプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（本剤1、3、5、10、15mg 1日2回投与^[注1]、アダリムマブ40mg隔週投与もしくはプラセボ）を実施した。主要評価時点である投与後3ヵ月時のACR20、ACR50及びACR70は以下のとおりであった。本剤5mg群はプラセボ群と比較して、ACR20について統計的な有意差が認められた（p<0.05）。

投与群	ACR20	ACR50	ACR70
プラセボ	23.7（14/59）	10.2（6/59）	3.4（2/59）
1mg BID	31.5（17/54）	11.1（6/54）	5.6（3/54）
3mg BID	45.1（23/51）	25.5（13/51）	11.8（6/51）
5mg BID	61.2（30/49）	38.8（19/49）	14.3（7/49）
10mg BID	72.1（44/61）	45.9（28/61）	24.6（15/61）
15mg BID	71.9（41/57）	50.9（29/57）	26.3（15/57）
アダリムマブ ^{a)}	39.6（21/53）	20.8（11/53）	3.8（2/53）

%（例数/評価対象例数）、BID：1日2回投与

a) 40mg隔週投与

安全性解析対象384例において、投与開始から3ヵ月時までに発現した有害事象及び副作用の発現率は10及び15mg BID群で最も高く、他の投与群の有害事象発現率はプラセボ群と同程度であった。本剤群で認められた副作用は、器官別大分類では「胃腸障害」（下痢など）、「感染症および寄生虫症」（気管支炎、尿路感染など）に分類されるものが最も多かった⁴³⁾。

17.1.4 外国第Ⅲ相二重盲検比較試験（メトトレキサート併用、A3921032試験）

TNF阻害剤で効果不十分な外国人活動性関節リウマチ患者399例を対象に、6ヵ月間のプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（本剤5、10mg 1日2回投与^[注1]もしくはプラセボ：メトトレキサート併用下）を実施した。主要評価時点である投与後3ヵ月時のACR20、ACR50及びACR70は以下のとおりであった。本剤5mg群はプラセボ群と比較して、ACR20について統計的な有意差が認められた（p<0.05）。

投与群	ACR20	ACR50	ACR70
プラセボ	24.4（32/131）	8.4（11/131）	1.5（2/131）
5mg BID	41.7（55/132）	26.5（35/132）	13.6（18/132）
10mg BID	48.1（64/133）	27.8（37/133）	10.5（14/133）

%（例数/評価対象例数）、BID：1日2回投与

投与開始から3ヵ月時までに発現した有害事象は本剤5mg BID群で53.4%（71/133例）、10mg BID群56.7%（76/134例）、プラセボ群で56.8%（75/132例）で、そのうち因果関係を否定できない有害事象（副作用）の発現割合は本剤5mg BID群で25.6%（34/133例）、10mg BID群で32.8%（44/134例）、プラセボ群で19.7%（26/132例）であった。本剤群で高頻度で発現した有害事象は器官別大分類で「感染症および寄生虫症」、「胃腸障害」及び「筋骨格系および結合組織障害」に分類されるもので、投与群間で発現割合は同程度であった。副作用では「感染症および寄生虫症」、「胃腸障害」に分類されるものであった⁴⁴⁾。

17.1.5 外国第Ⅲ相二重盲検比較試験（単剤、A3921045試験）

1剤以上のDMARDで効果不十分な外国人活動性関節リウマチ患者610例を対象に、6ヵ月間のプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（本剤5、10mg 1日2回投与^[注1]もしくはプラセボ）を実施した。主要評価時点である投与後3ヵ月時のACR20、ACR50及びACR70は以下のとおりであった。本剤5mg群はプラセボ群と比較して、ACR20について統計的な有意差が認められた（p<0.05）。

投与群	ACR20	ACR50	ACR70
プラセボ	26.7（32/120）	12.5（15/120）	5.8（7/120）
5mg BID	59.8（144/241）	31.1（75/241）	15.4（37/241）
10mg BID	65.7（159/242）	36.8（89/242）	20.2（49/242）

%（例数/評価対象例数）、BID：1日2回投与

投与開始から3ヵ月時までに発現した有害事象は本剤5mg BID群で51.0% (124/243例)、10mg BID群56.7% (139/245例)、プラセボ群で54.9% (67/122例) で、そのうち因果関係を否定できない有害事象 (副作用) の発現割合は本剤5mg BID群で25.9% (63/243例)、10mg BID群で31.4% (77/245例)、プラセボ群で27.0% (33/122例) であった。本剤群で高頻度で発現した有害事象及び副作用とも、器官別大分類で「胃腸障害」、「感染症および寄生虫症」及び「神経系障害」に分類されるもので、そのうち発現割合が5%を超える有害事象は5mg BID群の頭痛のみであった⁴⁵⁾。

17.1.6 外国第Ⅲ相二重盲検比較試験 (DMARD併用、A3921046試験)

1剤以上のDMARDで効果不十分な外国人活動性関節リウマチ患者792例を対象に、12ヵ月間のプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験 (本剤5、10mg 1日2回投与^{注1)} もしくはプラセボ:DMARD併用下) を実施した。主要評価時点である投与後6ヵ月時のACR20、ACR50及びACR70は以下のとおりであった。本剤5mg群はプラセボ群と比較して、ACR20について統計的な有意差が認められた (p<0.05)。

投与群	ACR20	ACR50	ACR70
プラセボ	31.2 (49/157)	12.7 (20/157)	3.2 (5/157)
5mg BID	52.7 (164/311)	33.8 (105/311)	13.2 (41/311)
10mg BID	58.3 (180/309)	36.6 (113/309)	16.2 (50/309)

% (例数/評価対象例数)、BID：1日2回投与

投与開始から3ヵ月時までに発現した有害事象は本剤5mg BID群で52.7% (166/315例)、10mg BID群54.4% (173/318例)、プラセボ群で61.0% (97/159例) で、そのうち因果関係を否定できない有害事象 (副作用) の発現割合は本剤5mg BID群で35.2% (111/315例)、10mg BID群で35.8% (114/318例)、プラセボ群で31.4% (50/159例) であった。本剤群で高頻度で発現した副作用は器官別大分類で「胃腸障害」、「感染症および寄生虫症」であった。高頻度で発現した有害事象は、本剤5mg BID群では上気道感染 (315例中19例、6.0%)、鼻咽頭炎 (315例中16例、5.1%) 及び下痢 (315例中14例、4.4%) で、本剤10mg BID群では上気道感染 (318例中23例、7.2%)、頭痛及び下痢 (各318例中10例、3.1%) であった⁴⁶⁾。

17.1.7 外国第Ⅲ相二重盲検比較試験 (メトトレキサート併用、A3921064試験)

メトトレキサートで効果不十分な外国人活動性関節リウマチ患者717例を対象に、12ヵ月間のプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験 (本剤5、10mg 1日2回投与^{注1)}、アダリムマブ40mg隔週投与もしくはプラセボ：メトトレキサート併用下) を実施した。主要評価時点である投与後6ヵ月時のACR20、ACR50及びACR70は以下のとおりであった。本剤5mg群はプラセボ群と比較して、ACR20について統計的な有意差が認められた (p<0.05)。

投与群	ACR20	ACR50	ACR70
プラセボ	28.3 (30/106)	12.3 (13/106)	1.9 (2/106)
5mg BID	51.5 (101/196)	36.7 (72/196)	19.9 (39/196)
10mg BID	52.6 (103/196)	34.7 (68/196)	21.9 (43/196)
アダリムマブ ^{b)}	47.2 (94/199)	27.6 (55/199)	9.0 (18/199)

% (例数/評価対象例数)、BID：1日2回投与

b) 40mg隔週投与

投与開始から3ヵ月時までに発現した有害事象は本剤5mg BID群で52.0% (106/204例)、10mg BID群46.8% (94/201例)、プラセボ群47.2% (51/108例)、アダリムマブ群51.5% (105/204例) で、そのうち因果関係を否定できない有害事象 (副作用) の発現割合は本剤5mg BID群で32.4% (66/204例)、10mg BID群26.4% (53/201例)、プラセボ群17.6% (19/108例)、アダリムマブ群26.5% (54/204例) であった。本剤群で高頻度で発現した副作用は器官別大分類で「胃腸障害」、「感染症および寄生虫症」であり、本剤5mg BID群では、上気道感染、頭痛、鼻咽頭炎、下痢及び尿路感染 (いずれも5%未満)、本剤10mg BID群では上気道感染 (3.5%)、頭痛、帯状疱疹及び高血圧 (いずれも3.0%) であった⁴⁷⁾。

17.1.8 国際共同試験

メトトレキサートで効果不十分な活動性関節リウマチ患者 (全集団797例、うち日本人118例を含む) を対象に、2年間のプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験 (本剤5、10mg 1日2回投与^{注1)} もしくはプラセボ：メトトレキサート併用下) を実施した。全体及び日本人集団の本剤5mg 1日2回投与群及びプラセボ群における投与後6ヵ月時のACR20、ACR50、ACR70及び手足のX線スコア (van der Heijde Modified Total Sharp Score：mTSS) のベースラインからの平均変化量を表に示す。試験全体集団の本剤5mg 1日2回投与群はプラセボ群と比較して、ACR20について統計的な有意差が認められ (p<0.0001)、関節破壊進展防止効果の指標であるmTSSのベースラインからの平均変化量については統計的な有意差は認められなかった (p=0.0792)。

	5mg BID (全体)	プラセボ (全体)	5mg BID (日本人)	プラセボ (日本人)
ACR20 ^{c)}	51.5 (159/309) ^{d)}	25.3 (39/154)	59.6 (28/47)	20.8 (5/24)

	5mg BID (全体)	プラセボ (全体)	5mg BID (日本人)	プラセボ (日本人)
ACR50 ^{c)}	32.4 (100/309)	8.4 (13/154)	46.8 (22/47)	8.3 (2/24)
ACR70 ^{c)}	14.6 (45/309)	1.3 (2/154)	23.4 (11/47)	0 (0/24)
mTSSの 平均変化量 ^{e)}	277例	139例	44例	22例
	0.12 ^{f)}	0.47	-0.05	1.45

BID：1日2回投与、評価時点は投与後6ヵ月時

c) % (例数/評価対象例数)

d) p<0.0001、正規近似に基づく方法

e) 地域、ベースライン値を説明変数とした共分散分析モデル

f) p=0.0792

安全性解析対象797例 (日本人118例を含む) において、投与開始から3ヵ月時までに少なくとも1件以上の有害事象が発現した被験者は、本剤5mg BID群：157/321例 (48.9%)、10mg BID 群：171/316 例 (54.1%)、プラセボ群：73/160例 (45.6%) であった。そのうち副作用と判断されたのは、それぞれ98例 (30.5%)、105例 (33.2%)、41例 (25.6%) であった。本剤群で多く認められた有害事象は器官別大分類では「感染症および寄生虫症」、「胃腸障害」、「臨床検査」及び「神経系障害」で、高頻度にみられた有害事象は5mg BID群では頭痛5.6% (18/321例) 及び鼻咽頭炎4.4% (14/321例)、10mg BID群では鼻咽頭炎4.1% (13/316例) 及び咳嗽2.8% (9/316例) であった⁴⁸⁾。

注1) 本剤の関節リウマチにおける承認用法・用量は、トファシチニブとして5mg 1日2回経口投与である。

〈潰瘍性大腸炎〉

17.1.9 国際共同試験 (寛解導入試験：A3921094試験)

前治療 (ステロイド、アザチオプリン (AZA) 又は6-メルカプトプリン (6-MP)、あるいはTNF阻害剤) の少なくとも1つの治療に対して効果不十分又は忍容性不良の中等症から重症の活動期にある日本人及び外国人潰瘍性大腸炎患者^{注2)} (全体598例、うち日本人62例を含む) を対象として実施された比較試験において、主要評価項目である8週時の寛解率は、試験全体で本剤1回10mg、1日2回投与群がプラセボ投与群と比較して有意に高かった。また、日本人においても全体と同様の傾向がみられた。

表 8週時の寛解率 (中央読影機関による読影)

	10mg BID		プラセボ		プラセボとの差	
	N	n (%)	N	n (%)	差 (95% 信頼区間)	p値 ^{g)}
寛解率						
全体	476	88 (18.5)	122	10 (8.2)	10.3 (4.3, 16.3)	0.0070
日本人	49	11 (22.4)	13	1 (7.7)	14.8 (-3.9, 33.4)	NA

N：評価対象例数、n：例数、% (例数/評価対象例数)、BID：1日2回投与、NA：該当なし

寛解：Mayoスコアが2点以下で、個々のサブスコアが1点以下、直腸出血サブスコアが0点の場合と定義する。

g) TNF阻害剤の前治療歴の有無、ベースライン時のステロイド使用の有無、地域に基づき層別化されたCochran-Mantel-Haenszel (CMH) χ^2 検定

有害事象 (治験薬と関連あり) の発現割合について、全体では本剤10mg BID群で30.3% (144/476例)、プラセボ群全体で26.2% (32/122例) であった。有害事象の重症度は主に軽度又は中等度であった。本剤群で最も多くみられた有害事象は、器官別大分類で「感染症および寄生虫症」及び「胃腸障害」であった。

着目すべき有害事象 (重篤な感染症、帯状疱疹、主要な心血管系事象、悪性腫瘍、消化管穿孔) については、本剤10mg BID群の6例 (1.3%) に、重篤な感染症 (肛門膿瘍、蜂巣炎、クロストリジウム・ディフィシレ感染、熱性感染症外耳炎及び肺炎) が認められた。このうち、日和見感染と判定された事象はなかった。本試験期間中に、帯状疱疹が認められ、本剤10mg BID群は3例 (0.6%) であった⁴⁹⁾。

注2) 本剤1回15mg、1日2回投与群の16例 (日本人3例を含む) は有効性の解析から除外した。

17.1.10 国際共同試験 (寛解維持試験：A3921096試験)

寛解導入試験 (A3921094試験又はA3921095試験) のいずれか1試験を完了し、臨床反応 (ベースライン時に比べMayoスコアの3点以上かつ30%以上の低下があり、Mayoスコアの直腸出血サブスコアの1点以上の低下又はMayoスコアの直腸出血サブスコアの絶対値が0点又は1点と定義した) が認められた日本人及び外国人潰瘍性大腸炎患者 (全体は、本剤1回5mg、1日2回投与群198例、1回10mg、1日2回投与群197例、プラセボ投与群198例であり、うち日本人は、本剤1回5mg、1日2回投与群16例、1回10mg、1日2回投与群12例、プラセボ投与群11例を含む) を対象として実施された比較試験において、主要評価項目である52週時の寛解率は、全体の結果において、本剤1回5mg、1日2回投与群、1回10mg、1日2回投与群ともにプラセボ投与群と比較して、統計的に有意に高かった。また、日本人においても全体と同様の傾向がみられた。

表 52週時の寛解率（中央読影機関による読影）				
	投与群	n/N（%）	プラセボとの差（95% 信頼区間）	p値 ^{h)}
全体	プラセボ	22/198（11.1）	NA	NA
	5 mg BID	68/198（34.3）	23.2（15.3, 31.2）	<0.0001
	10 mg BID	80/197（40.6）	29.5（21.4, 37.6）	<0.0001
日本人	プラセボ	1/11（9.1）	NA	NA
	5 mg BID	5/16（31.3）	22.2（-6.2, 50.5）	NA
	10 mg BID	8/12（66.7）	57.6（26.0, 89.2）	NA

N：評価対象例数、n：例数、%（例数/評価対象例数）、BID：1日2回投与、NA：該当なし

寛解：Mayoスコアが2点以下で、個々のサブスコアが1点以下、直腸出血サブスコアが0点の場合と定義する。

h) 寛解導入試験での投与群及びベースライン時の寛解達成状況に基づき層別化されたCMH χ^2 検定

寛解維持試験（A3921096試験）の52週時の寛解率について、TNF阻害剤無効例以外の被験者において、本剤1回5mg、1日2回投与群及び1回10mg、1日2回投与群で同様であった。一方、TNF阻害剤無効例において、本剤1回10mg、1日2回投与群の治療効果は1回5mg、1日2回投与群に比べ高かった。

				プラセボとの差 (95% 信頼区間)	
	プラセボ N=198	5mg BID N=198	10mg BID N=197	5mg BID	10mg BID
TNF阻害剤無効例	10/89 (11.2%)	20/83 (24.1%)	34/93 (36.6%)	12.9% (1.6, 24.2)	25.3% (13.5, 37.1)
TNF阻害剤無効例以外	12/109 (11.0%)	48/115 (41.7%)	46/104 (44.2%)	30.7% (20.0, 41.5)	33.2% (22.0, 44.4)

N：評価対象例数、%（例数/評価対象例数）、BID：1日2回投与

寛解：Mayoスコアが2点以下で、個々のサブスコアが1点以下、直腸出血サブスコアが0点の場合と定義する。

有害事象の発現割合は、全体では、本剤5mg BID群で72.2%（143/198例）、10mg BID群で79.6%(156/196例^{注3)}、プラセボ群で75.3%(149/198例)であった。本剤群で発現割合の高かった有害事象は、器官別大分類で「感染症および寄生虫症」及び「胃腸障害」であった⁵⁰⁾。

注3) 本剤10mg BID群に組み入れられた197例中1例は治験薬の投与を受けなかったため、安全性の解析から除外した。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

トファシチニブは、JAKファミリーの強力な阻害薬であり、ヒトのキナーゼ群の中で高い選択性を示す。トファシチニブは、キナーゼアッセイでJAK1、JAK2、JAK3を阻害し、TyK2も軽度 to 阻害する。細胞内では2分子のJAKが介在してシグナル伝達が行われるが、トファシチニブはJAK3又はJAK1に会合するヘテロ二量体受容体によるシグナル伝達を強力に阻害し、その機能的選択性はJAK2に会合するホモ二量体受容体によるシグナル伝達に対する阻害よりも高い。JAK1及びJAK3の阻害により、IL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-15及びIL-21を含む数種類の共通の γ 鎖を有するサイトカイン受容体を介したシグナル伝達が遮断される。これらのサイトカインは、リンパ球の活性化、増殖及び機能発現に不可欠であることから、これらのシグナル伝達の阻害により免疫反応を様々な形で抑制できると考えられる。また、JAK1に対する阻害作用により、IL-6やI型IFNなど他の炎症誘発性サイトカインを介したシグナル伝達も抑制すると考えられる。より高用量では、JAK2ホモ二量体シグナル伝達の抑制を介したエリスロポエチンのシグナル伝達の抑制が生じる可能性がある。

19. 有効成分に関する理化学的見聞

一般的名称：トファシチニブクエン酸塩（Tofacitinib Citrate）

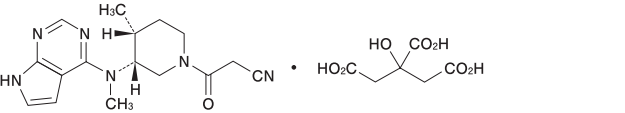
化学名：3-{[（3*R*,4*R*）-4-Methyl-3-[methyl（7*H*）-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)amino]piperidin-1-yl}-3-oxopropanenitrile monocitrate

分子式：C₁₆H₂₀NaO・C₆H₅O₇

分子量：504.49

性状：本品は白色の粉末である。本品は*N,N*-ジメチルアセトアミドに溶けやすく、水に溶けにくく、エタノール（99.5）に極めて溶けにくい。

化学構造式：



**21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

《関節リウマチ》

21.2 適切な製造販売後調査を実施し、本剤の安全性について十分に検討するとともに、感染症等の発現を含めた長期投与時の安全性及び有効性について検討すること。

《潰瘍性大腸炎》

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

22. 包装

28錠 [14錠（PTP）×2]

23. 主要文献

- 社内資料：生殖発生毒性試験（2013年3月25日承認 CTD2.6.6.6、2.6.6.9、2018年5月25日承認 CTD2.4.5） [L20120705046]
- 社内資料：授乳ラットにおける組織分布（2013年3月25日承認 CTD2.6.4.6、2.6.5.7） [L20120705038]
- 社内資料：外国第Ⅱ相試験 インフルエンザワクチン及び肺炎球菌ワクチン接種後の免疫応答への影響 [L20140701001]
- 社内資料：外国第Ⅱ/Ⅲ相試験 インフルエンザワクチン及び肺炎球菌ワクチン接種後の免疫応答への影響 [L20140701002]
- Lichtenstein, G.R. et al.：J Crohns Colitis. 2018：12（Suppl.1）：S048-S049 [L20180405003]
- 社内資料：がん原性試験（2013年3月25日承認 CTD2.6.6.5、2.6.6.9） [L20120705045]

- 社内資料：単回及び反復投与毒性試験（サル）（2013年3月25日承認 CTD2.6.6.1、2.6.6.2、2.6.6.3）
- Borie, D. C. et al.：Transplantation. 2005：80（12）：1756-1764 [L20110811076]

- 社内資料：健康成人における薬物動態（単回及び反復投与）（2013年3月13日承認 CTD2.7.1.2、2.7.2.3） [L20120705067]
- 社内資料：関節リウマチ患者におけるボビュレーションPK解析（2013年3月13日承認 CTD2.7.1.2、2.7.2.1） [L20120705091]
- 社内資料：潰瘍性大腸炎患者におけるボビュレーションPK解析（2018年5月25日承認 CTD2.4.4.4） [L20180327010]
- 社内資料：健康成人におけるバイオアベイラビリティの検討（2013年3月13日承認 CTD2.7.2.1） [L20120705064]
- 社内資料：健康成人における食事の影響（2013年3月13日承認 CTD2.7.2.2、2.7.2.3） [L20120705065]
- 社内資料：*in vitro*での血漿蛋白結合率の検討（2013年3月13日承認 CTD2.7.2.2、2.7.2.3） [L20120705092]
- 社内資料：*in vitro*での各種蛋白との結合率の検討（2013年3月13日承認 CTD2.7.2.2、2.7.2.3） [L20120705093]
- 社内資料：血球への移行の検討（2013年3月13日承認 CTD2.7.2.2） [L20120705094]

- 社内資料：健康成人におけるマスのバランスの検討（2013年3月13日承認 CTD2.7.2.2、2.7.2.3） [L20120705066]
- 社内資料：*in vitro*での代謝の検討（2013年3月13日承認 CTD2.7.2.2、2.7.2.3） [L20120705095]
- 社内資料：代謝に関連するヒトCYP酵素の検討（2013年3月13日承認 CTD2.7.2.2、2.7.2.3） [L20120705096]
- 社内資料：ヒトの薬物代謝酵素に対する影響（2013年3月13日承認 CTD2.7.2） [L20120705097]
- Krishnaswami, S. et al.：J Clin Pharmacol. 2014；54（1）：46-52 [L20131113227]

- Lawendy, N. et al.：Clin Pharmacol Drug Dev. 2014；3（6）：421-427 [L20160217002]
- 社内資料：メトトレキサートとの薬物相互作用（2013年3月13日承認 CTD2.7.2.2、2.7.2.3） [L20120705068]
- Gupta, P. et al.：Clin Pharmacol Drug Dev. 2014；3（1）：72-77 [L20160510123]

- 社内資料：タクロリムス及びシクロスポリンとの薬物相互作用（2013年3月13日承認 CTD2.7.2.2、2.7.2.3） [L20120705072]
- 社内資料：リファンピシンとの薬物相互作用（2013年3月13日承認 CTD2.7.2.2、2.7.2.3） [L20120705074]
- Gupta, P. et al.：Br J Clin Pharmacol. 2012；74（1）：109-115 [L20120713047]
- Menon, S. et al.：Clin Pharmacol Drug Dev. 2016；5（5）：336-342 [L20160927082]

- 29) Klamerus, K. J. et al. : Clin Pharmacol Drug Dev. 2014 ; 3 (6) : 499-507 [L20160217001]
- 30) 社内資料：P糖蛋白質の基質としての評価試験（2013年3月13日承認 CTD2.7.2.2、2.7.2.3） [L20120705098]
- 31) 社内資料：P糖蛋白質阻害作用の検討（2013年3月13日承認 CTD2.7.2） [L20120705099]
- 32) 社内資料：ヒト有機カチオントランスポーター（hOCT2）阻害作用の検討（2013年3月13日承認 CTD2.7.2） [L20120705100]
- 33) 社内資料：健康成人における糸球体ろ過への影響の検討（2013年3月13日承認 CTD2.7.2.2、2.7.2.3、2.7.2.5） [L20120705077]
- 34) 社内資料：ヒト有機カチオントランスポーター（hOCT1）の基質としての評価試験（2013年3月25日承認 CTD2.6.4.7、2018年5月25日承認 CTD2.6.4.7.3） [L20180327006]
- 35) 社内資料：ヒト有機カチオントランスポーター（hOCT2）の基質としての評価試験（2013年3月25日承認 CTD2.6.4.7、2018年5月25日承認 CTD2.6.4.7.3） [L20180327007]
- 36) 社内資料：ヒト有機アニオン輸送ポリペプチド（hOATP 1B1）阻害作用の検討（2013年3月13日承認 CTD2.7.2） [L20120705101]
- 37) 社内資料：ヒト有機アニオン輸送ポリペプチド（hOATP 1B3）阻害作用の検討（2013年3月13日承認 CTD2.7.2） [L20120705102]
- 38) Giacomini, K. M. et al. : Nat Rev Drug Discov. 2010 ; 9 (3) : 215-236 [L20130325001]
- 39) 社内資料：ヒト有機アニオン輸送ポリペプチド（hOATP1B1及びhOATP1B3）の基質としての評価試験（2013年3月25日承認 CTD2.6.4.7、2018年5月25日承認 CTD2.6.4.7.3） [L20180327008]
- 40) 社内資料：サンドイッチ培養ヒト肝細胞への取り込みの検討（2013年3月25日承認 CTD2.6.4.7、2018年5月25日承認 CTD2.4.3.6.3、2.6.4.7.3、2.6.5.15） [L20180327009]
- 41) Tanaka, Y. et al. : Arthritis Care Res. 2011 ; 63 (8) : 1150 [L20110811041]
- 42) Tanaka, Y. et al. : Mod Rheumatol. 2015 ; 25 (4) : 514-521 [L20150630132]
- 43) Fleischmann, R. et al. : Arthritis Rheum. 2012 ; 64 (3) : 617-629 [L20120314078]
- 44) Burmester, G. R. et al. : Lancet. 2013 ; 381 (9865) : 451-460 [L20130212001]
- 45) Fleischmann, R. et al. : N Engl J Med. 2012 ; 367 (6) : 495-507 [L20120914175]
- 46) 社内資料：外国Ⅲ相試験（DMARD効果不十分例、DMARD併用） [L20120705081]
- 47) van Vollenhoven, R. F. et al. : N Engl J Med. 2012 ; 367 (6) : 508-519 [L20120914072]
- 48) van der Heijde, D. et al. : Arthritis Rheum. 2013 ; 65 (3) : 559-570 [L20130314182]
- 49) 社内資料：Ⅲ相国際共同寛解導入試験（A3921094試験）（2018年5月25日承認 CTD2.7.6.2） [L20180327027]
- 50) 社内資料：Ⅲ相国際共同寛解維持試験（A3921096試験）（2018年5月25日承認 CTD2.7.6.4） [L20180327029]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ファイザー株式会社 製品情報センター
〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7
学術情報ダイヤル 0120-664-467
FAX 03-3379-3053

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

1.8 添付文書（案）

1.8.1 「ヒュミラ」添付文書（案）

※●年●月改訂（第3版、効能又は効果、用法及び用量変更）
 ※2020年11月改訂（第2版、効能又は効果、用法及び用量変更）

（案）

貯法：2～8℃で保存
 有効期間：24ヵ月

生物由来製品
 劇薬
 処方箋医薬品^{注)}

ヒト型抗ヒトTNF α モノクローナル抗体製剤
 アダリムマブ(遺伝子組換え)製剤

ヒュミラ[®]皮下注20mg
 シリンジ0.2mL

ヒュミラ[®]皮下注40mg
 シリンジ0.4mL

ヒュミラ[®]皮下注80mg
 シリンジ0.8mL

HUMIRA[®] SYRINGE

ヒュミラ[®]皮下注40mg
 ペン0.4mL

ヒュミラ[®]皮下注80mg
 ペン0.8mL

HUMIRA[®] PEN

日本標準商品分類番号

873999

	承認番号	販売開始
20mg/0.2mL	23000AMX00187000	2018年6月
40mg/0.4mL	22800AMX00410000	2016年11月
80mg/0.8mL	22800AMX00411000	2016年11月
40mg ペン	22900AMX00636000	2018年6月
80mg ペン	22900AMX00995000	2018年6月

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

●登録商標

1. 警告

〈効能共通〉

- 1.1 本剤投与により、結核、肺炎、敗血症を含む重篤な感染症及び脱髄疾患の新たな発生もしくは悪化等が報告されており、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。また、本剤の投与において、重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師の管理指導のもとで使用し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。[1.2、1.3、2.1、2.2、2.4、8.1-8.3、9.1.1、9.1.2、9.1.4、11.1.1、11.1.2、11.1.4、15.1.5参照]
- 1.2 感染症
 - 1.2.1 重篤な感染症
 敗血症、肺炎、真菌感染症を含む日和見感染症等の致命的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。[1.1、2.1、8.1、9.1.1、11.1.1参照]
 - 1.2.2 結核
 播種性結核（粟粒結核）及び肺外結核（胸膜、リンパ節等）を含む結核が発症し、死亡例も認められている。結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え、インターフェロン- γ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。また、結核の既感染者には、抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与すること。ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核が認められた例も報告されている。[1.1、2.2、8.3、9.1.2、11.1.2参照]
- 1.3 脱髄疾患（多発性硬化症等）の臨床症状・画像診断上の新たな発生もしくは悪化が、本剤を含む抗TNF製剤でみられたとの報告がある。脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者には投与しないこととし、脱髄疾患を疑う

患者や家族歴を有する患者に投与する場合には、適宜画像診断等の検査を実施するなど、十分な観察を行うこと。

[1.1、2.4、9.1.4、11.1.4参照]

- 1.4 本剤についての十分な知識と適応疾患の治療の知識・経験をもつ医師が使用すること。[5.1、5.3-5.5、5.7-5.11、5.13参照]

〈関節リウマチを除く効能〉

- 1.5 本剤の治療を行う前に、適応疾患の既存治療を十分勘案すること。[5.2、5.5、5.7-5.11、5.13参照]

〈関節リウマチ〉

- 1.6 本剤の治療を行う前に、少なくとも1剤の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。[5.1参照]

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬〉

- 1.7 本剤の副作用への対応について十分な知識を有する医師との連携のもと使用すること。[5.5参照]

〈非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎〉

- 1.8 本剤について十分な知識をもつ内科等の医師と診断及び治療に対して十分な連携をとり使用すること。[5.13参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 重篤な感染症（敗血症等）の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕[1.1、1.2.1、8.1、9.1.1、11.1.1参照]
- 2.2 活動性結核の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕[1.1、1.2.2、8.3、9.1.2、11.1.2参照]
- 2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 [11.1.5参照]
- 2.4 脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者〔症状の再燃及び悪化のおそれがある。〕[1.1、1.3、9.1.4、11.1.4参照]
- 2.5 うっ血性心不全の患者 [15.1.4参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販 売 名		ヒュミラ皮下注				
		20mg シリンジ 0. 2mL	40mg		80mg	
			シリンジ 0. 4mL	ペン 0. 4mL	シリンジ 0. 8mL	ペン 0. 8mL
有効成分・含量※		アダリムマブ（遺伝子組換え）				
		20mg	40mg	80mg		
添 加 剤 ※	D-マンニトール	8. 4mg	16. 8mg	33. 6mg		
	ポリソルベート80	0. 2mg	0. 4mg	0. 8mg		

※シリンジ又はペン1本中

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。マスター・セル・バンクの保存培養液中に、ウシの脾臓及び血液由来成分を使用している。

3.2 製剤の性状

販 売 名	ヒュミラ皮下注（全製品共通）
剤 形	注射剤（プレフィルドシリンジ又はペン）
性 状	無色澄明又はわずかにたん白質特有の乳白光を呈する液
pH	4.9～5.5
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）

**、*4. 効能又は効果

ヒュミラ皮下注20mgシリンジ0.2mL

ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.4mL

ヒュミラ皮下注40mgペン0.4mL

既存治療で効果不十分な下記疾患

○多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

ヒュミラ皮下注20mgシリンジ0.2mL

ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.4mL

ヒュミラ皮下注80mgシリンジ0.8mL

ヒュミラ皮下注40mgペン0.4mL

ヒュミラ皮下注80mgペン0.8mL

○中等症又は重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）

ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.4mL

ヒュミラ皮下注80mgシリンジ0.8mL

ヒュミラ皮下注40mgペン0.4mL

ヒュミラ皮下注80mgペン0.8mL

○関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

○化膿性汗腺炎

○壊疽性膿皮症

既存治療で効果不十分な下記疾患

○尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬

○強直性脊椎炎

○腸管型ベーチェット病

○非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎

○中等症又は重症の活動期にあるクローン病の寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

（参考）

	ヒュミラ皮下注		
	20mgシリンジ 0.2mL	40mgシリンジ 0.4mL	80mgシリンジ 0.8mL
		40mgペン 0.4mL	80mgペン 0.8mL
関節リウマチ	—	○	○
化膿性汗腺炎	—	○	○
壊疽性膿皮症	—	○	○
尋常性乾癬、関節症性乾癬、 膿疱性乾癬	—	○	○
強直性脊椎炎	—	○	○

	ヒュミラ皮下注		
	20mgシリンジ 0.2mL	40mgシリンジ 0.4mL	80mgシリンジ 0.8mL
		40mgペン 0.4mL	80mgペン 0.8mL
多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎	○	○	—
腸管型ベーチェット病	—	○	○
クローン病	—	○	○
潰瘍性大腸炎	○*	○	○
非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎	—	○	○

※：小児のみ

5. 効能又は効果に関連する注意

〈関節リウマチ〉

5.1 本剤の適用は、原則として既存治療で効果不十分な関節リウマチ患者に限定すること。ただし、関節の構造的損傷の進展が早いと予想される患者に対しては、抗リウマチ薬による治療歴がない場合でも使用できるが、最新のガイドライン等を参照した上で、患者の状態を評価し、本剤の使用の必要性を慎重に判断すること。[1.4、1.6参照]

〈化膿性汗腺炎〉

5.2 切開・排膿等の局所療法や、病変部に合併する感染症に対する抗菌薬投与が適用となる患者には、これらの治療を行っても臨床症状が残る場合に投与すること。[1.5参照]

5.3 本剤の軽度の化膿性汗腺炎患者における有効性及び安全性は確立していない。「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。[1.4、17.1.6～17.1.8参照]

〈壊疽性膿皮症〉

*5.4 臨床試験に組み入れられた患者の選択基準、併用された薬剤等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。[1.4、17.1.9参照]

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬〉

5.5 少なくとも1種類の既存の全身療法（紫外線療法を含む）で十分な効果が得られず、皮疹が体表面積（BSA）の10%以上に及ぶ場合に投与すること。[1.4、1.5、1.7参照]

5.6 難治性の皮疹、関節症状又は膿疱を有する場合に投与すること。

〈強直性脊椎炎〉

5.7 過去の治療において、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症薬等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。[1.4、1.5参照]

〈多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

5.8 過去の治療において、少なくとも1剤の抗リウマチ薬（生物製剤を除く）等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。全身型若年性特発性関節炎については、全身症状に対する有効性及び安全性が確立していないため、全身症状が安定し、多関節炎が主症状の場合に投与すること。[1.4、1.5参照]

〈腸管型ベーチェット病〉

5.9 過去の治療において、既存治療薬（ステロイド又は免疫調節剤等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。[1.4、1.5参照]

〈クローン病〉

5.10 過去の治療において、栄養療法、他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、アザチオプリン等）等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。なお、寛解維持投与は漫然と行わず経過を観察しながら行うこと。[1.4、1.5参照]

〈潰瘍性大腸炎〉

**5.11 過去の治療において、他の薬物療法（ステロイド、アザチオプリン等）等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明

かな臨床症状が残る場合に投与すること。ただし、成人においては、本剤よりも先に他の抗TNF製剤による治療を考慮すること。成人患者を対象とした国内臨床試験において主要評価項目の1つである投与8週時の寛解率ではプラセボ群との差は認められていない。[1. 4、1. 5、17. 1. 21参照]

****5. 12 維持投与は漫然と行わず経過を観察しながら行うこと。**

〈非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎〉

5. 13 過去の治療において、既存治療薬（ベーチェット病によるぶどう膜炎ではシクロスポリン等、その他の非感染性ぶどう膜炎では経口ステロイド剤等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。[1. 4、1. 5、1. 8参照]

****、*6. 用法及び用量**

〈関節リウマチ〉

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

〈化膿性汗腺炎〉

通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に160mgを、初回投与2週間後に80mgを皮下注射する。初回投与4週間後以降は、40mgを毎週1回又は80mgを2週に1回、皮下注射する。

〈壊疽性膿皮症〉

通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に160mgを、初回投与2週間後に80mgを皮下注射する。初回投与4週間後以降は、40mgを毎週1回、皮下注射する。

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬〉

通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に80mgを皮下注射し、以後2週に1回、40mgを皮下注射する。なお、効果不十分な場合には1回80mgまで増量できる。

〈強直性脊椎炎〉

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

〈多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

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

〈腸管型ベーチェット病〉

通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に160mgを、初回投与2週間後に80mgを皮下注射する。初回投与4週間後以降は、40mgを2週に1回、皮下注射する。

〈クローン病〉

通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に160mgを、初回投与2週間後に80mgを皮下注射する。初回投与4週間後以降は、40mgを2週に1回、皮下注射する。なお、効果が減弱した場合には1回80mgに増量できる。

〈潰瘍性大腸炎〉

成人：

通常、アダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に160mgを、初回投与2週間後に80mgを皮下注射する。初回投与4週間後以降は、40mgを2週に1回、皮下注射する。なお、初回投与4週間後以降は、患者の状態に応じて40mgを毎週1回又は80mgを2週に1回、皮下注射することもできる。

小児：

体重40kg以上の場合は、通常、アダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に160mgを、初回投与1週間後及び2週間後に80mgを皮下注射する。初回投与4週間後以降は、40mgを毎週1回又は80mgを2週に1回、皮下注射する。

体重25kg以上40kg未満の場合は、通常、アダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に80mgを、初回投与1週間後及び2週間後に40mgを皮下注射する。初回投与4週間後以降は、20mgを毎週1回又は40mgを2週に1回、皮下注射する。

体重15kg以上25kg未満の場合は、通常、アダリムマブ（遺伝子組換

え）として初回に40mgを、初回投与1週間後及び2週間後に20mgを皮下注射する。初回投与4週間後以降は、20mgを2週に1回、皮下注射する。

〈非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎〉

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

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7. 1 メトトレキサート等の抗リウマチ薬と併用する場合は、80mg隔週投与への増量はしないこと。

7. 2 本剤と他の生物製剤の併用について、有効性及び安全性が確立していないので併用を避けること。

〈関節リウマチ、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

7. 3 本剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用は行わないこと。海外で実施したプラセボを対照とした臨床試験において、本剤を含む抗TNF製剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用療法を受けた患者では併用による効果の増強は示されておらず、感染症及び重篤な感染症の発現率が本剤を含む抗TNF製剤のみによる治療を受けた患者での発現率と比べて高かった。

〈関節リウマチ〉

7. 4 本剤による治療反応は、通常投与開始から12週以内に得られる。12週以内に治療反応が得られない場合は、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。また、増量を行っても効果が得られない場合、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。

〈化膿性汗腺炎〉

7. 5 臨床試験では、投与52週以前に本剤80mgの2週間に1回皮下注射に切り替えた際の有効性及び安全性は検討されていないことから、本剤80mgの2週間に1回皮下注射を開始する時期については、患者の状態を考慮し、慎重に判断すること。[17. 1. 6参照]

〈壊疽性膿皮症〉

***7. 6 本剤による治療反応は、通常投与開始から26週以内に得られる。**26週以内に治療反応が得られない場合は、本剤の治療計画の継続を慎重に再考すること。

〈強直性脊椎炎〉

7. 7 本剤による治療反応は、通常投与開始から12週以内に得られる。12週以内に治療反応が得られない場合は、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。また、増量を行っても効果が得られない場合、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬〉

7. 8 本剤による治療反応は、通常投与開始から16週以内に得られる。16週以内に治療反応が得られない場合は、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。また、増量を行っても効果が得られない場合、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。

〈多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

7. 9 本剤による治療反応は、通常投与開始から12週以内に得られる。12週以内に治療反応が得られない場合は、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。

〈腸管型ベーチェット病〉

7. 10 12週以内に臨床症状や内視鏡所見等による治療反応が得られない場合は、本剤の継続投与の必要性を慎重に再考すること。

〈クローン病〉

7. 11 本剤による治療反応は、通常投与開始から4週以内に得られる。4週時点で臨床症状や内視鏡所見等による治療反応が得られない場合は、本剤の継続投与の必要性を検討し、他の治療法への切替を考慮すること。また、80mgへの増量は、40mgによる治療で効果は認められたものの、維持療法中に効果が減弱した患者に対して行うこと。80mgに増量しても効果が得られない場合、本剤の継続投与の必要性を慎重に再考すること。

〈潰瘍性大腸炎〉

7. 12 本剤による治療反応は、通常投与開始から8週以内に得られる。8週時点で臨床症状や内視鏡所見等による明らかな改善効果が得られない場合は、本剤の投与を中止すること。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤は、細胞性免疫反応を調節するTNF α （腫瘍壊死因子 α ）の生理活性を抑制するので、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼす可能性がある。そのため本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発現や増悪に注意すること。他の生物製剤との切替の際にも注意すること。また、患者に対しても、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。[1.1、1.2.1、2.1、9.1.1、11.1.1参照]
- 8.2 本剤を含む抗TNF製剤の臨床試験で、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現頻度が対照群に比し、高かったとの報告がある。また、関節リウマチのような慢性炎症性疾患のある患者に免疫抑制剤を長期間投与した場合、感染症や悪性リンパ腫等のリスクが高まることが報告されている。また、抗TNF製剤を使用した小児や若年成人においても、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍が報告されている。本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること。本剤投与に先立って全ての患者（特に、免疫抑制剤の長期間投与経験がある患者又はPUVA療法を行った経験のある乾癬患者）において、非黒色腫皮膚癌の有無を検査し、投与中も監視を継続すること。[1.1、15.1.5参照]
- 8.3 結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤の投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え、インターフェロン- γ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。特に、重篤な疾患もしくは易感染状態の患者においては、ツベルクリン反応で偽陰性となる可能性があるもので注意すること。また、本剤の適用にあたっては本剤投与のリスクベネフィットを慎重に検討すること。本剤投与前にツベルクリン反応等の検査が陰性の患者においても、投与後活動性結核があらわれることがあるため、本剤投与中は胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現に十分注意すること。患者に対し、結核の症状が疑われる場合（持続する咳、体重減少、発熱等）は速やかに主治医に連絡するよう説明すること。[1.1、1.2.2、2.2、9.1.2、11.1.2参照]
- 8.4 本剤を含む抗TNF製剤によるB型肝炎ウイルスの再活性化が認められているので、本剤投与に先立って、B型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。[9.1.3、11.1.8参照]
- 8.5 本剤投与において、生ワクチンの接種に起因する感染症を発現したとの報告はないが、感染症発現のリスクを否定できないので、生ワクチン接種は行わないこと。[9.5.2、9.7.1参照]
- 8.6 注射部位において紅斑、発赤、疼痛、腫脹、そう痒、出血等が多数認められているので、本剤を慎重に投与するとともに、発現に注意し、必要に応じて適切な処置を行うこと。
- 8.7 本剤を含む抗TNF療法において、新たな自己抗体（抗核抗体）の発現が報告されている。[11.1.3、15.1.3参照]
- 8.8 本剤を含む抗TNF療法において、既存の乾癬の悪化もしくは新規発現（膿疱性乾癬を含む）が報告されている。これらの多くは、他の免疫抑制作用を有する薬剤を併用した患者において報告されている。多くの症例は抗TNF製剤の投与中止によって回復したが、他の抗TNF製剤の再投与によって再度発現した例もある。症状が重度の場合及び局所療法により改善しない場合は本剤の中止を考慮すること。
- 8.9 本剤において、サルコイドーシスの悪化（皮膚、肺又は眼症状）が報告されている。サルコイドーシス患者に本剤を投与する場合には、十分な観察を行い、サルコイドーシスの悪化に注意すること。サルコイドーシス症状が悪化した場合には、適切な処置を行うこと。

*, 8.10 本剤の投与により、本剤に対する抗体が産生されることがある。臨床試験における日本人での産生率は、関節リウマチ44.0%（メトトレキサート併用下では19.3%）、化膿性汗腺炎13.3%、壊疽性膿皮症0%、尋常性乾癬11.6%、膿疱性乾癬30.0%、強直性脊椎炎16.0%、若年性特発性関節炎20.0%（メトトレキサート併用下では15.0%）、腸管型ベーチェット病5.0%、クローン病6.1%、潰瘍性大腸炎3.7%及び非感染性ぶどう膜炎12.5%であった。臨床試験において本剤に対する抗体の産生が確認された患者においては、

本剤の血中濃度が低下する傾向がみられた。血中濃度が低下した患者では効果減弱のおそれがある。

- 8.11 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、感染症等本剤による副作用が疑われる場合や、自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。シリンジ又はペンの安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、使用済みのシリンジ又はペンを廃棄する容器を提供すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症（重篤な感染症を除く）の患者又は感染症が疑われる患者

[1.1、1.2.1、2.1、8.1、11.1.1参照]

9.1.2 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部X線結核治癒所見のある患者）又は結核感染が疑われる患者

- (1) 結核の既感染者では、結核を活動化させ、症状が顕在化するおそれがある。[1.1、1.2.2、2.2、8.3、11.1.2参照]
- (2) 結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤の開始前に適切な抗結核薬を投与すること。[1.1、1.2.2、2.2、8.3、11.1.2参照]
 - ・胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
 - ・結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
 - ・インターフェロン- γ 遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者
 - ・結核患者との濃厚接触歴を有する患者

9.1.3 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつHBc 抗体又はHBs 抗体陽性）

肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。本剤を含む抗TNF製剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者において、B型肝炎ウイルスの再活性化が認められ、致命的な例も報告されている。なお、これらの報告の多くは、他の免疫抑制作用をもつ薬剤を併用投与した患者に起きている。[8.4、11.1.8参照]

9.1.4 脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者及び家族歴のある患者

- (1) 脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者については、神経学的評価や画像診断等の検査を行い、慎重に危険性と有益性を評価した上で本剤適用の妥当性を検討し、投与後は十分に観察を行うこと。脱髄疾患発現のおそれがある。[1.1、1.3、2.4、11.1.4参照]
- (2) 脱髄疾患の家族歴のある患者は、適宜画像診断等の検査を実施し、十分注意すること。脱髄疾患発現のおそれがある。

9.1.5 重篤な血液疾患（汎血球減少、再生不良性貧血等）の患者又はその既往歴のある患者

血液疾患が悪化するおそれがある。[11.1.6参照]

9.1.6 間質性肺炎の既往歴のある患者

定期的に問診を行うなど注意すること。間質性肺炎が増悪又は再発することがある。[11.1.7参照]

9.5 妊婦

9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、使用上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.5.2 本剤の投与を受けた患者からの出生児に対して生ワクチンを投与する際には注意すること。本剤は胎盤通過性があるとの報告があるため、感染のリスクが高まるおそれがある。[8.5参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は

は中止を検討すること。アダリムマブはヒト母乳中へ移行することが報告されている。[16. 8. 1参照]

9. 7 小児等

〈効能共通〉

9. 7. 1 本剤投与前に必要なワクチンを接種しておくことが望ましい。[8. 5 参照]

〈若年性特発性関節炎〉

****9. 7. 2** 低出生体重児、新生児、乳児又は4歳未満の幼児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

〈潰瘍性大腸炎〉

****9. 7. 3** 低出生体重児、新生児、乳児又は5歳未満の幼児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

〈若年性特発性関節炎及び潰瘍性大腸炎以外〉

****9. 7. 4** 小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9. 8 高齢者

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

10. 相互作用

10. 2 併用注意（併用に注意すること）

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

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11. 1 重大な副作用

****11. 1. 1 重篤な感染症**

敗血症（0. 3%）、肺炎（2. 6%）等の重篤な感染症（細菌、真菌（ニューモシスティス等）、ウイルス等の日和見感染によるもの）があらわれることがある。なお、感染症により死亡に至った症例が報告されている。投与中に重篤な感染症を発現した場合は、感染症がコントロールできるようになるまでは投与を中止すること。[1. 1、1. 2. 1、2. 1、8. 1、9. 1. 1参照]

11. 1. 2 結核（0. 3%）

結核（肺外結核（胸膜、リンパ節等）、播種性結核を含む）があらわれることがある。ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核があらわれることもある。また、肺外結核（胸膜、リンパ節等）もあらわれることがあることから、その可能性も十分考慮した観察を行うこと。[1. 1、1. 2. 2、2. 2、8. 3、9. 1. 2参照]

11. 1. 3 ループス様症候群（0. 1%）

[8. 7、15. 1. 3参照]

11. 1. 4 脱髄疾患（頻度不明）

脱髄疾患（多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎、ギラン・バレー症候群等）の新たな発生もしくは悪化があらわれることがある。[1. 1、1. 3、2. 4、9. 1. 4参照]

11. 1. 5 重篤なアレルギー反応（頻度不明）

アナフィラキシー等の重篤なアレルギー反応があらわれることがある。[2. 3参照]

11. 1. 6 重篤な血液障害（頻度不明）

再生不良性貧血を含む汎血球減少症、血球減少症（血小板減少症、白血球減少症、顆粒球減少症等）があらわれることがある。[9. 1. 5参照]

11. 1. 7 間質性肺炎（0. 8%）

肺線維症を含む間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部X線検査、胸部CT検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤投与を中止するとともにニューモシスティ

ス肺炎と鑑別診断（ β -D-グルカンの測定等）を考慮に入れ適切な処置を行うこと。[9. 1. 6参照]

11. 1. 8 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全（頻度不明）

劇症肝炎、著しいAST、ALT等の上昇を伴う肝機能障害、黄疸、肝不全があらわれることがある。なお、これらの中にはB型肝炎ウイルスの再活性化によるものが含まれていた。[8. 4、9. 1. 3参照]

11. 2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
精神神経系	頭痛	不眠症、回転性めまい、浮動性めまい、感覚減退	脳出血、脳梗塞、味覚異常、ラクナ梗塞、神経痛、健忘、筋萎縮性側索硬化症、脳虚血、頸髄症、頭蓋内動脈瘤、頭蓋内圧上昇、片頭痛、腓骨神経麻痺、神経根障害、傾眠、くも膜下出血、振戦、三叉神経痛、迷走神経障害、不安障害、譫妄、摂食障害、神経症、良性神経鞘腫、意識消失、脳炎、錯覚、末梢性ニューロパチー、気分変化、体位性めまい、うつ病、感情障害、構音障害	気分障害、神経過敏、激越、落ち着きのなさ、神経感覚障害（錯む）、睡眠障害
**、*血液・リンパ	自己抗体陽性（抗DNA抗体陽性、抗核抗体陽性）（14. 7%）	貧血、リンパ球数減少、好酸球数増加、白血球百分率数異常（白血球数増加を含む）	リンパ球形態異常、血小板数増加、リンパ節症、リンパ節炎、脾臓出血、脾臓梗塞、リンパ管炎、リウマトイド因子（RF）増加、血中 β -D-グルカン増加、リンパ球百分率異常（百分率増加を含む）、単球数異常（百分率増加及び減少を含む）、大小不同赤血球陽性、赤血球連鎖形成、赤血球数増加、好中球数増加、血中免疫グロブリンE増加、リンパ球数増加、トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加、血中アミラーゼ増加、血中トリプシン増加	特発性血小板減少性紫斑病（ITP）、APTT延長
**代謝・栄養	-	血中トリグリセリド上昇、血中尿酸増加、血中コレステロール上昇、乳酸脱水素酵素（LDH）上昇、体重増加、高血糖、CK上昇、CRP上昇、高脂血症、糖尿病	体重減少、血中リン減少、食欲不振、血中アルブミン減少、総蛋白増加、血中カリウム減少、血中カルシウム減少、血中カルシウム増加、血中クロール減少、血中コレステロール減少、血中ナトリウム減少、血中トリグリセリド減少、CK減少、総蛋白減少、脱水、高カリウム血症、痛風、食欲亢進、肥満、低血糖、血中マグネシウム増加、血中リン増加、グリコヘモグロビン増加	-

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
**感覚器	-	結膜炎、眼の異常感	麦粒腫、難聴、中耳炎、耳鳴、眼瞼浮腫、外耳炎、白内障、耳不快感、耳出血、結膜出血、眼脂、乾性角結膜炎、乱視、眼瞼炎、霰粒腫、複視、角膜炎、角膜症、高眼圧症、光視症、網膜変性、網膜静脈閉塞、高血圧性網膜症、強膜出血、強膜炎、真珠腫、緑内障、耳痛、角膜損傷、耳垢栓塞、角膜びらん、眼出血、硝子体浮遊物、耳感染、聴覚刺激検査異常、流涙増加、霧視、一過性視力低下、網膜出血、眼圧上昇	眼の刺激又は炎症、視覚障害、眼球感覚障害、全眼球炎、虹彩炎、耳介腫脹、耳そう痒症
循環器	-	高血圧	動悸、期外収縮、低血圧、心房細動、狭心症、心弁膜疾患、不整脈、心房頻脈、心不全、心タンポナーデ、心血管障害、冠動脈疾患、心室拡張、左房拡張、フィブリンDダイマー増加、頻脈、血栓性静脈炎、動脈硬化症、出血、ほてり、不安定血圧、末梢動脈瘤、静脈炎、壊死性血管炎、血管拡張、急性心筋梗塞、心電図異常、レイノー現象	心停止、冠動脈不全、心嚢液貯留、血腫、血管閉塞、大動脈狭窄、大動脈瘤
**、*呼吸器	上気道感染（鼻咽頭炎等）（50.0%）、咳嗽	インフルエンザ、鼻炎、鼻漏、鼻閉	慢性気管支炎、喘息、気管支肺炎、喉頭気管気管支炎、インフルエンザ性肺炎、鼻出血、特発性器質性肺炎、発声障害、呼吸困難、中葉症候群、咽頭紅斑、くしゃみ、気管支狭窄、過換気、胸水、胸膜線維症、胸膜炎、気胸、喘鳴、声帯ポリープ、百日咳、咯血、下気道の炎症、肺塞栓症、扁桃肥大	肺水腫、咽頭浮腫

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

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

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
泌尿器・生殖器	-	血尿、膀胱炎、女性生殖器系感染、蛋白尿、尿沈渣陽性	血中尿素増加、尿中白血球エステラーゼ陽性、尿中ブドウ糖陽性、尿中ケトン体陽性、尿中細菌検出、夜間頻尿、不正子宮出血、腎・尿路結石、腎膿瘍、血中クレアチニン増加、子宮平滑筋腫、腎機能障害、頻尿、慢性腎不全、水腎症、腎梗塞、腺筋症、性器出血、月経過多、前立腺炎、陰部そう痒症、膣分泌物、尿pH上昇、陰嚢水腫、尖圭コンジローマ、淋疾、尿道炎、尿中結晶陽性、排尿困難、尿意切迫、腎血管障害、良性前立腺肥大症、精巣上体炎、陰腫脹、前立腺特異性抗原増加、緊張性膀胱、無月経、不規則月経、閉経期症状	膀胱及び尿道症状、腎臓痛、月経周期障害
全身症状	発熱	倦怠感、浮腫、胸痛、季節性アレルギー、単純ヘルペス感染	異常感、胸部不快感、ウイルス感染、悪寒、冷感、化膿、口渇、疲労、腫瘍、顔面浮腫、熱感、低体温、治癒不良、異物感、潰瘍、食物アレルギー、抗酸性桿菌感染、クリプトコッカス症、感染、転倒、背部損傷、創腐敗、CT異常、胸部X線異常、免疫学的検査異常、全身性エリテマトーデス、線維腺腫、乳房の良性新生物、乳房痛、乳頭痛、側腹部痛、真菌感染、腋窩痛、細菌感染、疼痛、圧迫感、腫脹、金属アレルギー、大腸菌感染、無力症、成長遅延	インフルエンザ様疾患、サルコイドーシス
**、*投与部位	注射部位反応 ^(注) （紅斑、そう痒感、発疹、出血、腫脹、硬結等）（23.7%）	-	-	-

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

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

*14.1.2 皮膚病変のある部位又は皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（傷、発疹、発赤、硬結等の部位）には注射しないこと。

14.1.3 他の薬剤と混合しないこと。

14.1.4 本剤は1回で全量を使用する製剤であり、再使用しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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

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

15.1.3 海外の臨床試験において、抗核抗体（ANA）陽性化が認められた本剤投与患者の割合は、プラセボ群と比較して増加した。これらの患者においてまれに、新たにループス様症候群を示唆する徴候が認められたが、投与中止後に改善した。[8.7、11.1.3参照]

15.1.4 本剤はうつ血性心不全患者を対象とした臨床試験を実施していないが、本剤投与下でうつ血性心不全の悪化が報告されている。また、他の抗TNF製剤におけるうつ血性心不全を対象とした臨床試験では、心不全症状の悪化、死亡率の上昇が報告されている。[2.5参照]

15.1.5 海外における関節リウマチ、関節症性乾癬、強直性脊椎炎、クローン病、潰瘍性大腸炎及び尋常性乾癬を対象とした比較対照試験及びオープン試験（曝露期間中央値約0.6年、被験者数23,036例、延べ投与34,000人年）において、リンパ腫の発現は、約0.11/100人年であった。この発現率は、一般集団から推測される例数の3倍であった。関節リウマチ患者及び慢性炎症性疾患の患者（特に活動性の高い患者、免疫抑制剤治療の慢性曝露の患者）では、リンパ腫のリスクが高かった。非黒色腫皮膚癌については、約0.7/100人年であった。リンパ腫及び非黒色腫皮膚癌以外の悪性腫瘍としては、乳癌、大腸癌、前立腺癌、肺癌、黒色腫皮膚癌が多く報告されている。これらの発現率と癌種は、一般人口から予想されるものと類似していた^{1)~10)}。[1.1、8.2参照]

15.2 非臨床使用に基づく情報

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

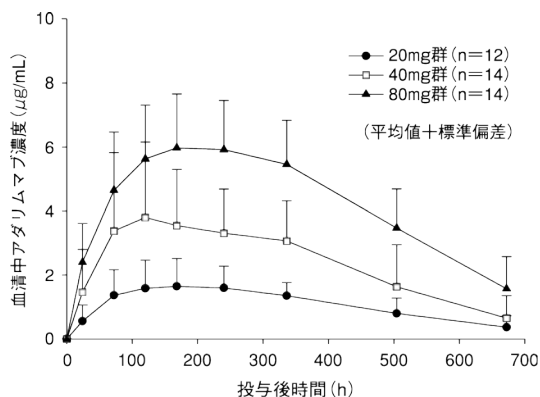
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

〈関節リウマチ〉

16.1.1 単回投与

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



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

(平均値±標準偏差)

健康成人被験者にアダリムマブ40mgを単回皮下投与したときのC_{max}及びT_{max}は、それぞれ4.7±1.6μg/mL及び131±56時間であった。アダリムマブ40mgを単回皮下投与した3試験から得られたアダリムマブの生物学的利用率（平均値）は64%であった（外国人データ）。

16.1.2 反復投与

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

〈化膿性汗腺炎〉

16.1.3 反復投与

化膿性汗腺炎患者にアダリムマブ160mgを初回投与し、2週目に80mg、4週目以降に40mgを毎週1回皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約16～18μg/mLであった。80mg隔週投与に変更した被験者における変更前後のトラフ濃度はいずれも約13～14μg/mLであった（日本人データ）。

〈壊疽性膿皮症〉

*16.1.4 反復投与

壊疽性膿皮症患者にアダリムマブ160mgを初回投与し、2週目に80mg、4週目以降に40mgを毎週1回皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約18～23μg/mLであった（日本人データ）。

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬〉

16.1.5 反復投与

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

〈強直性脊椎炎〉

16.1.6 反復投与

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

〈若年性特発性関節炎〉

16.1.7 反復投与

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

〈腸管型ベーチェット病〉

16.1.8 反復投与

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

〈クローン病〉

16.1.9 反復投与

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

〈潰瘍性大腸炎〉

**16. 1. 10 反復投与

(1) 成人

潰瘍性大腸炎患者にアダリムマブ160mgを初回投与し、2週目に80mg、4週目以降に40mgを隔週皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約6～9μg/mLであった（日本人データ）。潰瘍性大腸炎患者にアダリムマブ160mgを初回投与し、2週目に80mg、4週目及び6週目に40mg、8週目以降に40mgを毎週1回皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約14～17μg/mLであった（日本人及び外国人データ）。

(2) 小児

5～17歳の潰瘍性大腸炎患者にアダリムマブ0.6mg/kg（体重換算用量、最大40mg）を毎週1回皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約15～17μg/mLであった（日本人及び外国人データ）。

〈非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎〉

16. 1. 11 反復投与

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

16. 3 分布

関節リウマチ患者にアダリムマブを隔週静脈内投与したとき、滑液中アダリムマブ濃度は血清中濃度の31～96%の範囲であった（外国人データ）。

16. 4 代謝

アダリムマブは、ヒトIgG₁骨格を持つ抗体であることから、他の免疫グロブリンと同様に異化されると推察される。

16. 5 排泄

サルにアダリムマブ214.8mg/kgを反復静脈内投与したとき、尿中にアダリムマブ又はアダリムマブ由来断片は検出されなかった。

16. 8 その他

16. 8. 1 乳汁中移行

授乳婦にアダリムマブ40mgを単回皮下投与した時の乳汁中濃度は、投与6日後に最高値（31ng/mL）を示した¹¹⁾（外国人データ）。[9.6参照]

17. 臨床成績

17. 1 有効性及び安全性に関する試験

〈関節リウマチ〉

17. 1. 1 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験

1剤以上のDMARDsに効果不十分な関節リウマチ患者352例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における24週後のACR20%改善基準（ACR20）は、本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた¹²⁾。

表1：24週後のACR20達成患者の割合

	プラセボ	40mg隔週	80mg隔週
ACR20	13. 8% (12/87例)	44. 0% [§] (40/91例)	50. 6% [§] (44/87例)

[§]p<0. 05 対プラセボ群

安全性評価対象265例における主な有害事象は、注射部位紅斑、DNA抗体陽性各54例（20. 4%）、鼻咽頭炎42例（15. 8%）、抗核抗体陽性33例（12. 5%）、注射部位そう痒感19例（7. 2%）等であった。

17. 1. 2 国内第Ⅲ相試験（関節破壊の進展防止）

過去にメトトレキサート（以下、「MTX」）又はレフルノミドの使用経験がなく、罹病期間が2年以内の関節リウマチ患者334例を対象とし、基礎治療薬としてMTXを用いたプラセボ対照二重盲検比較試験における26週後のX線スコアmodified Total Sharp Score（以下、「mTSS」）で評価した結果、ベースラインからの変化量は本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に少なく、関節破壊の進展防止効果が確認された¹³⁾。

表2：mTSS変化量

	プラセボ+MTX	40mg隔週+MTX
ベースライン（平均値）	13. 76	14. 22
26週時の変化量（平均値）	2. 38±3. 195	1. 48±6. 065 [§]

[§]p<0. 001 対プラセボ群

また、26週後のACR20は、本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた。

表3：26週後のACR20達成患者の割合

	プラセボ+MTX	40mg隔週+MTX
ACR20	56. 4% (92/163例)	75. 4% [§] (129/171例)

[§]p<0. 001 対プラセボ群

安全性評価対象171例における主な有害事象は、鼻咽頭炎26例（15. 2%）、肝機能異常14例（8. 2%）、ALT増加13例（7. 6%）、AST増加11例（6. 4%）、注射部位反応、発疹各10例（5. 8%）等であった。

17. 1. 3 海外第Ⅲ相試験

1剤以上のDMARDsに効果不十分な関節リウマチ患者544例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における26週後のACR20は、本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた¹⁴⁾。

表4：26週後のACR20達成患者の割合

	プラセボ	40mg隔週	40mg毎週
ACR20	19. 1% (21/110例)	46. 0% [§] (52/113例)	53. 4% [§] (55/103例)

[§]p<0. 05 対プラセボ群

安全性評価対象434例における主な有害事象は、頭痛87例（20. 0%）、鼻炎75例（17. 3%）、発疹68例（15. 7%）、注射部位反応46例（10. 6%）、そう痒症41例（9. 4%）等であった。

17. 1. 4 海外第Ⅲ相試験（関節破壊の進展防止、過去にMTXの使用経験がない患者）

過去にMTXの使用経験がなく、罹病期間が3年未満の関節リウマチ患者799例を対象とした、二重盲検比較試験における52週後のX線スコア（mTSS）で評価した結果を下表に示す。ベースラインからの変化量はMTXと本剤の併用群が、MTX単独投与群に比べて有意に少なく（p<0. 001）、関節破壊の進展防止効果が確認された¹⁾。

表5：mTSS変化量（MTX使用経験のない患者）

	プラセボ+MTX	40mg隔週+MTX	40mg隔週
ベースライン（平均値）	21. 8	18. 1	18. 8
52週時の変化量（平均値）	5. 7±12. 7	1. 3±6. 5 [§]	3. 0±11. 2

[§]p<0. 001 対MTX併用 プラセボ群

本剤単独投与群274例における主な有害事象は、鼻咽頭炎61例（22. 3%）、頭痛56例（20. 4%）、悪心46例（16. 8%）、関節炎増悪41例（15. 0%）、上気道感染23例（8. 4%）等であった。MTX併用群268例における主な有害事象は、鼻咽頭炎82例（30. 6%）、頭痛53例（19. 8%）、上気道感染50例（18. 7%）、悪心45例（16. 8%）、関節炎増悪21例（7. 8%）等であった。

17. 1. 5 海外第Ⅲ相試験（関節破壊の進展防止、MTX効果不十分な患者）

MTX効果不十分な関節リウマチ患者619例を対象とした、MTX併用下のプラセボ対照二重盲検試験における52週後のX線スコア（mTSS）で評価した結果を下表に示す。ベースラインからの変化量はMTXと本剤の併用群が、MTX単独投与群に比べて有意に少なく（p<0. 001）、関節破壊の進展防止効果が確認された²⁾。

表6：mTSS変化量（MTXで効果不十分な患者）

	プラセボ+MTX	40mg隔週+MTX
ベースライン（平均値）	66. 4	72. 1
52週時の変化量（平均値）	2. 7±6. 8	0. 1±4. 8 [§]

[§]p<0. 001 対プラセボ群

本剤投与群419例における主な有害事象は、上気道感染82例（19. 6%）、注射部位疼痛74例（17. 7%）、鼻炎71例（16. 9%）、副鼻腔炎64例（15. 3%）、頭痛55例（13. 1%）、悪心45例（10. 7%）、下痢43例（10. 3%）、発疹42例（10. 0%）、尿路感染38例（9. 1%）等であった。

〈化膿性汗腺炎〉

17. 1. 6 国内第Ⅲ相試験

中等症から重症の日本人化膿性汗腺炎患者を対象^{注)}とした非盲検試験における投与12週後にHidradenitis Suppurativa Clinical Response（以下、「HiSCR」、ベースライン時と比較して膿瘍及び炎症性結節の総数が少なくとも50%減少し、かつ膿瘍数及び排膿性瘻孔数が増加していないと定義される）を達成した被験者の割合は86. 7%（13/15例）であった。投与52週以降で80mg隔週投与に切り替えた被験者（切り替え時点：投与77～113週）において、切り替え時のHiSCR達成率は66. 7%（4/6例）であり、80mg隔週投与切り替え後12週時も66. 7%（4/6例）で維持されていた。[5. 3、7. 5参照]

安全性評価対象15例における主な有害事象は、インフルエンザ6例（40. 0%）、上咽頭炎5例（33. 3%）であった。

17. 1. 7 海外第Ⅲ相試験（試験Ⅰ）

中等症から重症の化膿性汗腺炎患者を対象^注）としたプラセボ対照二重盲検比較試験における12週後のHiSCRを達成した被験者の割合を下表に示す。12週後のHiSCR達成率は、本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた¹⁵⁾。[5. 3参照]

表7：12週後のHiSCR達成率

	プラセボ	40mg毎週
HiSCR達成率 (12週)	26. 0% (40/154例)	41. 8% [§] (64/153例)

[§]p<0. 05 対プラセボ群

安全性評価対象153例の主な有害事象は、汗腺炎14例（9. 2%）、頭痛14例（9. 2%）、鼻咽頭炎9例（5. 9%）、上気道感染5例（3. 3%）、尿路感染5例（3. 3%）等であった。

17. 1. 8 海外第Ⅲ相試験（試験Ⅱ）

中等症から重症の化膿性汗腺炎患者を対象^注）としたプラセボ対照二重盲検比較試験における12週後のHiSCRを達成した被験者の割合を下表に示す。12週後のHiSCR達成率は、本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた¹⁵⁾。[5. 3参照]

表8：12週後のHiSCR達成率

	プラセボ	40mg毎週
HiSCR達成率 (12週)	27. 6% (45/163例)	58. 9% [§] (96/163例)

[§]p<0. 001 対プラセボ群

安全性評価対象163例の主な有害事象は、頭痛21例（12. 9%）、鼻咽頭炎9例（5. 5%）、下痢9例（5. 5%）、上気道感染8例（4. 9%）等であった。

^注 6ヵ月以上前に何らかの化膿性汗腺炎症状を有し（海外試験では1年以上前に化膿性汗腺炎と診断され）、膿瘍及び炎症性結節の総数が3以上、解剖学的に異なる2ヵ所以上に化膿性汗腺炎病変が存在し、そのうち1ヵ所がHurley重症度分類ステージⅡ（1個以上の広く分布した再発性の膿瘍で、瘻管や瘻痕形成を伴う）又はⅢ（多発性の相互に連絡した瘻管や膿瘍で、全域に散在する）であり、化膿性汗腺炎の経口抗生物質に対して十分な効果が認められない（海外試験では3ヵ月以上経口抗生物質に対して効果不十分又は忍容性がない）、等の条件を満たす患者。

〈壊疽性膿皮症〉

*17. 1. 9 国内第Ⅲ相試験

局所治療で効果不十分又は局所治療は適さないと判断された、活動性の潰瘍（紅斑又は境界隆起の評価において医師による炎症評価スコアが1以上）を有する潰瘍型壊疽性膿皮症患者22例を対象^注）とした非盲検試験において、アダリムマブを初回に160mg、初回投与2週後に80mg、初回投与4週後以降は40mgを週1回皮下投与した。投与26週後にPGAR100（Pyoderma Gangrenosum Area Reduction100、標的とした壊疽性膿皮症潰瘍の完全な治癒/閉鎖）を達成した割合は54. 5%[§]（12/22例）であった¹⁶⁾。[5. 4参照]

安全性評価対象22例における主な有害事象は、上咽頭炎4例（18. 2%）、貧血、クッシング様症状、湿疹、不眠症、壊疽性膿皮症各3例（13. 6%）等であった。

^注 経口ステロイドはプレドニゾン換算10mg/日以下の一定用量で併用可能とされ、その他の壊疽性膿皮症治療を目的とした薬剤/療法（シクロスポリン等の免疫抑制剤等）は併用不可とされた。

[§]p<0. 001 閾値有効率を20%と仮定し、1標本 χ^2 検定を用いた仮説検定（両側検定有意水準5%）

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬〉

17. 1. 10 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（尋常性乾癬）

中等症又は重症の尋常性乾癬患者（慢性局面型皮疹が体表面積（BSA）の10%以上、かつPASI（Psoriasis Area and Severity Index）スコアが12以上）169例を対象とした24週間投与と二重盲検試験におけるPASI反応率（16週）結果を下表に示す。本剤投与群のPASI75反応率はプラセボ投与群に比べて有意に優れていた¹⁷⁾。

表9：16週後のPASI75反応率

	プラセボ	40mg	40mg+L ^a	80mg
PASI75	4. 3% (2/46例)	57. 9% [§] (22/38例)	62. 8% [§] (27/43例)	81. 0% [§] (34/42例)

[§]p<0. 001 対プラセボ群

^a：80mg初回負荷投与あり

安全性評価対象123例における主な有害事象は、鼻咽頭炎45例（36. 6%）、血中トリグリセリド増加24例（19. 5%）、血中CK増加17例（13. 8%）、注射部位紅斑、血中尿酸増加各16例（13. 0%）等であった。

17. 1. 11 国内第Ⅲ相試験（膿疱性乾癬）

既存治療（エトレチナート、シクロスポリン等）で効果不十分な膿疱性乾癬（汎発型）患者10例を対象とした非盲検試験における投与16週後に臨床的改善（ベースラインからの皮膚症状スコアが改善又は寛解）を達成した被験者の割合は70. 0%（7/10例）であった¹⁸⁾。
主な有害事象は、鼻咽頭炎、そう痒症各3例（30. 0%）等であった。

17. 1. 12 海外第Ⅲ相試験（関節症性乾癬）（参考）

中等症又は重症の活動性関節症性乾癬患者（腫脹関節数が3関節以上、疼痛関節数が3関節以上かつ非ステロイド系炎症薬療法で効果が不十分な場合）313例を対象とした24週間投与とプラセボ対照二重盲検試験における12週後のACR20を下表に示す（患者の約50%はMTXを併用）。本剤投与群のACR20はプラセボ群に比べて有意に優れていた¹⁹⁾。

表10：12週後のACR20達成患者の割合

	プラセボ	40mg隔週
ACR20	14. 2% (23/162例)	57. 6% [§] (87/151例)

[§]p<0. 001 対プラセボ群

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

表11：24週後のmTSS変化量

	プラセボ	40mg隔週
ベースライン（平均値）	19. 0	22. 6
24週時の変化量（平均値）	1. 6±7. 50	1. 0±8. 62 [§]

[§]p<0. 001 対プラセボ群

安全性評価対象151例における主な有害事象は、上気道感染19例（12. 6%）、鼻咽頭炎15例（9. 9%）、注射部位反応10例（6. 6%）、頭痛9例（6. 0%）、高血圧8例（5. 3%）等であった。

〈強直性脊椎炎〉

17. 1. 13 国内第Ⅲ相試験

1剤以上のNSAIDsで効果不十分又は忍容性のない活動性強直性脊椎炎患者41例を対象とした非盲検試験における投与12週後の改善率（ASAS（Assessment of Spondylo Arthritis international Society）20）は、40mg隔週投与で73. 2%（30/41例）を示した²⁰⁾。
主な有害事象は、感染症19例（46. 3%）、肝機能障害11例（26. 8%）、注射部位反応6例（14. 6%）等であった。

17. 1. 14 海外第Ⅲ相試験

活動性強直性脊椎炎患者（NSAIDsで効果不十分な患者）315例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における12週後の改善率（ASAS 20）を下表に示す。本剤投与群はプラセボ投与群に比べてASAS 20に達した割合が有意に優れていた³⁾。

表12：12週後のASAS20反応率

	プラセボ	40mg隔週
ASAS20	20. 6%（22/107例）	58. 2% [§] （121/208例）

[§]p<0. 001 対プラセボ群

安全性評価対象208例における主な有害事象は、鼻咽頭炎26例（12. 5%）、頭痛20例（9. 6%）等であった。

〈若年性特発性関節炎〉

17. 1. 15 国内第Ⅲ相試験

既存治療で疾患活動性のコントロールが困難な多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者25例を対象とした非盲検試験における投与16週後改善率（ACR Pedi 30反応率）はMTX併用例90. 0%（18/20例）、非併用例100%（5/5例）、全体では92. 0%（23/25例）を示した²¹⁾。
主な有害事象は、鼻咽頭炎7例（28. 0%）、発疹、発熱各4例（16. 0%）等であった。

17. 1. 16 海外第Ⅲ相試験

既存治療で疾患活動性のコントロールが困難な多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者171例を対象とした非盲検導入期における投与16週後改善率（ACR Pedi 30反応率）はMTX併用例94. 1%（80/85例）、非併用例74. 4%（64/86例）、全体では84. 2%（144/171例）を示した。
また、非盲検導入期（16週）でACR Pedi 30反応に達した患者を対象とした二重盲検期において、投与48週時までの疾患再燃率を下表に示す。
本剤投与群はプラセボ投与群に比べて疾患再燃率は有意に低

かった²²⁾。

表13：48週までの疾患再燃率

	プラセボ	本剤	プラセボ+MTX	本剤+MTX
疾患再燃率	71. 4% (20/28例)	43. 3% [§] (13/30例)	64. 9% (24/37例)	36. 8% [§] (14/38例)

[§]p<0. 05 対プラセボ群

16週後（安全性評価対象171例）の主な有害事象は、注射部位疼痛32例（18. 7%）、注射部位反応27例（15. 8%）、注射部位灼熱感17例（9. 9%）、頭痛16例（9. 4%）、上気道感染15例（8. 8%）等であった。48週後（安全性評価対象68例）の主な有害事象は、注射部位疼痛、ウイルス感染各12例（17. 6%）、上気道感染11例（16. 2%）、注射部位反応10例（14. 7%）、挫傷9例（13. 2%）等であった。

〈腸管型ベーチェット病〉

17. 1. 17 国内第Ⅲ相試験

既存治療（ステロイド又は免疫調節剤）で効果不十分な腸管型ベーチェット病患者20例を対象^{注)}とした非盲検非対照試験における24週後の著明改善率（消化器症状の総合評価及び内視鏡所見改善度がいずれも1以下（著明改善、完全寛解）となった被験者の割合）は、45. 0%（9/20例）を示した²³⁾。

主な有害事象は、鼻咽頭炎9例（45. 0%）、下痢、ベーチェット症候群（原疾患の悪化）、挫傷、咳嗽各3例（15. 0%）であった。

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

〈クローン病〉

17. 1. 18 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験

(1) 導入療法

他の治療法（ステロイド、アザチオプリン、経腸栄養療法等）で効果不十分な中等症又は重症の活動期にあるクローン病患者（CDAI値：220～450）90例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における4週後の寛解率（CDAI値150未満）は、本剤投与群がプラセボ投与群に比べ高かった²⁴⁾。

表14：4週後の寛解率

	プラセボ	160mg（初回）/80mg（2週後）
寛解率	13. 0%（3/23例）	33. 3%（11/33例）

安全性評価対象67例における主な有害事象（4週後）は、注射部位反応、上気道感染各4例（6. 0%）等であった。

(2) 維持療法

導入療法の試験で、4週後にCR-70（CDAI値70以上減少）を示したクローン病患者82例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における、投与52週後の寛解率を下表に示す。52週後の寛解率は、本剤投与群がプラセボ投与群に比べ高かった²⁴⁾。

表15：52週後の寛解率

	プラセボ	40mg隔週
寛解率	9. 1%（2/22例）	38. 1%（8/21例）

安全性評価対象25例における主な有害事象（52週後）は、鼻咽頭炎14例（56. 0%）、鼻漏4例（16. 0%）、クローン病、齲歯各3例（12. 0%）等であった。

17. 1. 19 国内第Ⅲ相試験

増量投与

維持療法中に効果が減弱したクローン病患者28例を対象とした非盲検試験において、本剤増量投与によるCR-50（CDAI値が50以上減少）は8週後で75%（21/28例）であった。主な有害事象は、鼻咽頭炎13例（46. 4%）、クローン病、発疹各4例（14. 3%）等であった。

17. 1. 20 海外試験

(1) 導入療法（海外第Ⅱ/Ⅲ相試験）

他の治療法（ステロイド、アザチオプリン等）で効果不十分な中等症又は重症の活動期にあるクローン病患者（CDAI値：220～450、抗TNF製剤未治療）299例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における4週後の寛解率（CDAI値150未満）を下表に示す。4週後の寛解率は、本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた⁹⁾。

表16：4週後の寛解率

	プラセボ	160mg（初回）/80mg（2週後）
寛解率	12. 2%（9/74例）	35. 5% [§] （27/76例）

[§]p<0. 001 対プラセボ群

安全性評価対象225例における主な有害事象は、注射部位灼熱

感30例（13. 3%）、悪心17例（7. 6%）、注射部位反応、頭痛各14例（6. 2%）、注射部位疼痛13例（5. 8%）等であった。

(2) 導入療法（海外第Ⅲ相試験）

インフリキシマブで効果が消失した又は不耐な中等症又は重症の活動期にあるクローン病患者（CDAI値：220～450、インフリキシマブ不応例を除く）325例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における4週後の寛解率を下表に示す。4週後の寛解率は、本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた²⁵⁾。

表17：4週後の寛解率

	プラセボ	160mg（初回）/80mg（2週後）
寛解率	7. 2%（12/166例）	21. 4% [§] （34/159例）

[§]p<0. 001 対プラセボ群

安全性評価対象159例における主な有害事象は、腹痛、関節痛各9例（5. 7%）、頭痛、注射部位刺激感各8例（5. 0%）等であった。

(3) 維持療法（海外第Ⅲ相試験）

他の治療法（ステロイド、アザチオプリン等）で効果不十分な中等症又は重症の活動期にあるクローン病患者（CDAI値：220～450）854例に導入療法（初回80mg、2週後40mg）を行い、4週後にCR-70を示した患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において26週及び56週後の寛解率は、本剤40mg隔週投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた⁴⁾。

表18：26週後及び56週後の寛解率

		プラセボ	40mg隔週
寛解率	26週	17. 1%（29/170例）	39. 5% [§] （68/172例）
	56週	11. 8%（20/170例）	36. 0% [§] （62/172例）

[§]p<0. 001 対プラセボ群

導入療法期間（854例）における主な有害事象は、頭痛51例（6. 0%）、悪心45例（5. 3%）等であった。二重盲検期間（40mg隔週群260例）における主な有害事象はクローン病51例（19. 6%）、鼻咽頭炎29例（11. 2%）、関節痛27例（10. 4%）等であった。

〈潰瘍性大腸炎〉

17. 1. 21 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（成人）

他の治療法（ステロイド、アザチオプリン等）で効果不十分な中等症又は重症の潰瘍性大腸炎患者（Mayoスコア6～12、内視鏡検査サブスコア2～3、抗TNF製剤未治療）273例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における寛解率（主要評価項目）は、8週後では本剤投与群とプラセボ投与群との差は認められなかったが、52週後では、本剤投与群がプラセボ投与群に比べ高かった。また、8週後における改善率^{注)}（副次評価項目）は、プラセボ群35%（34/96例）、160mg（初回）/80mg（2週後）群で50%（45/90例）であり、本剤投与群がプラセボ投与群に比べ高かった²⁶⁾。[5. 11参照]

^{注)} Mayoスコアがベースラインから3かつ30%以上の減少、かつ、直腸出血サブスコアが1以下又はベースラインから1以上減少。

表19：8週後及び52週後の寛解率

		プラセボ	160mg（初回）/80mg（2週後）
寛解率 ^{a)} （主要評価項目）	8週	11. 5%（11/96例）	10. 0%（9/90例）
	52週 ^{b)}	7. 3%（7/96例）	20. 0%（18/90例）

a：Mayoスコアが2以下、かつ、いずれのサブスコアも1以下

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

安全性評価対象177例における主な有害事象（52週後）は、感染症76例（42. 9%）、注射部位反応18例（10. 2%）等であった。

17. 1. 22 海外第Ⅲ相試験（成人）

(1) 導入療法

抗TNF製剤未治療で、他の治療法（ステロイド、アザチオプリン等）で効果不十分な中等症又は重症の潰瘍性大腸炎患者（Mayoスコア6～12、内視鏡検査サブスコア2～3）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験（576例）における寛解率は、本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた²⁷⁾。

表20：8週後の寛解率

	プラセボ	160/80mg
寛解率 ^{a)} （8週）	9. 2%（12/130例）	18. 5% [§] （24/130例）

[§]p<0. 05 対プラセボ群

a：Mayoスコアが2以下、かつ、いずれのサブスコアも1以下

160/80mg導入群223例における主な有害事象は、潰瘍性大腸炎13例（5. 8%）、疲労9例（4. 0%）、頭痛7例（3. 1%）、鼻咽頭炎6例（2. 7%）であった。

(2) 導入及び維持療法

抗TNF製剤の使用経験の有無にかかわらず、他の治療法（ステロイド、アザチオプリン等）で効果不十分な中等症又は重症の潰瘍性大腸炎患者518例（Mayoスコア6～12、内視鏡検査サブスコア2～3）を対象^{注2）}としたプラセボ対照二重盲検比較試験における寛解率は、本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた^{28）}。

^{注2）} 抗TNF製剤で効果が消失した（二次無効）又は不耐な患者も含まれた。ただし、過去に抗TNF製剤に反応しなかった（一次無効）患者は除外された。

表21：8週後及び52週後の寛解率

	プラセボ	160/80mg
寛解率 ^{a)} （8週）	9.3%（23/246例）	16.5% [§] （41/248例）
寛解率 ^{a)} （52週）	8.5%（21/246例）	17.3% [§] （43/248例）

[§]p<0.05 対プラセボ群

a：Mayoスコアが2以下、かつ、いずれのサブスコアも1以下

二重盲検期間における安全性評価対象257例における主な有害事象は、潰瘍性大腸炎58例（22.6%）、鼻咽頭炎45例（17.5%）、頭痛22例（8.6%）、腹痛、関節痛各20例（7.8%）等であった。

****17.1.23 第Ⅲ相試験（成人、維持期高用量）**

抗TNF製剤の使用経験の有無にかかわらず、他の治療法（ステロイド、アザチオプリン等）で効果不十分な中等症又は重症（Mayoスコア6～12、内視鏡検査サブスコア2～3）の潰瘍性大腸炎患者^{注2）}を対象に二重盲検試験が実施された。海外で実施された主試験（852例）及び国内で実施されたサブ試験（100例）における52週後の寛解率^{a)}を下表に示す。投与8週以降に本剤40mgを週1回投与したときの52週後の寛解率は、40mgを隔週投与したときと比較して、主試験の外国人集団では統計的に有意な差が認められなかったが、サブ試験の日本人集団と主試験の外国人集団の統合集団では有意に優れていた^{29）}。

表22：52週後の寛解率

	40mg隔週	40mg週1回
外国人集団	29.0%（42/145例）	39.5%（60/152例）
統合集団	30.1%（49/163例）	41.1% [§] （72/175例）

[§]p<0.05 対40mg隔週投与群

導入期（8週まで）952例における主な有害事象は、頭痛71例（7.5%）、潰瘍性大腸炎63例（6.6%）であった。維持期（8週以降52週まで）846例における主な有害事象は、潰瘍性大腸炎170例（20.1%）、上咽頭炎104例（12.3%）、関節痛54例（6.4%）、上気道感染50例（5.9%）、頭痛47例（5.6%）であった。

^{注2）} 抗TNF製剤で以前に治療効果が認められ、効果消失又は不耐容となった患者も含まれた。ただし、過去に抗TNF製剤に反応しなかった（一次無効）患者は除外された。

a：投与8週時にMayoスコアによる改善（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、更に直腸出血サブスコアが1以下あるいは1以上の減少）した患者のうち、52週時にMayoスコアが2以下、かつ、いずれのサブスコアも1以下。

****17.1.24 第Ⅲ相試験（小児）**

抗TNF製剤の使用経験の有無にかかわらず、他の治療法（ステロイド、アザチオプリン等）で効果不十分な中等症又は重症（Mayoスコア6～12、内視鏡検査サブスコア2～3）の5～17歳の潰瘍性大腸炎患者^{注2）}を対象とした二重盲検比較試験を実施した。海外で実施された主試験（93例）及び国内で実施されたサブ試験（7例）における8週後及び52週後の寛解率^{a)}を下表に示す。主試験の外国人集団及びサブ試験の日本人集団と主試験の外国人集団の統合集団において、高用量群^{b)}と標準用量群^{c)}を併合した群、高用量群における8週後及び52週後の寛解率は、閾値有効率と比べて優位に高かった^{30）}。

表23：8週後及び52週後の寛解率

		併合 (高用量 ^{b)} +標準用量 ^{c)})	高用量 ^{b)}	標準用量 ^{c)}
外国人 集団	寛解率 ^{a)} （8週）	53.2% [§] (41/77例)	59.6% [§] (28/47例)	43.3% (13/30例)
	寛解率 ^{a)} （52週）	37.1% [§] (23/62例)	45.2% [§] (14/31例)	29.0% (9/31例)
統合 集団	寛解率 ^{a)} （8週）	51.8% [§] (43/83例)	58.8% [§] (30/51例)	40.6% (13/32例)
	寛解率 ^{a)} （52週）	35.8% [§] (24/67例)	44.1% [§] (15/34例)	27.3% (9/33例)

[§]：統計学的有意（多重性調整後） 閾値有効率（8週後：19.83%、52週後：18.37%）高用量群^{b)}の導入期（8週まで）51例における主な有害事象は、頭痛5例（9.8%）、貧血3例（5.9%）、潰瘍性大腸炎と上咽頭炎各2例（3.9%）であった。高用量群^{b)}の維持期（8週以降52週まで）

で最初の疾患再燃までの35例における主な有害事象は、潰瘍性大腸炎、上咽頭炎、上気道感染各4例（11.4%）、頭痛、咽頭炎各2例（5.7%）、貧血1例（2.9%）であった。

^{注2）} 抗TNF製剤で効果が消失した（二次無効）又は不耐な患者も含まれた。ただし、過去に抗TNF製剤に反応しなかった（一次無効）患者は除外された。

a：8週時の寛解率：投与8週時に部分的Mayoスコアが2以下、かつ、いずれのサブスコアも1以下。52週時の寛解率：投与8週時に部分的Mayoスコアによる改善（ベースラインから2ポイント以上かつ30%以上減少）した患者のうち、52週時にMayoスコアが2以下、かつ、いずれのサブスコアも1以下。

b：導入期：投与0及び1週時に2.4mg/kg（最大160mg）、投与2週時に1.2mg/kg（最大80mg）、投与4及び6週時に0.6mg/kg（最大40mg）。維持期：8週時以降0.6mg/kg（最大40mg）週1回。

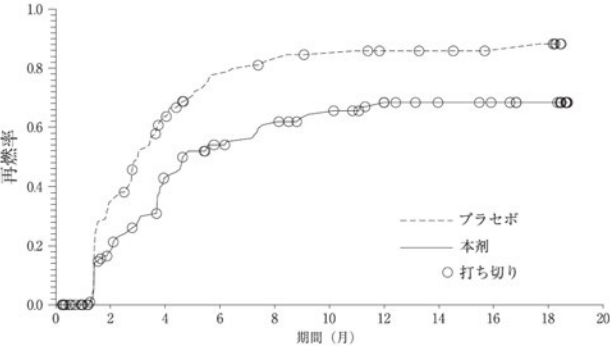
c：導入期：投与0週時に2.4mg/kg（最大160mg）、投与2週時に1.2mg/kg（最大80mg）、投与4及び6週時に0.6mg/kg（最大40mg）。維持期：8週時以降0.6mg/kg（最大40mg）隔週。

〈非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎〉

第Ⅲ相試験（日本人を含む国際共同試験）

17.1.25 活動性ぶどう膜炎

経口ステロイド治療中（プレドニゾロン換算10～60mg/日）に再燃した活動性ぶどう膜炎患者233例（うち日本人16例）を対象として、経口ステロイドの負荷投与により疾患活動性を抑えた後に、経口ステロイド用量を漸減したときの再燃までの期間を評価したプラセボ対照二重盲検比較試験の結果を以下に示す。



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

（再燃例数/治療例数）

投与6週以降の再燃のKaplan-Meier曲線（全体集団、ITT集団）

表25：投与6週以降の再燃^{a)}までの期間（ITT集団）

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

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

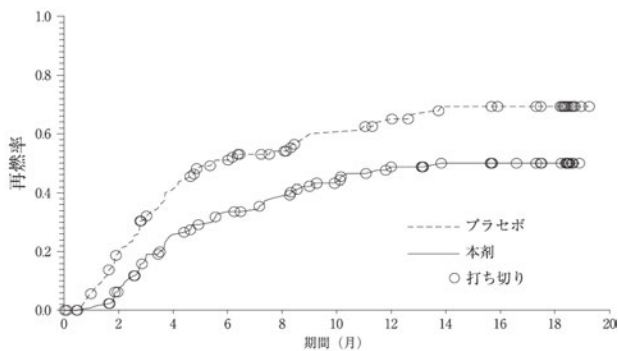
b)：投与群及び日本人又は外国人を説明変数としたCox比例ハザードモデル

c)：投与群を説明変数としたCox比例ハザードモデル

日本人併合の安全性評価対象119例における主な有害事象は、鼻咽頭炎21例（17.6%）、頭痛13例（10.9%）、疲労、ぶどう膜炎各12例（10.1%）等であった。

17.1.26 非活動性ぶどう膜炎

過去に経口ステロイド減量により再燃した経験のある、一定用量の経口ステロイド治療（プレドニゾロン換算10～35mg/日）により症状が安定している非活動性ぶどう膜炎患者258例（うち日本人32例）を対象として、試験開始時の経口ステロイドの用量を漸減したときの再燃までの期間を評価したプラセボ対照二重盲検比較試験の結果を以下に示す。



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

(再燃例数/治療例数)

投与2週以降の再燃のKaplan-Meier曲線（全体集団、ITT集団）

表26：投与2週以降の再燃^{a)} までの期間（ITT集団）

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

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

b)：投与群及び日本人又は外国人を説明変数としたCox比例ハザードモデル

c)：投与群を説明変数としたCox比例ハザードモデル

日本人併合の安全性評価対象131例における主な有害事象は、関節痛28例 (21.4%)、鼻咽頭炎23例 (17.6%)、頭痛17例 (13.0%)、疲労14例 (10.7%) 等であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

アダリムマブはTNFに特異的に結合し、細胞表面のp55及びp75TNF受容体とTNFの相互作用を阻害することでTNFの生物活性を中和する。

18.2 抗TNF作用

18.2.1 アダリムマブはTNF α に選択的に結合し、以下の作用を示した (*in vitro*)。

- ・ヒトTNF α に対して高い親和性を示した。
- ・TNF α 受容体 (TNF RI 及び TNF RII) に対するTNF α の結合を阻害した (IC₅₀値：1.26～1.47 $\times 10^{-9}$ mol/L)。
- ・L929細胞に対するヒトTNF α 誘発細胞傷害において細胞死を中和した (IC₅₀値：1.4～3.5 $\times 10^{-11}$ mol/L)。

18.2.2 アダリムマブはヒトTNF α トランスジェニックマウスモデルにおける関節炎の発症を抑制した³¹⁾ (*in vivo*)。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：アダリムマブ（遺伝子組換え）

(Adalimumab (Genetical Recombination)) [JAN]

分子量：約148,000

本質：ヒト抗ヒトTNF α モノクローナル抗体であるIgG₁の重鎖（ γ 1鎖）及び軽鎖（ κ 鎖）をコードするcDNAの発現によりチャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される451個のアミノ酸残基（C₂₁₉₇H₃₃₉₆N₅₈₄O₆₇₈S₁₅；分子量：49,318.95、C末端のリジン残基が欠落しているものC₂₁₉₁H₃₃₈₄N₅₈₂O₆₇₇S₁₅；分子量：49,190.78を含む）からなる重鎖2分子と214個のアミノ酸残基（C₁₀₂₇H₁₆₀₆N₂₈₂O₃₃₂S₆；分子量：23,407.82）からなる軽鎖2分子からなる糖たん白質

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈ヒュミラ皮下注20mgシリンジ0.2mL〉

シリンジ×1本（ゲージ：29G）

〈ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.4mL〉

シリンジ×1本（ゲージ：29G）

〈ヒュミラ皮下注80mgシリンジ0.8mL〉

シリンジ×1本（ゲージ：29G）

〈ヒュミラ皮下注40mgペン0.4mL〉

ペン×1本（ゲージ：29G）

〈ヒュミラ皮下注80mgペン0.8mL〉

ペン×1本（ゲージ：29G）

23. 主要文献

文献請求番号

- 1) Breedveld FC, et al.: Arthritis Rheum. 2006; 54: 26-37
HUR-0005
- 2) Keystone EC, et al.: Arthritis Rheum. 2004; 50: 1400-1411
HUR-0004
- 3) van der Heijde D, et al.: Arthritis Rheum. 2006; 54: 2136-2146
HUR-0008
- 4) Colombel JF, et al.: Gastroenterology 2007; 132: 52-65
HUR-0011
- 5) Weinblatt ME, et al.: Arthritis Rheum. 2003; 48: 35-45
HUR-0002
- 6) Furst DE, et al.: J. Rheumatol. 2003; 30: 2563-2571
HUR-0003
- 7) Gladman DD, et al.: Ann. Rheum. Dis. 2007; 66: 163-168
HUR-0006
- 8) Gladman DD, et al.: Arthritis Rheum. 2007; 56: 476-488
HUR-0007
- 9) Hanauer SB, et al.: Gastroenterology 2006; 130: 323-333
HUR-0009
- 10) Sandborn WJ, et al.: Gut 2007; 56: 1232-1239
HUR-0010
- 11) Ben-Horin S, et al.: Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2010; 8: 475-476
HUR-1559
- 12) Miyasaka N. The CHANGE Study Investigators: Mod. Rheumatol. 2008; 18: 252-262
HUR-0013
- 13) Takeuchi T, et al.: Ann. Rheum. Dis. 2014; 73: 536-543
HUR-1588
- 14) van de Putte LBA, et al.: Ann. Rheum. Dis. 2004; 63: 508-516
HUR-0001
- 15) Kimball AB, et al.: N. Engl. J. Med. 2016; 375: 422-434
HUR-1284
- 16) 社内資料：壊疽性膿皮症による活動性潰瘍を有する患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（2020年11月27日承認、CTD2.7.3.2、2.7.3.3、2.7.4.2）
- 17) Asahina A, et al.: J. Dermatol. 2010; 37: 299-310
HUR-0259
- 18) Morita A, et al.: J. Dermatol. 2018; 45: 1371-1380
HUR-1623
- 19) Mease PJ, et al.: Arthritis Rheum. 2005; 52: 3279-3289
HUR-0148
- 20) Kobayashi S, et al.: Mod Rheumatol. 2012; 22: 589-597
HUR-1594
- 21) Imagawa T, et al.: Clin. Rheumatol. 2012; 31: 1713-1721
HUR-1595
- 22) Lovell DJ, et al.: N. Engl. J. Med. 2008; 359: 810-820
HUR-0050
- 23) Tanida S, et al.: Clinical Gastroenterol Hepatol. 2015; 13: 940-948
HUR-1175
- 24) Watanabe M, et al.: J. Crohns Colitis 2012; 6: 160-173
HUR-0443
- 25) Sandborn WJ, et al.: Ann. Intern. Med. 2007; 146: 829-838
HUR-0055
- 26) Suzuki Y, et al.: J Gastroenterol. 2014; 49: 283-294
HUR-1074
- 27) Reinisch W, et al.: Gut 2011; 60: 780-787
HUR-0477
- 28) Sandborn WJ, et al.: Gastroenterology 2012; 142: 257-265
HUR-0479
- 29) 社内資料：成人の潰瘍性大腸炎患者を対象とした高用量での国際共同第Ⅲ相試験（●年●月●日承認、CTD2.7.3.2、2.7.3.3、

2.7.4.2)

30) 社内資料：小児の潰瘍性大腸炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (●年●月●日承認、CTD2.7.3.1、2.7.3.3、2.7.4.2)

31) Salfeld J, et al.: Arthritis Rheum. 1998; 41: S57

HUR-0016

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

アッヴィ合同会社
東京都港区芝浦 3-1-21

26.2 販売元

エーザイ株式会社
東京都文京区小石川 4-6-10

26.3 プロモーション提携

EA ファーマ株式会社
東京都中央区入船二丁目 1 番 1 号