

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領(2008年)に準拠して作成

ヒト型抗ヒトTNF α モノクローナル抗体製剤

ヒュミラ[®]皮下注 20mgシリンジ 0.4mL
ヒュミラ[®]皮下注 40mgシリンジ 0.8mL

〈皮下注射用アダリムマブ(遺伝子組換え)製剤〉

注)注意—医師等の処方せんにより使用すること

HUMIRA[®]

剤 形	注射剤(プレフィルドシリンジ)
製剤の規制区分	生物由来製品 劇薬 処方せん医薬品 ^{注)} 注)注意—医師等の処方せんにより使用すること
規格・含量	20mgシリンジ0.4mL 1シリンジ中アダリムマブ(遺伝子組換え)20mg含有 40mgシリンジ0.8mL 1シリンジ中アダリムマブ(遺伝子組換え)40mg含有
一般名	和名:アダリムマブ(遺伝子組換え)[JAN] 洋名:Adalimumab(Genetical Recombination)[JAN]
製造販売承認年月日・ 薬価基準収載・ 発売年月日	20mgシリンジ0.4mL 承認:2011年7月1日 薬価基準収載:2011年9月12日 発売:2011年9月29日 40mgシリンジ0.8mL 承認:2008年4月16日 薬価基準収載:2008年6月13日 発売:2008年6月18日
開発・製造販売(輸入)・ 提携 販売会社名	製造販売(輸入)元:アボット ジャパン株式会社 販売元:エーザイ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	エーザイ株式会社 お客様ホットライン ☎0120(419)497 FAX:03(3811)4946 http://www.eisai.co.jp

本IFは2011年9月改訂(第11版)の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ

<http://www.info.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

IF利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書(以下、添付文書と略す)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬と略す)学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」(以下、IFと略す)の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会において新たなIF記載要領が策定された。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IFの様式]

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。

④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2008」(以下、「IF記載要領2008」と略す)により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

①「IF記載要領2008」は、平成21年4月以降に承認された新医薬品から適用となる。

②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2008」による作成・提供は強制されるものではない。

③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることがあり、その取扱いには十分に留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008年9月)

目次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	38
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	38
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	3	2. 禁忌内容とその理由	40
II. 名称に関する項目	4	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	41
1. 販売名	4	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	41
2. 一般名	4	5. 慎重投与内容とその理由	41
3. 構造式又は示性式	4	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	42
4. 分子式及び分子量	4	7. 相互作用	47
5. 化学名(命名法)	5	8. 副作用	47
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	5	9. 高齢者への投与	76
7. CAS登録番号	5	10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与	76
III. 有効成分に関する項目	6	11. 小児等への投与	76
1. 物理化学的性質	6	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	77
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	13. 過量投与	77
3. 有効成分の確認試験法	6	14. 適用上の注意	77
4. 有効成分の定量法	6	15. その他の注意	77
IV. 製剤に関する項目	7	16. その他	78
1. 剤形	7	IX. 非臨床試験に関する項目	79
2. 製剤の組成	7	1. 薬理試験	79
3. 注射剤の調製法	7	2. 毒性試験	80
4. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意	8	X. 管理的事項に関する項目	83
5. 製剤の各種条件下における安定性	8	1. 規制区分	83
6. 溶解後の安定性	8	2. 有効期間又は使用期限	83
7. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	8	3. 貯法・保存条件	83
8. 生物学的試験法	8	4. 薬剤取扱以上の注意点	83
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	8	5. 承認条件等	83
10. 製剤中の有効成分の定量法	8	6. 包装	84
11. 力価	8	7. 容器の材質	84
12. 混入する可能性のある夾雑物	8	8. 同一成分・同効薬	84
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	8	9. 国際誕生年月	84
14. その他	8	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	84
V. 治療に関する項目	9	11. 薬価基準収載年月日	84
1. 効能又は効果	9	12. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の 年月日及びその内容	84
2. 用法及び用量	10	13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	84
3. 臨床成績	13	14. 再審査期間	85
VI. 薬効薬理に関する項目	30	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	85
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	30	16. 各種コード	85
2. 薬理作用	30	17. 保険給付上の注意	85
VII. 薬物動態に関する項目	33	XI. 文献	86
1. 血中濃度の推移・測定法	33	1. 引用文献	86
2. 薬物速度論的パラメータ	35	2. その他の参考文献	86
3. 吸収	36	XII. 参考資料	87
4. 分布	36	1. 主な外国での発売状況	87
5. 代謝	36	2. 海外における臨床支援情報	88
6. 排泄	37	XIII. 備考	90
7. 透析等による除去率	37		

1. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アダリムマブ(ヒュミラ®)は、ファージディスプレイ法*によって創製された世界で最初のヒト型抗ヒトTNF α モノクローナル抗体であり、ヒトTNF α に対して高い親和性と選択性を有している。

TNF α は炎症反応あるいは免疫反応に関与するサイトカインであり、TNF α 濃度の上昇が関節リウマチや乾癬などの炎症性疾患の主な原因の一つとして考えられている。このため、過剰に発現しているTNF α を中和することによってTNF α 濃度を低下させる物質はこれらの炎症性疾患の新しい治療薬になり得ると考えられた。ヒュミラ®は、2010年6月時点で、関節リウマチは86カ国、関節症性乾癬は79カ国、強直性脊椎炎は76カ国、クローン病は75カ国、尋常性乾癬は75カ国、若年性特発性関節炎は50カ国において承認されており、2010年6月現在、46万人以上の患者様に投与されている。

<関節リウマチ>

TNF α は、IL-1やIL-6等他のサイトカインの誘導及び破骨細胞の分化・誘導に深く関与し、炎症反応や骨破壊といった関節リウマチ(RA)の病態形成において重要な役割を果たしている¹⁾。このことから、関節で過剰に産生されているTNF α を中和することによって関節リウマチの症状の改善並びに関節破壊の進展を予防することが可能である。

アダリムマブは、海外において臨床試験が行なわれ、関節症状の軽減だけでなく、関節破壊進展の抑制効果が確認され、米国及びEUで申請され、それぞれ2002年12月及び2003年9月に承認された。本邦では、アボット ジャパン株式会社とエーザイ株式会社が共同開発し、ブリッジングによる開発を行った。開発計画作成時の欧米におけるMTX承認用量が本邦と異なっていたことから、MTX併用試験間でのブリッジングは困難と考え、アダリムマブ単独投与試験を行った。その結果、日本人RA患者においても欧米人RA患者と類似した有効性と安全性が確認されたことから、申請を行い、2008年4月に承認された。

<乾癬>

乾癬の病変部においてTNF α の濃度が上昇しており、TNF α が発症に重要な役割を担っていると考えられていることから、乾癬に関する臨床開発が米国、カナダ及びEUで開始された。その結果、乾癬の皮膚症状の改善及びQOLの改善が認められ、米国及びEUで申請され、EUでは2007年12月、米国では2008年1月に承認された。また、関節症状を有する乾癬患者(関節症性乾癬)に対してもEUでは2005年8月、米国では2005年10月に承認された。

本邦では、アボット ジャパン株式会社とエーザイ株式会社が共同開発し、中等症以上の尋常性乾癬(関節症性乾癬も含む)の患者を対象として臨床試験を行なった。その結果、日本人乾癬患者における有効性と安全性が確認されたところから、2008年5月に効能追加の申請を行い、2010年1月に尋常性乾癬及び関節症性乾癬の適応が承認された。

<強直性脊椎炎>

強直性脊椎炎は、関節内にTNF α 濃度の増加を認める免疫疾患である。TNF α は活動性強直性脊椎炎患者の仙腸関節の生検において確認されている。また、脊椎関節症患者における肘及び股の腱付着部病変の外科的開放生検においては、慢性炎症に伴う軟骨下骨髄に活性化マクロファージが確認されている。

アダリムマブの強直性脊椎炎に関する臨床試験は海外で行われ、米国及び欧州で申請、2006年6月に欧

州, 2006年7月に米国で承認された。

本邦では, アボット ジャパン株式会社とエーザイ株式会社が共同開発し, 活動性強直性脊椎炎患者を対象として臨床試験を行った。その結果, 日本人活動性強直性脊椎炎患者における有効性と安全性が確認されたことから, 2009年10月に効能・効果及び用法・用量の承認事項一部変更承認申請を行い, 2010年10月に強直性脊椎炎の適応が承認された。

<クローン病>

クローン病患者の粘膜ではインターフェロン γ やインターロイキン2の産生によって特徴付けられるTh1(CD4+)細胞が支配的であること, 活性化されたマクロファージはTNFを含む炎症性サイトカインを産生することが知られている, このことからTNF α を中和することによってクローン病の症状の改善が期待できる。

海外におけるクローン病の開発は米国, カナダ及びEUで開始され, 米国及びEUで申請, 2007年2月に米国, 2007年6月にEUで承認された。

本邦では, アボットジャパン株式会社とエーザイ株式会社が共同開発し, 中等症又は重症の活動期にあるクローン病の患者を対象として臨床試験を行った。その結果, 日本人クローン病患者における有効性と安全性が確認されたことから, 2009年9月に効能追加の申請を行い, 2010年10月にクローン病の適応が承認された。

<若年性特発性関節炎>

TNF α は若年性特発性関節炎患者の滑液, 滑膜及び血液中で上昇していることが知られており, TNF α が発症に重要な役割を担っていると考えられている。アダリムマブの多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎に関する海外における臨床試験の結果, アダリムマブ単独投与及びMTXとの併用投与で有効性と安全性が確認され, 2008年2月に米国, 8月に欧州で承認された。本邦では, アボットジャパン株式会社とエーザイ株式会社が2008年2月から共同開発し, 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎の患者を対象として臨床試験を行った。その結果, 日本人において多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎における有効性と安全性が確認されたことから, 2010年8月に効能追加の申請を行い, 2011年7月に多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎の適応が承認された。

また, 新たに20mg/0.4mL製剤(ヒュミラ皮下注20mgシリンジ0.4mL)について, 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎を効能又は効果として医薬品製造販売承認申請をあわせて行い2011年7月に承認された。

※ファージディスプレイ法

ファージディスプレイは, 1985年, Science誌においてG. Smithにより, ランダムペプチドは繊維状ファージの表面に提示可能であると報告されたのを皮切りに, 現在では目的とする機能を持ったポリペプチドを迅速に単離する方法として発展し, 有用な生理活性ペプチドや新たな機能を持ったたん白質の創製, ヒト型抗体の作製などさまざまな分野で応用されている。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- ヒト型モノクローナル抗体である (p1~2参照)

本剤は、ヒト遺伝子からファージディスプレイ法を用いて作製したヒト型抗ヒトTNF α モノクローナル抗体であるため、マウス由来の配列を含んでいない。

- 2週間に1回の投与スケジュール (p10~12参照)

本剤の投与間隔は2週に1回で、通院等による負担が小さくすむ。

- プレフィルドシリンジを採用 (p7~8参照)

再溶解の必要がないように、薬剤が充填されたプレフィルドシリンジを採用している。また自己注射が可能な皮下注射製剤である。

- 副作用 (p47~75参照)

重大な副作用として、**敗血症 (0.4%)、肺炎 (3.0%) 等の重篤な感染症、結核 (0.4%)、ループス様症候群 (頻度不明^注)、脱髄疾患 (頻度不明^注)、重篤なアレルギー反応 (頻度不明^注)、重篤な血液障害 (汎血球減少症、血小板減少症、白血球減少症、顆粒球減少症) (頻度不明^注)、間質性肺炎 (0.4%)、劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全 (頻度不明^注)**があらわれることがある。

注) 海外又は自発報告で認められた副作用のため、頻度は不明。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ヒュミラ® 皮下注20mgシリンジ0.4mL

ヒュミラ® 皮下注40mgシリンジ0.8mL

(2) 洋名

HUMIRA®

(3) 名称の由来

HUM-(human:人), IRA-(Rheumatoid Arthritis:関節リウマチ)に由来

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

アダリムマブ(遺伝子組換え)(JAN)

(2) 洋名(命名法)

Adalimumab (Genetical Recombination) (JAN)

adalimumab (INN)

(3) ステム

免疫調整薬 -lim-

ヒト型モノクローナル抗体 -umab

3. 構造式又は示性式

アダリムマブは2本の軽鎖(κ 鎖)と2本の重鎖(γ 1鎖)からなるモノクローナル抗体で、軽鎖、重鎖及び全体の分子量は、それぞれ約23kDa、約51kDa及び約148kDaである。アダリムマブは16本のジスルフィド結合を有し、重鎖の301番目のアスパラギン残基には複合型二本鎖及び高マンノース型の糖鎖が付加している。

4. 分子式及び分子量

分子式:

重鎖(451個のアミノ酸残基) 2分子

C₂₁₉₇H₃₃₉₆N₅₈₄O₆₇₈S₁₅

C₂₁₉₁H₃₃₈₄N₅₈₂O₆₇₇S₁₅(C末端のリジン残基が欠落しているもの)

軽鎖(214個のアミノ酸残基) 2分子

C₁₀₂₇H₁₆₀₆N₂₈₂O₃₃₂S₆

分子量:約148,000

5. 化学名(命名法)

日本名:

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巢細胞で産生される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(分子量約148,000)

英名:

Glycoprotein (molecular weight : ca. 148,000) consisting of two molecules of light chain, each containing 214 amino acid residues (C₁₀₂₇H₁₆₀₆N₂₈₂O₃₃₂S₆; molecular weight : 23,407.82) and two molecules of heavy chain, each containing 451 amino acid residues (C₂₁₉₇H₃₃₉₆N₅₈₄O₆₇₈S₁₅; molecular weight : 49,318.95; including a molecule lacking C-terminal lysine residue 451, C₂₁₉₁H₃₃₈₄N₅₈₂O₆₇₇S₁₅; molecular weight : 49,190.78) produced in Chinese hamster ovary cells transfected with a cDNA encoding heavy chain (γ 1-chain) and light chain (κ -chain) of IgG₁, human anti-human tumor necrosis factor α monoclonal antibody.

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

D2E7 (治験番号)

7. CAS登録番号

331731-18-1

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

澄明度はEP標準懸濁液Ⅳより濃くなく、色はEP標準溶液B7より濃くない。

(2) 溶解性

該当しない

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点

該当しない

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

(6) 分配係数

該当しない

(7) その他の主な示性値

pH: 5.0~5.4

2. 有効成分の各種条件下における安定性

原薬を-80℃に保存したとき、60ヵ月まで安定であった。

3. 有効成分の確認試験法

イオン交換液体クロマトグラフィー

サイズ排除液体クロマトグラフィー

ペプチドマップ

4. 有効成分の定量法

紫外可視吸光度測定法(測定波長: 280nmにおけるたん白質濃度を測定)

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 規格及び性状

区別:注射剤(プレフィルドシリンジ)

規格:20mgシリンジ0.4mL

40mgシリンジ0.8mL

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

(2) 溶液及び溶解時のpH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 安定なpH域等

pH:4.9~5.5

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

20mgシリンジ0.4mL 1シリンジあたり20mgのアダリムマブ(遺伝子組換え)含有

40mgシリンジ0.8mL 1シリンジあたり40mgのアダリムマブ(遺伝子組換え)含有

(2) 添加物

	<u>20mgシリンジ0.4mL</u>	<u>40mgシリンジ0.8mL</u>
D-マンニトール	4.8mg	9.6mg
クエン酸水和物	0.522mg	1.044mg
クエン酸ナトリウム水和物	0.122mg	0.244mg
リン酸水素二ナトリウム二水和物	0.612mg	1.224mg
リン酸二水素ナトリウム	0.344mg	0.688mg
塩化ナトリウム	2.466mg	4.932mg
ポリソルベート80	0.4mg	0.8mg
水酸化ナトリウム	適量	適量

(3) 電解質の濃度

該当しない

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

該当しない

3. 注射剤の調製法

水溶性注射製剤のため, 溶解液はない. また, プレフィルドシリンジ製剤でかつ皮下注射であるため, 使用時に用いる容器/用具はない.

4. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.8mL

保存条件	保存形態	保存期間	結果
5°C遮光	プレフィルド シリンジ	36ヵ月	リジン変異体の減少傾向及び単量体の減少傾向を認めしたが, ごく僅かであった.
25°C/60%RH遮光		6ヵ月	リジン変異体の減少及び単量体の減少を認めた.
40°C/75%RH遮光		6ヵ月	リジン変異体の減少及び単量体の減少を認めた.

測定項目: 性状, pH, イオン交換HPLC, SEC-HPLC, 不溶性異物, 不溶性微粒子, 力価(TNF中和能)

ヒュミラ皮下注20mgシリンジ0.4mLの安定性は、ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.8mLと同様であった。

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

イオン交換液体クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

紫外可視吸光度測定法

11. 力価

生物活性測定法

12. 混入する可能性のある夾雑物

目的物質由来として凝集物. 製造工程由来として微生物学的混在物及び不溶性微粒子

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

本剤のシリンジ注射針カバーは天然ゴム(ラテックス)が含有されているため, まれにかゆみ, 発赤, 蕁麻疹, むくみ, 発熱, 呼吸困難, 喘息様症状, 血圧低下, ショック等のアレルギー性症状を起こすことがあるので注意すること.

14. その他

特になし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

ヒュミラ皮下注20mgシリンジ0.4mL

既存治療で効果不十分な下記疾患

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.8mL

既存治療で効果不十分な下記疾患

関節リウマチ

尋常性乾癬, 関節症性乾癬

強直性脊椎炎

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

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0.4mL	ヒュミラ皮下注40mg シリンジ0.8mL
関節リウマチ	—	○
尋常性乾癬, 関節症性乾癬	—	○
強直性脊椎炎	—	○
多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎	○	○
クローン病	—	○

<効能・効果に関連する使用上の注意>

関節リウマチ

(1)過去の治療において、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。

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

尋常性乾癬及び関節症性乾癬

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

(2)難治性の皮疹又は関節症状を有する場合に投与すること。

強直性脊椎炎

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

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

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

クローン病

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

（解説）

「効能・効果」の項において、本剤の適用を「既存治療で効果不十分な場合に限る」としており、その内容を具体的に記載した。

また、関節リウマチにおいては、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。

2. 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。

尋常性乾癬及び関節症性乾癬

通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に80mgを皮下注射し、以後2週に1回、40mgを皮下注射する。なお、効果不十分な場合には1回80mgまで増量できる。

強直性脊椎炎

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

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。

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。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- (1) 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。本剤による治療開始後、医師により適用が妥当と判断された患者については、自己投与も可能である（「重要な基本的注意」の項参照）。
- (2) 投与毎に注射部位を変えること。また、皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（傷、発疹、発赤、硬結等の部位）、乾癬の部位には注射しないこと（「適用上の注意」の項参照）。
- (3) 関節リウマチ及び強直性脊椎炎において、本剤による治療反応は、通常投与開始から12週以内に得られる。12週以内に治療反応が得られない場合は、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。また、増量を行っても効果が得られない場合、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。
- (4) 尋常性乾癬及び関節症性乾癬において、本剤による治療反応は、通常投与開始から16週以内に得られる。16週以内に治療反応が得られない場合は、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。また、増量を行っても効果が得られない場合、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。

- (5) 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎において、本剤による治療反応は、通常投与開始から12週以内に得られる。12週以内に治療反応が得られない場合は、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。
- (6) クロウン病において、本剤による治療反応は、通常投与開始から4週以内に得られる。4週時点で臨床症状や内視鏡所見等による治療反応が得られない場合、また、寛解維持投与中に効果不十分となった場合は、本剤の継続投与の必要性を検討し、他の治療法への切替えを考慮すること。
- (7) 本剤は1回に全量を使用すること。

(解説)

- (1) 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うことが必要であることから設定した。

また、医師により適用が可能と判断された患者については、自己投与が可能である。

(「警告」の項4、「重要な基本的注意」の項(12)参照)

- (2) 国内及び海外臨床試験において、注射部位反応が報告されているため設定した。また、注射適用部位に関して一般的な注意を記載した。

国内臨床試験における注射部位反応は701例中266件(37.9%)報告されており、主な内訳は注射部位紅班(116例)、注射部位反応(69例)、注射部位そう痒感(39例)、注射部位腫脹(10例)、注射部位発疹(6例)、注射部位疼痛(6例)、注射部位出血(5例)等であった。注射部位反応の多くは軽度のものであった。同じ部位に繰り返し注射をすると発現しやすくなるおそれがあるので、投与毎に注射部位(前回投与部位から少なくとも約3cm(指2本分)離す)を変えること。

(「適用上の注意」の項(2)参照)

- (3) 関節リウマチに関する海外臨床試験結果では、本剤40mg隔週投与により、26週後に治療反応(ACR20)が認められた患者のうち、89.8%は12週の時点で治療反応(ACR20)が認められており、それ以降はACR20反応率の増加はほとんど認められていない。そのため、欧州では12週以内に治療反応が得られなかった場合には、現在の治療法の継続が適切であるかどうかについて、DMARDsの追加、併用中のDMARDs又は他の関節リウマチ治療薬の用量増加、本剤の増量又は投与中止等を含め、適切な治療法を検討することが添付文書に記載されている。

国内臨床試験では、本剤の40mg隔週投与で24週後に治療反応(ACR20)が認められた患者のうち、93.3%は12週の時点で治療反応(ACR20)が認められている。この割合は、上述の海外臨床試験結果と類似しており、12週以降のACR20反応率の上昇がわずかであったことから、国内添付文書においても欧州と同様に治療の継続についての検討が必要と考え記載した。

強直性脊椎炎に関する海外臨床試験では、アダリムマブ40mg隔週皮下投与により58%の患者で12週の時点で活動性の改善(ASAS: Assessment of SpondyloArthritis international Society 20)が認められ、プラセボ群に比べて優位に優れ、安全性では差は認められなかった。欧州では12週間以内に治療反応が得られない場合は、治療の継続を注意深く検討すべきであることが添付文書に記載されている。

国内臨床試験では、海外試験を上回る有効性が示され、12週後の改善率(ASAS 20)は、40mg隔週投与で73.2%(30/41例)を示した。安全性について臨床的に問題となる違いは認められなかった。国内の臨床試験データは少ないものの、海外の臨床試験の結果と少なくとも同様な傾向が見られたこと

から国内添付文書においても欧州と同様に治療の継続について記載が必要と考え記載した。

国内試験では、増量が必要(24週間以内)であった症例は41例中4例(9.8%)であり、16週時に1例、20週時に2例、24週時に1例が増量された。増量後のデータのある3例中、16及び20週時に増量した各1例は、増量後ASAS 20に達し、20週時に増量した1例は24週時ではASAS 20に達していなかった。安全性については全例で問題なかった。

強直性脊椎炎は国内での対象患者数が少ないため、80mg隔週投与への増量について十分な症例数が確保できていないが、類似した疾患の関節リウマチにおいて増量時のベネフィット及び安全性は確認されており、関節リウマチの承認用法・用量に含まれている。

- (4) 乾癬に関する海外臨床試験結果では、本剤40mg隔週投与により71%の患者に16週の時点で治療反応(PASI75)が認められた。欧州では16週以内に治療反応が認められない場合は現在の治療方法の継続について慎重に再考することが添付文書に記載されている。

国内臨床試験では、40mg隔週投与(初回80mg負荷投与)した患者のうち、PASI75に達した割合は、8週で41.9%、12週で53.5%、16週で62.8%であり、16週目までに62.8%に治療反応が認められた。この割合は海外臨床試験結果と類似しており、国内添付文書においても欧州と同様に治療の継続についての検討が必要と考え、記載した。

治療方法の継続の検討とは、光線療法、併用している薬剤の変更、本剤の増量又は投与中止を含めたものである。

- (5) 若年性特発性関節炎に関する海外臨床試験結果では、投与12週後の改善率(ACR Pedi 30反応率)は83%(142/171例)であり、投与16週の時点84%(144/171例)と比べて大きな増加は認められていないことから、アダリムマブの効果の判定は少なくとも12週間の治療が適切であると判断した。そのため、欧州では、通常12週間以内に臨床効果が得られなかった患者においては、治療の継続を注意深く検討すべきことが添付文書に記載されている。

国内臨床試験では、ACR Pedi 30反応率は、投与2週から経時的に増加し、16週時は海外試験の16週時と同様の結果を示していることから、国内添付文書においても同様の検討が必要と考え記載した。

- (6) クロウン病に関する海外臨床試験結果では本剤初回160mg、2週後80mg投与により、他の治療法で効果不十分な中等症又は重症のクロウン病患者において4週後の寛解率が36%であり、プラセボ12%に比べて有意に優れていた。

国内の臨床試験結果では本剤160mg、2週後80mg投与により他の治療法で効果不十分な中等症又は重症なクロウン病患者において4週後の寛解率が33%であり、プラセボ群13%に比べて海外の臨床試験同様、高かった。

4週時点で治療反応が得られない、又は寛解維持投与中に効果不十分となった場合は本剤の継続投与の必要性の検討が必要と考え、記載した。

- (7) 本剤は、1回の使用量(20mg又は40mg)を予め充填したプレフィルドシリンジ製剤であるため、投与に際しては、全量を使用することを明記した。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ(2009年4月以降承認品目)

<関節リウマチ>

該当しない

<尋常性乾癬及び関節症性乾癬>

国内	海外(参考)
第Ⅱ/Ⅲ相二重盲検プラセボ対照試験(169例)	第Ⅱ相二重盲検プラセボ対照試験(147例)
	第Ⅱ相継続投与試験(137例)
	第Ⅲ相二重盲検プラセボ対照試験(1,212例)
	第Ⅲ相二重盲検プラセボ対照試験(271例)
非盲検継続投与試験(147例)	第Ⅲ相二重盲検プラセボ対照試験(313例)*
	第Ⅲ相二重盲検プラセボ対照試験(102例)*
非盲検継続投与試験(147例)	非盲検継続試験(1,456例)

*関節症性乾癬患者対象

<強直性脊椎炎>

国内	海外
第Ⅲ相非盲検試験(41例)	第Ⅲ相二重盲検プラセボ対照比較試験(82例)
	第Ⅲ相二重盲検プラセボ対照比較試験(315例)
	第Ⅲb相非盲検試験(1,250例)*

*参考試験

<若年性特発性関節炎>

国内	海外
第Ⅲ相非盲検試験(25例)	第Ⅲ相二重盲検プラセボ対照比較試験(171例)

<クローン病>

国内	海外
第Ⅱ/Ⅲ相二重盲検プラセボ対照試験(90例) (寛解導入試験)	第Ⅱ/Ⅲ相二重盲検プラセボ対照試験(854例)
	第Ⅱ/Ⅲ相二重盲検プラセボ対照試験(299例)
	第Ⅱ/Ⅲ相二重盲検プラセボ対照試験(276例)
	第Ⅲ相二重盲検プラセボ対照試験(325例)
第Ⅱ/Ⅲ相二重盲検プラセボ対照試験(83例) (維持療法試験)	非盲検継続試験(777例)*

*参考資料

(2) 臨床効果

<関節リウマチ>

(国内)

<第Ⅱ/Ⅲ相用量反応性試験(M02-575試験)¹⁾>

試験デザイン:多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験

対象:1剤以上のDMARDs治療が効果不十分な関節リウマチ患者

主な登録基準:圧痛関節数12ヵ所以上,腫脹関節数10ヵ所以上,CRP \geq 2mg/dL

試験方法:無作為にプラセボ又は本剤単独を20, 40, 80mg隔週皮下投与

主要評価項目:投与24週目のACR20反応率

副次評価項目:ACR20/50/70反応率の推移, ACRコアセットの評価 ほか

結果:

評価項目	評価時期	アダリムマブ			プラセボ (n=87)
		20mg隔週 (n=87)	40mg隔週 (n=91)	80mg隔週 (n=87)	
ACR20反応率	投与12週目	44.8%*(39/87)	42.9%*(39/91)	54.0%*(47/87)	12.6%(11/87)
	投与24週目	28.7%*(25/87)	44.0%*(40/91)	50.6%*(44/87)	13.8%(12/87)

*:p<0.05(vs.プラセボ群 [Pearson's χ^2 検定])

注意:本剤の関節リウマチに対して承認されている用法・用量は, 40mgを2週に1回, 皮下注射である。なお, 効果不十分な場合は, 1回80mgまで増量できる。

(海外)

<第III相臨床試験(DE011試験)²⁾>

試験デザイン:多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験

対象:1剤以上のDMARDs治療が効果不十分であった関節リウマチ患者

主な登録基準:圧痛関節数12ヵ所以上かつ腫脹関節数10ヵ所以上, CRP \geq 2mg/dLもしくはESR(赤沈値) \geq 28mm/h

試験方法:無作為にプラセボ又は本剤を単独で20, 40mgを週1回もしくは隔週投与

主要評価項目:投与26週目のACR20反応率

副次評価項目:投与26週目のACR50/70反応率, EULAR反応率, ACRコアセットの評価 ほか

結果:

評価項目	評価時期	アダリムマブ		プラセボ(n=110)
		20mg隔週(n=106)	40mg隔週(n=113)	
ACR20 反応率	投与26週目	35.8%*(38/106)	46.0%*(52/113)	19.1%(21/110)

*:p \leq 0.05(vs.プラセボ群 [Pearson's χ^2 test])

注意:本剤の関節リウマチに対して承認されている用法・用量は, 40mgを2週に1回, 皮下注射である。なお, 効果不十分な場合は, 1回80mgまで増量できる。

<第II/III相臨床試験(DE009試験)³⁾>

試験デザイン:多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群比較試験

対象:MTXが効果不十分であった関節リウマチ患者

主な登録基準:圧痛関節数9カ以上,腫脹関節数6カ以上

試験方法:MTX併用でアダリムマブ20, 40, 80mgを隔週皮下投与

主要評価項目:投与24週目のACR20反応率

副次評価項目:ACR50/70反応率, ACRコアセットの評価 ほか

結果:

評価項目	評価時期	アダリムマブ+MTX			MTX単独 (n=62)
		20mg隔週 (n=69)	40mg隔週 (n=67)	80mg隔週 (n=73)	
ACR20反応率	投与24週目	47.8%*(33/69)	67.2%*(45/67)	65.8%*(48/73)	14.5%(9/62)

* : $p \leq 0.001$ (vs. MTX単独群 [Dunnett's test])

注意:本剤の関節リウマチに対して承認されている用法・用量は, 40mgを2週に1回, 皮下注射である。なお, 効果不十分な場合は, 1回80mgまで増量できる。

本邦の本剤添付文書「使用上の注意2. 重要な基本的注意(9)」において, メトトレキサート等の抗リウマチ薬を併用する場合は, 80mg隔週投与への増量は行わないこととなっている。

また, 「使用上の注意3. 相互作用」においては, 本剤のクリアランスが低下するおそれがあるため(機序不明), メトトレキサートとは併用注意となっている。

<第II/III相臨床試験(DE019試験)⁴⁾>

試験デザイン:多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験

対象:MTXが効果不十分であった関節リウマチ患者

主な登録基準:圧痛関節数9カ以上,腫脹関節数6カ以上, CRP \geq 1mg/dL, 1関節以上の骨びらん又はRF陽性

試験方法:無作為にMTX併用でプラセボ又は本剤20mgを週1回もしくは40mgを隔週皮下投与

主要評価項目:投与24週目のACR20反応率, 投与52週目のmodified-total Sharpスコアの変化量, 投与52週目のHAQ変化量

副次評価項目:投与52週目のACR20/50/70反応率, ACRコアセットの評価, 投与24週目のmodified-total Sharpスコアの変化量 ほか

結果:

評価項目	評価時期	アダリムマブ40mg隔週+MTX (n=207)	MTX単独 (n=200)
		ACR20反応率	投与24週目
	投与52週目	58.9%*(122/207)	24.0%(48/200)

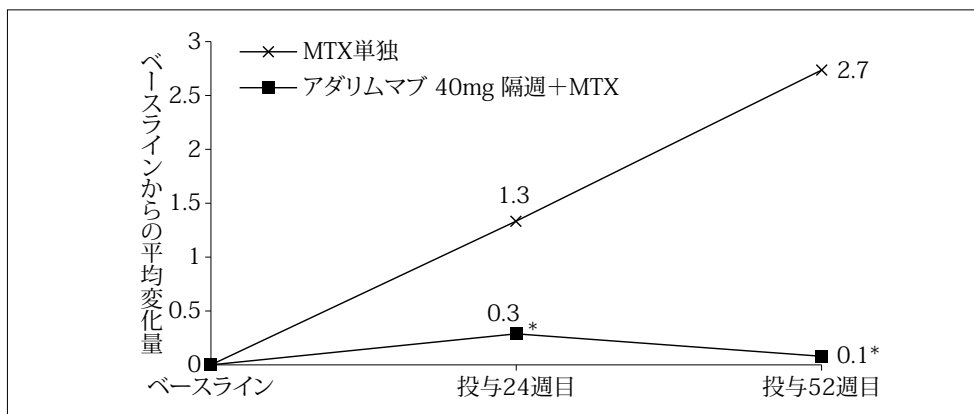
* : $p \leq 0.001$ (vs. MTX単独群 [Pearson's χ^2 test])

注意:本剤の関節リウマチに対して承認されている用法・用量は, 40mgを2週に1回, 皮下注射である。なお, 効果不十分な場合は, 1回80mgまで増量できる。

本邦の本剤添付文書「使用上の注意2. 重要な基本的注意(9)」において, メトトレキサート等の抗リウマチ薬を併用する場合は, 80mg隔週投与への増量は行わないこととなっている。

また, 「使用上の注意3. 相互作用」においては, 本剤のクリアランスが低下するおそれがあるため(機序不明), メトトレキサートとは併用注意となっている。

modified-total Sharpスコアのベースラインからの変化量の推移(外挿値)(FAS)



*: $p \leq 0.001$ (vs. MTX単独群 [ANCOVA])

注意: 本剤の関節リウマチに対して承認されている用法・用量は、40mgを2週に1回、皮下注射である。なお、効果不十分な場合は、1回80mgまで増量できる。

本邦の本剤添付文書「使用上の注意2. 重要な基本的注意(9)」において、メトトレキサート等の抗リウマチ薬を併用する場合は、80mg隔週投与への増量を行わないこととなっている。

また、「使用上の注意3. 相互作用」においては、本剤のクリアランスが低下するおそれがあるため(機序不明)、メトトレキサートとは併用注意となっている。

< 第III相臨床試験 (DE013試験)⁵⁾ >

試験デザイン: 多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験

対象: MTX投与歴のない早期活動性関節リウマチ患者

主な登録基準: 罹患期間3年未満, 圧痛関節数10カ所以上, 腫脹関節数8カ所以上, CRP ≥ 1.5 mg/dLもしくはESR(赤沈値) ≥ 28 mm/h, 1関節以上の骨びらん又はRF陽性

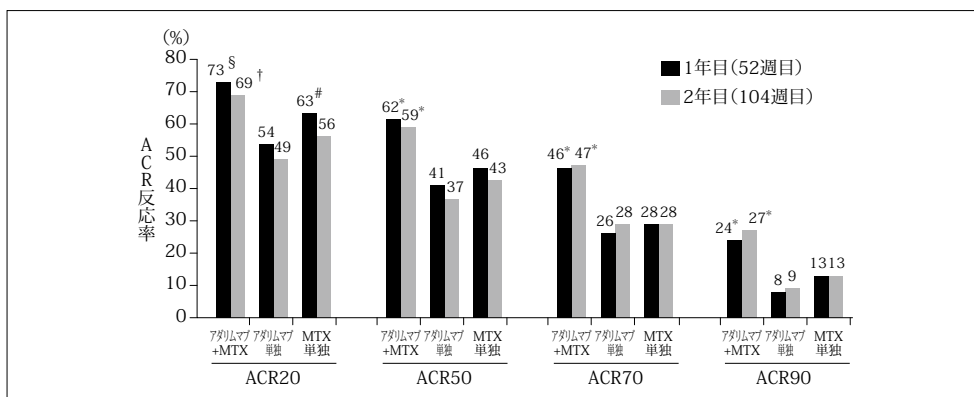
試験方法: 本剤40mg隔週+MTX併用群, 本剤40mg隔週単独群並びにMTX単独群に1:1:1に無作為割付し皮下投与

主要評価項目: 投与1年目のACR50反応率, 投与1年目のmodified-total Sharpスコアの変化量

副次評価項目: 投与2年目のACR20/50/70/90反応率, 投与2年目のmodified-total Sharpスコアの変化量, 投与2年目の主要臨床反応[ACR70達成を6ヵ月維持]

結果:

ACR反応率[1年目及び2年目]



§: $p < 0.001$ (vs. アダリムマブ 単独群); $p = 0.022$ (vs. MTX単独群)

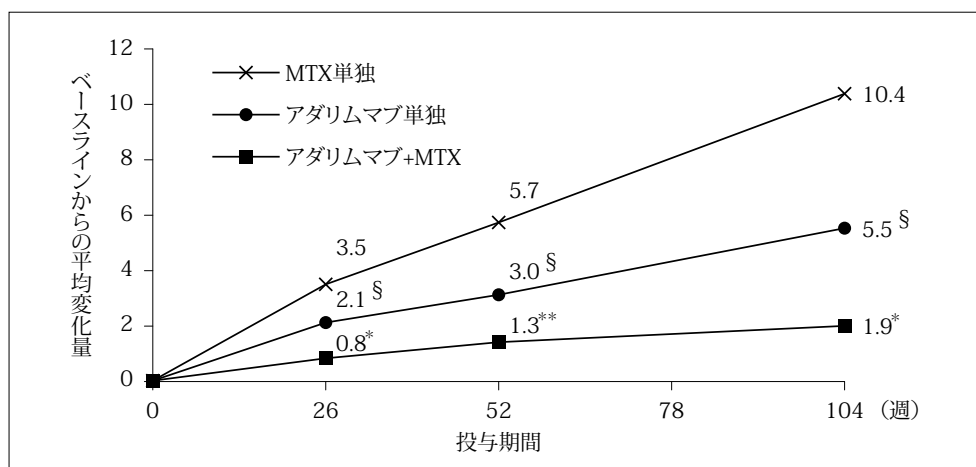
†: $p < 0.001$ (vs. アダリムマブ 単独群); $p = 0.002$ (vs. MTX単独群)

#: $p = 0.043$ (vs. アダリムマブ 単独群)

*: $p < 0.001$ (vs. アダリムマブ 単独群; vs. MTX単独群)

[Pearson's χ^2 test]

modified-total Sharpスコア 変化量の推移[104週間]



§ : p<0.001 (vs. MTX単独群)

* : p<0.001 (vs. アダリムマブ 単独群; vs. MTX単独群)

** : p=0.002 (vs. アダリムマブ 単独群); p<0.001 (vs. MTX単独群)

[Mann-Whitney U test]

注意:本剤の関節リウマチに対して承認されている用法・用量は、40mgを2週に1回、皮下注射である。なお、効果不十分な場合は、1回80mgまで増量できる。

本邦の本剤添付文書「使用上の注意2. 重要な基本的注意(9)」において、メトトレキサート等の抗リウマチ薬を併用する場合は、80mg隔週投与への増量は行わないこととなっている。

また、「使用上の注意3. 相互作用」においては、本剤のクリアランスが低下するおそれがあるため(機序不明)、メトトレキサートとは併用注意となっている。

<尋常性乾癬及び関節症性乾癬>

(国内)

<第II/III相用量反応性試験(MO4-688試験)⁶⁾>

試験デザイン:多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験

対象:慢性局面型皮疹を有する中等症又は重症の尋常性乾癬患者

主な登録基準:PASIスコア12以上,BSA10%以上

試験方法:プラセボ又は本剤40mg,40mg(初回80mg負荷投与),80mgを24週間,隔週皮下投与

主要評価項目:投与16週目のPASI 75反応率

副次評価項目:PASI 50/75/90反応率 ほか

結果:

投与16週目のPASI50/75/90反応率.

評価項目	プラセボ 投与群 (n=46)	アダリムマブ投与群		
		40 mg隔週 (n=38)	40 mg隔週 (初回80mg負荷投与) (n=43)	80 mg隔週 (n=42)
PASI50反応率	19.6% (9/46)	73.7% (28/38)*	81.4% (35/43)*	90.5% (38/42)*
PASI75反応率	4.3% (2/46)	57.9% (22/38)*	62.8% (27/43)*	81.0% (34/42)*
PASI90反応率	0% (0/46)	36.8% (14/38)*	39.5% (17/43)*	61.9% (26/42)*

* p<0.001 (vs. プラセボ群[Fisherの直接確率法及びホームメル法])

注意:本剤の尋常性乾癬及び関節症性乾癬に対して承認されている用法・用量は、初回に80mgを皮下注射し、2週目以降は2週に1回、40mgを皮下注射である。なお、効果不十分な場合には1回80mgまで増量できる。

(海外)

<第III相臨床試験(M03-656試験)⁷⁾>

試験デザイン:多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験(期間A)

非盲検試験(期間B)

多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験(期間C)

対象:中等症又は重症の尋常性乾癬患者

主な登録基準:PASIスコア12以上,BSA10%以上,PGA中等症以上

試験方法:プラセボ又は本剤40mg(初回80mg負荷投与)を16週間,隔週皮下投与(期間A)

期間A(投与0週~16週):プラセボ又は本剤40mg

期間B(投与16週~33週):本剤40mg(投与16週目にPASI75に達した患者)

期間C(投与33週~52週):プラセボ又は本剤40mg(投与33週目にPASI75を維持した患者)

主要評価項目:投与16週目のPASI75反応率(期間A),投与33週~52週の効果消失率

副次評価項目:PASI 50/75/90/100反応率 ほか

結果:

投与16週目のPASI75反応率

	プラセボ投与群(n=398)	アダリムマブ40mg(初回80mg負荷投与)群(n=814)
PASI75反応率	7% (26/398)	71% (578/814)*

* p<0.001 (vs. プラセボ投与群[CHM test])

投与33週~52週の効果消失率

	プラセボ投与群(n=240)	アダリムマブ40mg隔週投与群(n=250)
投与33週~52週の効果消失率	28% (68/240)	5% (12/250)*

* p<0.001 (vs. プラセボ投与群[CHM test])

効果消失の定義:PASI50未満かつ投与33週目のPASIスコアから6ポイント増加

<第III相臨床試験(M04-716試験)⁸⁾>

試験デザイン:多施設共同無作為化二重盲検プラセボ及び実薬対照ダブルダミー並行群間比較試験

対象:中等症又は重症の尋常性乾癬患者

主な登録基準:PASIスコア10以上,BSA10%以上

試験方法:プラセボもしくはメトトレキサート(7.5-25.0mg)を対照に本剤40mg(初回80mg負荷投与)を16週間,隔週皮下投与

主要評価項目:投与16週目のPASI 75反応率

副次評価項目:PASI 50/75/90/100反応率,PGA

結果:

投与16週目のPASI75反応率とPGA(なし又は軽微)

評価項目	プラセボ投与群(n=53)	MTX投与群(n=110)	アダリムマブ40mg(初回80mg負荷投与)投与群(n=108)
PASI75反応率	18.9% (10/53)	35.5% (39/110)	79.6% (86/108)*
PGA(なし又は軽微)	11.3% (6/53)	30.0% (33/110)	73.1% (79/108)*

* p<0.001 (vs. プラセボ投与群, vs.MTX(メトトレキサート)投与群[Fisherの直接確率法])

注意:メトトレキサートは本邦では乾癬の適応を有していない。

<第III相臨床試験(M02-518試験試験)⁹⁾>

試験デザイン:多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験

対象:中等症又は重症の活動性関節症性乾癬患者

主な登録基準:腫脹関節数が3関節以上かつ疼痛関節数が3関節以上あり,非ステロイド系抗炎症薬療法に対して効果が不十分又は忍容性が不十分

試験方法:プラセボもしくは本剤40mgを隔週皮下投与

主要評価項目:投与12週目のACR20反応率,投与24週目におけるModified Total Sharpスコアの平均変化量

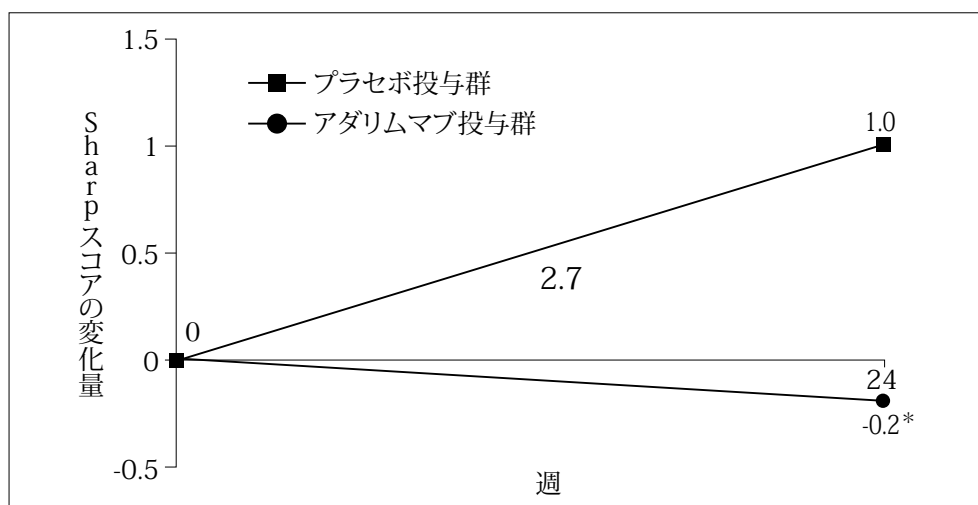
副次評価項目:ACR20/50/70反応率, Modified Psoriatic Arthritis Response Criteria, HAQスコア ほか
結果:

投与12週目及び24週目のACR20/50/70反応率

評価項目	投与12週		投与24週	
	プラセボ投与群 (n=162)	アダリムマブ40mg 投与群 (n=151)	プラセボ投与群 (n=162)	アダリムマブ40mg 投与群 (n=151)
ACR20反応率	14%	58%*	15%	57%*
ACR50反応率	4%	36%*	6%	39%*
ACR70反応率	1%	20%*	1%	23%*

* p < 0.001 (vs. プラセボ投与群 [CHM test])

投与24週目におけるModified-total Sharpスコアの平均変化量



*: p < 0.001 (vs. プラセボ投与群 [ANCOVA])

注意:本剤の尋常性乾癬及び関節症性乾癬に対して承認されている用法・用量は,初回に80mgを皮下注射し,以降は2週に1回,40mgを皮下注射である.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>

(国内)

<第Ⅲ相非盲検試験(M10-239試験)¹⁰⁾>

試験デザイン:多施設共同非盲検試験

対象:1剤以上の非ステロイド系抗炎症薬(以下「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

主な登録基準:以下3項目のうち2項目に該当

- ・BASDAIスコア \geq 40mm
- ・全般背部痛VAS \geq 40mm
- ・朝のこわばり持続時間 \geq 1時間

試験方法:本剤40mgを隔週皮下投与

主要評価項目:投与12週目のASAS 20反応率

副次評価項目:ASAS 20/50/70反応率の推移, BASDAI 50反応率の推移, BASFIの経時的変化 ほか

結果:投与12週後の改善率(ASAS 20)は, 40mg隔週投与で73.2%(30/41例)を示した。

注意:本剤の強直性脊椎炎に対して承認されている用法・用量は, 40mgを2週に1回, 皮下注射である。なお, 効果不十分である場合は, 1回80mgまで増量できる。

(海外)

<第Ⅲ相二重盲検プラセボ対照比較試験(M03-606試験)>

試験デザイン:多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照群間比較試験

対象:1剤以上のNSAIDsで効果不十分又は忍容性のない及びNSAIDsに加えてDMARDsで無効な活動性強直性脊椎炎患者

主な登録基準:以下3項目のうち2項目に該当

- ・BASDAIスコア \geq 40mm
- ・全般背部痛VAS \geq 40mm
- ・朝のこわばり持続時間 \geq 1時間

試験方法:無作為にプラセボ又は本剤40mgを隔週皮下投与

主要評価項目:投与12週時のASAS 20反応率を指標とした症状・兆候の抑制, 投与104週時の構造的損傷の進行抑制(mSASSS)

副次評価項目:ASAS 20/50/70反応率の推移, BASDAI 50反応率の推移, BASFIの経時的変化 ほか

結果:

評価項目	評価時期	プラセボ(n=44)	アダリムマブ40mg隔週(n=38)
ASAS 20反応率	投与12週目	27.3%(12/44)	47.4%(18/38)

M03-606試験及びM03-607試験でアダリムマブを投与された患者の脊椎に対する構造的損傷の進行を, 抗TNF製剤の使用経験がない被験者と比較した。この2試験から集積したベースライン及び2年後のX線データを, ヒストリカルコントロールであるOutcome in Ankylosing Spondylitis International Study (OASIS)コホート研究と比較した。

	N	ベースラインから投与104週時の変化量 平均値 \pm SE	p値 ^a
OASIS	169	0.9 \pm 0.22	0.771
M03-606/607	307	0.8 \pm 0.16	

a. 治療群を因子, ベースラインを共変量とした共分散分析

注意:本剤の強直性脊椎炎に対して承認されている用法・用量は, 40mgを2週に1回, 皮下注射である。なお, 効果不十分である場合は, 1回80 mgまで増量できる。

<第Ⅲ相二重盲検プラセボ対照比較試験(M03-607試験)¹²⁾>

試験デザイン:多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照群間比較試験

対象:1剤以上のNSAIDsで効果不十分又は忍容性のない及びNSAIDsに加えてDMARDsで無効な活動性強直性脊椎炎患者

主な登録基準:以下3項目のうち2項目に該当

- ・BASDAIスコア \geq 40mm
- ・全般背部痛VAS \geq 40mm
- ・朝のこわばり持続時間 \geq 1時間

試験方法:無作為にプラセボ又は本剤40 mgを隔週皮下投与

主要評価項目:投与12週時のASAS 20反応率を指標とした症状・兆候の抑制, 投与104週時の構造的損傷の進行抑制(mSASSS)

副次評価項目:ASAS 20/50/70反応率の推移, BASDAI 50反応率の推移, BASFIの経時的変化 ほか

結果:

評価項目	評価時期	プラセボ(n=107)	アダリムマブ40mg隔週(n=208)
ASAS 20反応率	投与12週目	20.6%(22/107)	58.2%*(121/208)

* $p < 0.001$ 対プラセボ

注意:本剤の強直性脊椎炎に対して承認されている用法・用量は, 40mgを2週に1回, 皮下注射である。なお, 効果不十分である場合は, 1回80mgまで増量できる。

<第Ⅲ相非盲検試験(M05-760試験)¹³⁾>

試験デザイン:多施設共同非盲検試験

対象:標準的治療を受けている活動性強直性脊椎炎患者

主な登録基準:

- ・3ヵ月以上前に活動性強直性脊椎炎と診断された
- ・BASDAIスコア \geq 40mm
- ・標準的治療で効果不十分

試験方法:本剤40mgを隔週皮下投与

主要評価項目:設定せず

副次評価項目:ASAS 20/50/70反応率, BASDAI 20/50/70反応率, BASFIの変化 ほか

結果:投与12週後のBASDAI 50, ASAS 40, 及びASAS部分寛解反応率は, 40mg隔週投与でそれぞれ27.7%, 53.7%, 57.2%を示した。

注意:本剤の強直性脊椎炎に対して承認されている用法・用量は, 40mgを2週に1回, 皮下注射である。なお, 効果不十分である場合は, 1回80 mgまで増量できる。

<若年性特発性関節炎>

(国内)

<第Ⅲ相非盲検試験 (M10-240試験)¹¹⁾>

試験デザイン:多施設共同非盲検試験

対象: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4～17歳までの若年性特発性関節炎患者25例(MTX併用群20例,本剤単剤投与群5例)

主な登録基準:・ACR基準により若年性関節リウマチ(JIA)と診断された患者(発症型は問わない)

- ・全身発症型と診断された患者では,少なくとも登録前12週間,全身型の徴候を認めない
- ・NSAIDs及びMTX等の既存治療で疾患活動性のコントロールが困難な患者
- ・試験登録時及び投与0週目(初回投与直前)の関節評価で,変形によらない腫脹関節数5カ所以上,かつ圧痛・他動運動痛を伴う可動域制限関節数3カ所以上活動性関節を有する患者(腫脹及び可動域制限のどちらも有する関節は,両方にカウントする)

試験方法:本剤20mg(体重30kg未満の患者8例)あるいは40mg(体重30kg以上の患者17例)を隔週皮下投与

主要評価項目:投与16週時のACR Pedi 30反応率

副次評価項目:投与2,4,8,24週時のACR Pedi 30反応率,医師による疾患活動性に関する総合評価ほか

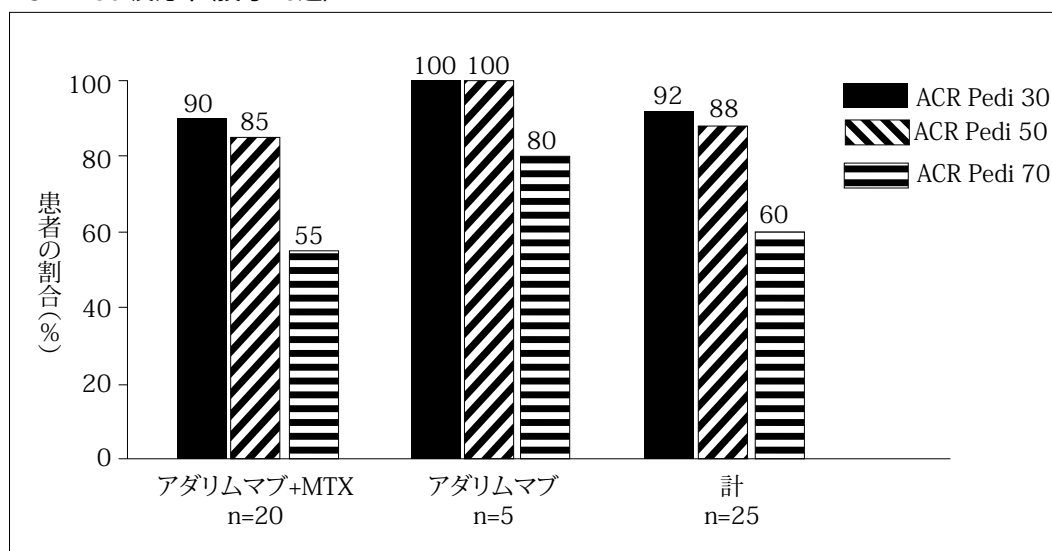
結果:投与24週までのACR Pedi 30反応率の推移

	2週	4週	8週	16週	24週
MTX併用群(n=20)	55.0% (11/20)	60.0% (12/20)	70.0% (14/20)	90.0% (18/20)	85.0% (17/20)
本剤単剤群(n=5)	80.0% (4/5)	80.0% (4/5)	100.0% (5/5)	100.0% (5/5)	80.0% (4/5)
合計(n=25)	60.0% (15/25)	64.0% (16/25)	76.0% (19/25)	92.0% (23/25)	84.0% (21/25)

FAS集団, NRI解析

表中数値はn数,()は%

ACR Pedi反応率(投与16週)



(海外)

<第III相二重盲検プラセボ対照比較試験(DE038試験)²⁵⁾>

試験デザイン:多施設共同無作為化二重盲検層別プラセボ対照併行群間比較試験

対象: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4~17歳までの若年性特発性関節炎患者 171例

主な登録基準:・ ACR基準により若年性関節リウマチ(JIA)と診断された患者(発症型は問わない)

- ・ 全身発症型と診断された患者では、少なくとも登録前12週間、全身型の徴候を認めない
- ・ NSAIDs及びMTX等の既存治療で疾患活動性のコントロールが困難な患者
- ・ 試験登録時及び投与0週目(初回投与直前)の関節評価で、変形によらない腫脹関節数5ヵ所以上、かつ圧痛・他動運動痛を伴う可動域制限関節数3ヵ所以上活動性関節を有する患者(腫脹及び可動域制限のどちらも有する関節は、両方にカウントする)

試験方法:非盲検導入期→ 本剤を体表面積(BSA)に基づき24mg/m²(最大40mg)を16週間隔週皮下投与

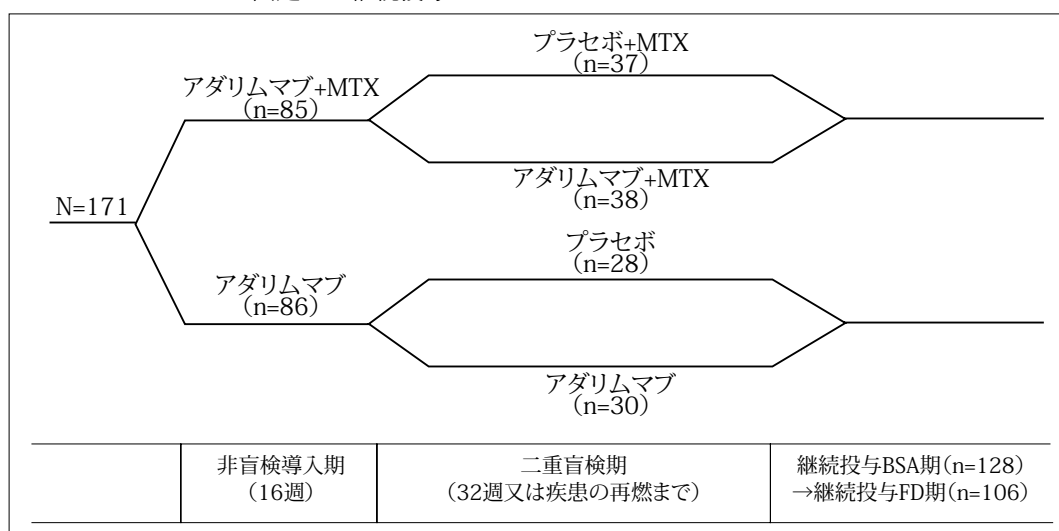
二重盲検期→ 非盲検導入期にACR Pedi 30反応に達した症例に、32週間投与を継続

継続投与BSA期→ プラセボ投与で疾患の再燃がみられた症例には、非盲検で本剤を投与

(投与量は体表面積で算出)

継続投与FD期→ 本剤投与量を一定用量(Fixed Dose; 30kg未満は20mg, 30kg以上は40mg)に

固定して継続投与



主要評価項目:二重盲検期(二重盲検期間開始から32週時)におけるMTX非併用例の疾患再燃率

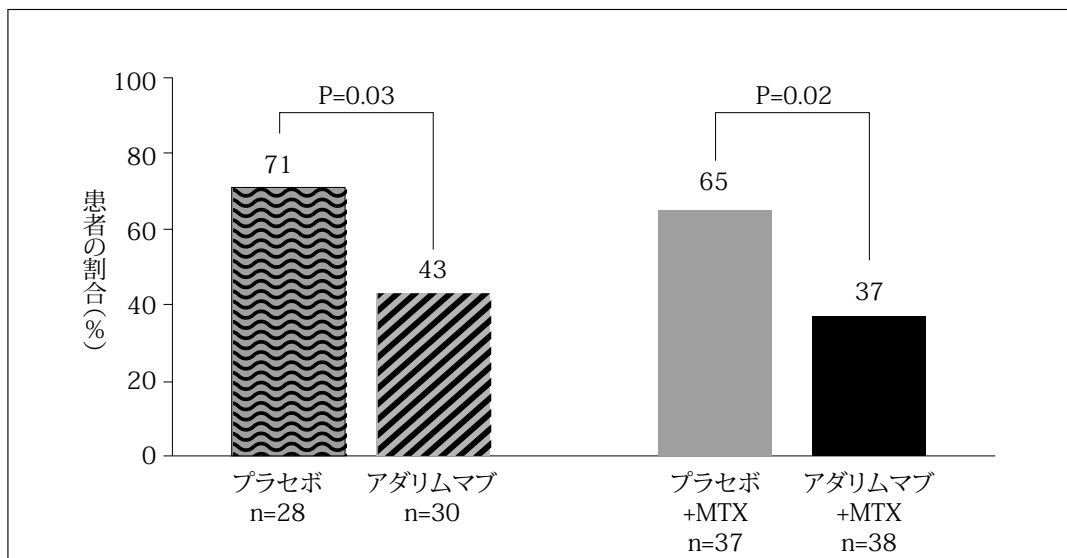
副次評価項目:二重盲検期(二重盲検期間開始から32週時)におけるMTX併用例の疾患再燃率

非盲検導入期(投与開始から16週時)のACR Pedi 30反応率

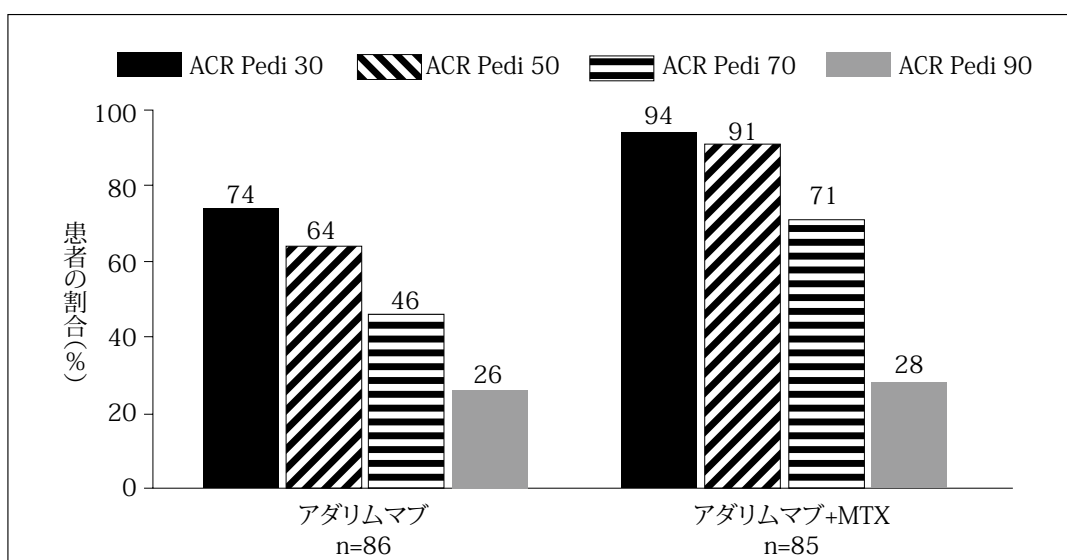
二重盲検期, 継続投与期のACR Pedi 30反応率 等

注意:本剤の若年性特発性関節炎に対して承認されている用法・用量は、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。

結果:再燃患者の割合(二重盲検期;16~48週)



ACR Pedi反応率(投与16週)



<クローン病>

(国内)

導入療法

<第II/III相二重盲検プラセボ対照試験(M04-729試験)¹⁴⁾>

試験デザイン:多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験

対象:インフリキシマブの治療歴の有無に関係なく,中等症又は重症の活動期のクローン病患者

主な登録基準: CDAI 220~450, インフリキシマブ治療歴がある場合は, インフリキシマブの効果が消失した,あるいは忍容性のない患者

試験方法: プラセボを0週時と2週時, 又は本剤を0週時に160mgと2週時に80mg, あるいは本剤を0週時に80mgと2週時に40mgを皮下投与

主要評価項目:投与4週時の寛解率

副次評価項目:CR-100, CR-70ほか

結果:

	プラセボ	80mg(初回)/40mg(2週)	160mg(初回)/80mg(2週)
寛解率	13.0%(3/23例)	17.6%(6/34例)	33.3%(11/33例)
CR-100	17.4%(4/23例)	50.0%(17/34例)	45.5%(15/33例)
CR-70	30.4%(7/23例)	58.8%(20/34例)	69.7%(23/33例)

注意:本剤のクローン病に対して承認されている用法・用量は通常,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.

維持療法

<第II/III相二重盲検プラセボ対照試験(M06-837試験)¹⁴⁾>

試験デザイン:多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験

対象:M04-729試験を完了した患者

試験方法:M04-729試験の4週時点でCR-70を達成した被験者(レスポナー)に対し無作為にプラセボ又は本剤40mgを隔週投与

主要評価項目:M06-837試験開始から投与52週時の寛解率

副次評価項目:CR-100, CR-70ほか

結果:

	プラセボ		40mg隔週	
	投与0週	投与52週	投与0週	投与52週
寛解率	40.9%(9/22例)	9.1%(2/22例)	38.1%(8/21例)	38.1%(8/21例)
CR-100	72.7%(16/22例)	9.1%(2/22例)	76.2%(16/21例)	38.1%(8/21例)
CR-70	100.0%(22/22例)	9.1%(2/22例)	100.0%(21/21例)	42.9%(9/21例)

(海外)

導入療法

<第II/III相二重盲検プラセボ対照試験(M02-403試験)¹⁵⁾>

試験デザイン:多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験

対象:インフリキシマブの治療歴のない,中等症又は重症の活動期のクローン病患者

主な登録基準:CDAI220~450

試験方法:プラセボを0週時と2週時,又は本剤を0週時に160mgと2週時に80mg,本剤を0週時に80mgと2週時に40mgあるいは本剤を0週時に40mgと2週時に20mgを皮下投与

主要評価項目:投与4週時の寛解率

副次評価項目:CR-100, CR-70ほか

結果:

	プラセボ	40mg/20mg	80mg/40mg	160mg/80mg
寛解率	12%(9/74例)	18%(13/74例)	24%(18/75例)	36% [§] (27/76例)
CR-100	23%(17/74例)	32%(24/74例)	37%(28/75例)	49%(23/76例)
CR-70	34%(25/74例)	51%(38/74例)	55%(41/75例)	58% ^{§§} (44/76例)

§ p<0.001対プラセボ[Pearson's χ^2 test]

§§ p<0.01対プラセボ[Pearson's χ^2 test]

注意:本剤のクローン病に対して承認されている用法・用量は通常,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.

導入療法

<第III相二重盲検プラセボ対照試験(M04-691試験)¹⁶⁾>

試験デザイン:多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験

対象:インフリキシマブの効果の消失した,あるいは忍容性のない,中等症又は重症の活動期のクローン病患者

主な登録基準:CDAI220~450

試験方法:プラセボ又は本剤を0週時に160mg,2週時に80mgを皮下投与

主要評価項目:投与4週時の寛解率

副次評価項目:CR-100, CR-70ほか

結果:

	プラセボ	160mg/80mg
寛解率	7%(12/166例)	21% [§] (34/159例)
CR-100	25%(41/166例)	38%(61/159例)
CR-70	34%(56/166例)	52% ^{§§} (82/159例)

§ p<0.001対プラセボ[Pearson's χ^2 test]

§§ p<0.01対プラセボ[Pearson's χ^2 test]

注意:本剤のクローン病に対して承認されている用法・用量は通常,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.

維持療法

<第II/III相二重盲検プラセボ対照試験(M02-404試験)¹⁷⁾>

試験デザイン:多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験

対象:中等症又は重症の活動期のクローン病患者(インフリキシマブの治療歴の有無は問わない)

主な登録基準:CDAI220~450

試験方法:本剤80mg/40mgで導入療法を実施後,4週時に無作為にプラセボ又は本剤40mgを隔週,本剤40mgを毎週皮下投与

主要評価項目:投与26週時及び投与56週時の寛解率

副次評価項目:CR-100, CR-70ほか

結果:

	プラセボ		40mg隔週		40mg毎週	
	26週	56週	26週	56週	26週	56週
寛解率	17% (29/170例)	12% (20/170例)	40% [§] (68/172例)	36% [§] (62/172例)	47% [§] (73/157例)	41% [§] (65/157例)
CR-100	27% (45/170例)	17% (28/170例)	52% (89/172例)	41% (71/172例)	52% (82/157例)	48% (75/157例)
CR-70	28% (48/170例)	18% (30/170例)	54% [§] (93/172例)	43% [§] (74/172例)	56% [§] (88/157例)	49% [§] (77/157例)

§ p<0.001対プラセボ[CHMtest]

注意:本剤のクローン病に対して承認されている用法・用量は通常,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.

(3)臨床薬理試験:忍容性試験

<国内単回投与試験(DE035試験)>

過去少なくとも1剤のDMARDs治療が効果不十分であった関節リウマチ患者40例に対して本剤を20, 40, 80mg単回投与した. その結果, 82.5% (33/40例)に1件以上の有害事象が認められた. 有害事象は, 注射部位紅斑17.5% (7/40例), 発疹15.0% (6/40例), 注射部位反応7.5% (3/40例), 膀胱炎7.5% (3/40例), 鼻咽頭炎7.5% (3/40例)であった. 12例15件に感染症が発現し, 本剤との因果関係「多分関連あり」と評価された外耳炎が中等度と評価された以外は, 感染症領域の有害事象はすべて軽度と評価された. また本試験中, 死亡や中止につながる有害事象は認められなかった. 投与15日目のACR20反応率は20mg群で75.0% (9/12例), 40mg群で78.6% (11/14例), 80mg群で64.3% (9/14例)であった. 投与29日目のACR20反応率は, 20mg群で41.7% (5/12例), 40mg群で64.3% (9/14例), 80mg群で57.1% (8/14例)であった.

<海外単回投与試験(DE037試験)>

中等症から重症の関節リウマチ患者36例に対して本剤を20, 40, 80mg単回投与した. その結果, 本剤20, 40, 80mg投与群でそれぞれ5例(41.7%), 7例(58.3%)及び4例(33.3%)に1件以上の有害事象が認められた. 主な有害事象は, 甲状腺機能低下症, 尿路感染がそれぞれ5.6%であった. 有害事象の重症度は, いずれも軽度もしくは中等度と評価された. 有害事象の中で2件(挫傷, 上気道感染の各1件)は本剤との関連は「多分関連あり」と評価され, 1件(注射部位反応)は「関連あり」と評価された. 死亡, 重篤な有害事象あるいは中止につながる有害事象は認められなかった.

(4)探索的試験:用量反応探索試験

<関節リウマチ>

<国内第I/II相試験(DE035X試験)>

試験デザイン:用量反応探索試験

対象:単回投与試験(DE035試験)を終了して,試験継続の同意が得られた関節リウマチ患者

主な登録基準:圧痛関節数9カ所以上,腫脹関節数6カ所以上

試験方法:本剤20, 40, 80mgを24週間隔週投与

主要評価項目:投与12週及び24週目のACR20反応率

副次評価項目:投与12週及び24週目のACR50/70反応率

結果:

評価項目	評価時期	アダリムマブ		
		20mg隔週(n=12)	40mg隔週(n=11)	80mg隔週(n=14)
ACR20反応率	12週後	25.0%(3/12)	63.6%(7/11)	57.1%(8/14)
	24週後	25.0%(3/12)	54.5%(6/11)	50.0%(7/14)

注意:本剤の関節リウマチに対して承認されている用法・用量は、40mgを2週に1回、皮下注射である。なお、効果不十分な場合は、1回80mgまで増量できる。

<尋常性乾癬>

M04-688試験⁶⁾

「V. 3. (2)臨床効果(国内)」参照

<クローン病>

M04-729試験¹⁴⁾

「V. 3. (2)臨床効果(国内)」参照

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

<関節リウマチ>

(M02-575試験)²⁾

「V. 3. (2)臨床効果(国内)」参照

<尋常性乾癬>

M04-688試験⁶⁾

「V. 3. (2)臨床効果(国内)」参照

<クローン病>

M04-729試験¹⁴⁾

M06-837試験¹⁴⁾

「V. 3. (2)臨床効果(国内)」参照

2) 非盲検試験

<強直性脊椎炎>

(M10-239試験)¹⁰⁾

「V. 3. (2)臨床効果(国内)」参照

<若年性特発性関節炎>

(M10-240試験)¹¹⁾

「V. 3. (2)臨床効果(国内)」参照

3) 比較試験

実施していない

4) 安全性試験

(参考)

国内で実施された日本人関節リウマチ患者を対象とした臨床試験及び継続投与試験で得られた安全性データを基に統合解析を実施した(2007年9月現在)。本剤12ヵ月以上投与例は268例で、本剤の長期間

反復皮下投与によっても、有害事象の内容と発現率に大きな変化は認められなかった。また、国内で実施された日本人乾癬患者を対象とした臨床試験及び継続投与試験で得られた安全性データを基に統合解析を実施した(2009年5月現在)。本剤12ヵ月以上投与例は137例で、本剤の長期間反復皮下投与によっても、有害事象の内容と発現率に大きな変化は認められなかった。このことから、長期間反復皮下投与による本剤の全般的な安全性及び良好な忍容性が確認された。

5) 患者・病態別試験

実施していない

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

承認条件:

関節リウマチ

- ①大規模な製造販売後調査を実施し、本剤の安全性について十分に検討するとともに、長期投与時の安全性、感染症等の発現について検討すること。
- ②本剤の有効性(関節破壊の進展防止に関する評価を含む)及び安全性等を確認するため、適切な対照群をおいた長期(1年以上)にわたる二重盲検比較臨床試験を製造販売後に実施すること。

尋常性乾癬及び関節症性乾癬

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。

強直性脊椎炎

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。

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

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。

クローン病

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。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

インフリキシマブ

エタネルセプト

ゴリムマブ

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序¹⁸⁾

TNF α は炎症反応や免疫反応に関わる重要なサイトカインの一つであり、関節リウマチの滑膜液、あるいは乾癬の皮疹部において過剰発現し、関節の炎症と破壊、あるいは乾癬特有の皮膚症状を惹起する。アダリムマブは、可溶性及び膜結合型TNF α に特異的に結合し、TNF α 受容体との結合を阻害することによって、標的細胞でのシグナル伝達を阻害し、炎症反応を改善すると考えられている。また、膜結合型TNF α と結合することによって、TNF α を分泌する細胞に逆シグナルを与え、分泌を抑制するだけでなく、それらの細胞のアポトーシスを誘導する。これら一連の作用により、関節リウマチや乾癬の症状進行を抑えられている。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) TNF α に対する結合特性 (*in vitro*)

① 遺伝子組換えヒトTNF α との結合特性

アダリムマブは*in vitro*試験において遺伝子組換えヒトTNF α に対して、高い結合親和性を示した。

② 膜結合型TNF α との結合性

ヒト膜結合型TNF α を高度に発現する骨髓腫細胞株の遺伝子組換え細胞及びその対照細胞を用いて、ヒト膜結合型TNF α に対するアダリムマブの結合性を検討した。アダリムマブはヒト膜結合型TNF α 発現細胞のみに結合したことから、アダリムマブはヒト膜結合型TNF α にも結合性を示した。

2) TNF α 受容体へのTNF α 結合に対する阻害作用 (*in vitro*)

アダリムマブはヒト組織球由来細胞のTNF α 受容体への¹²⁵I標識TNF α の結合を濃度依存的に阻害し、 1.0×10^{-7} mol/Lでは完全に阻害した。ラジオイムノアッセイにおいて、アダリムマブはTNF α 受容体サブタイプTNF RI及びTNF RIIにおける遺伝子組換えヒトTNF α の結合をともに同程度阻害し、そのIC₅₀値は、それぞれ 1.47×10^{-9} mol/L及び 1.26×10^{-9} mol/Lであった。

3) TNF α 生物活性に対する中和作用 (*in vitro*)

① 遺伝子組換えヒトTNF α 誘発細胞傷害に対する中和作用

遺伝子組換えヒトTNF α で誘発されるマウス線維芽細胞の細胞死に対するアダリムマブの中和作用を検討した。アダリムマブは遺伝子組換えヒトTNF α 誘発による細胞死を濃度依存的に中和した。そのIC₅₀値は、それぞれ 3.5×10^{-11} mol/L及び 1.4×10^{-11} mol/Lであった。

② 接着分子発現に対する中和作用

ヒト臍帯静脈内皮細胞を用いて、遺伝子組換えヒトTNF α 刺激で誘発される接着分子(ELAM-1、

ICAM-1及びVCAM-1)の発現に対するアダリムマブの中和作用を検討したところ、アダリムマブは濃度依存的に遺伝子組換えヒトTNF α 刺激による各接着分子の発現を中和した。

4) ヒト膜結合型TNF α 発現細胞に対するエフェクター効果 (*in vitro*)

①補体依存性細胞傷害作用

幼若ウサギ血清を補体源としてヒト膜結合型TNF α を高度に発現するマウス骨髄腫細胞に対する補体依存性細胞傷害作用を培地中に放出される乳酸脱水素酵素を指標に検討したところ、アダリムマブ(16.7 μ g/mL)はヒト膜結合型TNF α 発現細胞に対し細胞傷害作用を示した。その作用は陽性対照のIgMクラス抗MHC抗体と同程度であった。

②Fc受容体との結合性

アダリムマブはヒト組織球由来の細胞に結合し、その結合は過剰のヒトIgG₁を添加することにより阻害されたことから、Fc受容体に結合することが明らかになった。またこのアダリムマブのFc受容体に対する結合は抗ヒトFc受容体(FcRI, FcRII又はFcRIII)抗体の中で、抗ヒトFcRI受容体抗体によってのみ阻害され、アダリムマブは主としてFcRI受容体を介して結合することが明らかになった。

5) 抗原結合の特異性 (*in vitro*)

①ヒトサイトカインとの結合性

ヒトサイトカイン(遺伝子組換えヒトTNF α 、遺伝子組換えIL-1 α 、遺伝子組換えIL-1 β 、遺伝子組換えIL-2、遺伝子組換えIL-4、遺伝子組換えIL-6、遺伝子組換えIL-8、遺伝子組換えIFN γ 、遺伝子組換えリンフォトキシン)に対するアダリムマブの結合親和性を検討したところ、検討した遺伝子組換えヒトTNF α 以外のサイトカインはいずれもアダリムマブとは結合しなかった。

②TNF α 中和作用の種特異性

TNF α 誘発細胞傷害に対する中和作用を指標に、ヒト及び異種動物(アカゲザル、チンパンジー、ヒヒ、カニクイザル、イヌ、マーモセット、ブタ、マウス、ウサギ及びラット)由来のTNF α に対するアダリムマブの種特異性を検討したところ、アダリムマブは、霊長類及びイヌ由来のTNF α による誘発細胞死に対して、高い中和作用を示し、ヒトにおける作用と近似した。一方、ウサギにおける作用は弱く、ブタ及びマウスにおいては、試験で用いたアダリムマブの最高濃度でも50%の中和作用は得られなかった。

6) マウスにおける遺伝子組換えヒトTNF α 誘発致死に対する抑制作用 (*in vivo*)

マウス遺伝子組換えヒトTNF α 誘発致死に対するアダリムマブの作用を検討した。なお、遺伝子組換えヒトTNF α に対する感受性を高めるためにD-ガラクトサミンを同時投与した。アダリムマブの単回腹腔内投与は、マウスの遺伝子組換えヒトTNF α /D-ガラクトサミン誘発致死を抑制し、2つのバッチの50%有効用量(ED₅₀)は、それぞれ1.1~3.3及び3.3~10 μ g/マウスの間であった。一方、ヒトIgG₁及びリン酸緩衝生理食塩液投与群において遺伝子組換えヒトTNF α 誘発致死抑制作用は認められなかった。

7) ヒトTNF α トランスジェニックマウスの関節炎に対する抑制効果 (*in vivo*)¹⁹⁾

ヒトTNF α 遺伝子を導入して作製したトランスジェニックマウスを用いて、アダリムマブ(0.01, 0.1, 0.5, 1, 10mg/kg)を週3回投与の間隔で、1週齢時から8週間腹腔内投与したところ、用量依存的な関節炎予防効果が認められ、ED₅₀値は0.25(関節スコア)及び0.48mg/kg(病理組織学的スコア)であった。

8) ヒト膜結合型TNF α トランスジェニックマウスの関節炎に対する抑制作用 (*in vivo*)

アダリムマブから誘導された2種類のキメラ抗体(アダリムマブ由来の可変領域及びマウスIgG_{2a}あるい

はIgG₁の定常領域からなるキメラ抗体で、IgG_{2a}には補体を介する細胞傷害作用があり、IgG₁にはない)を用いて、ヒト膜結合型TNF α を高度に発現し、関節リウマチに類似した関節炎を発症するトランスジェニックマウスの関節炎に対する作用を検討した。トランスジェニックマウスにIgG_{2a}及びIgG₁(それぞれ1, 5, 10, 20mg/kg)を10~14日齢の時点から、週3回投与の間隔で10週齢まで腹腔内投与し関節炎に対する抑制作用を体重、後肢関節の肉眼的関節炎スコア及び病理組織学的スコアを指標に検討した。両キメラ抗体の関節炎に対する抑制効果は同程度で、補体を介する細胞傷害作用は*in vivo*においてアダリムマブの作用機序に関与していないことが示唆された。

9) ウサギにおける遺伝子組換えヒトTNF α 誘発発熱反応に対する抑制作用(*in vivo*)

ウサギを用いて、遺伝子組換えヒトTNF α 誘発発熱反応に対するアダリムマブの抑制作用を検討した。遺伝子組換えヒトTNF α (5 μ g/kg)の静脈内投与による体温上昇は、投与40~60分後にピークに達した。アダリムマブ(138 μ g/kg)の単独静脈内投与では、投与後140分間の観察でウサギ体温に変化はみられなかった。アダリムマブ14, 24, 48, 137 μ g/kgの前投与は、遺伝子組換えヒトTNF α (5 μ g/kg)による体温上昇を用量依存的に抑制した(それぞれ53, 70, 94, 100%)。

(3)作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

「VII. 1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」参照

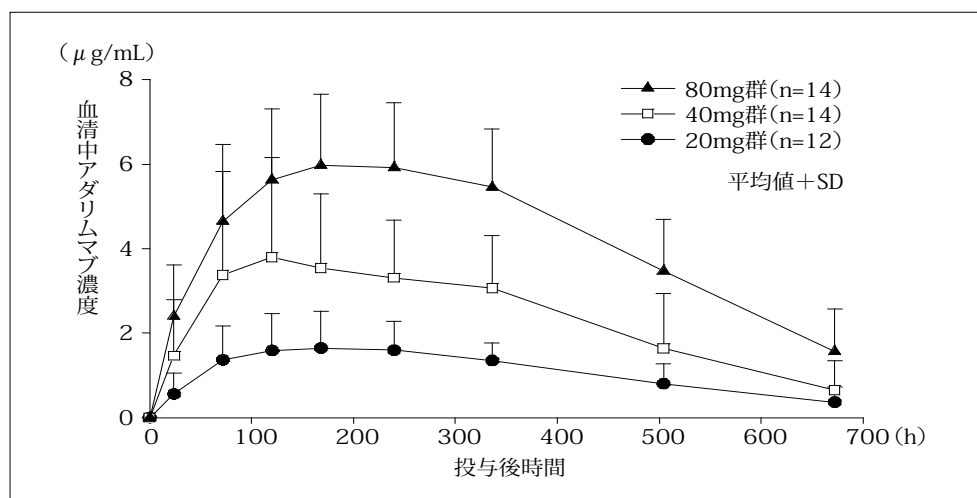
(3) 臨床試験で確認された血中濃度

<関節リウマチ>

1) 単回投与

(日本人における成績)

過去に少なくとも1剤のDMARDs治療が効果不十分であった日本人関節リウマチ患者にアダリムマブ 20, 40, 80mgを単回皮下投与したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。血清中濃度は用量に比例して増加し、アダリムマブの薬物動態は20~80mgの用量範囲で線形性を示した。また、日本人関節リウマチ患者における血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは欧米人関節リウマチ患者と類似していた。



	20mg群	40mg群	80mg群
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)	1,039.1 ± 530.7 (n=14)	1,697.2 ± 455.8 (n=14)
AUC_{0-672h} (µg·h/mL)	740.0 ± 324.7 (n=12)	1,620.8 ± 814.9 (n=14)	2,864.1 ± 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)

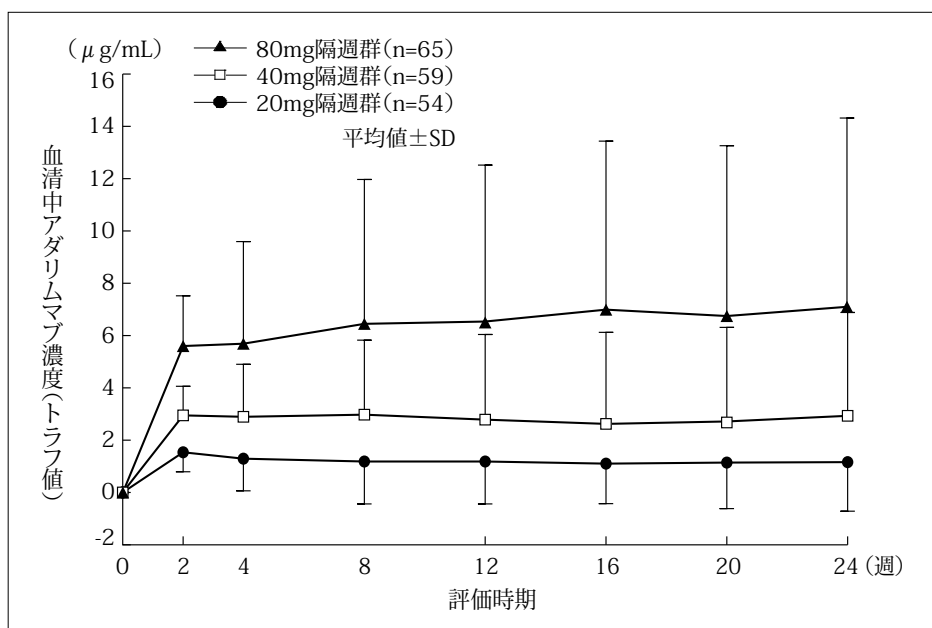
平均値 ± SD

(外国人における成績)

欧米人の健康成人被験者にアダリムマブ40mgを単回皮下投与したときの C_{max} 及び T_{max} は、それぞれ $4.7 \pm 1.6 \mu\text{g/mL}$ 及び 131 ± 56 時間であった。アダリムマブ40mgを単回皮下投与した3試験から得られたアダリムマブの生物学的利用率(平均値)は64%であった。

2) 反復投与(日本人における成績)¹⁾

日本人関節リウマチ患者にアダリムマブ40mgを隔週皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約 $3 \mu\text{g/mL}$ であった。20, 40, 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。



注意:本邦で承認されている本剤の効能・効果は、関節リウマチ(既存治療で効果不十分な場合に限る)である。

本邦で関節リウマチに対して承認されている本剤の用法・用量は、40mgを2週に1回、皮下注射である。なお、効果不十分な場合は、1回80mgまで増量できる。

<尋常性乾癬及び関節症性乾癬>

反復投与(日本人における成績)

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

<強直性脊椎炎>

反復投与(日本人における成績)

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

<若年性特発性関節炎>

反復投与(日本人における成績)

日本人若年性関節リウマチ患者にメトトレキサート併用でアダリムマブ20 mg及び40 mg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 $7 \sim 10 \mu\text{g/mL}$ であった。

<クローン病>

反復投与(日本人における成績)

日本人クローン病患者にアダリムマブ160mgを初回投与し,2週目に80mgを皮下投与したときのトラフ濃度は,4週目において約12 μ g/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5~7 μ g/mLであった.

(4)中毒域

該当資料なし

(5)食事・併用薬の影響(外国人における成績)

アダリムマブの単回及び反復投与における見かけのクリアランスは,メトトレキサートとの併用で,それぞれ29%,44%低下した.一方,メトトレキサートの薬物動態には影響が認められなかった.「『Ⅷ.安全性(使用上の注意等)に関する項目7.相互作用』の項を参照のこと.」

(6)母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因(日本人及び外国人における成績)

日本人及び欧米人関節リウマチ患者,日本人及び欧米人乾癬患者,日本人及び欧米人強直性脊椎炎患者,日本人及び欧米人若年性特発性関節炎患者並びに日本人及び欧米人クローン病患者から得られたデータを統合してポピュレーション薬物動態解析した結果,アダリムマブの見かけのクリアランスに対する主な変動要因は,抗アダリムマブ抗体産生の有無であり,抗アダリムマブ抗体の産生が確認された患者においては,見かけのクリアランスが上昇し,血清中アダリムマブ濃度は低下する傾向が認められた.

「Ⅷ.6.(11)安全性(使用上の注意等)に関する項目」参照

2. 薬物速度論的パラメータ

(1)コンパートメントモデル

日本人及び欧米人関節リウマチ患者,日本人及び欧米人乾癬患者,日本人及び欧米人強直性脊椎炎患者,日本人及び欧米人若年性特発性関節炎患者並びに日本人及び欧米人クローン病患者における母集団(ポピュレーション)解析は1コンパートメントモデルを用いた.

(2)吸収速度定数

該当資料なし

(3)バイオアベイラビリティ

「Ⅶ.1.(3)臨床試験で確認された血中濃度」参照

(4)消失速度定数

該当資料なし

(5)クリアランス

「Ⅶ.1.(3)臨床試験で確認された血中濃度」参照

(6)分布容積

4.7~6L(定常状態における分布容積,欧米人関節リウマチ患者,単回静脈内投与)

(7)血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸収

吸収部位:該当資料なし

吸収率 :該当資料なし

腸肝循環:該当資料なし

4. 分布

(1)血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2)血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

(参考)

妊娠雌カニクイザルに妊娠20~97日の期間にわたって週1回, 12週間アダリムマブを反復静脈内投与し, 母体血清中濃度, 胎児血清中濃度及び羊水中濃度を測定した. 胎児血清中濃度は742.1 $\mu\text{g/mL}$ で, 母体血清中濃度(2888.2 $\mu\text{g/mL}$)に対して約1/4であった. また, 羊水中濃度は胎児血清中濃度の約1/11であった.

(3)乳汁への移行性

該当資料なし

(ヒトIgGは母乳中に分泌されるので本剤が分泌される可能性は高い)

(4)髄液への移行性

該当資料なし

(5)その他の組織への移行性

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

5. 代謝

(1)代謝部位及び代謝経路

アダリムマブはヒトIgG抗体であるため, 内因性の免疫グロブリンの代謝過程と同様に, 細網内皮系に取り込まれた後, エンドソームにおいて構成要素のアミノ酸と糖に分解されると推定させる.

(2)代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種

該当しない

(3)初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4)代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5)活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

(参考)

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.

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. 透析等による除去率

該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

■警告

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

(解説)

1. 国内外において、本剤を含む抗TNF製剤を使用している（特に免疫抑制療法を併用している）患者において敗血症を含む重篤な感染症、脱髄疾患の新たな発生及び悪化、並びに本剤との因果関係は明らかではないが、悪性腫瘍の発現が報告されている。また、本剤は原因療法ではなく、対症療法であることも含め、これらの情報を患者に十分に説明し、理解したことを確認し、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を行う必要があることから設定した。

2. (1) 本剤は免疫を司るサイトカインであるTNF α （腫瘍壊死因子 α ）の活性を抑制することにより効果を発現する。このため、本剤の投与により免疫機能が低下し、敗血症、肺炎、真菌感染症を含む各種日和見感染症等の重篤な感染症を発現し、なかには致命的な転帰をたどるおそれがある。

本剤は宿主の免疫機能を低下させる薬剤であることを患者に十分に理解いただくとともに、患者の観察を十分に行い、感染症の発症に十分注意することが必要である。

(2) 本剤を含む抗TNF製剤において、免疫機能が抑制されることにより、結核が発現したとの報告があり、死亡例もある。また、結核既感染の患者では結核症状の顕在化、悪化のおそれがある。このため、本剤を開始する予定のすべての患者に対して、本剤の投与に先立ち、以下の方法等により結核感染の有無を確認する必要がある。

- ・結核に関する十分な問診（既往歴等の確認）
- ・胸部X線検査
- ・ツベルクリン反応検査
- ・胸部CT検査
- ・クオンティフェロン検査等

活動性結核と診断された患者には本剤を投与しないこと。海外において潜在性結核の患者に、適切な予防措置（抗結核薬の予防投与等）により、本剤治療中の結核発症の頻度を大幅に減少させることが明らかになっている。

結核既感染患者及び検査結果により結核の感染が疑われる患者には、抗結核薬の投与を行った上で本剤を投与し、継続的に胸部X線検査等を実施し、結核の発症に対し、十分注意する必要がある。

また、ツベルクリン反応等の検査が陰性であった患者においても、投与開始後に活動性結核を発症したとの報告もあるので、結核の発症には十分に注意する必要がある。

3. 抗TNF製剤において脱髄疾患の臨床症状・画像診断上の新たな発生もしくは悪化が報告されている。また、海外においては本剤投与により新たに多発性硬化症を発現したとの報告があるため設定した。脱髄疾患及びその既往歴のある患者には本剤を投与しないこと。

また、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定期的な画像診断検査等を実施するなど、十分に観察を行い、慎重に投与すること。

4. 関節リウマチ患者では、本剤は効能・効果のとおり、既存の治療で効果不十分な場合に使用することとし、本剤の使用を開始する前に、少なくとも1剤の抗リウマチ薬等による治療を考慮すること。

また、本剤の使用に際しては、患者に対する本剤治療のリスクベネフィットを十分検討する必要があるため、本剤及びリウマチの治療に精通した医師のみが使用し、また、自己投与の場合はその医師が患者の管理指導を行う必要があるため設定した。

5. 尋常性乾癬及び関節症性乾癬において、本剤は効能・効果のとおり、既存の治療で効果不十分な場合に使用することとし、本剤の使用を開始する前に、少なくとも1種類の既存の全身療法(紫外線療法を含む)を考慮すること。
また、本剤の使用に際しては、患者に対する本剤治療のリスクベネフィットを十分検討する必要があるため、本剤及び乾癬の治療に精通した医師のみが使用し、また、自己投与の場合はその医師が患者の管理指導を行う必要があるため設定した。
6. 強直性脊椎炎において、本剤は効能・効果のとおり、既存の治療で効果不十分な場合に使用することとし、本剤の使用を開始する前に、既存治療薬(非ステロイド性抗炎症薬等)の使用を十分勘案すること。また、本剤使用に際しては、患者に対する本剤治療のリスク・ベネフィットを十分検討する必要があるため、本剤及び強直性脊椎炎の診断及び治療に精通した医師のみが使用し、また、自己投与の場合はその医師がその管理指導を行う必要があるため設定した。
7. 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎の患者においては、本剤は効能・効果のとおり、既存の治療で効果不十分な場合に使用することとし、本剤の使用を開始する前に、少なくとも1剤の抗リウマチ薬等による治療を考慮すること。
また、本剤の使用に際しては、患者に対する本剤治療のリスクベネフィットを十分検討する必要があるため、本剤に及び若年性特発性関節炎の治療に精通した医師のみが使用し、また、自己投与の場合はその医師が患者の管理指導を行う必要があるため設定した。
8. クローン病において、本剤は効能・効果のとおり、既存の治療で効果不十分な場合に使用することとし、本剤の使用を開始する前に、栄養療法、ステロイド、免疫調節剤等の使用を十分勘案すること。また、本剤の使用に際しては、患者に対する本剤治療のリスクベネフィットを十分検討する必要があるため、本剤及びクローン病の治療に精通した医師のみが使用し、また、自己投与の場合はその医師が患者の管理指導を行う必要があるため設定した。

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

■禁忌(次の患者には投与しないこと)

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

(解説)

1. 敗血症等の症状を悪化させるおそれがあるため設定した。
2. 活動性結核の症状を悪化させるおそれがあるため設定した。
3. 一般的な留意事項として記載した。
4. 脱髄疾患の症状の再燃や悪化のおそれがあるため設定した。
5. うっ血性心不全の患者を対象とした類薬の臨床試験において、心不全の悪化が認められている。現時点で本剤におけるうっ血性心不全患者を対象とした臨床試験は行われていないが、欧州においては、

中等度及び重度のうっ血性心不全の患者への投与を禁忌としている。類薬の記載も参考の上、本邦においてもうっ血性心不全の患者について禁忌とした。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V.1.効能又は効果」の項参照

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V.2.用法及び用量」の項参照

5. 慎重投与内容とその理由

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、適切な処置と十分な観察が必要である(「重要な基本的注意」の項参照).]
- (2) 結核の既感染者(特に結核の既往歴のある患者及び胸部X線結核治癒所見のある患者)[結核を活動化させるおそれがあるので、胸部X線検査等を定期的に行うなど、結核症状の発現に十分注意すること(「重要な基本的注意」の項参照).]
- (3) 脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者及び家族歴のある患者[脱髄疾患発現のおそれがあるため、適宜画像診断等の検査を実施し、十分注意すること(「重要な基本的注意」の項参照).]
- (4) 重篤な血液疾患(汎血球減少、再生不良性貧血等)の患者又はその既往歴のある患者[血液疾患が悪化するおそれがある(「副作用」の項参照).]
- (5) 間質性肺炎の既往歴のある患者[間質性肺炎が増悪又は再発することがある(「副作用」の項参照).]
- (6) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
- (7) 小児等(「小児等への投与」の項参照)

(解説)

- (1) 重篤な感染症でなくても、本剤の免疫抑制作用により、既存の感染症を増悪、顕在化させるおそれがある。これら感染症の患者(疑い例を含む)に対しては十分な観察を行いながら慎重に投与を行う必要があることから設定した。感染症をコントロールできる状態になるまでは投与を控えること。
なお、重篤な感染症の患者への投与は「禁忌」である。
- (2) 本剤の作用により、陳旧性結核を再燃させる可能性があるため、結核既感染の患者に対しては、抗結核薬を投与した上で本剤を投与すること。また本剤の投与中には、定期的な胸部X線検査等を実施し、結核の発症に注意しながら慎重に投与を行うこと。異常が認められた場合は本剤を中止し適切な処置を行うこと。
なお、活動性結核の患者への投与は「禁忌」である。
- (3) 本剤を含む抗TNF製剤において、まれに脱髄疾患(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報告されている。そのため、脱髄疾患の疑いのある患者や家族歴の背景を有する患者に対しては、適宜神経学的評価やMRI等の画像診断等を行い、リスクベネフィットを評価の上、

慎重に投与し、脱髄疾患に対して十分な観察を継続すること。

なお、脱髄疾患(多発性硬化症等)及びその既往歴のある患者への投与は「禁忌」である。

(4) 抗TNF製剤で、まれに重篤な血球減少症(血小板減少症,白血球減少症)や再生不良性貧血等を含む血液系の有害事象が報告されている。本剤との因果関係は不明だが、本剤投与により既存の血液障害が悪化するおそれがある。患者に対しては、血液障害の悪化が示唆される症状(発熱持続,皮下出血,出血,蒼白等)が発現した場合、速やかに主治医を受診するよう指導し、血液疾患の悪化が認められた場合は、本剤の投与を中止する必要があるため設定した。

(5) 本剤を含む抗TNF製剤を既存の間質性肺炎患者に投与した場合、肺線維症を含む間質性肺炎があらわれるリスクが高いため慎重投与に設定した。

本剤投与前には既存の間質性肺炎の有無を確認し、既存の間質性肺炎のある患者に投与期間中、問診、聴診による、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状を確認し、可能であれば胸部画像検査、経皮的酸素飽和度、血清マーカー(KL-6等)等の測定を定期的に実施し間質性肺炎の発現に特に注意することが必要である。本剤投与中に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必要がある。

(6) 「高齢者への投与」の項参照。

(7) 「小児等への投与」の項参照。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (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、投与中に重篤な感染症を発現した場合は、速やかに適切な処置を行い、感染症がコントロールできるようになるまでは投与を中止すること。また、患者に対しても、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。
- (2) 本剤を含む抗TNF製剤の臨床試験で、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現頻度が対照群に比し、高かったとの報告がある。また、関節リウマチのような慢性炎症性疾患のある患者に免疫抑制剤を長期間投与した場合、感染症や悪性リンパ腫等のリスクが高まることが報告されている。また、抗TNF製剤を使用した小児や若年成人においても、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍が報告されている。本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること(「臨床成績」の項参照)。本剤投与に先立って全ての患者(特に、免疫抑制剤の長期間投与経験がある患者又はPUVA療法を行った経験のある乾癬患者)において、非黒色腫皮膚癌の有無を検査し、投与中も監視を継続すること。
- (3) 結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤の投与に先立って結核に関する十分な問診、胸部X線検査及びツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査、インターフェロン γ 応答測定(クオンティフェロン)等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤の開始前に適切な抗結核薬を投与す

ること。

- 1) 胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
- 2) 結核の治療歴(肺外結核を含む)を有する患者
- 3) ツベルクリン反応検査やインターフェロン γ 応答測定(クオンティフェロン)等の検査により、既感染が強く疑われる患者
- 4) 結核患者との濃厚接触歴を有する患者

特に、重篤な疾患もしくは易感染状態の患者においては、ツベルクリン反応で偽陰性となる可能性があるので注意すること。また、本剤の適用にあたっては本剤投与のリスクベネフィットを慎重に検討すること。本剤投与前にツベルクリン反応等の検査が陰性の患者においても、投与後活動性結核があらわれることがあるため、本剤投与中は胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現に十分注意すること。患者に対し、結核の症状が疑われる場合(持続する咳、体重減少、発熱等)は速やかに主治医に連絡するよう説明すること。なお、活動性結核と診断された場合は本剤を投与しないこと。

- (4) 本剤を含む抗TNF製剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者において、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。B型肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。なお、これらの報告の多くは、他の免疫抑制作用をもつ薬剤を併用投与した患者に起きている(「副作用」の項参照)。
- (5) 本剤投与において、生ワクチンの接種に起因する感染症を発現したとの報告はないが、感染症発現のリスクを否定できないので、生ワクチン接種は行わないこと。小児患者には本剤投与前に必要なワクチンを接種しておくことが望ましい。
- (6) 本剤を含む抗TNF療法において、中枢神経系(多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎等)及び末梢神経系(ギラン・バレー症候群等)の脱髄疾患の発現や悪化が報告されている。そのため脱髄疾患及びその既往歴のある患者へは本剤を投与しないこと。脱髄疾患が疑われる患者については、神経学的評価や画像診断等の検査を行い、慎重に危険性と有益性を評価した上で本剤適用の妥当性を検討し、投与後は十分に観察を行うこと。
- (7) 本剤に関連したアナフィラキシーを含む重篤なアレルギー反応が報告されている。アレルギー反応が発現した場合は、速やかに投与を中止し適切な処置を行うこと。また、注射部位において紅斑、発赤、疼痛、腫脹、そう痒、出血等が多数認められているので、本剤を慎重に投与するとともに、発現に注意し、必要に応じて適切な処置を行うこと(「副作用」の項参照)。
- (8) 本剤を含む抗TNF療法において、新たな自己抗体(抗核抗体)の発現が報告されている。本剤投与後に抗核抗体陽性のループス様症候群を発現した場合は、投与を中止すること(本剤投与により、まれにループス様症候群を疑わせる症状が発現したとの報告がある。)(「その他の注意」の項参照)。
- (9) 本剤を含む抗TNF療法において、既存の乾癬の悪化もしくは新規発現(膿疱性乾癬を含む)が報告されている。これらの多くは、他の免疫抑制作用を有する薬剤を併用した患者において報告されている。多くの症例は抗TNF製剤の投与中止によって回復したが、他の抗TNF製剤の再投与によって再度発現した例もある。症状が重度の場合及び局所療法により改善しない場合は本剤の中止を考慮すること。

- (10) メトトレキサート等の抗リウマチ薬を併用する場合は、80mg隔週投与への増量は行わないこと。
- (11) 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。国内臨床試験における産生率は、関節リウマチ44.0%、尋常性乾癬11.6%、強直性脊椎炎16.0%、若年性特発性関節炎20.0%(メトトレキサート併用下では15.0%)及びクローン病6.1%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。
- (12) 1) 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、感染症等本剤による副作用が疑われる場合や、自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。
- 2) シリンジの安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、使用済みのシリンジを廃棄する容器を提供すること。
- (13) 本剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用は行わないこと。海外で実施したプラセボを対照と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。
- (14) 本剤の生産培養工程には、ウシ由来成分を含まない培養液を使用しているが、本剤のマスター・セル・バンクの保存培養液中に、ウシの脾臓及び血液由来成分が用いられている。この成分は、米国農務省により食用可能とされた米国産ウシからの由来成分であり、伝達性海綿状脳症（TSE）回避のための欧州連合（EU）基準に適合している。なお、本剤はマスター・セル・バンクの作製時に使用した培養液成分の一部として組換えヒトインスリンを使用している。この組換えヒトインスリンは製造工程の極めて初期の段階で、培地成分の一部としてカナダ産及び米国産のウシ由来成分を使用しているが、これらウシ由来成分は使用した組換えヒトインスリンの成分としては含まれていない。本剤の製造工程には、これら成分を洗い流す工程を含んでおり、TSE伝播の原因であるプリオンたん白を除去できることをウエスタンプロット法で確認している。従って、本剤の投与によりTSE伝播のリスクは極めて低いものと考えられるが、理論的にリスクは完全には否定し得ないため、その旨を患者へ説明することを考慮すること。なお、本剤の投与によりTSEをヒトに伝播したとの報告はない。

（解説）

- (1) 本剤は、細胞性免疫反応を調節するTNF α の生理活性を抑制するので、感染症に対する宿主免疫反応を低下させることがある。そのため、本剤の投与においては各種感染症の発現や増悪について十分注意すること。
- また、投与中に重篤な感染症が発現した場合は投与を中止し、速やかに適切な処置を行い、感染症がコントロール可能になるまでは投与を控えること。
- また、患者に対しても、発熱、倦怠感など感染症を疑う症状があらわれた場合には、速やかに主治医を受診するよう指導する必要がある。
- (2) 本剤を含む抗TNF製剤において悪性腫瘍の発現が報告されている。特に関節リウマチの治療のように長期にわたって免疫抑制療法を行うことで、感染症や悪性リンパ腫等のリスクが高まることがわ

かっている。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十分に注意する必要があるため設定した。

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、投与中も十分に観察すること。

悪性腫瘍発現頻度(海外臨床試験)^{3),4),5),12),18)~24)}

海外における関節リウマチ、乾癬、関節症性乾癬、強直性脊椎炎及びクローン病を対象とした比較対照試験及びオープン試験(平均曝露期間約2年、被験者数6,539例、延べ投与16,000人年以上)において、リンパ腫の発現は、約0.11/100人年であった。この発現率は、一般集団から推測される例数の3倍であった。関節リウマチ患者(特に活動性の高い患者)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0.9/100人年であった。一般集団のデータから推測はできない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、子宮癌が報告されている。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。

- (3) 本剤を含む抗TNF製剤において、結核が発現したとの報告がある。また、結核既感染の患者では結核症状の顕在化、悪化のおそれがある。このため、本剤投与を開始する予定のすべての患者に対して、本剤の投与に先立ち、以下の方法等により結核感染の有無を確認する必要がある。

- ・結核に関する十分な問診(既往歴等の確認)
- ・胸部X線検査
- ・ツベルクリン反応検査
- ・胸部CT検査
- ・インターフェロン γ 応答測定(クオンティフェロン検査) 等

活動性結核と診断された患者には本剤を投与しないこと。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) ツベルクリン反応検査やインターフェロン γ 応答測定(クオンティフェロン)等の検査により、既感染が強く疑われる患者
- 4) 結核患者との濃厚接触歴を有する患者

特に、重篤な疾患もしくは易感染状態の患者においては、ツベルクリン反応で偽陽性となる可能性があるので注意すること。また、ツベルクリン反応等の検査が陰性であった患者においても、投与開始後に活動性結核を発症したとの報告もあるので、本剤投与中は胸部X線検査などの適切な検査を定期的に行うなど、結核の発症には十分に注意する必要がある。

また、患者に対しても、結核を疑う症状(発熱、2週間以上持続する咳等)があらわれた場合には、速やかに主治医を受診するよう指導すること。

なお、活動性結核の患者への投与は「禁忌」となっている。

- (4) 本剤を含む抗TNF製剤(特に他の免疫抑制作用をもつ薬剤との併用例)においてB型肝炎の再燃が報告されている。B型肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は、定期的に肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行う必要があることから設定した。また、投与終了後もこれらのモニタリングを継続することが推奨される。

B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現には十分に注意すること。

- (5) 本剤投与中の患者に対する生ワクチン接種の影響については明らかになっていない。現時点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、本剤が宿主免疫反応を低下させる薬剤であることから、生ワクチンによる二次感染の可能性を否定できない。本剤投与中は生ワクチンの接種を避けること。また、小児患者においては、可能であれば、本剤投与前に必要なワクチンを接種しておくことが望ましい。
- (6) 本剤を含む抗TNF製剤において、脱髄疾患の発現や悪化が報告されている。このため、脱髄疾患を既に有する患者及びその既往歴のある患者へは本剤を投与しないこと。
また、脱髄疾患の疑いのある患者や家族歴の背景を有する患者に対しては、適宜神経学的評価やMRI等の画像診断等を行い、リスクベネフィットを十分に検討の上、本剤適用の妥当性がある場合に限りて慎重に投与すること。本剤投与後も脱髄疾患に対して十分な観察を継続する必要がある。
- (7) アダリムマブはヒト型抗体であり、生体適合性は高いと考えられるが、海外の市販後自発報告において、まれに重篤なアレルギー反応が報告されている。アナフィラキシーのような重篤なアレルギー反応が発現した場合は、本剤を中止し、適切な処置を行う必要があることから設定した。
また、アレルギー反応以外に、注射部位に紅斑、発赤、疼痛、腫脹、そう痒、出血等の注射部位反応が高頻度で認められている。注射部位反応の多くは軽度のものであるが、必要に応じて適切な処置を行うこと。
- (8) 自己免疫疾患発症に対する本剤の長期投与の影響は不明であるが、本剤の臨床試験において、抗核抗体が産生されることが確認されており、本剤の投与によって自己抗体が形成される可能性がある。また、海外の臨床試験において、本剤投与例にループス様症候群が示唆された報告がある。抗核抗体の陽性化を伴うループス様症候群を発現した場合は本剤を中止すること。
- (9) 関節リウマチ、乾癬/関節症性乾癬の患者を対象とした臨床試験において、本剤を投与した患者における合併症の乾癬悪化又は乾癬の新規発現の有害事象の頻度は、国内臨床試験においては3.1%、海外臨床試験においては、1.6%認められた。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検討すること。
- (10) 本剤80mg隔週投与におけるメトトレキサート等との併用については有効性、安全性が確立していないので、メトトレキサート等の抗リウマチ薬併用時には本剤の80mg隔週投与への増量を行わないこと。
- (11) 国内外の臨床試験において、本剤の投与により、本剤に対する抗体(抗アダリムマブ抗体(AAA))の産生が確認されている。AAAが産生された患者においては本剤の血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがある。
- (12) 本剤は最低1ヵ月以上通院治療を受け、患者が希望した上で、十分教育訓練を行った後、主治医による判定で、ある一定の基準を満たし、患者自らが注射できると認めた場合には自己投与(自己注射)することが可能である。
- (13) プラセボを対照とした海外臨床試験において、本剤を含む抗TNF製剤とアバタセプト(遺伝子組換え)の併用により、効果の増強は示されておらず、かつ抗TNF製剤のみによる治療の場合に比べて感染症等の副作用の発現率が高かったとの結果が得られていることから本剤とアバタセプト(遺伝子組換え)との併用は行わないこと。
- (14) 国内外において、本剤によってヒトに伝染性海綿状脳症(TSE)が伝播したとの報告はない。製造工程においても厳密なリスク管理基準を満たしており、現時点の科学的水準から考え得る十分な安全性は確保されているが、TSEにおける理論的なリスクを完全に否定できないことから記載した。
本剤の使用に際しては、患者に対して製造工程において生物由来原料を使用していることに伴うリスクについて説明の上、理解が得られたことを確認の後、投与すること。

7. 相互作用

(1)併用禁忌とその理由

該当しない

(2)併用注意とその理由

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

(解説)

海外臨床試験でメトトレキサート(MTX)と本剤の単回及び連続投与での併用において、本剤の見かけのクリアランスがそれぞれ29%、44%低下したとの報告があることから設定した。併用時のMTXの薬物動態には影響が認められなかった。

8. 副作用

(1)副作用の概要

本剤の臨床試験における副作用の発現状況は、以下のとおりである。

<国内臨床試験>

関節リウマチ、尋常性乾癬、関節症性乾癬、強直性脊椎炎、若年性特発性関節炎及びクローン病の国内の臨床試験において、安全性評価対象701例中665例(94.9%)に副作用が認められ、その主なものは、鼻咽頭炎283例(40.4%)、注射部位紅斑116例(16.5%)、発疹75例(10.7%)、上気道感染72例(10.3%)、注射部位反応69例(9.8%)等であった。

(解説)

国内臨床試験における結果に基づいて記載した。

<海外臨床試験>

海外における関節リウマチ(本剤単独投与)、尋常性乾癬、関節症性乾癬、強直性脊椎炎、若年性特発性関節炎及びクローン病の臨床試験において、本剤総症例数5,135例中2,660例(51.8%)に認められた主な副作用は、注射部位反応276例(5.4%)、頭痛269例(5.2%)、鼻咽頭炎243例(4.7%)、注射部位疼痛212例(4.1%)、注射部位刺激感176例(3.4%)等であった。

(解説)

本剤単独投与による海外臨床試験の結果に基づいて記載した。

(2)重大な副作用と初期症状

重大な副作用

1) **敗血症(0.4%)、肺炎(3.0%)等の重篤な感染症**:敗血症、肺炎等の重篤な感染症(細菌、真菌(ニューモシスティス等)、ウイルス等の日和見感染によるもの)があらわれることがあるので、治療中は十分に観察を行い、異常が認められた場合には投与を中止する等の適切な処置を行うこと。なお、感染症により死亡に至った症例が報告されている。

- 2) **結核** (0.4%) : 結核 (肺外結核 (胸膜, リンパ節等), 播種性結核を含む) があらわれることがある。ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において, 投与後活動性結核があらわれることもある。結核の既感染者では, 症状が顕在化するおそれがあるため, 投与開始前に, 結核菌感染の診断を行い, 抗結核薬を投与すること。結核の既感染者には, 問診及び胸部X線検査等を定期的に行うことにより, 結核症状の発現に十分に注意すること。また, 肺外結核 (胸膜, リンパ節等) もあらわれることがあることから, その可能性も十分考慮した観察を行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと。
- 3) **ループス様症候群** (頻度不明^{注)}) : ループス様症候群があらわれることがある。このような場合には, 投与を中止すること。
- 4) **脱髄疾患** (頻度不明^{注)}) : 脱髄疾患 (多発性硬化症, 視神経炎, 横断性脊髄炎, ギラン・バレー症候群等) の新たな発生もしくは悪化があらわれることがある。異常が認められた場合には, 投与を中止する等の適切な処置を行うこと。
- 5) **重篤なアレルギー反応** (頻度不明^{注)}) : アナフィラキシー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。十分に観察を行い, このような反応が認められた場合には速やかに投与を中止し, 適切な処置を行うこと。
- 6) **重篤な血液障害 (汎血球減少症, 血小板減少症, 白血球減少症, 顆粒球減少症)** (頻度不明^{注)}) : 再生不良性貧血を含む汎血球減少症, 血球減少症 (血小板減少症, 白血球減少症, 顆粒球減少症等) があらわれることがある。異常が認められた場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと。
- 7) **間質性肺炎** (0.4%) : 肺線維症を含む間質性肺炎があらわれることがあるので, 発熱, 咳嗽, 呼吸困難等の呼吸器症状に十分注意し, 異常が認められた場合には, 速やかに胸部X線検査, 胸部CT検査及び血液ガス検査等を実施し, 本剤投与を中止するとともにニューモシスティス肺炎と鑑別診断 (β -Dグルカンの測定等) を考慮に入れ適切な処置を行うこと。なお, 間質性肺炎の既往歴のある患者には, 定期的な問診を行うなど, 注意すること。
- 8) **劇症肝炎, 肝機能障害, 黄疸, 肝不全** (頻度不明^{注)}) : 劇症肝炎, 著しいAST (GOT), ALT (GPT) 等の上昇を伴う肝機能障害, 黄疸, 肝不全があらわれることがあるので, 十分に観察を行い, 異常が認められた場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと。なお, これらの中にはB型肝炎ウイルスの再活性化によるものが含まれていた。

^{注)} 海外又は自発報告で認められた副作用のため, 頻度は不明。

(解説)

海外及び国内臨床試験に基づき, 類薬の記載を参考として設定した。国内臨床試験において報告された副作用については頻度を記載し, 自発報告を含む海外臨床試験等海外のみ認められている副作用は, 頻度不明とした。

(3) その他の副作用

次のような症状があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注1)}
精神神経系	頭痛	不眠症、回転性めまい、浮動性めまい、感覚減退	脳出血、脳梗塞、味覚異常、ラクナ梗塞、神経痛、健忘、筋萎縮性側索硬化症、脳虚血、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	気分障害、神経過敏、激越、落ち着きのなさ、神経感覚障害(錯覚を含む)、睡眠障害
血液・リンパ	自己抗体陽性(抗DNA抗体陽性、抗核抗体陽性)(30.0%)、貧血	リンパ球数減少、好酸球数増加、リンパ球形態異常、白血球百分率数異常(白血球数増加を含む)、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、リウマチ因子(RF)増加、血中 β -D-グルカン増加、リンパ球百分率異常(百分率増加を含む)、単球数異常(百分率増加及び減少を含む)、大小不同赤血球陽性、赤血球連銭形成、赤血球数増加、好中球数増加、血中免疫グロブリンE増加、リンパ球数増加、トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加、血中アマラーゼ増加、血中トリプシン増加	特発性血小板減少性紫斑病(ITP)、APTT延長
代謝・栄養	血中トリグリセリド上昇	血中尿酸増加、血中コレステロール上昇、乳酸脱水素酵素(LDH)上昇、体重増加、高血糖、CK(CPK)上昇、CRP上昇、体重減少、血中リン減少、高脂血症、糖尿病、食欲不振、血中アルブミン減少	総蛋白増加、血中カリウム減少、血中カルシウム減少、血中カルシウム増加、血中クロール減少、血中コレステロール減少、血中ナトリウム減少、血中トリグリセリド減少、CK(CPK)減少、総蛋白減少、脱水、高カリウム血症、痛風、食欲亢進、肥満、低血糖、血中マグネシウム増加、血中リン増加、グリコヘモグロビン増加	
感覚器		耳鳴、結膜炎、眼の異常感、眼瞼浮腫、中耳炎、麦粒腫、難聴、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	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、T波逆転、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

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注1)}
呼吸器	上気道感染(鼻咽頭炎等)(78.5%), 咳嗽	インフルエンザ, 鼻炎, 鼻漏, 鼻閉	慢性気管支炎, 喘息, 気管支肺炎, 喉頭気管支炎, 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
消化器	下痢, 腹痛, 歯周病	便秘, 悪心, 口内炎, 腸炎, 齲歯, 嘔吐, 胃炎, 胃不快感, 口唇炎, 痔核, 食道炎, 腹部膨満, 歯痛(歯知覚過敏を含む), 口腔ヘルペス, ウイルス性胃腸炎, イレウス	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, 腹部腫痛, 痔瘻, 結腸ポリープ, 腸憩室, 十二指腸潰瘍, 十二指腸炎, 心窩部不快感, 胃ポリープ, 消化管アミロイドーシス, 胃腸出血, 歯肉形成不全, 歯肉痛, 舌痛, 口の感覚鈍麻, 過敏性腸症候群, 食道潰瘍, 腹膜炎, 肛門周囲痛, 顎下腺腫大, 舌苔, 歯の脱落, 食道静脈瘤, 腹部膿瘍, 胃腸感染, ヘリコバクター感染, 耳下腺炎, 歯膿瘍, 歯感染, 血便, 便通不規則, 歯不快感, 口唇乾燥, 耳下腺腫大, 舌腫脹, 歯の障害, カンピロバクター腸感染, 肛門周囲膿瘍, 歯髄炎, 膵臓の良性新生物, 腸管穿孔, 肛門性器疣贅, 肛門狭窄, 横隔膜下膿瘍, 癒痕ヘルニア	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	肝壊死, 肝炎, B型肝炎の再燃
皮膚	発疹, そう痒症, 紅斑, 湿疹, 白癬感染, 蕁麻疹	毛包炎, 皮膚炎(接触性皮膚炎, アレルギー性皮膚炎を含む), 皮膚真菌感染, 皮膚乳頭腫, 皮下出血, 皮膚潰瘍, 脱毛症, 帯状疱疹, さ瘡, 爪囲炎, 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, 肥厚性癒痕, 多形紅斑, 爪の障害, 口唇色素沈着	血管浮腫, 斑状出血, 脂肪織炎, 血管神経性浮腫, 皮膚血管炎
筋骨格系		骨折, 背部痛, 骨粗鬆症, 関節痛, 四肢痛, 筋痛	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, 単径部腫痛, 椎間板突出, 関節腫脹, 四肢不快感, 腰部脊椎管狭窄, 筋痙縮, 筋力低下, 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	横紋筋融解症

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注1)}
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	甲状腺障害
泌尿器・生殖器		血尿, 膀胱炎, 女性生殖器系感染, 蛋白尿, 尿中白血球エステラーゼ陽性, 血中尿素増加, 尿沈渣陽性, 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, 精巢上体炎, 膣腫脹	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, 異常感, 単純ヘルペス感染, 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2)} (紅斑, そう痒感, 発疹, 出血, 腫脹, 硬結等)(37.9%)			

(頻度は国内の臨床試験の集計結果による)

注1) 海外臨床試験もしくは自発報告で認められている。

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

(解説)

国内臨床試験で報告された副作用*を頻度別に記載した。頻度不明は海外臨床試験もしくは自発報告で認められている副作用を記載している。

(*すべての有害事象のうち,本剤との因果関係が否定できないもの(因果関係あり,因果関係が否定できない,おそらく関連なし)を副作用としている。)

(4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

■国内臨床試験における副作用

	関節 リウマチ (n=382)	尋常性乾 癬及び 関節症性 乾癬 (n=163)	強直性 脊椎炎 (n=41)	若年性 特発性 関節炎 (n=25)	クローン 病 (n=90)	合計 (n=701)	
副作用項目	例数	例数	例数	例数	例数	例数	(発現率%)
血液及びリンパ系障害							
鉄欠乏性貧血	13			1	6	20	(2.9%)
貧血	8					8	(1.1%)
リンパ節炎	1	2			2	5	(0.7%)
リンパ節症	3				1	4	(0.6%)
白血球減少症	1		1		2	4	(0.6%)
リンパ球減少症	2					2	(0.3%)
脾臓出血	1					1	(0.1%)
脾臓梗塞	1					1	(0.1%)
リンパ節痛					1	1	(0.1%)
小球性貧血					1	1	(0.1%)
血小板減少症			1			1	(0.1%)
心臓障害							
動悸	4	2				6	(0.9%)
心室性期外収縮	3					3	(0.4%)
心房細動	2	1				3	(0.4%)
狭心症	1	2				3	(0.4%)
大動脈弁閉鎖不全症	1					1	(0.1%)
不整脈	1					1	(0.1%)
心房頻脈	1					1	(0.1%)
心不全	1					1	(0.1%)
慢性心不全	1					1	(0.1%)
心タンポナーデ	1					1	(0.1%)
心血管障害	1					1	(0.1%)
冠動脈疾患	1					1	(0.1%)
心室拡張	1					1	(0.1%)
左房拡張	1					1	(0.1%)
僧帽弁閉鎖不全症	1					1	(0.1%)
上室性期外収縮	1					1	(0.1%)
三尖弁閉鎖不全症	1					1	(0.1%)
急性心筋梗塞		1				1	(0.1%)
先天性・家族性及び遺伝性疾患							
卵巣類皮嚢胞腫	1					1	(0.1%)
陰嚢水腫		1				1	(0.1%)
脊椎すべり症		1				1	(0.1%)
耳及び迷路障害							
回転性眩暈	10	2	1			13	(1.9%)
耳鳴	6	1				7	(1.0%)
頭位性回転性めまい	4					4	(0.6%)
耳痛		3			1	4	(0.6%)

	関節 リウマチ (n=382)	尋常性乾 癬及び 関節症性 乾癬 (n=163)	強直性 脊椎炎 (n=41)	若年性 特発性 関節炎 (n=25)	クローン 病 (n=90)	合計 (n=701)	
副作用項目	例数	例数	例数	例数	例数	例数	(発現率%)
難聴	3					3	(0.4%)
耳不快感	3					3	(0.4%)
突発難聴	3					3	(0.4%)
感音性難聴	1	1	1			3	(0.4%)
耳出血	1					1	(0.1%)
聴力低下	1					1	(0.1%)
耳垢栓塞		1				1	(0.1%)
甲状腺機能障害							
甲状腺腫	1	1				2	(0.3%)
甲状腺機能亢進症	1					1	(0.1%)
甲状腺機能低下症		1				1	(0.1%)
眼障害							
結膜炎	10	3		1	2	16	(2.3%)
眼乾燥	8					8	(1.1%)
アレルギー性結膜炎	3	1	1	1	2	8	(1.1%)
眼瞼浮腫	5	1			1	7	(1.0%)
白内障	5		1			6	(0.9%)
眼充血	3				1	4	(0.6%)
眼精疲労	2	2				4	(0.6%)
眼瞼炎	1	3				4	(0.6%)
眼痛	3					3	(0.4%)
眼脂	2	1				3	(0.4%)
結膜出血	2					2	(0.3%)
乾性角結膜炎	2					2	(0.3%)
乱視	1	1				2	(0.3%)
光視症	1	1				2	(0.3%)
霰粒腫	1				1	2	(0.3%)
眼そう痒症	1				1	2	(0.3%)
結膜充血		2				2	(0.3%)
硝子体浮遊物		1			1	2	(0.3%)
眼の異常感	1					1	(0.1%)
複視	1					1	(0.1%)
角膜炎	1					1	(0.1%)
角膜症	1					1	(0.1%)
高眼圧症	1					1	(0.1%)
網膜変性	1					1	(0.1%)
網膜静脈閉塞	1					1	(0.1%)
高血圧性網膜症	1					1	(0.1%)
強膜出血	1					1	(0.1%)
強膜炎	1					1	(0.1%)
角膜びらん		1				1	(0.1%)
眼出血		1				1	(0.1%)
緑内障		1				1	(0.1%)

	関節 リウマチ (n=382)	尋常性乾 癬及び 関節症性 乾癬 (n=163)	強直性 脊椎炎 (n=41)	若年性 特発性 関節炎 (n=25)	クローン 病 (n=90)	合計 (n=701)	
副作用項目	例数	例数	例数	例数	例数	例数	(発現率%)
流涙増加					1	1	(0.1%)
霧視					1	1	(0.1%)
一過性視力低下					1	1	(0.1%)
胃腸障害							
下痢	33	18	3		3	57	(8.1%)
悪心	17	6	2	2	3	30	(4.3%)
齲歯	14	8			6	28	(4.0%)
便秘	19	4	1	2	2	28	(4.0%)
歯周炎	13	10			2	25	(3.6%)
上腹部痛	16	4	1	1	3	25	(3.6%)
口内炎	17	1	2	2	1	23	(3.3%)
腹痛	11	7		1	3	22	(3.1%)
嘔吐	13	4			2	19	(2.7%)
腸炎	15	3				18	(2.6%)
クローン病					17	17	(2.4%)
胃炎	9	4			1	14	(2.0%)
歯肉炎	9	3			2	14	(2.0%)
胃不快感	8	2	1		1	12	(1.7%)
腹部膨満	5	3	1		3	12	(1.7%)
口唇炎	6	3			2	11	(1.6%)
痔核	6				1	7	(1.0%)
歯痛	4	3				7	(1.0%)
逆流性食道炎	6					6	(0.9%)
歯周病	4				1	5	(0.7%)
胃潰瘍	4					4	(0.6%)
歯肉腫脹	2	1			1	4	(0.6%)
消化不良	2				2	4	(0.6%)
痔瘻	1				3	4	(0.6%)
腸閉塞					4	4	(0.6%)
びらん性胃炎	3					3	(0.4%)
萎縮性胃炎	1	2				3	(0.4%)
十二指腸潰瘍	1	1			1	3	(0.4%)
口唇のひび割れ	2					2	(0.3%)
口内乾燥	2					2	(0.3%)
歯肉痛	1	1				2	(0.3%)
口唇水疱	1	1				2	(0.3%)
顎下腺腫大	1	1				2	(0.3%)
腹膜炎	1				1	2	(0.3%)
腹部不快感	1		1			2	(0.3%)
口の感覚鈍麻	1		1			2	(0.3%)
アフタ性口内炎					2	2	(0.3%)
イレウス					2	2	(0.3%)
腹部腫瘍	1					1	(0.1%)

副作用項目	関節 リウマチ (n=382)	尋常性乾 癬及び 関節症性 乾癬 (n=163)	強直性 脊椎炎 (n=41)	若年性 特発性 関節炎 (n=25)	クローン 病 (n=90)	合計 (n=701)	
	例数	例数	例数	例数	例数	例数	(発現率%)
下腹部痛	1					1	(0.1%)
腹部圧痛	1					1	(0.1%)
結腸ポリープ	1					1	(0.1%)
腸憩室	1					1	(0.1%)
十二指腸炎	1					1	(0.1%)
心窩部不快感	1					1	(0.1%)
胃出血	1					1	(0.1%)
胃ポリープ	1					1	(0.1%)
消化管アミロイドーシス	1					1	(0.1%)
胃腸出血	1					1	(0.1%)
歯肉形成不全	1					1	(0.1%)
歯肉退縮	1					1	(0.1%)
舌痛	1					1	(0.1%)
麻痺性イレウス	1					1	(0.1%)
過敏性腸症候群	1					1	(0.1%)
口唇びらん	1					1	(0.1%)
食道潰瘍	1					1	(0.1%)
食道炎	1					1	(0.1%)
肛門周囲痛	1					1	(0.1%)
歯の知覚過敏	1					1	(0.1%)
小腸穿孔	1					1	(0.1%)
舌苔	1					1	(0.1%)
歯の脱落	1					1	(0.1%)
食道静脈瘤	1					1	(0.1%)
便通不規則		1				1	(0.1%)
歯不快感		1				1	(0.1%)
血便排泄		1				1	(0.1%)
口唇乾燥		1				1	(0.1%)
耳下腺腫大		1				1	(0.1%)
舌腫脹		1				1	(0.1%)
歯の障害		1				1	(0.1%)
肛門狭窄					1	1	(0.1%)
十二指腸狭窄					1	1	(0.1%)
腸管穿孔					1	1	(0.1%)
大腸狭窄					1	1	(0.1%)
口の錯感覚					1	1	(0.1%)
小腸狭窄					1	1	(0.1%)
垂イレウス					1	1	(0.1%)
歯冠周囲炎			1			1	(0.1%)
下部消化管出血				1		1	(0.1%)
口腔内不快感				1		1	(0.1%)

	関節 リウマチ (n=382)	尋常性乾 癬及び 関節症性 乾癬 (n=163)	強直性 脊椎炎 (n=41)	若年性 特発性 関節炎 (n=25)	クローン 病 (n=90)	合計 (n=701)	
副作用項目	例数	例数	例数	例数	例数	例数	(発現率%)
全身障害及び投与局所様態							
注射部位紅斑	83	21	6	4	2	116	(16.5%)
注射部位反応	46	8	2	2	11	69	(9.8%)
発熱	35	11	1	4	10	61	(8.7%)
注射部位そう痒感	28	8	2		1	39	(5.6%)
倦怠感	8	14	2	2	5	31	(4.4%)
末梢性浮腫	8	8				16	(2.3%)
胸痛	7	5			3	15	(2.1%)
注射部位腫脹	2	5	2	1		10	(1.4%)
胸部不快感	5				3	8	(1.1%)
異常感	2	4			1	7	(1.0%)
注射部位発疹	6					6	(0.9%)
注射部位疼痛	1	1	1		3	6	(0.9%)
悪寒	5					5	(0.7%)
注射部位出血	5					5	(0.7%)
冷感	4	1				5	(0.7%)
口渇	3	1				4	(0.6%)
疲労	2	1	1			4	(0.6%)
注射部位硬結	1	2				3	(0.4%)
注射部位皮膚炎	2					2	(0.3%)
腫瘤	2					2	(0.3%)
熱感	1	1				2	(0.3%)
投与部位紅斑	1				1	2	(0.3%)
投与部位そう痒感	1				1	2	(0.3%)
顔面浮腫	1				1	2	(0.3%)
注射部位内出血		2				2	(0.3%)
疼痛		1			1	2	(0.3%)
医薬品副作用	1					1	(0.1%)
投与部位挫傷	1					1	(0.1%)
低体温	1					1	(0.1%)
治癒不良	1					1	(0.1%)
注射部位小水疱	1					1	(0.1%)
異物感	1					1	(0.1%)
潰瘍	1					1	(0.1%)
腋窩痛		1				1	(0.1%)
肉芽腫		1				1	(0.1%)
注射部位過敏症		1				1	(0.1%)
浮腫		1				1	(0.1%)
圧迫感		1				1	(0.1%)
腫脹		1				1	(0.1%)
硬結					1	1	(0.1%)
全身性炎症反応症候群					1	1	(0.1%)
注射部位熱感				1		1	(0.1%)

	関節 リウマチ (n=382)	尋常性乾 癬及び 関節症性 乾癬 (n=163)	強直性 脊椎炎 (n=41)	若年性 特発性 関節炎 (n=25)	クローン 病 (n=90)	合計 (n=701)	
副作用項目	例数	例数	例数	例数	例数	例数	(発現率%)
無力症				1		1	(0.1%)
肝機能障害							
肝機能異常	8	8	7	2	1	26	(3.7%)
脂肪肝	7	3	1			11	(1.6%)
胆石症	3	1				4	(0.6%)
肝障害		2	1			3	(0.4%)
アルコール性肝疾患	1					1	(0.1%)
原発性胆汁性肝硬変	1					1	(0.1%)
胆嚢ポリープ	1					1	(0.1%)
肝臓うっ血	1					1	(0.1%)
免疫系障害							
季節性アレルギー	5	7			1	13	(1.9%)
薬物過敏症	5					5	(0.7%)
過敏症		1			2	3	(0.4%)
食物アレルギー	1					1	(0.1%)
金属アレルギー					1	1	(0.1%)
感染症及び寄生虫症							
鼻咽頭炎	146	81	8	7	41	283	(40.4%)
上気道感染	38	16	5	6	7	72	(10.3%)
咽頭炎	29	7	3	5	3	47	(6.7%)
気管支炎	39	1	1	1	1	43	(6.1%)
毛包炎	4	25			2	31	(4.4%)
足部白癬	15	8	1		1	25	(3.6%)
インフルエンザ	15	5	1	2	1	24	(3.4%)
帯状疱疹	16	5			1	22	(3.1%)
膀胱炎	16	4		1	1	22	(3.1%)
胃腸炎	12	1	2	2	5	22	(3.1%)
肺炎	13	2	1	1	2	19	(2.7%)
蜂巣炎	16				2	18	(2.6%)
単純ヘルペス	1	7			7	15	(2.1%)
爪白癬	14					14	(2.0%)
副鼻腔炎	12	1			1	14	(2.0%)
鼻炎	6	7	1			14	(2.0%)
扁桃炎	8	4		1	1	14	(2.0%)
尿路感染	11			1		12	(1.7%)
麦粒腫	4	4	1	1	1	11	(1.6%)
中耳炎	5	4				9	(1.3%)
口腔ヘルペス	6			3		9	(1.3%)
白癬感染	5	1		1	1	8	(1.1%)
外耳炎	4	1			2	7	(1.0%)
感染性腸炎	3	1			3	7	(1.0%)
ウイルス性腸炎	3	1	2		1	7	(1.0%)
爪囲炎	5	1		1		7	(1.0%)

	関節 リウマチ (n=382)	尋常性乾 癬及び 関節症性 乾癬 (n=163)	強直性 脊椎炎 (n=41)	若年性 特発性 関節炎 (n=25)	クローン 病 (n=90)	合計 (n=701)	
副作用項目	例数	例数	例数	例数	例数	例数	(発現率%)
腎盂腎炎	6					6	(0.9%)
体部白癬	4	1	1			6	(0.9%)
ウイルス感染	2	2			2	6	(0.9%)
慢性副鼻腔炎	5					5	(0.7%)
口腔カンジダ症	5					5	(0.7%)
化膿	5					5	(0.7%)
腔カンジダ	4				1	5	(0.7%)
ウイルス性胃腸炎	1	1			3	5	(0.7%)
腹部膿瘍	1				4	5	(0.7%)
せつ		5				5	(0.7%)
皮膚真菌感染	4			1		5	(0.7%)
皮下組織膿瘍	4			1		5	(0.7%)
喉頭炎	3	1				4	(0.6%)
膿痂疹	1	1		2		4	(0.6%)
細菌性腔炎	3					3	(0.4%)
急性副鼻腔炎	2	1				3	(0.4%)
伝染性軟属腫	2	1				3	(0.4%)
肺結核	2	1				3	(0.4%)
癩風	2	1				3	(0.4%)
急性扁桃炎		3				3	(0.4%)
膿瘍	2					2	(0.3%)
細菌性関節炎	2					2	(0.3%)
非定型マイコバクテリア感染	2					2	(0.3%)
気管支拡張症	2					2	(0.3%)
感染性表皮嚢胞	2					2	(0.3%)
肺感染	2					2	(0.3%)
リンパ管炎	2					2	(0.3%)
細菌性肺炎	2					2	(0.3%)
膿胸	2					2	(0.3%)
敗血症	2					2	(0.3%)
皮膚細菌感染	2					2	(0.3%)
ブドウ球菌感染	2					2	(0.3%)
気管支肺炎	1	1				2	(0.3%)
カンジダ症	1	1				2	(0.3%)
感染	1	1				2	(0.3%)
ヘルペス性角膜炎	1	1				2	(0.3%)
耳下腺炎	1	1				2	(0.3%)
膿疱性皮疹	1	1				2	(0.3%)
ヘリコバクター感染	1		1			2	(0.3%)
骨髄炎	1		1			2	(0.3%)
急性気管支炎		2				2	(0.3%)
股部白癬		2				2	(0.3%)
細菌感染		1			1	2	(0.3%)

副作用項目	関節 リウマチ (n=382)	尋常性乾 癬及び 関節症性 乾癬 (n=163)	強直性 脊椎炎 (n=41)	若年性 特発性 関節炎 (n=25)	クローン 病 (n=90)	合計 (n=701)	
	例数	例数	例数	例数	例数	例数	(発現率%)
肛門周囲膿瘍		1			1	2	(0.3%)
サイトメガロウイルス感染			1		1	2	(0.3%)
抗酸性桿菌感染	1					1	(0.1%)
バルトリン腺膿瘍	1					1	(0.1%)
感染性滑液包炎	1					1	(0.1%)
クリプトコッカス症	1					1	(0.1%)
感染性下痢	1					1	(0.1%)
感染性湿疹	1					1	(0.1%)
心内膜炎	1					1	(0.1%)
真菌感染	1					1	(0.1%)
胃腸感染	1					1	(0.1%)
手足口病	1					1	(0.1%)
ヘルペス眼感染	1					1	(0.1%)
喉頭気管気管支炎	1					1	(0.1%)
鼻前庭炎	1					1	(0.1%)
骨盤膿瘍	1					1	(0.1%)
インフルエンザ性肺炎	1					1	(0.1%)
ブドウ球菌性肺炎	1					1	(0.1%)
膿皮症	1					1	(0.1%)
腎膿瘍	1					1	(0.1%)
卵管炎	1					1	(0.1%)
皮膚カンジダ	1					1	(0.1%)
ブドウ球菌性菌血症	1					1	(0.1%)
白色癬	1					1	(0.1%)
歯膿瘍	1					1	(0.1%)
歯感染	1					1	(0.1%)
外陰部膿瘍	1					1	(0.1%)
細菌性気管支炎		1				1	(0.1%)
カンピロバクター腸感染		1				1	(0.1%)
尖圭コンジローマ		1				1	(0.1%)
耳感染		1				1	(0.1%)
淋疾		1				1	(0.1%)
咽頭喉頭炎		1				1	(0.1%)
化膿性リンパ節炎		1				1	(0.1%)
百日咳		1				1	(0.1%)
咽頭扁桃炎		1				1	(0.1%)
歯髄炎		1				1	(0.1%)
気道感染		1				1	(0.1%)
尿道炎		1				1	(0.1%)
肛門性器疣贅					1	1	(0.1%)
大腸菌感染					1	1	(0.1%)
性器カンジダ症					1	1	(0.1%)
カポジ水痘様発疹					1	1	(0.1%)

	関節 リウマチ (n=382)	尋常性乾 癬及び 関節症性 乾癬 (n=163)	強直性 脊椎炎 (n=41)	若年性 特発性 関節炎 (n=25)	クローン 病 (n=90)	合計 (n=701)	
副作用項目	例数	例数	例数	例数	例数	例数	(発現率%)
横隔膜下膿瘍					1	1	(0.1%)
重複感染					1	1	(0.1%)
椎間板炎			1			1	(0.1%)
B型肝炎				1		1	(0.1%)
障害, 中毒及び処置合併症							
肋骨骨折	5					5	(0.7%)
挫傷	3	1				4	(0.6%)
脊椎圧迫骨折	3					3	(0.4%)
関節捻挫				2	1	3	(0.4%)
節足動物刺傷	2					2	(0.3%)
転倒	2					2	(0.3%)
腱断裂	2					2	(0.3%)
背部損傷	1					1	(0.1%)
心臓ペースメーカー機能不全	1					1	(0.1%)
大腿骨頸部骨折	1					1	(0.1%)
腰椎骨折	1					1	(0.1%)
創腐敗	1					1	(0.1%)
角膜損傷		1				1	(0.1%)
瘢痕ヘルニア					1	1	(0.1%)
臨床検査							
DNA抗体陽性	98			1	1	100	(14.3%)
抗核抗体陽性	74		1	2	2	79	(11.3%)
血中トリグリセリド増加	16	29	2		2	49	(7.0%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	17	21	1		1	40	(5.7%)
尿中血陽性	21	11			2	34	(4.9%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	21	8			4	33	(4.7%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	7	19			5	31	(4.4%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	14	12	1		2	29	(4.1%)
抗核抗体増加		22			6	28	(4.0%)
血中アルカリホスファターゼ増加	19	5		1	1	26	(3.7%)
C-反応性蛋白増加	7	12	1		5	25	(3.6%)
血中尿酸増加	6	18			1	25	(3.6%)
血中乳酸脱水素酵素増加	14	6			1	21	(3.0%)
尿中蛋白陽性	12	6			2	20	(2.9%)
リンパ球百分率減少	19					19	(2.7%)
白血球数増加	10	6	1		2	19	(2.7%)
体重増加	13	3	2			18	(2.6%)
血中ブドウ糖増加	11	5			1	17	(2.4%)
好酸球百分率増加	7	8				15	(2.1%)
血中ビリルビン増加		13			1	14	(2.0%)
尿中白血球エステラーゼ陽性	11					11	(1.6%)
血中コレステロール増加	10	1				11	(1.6%)
ヘモグロビン減少	9	2				11	(1.6%)

	関節 リウマチ (n=382)	尋常性乾 癬及び 関節症性 乾癬 (n=163)	強直性 脊椎炎 (n=41)	若年性 特発性 関節炎 (n=25)	クローン 病 (n=90)	合計 (n=701)	
副作用項目	例数	例数	例数	例数	例数	例数	(発現率%)
血圧上昇	9	1			1	11	(1.6%)
血中尿素増加	8	3				11	(1.6%)
体重減少	7	2	2			11	(1.6%)
尿中白血球陽性	5	6				11	(1.6%)
尿中ブドウ糖陽性	4	5	1			10	(1.4%)
白血球数減少	3	3			2	8	(1.1%)
リンパ球形態異常	2	2			4	8	(1.1%)
尿中ケトン体陽性	4	3				7	(1.0%)
血中リン減少	4	2			1	7	(1.0%)
尿中細菌検出	2	5				7	(1.0%)
好中球数減少	1	6				7	(1.0%)
血小板数増加	2	3		1	1	7	(1.0%)
血小板数減少	2	4				6	(0.9%)
胸部X線異常	3	2				5	(0.7%)
血中クレアチニン増加	3	1				4	(0.6%)
コンピュータ断層撮影異常	3	1				4	(0.6%)
ヘマトクリット減少	2	2				4	(0.6%)
赤血球数減少	2	2				4	(0.6%)
好酸球数増加	1	3				4	(0.6%)
血中アルブミン減少	3					3	(0.4%)
肝機能検査値異常	3					3	(0.4%)
総蛋白増加	3					3	(0.4%)
リウマチ因子増加	3					3	(0.4%)
尿円柱	2	1				3	(0.4%)
リンパ球百分率増加	2				1	3	(0.4%)
好中球百分率減少	2				1	3	(0.4%)
二本鎖DNA抗体		3				3	(0.4%)
血中β-D-グルカン増加	2					2	(0.3%)
血中ヒト絨毛性ゴナドトロピン増加	2					2	(0.3%)
血中カリウム減少	2					2	(0.3%)
血圧低下	2					2	(0.3%)
肝酵素上昇	2					2	(0.3%)
尿中赤血球陽性	2					2	(0.3%)
結核菌皮膚テスト陽性	2					2	(0.3%)
血中カルシウム減少	1	1				2	(0.3%)
フィブリンDダイマー増加	1	1				2	(0.3%)
単球百分率増加	1	1				2	(0.3%)
リンパ球数減少	1				1	2	(0.3%)
血中ブドウ糖減少		2				2	(0.3%)
血中カリウム増加		2				2	(0.3%)
リンパ球数増加		2				2	(0.3%)
尿pH上昇		2				2	(0.3%)
血中リン増加		1			1	2	(0.3%)

	関節 リウマチ (n=382)	尋常性乾 癬及び 関節症性 乾癬 (n=163)	強直性 脊椎炎 (n=41)	若年性 特発性 関節炎 (n=25)	クローン 病 (n=90)	合計 (n=701)	
副作用項目	例数	例数	例数	例数	例数	例数	(発現率%)
好中球百分率増加		1			1	2	(0.3%)
血中アルカリホスファターゼ減少	1					1	(0.1%)
血中カルシウム増加	1					1	(0.1%)
血中クロール減少	1					1	(0.1%)
血中コレステロール減少	1					1	(0.1%)
最高血圧低下	1					1	(0.1%)
血中ナトリウム減少	1					1	(0.1%)
血中トリグリセリド減少	1					1	(0.1%)
骨密度減少	1					1	(0.1%)
クレアチンホスホキナーゼ減少	1					1	(0.1%)
心電図T波逆転	1					1	(0.1%)
心拍数増加	1					1	(0.1%)
心拍数不整	1					1	(0.1%)
免疫学的検査異常	1					1	(0.1%)
リンパ球百分率異常	1					1	(0.1%)
単球数異常	1					1	(0.1%)
単球百分率減少	1					1	(0.1%)
総蛋白減少	1					1	(0.1%)
大小不同赤血球陽性	1					1	(0.1%)
赤血球連鎖形成	1					1	(0.1%)
尿沈渣陽性	1					1	(0.1%)
聴覚刺激検査異常		1				1	(0.1%)
血中免疫グロブリンE増加		1				1	(0.1%)
血中マグネシウム増加		1				1	(0.1%)
尿中結晶陽性		1				1	(0.1%)
グリコヘモグロビン増加		1				1	(0.1%)
ヘマトクリット増加		1				1	(0.1%)
好中球数増加		1				1	(0.1%)
便潜血		1				1	(0.1%)
便潜血陽性		1				1	(0.1%)
赤血球数増加		1				1	(0.1%)
トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加		1				1	(0.1%)
血中アミラーゼ増加					1	1	(0.1%)
血液検査異常					1	1	(0.1%)
血中トリプシン増加					1	1	(0.1%)
白血球百分率数異常					1	1	(0.1%)
インターロイキン2受容体増加					1	1	(0.1%)
メチシリン耐性黄色ブドウ球菌検査					1	1	(0.1%)
血小板数異常					1	1	(0.1%)
代謝及び栄養障害							
高脂血症	14	10	3			27	(3.9%)
高コレステロール血症	14	1			1	16	(2.3%)
糖尿病	13	2				15	(2.1%)

	関節 リウマチ (n=382)	尋常性乾 癬及び 関節症性 乾癬 (n=163)	強直性 脊椎炎 (n=41)	若年性 特発性 関節炎 (n=25)	クローン 病 (n=90)	合計 (n=701)	
副作用項目	例数	例数	例数	例数	例数	例数	(発現率%)
食欲不振	4	3				7	(1.0%)
高尿酸血症	3	1	1		1	6	(0.9%)
脱水	3			1	1	5	(0.7%)
高トリグリセリド血症	4					4	(0.6%)
低アルブミン血症	3				1	4	(0.6%)
高血糖	3					3	(0.4%)
痛風	1	2				3	(0.4%)
高カリウム血症	2					2	(0.3%)
インスリン非依存性糖尿病	1	1				2	(0.3%)
耐糖能障害	1				1	2	(0.3%)
栄養障害					2	2	(0.3%)
低リン酸血症			1		1	2	(0.3%)
食欲亢進	1					1	(0.1%)
肥満	1					1	(0.1%)
食欲減退		1				1	(0.1%)
コントロール不良の糖尿病		1				1	(0.1%)
低カリウム血症					1	1	(0.1%)
筋骨格系及び結合組織障害							
背部痛	7	11	2		2	22	(3.1%)
関節痛	6	11	2		3	22	(3.1%)
関節リウマチ	17					17	(2.4%)
筋痛	5	4	2		1	12	(1.7%)
四肢痛	6	5				11	(1.6%)
骨粗鬆症	7	1				8	(1.1%)
筋骨格硬直	3	2			1	6	(0.9%)
滑液嚢腫	5					5	(0.7%)
変形性脊椎炎	3	1				4	(0.6%)
筋痙縮	1	2			1	4	(0.6%)
椎間板突出	1	2				3	(0.4%)
骨関節炎	1	1			1	3	(0.4%)
関節周囲炎		3				3	(0.4%)
乾癬性関節症		3				3	(0.4%)
関節破壊	2					2	(0.3%)
筋骨格系胸痛	2					2	(0.3%)
筋骨格痛	2					2	(0.3%)
側腹部痛	1	1				2	(0.3%)
頸部痛	1	1				2	(0.3%)
環軸椎不安定	1					1	(0.1%)
単径部腫瘍	1					1	(0.1%)
関節腫脹	1					1	(0.1%)
四肢不快感	1					1	(0.1%)
腰部脊椎管狭窄	1					1	(0.1%)
筋力低下	1					1	(0.1%)

	関節 リウマチ (n=382)	尋常性乾 癬及び 関節症性 乾癬 (n=163)	強直性 脊椎炎 (n=41)	若年性 特発性 関節炎 (n=25)	クローン 病 (n=90)	合計 (n=701)	
副作用項目	例数	例数	例数	例数	例数	例数	(発現率%)
肩回旋筋腱板症候群	1					1	(0.1%)
筋肉減少症	1					1	(0.1%)
全身性エリテマトーデス	1					1	(0.1%)
関節炎		1				1	(0.1%)
関節障害		1				1	(0.1%)
臀部痛		1				1	(0.1%)
椎間板変性症		1				1	(0.1%)
四肢の結節		1				1	(0.1%)
肩痛		1				1	(0.1%)
頸部腫瘍					1	1	(0.1%)
成長遅延				1		1	(0.1%)
新生物及び腫瘍							
皮膚乳頭腫	5	7		1		13	(1.9%)
子宮平滑筋腫	3					3	(0.4%)
卵巣新生物	2				1	3	(0.4%)
線維腺腫	2					2	(0.3%)
メラノサイト性母斑	2					2	(0.3%)
脂漏性角化症	2					2	(0.3%)
乳房の良性新生物	1					1	(0.1%)
真珠腫	1					1	(0.1%)
胃癌	1					1	(0.1%)
ホジキン病	1					1	(0.1%)
大腸癌	1					1	(0.1%)
脂肪腫	1					1	(0.1%)
悪性腹水	1					1	(0.1%)
リンパ節転移	1					1	(0.1%)
皮膚の新生物	1					1	(0.1%)
良性神経鞘腫	1					1	(0.1%)
非ホジキンリンパ腫	1					1	(0.1%)
卵巣癌	1					1	(0.1%)
直腸癌	1					1	(0.1%)
黄色腫	1					1	(0.1%)
腺癌		1				1	(0.1%)
膵臓の良性新生物		1				1	(0.1%)
甲状腺新生物		1				1	(0.1%)
乳癌			1			1	(0.1%)
神経系障害							
頭痛	28	17	2	2	8	57	(8.1%)
浮動性めまい	17	3			2	22	(3.1%)
感覚減退	7	4			1	12	(1.7%)
脳梗塞	2	2				4	(0.6%)
味覚異常	2	1			1	4	(0.6%)
傾眠	1	2			1	4	(0.6%)

	関節 リウマチ (n=382)	尋常性乾 癬及び 関節症性 乾癬 (n=163)	強直性 脊椎炎 (n=41)	若年性 特発性 関節炎 (n=25)	クローン 病 (n=90)	合計 (n=676)	
副作用項目	例数	例数	例数	例数	例数	例数	(発現率%)
ラクナ梗塞	2	1				3	(0.4%)
片頭痛	1	2				3	(0.4%)
脳出血	2					2	(0.3%)
神経痛	2					2	(0.3%)
振戦	1	1				2	(0.3%)
健忘	1					1	(0.1%)
筋萎縮性側索硬化症	1					1	(0.1%)
脳虚血	1					1	(0.1%)
頸髄症	1					1	(0.1%)
頭蓋内動脈瘤	1					1	(0.1%)
頭蓋内圧上昇	1					1	(0.1%)
腓骨神経麻痺	1					1	(0.1%)
神経根障害	1					1	(0.1%)
くも膜下出血	1					1	(0.1%)
三叉神経痛	1					1	(0.1%)
迷走神経障害	1					1	(0.1%)
脳炎		1				1	(0.1%)
意識消失		1				1	(0.1%)
失神		1				1	(0.1%)
緊張性頭痛		1				1	(0.1%)
意識レベルの低下					1	1	(0.1%)
末梢性ニューロパチー					1	1	(0.1%)
神経障害							
不眠症	19	3	1		1	24	(3.4%)
不安障害	1					1	(0.1%)
譫妄	1					1	(0.1%)
摂食障害	1					1	(0.1%)
神経症	1					1	(0.1%)
錯覚		1				1	(0.1%)
気分変化					1	1	(0.1%)
腎臓及び尿路障害							
夜間頻尿	4					4	(0.6%)
蛋白尿	3				1	4	(0.6%)
腎機能障害	3					3	(0.4%)
腎結石症	2	1				3	(0.4%)
尿管結石	2					2	(0.3%)
頻尿	2					2	(0.3%)
慢性腎不全	2					2	(0.3%)
排尿困難		1			1	2	(0.3%)
水腎症	1					1	(0.1%)
腎梗塞	1					1	(0.1%)
ケトン尿		1				1	(0.1%)
尿意切迫		1				1	(0.1%)

	関節 リウマチ (n=382)	尋常性乾 癬及び 関節症性 乾癬 (n=163)	強直性 脊椎炎 (n=41)	若年性 特発性 関節炎 (n=25)	クローン 病 (n=90)	合計 (n=701)	
副作用項目	例数	例数	例数	例数	例数	例数	(発現率%)
腎血管障害		1				1	(0.1%)
生殖器系障害							
不正子宮出血	4					4	(0.6%)
前立腺炎	1				2	3	(0.4%)
精巣上体炎		1			2	3	(0.4%)
腺筋症	1					1	(0.1%)
萎縮性外陰腔炎	1					1	(0.1%)
バルトリン腺炎	1					1	(0.1%)
乳房痛	1					1	(0.1%)
性器出血	1					1	(0.1%)
月経過多	1					1	(0.1%)
乳頭痛	1					1	(0.1%)
卵巣嚢胞	1					1	(0.1%)
傍卵巣嚢胞	1					1	(0.1%)
陰部そう痒症	1					1	(0.1%)
腔分泌物	1					1	(0.1%)
良性前立腺肥大症		1				1	(0.1%)
腔腫脹					1	1	(0.1%)
呼吸器, 胸郭及び縦隔障害							
咽喉頭疼痛	22	22	3	1	8	56	(8.0%)
咳嗽	30	14	2		2	48	(6.8%)
上気道の炎症	33	3	5		1	42	(6.0%)
鼻漏	15	10	1	2	3	31	(4.4%)
湿性咳嗽	16	2			1	19	(2.7%)
鼻閉	9	4				13	(1.9%)
アレルギー性鼻炎	6	3			3	12	(1.7%)
咽喉頭不快感	7					7	(1.0%)
慢性気管支炎	6					6	(0.9%)
喘息	2	4				6	(0.9%)
鼻出血	3				1	4	(0.6%)
咽頭紅斑	2	2				4	(0.6%)
呼吸困難	2	1			1	4	(0.6%)
くしゃみ	2	1			1	4	(0.6%)
間質性肺疾患	3					3	(0.4%)
発声障害	2	1				3	(0.4%)
扁桃肥大		3				3	(0.4%)
特発性器質化肺炎	2					2	(0.3%)
中薬症候群	2					2	(0.3%)
胸膜線維症	1	1				2	(0.3%)
気胸	1	1				2	(0.3%)
呼吸障害					2	2	(0.3%)
アレルギー性咳嗽	1					1	(0.1%)
気管支狭窄	1					1	(0.1%)

	関節 リウマチ (n=382)	尋常性乾 癬及び 関節症性 乾癬 (n=163)	強直性 脊椎炎 (n=41)	若年性 特発性 関節炎 (n=25)	クローン 病 (n=90)	合計 (n=701)	
副作用項目	例数	例数	例数	例数	例数	例数	(発現率%)
過換気	1					1	(0.1%)
胸水	1					1	(0.1%)
胸膜炎	1					1	(0.1%)
季節性鼻炎	1					1	(0.1%)
喘鳴	1					1	(0.1%)
咯血		1				1	(0.1%)
下気道の炎症		1				1	(0.1%)
咽頭不快感		1				1	(0.1%)
肺塞栓症		1				1	(0.1%)
声帯ポリープ		1				1	(0.1%)
皮膚及び皮下組織障害							
発疹	61	2	3	3	6	75	(10.7%)
そう痒症	43	6	1		3	53	(7.6%)
湿疹	30	11	1	2	2	46	(6.6%)
紅斑	34	6	2		2	44	(6.3%)
蕁麻疹	18	9		3	1	31	(4.4%)
ざ瘡	1	9			4	14	(2.0%)
皮下出血	11	1				12	(1.7%)
全身性そう痒症	11	1				12	(1.7%)
接触性皮膚炎	7	3			2	12	(1.7%)
全身性皮疹	11					11	(1.6%)
そう痒性皮疹	10					10	(1.4%)
皮膚潰瘍	7	2				9	(1.3%)
脂漏性皮膚炎	5				2	7	(1.0%)
脱毛症	3	2			2	7	(1.0%)
乾癬	2	5				7	(1.0%)
皮膚乾燥	1	3		1	2	7	(1.0%)
過角化	5	1				6	(0.9%)
紫斑	4	1				5	(0.7%)
丘疹	3	2				5	(0.7%)
皮膚炎	3	1	1			5	(0.7%)
発汗障害	1	4				5	(0.7%)
紅斑性皮疹	4					4	(0.6%)
水疱	1	2			1	4	(0.6%)
痂皮		4				4	(0.6%)
アトピー性皮膚炎	1		1	1	1	4	(0.6%)
アレルギー性皮膚炎	3					3	(0.4%)
皮脂欠乏性湿疹	3					3	(0.4%)
紅色汗疹	3					3	(0.4%)
ヘノッホ・シェンライン紫斑病	3					3	(0.4%)
膿疱性乾癬	3					3	(0.4%)
中毒性皮疹	3					3	(0.4%)
多汗症	2	1				3	(0.4%)

	関節 リウマチ (n=382)	尋常性乾 癬及び 関節症性 乾癬 (n=163)	強直性 脊椎炎 (n=41)	若年性 特発性 関節炎 (n=25)	クローン 病 (n=90)	合計 (n=701)	
副作用項目	例数	例数	例数	例数	例数	例数	(発現率%)
全身性蕁麻疹		3				3	(0.4%)
嵌入爪	2			1		3	(0.4%)
光線性皮膚症	2					2	(0.3%)
痒疹	2					2	(0.3%)
皮膚囊腫	1	1				2	(0.3%)
全身紅斑	1	1				2	(0.3%)
皮膚剥脱	1	1				2	(0.3%)
円形脱毛症	1				1	2	(0.3%)
薬疹		2				2	(0.3%)
物理的蕁麻疹		2				2	(0.3%)
水疱性皮膚炎	1			1		2	(0.3%)
褥瘡性潰瘍	1					1	(0.1%)
環状紅斑	1					1	(0.1%)
多形紅斑	1					1	(0.1%)
皮膚疼痛	1					1	(0.1%)
光線過敏性反応	1					1	(0.1%)
斑状皮疹	1					1	(0.1%)
脂漏	1					1	(0.1%)
皮膚びらん	1					1	(0.1%)
皮膚硬結	1					1	(0.1%)
うっ滞性皮膚炎	1					1	(0.1%)
顔面腫脹	1					1	(0.1%)
乾皮症	1					1	(0.1%)
黄色爪症候群	1					1	(0.1%)
冷汗		1				1	(0.1%)
面皰		1				1	(0.1%)
皮膚エリテマトーデス		1				1	(0.1%)
疱疹状皮膚炎		1				1	(0.1%)
肥厚性瘢痕		1				1	(0.1%)
皮膚小結節		1				1	(0.1%)
慢性蕁麻疹		1				1	(0.1%)
圧迫性蕁麻疹		1				1	(0.1%)
結節性紅斑					1	1	(0.1%)
爪の障害					1	1	(0.1%)
爪痛					1	1	(0.1%)
口唇色素沈着					1	1	(0.1%)
外科及び内科処置							
歯科治療	1					1	(0.1%)
血管障害							
高血圧	25	6	2			33	(4.7%)
深部静脈血栓症	2					2	(0.3%)
低血圧	2					2	(0.3%)
ほてり	1	1				2	(0.3%)

副作用項目	関節 リウマチ (n=382)	尋常性乾 癬及び 関節症性 乾癬 (n=163)	強直性 脊椎炎 (n=41)	若年性 特発性 関節炎 (n=25)	クローン 病 (n=90)	合計 (n=701)	
	例数	例数	例数	例数	例数	例数	(発現率%)
動脈硬化症	1					1	(0.1%)
本態性高血圧症	1					1	(0.1%)
出血	1					1	(0.1%)
不安定血圧	1					1	(0.1%)
末梢動脈瘤	1					1	(0.1%)
静脈炎	1					1	(0.1%)
壊死性血管炎	1					1	(0.1%)
血管拡張	1					1	(0.1%)

■海外臨床試験における副作用

関節リウマチ

治験薬との因果関係が否定できない ^a 有害事象 ^b (2%以上に発現 ^c) 基本語(PT)	全アダリムマブ (n=1,214)
治験薬との因果関係が否定できない ^a 有害事象	927(76.4%)
血液及びリンパ系障害	
リンパ節症	24(2.0%)
胃腸障害	
腹痛	25(2.1%)
下痢	55(4.5%)
悪心	72(5.9%)
全身障害及び投与局所様態	
疲労	55(4.5%)
注射部位紅斑	58(4.8%)
注射部位刺激感	41(3.4%)
注射部位疼痛	42(3.5%)
注射部位反応	52(4.3%)
発熱	40(3.3%)
感染症及び寄生虫症	
気管支炎	64(5.3%)
膀胱炎	24(2.0%)
単純ヘルペス	38(3.1%)
帯状疱疹	24(2.0%)
インフルエンザ	61(5.0%)
鼻咽頭炎	154(12.7%)
咽頭炎	26(2.1%)
鼻炎	33(2.7%)
副鼻腔炎	53(4.4%)
上気道感染	45(3.7%)
尿路感染	37(3.0%)
筋骨格系及び結合組織障害	
関節炎	54(4.4%)
関節リウマチ	34(2.8%)
神経系障害	
浮動性めまい	29(2.4%)
頭痛	114(9.4%)
呼吸器, 胸郭及び縦隔障害	
咳嗽	65(5.4%)
咽喉頭疼痛	40(3.3%)
皮膚及び皮下組織障害	
脱毛症	32(2.6%)
皮膚乾燥	29(2.4%)
湿疹	25(2.1%)
紅斑	35(2.9%)
そう痒症	82(6.8%)
発疹	69(5.7%)
そう痒性皮疹	42(3.5%)

治験薬との因果関係が否定できない ^a 有害事象 ^b (2%以上に発現 ^c) 基本語(PT)	全アダリムマブ (n=1,214)
血管障害	
高血圧	32(2.6%)
代謝及び栄養障害	
高コレステロール血症	54(4.4%)
臨床検査	
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	39(3.2%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	24(2.0%)
血中アルカリホスファターゼ増加	29(2.4%)
血中ナトリウム減少	26(2.1%)
血中トリグリセリド増加	48(4.0%)
血中尿素増加	31(2.6%)
血中尿酸増加	34(2.8%)
ヘモグロビン減少	90(7.4%)
リンパ球数減少	157(12.9%)
白血球数減少	32(2.6%)

- a. 医師により治験薬との因果関係が「多分関連あり」、「関連あり」、「明らかに関連あり」と評価された事象
b. DE007, DE011及びDE018試験では治験薬の初回投与時から最終投与の30日後まで, DE013試験では治験薬の初回投与時から最終投与の70日後までの期間中に報告された事象を有害事象と定義した.
c. 有害事象分類に重複して集計した.

尋常性乾癬及び関節症性乾癬

治験薬との因果関係が否定できない ^a 有害事象(1%以上に発現 ^b) 基本語(PT)	全アダリムマブ (n=1,898)
治療薬との因果関係が否定できない有害事象	587(30.9%)
全身障害及び投与局所様態	
疲労	25(1.3%)
注射部位刺激感	29(1.5%)
注射部位疼痛	34(1.8%)
注射部位反応	86(4.5%)
感染症及び寄生虫症	
鼻咽頭炎	20(1.1%)
単純ヘルペス	21(1.1%)
上気道感染	58(3.1%)
筋骨格系及び結合組織障害	
関節痛	29(1.5%)
神経系障害	
頭痛	42(2.2%)
皮膚及び皮下組織障害	
そう痒症	21(1.1%)

- a. 医師により治験薬との因果関係が「多分関連あり」、「関連あり」、「明らかに関連あり」と評価された事象
b. 有害事象分類に重複して集計した.

強直性脊椎炎

治験薬との因果関係が否定できない ^a 有害事象(1%以上に発現 ^b) 基本語(PT)	全アダリムマブ (n=393)
治療薬との因果関係が否定できない有害事象	253(64.4%)
胃腸障害	
下痢	5(1.3%)
悪心	5(1.3%)
全身障害及び投与局所様態	
疲労	17(4.3%)
注射部位紅斑	10(2.5%)
注射部位刺激感	5(1.3%)
注射部位疼痛	13(3.3%)
注射部位発疹	5(1.3%)
注射部位反応	23(5.9%)
注射部位挫傷	6(1.5%)
注射部位そう痒感	4(1.0%)
末梢浮腫	7(1.8%)
発熱	9(2.3%)
感染症及び寄生虫症	
気管支炎	17(4.3%)
帯状疱疹	7(1.8%)
インフルエンザ	9(2.3%)
インフルエンザ様疾患	6(1.5%)
鼻咽頭炎	42(10.7%)
咽頭炎	6(1.5%)
肺炎	7(1.8%)
口腔ヘルペス	4(1.0%)
鼻炎	8(2.0%)
副鼻腔炎	22(5.6%)
へんとう炎	6(1.5%)
上気道感染	44(11.2%)
下気道感染症	4(1.0%)
ウイルス感染	8(2.0%)
連鎖球菌咽頭炎	4(1.0%)
筋骨格系及び結合組織障害	
強直性脊椎炎	7(1.8%)
関節痛	6(1.5%)
四肢痛	4(1.0%)
神経系障害	
浮動性めまい	6(1.5%)
頭痛	26(6.6%)
眼障害	
結膜炎	4(1.0%)
虹彩炎	4(1.0%)

治験薬との因果関係が否定できない ^a 有害事象(1%以上に発現 ^b) 基本語(PT)	全アダリムマブ (n=393)
呼吸器, 胸部及び縦隔障害	
咳嗽	12(3.1%)
咽喉頭疼痛	11(2.8%)
鼻閉	4(1.0%)
皮膚及び皮下組織障害	
湿疹	8(2.0%)
紅斑	6(1.5%)
そう痒症	9(2.3%)
全身性そう痒症	4(1.0%)
乾癬	9(2.3%)
発疹	12(3.1%)
皮膚剥脱	4(1.0%)
蕁麻疹	5(1.3%)
血管障害	
高血圧	4(1.0%)
代謝及び栄養障害	
高コレステロール血症	7(1.8%)
臨床検査	
ALT増加	5(1.3%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6(1.5%)
血中コレステロール増加	8(2.0%)
血中トリグリセリド増加	6(1.5%)
肝酵素上昇	4(1.0%)
抗核抗体陽性	4(1.0%)
体重増加	6(1.5%)

a. 医師により治験薬との因果関係が「多分関連あり」、「関連あり」、「明らかに関連あり」と評価された事象

b. 有害事象分類に重複して集計した.

若年性特発性関節炎

治験薬との因果関係が否定できない ^a 有害事象(1%以上に発現 ^b) 基本語(PT)	全アダリムマブ (n=171)
治療薬との因果関係が否定できない有害事象	108(63.2%)
胃腸障害	
悪心	3(1.8%)
嘔吐	3(1.8%)
全身障害及び投与局所様態	
疲労	2(1.2%)
注射部位紅斑	5(2.9%)
注射部位疼痛	32(18.7%)
注射部位反応	26(15.2%)
注射部位灼熱感	17(9.9%)
注射部位そう痒感	3(1.8%)
注射部位刺激感	2(1.2%)
疼痛	6(3.5%)
感染症及び寄生虫症	
咽頭炎	2(1.2%)
副鼻腔炎	4(2.3%)
単純ヘルペス	4(2.3%)
ウイルス感染	2(1.2%)
上気道感染	8(4.7%)
筋骨格系及び結合組織障害	
関節痛	2(1.2%)
若年性関節炎	4(2.3%)
神経系障害	
頭痛	6(3.5%)
皮膚及び皮下組織障害	
発疹	3(1.8%)
免疫系性障害	
過敏症	7(4.1%)

a. 医師により治験薬との因果関係が「多分関連あり」、「関連あり」、「明らかに関連あり」と評価された事象

b. 有害事象分類に重複して集計した。

クローン病

治験薬との因果関係が否定できない ^a 有害事象(1%以上に発現 ^b) 基本語(PT)	全アダリムマブ (n=1,459)
治療薬との因果関係が否定できない有害事象	785(53.8%)
胃腸障害	
腹痛	38(2.6%)
便秘	21(1.4%)
クローン病	53(3.6%)
下痢	29(2.0%)
悪心	55(3.8%)
嘔吐	17(1.2%)
腹部膨満	16(1.1%)
全身障害及び投与局所様態	
疲労	41(2.8%)
注射部位刺激感	101(6.9%)
注射部位疼痛	75(5.1%)
注射部位反応	90(6.2%)
注射部位挫傷	17(1.2%)
発熱	28(1.9%)
感染症及び寄生虫症	
インフルエンザ様疾患	17(1.2%)
鼻咽頭炎	27(1.9%)
副鼻腔炎	25(1.7%)
上気道感染	15(1.0%)
鼻炎	14(1.0%)
筋骨格系及び結合組織障害	
関節痛	42(2.9%)
神経系障害	
頭痛	81(5.6%)
神経障害	
浮動性めまい	22(1.5%)
呼吸器, 胸郭及び縦隔障害	
咳嗽	19(1.3%)
咽喉頭疼痛	17(1.2%)
皮膚及び皮下組織障害	
発疹	41(2.8%)
そう痒症	24(1.6%)

a. 医師により治験薬との因果関係が「多分関連あり」、「関連あり」、「明らかに関連あり」と評価された事象

b. 有害事象分類に重複して集計した.

(5) 基礎疾患, 合併症, 重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと

(Ⅷ. 2. 「禁忌内容とその理由」の項参照)

9. 高齢者への投与

高齢者において重篤な有害事象の発現率の上昇が認められている。また、一般に高齢者では生理機能（免疫機能等）が低下しているため、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。

（解説）

国内外の臨床試験において、高齢者（65歳以上）では非高齢者（40歳未満）と比較し、重篤な有害事象の発現率が高い傾向が認められている。また、一般に高齢者では生理機能（免疫機能等）の低下に伴い、副作用が発現しやすくなると考えられるため、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与する必要がある。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、使用上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない〕。
- (2) 授乳中の投与に関する安全性は確立していない。授乳中の婦人には授乳を中止させること〔本剤のヒト乳汁への移行は不明である。他の抗TNF製剤では動物実験で乳汁への移行が報告されている〕。

（解説）

- (1) 動物（カニクイザル）を用いた胚・胎児発生に関する試験においては、本剤による明確な影響は認められなかった。しかしながら、妊娠女性を対象とした臨床試験は実施されておらず、妊娠中の投与に対する安全性は確立されていない。

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への本剤の投与は、リスクベネフィットを検討の上、投与の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ行うこととして本項を設定した。

- (2) 本剤がヒト乳汁中へ移行するかについては明らかになっていないが、免疫グロブリン（IgG）は乳汁中に移行することが知られている。また、他の抗TNF製剤（エタネルセプト）では動物実験において乳汁への移行が報告されている。

授乳中の婦人には本剤を投与しないことが望ましく、本剤を投与する場合は、授乳を中止させる必要がある。

11. 小児等への投与

- (1) 若年性特発性関節炎
4歳未満の幼児等に対する安全性は確立していない。（使用経験がない。）
- (2) 若年性特発性関節炎以外
小児等に対する安全性は確立していない。（使用経験がない。）

（解説）

海外においては、若年性特発性関節炎（4歳以上）の効能が追加されたが、4歳未満については臨床試験を実施しておらず、安全性が確立していないため設定した。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

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

(解説)

ヒトにおける本剤の最大耐量は確立されていない。海外臨床試験において最大10mg/kgまで反復投与した検討においては、用量制限毒性は認められなかった。過量投与の場合には、有害事象の徴候や症状を注意深く観察し、速やかに適切な対症療法を行う必要がある。

14. 適用上の注意

- (1) 投与経路:皮下にのみ投与すること。
- (2) 投与时:
 - 1) 注射部位は大腿部, 腹部又は上腕部を選び, 順番に場所を変更し, 短期間に同一部位へ繰り返し注射は行わないこと。新たな注射部位は, 前回の注射部位から少なくとも3cm離すこと。
 - 2) 乾癬の部位又は皮膚が敏感な部位, 皮膚に異常のある部位(傷, 発疹, 発赤, 硬結等の部位)には注射しないこと。
 - 3) 他の薬剤と混合しないこと。
 - 4) 本剤は1回使用の製剤であり, 再使用しないこと。

(解説)

- (1) 本剤は皮下投与のみとする。それ以外の投与経路(静脈内注射, 筋肉内注射等)での安全性及び有効性は確立されていないので, 投与しないこと。
- (2) 本剤投与により, 投与部位に紅斑, そう痒, 発疹, 出血, 腫脹, 硬結等の注射部位反応が高頻度に認められている。注意事項に従い投与することが必要なため設定した。
- (4) 本剤は1回の使用量(20mg又は40mg)を予め充填した単回投与のプレフィルドシリンジであるため, 再使用しないことを明記した。

15. その他の注意

- (1) 本剤の臨床試験は, 国内で299週間まで, 海外では13年間までの期間で実施されており, これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立されていない。
- (2) 本邦の関節リウマチ患者において, 本剤と他の抗リウマチ薬との併用について, 有効性及び安全性は確立されていない。

- (3) 尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者において、本剤と紫外線療法又は既存の全身療法との併用について、有効性及び安全性は確立されていない。
- (4) 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。
- (5) 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。
- (6) 本剤はうっ血性心不全患者を対象とした臨床試験を実施していないが、本剤投与下でうっ血性心不全の悪化が報告されている。また、他の抗TNF製剤におけるうっ血性心不全を対象とした臨床試験では、心不全症状の悪化、死亡率の上昇が報告されている。

(解説)

- (1) これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していないため記載した。
- (2) 国内において、本剤と他のDMARDsの併用を対象とした臨床試験は実施されていない。その後の継続臨床試験においては、他のDMARDsを併用した症例が含まれているが、現在までに、併用に起因すると考えられる問題は認められていない。
- (3) 本剤と紫外線療法又は全身療法との併用については、国内外において臨床試験を行っていないため記載した。
- (4) 本剤の海外の臨床試験(PREMIER試験)で、ベースラインにおいて抗核抗体陰性であった本剤投与患者の11.9%及びプラセボ投与患者の8.1%において、24週の時点において抗核抗体陽性となったとの報告がある。また、海外臨床試験においてループス様症候群を示唆する臨床徴候の報告がある。この患者は治療の中止後に回復した。ループス腎炎又は中枢神経系症状の報告はなかった。
抗核抗体陽性(抗dsDNA抗体)を伴うループス様症候群を発現した場合は本剤を中止し、適切な処置を行うこと。
- (5) 本剤は、マウスにおいて中和抗体が発現し、マウス及びラットにおいては本剤のTNF α (腫瘍壊死因子 α)の中和活性が低く、薬理作用を発現しない。このため通常がん原性試験に用いられるげっ歯動物においてがん原性の評価を行うことができないため記載した。
サル の 反 復 毒 性 試 験、 遺 伝 毒 性 試 験 に お い て は が ん 原 性 を 示 唆 す る 所 見 は 認 め ら れ て い な い。
- (6) 「禁忌」の項5参照。

16. その他

なし

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験(「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)

(2) 副次的薬理試験

1) ヒト末梢血におけるサイトカイン及び細胞表面分子遊離に対する作用

アダリムマブ (2.1×10^{-7} , 2.3×10^{-7} , 2.1×10^{-6} 及び 2.3×10^{-6} mol/L) をヒト全血とインキュベートし, サイトカイン (IL-1 α , IL-1 β , TNF α , IL-1ra, IL-6, IL-8) 及び細胞表面分子 (sTNF RI, sTNF RII, sICAM-1, sE-Selectin) の血中への遊離の可能性を検討した. 2.3×10^{-6} mol/LまでアダリムマブによるIL-1 α , IL-1 β 及びTNF α の遊離は検出されなかった. IL-1ra, IL-6及びIL-8は, アダリムマブ及び陰性対照溶媒 (PBS) の添加でわずかに検出されたが, 2.3×10^{-6} mol/Lまで陰性対照のレベルを超えることはなかった. また, 細胞表面分子のsTNF RI, sTNF RII, sICAM-1及びsE-Selectinも同様にアダリムマブ及び溶媒添加群で検出されたが, 2.3×10^{-6} mol/Lまで陰性対照のレベルを超えることはなかった. したがって, アダリムマブは, ヒト血液中でサイトカイン及び細胞表面分子を遊離しないものと考えられた.

2) 膜受容体及びイオンチャンネルにおけるリガンド結合の阻害作用

放射性リガンドを用いた受容体結合試験によって, TNF α 受容体を含む68種類の受容体又は膜イオンチャンネルにおける各リガンド結合に対するアダリムマブの阻害作用を検討した. アダリムマブ (4.7×10^{-6} mol/L) は, TNF α 受容体における放射性リガンドの結合を完全に阻害し, その他の受容体及び膜イオンチャンネルにおけるリガンド結合の阻害の程度は50%以下であった.

3) ヒト正常組織との交差反応性

ヒト正常組織の凍結切片を用いたペルオキシダーゼ染色法により, アダリムマブのヒト正常組織との交差反応性を検討した. アダリムマブは, 血管平滑筋及びその他の平滑筋組織, 又は平滑筋様細胞を含む組織との反応による染色像が顕著であり, 血管平滑筋の細胞質線維構造と反応性を示した. しかし, 横紋筋(骨格筋)細胞の線維構造とは反応しなかった. このアダリムマブの血管平滑筋細胞質に対する反応性は, 試験した大部分の組織の血管でみられ, 特に径の大きさが中程度の細動脈及び細静脈で顕著であった. アダリムマブは, 毛細血管及び血管内皮細胞とは反応しなかった. アダリムマブは, 血管以外の組織固有の平滑筋(肺, 胃, 小腸, 大腸, 尿管, 前立腺, 精巣, 卵管及び子宮)の細胞質線維構造とも反応性を示し, 腎糸球体メサンギウム, 乳腺の筋上皮といった他の収縮性組織の細胞質線維構造, 副腎, 乳腺又は精巣の被膜又はそれら組織に付帯する非固有性の平滑筋組織における細胞質線維構造とも染色性を示した. また, 肝組織のクッパー細胞で反応性がみられた. アダリムマブの血管平滑筋との反応性は, 血管の平滑筋組織上に発現したヒトTNF α との反応に基づく可能性あるいは抗原性が類似した他の分子との交差反応性が考えられた. しかしながら, *in vivo*の生理的条件下では, 高分子のアダリムマブが細胞質に分布する可能性は低いことから, このようなアダリムマブの細胞内反応は*in vivo*で起こりにくいと考えられた.

(3) 安全性薬理試験

アダリムマブの安全性薬理作用を各種動物を用いて検討した。

その結果、一般症状及び行動に関しては、786mg/kg をマウスに単回静脈内投与しても生理的意義のある変化は認められなかった。中枢神経系、消化器系に関しては、786mg/kgをマウスに、89.4mg/kgをラットに単回静脈投与しても生理的意義のある変化は認められなかった。呼吸・循環器系に関しては、46.4mg/kgをビーグル犬に単回静脈内投与しても血圧、心拍数、心電図パラメータ、呼吸数、血液ガスパラメータに生理的意義のある変化は認められなかった。

(4) その他の薬理試験

該当なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

(マウス, ラット)

アダリムマブを雌雄のマウス及びラットに投与可能最大量である898mg/kg単回静脈内投与した結果、マウス及びラットとも死亡はみられず、致死量は898mg/kg以上と考えられた。また、一般状態、体重推移、剖検及び病理組織学的検査において、アダリムマブ投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

(2) 反復投与毒性試験

①マウス4週

雌雄マウスにアダリムマブ32, 70.9, 157.2mg/kgを週1回4週間にわたって合計5回静脈内投与した。その結果、アダリムマブ投与に起因すると考えられる死亡はなく、一般状態、体重推移、摂餌量はなかった。臨床検査、剖検及び病理組織学的検査にもアダリムマブ投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

②サル4週

雌雄カニクイザルにアダリムマブ32, 70.9, 157.2mg/kgを週1回4週間にわたって合計5回静脈内投与した。その結果、アダリムマブ投与に起因すると考えられる死亡はなく、一般状態、体重推移、摂餌量及び摂水量に異常はみられなかった。臨床検査、剖検及び病理組織学的検査にもアダリムマブ投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。無毒性量は157.2mg/kg/週と考えられた。

③サル39週

雌雄カニクイザルにアダリムマブ32, 82.9, 214.8mg/kgを週1回39週間にわたって合計40回静脈内投与した。その結果、アダリムマブ投与に起因すると考えられる死亡はなく、一般状態、体重推移、摂餌量及び摂水量に異常はなかった。機能検査、尿検査、血液生化学的検査及び剖検でもアダリムマブ投与に起因すると考えられる異常は認められなかった。82.9, 214.8mg/kg群で赤血球数、ヘマトクリット及び血色素量の低値が認められた。また、同群で胸腺重量が減少し、病理組織学的検査において、対照群にもみられる加齢性の変化、すなわち胸腺の退縮及び嚢胞形成が82.9, 214.8mg/kg群でより強く認められた。無毒性量は32mg/kg/週と考えられた。

(3) 生殖発生毒性試験

サル胚・胎児発生及び出生児への影響に関する試験

妊娠雌カニクイザルにアダリムマブ30, 100mg/kgを妊娠20～97日にわたって週1回合計12回静脈内投与し、胚・胎児発生及び出生児への影響を検討した。その結果、アダリムマブ投与に起因すると考えられる母体への影響はみられず、流産や死産は増加しなかった。母体の一般状態、体重(妊娠時及び授乳時)及び自然分娩までの平均妊娠期間に影響はみられなかった。妊娠100±1日に帝王切開により摘出された胎児の体重、胎盤重量、胎児臓器重量及び胎児の体躯計測に影響はみられなかった。一部の胎児で外表、内臓及び骨格異常並びに骨格変異が散見されたが、いずれもこの種にみられる種類のもので、発現率も背景データの範囲内であり、アダリムマブ投与に起因する可能性は低いと考えられた。出生児に関して、出生7日後生存率、体重、一般状態及び剖検に異常は認められなかった。

(4) その他の特殊毒性

①依存性

実施していない

②免疫原性

マウス：マウスにアダリムマブ1.6, 16, 786mg/kgを単回静脈内投与し、投与後12週まで中和抗体(MAHA)血清抗体価を測定した。その結果、投与後5週から血清中にMAHAが検出された。高用量では、MAHAが初めて確認されるまでの期間が延長した。

サル：雌雄カニクイザルにアダリムマブの2, 32mg/kgを月1回(合計2回)あるいは週1回(合計5回)の頻度で4週間静脈内及び皮下投与した結果、投与量が中和抗体(PAHA)の産生に大きな影響を及ぼし、32mg/kgに比較して2mg/kg投与で高い抗体価が確認された。また、抗体価は投与頻度が低い方が高く、皮下よりも静脈内投与で高かった。

③変異原性

細菌を用いた復帰突然変異試験：ヒスチジン要求性の*S.typhimurium*及びトリプトファン要求性の*E.coli* WP2 uvrAを用い、5,000mg/plateまでの用量でアダリムマブの復帰突然変異誘発性を検討した結果、代謝活性化の有無にかかわらず復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

マウス小核試験：雌雄マウスにアダリムマブ224.5, 449, 898mg/kgを単回静脈投与して小核誘発性の有無を検討した。その結果、アダリムマブによる小核を有する多染性赤血球の増加は認められなかった。

④がん原性

実施していない

(理由)

アダリムマブは、以下の(1)から(7)に示す理由により、がん原性試験を実施していない。なお、以下の(5)から(7)よりアダリムマブのがん原性を示唆する所見は得られていない。

(1) マウスにおいてアダリムマブに対するMAHAが認められ、マウスではアダリムマブの影響を正確に評価することは困難である。

(2) がん原性試験に一般的に用いられるマウス及びラットでは、TNF α 中和活性が低く、アダリムマブ

の薬理作用は発現しないと考えられることから、げっ歯類を用いたがん原性試験はアダリムマブのがん原性評価に適切ではないと考えられる。

- (3) げっ歯類に代わる適切ながん原性のモデルが確立されていない。
- (4) ICHS6ガイドラインはアダリムマブのようなバイオテクノロジー応用医薬品について、必ずしもげっ歯類を用いたがん原性試験の実施を要求していない。
- (5) TNF α の欠如は発がんに影響しないということが報告されている：TNF α 欠損マウスは12～18カ月齢(465例)において野生型マウスに比べて自然発生腫瘍の増加はなく、既知の発がん物質をTNF α 欠損マウスに投与したがん原性試験においても野生型マウスと比較して腫瘍発生の増加は認められなかった。また、TNF α は発がんのプロモーター作用を有することが報告されており、TNF α が中和されると、発がん機構が抑制的に修飾される。従って、アダリムマブのTNF α 中和作用はマウスの発がん機構に抑制的に作用する可能性は考えられるが、腫瘍発生を増加させることはないと考えられる。
- (6) サルの39週反復投与毒性試験において、アダリムマブ投与に起因した前腫瘍性変化は認められていない。
- (7) 遺伝子毒性試験結果が陰性であった。ICHS6ガイドラインに記載してあるように、抗体成分がDNAや他の染色体成分に直接作用するとは考えにくい。アダリムマブにおいても、細菌を用いた復帰突然変異試験及びマウスを用いた小核試験において、いずれの試験結果も陰性であり、アダリムマブは遺伝毒性を示さないものと考えられた。

⑤局所刺激性(ウサギ)

ニュージーランドホワイト(NZW)ウサギにアダリムマブ注射剤(市販用製剤, 40mg/0.8mL)及びプラセボ(注射剤用溶媒)を静脈内(0.8mL/耳介静脈), 皮下(0.8mL/胸部皮下), 筋肉内(0.5mL/後肢筋肉), 静脈傍(0.2mL/耳介静脈周囲結合組織)及び動脈内(0.8mL/耳介中心動脈)に投与し, 投与部位の臨床徴候の観察, 剖検及び病理組織学的検査を行った。その結果, アダリムマブ製剤の局所投与によって各投与部位に出血及び細胞浸潤などがみられたが, プラセボ投与でも認められたことから, アダリムマブに起因するものではないと考えられた。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：ヒュミラ皮下注20mgシリンジ0.4mL

ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.8mL

生物由来製品，劇薬，処方せん医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方せんにより使用すること

有効成分：アダリムマブ(遺伝子組換え)生物由来製品，劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：製造後2年

(最終使用年月をラベル，外箱に表示)

3. 貯法・保存条件

遮光，凍結を避け2～8℃で保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて

該当なし

(2) 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目」を参照すること

5. 承認条件等

関節リウマチ

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

2) 本剤の有効性(関節破壊の進展防止に関する評価を含む)及び安全性等を確認するため，適切な対照群をおいた長期(1年以上)にわたる二重盲検比較臨床試験を製造販売後に実施すること。

尋常性乾癬及び関節症性乾癬

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。

強直性脊椎炎

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。

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

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。

クローン病

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。

6. 包装

ヒュミラ皮下注20mgシリンジ0.4mL:20mg×1シリンジ

ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.8mL:40mg×1シリンジ

7. 容器の材質

シリンジ:ガラス

針:ステンレススチール

ゴム栓ストッパー:クロロブチルゴム又はフッ素処理したプロモブチルゴム

プランジャーロッド:ポリスチレン

バックストッパー:ポリプロピレン

ニードルシールド:天然ゴム又はイソプレン-プロモブチルゴム

リジッドシールド:ポリプロピレン

8. 同一成分・同効薬

同一成分:なし

同効薬:インフリキシマブ, エタネルセプト, トシリズマブ, アバタセプト

9. 国際誕生年月

2002年12月

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

ヒュミラ皮下注20mgシリンジ0.4mL 承認年月日:2011年7月1日
承認番号:22300AMX00614000

ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.8mL 承認年月日:2008年4月16日
承認番号:22000AMX01598000

11. 薬価基準収載年月日

ヒュミラ皮下注20mgシリンジ0.4mL 2011年9月12日

ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.8mL 2008年6月13日

12. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

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 2010年1月20日

強直性脊椎炎 2010年10月27日

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎 2011年7月1日

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)
2010年10月27日

13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

8年間(2008年4月16日～2016年4月15日)

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	基準番号(HOT番号)	薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算処理 システムコード
ヒュミラ皮下注20mg シリンジ0.4mL	1209365010101	3999426G2020	622093601
ヒュミラ皮下注40mg シリンジ0.8mL	1184037010101	3999426G1024	620006808

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Miyasaka N. The CHANGE Study Investigators. *Mod Rheumatol*. 2008;18:252-262.
- 2) van de Putte LBA, et al. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:508-516.
- 3) Weinblatt ME, et al. *Arthritis Rheum*. 2003;48:35-45.
- 4) Keystone EC, et al. *Arthritis Rheum*. 2004;50:1400-1411.
- 5) Breedveld FC, et al. *Arthritis Rheum*. 2006;54:26-37.
- 6) Asahina A, et al. *J Dermatol*. 2010;37:299-310.
- 7) Menter A, et al. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(1):106-115.
- 8) Saurat JH, et al. *Br J Dermatol*, 2008;158:558-566.
- 9) Maese PJ, et al. *Arthritis Rheum*. 2005;52(10):3279-3289.
- 10) 社内申請資料.
- 11) 社内申請資料.
- 12) van der Heijde D, et al. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2136-2146.
- 13) Rudwaleit M, et al. *J Rheumatol*. 2009;36:801-808.
- 14) 社内申請資料.
- 15) Stephen B, et al. *Gastroenterology*. 2006;130:323-333.
- 16) Sanborn WJ, et al. *Ann Intern Med*. 2007;146 (12):829-838.
- 17) Colombel JF, et al. *Gastroenterology*. 2007;132:52-65.
- 18) Tracy D, et al. *Pharmacol Ther*. 2008;117:244-279.
- 19) Salfeld J, et al. *Arthritis Rheum*. 1998;41:S57.
- 20) Furst DE, et al. *J Rheumatol*. 2003;30:2563-2571.
- 21) Gladman DD, et al. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:163-168.
- 22) Gladman DD, et al. *Arthritis Rheum*. 2007;56:476-488.
- 23) Hanauer SB, et al. *Gastroenterology*. 2006;130:323-333.
- 24) Sanborn WJ, et al. *Gut*. 2007;56:1232-1239.

2. その他の参考文献

なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

ヒュミラ®は2002年にアボットラボラトリーズがFDAより関節リウマチの承認を取得して以来、欧米各国で発売されている。販売名はHUMIRA、販売会社はアボットラボラトリーズ、40mg/0.8mL及び20mg/0.4mLのプレフィルドシリンジ及び40mg/0.8mLのペン型製剤である。

本邦における効能又は効果、用法及び用量、剤形は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

効能又は効果

既存治療で効果不十分な下記疾患

関節リウマチ

尋常性乾癬、関節症性乾癬

強直性脊椎炎

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

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）。

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。

尋常性乾癬及び関節症性乾癬

通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に80mgを皮下注射し、以後2週に1回、40mgを皮下注射する。なお、効果不十分な場合には1回80mgまで増量できる。

強直性脊椎炎

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

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。

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。

剤形

注射剤（プレフィルドシリンジ）

主な外国における承認状況(2010年6月現在)

国名	関節リウマチ承認年月	適応症
米国	2002年12月	関節リウマチ, 関節症性乾癬, 強直性脊椎炎, クローン病, 若年性特発性関節炎, 乾癬
EU(欧州連合) 27カ国	2003年9月	関節リウマチ, 関節症性乾癬, 強直性脊椎炎, クローン病, 若年性特発性関節炎, 乾癬
オーストラリア連邦	2003年12月	関節リウマチ, 関節症性乾癬, 強直性脊椎炎, クローン病, 若年性特発性関節炎 乾癬
スイス連邦	2003年4月	関節リウマチ, 関節症性乾癬, 強直性脊椎炎, クローン病, 乾癬
カナダ	2004年9月	関節リウマチ, 関節症性乾癬, 強直性脊椎炎, クローン病, 乾癬

2. 海外における臨床支援情報

(1)妊婦に関する海外情報(FDA, オーストラリア分類)

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は下記のとおりであり、米FDA分類とは異なる。

[使用上の注意]「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

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

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

	分類
FDA (Pregnancy Category)	B (2009年6月)
オーストラリアの分類 (An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy)	C (2009年6月)

FDA: Pregnancy Category

B: Animal reproduction studies have failed to demonstrate a risk to the fetus and there are no adequate

and well-controlled studies in pregnant women OR Animal studies have shown an adverse effect, but adequate and well-controlled studies in pregnant women have failed to demonstrate a risk to the fetus in any trimester.

オーストラリアの分類(An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy)

C: Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

(2)小児等への投与に関する情報

小児等に関する記載

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

[使用上の注意]「小児等への投与」

小児等に対する安全性は確立していない。(使用経験がない。)

出典	記載内容
米国の添付文書 (2011年2月)	Safety and efficacy of HUMIRA in pediatric patients for uses other than juvenile idiopathic arthritis have not been established. <i>Juvenile Idiopathic Arthritis</i> In the juvenile idiopathic arthritis study, HUMIRA was shown to reduce signs and symptoms of active polyarticular juvenile idiopathic arthritis in patients 4 to 17 years of age. HUMIRA has not been studied in children less than 4 years of age, and there are limited data on HUMIRA treatment in children with weight <15kg. Safety of HUMIRA in pediatric patients was generally similar to that observed in adults with certain exceptions.

XIII. 備考

その他の関連資料

なし

