

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（2013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 80mg シリンジ 0.8mL
ヒュミラ [®] 皮下注 20mg シリンジ 0.2mL	ヒュミラ [®] 皮下注 40mg ペン 0.4mL
ヒュミラ [®] 皮下注 40mg シリンジ 0.8mL	ヒュミラ [®] 皮下注 80mg ペン 0.8mL
ヒュミラ [®] 皮下注 40mg シリンジ 0.4mL	
<皮下注射用アダリムマブ（遺伝子組換え）製剤> HUMIRA [®]	

剤形	注射剤（プレフィルドシリンジ又はペン）			
製剤の規制区分	生物由来製品 劇薬 処方箋医薬品 ^{注）} 注）注意－医師等の処方箋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 20mgシリンジ0.2mL：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 40mgシリンジ0.4mL：1シリンジ中アダリムマブ（遺伝子組換え）40mg含有 80mgシリンジ0.8mL：1シリンジ中アダリムマブ（遺伝子組換え）80mg含有 40mgペン0.4mL：1ペン中アダリムマブ（遺伝子組換え）40mg含有 80mgペン0.8mL：1ペン中アダリムマブ（遺伝子組換え）80mg含有 *：ヒュミラ [®] 皮下注40mgシリンジ0.8mL：2018年4月1日をもって薬価基準削除済			
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		製造販売承認年月日	薬価基準収載年月日	発売年月日
	20mgシリンジ0.4mL	2011年7月1日	2011年9月12日	2011年9月29日
	20mgシリンジ0.2mL	2018年2月5日	2018年6月15日	2018年6月21日
	40mgシリンジ0.8mL	2008年4月16日	薬価基準削除済	2008年6月18日
	40mgシリンジ0.4mL	2016年6月17日	2016年11月18日	2016年11月30日
	80mgシリンジ0.8mL	2016年6月17日	2016年11月18日	2016年11月30日
	40mgペン0.4mL	2017年7月28日	2018年5月30日	2018年6月11日
	80mgペン0.8mL	2017年12月19日	2018年5月30日	2018年6月11日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売（輸入）元：アッヴィ合同会社 販売元：エーザイ株式会社 プロモーション提携：EAファーマ株式会社			
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 hhcホットライン フリーダイヤル 0120-419-497 FAX 03-5229-0720 http://www.eisai.co.jp			

本IFは2018年6月改訂（第30版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、PMDAホームページ「医薬品に関する情報」

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

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、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 IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

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 2013」（以下，「IF 記載要領 2013」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 2013」は，平成 25 年 10 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 2013」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 2013」においては，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ある。

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等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もあり，その取扱いには十分留意すべきである。

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，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。

(2013 年 4 月改訂)

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	62
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	62
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	4	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	64
II. 名称に関する項目	5	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	65
1. 販売名	5	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	65
2. 一般名	5	5. 慎重投与内容とその理由	65
3. 構造式又は示性式	5	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	66
4. 分子式及び分子量	5	7. 相互作用	71
5. 化学名（命名法）	6	8. 副作用	71
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	6	9. 高齢者への投与	109
7. CAS登録番号	6	10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	109
III. 有効成分に関する項目	7	11. 小児等への投与	109
1. 物理化学的性質	7	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	109
2. 有効成分の各種条件下における安定性	7	13. 過量投与	110
3. 有効成分の確認試験法	7	14. 適用上の注意	110
4. 有効成分の定量法	7	15. その他の注意	111
IV. 製剤に関する項目	8	16. その他	111
1. 剤形	8	IX. 非臨床試験に関する項目	114
2. 製剤の組成	8	1. 薬理試験	114
3. 注射剤の調製法	9	2. 毒性試験	115
4. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意	9	X. 管理的事項に関する項目	117
5. 製剤の各種条件下における安定性	9	1. 規制区分	117
6. 溶解後の安定性	10	2. 有効期間又は使用期限	117
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	10	3. 貯法・保存条件	117
8. 生物学的試験法	10	4. 薬剤取扱い上の注意点	117
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	10	5. 承認条件等	117
10. 製剤中の有効成分の定量法	10	6. 包装	118
11. 力価	10	7. 容器の材質	118
12. 混入する可能性のある夾雑物	10	8. 同一成分・同効薬	118
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	10	9. 国際誕生年月日	118
14. その他	10	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	119
V. 治療に関する項目	11	11. 薬価基準収載年月日	119
1. 効能又は効果	11	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	119
2. 用法及び用量	13	13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容	121
3. 臨床成績	17	14. 再審査期間	121
VI. 薬効薬理に関する項目	54	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	122
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	54	16. 各種コード	122
2. 薬理作用	54	17. 保険給付上の注意	122
VII. 薬物動態に関する項目	56	X I. 文献	123
1. 血中濃度の推移・測定法	56	1. 引用文献	123
2. 薬物速度論的パラメータ	59	2. その他の参考文献	124
3. 吸収	59	X II. 参考資料	125
4. 分布	59	1. 主な外国での発売状況	125
5. 代謝	60	2. 海外における臨床支援情報	127
6. 排泄	60	X III. 備考	129
7. トランスポーターに関する情報	61	その他の関連資料	129
8. 透析等による除去率	61		

I. 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。アダリムマブは、2016 年 6 月現在世界 90 カ国以上で承認されており、推定 98 万人の患者に投与されている。

<関節リウマチ>

TNF α は、インターロイキン（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、米国及び欧州連合（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^{注1)} 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メトトレキサート承認用量が本邦と異なっていたことから、メトトレキサート併用試験間でのブリッジングは困難との PMDA の見解を踏まえて、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、2005 年 12 月に申請を行い、2008 年 4 月に承認された。

また、本邦にて過去にメトトレキサート又はレフルノミドの使用経験がなく、罹病期間が 2 年以内の RA 患者を対象として臨床試験を行った。その結果、関節破壊進展防止効果が確認されたことから、2011 年 9 月に効能追加の申請を行い、2012 年 8 月に、関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）の適応が承認された。

<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^{注1)} 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ことから、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。

また、本邦にて日本人汎発型膿疱性乾癬患者を対象とした臨床試験を行い、有効性と安全性が確認されたことから、2017 年 4 月に効能追加の申請を行い、2018 年 3 月に膿疱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 EU で申請、2006 年 6 月に EU、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^{注1)} 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 IL-2 の産生によって特徴付けられる Th1 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 α 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に対する臨床開発は米国、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^{注1)} 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。

また、日本人クローン病患者におけるアダリムマブ 40mg 隔週投与中の効果減弱例に対し、本剤の 80mg 隔週投与への増量による維持療法の有効性と安全性が確認されたことから、用法・用量の承認事項一部変更承認申請を行い、2016 年 6 月に 80mg 隔週投与への増量が承認された。

＜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メトトレキサート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 EU で承認された。本邦では、アボット ジャパン株式会社^{注1)} 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、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・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。

＜腸管型ベーチェット病＞

腸管型ベーチェット病は炎症性疾患であり、その病態には、Th1 型の自然免疫が関与することが報告されている。また、国内で抗 TNF α 製剤の有効性が報告されていることから、病態への TNF α の関与が考えられている。

米国及び EU では、腸管型ベーチェット病は極めて少ないため臨床開発は行っていないが、本邦では、アボット ジャパン株式会社^{注1)} とエーザイ株式会社が共同開発し、腸管型ベーチェット病患者（厚生労働省ベーチェット病診断基準：「完全型」、「不全型」及び「疑い」を含む）を対象として臨床試験を行った。

その結果、既存治療抵抗性の日本人腸管型ベーチェット病患者における有効性と安全性が確認されたことから、2012 年 8 月に効能追加の申請を行い、2013 年 5 月に腸管型ベーチェット病の適応が承認された。

＜潰瘍性大腸炎＞

潰瘍性大腸炎は、腸粘膜及び粘膜下層の炎症と潰瘍を特徴とする慢性・再発性の炎症性疾患である。潰瘍性大腸炎患者の血中、結腸組織、便中には、TNF α が高濃度にみられることが報告されており、TNF α は腸粘膜の組織損傷と細胞死に関係すると考えられている。

アダリムマブの海外における潰瘍性大腸炎に関する臨床開発は米国で開始され、米国及び EU で申請され、2012 年 4 月 EU で、2012 年 9 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^{注1)} とエーザイ株式会社が共同開発し、中等症又は重症の潰瘍性大腸炎患者を対象として臨床試験を行った。その結果、日本人潰瘍性大腸炎患者における有効性と安全性が確認されたことから、2012 年 3 月に効能追加の申請を行い、2013 年 6 月に潰瘍性大腸炎の適応が承認された。

＜非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎＞

ぶどう膜は、虹彩、毛様体及び脈絡膜からなる眼球血管膜であり、ぶどう膜炎は、これらの部位の高度の炎症による視力障害及び眼痛を伴う重大な消耗性疾患である。非感染性ぶどう膜炎は、孤発性の眼症候群と眼外又は全身性の炎症を伴うものに分類され、TNF α がぶどう膜炎における炎症の遷延化に重要な役割を果たしていることが示されている。

アダリムマブの非感染性ぶどう膜炎患者を対象とした 3 つの国際共同試験は、Abbott Laboratories 社^{注 2)} 及びアボットジャパン株式会社^{注 1)} により実施された。本邦においては、アッヴィ合同会社が米国及び EU への申請に使用した試験結果より、日本人におけるアダリムマブの成人患者における非感染性の中間部ぶどう膜炎、後部ぶどう膜炎及び汎ぶどう膜炎の有効性と安全性が確認されたことから、2015 年 10 月に効能追加の申請を行い、2016 年 9 月に非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎の適応が承認された。

＜ヒュミラ 20mg/0.2mL 製剤、40mg/0.4mL 製剤及び 80mg/0.8mL 製剤の開発（プレフィルドシリンジ）＞

注射容量の少量化による注射時の患者負担の軽減並びに注射時の痛みを軽減するため、40mg/0.4mL 及び 80mg/0.8mL 製剤（プレフィルドシリンジ）の開発を行った。海外で実施した生物学的同等性試験の結果、既承認製剤（40mg/0.8mL 製剤*）との生物学的同等性が確認されたことから、40mg/0.4mL 及び 80mg/0.8mL 製剤について、剤形追加の承認申請を行い、2016 年 6 月に承認を取得した。

小児患者の注射時の痛みを軽減を目的とし、40mg/0.4mL 及び 80mg/0.8mL と同一処方、同一濃度（100mg/mL 製剤）の 20mg/0.2mL 製剤（プレフィルドシリンジ）の開発を行った。安定性試験において、20mg/0.2mL 製剤は、40mg/0.4mL 製剤及び 80mg/0.8mL 製剤と同等の結果を示し、また旧処方製剤である 20mg/0.4mL 製剤（50mg/mL 製剤）と同等の安定性を示すことが確認されたことから、剤形追加の承認申請を行い、2018 年 2 月に承認を取得した。

*：ヒュミラ[®]皮下注 40mg シリンジ 0.8mL：2018 年 4 月 1 日をもって薬価基準削除済

適応症：

ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.2mL 及びヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL

既存治療で効果不十分な下記疾患（多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎）

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

関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）、既存治療で効果不十分な下記疾患（尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、強直性脊椎炎、腸管型ベーチェット病、非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎）、中等症又は重症の活動期にあるクローン病の寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限り）、中等症又は重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限り）

＜ヒュミラ皮下注 40mg ペン 0.4mL 及び 80mg ペン 0.8mL の開発＞

本邦において、患者の利便性の更なる向上を目的とし、より簡便な方法で自己投与できるペン型の注射剤の開発を行った。

ヒュミラペンは、既承認のヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL 及び 80mg シリンジ 0.8mL で使用されているものと同じのプレフィルドシリンジを、ばね式のオートインジェクターにセットした単回投与用医薬品である。ペン型医薬品注入器に関する安定性試験においてプレフィルドシリンジ製剤と同等の安定性が確認されたことから、ペン型のヒュミラ注射剤について剤型追加の承認申請を行い、2017 年 7 月に 40mg ペン 0.4mL、また、2017 年 12 月に 80mg ペン 0.8mL の承認を取得した。

適応症：

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

※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。

注 1) 現 アッヴィ合同会社

注 2) 現 AbbVie Inc.

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

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。

(「I. 1. 開発の経緯」の項参照)

・2週間に1回の投与スケジュール

本剤の投与間隔は2週に1回で、自己注射も可能であることから、通院等による負担が小さくすむ。

(「V. 2. 用法及び用量」の項参照)

・プレフィルドシリンジを採用

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。

(「IV. 製剤に関する項目」の項参照)

・ペン型医薬品注入器を採用

40mg/0.4mL、80mg/0.8mL 製剤において、より簡便な方法で自己投与できるペン型注射剤も採用している。

(「IV. 製剤に関する項目」の項参照)

・副作用

重大な副作用として、敗血症、肺炎等の重篤な感染症、結核、ループス様症候群、脱髄疾患、重篤なアレルギー反応、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）、間質性肺炎、劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全があらわれることがある。

(「VIII. 8. 副作用」の項参照)

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 20mg シリンジ 0.2mL

ヒュミラ[®] 皮下注 40mg シリンジ 0.8mL*

ヒュミラ[®] 皮下注 40mg シリンジ 0.4mL

ヒュミラ[®] 皮下注 80mg シリンジ 0.8mL

ヒュミラ[®] 皮下注 40mg ペン 0.4mL

ヒュミラ[®] 皮下注 80mg ペン 0.8mL

*：ヒュミラ[®] 皮下注 40mg シリンジ 0.8mL：2018 年 4 月 1 日をもって薬価基準削除済

(2) 洋名

HUMIRA[®]

(3) 名称の由来

HUM-（Human：人），-I-（Immunology：免疫），-RA（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（γ1 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

$C_{2197}H_{3396}N_{584}O_{678}S_{15}$

$C_{2191}H_{3384}N_{582}O_{677}S_{15}$ （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

$C_{1027}H_{1606}N_{282}O_{332}S_6$

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巣細胞で産生される 451 個のアミノ酸残基 (C₂₁₉₇H₃₃₉₆N₅₈₄O₆₇₈S₁₅; 分子量: 49,318.95, C 末端のリジン残基が欠落しているもの C₂₁₉₁H₃₃₈₄N₅₈₂O₆₇₇S₁₅; 分子量: 49,190.78 を含む) からなる重鎖 2 分子と 214 個のアミノ酸残基 (C₁₀₂₇H₁₆₀₆N₂₈₂O₃₃₂S₆; 分子量: 23,407.82) からなる軽鎖 2 分子からなる糖たん白質 (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 ヶ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, 外観及び性状

区別：注射剤（プレフィルドシリンジ又はペン）

規格：20mg シリンジ 0.4mL

20mg シリンジ 0.2mL

40mg シリンジ 0.8mL*

40mg シリンジ 0.4mL

80mg シリンジ 0.8mL

40mg ペン 0.4mL**

80mg ペン 0.8mL**

*：ヒュミラ®皮下注 40mg シリンジ 0.8mL：2018 年 4 月 1 日をもって薬価基準削除済

**：医薬品を充填した注射針付きのプレフィルドシリンジを内蔵した単回使用のペン型医薬品注入器

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

浸透圧比：約 1（生理食塩液に対する比）

(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 シリンジ中 20mg のアダリムマブ（遺伝子組換え）含有

20mg シリンジ 0.2mL 1 シリンジ中 20mg のアダリムマブ（遺伝子組換え）含有

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

40mg シリンジ 0.4mL 1 シリンジ中 40mg のアダリムマブ（遺伝子組換え）含有

80mg シリンジ 0.8mL 1 シリンジ中 80mg のアダリムマブ（遺伝子組換え）含有

40mg ペン 0.4mL 1 ペン中 40mg のアダリムマブ（遺伝子組換え）含有

80mg ペン 0.8mL 1 ペン中 80mg のアダリムマブ（遺伝子組換え）含有

*：ヒュミラ®皮下注 40mg シリンジ 0.8mL：2018 年 4 月 1 日をもって薬価基準削除済

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

(2) 添加物

	ヒュミラ皮下注（1 シリンジ又はペン中）				
	20mg シリンジ		40mg シリンジ 0.8mL*	40mg シリンジ 0.4mL	80mg シリンジ 0.8mL
	0.4mL	0.2mL		40mg ペン 0.4mL	80mg ペン 0.8mL
D-マンニトール	4.8mg	8.4mg	9.6mg	16.8mg	33.6mg
クエン酸水和物	0.522mg	—	1.044mg	—	—
クエン酸ナトリウム水和物	0.122mg	—	0.244mg	—	—
リン酸水素二ナトリウム二水和物	0.612mg	—	1.224mg	—	—
リン酸二水素ナトリウム	0.344mg	—	0.688mg	—	—
塩化ナトリウム	2.466mg	—	4.932mg	—	—
ポリソルベート 80	0.4mg	0.2mg	0.8mg	0.4mg	0.8mg
水酸化ナトリウム	適量	—	適量	—	—

*：ヒュミラ®皮下注 40mg シリンジ 0.8mL：2018 年 4 月 1 日をもって薬価基準削除済

(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	測定項目	結果
5℃遮光	プレフィルド シリンジ	36 ヶ月	性状 pH	リジン変異体の減少傾向及び単量体の減少傾向を認めたが、ごくわずかであった。
25℃/60%RH 遮光		6 ヶ月	イオン交換 HPLC SEC-HPLC	リジン変異体の減少及び単量体の減少を認めた。
40℃/75%RH 遮光		6 ヶ月	不溶性異物 不溶性微粒子 力価 (TNF 中和能)	リジン変異体の減少及び単量体の減少を認めた。

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*と同等であった。

*：ヒュミラ®皮下注 40mg シリンジ 0.8mL：2018 年 4 月 1 日をもって薬価基準削除済

ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.2mL，ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL 及びヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL

保存条件	保存形態	保存期間	測定項目	結果
5℃遮光	プレフィルド シリンジ	36 ヶ月*	性状 pH	リジン変異体の減少傾向及び単量体の減少傾向を認めたが、ごくわずかであった。
25℃/60%RH 遮光		6 ヶ月	イオン交換 HPLC SEC-HPLC	リジン変異体の減少及び単量体の減少を認めた。
40℃/75%RH 遮光		6 ヶ月	不溶性異物 不溶性微粒子 力価 (TNF 中和能)	リジン変異体の減少及び単量体の減少を認めた。

*：ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.2mL は 24 ヶ月間

ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL (100mg/mL) 及びヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL (100mg/mL) の安定性は、ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL* (50mg/mL) と同等であった。

ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.2mL (100mg/mL) の安定性は、ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL (50mg/mL) と同等であった。

また、ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.2mL (100mg/mL) の安定性は、ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL (100mg/mL) 及びヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL (100mg/mL) と同等であった。

*：ヒュミラ®皮下注 40mg シリンジ 0.8mL：2018 年 4 月 1 日をもって薬価基準削除済

ヒュミラ皮下注 40mg ペン 0.4mL 及びヒュミラ皮下注 80mg ペン 0.8mL

本データは外観，動作，投与時間，投与量精度の測定結果であり，薬液の安定性については上記シリンジデータを参照のこと。

保存条件	保存形態	保存期間	測定項目	結果
5℃	ペン*	24 ヶ月	外観 動作 投与時間 投与量精度	測定項目の基準に適合していることを認めた.
25℃/60%RH		9 ヶ月		40mg ペン 0.4mL では測定項目の基準に適合していることを認めたが，80mg ペン 0.8mL では投与時間の増加を認めた.
40℃/75%RH		6 ヶ月		動作の不適合及び投与時間の増加を認めた.

*：ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL 又はヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL を内蔵（これら製品の安定性については「ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.2mL，ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL 及びヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL」を参照）

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. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当資料なし

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

ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.2mL

ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL*

ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL

ヒュミラ皮下注 40mg ペン 0.4mL

既存治療で効果不十分な下記疾患

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL*

ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL

ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL

ヒュミラ皮下注 40mg ペン 0.4mL

ヒュミラ皮下注 80mg ペン 0.8mL

関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬，関節症性乾癬，膿疱性乾癬

強直性脊椎炎

腸管型ベーチェット病

非感染性の中間部，後部又は汎ぶどう膜炎

中等症又は重症の活動期にあるクローン病の寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

中等症又は重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）

（参考）

	ヒュミラ皮下注			
	20mg シリンジ 0.4mL	40mg シリンジ 0.8mL*	40mg シリンジ 0.4mL	80mg シリンジ 0.8mL
	20mg シリンジ 0.2mL		40mg ペン 0.4mL	80mg ペン 0.8mL
関節リウマチ	—	○	○	○
尋常性乾癬，関節症性乾癬，膿疱性乾癬	—	○	○	○
強直性脊椎炎	—	○	○	○
多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎	○	○	○	—
腸管型ベーチェット病	—	○	○	○
クローン病	—	○	○	○
潰瘍性大腸炎	—	○	○	○
非感染性の中間部，後部又は汎ぶどう膜炎	—	○	○	○

*：ヒュミラ®皮下注 40mg シリンジ 0.8mL：2018 年 4 月 1 日をもって薬価基準削除済

<効能・効果に関連する使用上の注意>

関節リウマチ

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

- (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，関節症状又は膿疱を有する場合に投与すること。

強直性脊椎炎

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

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

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

腸管型ベーチェット病

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

クローン病

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

潰瘍性大腸炎

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

非感染性の中間部，後部又は汎ぶどう膜炎

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

（解説）

関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）の効能・効果においては，原則として既存治療で効果不十分な患者に限定されるが，関節の構造的損傷の進展が早いと予想される患者に対しては，他の抗リウマチ薬による治療歴がない場合でも投与することができる。

その場合は，最新のガイドライン等を参照し，本剤使用の必要性を慎重に判断した上で投与すること。

また，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（14）参照）。

尋常性乾癬，関節症性乾癬，膿疱性乾癬，強直性脊椎炎，若年性特発性関節炎，腸管型ベーチェット病，クローン病，潰瘍性大腸炎，非感染性ぶどう膜炎の効能・効果においては，本剤の適用を「既存治療で効果不十分」としており，その内容を具体的に記載した。また潰瘍性大腸炎においては，本剤よりも先に他の抗TNF製剤による治療を考慮することとした。

2. 用法及び用量

ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL

ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.2mL

ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL*

ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL

ヒュミラ皮下注 40mg ペン 0.4mL

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

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

ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL*

ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL

ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL

ヒュミラ皮下注 40mg ペン 0.4mL

ヒュミラ皮下注 80mg ペン 0.8mL

関節リウマチ

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、関節症性乾癬、膿疱性乾癬

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

強直性脊椎炎

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

腸管型ベーチェット病

通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 160mg を、初回投与 2 週間後に 80mg を皮下注射する。初回投与 4 週間後以降は、40mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。

クローン病

通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 160mg を、初回投与 2 週間後に 80mg を皮下注射する。初回投与 4 週間後以降は、40mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。なお、効果が減弱した場合には 1 回 80mg に増量できる。

潰瘍性大腸炎

通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 160mg を、初回投与 2 週間後に 80mg を皮下注射する。初回投与 4 週間後以降は、40mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。

非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎

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

*：ヒュミラ®皮下注 40mg シリンジ 0.8mL：2018 年 4 月 1 日をもって薬価基準削除済

（解説）

本剤の血中消失半減期は約 14 日である。これを踏まえた海外臨床試験において、20mg 週 1 回投与群と 40mg 隔週投与群との比較で、血中濃度推移、有効性及び安全性に差が認められなかったことから、本剤は隔週投与として設定された。用量は国内及び海外臨床試験との比較から 20、40、80mg 隔週投与で忍容性が認められている。

また、関節リウマチを対象とした国内臨床試験においては ACR20 反応率には有意差が認められなかったが、ACR50 反応率が用量依存的に増加したこと、及び日本人においては抗アダリムマブ抗体（Anti-Adalimumab Antibody：以下 AAA と略）産生により本剤の効果が減弱する可能性を考慮し、効果不十分である場合には 80mg 隔週投与まで増量が可能と

なっている。但し、メトトレキサート（MTX）併用時には AAA 産生率は低く、本剤の効果減弱の可能性は低いと考えられる。MTX 等の抗リウマチ薬との併用時には本剤の増量は行わないこと（「重要な基本的注意」の項（11）参照）。

尋常性乾癬を対象とした国内臨床試験においては、初回 80mg 負荷投与（2 回目以降 40mg 隔週投与）群と 40mg 隔週投与群と比較した場合、平均 PASI 改善率の推移や PASI75 達成に要した期間において統計学的に有意に優れていたため、80mg を 1 回投与、2 回目移行 40mg 隔週投与とする用量設定とした。

膿疱性乾癬（汎発型）患者を対象とした国内臨床試験では、類似疾患である尋常性乾癬と同一の用法・用量（初回 80mg を皮下投与し、投与 2 週以降は 40mg の 2 週間隔投与及び効果が不十分な場合に 80mg 投与）にて有効性、安全性が確認できたことから設定した。

強直性脊椎炎を対象とした国内試験では 40mg 隔週投与し、投与開始 16 週以降に ASAS20 に達しない場合は 80mg 隔週皮下投与への増量を可とした。尚、この試験において、海外試験の成績を上回る有効性が示され、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ことからこのような用法・用量に設定した。

若年性特発性関節炎を対象とした国内臨床試験における用法・用量は、海外臨床試験を参考にし、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 回皮下投与した時、投与 16 週時の ACR Pedi 30 反応率は、海外臨床試験と同様の成績が示され、また、安全性についても臨床的に問題となる違いは認められなかったことから設定した。

クローン病を対象とした国内/海外の臨床試験で 0 週時に 160mg、2 週時に 80mg を投与した群が 4 週時の寛解率が最も高く、安全性に関しては各群で同程度であったことから設定した。また、維持療法中に効果が減弱したクローン病患者を対象とした国内臨床試験の結果から、80mg 増量後の忍容性が認められている。

国内の臨床現場においては、腸管型ベーチェット病の治療にはクローン病と同様の治療法が用いられているため、腸管型ベーチェット病を対象とした国内臨床試験における用法・用量はクローン病と同様、初回 160mg、2 週時に 80mg、4 週時以降 40mg 隔週投与とした。この試験において、本剤の腸管型ベーチェット病に対する治療効果が確認され、安全性においても臨床的に問題となるものはなかったため、上記用法・用量を設定した。

潰瘍性大腸炎を対象とした国内臨床試験において、8 週の Mayo スコアによる寛解率（主要評価項目）は、本剤を 0 週時に 160mg、2 週時に 80mg、4 週時以降 40mg 隔週投与した群とプラセボ群に差は認められなかったものの、52 週時の寛解率及び 8 週の改善率（副次評価項目）は、本剤 160/80mg 導入+40mg 隔週投与群がプラセボ群に比べて高く、海外臨床試験では、8 週の寛解率がプラセボ群に比べて高かったこと、ま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ことから、このような用法・用量に設定した。

非感染性ぶどう膜炎においては早期より眼炎症を抑制するため初回 80mg を負荷投与し、以降は他の効能と同様に 40mg 隔週投与で維持することで有効性、安全性が確認できたことから設定した。

<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、関節症性乾癬及び膿疱性乾癬において、本剤による治療反応は、通常投与開始から 16 週以内に得られる。16 週以内に治療反応が得られない場合は、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。また、増量を行っても効果が得られない場合、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。
- (5) 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎において、本剤による治療反応は、通常投与開始から 12 週以内に得られる。12 週以内に治療反応が得られない場合は、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。
- (6) 腸管型ベーチェット病において、12 週以内に臨床症状や内視鏡所見等による治療反応が得られない場合は、本

剤の継続投与の必要性を慎重に再考すること。

- (7) クロウン病において、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は、本剤の継続投与の必要性を検討し、他の治療法への切替えを考慮すること。また、80mgへの増量は、40mgによる治療で効果は認められたものの、維持療法中に効果が減弱した患者に対して行うこと。80mgに増量しても効果が得られない場合、本剤の継続投与の必要性を慎重に再考すること。
- (8) 潰瘍性大腸炎において、本剤による治療反応は、通常投与開始から8週以内に得られる。8週時点で臨床症状や内視鏡所見等による明らかな改善効果が得られない場合は、本剤の投与を中止すること。
- (9) 本剤は1回に全量を使用すること。

(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。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。

(「重要な基本的注意」の項(13)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1,308例中332例(25.4%)で報告されており、主な内訳は注射部位紅斑(126例)、注射部位反応(111例)、注射部位そう痒感(46例)、注射部位腫脹(10例)、注射部位発疹(10例)、注射部位疼痛(9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)が認められた被験者のうち、89.8%の被験者は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、EUでは12週間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、慎重に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)が認められた被験者のうち、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EU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。

治療法の継続の検討とは、抗リウマチ薬(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たものである。

強直性脊椎炎に関する海外臨床試験では、本剤40mg隔週投与により、12週時のASAS20反応率が58.2%であり、プラセボ群の20.6%と比べて統計学的有意差($p<0.001$)が認められた。なお、24週時でも統計学的有意差が認められた。

国内臨床試験では、本剤の40mg隔週投与でのASAS20反応率は12週時では73.2%、24週時でも73.2%であった。このことから国内添付文書においてもEU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。

- (4) 乾癬に関する海外臨床試験結果では、本剤40mg隔週投与(初回80mg負荷投与)により71%の被験者に16週の時点で治療反応(PASI75)が認められた。EU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41.8%、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EU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。

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

また、既存治療(エトレチナート、シクロスポリン等)で効果不十分な膿疱性乾癬(汎発型)患者を対象とした国

内臨床試験における投与 16 週後の臨床的改善（ベースラインからの皮膚症状スコアが改善又は寛解）を達成した被験者の割合は 70.0%であったことから、本剤の尋常性乾癬における主要評価の判定時期も踏まえ、投与 16 週時と設定した。

- (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 週時の ACR Pedi 30 反応率が 83.0%、16 週時の ACR Pedi 30 反応率が 84.2%であり、投与 12 週時から大きな増加は認められていないことから、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、EU では、通常 12 週間以内に臨床的效果が得られ、この期間に反応が得られなかった患者においては治療の継続を注意深く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、投与 2 週時から ACR Pedi 30 反応率は経時的に増加し、投与 16 週時の ACR Pedi 30 反応率は 92.0%であった。これは海外臨床試験結果と同程度の結果を示していることから、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。

- (6) 腸管型ベーチェット病に関する国内の臨床試験結果では、本剤 40mg 隔週投与（初回 160mg、2 週後 80mg）により、早期（投与 8 週時－12 週時）の著明改善率（NRI）は 40.0%（8/20 例）であり、投与 24 週時の著明改善率は、45.0%（9/20 例）と同程度であった。なお、全大腸内視鏡検査（内視鏡所見改善度）の実施週別の著明改善率は、投与 8 週時が 37.5%（3/8 例）、投与 12 週時が 50.0%（5/10 例）、投与 24 週時が 50.0%（評価のあった被験者：9/18 例）であった。これらの結果より、投与 12 週時では 24 週時と変わらない有効性が見られたことから、本剤の効果を評価する時期の目安については、12 週間とし、12 週以内に治療反応が得られない場合は継続投与の必要性の検討が必要と考え、記載した。

- (7) 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、プラセボ群 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 33%であり、プラセボ群 13%に比べて海外の臨床試験同様、高い結果であった。

4 週時点で治療反応が得られない場合は本剤の継続投与の必要性や他の治療法への切り替えを検討すること。また、80mg への増量は 40mg で効果が確認されたものの、維持療法中に効果が減弱した患者に対して行い、増量によっても効果が認められない場合は本剤の継続投与の必要性を検討する必要があるため、記載した。

- (8) 潰瘍性大腸炎に関する国内の臨床試験結果では、部分的 Mayo スコアの改善が認められた被験者の割合は、投与 6 週時又は 8 週時まで増加し、8 週時での割合は、プラセボ群が 40.6%、本剤 160/80mg 群が 47.8%であり、その後はいずれの群でも割合が若干減少した。これらの結果より、有効性を評価する時期の目安については、8 週間として、国内添付文書に記載した。また、投与 8 週時のレスポnderに継続投与することにより、投与 52 週時の寛解率及び改善率は全例に比べて約 2 倍高くなったが、ノンレスポnderでは寛解及び改善を達成した被験者は極めて少数だった。これらの結果から、8 週時点で臨床症状や内視鏡所見等による明らかな改善効果が得られない場合、本剤の投与を中止することとした。

- (9) 本剤は、1 回の使用量（20mg、40mg 又は 80mg）を予め充填したプレフィルドシリンジ製剤であるため、本剤の投与にあたっては、1 回に全量を使用すること。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

<関節リウマチ>

(関節の構造的損傷の防止)

		試験番号	資料区分	例数
国内	第Ⅲ相二重盲検プラセボ対照比較試験	M06-859 (HOPEFUL 1)	評価資料	334
海外	第Ⅲ相二重盲検プラセボ対照比較試験	DE013 (PREMIER)	評価資料	799

<尋常性乾癬，関節症性乾癬，膿疱性乾癬>

		試験番号	資料区分	例数
国内	第Ⅱ/Ⅲ相二重盲検プラセボ対照比較試験	M04-688	評価資料	169
	非盲検継続投与試験	M04-702	評価資料	147
	第Ⅲ相非盲検試験*	M14-193	評価資料	10
海外	第Ⅱ相二重盲検プラセボ対照比較試験	M02-528	参考資料	147
	第Ⅱ相継続投与試験	M02-529	参考資料	137
	第Ⅲ相二重盲検プラセボ対照比較試験	M03-656 (REVEAL)	参考資料	1,212
	第Ⅲ相二重盲検プラセボ対照比較試験	M04-716	参考資料	271
	第Ⅲ相二重盲検プラセボ対照比較試験**	M02-518 (ADEPT)	参考資料	313
	第Ⅲ相二重盲検プラセボ対照比較試験**	M02-570	参考資料	100
	非盲検継続試験	M03-658	参考資料	1,456

* 膿疱性乾癬患者対象

** 関節症性乾癬患者対象

<強直性脊椎炎>

		試験番号	資料区分	例数
国内	第Ⅲ相非盲検試験	M10-239	評価資料	41
海外	第Ⅲ相二重盲検プラセボ対照比較試験	M03-606	評価資料	82
	第Ⅲ相二重盲検プラセボ対照比較試験	M03-607 (ATLAS)	評価資料	315
	第Ⅲb相非盲検試験	M05-760	参考資料	1,250

<若年性特発性関節炎>

		試験番号	資料区分	例数
国内	第Ⅲ相非盲検試験	M10-240	評価資料	25
海外	第Ⅲ相二重盲検プラセボ対照比較試験	DE038	評価資料	171

<腸管型ベーチェット病>

		試験番号	資料区分	例数
国内	第Ⅲ相非盲検非対照試験	M11-509	評価資料	20

＜クローン病＞

		試験番号	資料区分	例数
国内	第Ⅱ/Ⅲ相二重盲検プラセボ対照比較試験 (寛解導入試験)	M04-729	評価資料	90
	第Ⅲ相二重盲検プラセボ対照比較試験 (維持療法試験)	M06-837	評価資料	82
	第Ⅲ相非盲検非対照試験 (増量試験)	M13-687	評価資料	28
海外	第Ⅲ相二重盲検プラセボ対照比較試験	M02-404 (CHARM)	評価資料	854
	第Ⅱ/Ⅲ相二重盲検プラセボ対照比較試験	M02-403 (CLASSIC- I)	評価資料	299
	第Ⅱ/Ⅲ相二重盲検プラセボ対照比較試験	M02-433 (CLASSIC-II)	評価資料	276
	第Ⅲ相二重盲検プラセボ対照比較試験	M04-691 (GAIN)	評価資料	325
	非盲検継続試験	M04-690 (ADHERE)	参考資料	777

＜潰瘍性大腸炎＞

		試験番号	資料区分	例数
国内	第Ⅱ/Ⅲ相二重盲検プラセボ対照比較試験	M10-447	評価資料	273
海外	第Ⅲ相二重盲検プラセボ対照比較試験	M06-826 (ULTRA1)	評価資料	576
	第Ⅲ相二重盲検プラセボ対照比較試験	M06-827 (ULTRA2)	評価資料	518
	非盲検継続試験	M10-223 (ULTRA3)	参考資料	498*

* データカットオフ：2009年12月31日

＜非感染性ぶどう膜炎＞

		試験番号	資料区分	例数
国際 共同 治験	第Ⅲ相二重盲検プラセボ対照比較試験*	M10-877 (VISUAL-1)	評価資料	日本人以外 223 日本人 16
	第Ⅲ相二重盲検プラセボ対照比較試験**	M10-880 (VISUAL-2)	評価資料	日本人以外 229 日本人 32
	非盲検継続試験***	M11-327 (VISUAL-3)	評価資料	464

* 実施国：アルゼンチン、オーストラリア、オーストリア、ベルギー、カナダ、チェコ共和国、デンマーク、フランス、ドイツ、ギリシャ、イスラエル、イタリア、メキシコ、ポーランド、スペイン、スイス、英国、米国及び日本

** 実施国：アルゼンチン、オーストラリア、オーストリア、ベルギー、ブラジル、カナダ、チェコ共和国、デンマーク、フランス、ドイツ、ギリシャ、イスラエル、イタリア、メキシコ、オランダ、ポーランド、ポルトガル、スペイン、スイス、英国、米国及び日本

*** データカットオフ：2015年8月31日

(2) 臨床効果

1) 関節リウマチ

＜国内第Ⅱ/Ⅲ相二重盲検プラセボ対照比較試験（M02-575 試験）^{1,2)}＞

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 治療が効果不十分な関節リウマチ患者 352 例

主な登録基準：圧痛関節数 12 ヶ以上，腫脹関節数 10 ヶ以上，CRP ≥ 2mg/dL

試験方法：無作為にプラセボ又はアダリムマブ単独を 20, 40, 80mg 隔週皮下投与

主要評価項目：投与 24 週後の 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：

投与 12 週後，24 週後の ACR 反応率

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

*：p<0.05（対プラセボ群 [Pearson's χ^2 検定]）

安全性：本剤を投与した安全性評価対象症例の 265 例中 251 例（94.7%）に有害事象が確認された。主な有害事象は，注射部位紅斑 54 例（20.4%），DNA 抗体陽性 54 例（20.4%），鼻咽頭炎 42 例（15.8%），抗核抗体陽性 33 例（12.5%），注射部位そう痒感 19 例（7.2%），注射部位反応 13 例（4.9%），上気道感染 12 例（4.5%），急性気管支炎 9 例（3.4%），咽頭炎 7 例（2.6%）等であった。本剤との因果関係が否定されない重篤な副作用のうち，「多分関連あり」以上のものは 20 例（57.1%）に認められ，20mg 群で 6 例（急性気管支炎及び肺炎，急性気管支炎，肺炎，帯状疱疹，アレルギー性皮膚炎，紅斑の各 1 例），40mg 群で 9 例（蜂巣炎 2 例，咽喉頭疼痛/胸痛，低血圧/発熱，骨盤膿瘍，感染性滑液包炎，肺感染，糖尿病，関節リウマチの各 1 例），80mg 群で 5 例（腸炎/腹膜炎/小腸穿孔，原因不明の器質化性肺炎/肺炎，蜂巣炎，血圧上昇，低血圧の各 1 例）であった。本剤との因果関係が否定されない中止に至った副作用のうち，「多分関連あり」以上のものは 3 例で，40mg 群で感染性滑液包炎，糖尿病の各 1 例，80mg 群で腹膜炎及び小腸穿孔の 1 例であった。また，本試験において 2 例（40mg 群 1 例，80mg 群 1 例）の死亡例が報告された。

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。

1) Miyasaka N. The CHANGE Study Investigators. Mod Rheumatol. 2008 ; 18 : 252-262.

2) 承認時評価資料

<国内第Ⅲ相二重盲検プラセボ対照比較試験（M06-859 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間比較試験

対象：過去に MTX（メトトレキサート）又はレフルノミド使用経験のない関節リウマチ患者 334 例

主な登録基準：罹患期間が 2 年以内，圧痛関節数 10 ヶ所以上かつ腫脹関節数 8 ヶ所以上，過去に MTX，レフルノミド又は 3 剤以上の DMARDs（MTX 及びレフルノミドを除く）の使用経験がない，ESR（赤沈値） $\geq 28\text{mm/h}$ 又は CRP $\geq 1.5\text{mg/dL}$ ，1 ヶ所以上の X 線画像上の骨びらん又は RF 陽性

試験方法：アダリムマブ 40mg 群又はプラセボ群に 1：1 に無作為割付けし隔週皮下投与し，いずれの群も基礎治療薬として MTX6～8mg/週を経口投与

主要評価項目：投与 26 週後の mTSS（modified Total Sharp Score）におけるベースライン（登録時）からの変化量

副次評価項目：mTSS，ACR20/50/70/90 反応率，ACR-N，HAQ スコア，DAS28（ESR）における臨床的寛解，SF-36 ほか
結果：

投与 26 週後の mTSS におけるベースラインからの変化量

	アダリムマブ+MTX 群 (n=171)			プラセボ+MTX 群 (n=163)			p 値
ベースライン (平均値±SD)	14.22±23.583			13.76±16.125			
	N	平均値±SD	中央値(範囲)	N	平均値±SD	中央値(範囲)	
FAS, OC ベースラインからの 変化量	148	1.48±6.065	0.00 (-4.0－62.5)	128	2.38±3.195	1.00 (-3.0－16.5)	<0.001***
LOCF ベースラインからの 変化量	171	1.79±6.122	0.00 (-4.0－62.5)	161	3.17±4.430	1.50 (-3.0－28.5)	<0.001***
LE ベースラインからの 変化量	171	2.31±7.503	0.00 (-4.0－62.5)	161	4.34±7.588	1.50 (-3.1－56.2)	<0.001***

***：p<0.001（対プラセボ群 [Wilcoxon の順位和検定]）

FAS：最大の解析集団（Full Analysis Set）

OC：欠測値の補完を行わない集計（Observed Case）

LOCF：欠測値を直前の評価又は測定値で補完する手法（Last Observation Carried Forward）

LE：直線外挿法（Linear Extrapolation）

投与 26 週後の ACR 反応率

評価項目	プラセボ+MTX 群	アダリムマブ+MTX 群
ACR20 反応率	56.4% (92/163 例)	75.4% [§] (129/171 例)

§ p<0.001（対プラセボ群 [Fisher の直接確率法]）

安全性：本剤を投与した安全性評価対象症例 171 例中 138 例（80.7%）に有害事象が確認された。主な有害事象は，鼻咽頭炎 26 例（15.2%），肝機能異常 14 例（8.2%），アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 13 例（7.6%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 11 例（6.4%），注射部位反応 10 例（5.8%），発疹 10 例（5.8%）等であった。本剤との因果関係が否定されない重篤な副作用のうち，「多分関連あり」以上のものは 4 例（2.3%）で，肺炎，中毒性皮疹，感染性腸炎/胸膜炎，C-反応性蛋白増加の各 1 例であった。本剤との因果関係が否定されない中止に至った副作用のうち，「多分関連あり」以上のものは 5 例で，中毒性皮疹が 2 例，蓄膿，アレルギー性咳嗽，感染性腸炎/胸膜炎の各 1 例であった。本試験において 1 例（MTX 投与群）の死亡例が報告された。

注意：本邦の本剤添付文書「使用上の注意 2. 重要な基本的注意（11）」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。

3) 承認時評価資料

<海外第Ⅲ相二重盲検プラセボ対照比較試験（DE011 試験）^{4,5)}>

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：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 544 例

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

試験方法：無作為にプラセボ又はアダリムマブを単独で 20，40mg を週 1 回もしくは隔週皮下投与

主要評価項目：投与 26 週後の ACR20 反応率

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

結果：

投与 26 週後の ACR 反応率

評価項目	評価時期	アダリムマブ群			プラセボ群 (n=110)
		20mg 隔週 (n=106)	40mg 隔週 (n=113)	40mg 毎週 (n=103)	
ACR20 反応率	投与 26 週後	35.8%* (38/106)	46.0%** (52/113)	53.4%** (55/103)	19.1% (21/110)

*：p $\leq$ 0.01（対プラセボ群 [Pearson's χ^2 検定]）

**：p $\leq$ 0.001（対プラセボ群 [Pearson's χ^2 検定]）

安全性：本剤を投与した安全性評価対象症例 434 例中 429 例（98.8%）に有害事象が確認された。主な有害事象は、頭痛 87 例（20.0%），鼻炎 75 例（17.3%），発疹 68 例（15.7%），注射部位反応 46 例（10.6%），そう痒症 41 例（9.4%）等であった。また，本剤との因果関係が否定されない重篤な副作用のうち，「多分関連あり」以上のものは 19 例（4.4%）に 29 件（RA 症状の再燃 6 件，関節炎 2 件，肺炎 2 件，感染 2 件，敗血症 2 件，発熱，顆粒球減少症，LE 症候群，不整脈，膀胱炎，背部痛，動悸，リンパ節症，線維嚢胞性乳腺炎，白血球減少症，外科手術，尿路感染，胸痛，失神，治癒異常の各 1 件）が認められた。本剤との因果関係が否定されない中止に至った副作用のうち，「多分関連あり」以上のものは 17 例で，細菌性関節炎 3 件，末梢性感覚ニューロパシー 1 件，白血球減少症 1 件，そう痒症 1 件，発疹 1 件，動悸 1 件，心嚢液貯留 1 件，循環虚脱 1 件，敗血症 1 件，全身性エリテマトーデス 1 件，関節炎 2 件，紅斑性皮疹 1 件，関節リウマチ 2 件であった。なお，本試験において 4 例（本剤 40mg 隔週群 2 例，本剤 40mg 週 1 回群 1 例，プラセボ群 1 例）の死亡例が報告された。

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。

4) van de Putte LBA, et al. Ann Rheum Dis. 2004 ; 63 : 508-516.

5) 承認時評価資料

<海外第Ⅱ/Ⅲ相二重盲検プラセボ対照比較試験（DE019 試験）^{6,7)}>

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

対象：MTX が効果不十分であった関節リウマチ患者 619 例

主な登録基準：圧痛関節数 9 ヶ所以上，腫脹関節数 6 ヶ所以上，CRP $>$ 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アダリムマブ 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 週後の ACR20 反応率，投与 52 週後の mTSS の変化量，投与 52 週後の HAQ 変化量

副次評価項目：投与 52 週後の ACR20/50/70 反応率，ACR コアセットの評価，投与 24 週後の mTSS の変化量 ほか

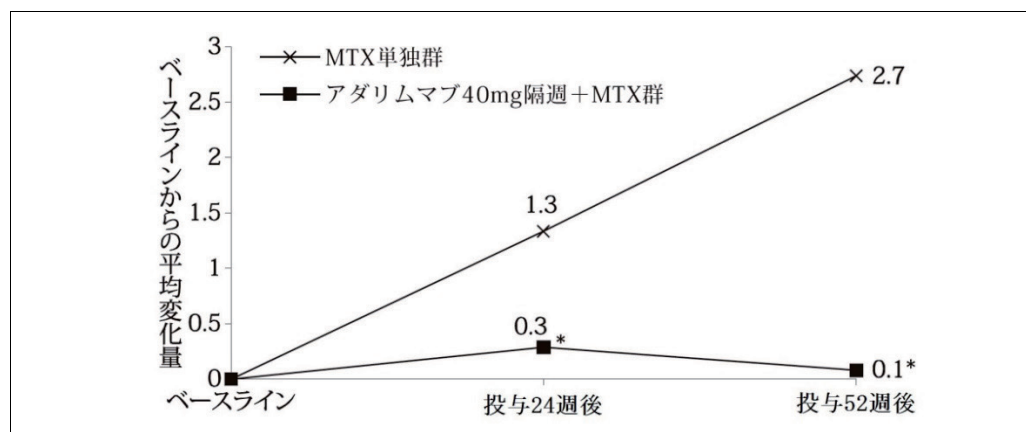
結果：

投与 24 週後，52 週後の ACR 反応率

評価項目	評価時期	アダリムマブ 40mg 隔週+MTX 群 (n=207)	MTX 単独群 (n=200)
ACR20 反応率	投与 24 週後	63.3%* (131/207)	29.5% (59/200)
	投与 52 週後	58.9%* (122/207)	24.0% (48/200)

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

mTSS のベースラインからの変化量の推移（外挿値）（FAS）



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

安全性：本剤を投与した安全性評価対象症例 419 例中 391 例 (93.3%) に有害事象が認められた。主な有害事象は、上気道感染 82 例 (19.6%)、注射部位疼痛 74 例 (17.7%)、鼻炎 71 例 (16.9%)、副鼻腔炎 64 例 (15.3%)、頭痛 55 例 (13.1%)、悪心 45 例 (10.7%)、下痢 43 例 (10.3%)、発疹 42 例 (10.0%)、尿路感染 38 例 (9.1%) 等であった。

また、本剤との因果関係が否定されない重篤な副作用のうち、「多分関連あり」以上のものは 19 例 (4.5%) に 30 件（肺炎 4 件、尿路感染 2 件、汎血球減少症 2 件、リンパ腫様反応、腎盂腎炎、泌尿生殖器新生物 [精巣メラノーマ]、多発硬化症、関節障害 [両側肘の脱力]、筋無力症 [両側前腕の脱力]、筋無力症 [全身]、錯感覚、振戦、感染 [足のびらん]、皮膚癌 [扁平上皮癌]、感染 [ヒストプラズマ症]、気管支炎、気管支痙攣、敗血症、心停止、胸痛、胸水、錯乱、帯状疱疹、感染 [結核]、無顆粒球症の各 1 件）認められた。

本剤との因果関係が否定されない中止に至った副作用のうち、「多分関連あり」以上のものは 30 例 (7.2%) に認められ、筋無力症 4 件、肺炎 3 件、副鼻腔炎 3 件、気管支炎 2 件、蜂巣炎 2 件、下痢 2 件、リンパ腫様反応、臨床検査値異常 [ds-DNA]、注射部位疼痛、肝機能検査値異常、脱毛症、泌尿生殖器新生物 [精巣セミノーマ]、多発性硬化症、関節障害 [両側肘の脱力]、筋無力症 [両側前腕の脱力]、筋無力症 [全身]、錯感覚、振戦、感染 [足のびらん]、血管拡張、咳嗽増加、錯乱、帯状疱疹、感染、臨床検査値異常 [気管支肺胞洗浄における好酸球]、肺障害 [気管支肺胞洗浄における好酸球]、無顆粒球症、汎血球減少症、免疫系障害、感染 [ヒストプラズマ症]、注射部位反応、腹痛、悪心、発熱、協調運動障害、上気道感染、尿失禁、尿路感染、胸痛、胸水の各 1 件であった。なお、本試験において 3 例（本剤 20mg 週 1 回群 1 例、本剤 40mg 隔週群 2 例）の死亡例が報告された。

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 (11)」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。

6) Keystone EC, et al. Arthritis Rheum. 2004 ; 50 : 1400-1411.

7) 承認時評価資料

＜海外第Ⅲ相二重盲検プラセボ対照比較試験（DE013 試験）^{8,9)}＞

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：MTX 投与歴のない早期活動性関節リウマチ患者 799 例

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 $\geq 1.5\text{mg/dL}$ もしくは ESR (赤沈値) $\geq 28\text{mm/h}$ 、1 関節以上の骨びらん又は RF 陽性

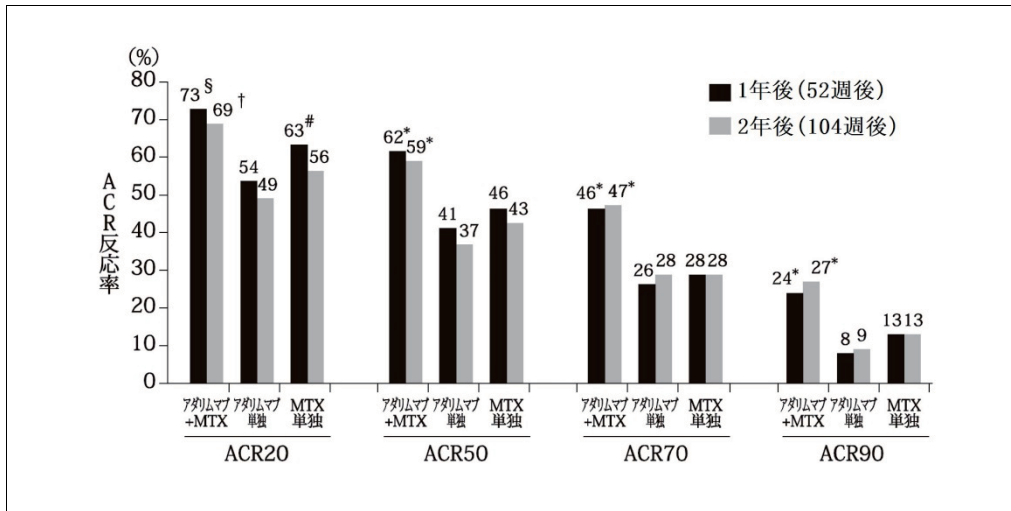
試験方法：アダリムマブ 40mg 隔週 + MTX 併用群、アダリムマブ 40mg 隔週単独群、プラセボ + MTX (MTX 単独群) に 1 : 1 : 1 に無作為割付し皮下投与

主要評価項目：投与1年後のACR50反応率，投与1年後のmTSSの変化量

副次評価項目：投与2年後のACR20/50/70/90反応率，投与2年後のmTSSの変化量，投与2年後の主要臨床反応[ACR70達成を6ヵ月維持]

結果：

ACR反応率 [1年後及び2年後]



§：p<0.001（対アダリムマブ単独群）；p=0.022（対MTX単独群）

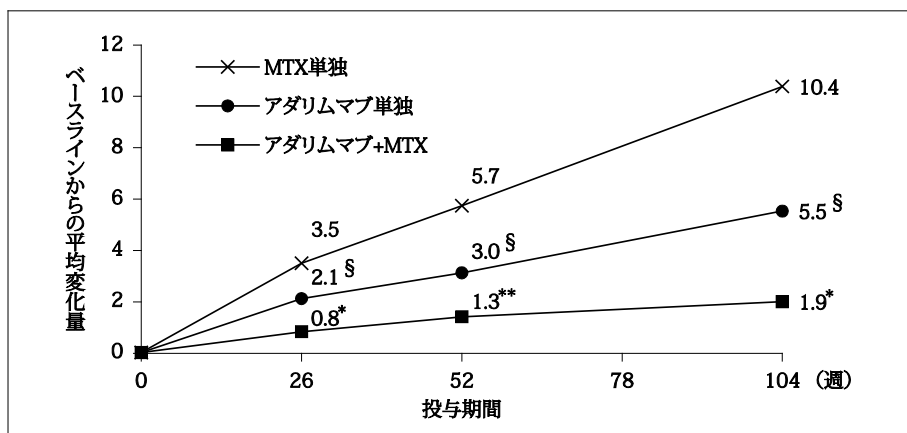
†：p<0.001（対アダリムマブ単独群）；p=0.002（対MTX単独群）

#：p=0.043（対アダリムマブ単独群）

*：p<0.001（対アダリムマブ単独群；対MTX単独群）

[Pearson's χ^2 検定]

mTSS変化量の推移 [104週間]



§：p<0.001（対MTX単独群）

*：p<0.001（対アダリムマブ単独群；対MTX単独群）

**：p=0.002（対アダリムマブ単独群）；p<0.001（対MTX単独群）

[Mann-Whitney U test]

安全性：本試験における本剤単独群 274 例中 262 例（95.6%），本剤+MTX 併用群 268 例中 262 例（97.8%）に有害事象が認められた。主な有害事象は，悪心が本剤単独群で 46 例（16.8%），本剤+MTX 併用群で 45 例（16.8%），鼻咽頭炎が本剤単独群で 61 例（22.3%），本剤+MTX 併用群で 82 例（30.6%），上気道感染が本剤単独群で 23 例（8.4%），本剤+MTX 併用群で 50 例（18.7%），関節炎増悪が本剤単独群で 41 例（15.0%），本剤+MTX 併用群で 21 例（7.8%），頭痛が本剤単独群で 56 例（20.4%），本剤+MTX 併用群で 53 例（19.8%）であった。また，重篤な有害事象は本剤単独群で 63 例（23.0%），本剤+MTX 併用群で 55 例（20.5%）に認められた。各群で 3 例以上に認められた重篤な有害事象は，胆石症，関節痛，関節炎増悪，限局性骨関節炎，関

節リウマチ増悪であった。中止につながる有害事象は本剤単独群 38 例(13.9%)、本剤+MTX 併用群 34 例(12.7%)に認められた。なお、本試験において 6 例 (MTX 単独群 1 例、本剤単独群 4 例、本剤+MTX 併用群 1 例) の死亡例が報告された。

注意：本邦の本剤添付文書「使用上の注意 2. 重要な基本的注意 (11)」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。

8) Breedveld FC, et al. Arthritis Rheum. 2006 ; 54 : 26-37.

9) 承認時評価資料

2) 尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬

<国内第Ⅱ/Ⅲ相二重盲検プラセボ対照比較試験 (M04-688 試験)^{10, 11)}>

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 169 例

主な登録基準：PASI スコア 12 以上、慢性局面型皮疹が BSA10%以上

試験方法：プラセボ又はアダリムマブ 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 週後の 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 週後の PASI50/75/90 反応率

評価項目	プラセボ群 (n=46)	アダリムマブ群		
		40mg 隔週 (n=38)	40mg 隔週 (初回 80mg 負荷投与) (n=43)	80mg 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 (対プラセボ群 [Fisher の直接確率法及びホームメル法])

安全性：本剤を投与した安全性評価対象症例 123 例中 114 例 (92.7%) に有害事象が確認された。主な有害事象は、鼻咽頭炎 45 例 (36.6%)、血中トリグリセリド増加 24 例 (19.5%)、血中クレアチニンホスホキナーゼ増加 17 例 (13.8%)、注射部位紅斑 16 例 (13.0%)、血中尿酸増加 16 例 (13.0%) 等であった。本剤との因果関係が否定されない重篤な副作用のうち、「多分関連あり」以上のものは、精巣上体炎 1 例であった。また、本剤との因果関係が否定されない中止に至った副作用のうち、「多分関連あり」以上のものは、薬疹及び浮腫の各 1 例であった。本試験において、死亡例は見られなかった。

注意：本剤の尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱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。

10) Asahina A, et al. J Dermatol. 2010 ; 37 : 299-310.

11) 承認時評価資料

<国内第Ⅲ相非盲検試験（M14-193 試験）^{12, 13)}>

試験デザイン：多施設共同非盲検試験

対象：既存治療（エトレチナート、シクロスポリン等）で効果不十分、不耐容又は又は投与禁忌、あるいはインフリキシマブ治療で効果消失又は不耐容の膿疱性乾癬（汎発型）患者 10 例

主な登録基準：日本皮膚科学会の膿疱性乾癬（汎発型）診療ガイドライン（2014 年度版）における重症度判定基準で、皮膚症状スコアの合計が 3 以上でかつ膿疱を伴う紅斑（皮膚症状スコアが 1 以上）を有する

*以下の患者については不適格とした

- ・乾癬性紅皮症、滴状乾癬、若しくは角層下膿疱症の患者、薬剤誘発性の膿疱性乾癬患者、又は膿疱性乾癬の評価に支障をきたす可能性のある他の活動性の皮膚疾患を有する患者
- ・シクロスポリン若しくは経口ステロイド剤を減量し投与中止できない患者、他の抗 TNF α 製剤、PUVA 若しくはナローバンド UVB 光線療法、又はステロイドの薬効による強弱の分類で「最強（strongest）」の副腎皮質ステロイド外用剤を中止できない患者、及び治験期間中にこれらの薬剤又は療法を使用しなければならない患者
- ・日本皮膚科学会の膿疱性乾癬（汎発型）診療ガイドライン（2014 年度版）における重症度判定基準で皮膚症状スコアの合計が 14 以上の患者

試験方法：初回にアダリムマブ 80mg を皮下投与し、投与 2 週以降 40mg を隔週皮下投与（投与期間 52 週）

主要評価項目：投与 16 週後の臨床的改善度（ベースラインからの皮膚症状スコアが改善又は寛解）

副次評価項目：各評価時における臨床的改善及び寛解を達成した被験者の割合 ほか

結果：

投与 16 週、24 週及び 52 週後の臨床的改善度（NRI）（FAS）

	臨床的改善		
	達成 n (%)	未達成 n (%)	95%信頼区間
16 週後	7 (70.0)	3 (30.0)	(34.8, 93.3)
24 週後	6 (60.0)	4 (40.0)	(26.2, 87.8)
52 週後	5 (50.0)	5 (50.0)	(18.7, 81.3)

N=10, FAS=最大の解析対象集団, NRI=Non-responder imputation

安全性：本剤を投与した安全性評価対象症例 10 例中、投与 52 週後までに 9 例（90.0%）に有害事象が確認された。主な有害事象は、鼻咽頭炎 3 例（30.0%）、そう痒症 3 例（30.0%）及び低アルブミン血症 2 例（20.0%）であった。本剤との因果関係が否定されない重篤な副作用のうち、「多分関連あり」以上のものは、細菌性腸炎 1 例であった。本試験において、本剤との因果関係が否定されない中止に至った副作用で「多分関連あり」以上のもの、また死亡例は見られなかった。

注意：本剤の尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱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。

12) 社内資料：ヒュミラ 膿疱性乾癬 国内第Ⅲ相臨床試験 臨床有効性（承認時評価資料）

13) 社内資料：ヒュミラ 膿疱性乾癬 国内第Ⅲ相臨床試験 臨床安全性（承認時評価資料）

<海外第Ⅲ相二重盲検プラセボ対照比較試験（M02-518 試験）^{14,15)}>

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：中等症又は重症の活動性関節症性乾癬患者 313 例（患者の約 50%は MTX を併用）

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（以下「NSAIDs」）

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：プラセボもしくはアダリムマブ 40mg を隔週皮下投与

主要評価項目：投与 12 週後の ACR20 反応率，投与 24 週後における mTSS 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

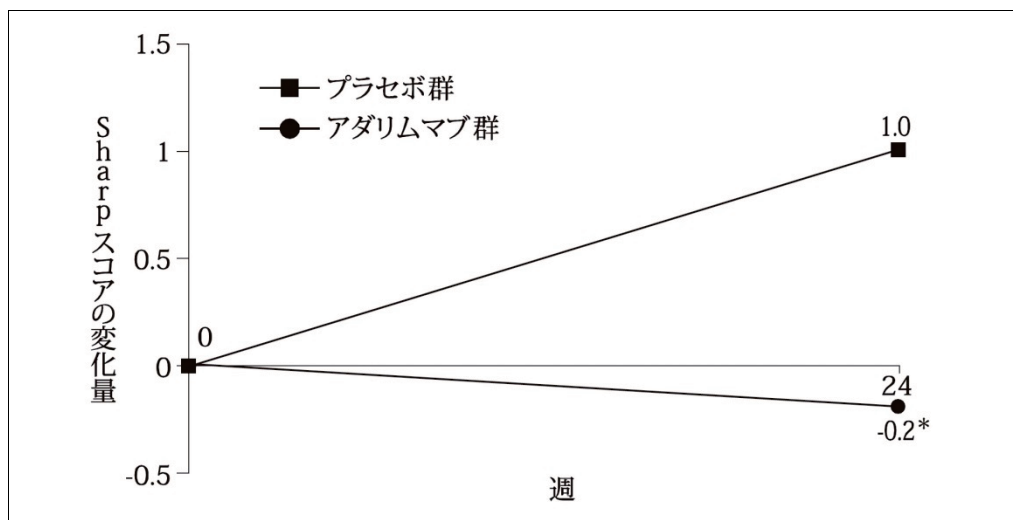
結果：

投与 12 週後及び 24 週後の ACR20/50/70 反応率

評価項目	投与 12 週後		投与 24 週後	
	プラセボ群 (n=162)	アダリムマブ 40mg 群 (n=151)	プラセボ群 (n=162)	アダリムマブ 40mg 群 (n=151)
ACR20 反応率	14%	58%*	15%	57%*
ACR50 反応率	4%	36%*	6%	39%*

* p<0.001（対プラセボ群 [CMH test]）

投与 24 週後における mTSS の平均変化量



* : p<0.001（対プラセボ群 [ANCOVA]）

安全性：本剤を投与した安全性評価対象症例 151 例中 122 例（80.8%）に有害事象が認められた。主な有害事象は，上気道感染 19 例（12.6%），鼻咽頭炎 15 例（9.9%），注射部位反応 10 例（6.6%），頭痛 9 例（6.0%），高血圧 8 例（5.3%）等であった。また，本剤との因果関係が否定されない重篤な副作用のうち，「多分関連あり」以上のものは，1 例（0.7%）のウイルス性髄膜炎であった。本剤との因果関係が否定されない中止に至った副作用のうち，「多分関連あり」以上のものは，発疹，特発性血小板減少性紫斑病，ウイルス性髄膜炎，不安の各 1 例（0.7%）であった。なお，本試験において死亡例の報告はなかった。

注意：本剤の尋常性乾癬，関節症性乾癬，膿疱性乾癬に対して承認されている用法・用量は，初回到 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。

メトトレキサートは本邦では尋常性乾癬，関節症性乾癬，膿疱性乾癬の適応を有していない。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。

14) Mease PJ, et al. Arthritis Rheum. 2005 ; 52 : 3279-3289.

15) 承認時参考資料

3) 強直性脊椎炎

<国内第Ⅲ相非盲検試験 (M10-239 試験)¹⁶⁾>

試験デザイン：多施設共同非盲検試験

対象：1 剤以上の NSAIDs で効果不十分又は忍容性のない活動性強直性脊椎炎患者 41 例

主な登録基準：以下 3 項目のうち 2 項目に該当

- ・ BASDAI スコア ≥ 4
- ・ 全般背部痛 VAS $\geq 40\text{mm}$
- ・ 朝のこわばり持続時間 ≥ 1 時間

試験方法：アダリムマブ 40mg を隔週皮下投与

主要評価項目：投与 12 週後の 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。

安全性：本剤を投与した安全性評価対象症例 41 例中 37 例（90.2%）に有害事象が認められた。感染症が 19 例（46.3%），肝機能障害が 11 例（26.8%），注射部位反応が 6 例（14.6%），血液障害が 2 例（4.9%），悪性腫瘍が 1 例（2.4%）に発現した。本剤との因果関係が否定されない重篤な副作用のうち，「多分関連あり」以上のものは，1 例（2.4%）に椎間板炎及び骨髄炎の各 1 件が発現した。本剤との因果関係が否定されない中止に至った副作用のうち，「多分関連あり」以上のものはなかった。また，本試験において死亡例の報告はなかった。

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。

16) 承認時評価資料

<海外第Ⅲ相二重盲検プラセボ対照比較試験 (M03-607 試験)^{17, 18)}>

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 315 例

主な登録基準：以下 3 項目のうち 2 項目に該当

- ・ BASDAI スコア ≥ 4
- ・ 全般背部痛 VAS $\geq 40\text{mm}$
- ・ 朝のこわばり持続時間 ≥ 1 時間

試験方法：無作為にプラセボ又はアダリムマブ 40mg を隔週皮下投与

主要評価項目：投与 12 週後の ASAS 20 反応率を指標とした症状・兆候の抑制，投与 104 週後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：

投与 12 週後の ASAS20 反応率

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

* $p < 0.001$ （対プラセボ群 [Pearson's χ^2 検定]）

安全性：投与 24 週後において，本試験における本剤投与例（安全性評価対象症例）208 例中 156 例（75.0%）に有害事象が認められた。主な有害事象は鼻咽頭炎 26 例（12.5%），頭痛 20 例（9.6%）等であった。本試験において死亡例の報告はなかった。

本剤との因果関係が否定されない重篤な副作用のうち，「多分関連あり」以上のものは 5 例であり，気胸，ミオパシー，過敏症，非心臓性胸痛，肝酵素上昇/肝生検/入院の各 1 例であった。また，本剤との因果関係が否定されない中止に至った副作用のうち，「多分関連あり」以上のものは 3 例であり，ミオパシー，過敏症，上気道感染の各 1 例であった。なお，本試験において死亡例の報告はなかった。

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。

17) van der Heijde D, et al. Arthritis Rheum. 2006 ; 54 : 2136-2146.

18) 承認時評価資料

4) 若年性特発性関節炎

<国内第Ⅲ相非盲検試験 (M10-240 試験) ¹⁹⁾>

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 基準により若年性特発性関節炎 (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 ヶ所以上、かつ圧痛・他動運動痛を伴う可動域制限関節数 3 ヶ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：アダリムマブ 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 週後の ACR Pedi 30 反応率

副次評価項目：投与 2, 4, 8, 24 週後の 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

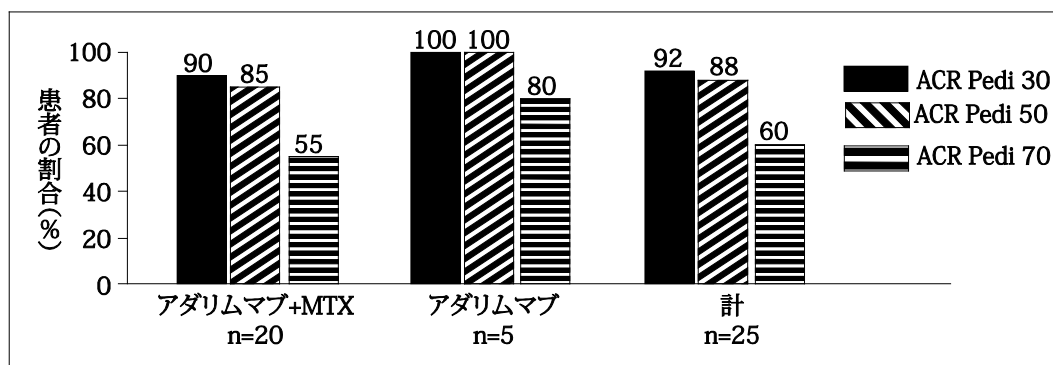
	2 週後	4 週後	8 週後	16 週後	24 週後
MTX 併用群 (n=20)	55.0% (11/20)	60.0% (12/20)	70.0% (14/20)	90.0% (18/20)	85.0% (17/20)
アダリムマブ単剤群 (n=5)	80.0% (4/5)	80.0% (4/5)	100.0% (5/5)	100.0% (5/5)	80.0% (4/5)
合計 (n=25)	60.0% (15/25)	64.0% (16/25)	76.0% (19/25)	92.0% (23/25)	84.0% (21/25)

FAS 集団, NRI 解析*

表中数値は n 数, () は %

*NRI (Non-Responder Imputation) : 中止例を含めて何らかの理由で評価が得られなかった症例はノンレスポnderとして補完する手法

ACR Pedi 反応率 (投与 16 週後)



安全性：本剤を投与した安全性評価対象症例 25 例中 24 例 (96.0%) に有害事象が認められた。主な有害事象は、鼻咽頭炎 7 例 (28.0%)、発疹 4 例 (16.0%)、発熱 4 例 (16.0%)、上気道感染 4 例 (16.0%)、頭痛 3 例 (12.0%)、蕁麻疹 3 例 (12.0%)、胃腸炎 3 例 (12.0%)、注射部位紅斑 3 例 (12.0%) であった。本剤との因果関係が否定されない重篤な副作用で「多分関連あり」以上のものは認められなかった。中止例及び死亡例の報告はなかった。

注意：「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。

19) 承認時評価資料

<海外第Ⅲ相二重盲検プラセボ対照比較試験（DE038 試験）^{20, 21)}>

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並行群間比較試験

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

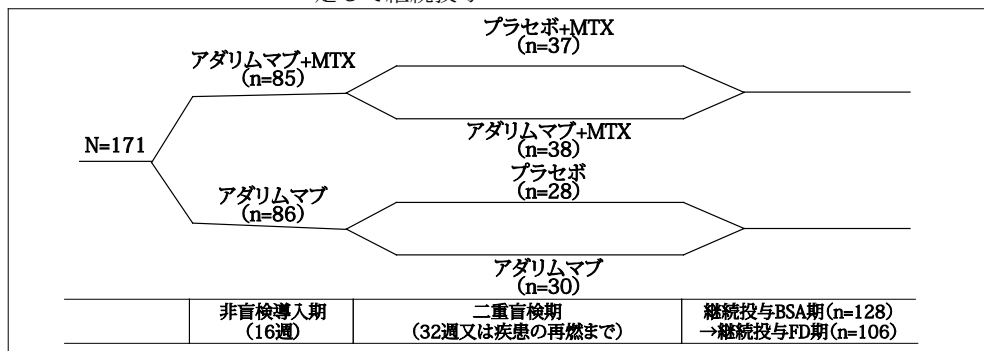
主な登録基準：・ ACR 基準により若年性特発性関節炎（JIA）と診断された患者（発症型は問わない）
・ 全身発症型と診断された患者では、少なくとも登録前 12 週間、全身型の徴候を認めない
・ NSAIDs 及び MTX 等の既存治療で疾患活動性のコントロールが困難な患者
・ 試験登録時及び投与 0 週目（初回投与直前）の関節評価で、変形によらない腫脹関節数 5 ヶ以上、かつ圧痛・他動運動痛を伴う可動域制限関節数 3 ヶ以上活動性関節を有する患者（腫脹及び可動域制限のどちらも有する関節は、両方にカウントする）

試験方法：非盲検導入期→MTX 併用/非併用の 2 群に、BSA に基づきアダリムマブを 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、プラセボ又はアダリムマブの 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、非盲検でアダリムマブを投与（投与量は BSA で算出）

継続投与 FD 期→アダリムマブ投与量を一定用量（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

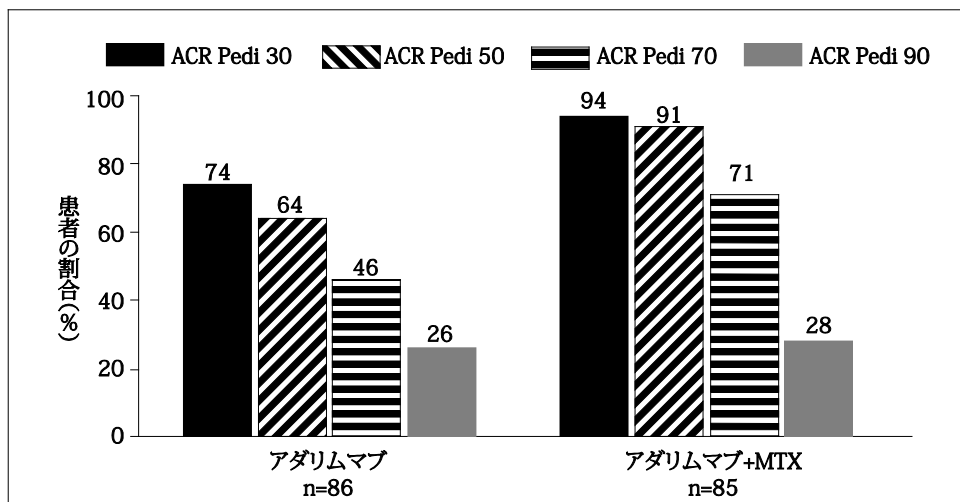
副次評価項目：二重盲検期（二重盲検期間開始から 32 週時）における MTX 併用例の疾患再燃率

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

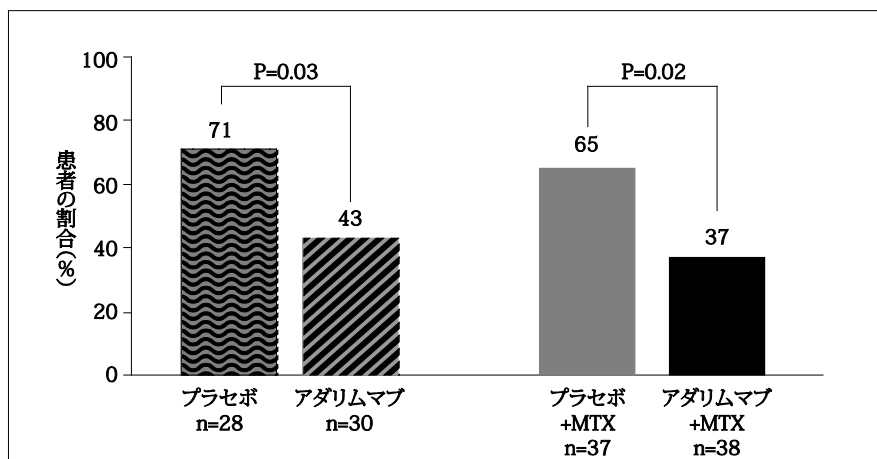
結果：

ACR Pedi 反応率（投与 16 週後）



非盲検導入期における投与 16 週後改善率（ACR Pedi30 反応率）は全体では 84.2%（144/171 例）であった。

再燃患者の割合（二重盲検期：16～48 週）



χ^2 検定により P 値を求めた。

安全性：非盲検導入期（0～16 週）：本剤を投与した安全性評価対象症例 171 例中 145 例（84.8%）に有害事象が認められた。主な有害事象は注射部位疼痛 32 例（18.7%），注射部位反応 27 例（15.8%），注射部位灼熱感 17 例（9.9%），頭痛 16 例（9.4%），上気道感染 15 例（8.8%）等であった。また，本剤との因果関係が否定されない重篤な副作用のうち，「多分関連あり」以上のものは 6 例（3.5%）に 7 件（若年性関節炎 3 件，白血球減少症，好中球減少症，単純ヘルペス，肺炎の各 1 件）が認められた。本剤との因果関係が否定されない中止に至った副作用のうち，「多分関連あり」以上のものは 7 例（4.1%）に 10 件（若年性関節炎 4 件，白血球減少症，好中球減少症，肺炎，アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，関節痛の各 1 件）が認められた。なお，死亡例の報告はなかった。

二重盲検期（16～48 週）：本剤を投与した安全性評価対象症例 68 例中 60 例（88.2%）に有害事象が認められた。主な有害事象は注射部位疼痛 12 例（17.6%），ウイルス感染 12 例（17.6%），上気道感染 11 例（16.2%），注射部位反応 10 例（14.7%），挫傷 9 例（13.2%）等であった。本剤との因果関係が否定されない重篤な副作用のうち，「多分関連あり」以上のものは認められなかった。また，本剤との因果関係が否定されない中止に至った副作用のうち，「多分関連あり」以上のものは認められなかった。なお，死亡例の報告はなかった。

継続投与期 BSA 期（48～92 週）：本剤を投与した安全性評価対象症例 64 例中 58 例（90.6%）に有害事象が認められた。主な有害事象は上気道感染 20 例（31.3%），ウイルス感染 12 例（18.8%），注射部位疼痛 12 例（18.8%），副鼻腔炎 9 例（14.1%），注射部位反応 8 例（12.5%）等であった。また，本剤との因果関係が否定されない重篤な副作用のうち，「多分関連あり」以上のものは 7 例（10.9%）に 9 件（带状疱疹 2 件，関節炎，腹痛，血便排泄，咽頭炎，気管支肺炎，ウイルス感染，水頭症の各 1 件）が認められた。本剤との因果関係が否定されない中止に至った副作用のうち，「多分関連あり」以上のものは 2 例（3.1%）に 3 件（ウイルス感染，水頭症，若年性関節炎の各 1 件）が認められた。なお，死亡例の報告はなかった。

継続投与期 FD 期（92～268 週）：本剤を投与した安全性評価対象症例 106 例中 98 例（92.5%）に有害事象が認められた。主な有害事象は上気道感染 28 例（26.4%），ウイルス感染 23 例（21.7%），頭痛 15 例（14.2%），関節リウマチ 14 例（13.2%），関節炎 13 例（12.3%）等であった。本剤との因果関係が否定されない重篤な副作用のうち，「多分関連あり」以上のものは，1 例（0.9%）に自然流産が発現した。この副作用により投与中止に至った。なお，死亡例の報告はなかった。

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。

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。

20) Lovell DJ, et al. N Engl J Med. 2008 ; 359 : 810-820.

21) 承認時評価資料

5) 腸管型ベーチェット病

＜国内第Ⅲ相非盲検非対照試験（M11-509 試験）²²⁾＞

試験デザイン：多施設共同非盲検非対照試験

対象：インフリキシマブの治療歴の有無に関係なく、既存治療抵抗性の腸管型ベーチェット病患者 20 例

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

試験方法：アダリムマブを投与 0 週時に 160mg、2 週時に 80mg、4 週時以降 40mg を隔週皮下投与

主要評価項目：投与 24 週後の著明改善率^{注)}

注) 消化器症状による 5 段階評価（消化器症状の総合評価）と内視鏡による 4 段階評価（内視鏡改善度）を組み合わせ、いずれも 1 以下（著明改善、完全寛解）となった被験者の割合とした。

副次評価項目：完全寛解率、消化器症状の総合評価、内視鏡所見改善度、消化器症状以外のベーチェット病の症状、IBDQ、SF-36、CRP など

結果：

投与 24 週後の著明改善率

	NRI	mNRI
24 週後の著明改善率	45.0% (9/20 例)	45.0% (9/20 例)

NRI：欠測値をノンレスポnderとして扱った。

mNRI：欠測値及び 80mg 隔週投与への増量後の評価をノンレスポnderとして扱った。

安全性：52 週後における本剤 40mg 隔週投与例（安全性評価対象症例）20 例中 20 例（100%）に有害事象が認められた。

主な有害事象は、鼻咽頭炎（45.0%）、下痢、ベーチェット症候群（原疾患の悪化）、挫傷、咳嗽（各 15.0%）、注射部位反応、感染性腸炎、咽頭炎、関節痛、背部痛、変形性脊椎症、頭痛、ざ瘡（各 10.0%）であった。

本剤との因果関係が否定されない重篤な副作用のうち、「多分関連あり」以上のものは認められなかった。また、本剤との因果関係が否定されない中止に至った副作用のうち、「多分関連あり」以上のものは認められなかった。本試験において死亡例の報告はなかった。

22) 承認時評価資料

6) クロウン病

＜導入療法：国内第Ⅱ/Ⅲ相二重盲検プラセボ対照比較試験（M04-729 試験）^{23, 24)}＞

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 90 例

主な登録基準：CDAI（クローン病活動性指数）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，又はアダリムマブを 0 週時に 160mg と 2 週時に 80mg，あるいはアダリムマブを 0 週時に 80mg と 2 週時に 40mg を皮下投与．ノンレスポンダー（CDAI のベースラインからの減少が 70 未満の被験者）は，160/80mg 群，80/40mg 群はアダリムマブ 40mg を 4 週時及び 6 週時に，プラセボ群はアダリムマブ 160mg（4 週時）及び 80mg（6 週時）を，それぞれ非盲検下で追加投与．

主要評価項目：投与 4 週後の寛解率（CDAI が 150 未満に達した患者の割合）

副次評価項目：CR-100，CR-70 ほか

結果：

投与 4 週後の寛解率，CR-100，CR-70

	プラセボ群	アダリムマブ群	
		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）

安全性：本剤を投与した安全性評価対象症例 67 例中，投与 4 週後までに 37 例（55.2%）に有害事象が確認された．主な有害事象は，注射部位反応 4 例（6.0%），上気道感染 4 例（6.0%）であった．本剤との因果関係が否定されない重篤な副作用のうち，「多分関連あり」以上のものは，1 例で発現した C-反応性蛋白増加であった．本剤との因果関係が否定されない中止に至った副作用のうち，「多分関連あり」以上のものは，C-反応性蛋白増加，胸部不快感/気分変動の 2 例 3 件であった．

また，投与 4 週後におけるノンレスポンダーに対する本剤非盲検投与群では 37 例中，投与 8 週後までに 22 例（59.5%）に有害事象が確認された．主な有害事象は，鼻咽頭炎 5 例（13.5%），頭痛 3 例（8.1%），鉄欠乏性貧血 2 例（5.4%），クローン病 2 例（5.4%）であった．本剤との因果関係が否定されない重篤な副作用のうち，「多分関連あり」以上のものは認められなかった．本剤との因果関係が否定されない中止に至った副作用のうち，「多分関連あり」以上のものは，腸管閉塞 1 例であった．

また，本試験において死亡例の報告はなかった．

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．なお，効果が減弱した場合には 1 回 80mg まで増量できる．

23) Watanabe M, et al. J Crohns Colitis. 2012 ; 6 : 160-173.

24) 承認時評価資料

<維持療法（増量試験の参考試験）：国内第Ⅲ相二重盲検プラセボ対照比較試験（M06-837 試験）^{23, 25)}>

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 83 例

試験方法：二重盲検群：M04-729 試験の 4 週時点で CR-70（CDAI 値が 70 以上減少）を達成した被験者（レスポnder）に対し無作為にプラセボ又はアダリムマブ 40mg を隔週皮下投与

非盲検群：M04-729 試験の 4 週時点で CR-70 未満の被験者（ノンレスポnder）に対し，M06-837 試験開始から 8 週時まで M04-729 試験継続後，再燃又は効果不十分の被験者には 80mg の隔週皮下投与に増量

主要評価項目：M06-837 試験開始から投与 52 週後の寛解率（CDAI が 150 未満に達した患者の割合）

副次評価項目：CR-100，CR-70 ほか

結果：

投与 52 週後の寛解率，CR-100，CR-70

	プラセボ群		アダリムマブ 40mg 隔週群	
	投与 0 週	投与 52 週後	投与 0 週	投与 52 週後
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)

安全性：寛解導入が可能であった症例に本剤 40mg 隔週投与あるいはプラセボ投与を 52 週間継続した二重盲検安全性解析対象集団 25 例中 20 例（80.0%）に有害事象が認められた。主な有害事象は，鼻咽頭炎 14 例（56.0%），鼻漏 4 例（16.0%），クローン病 3 例（12.0%），齲歯 3 例（12.0%），医薬品副作用 3 例（12.0%）等であった。本剤との因果関係が否定されない重篤な副作用のうち，「多分関連あり」以上のものは，1 例に腸管閉塞が認められた。本剤との因果関係が否定されない中止に至った副作用のうち，「多分関連あり」以上のものはなかった。また，非盲検投与群では 32 例中 31 例（96.9%）に有害事象が認められた。主な有害事象は，鼻咽頭炎 23 例（71.9%），クローン病 13 例（40.6%），鉄欠乏性貧血 6 例（18.8%），医薬品副作用 6 例（18.8%），頭痛 4 例（12.5%），咽喉頭疼痛 4 例（12.5%）等であった。本剤との因果関係が否定されない重篤な副作用のうち，「多分関連あり」以上のものは，腸管閉塞 1 例であった。本剤との因果関係が否定されない中止に至った副作用のうち，「多分関連あり」以上のものは，カポジ水痘様発疹 1 例であった。

80mg の増量投与後に 40 例中 38 例（95.0%）に有害事象が確認された。主な有害事象は鼻咽頭炎 22 例（55.0%），クローン病 20 例（50.0%），医薬品副作用 10 例（25.0%），発熱 9 例（22.5%），口腔咽頭痛 6 例（15.0%）等であった。本剤との因果関係が否定されない重篤な副作用のうち，「多分関連あり」以上のものは，腹部膿瘍及びイレウスの各 1 例で，これらの副作用により中止に至った。

なお，本試験において死亡例の報告はなかった。

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。なお，効果が減弱した場合には 1 回 80mg まで増量できる。

23) Watanabe M, et al. J Crohns Colitis. 2012 ; 6 : 160-173.

25) 承認時評価資料

<増量投与：国内第Ⅲ相非盲検非対照試験（M13-687 試験）²⁶⁾>

試験デザイン：多施設共同非盲検非対照試験

対象：40mg 隔週投与による維持治療中に効果が減弱した日本人クローン病患者 28 例

主な登録基準：本剤治療開始後，最も CDAI が低かった時点と比較して CDAI が 50 以上増加し，かつ，200 以上

試験方法：投与 0 週時から 50 週時までアダリムマブ 80mg を隔週皮下投与

主要評価項目：投与 8 週後における CR-50（ベースライン [投与 0 週] からの CDAI 減少が 50 以上）を達成した被験者の割合

副次評価項目：寛解（CDAI150 未満），CR-50（投与 8 週後以外），CR-70 及び CR-100 を達成した被験者の割合と，C 反応性たん白及び CDAI のベースラインからの変化量

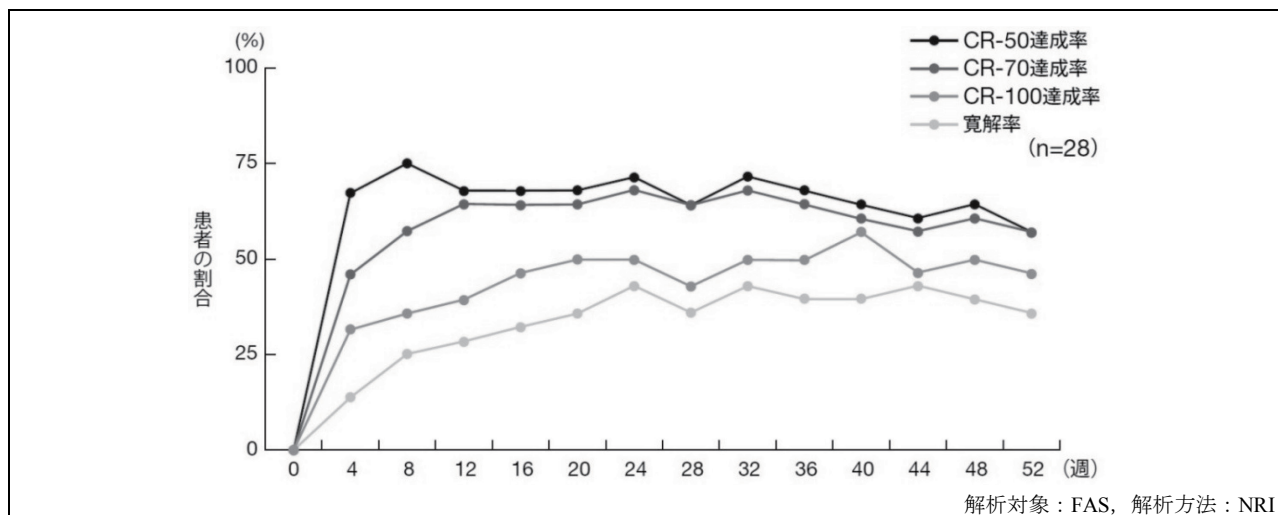
結果：

投与 8 週後に CR-50 を達成した被験者の割合

		95%信頼区間
投与 8 週後 (NRI)	75.0% (21/28 例)	55.1-89.3

NRI=Non-responder imputation

改善率及び寛解率の推移 (CR-50, 70, 100 達成率及び寛解率)



安全性：全試験期間において、本剤を投与した安全性評価対象症例 28 例中 24 例 (85.7%) に有害事象が認められた。発現率が 10%以上であった有害事象は、鼻咽頭炎 13 例 (46.4%)、クローン病 4 例 (14.3%)、発疹 4 例 (14.3%) 及び頭痛 3 例 (10.7%) であった。本剤との因果関係が否定されない重篤な副作用のうち、「多分関連あり」以上のものは、細菌性肺炎の 1 例であった。本剤との因果関係が否定されない中止に至った副作用のうち、「多分関連あり」以上のものは認められなかった。なお、本試験で死亡例の報告はなかった。

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。なお、効果が減弱した場合には 1 回 80mg まで増量できる。

26) 承認時評価資料

<導入療法：海外第Ⅱ/Ⅲ相二重盲検プラセボ対照比較試験 (M02-403 試験)^{27,28)}>

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 299 例

主な登録基準：CDAI220～450

試験方法：プラセボを 0 週時と 2 週時、又はアダリムマブを 0 週時に 160mg と 2 週時に 80mg、アダリムマブを 0 週時に 80mg と 2 週時に 40mg あるいはアダリムマブを 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 週後の寛解率 (CDAI が 150 未満に達した患者の割合)

副次評価項目：CR-100, CR-70 ほか

結果：

投与 4 週後の寛解率，CR-100，CR-70

	プラセボ群 (n=74 例)	アダリムマブ群		
		40mg/20mg (n=74 例)	80mg/40mg (n=75 例)	160mg/80mg (n=76 例)
寛解率	12.2%	17.6%	24.0%	35.5% [§]
CR-100	25.0%	33.8%	40.0%	50.0%
CR-70	36.8%	53.5%	58.6%	59.5% ^{§§}

§ p=0.001 (対プラセボ群 [Pearson's χ^2 検定])

§§ p=0.007 (対プラセボ群 [Pearson's χ^2 検定])

安全性：本試験における本剤投与例（安全性解析対象例）225 例中 158 例（70.2%）に有害事象が認められた。主な有害事象は注射部位灼熱感 30 例（13.3%）嘔気 17 例（7.6%），注射部位反応 14 例（6.2%），注射部位疼痛 13 例（5.8%），頭痛 14 例（6.2%）等であった。また，本剤との因果関係が否定されない重篤な副作用のうち，「多分関連あり」以上のものは 1 例（0.44%）にクローン病増悪が認められた。中止に至った有害事象は 2 例（0.89%）に認められた。なお，本試験において死亡例の報告はなかった。

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。なお，効果が減弱した場合には 1 回 80mg まで増量できる。

27) Hanauer SB, et al. Gastroenterology. 2006 ; 130 : 323-333.

28) 承認時評価資料

＜導入療法：海外第Ⅲ相二重盲検プラセボ対照比較試験（M04-691 試験）^{29, 30)}＞

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：インフリキシマブに対して効果が消失した，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 325 例

主な登録基準：CDAI220～450（インフリキシマブ不応例を除く）

試験方法：プラセボ又はアダリムマブを 0 週時に 160mg，2 週時に 80mg を皮下投与

主要評価項目：投与 4 週後の寛解率

副次評価項目：CR-100，CR-70 ほか

結果：

投与 4 週後の寛解率，CR-100，CR-70

	プラセボ群	アダリムマブ 160mg/80mg 群
寛解率	7.2% (12/166 例)	21.4% [§] (34/159 例)
CR-100	24.7% (41/166 例)	38.4% (61/159 例)
CR-70	33.7% (56/166 例)	51.6% ^{§§} (82/159 例)

§ p<0.001 (対プラセボ群 [Pearson's χ^2 検定])

§§ p=0.001 (対プラセボ群 [Pearson's χ^2 検定])

安全性：本試験における本剤投与例（安全性評価対象症例）159 例中 91 例（57.2%）に有害事象が認められた。主な有害事象は腹痛 9 例（5.7%），関節痛 9 例（5.7%），頭痛 8 例（5.0%），注射部位刺激感 8 例（5.0%）等であった。本剤との因果関係が否定されない重篤な副作用のうち，「多分関連あり」以上のものは認められなかった。本剤との因果関係が否定されない中止に至った副作用のうち，「多分関連あり」以上のものは 1 例（0.6%）に，斑状丘疹状皮膚疹が認められた。なお，本試験において死亡例の報告はなかった。

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。なお，効果が減弱した場合には 1 回 80mg まで増量できる。

29) Sandborn WJ, et al. Ann Intern Med. 2007 ; 146 : 829-838.

30) 承認時評価資料

＜維持療法：海外第Ⅲ相二重盲検プラセボ対照比較試験（M02-404 試験）^{31, 32)}＞

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） 854 例

主な登録基準：CDAI220～450

試験方法：アダリムマブ 80mg/40mg で導入療法を実施後（非盲検寛解導入期間），4 週時にプラセボ又はアダリムマブ 40mg を隔週，アダリムマブ 40mg を毎週皮下投与に無作為割付（二重盲検期間），12 週時以降に再燃した場合は非盲検下で 40mg の隔週投与若しくは毎週投与へ増量（非盲検期間）

主要評価項目：投与 26 週後及び投与 56 週後の寛解率

副次評価項目：CR-100，CR-70 ほか

結果：

投与 26 週後，56 週後の寛解率，CR-100，CR-70

	プラセボ群		アダリムマブ群			
			40mg 隔週		40mg 毎週	
	26 週後	56 週後	26 週後	56 週後	26 週後	56 週後
寛解率	17.1% (29/170 例)	11.8% (20/170 例)	39.5% [§] (68/172 例)	36.0% [§] (62/172 例)	46.5% [§] (73/157 例)	41.4% [§] (65/157 例)
CR-100	26.5% (45/170 例)	16.5% (28/170 例)	51.7% (89/172 例)	41.3% (71/172 例)	52.2% (82/157 例)	47.8% (75/157 例)
CR-70	28.2% (48/170 例)	17.6% (30/170 例)	54.1% [§] (93/172 例)	43.0% [§] (74/172 例)	56.1% [§] (88/157 例)	49.0% [§] (77/157 例)

§ p<0.001（対プラセボ群 [CMH test]）

安全性：本試験の非盲検期間において，854 例中 508 例（59.5%）に有害事象が認められた。主な有害事象は，頭痛 51 例（6.0%），悪心 45 例（5.3%）であった。本剤との因果関係が否定されない重篤な副作用のうち，「多分関連あり」以上のものは 11 例であり，クローン病 9 件，血清病 2 件，注射部位疼痛 1 件，腹膜膿瘍 1 件，肛門膿瘍 1 件，吻合部合併症 1 件であった。また，本剤との因果関係が否定されない中止に至った副作用のうち，「多分関連あり」以上のものは 24 例で，クローン病 6 件，注射部位反応 2 件，血清病 2 件，下痢 2 件，全身性皮疹 2 件，不安 1 件，注射部位発疹 1 件，発疹 1 件，斑状丘疹状皮疹 1 件，注射部位疼痛 1 件，注射部位刺激感 1 件，腹膜膿瘍 1 件，関節痛 1 件，帯状疱疹 1 件，腸管閉塞 1 件，疲労 1 件，月経過多 1 件，過敏症 1 件であった。非盲検期間中，死亡に至った有害事象は 1 例に肺塞栓症が認められた。

二重盲検期間において，本剤 40mg 隔週投与群の 260 例中 231 例（88.8%），本剤 40mg 毎週投与群の 257 例中 220 例（85.6%）に有害事象が認められた。主な有害事象は，本剤 40mg 隔週投与群でクローン病 51 例（19.6%），関節痛 27 例（10.4%），鼻咽頭炎 29 例（11.2%），本剤 40mg 毎週投与群でクローン病 48 例（18.7%），関節痛 34 例（18.2%），鼻咽頭炎 31 例（12.1%），頭痛 30 例（11.7%）等であった。

本剤との因果関係が否定されない重篤な副作用のうち，「多分関連あり」以上のものは 10 例で，本剤 40mg 隔週投与群に 8 件（胸痛，肺浸潤，発熱，肛門周囲膿瘍，小腸閉塞，医療機器関連感染，クローン病，胃腸炎の各 1 件），本剤 40mg 毎週投与群に 7 件（痔瘻 2 件，腹痛，排便回数増加，クローン病，肛門周囲膿瘍，肺炎の各 1 件）であった。また，本剤との因果関係が否定されない中止に至った副作用のうち，「多分関連あり」以上のものは 12 例で，本剤 40mg 隔週投与群に 14 件（血中クレアチンホスホキナーゼ増加，クローン病，胸痛，肺浸潤，発熱，血尿，医薬品副作用，呼吸困難，皮膚疼痛，皮膚腫脹，腹痛，下痢，発疹，不眠症の各 1 件），本剤 40mg 毎週投与群に 7 件（乾癬 2 件，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，クローン病，疲労，気分動揺，注射部位疼痛の各 1 件）であった。二重盲検期間中，死亡例は認められなかった。

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。なお，効果が減弱した場合には 1 回 80mg まで増量できる。

31) Colombel JF, et al. Gastroenterology. 2007 ; 132 : 52-65.

32) 承認時評価資料

7) 潰瘍性大腸炎

＜国内第Ⅱ/Ⅲ相二重盲検プラセボ対照比較試験（M10-447 試験）³³⁾＞

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：抗 TNF α 製剤治療歴がなく、他の治療法（ステロイド、アザチオプリン等）で効果不十分な中等症又は重症の潰瘍性大腸炎患者 274*例（※無作為化された被験者 274 例のうち、1 例は治験薬を投与されなかった）

主な登録基準：Mayo スコア 6～12、内視鏡検査サブスコア 2～3

試験方法：対象を以下の 3 群に無作為に割付け、二重盲検下で皮下投与する

- ・アダリムマブ 160/80mg 群（90 例）：アダリムマブを 0 週時に 160mg、2 週時に 80mg、4 週時以降 50 週時まで 40mg 隔週投与
- ・アダリムマブ 80/40mg 群（87 例）：アダリムマブを 0 週時に 80mg、2 週時に 40mg、4 週時以降 50 週時まで 40mg 隔週投与
- ・プラセボ群（96 例）：0 週時から 50 週時までプラセボ隔週投与

主要評価項目：投与 8 週後及び 52 週後の Mayo スコアの寛解率

副次評価項目：Mayo スコアの改善率、粘膜治癒率ほか

結果：

投与 8 週後、52 週後の寛解率及び改善率

		プラセボ群	アダリムマブ群 160mg（初回）/80mg（2 週）
寛解率 ^a （主要評価項目）	8 週後	11.5%（11/96 例）	10.0%（9/90 例）
	52 週後	7.3%（7/96 例）	20.0%（18/90 例）
改善率 ^b （副次評価項目）	8 週後	35.4%（34/96 例）	50.0%（45/90 例）
	52 週後	17.7%（17/96 例）	31.1%（28/90 例）

a：Mayo スコアが 2 以下、かつ、いずれのサブスコアも 1 以下

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

※国内試験の有効性の評価にあたっては、中止例及び救済治療期への移行例を含め、投与 8 週又は 52 週時の Mayo スコアの欠測例は非寛解例として取り扱った。救済治療期への移行割合は、プラセボ群 65.6%（63/96 例）、本薬 160/80mg 群 51.1%（46/90 例）であった。

安全性：52 週後における安全性評価対象症例 177 例中 143 例（80.8%）に有害事象が確認された。主な有害事象は、感染症 76 例（42.9%）、注射部位反応 18 例（10.2%）であった。本剤との因果関係が否定されない重篤な副作用のうち、「多分関連あり」以上のものは 3 例で、胃腸異形成、気管支炎、肺炎の各 1 例であった。本剤との因果関係が否定されない中止に至った副作用のうち、「多分関連あり」以上のものは 7 例で、肺感染、丘疹性皮疹/顔面腫脹、胃腸異形成、注射部位反応、咳嗽/発熱/呼吸困難、結腸狭窄、発疹の各 1 例であった。本試験において 2 例の死亡例（結核、死亡の各 1 例）が報告された。

注意：本剤の潰瘍性大腸炎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。

33) 承認時評価資料

＜導入試験 試験Ⅰ 海外第Ⅲ相二重盲検プラセボ対照比較試験（M06-826 試験）^{34, 36)}＞

対象^{注)}：抗 TNF 製剤の使用経験がなく、他の治療法（ステロイド、アザチオプリン等）で効果不十分な中等症または重症の活動性潰瘍性大腸炎患者 576 例

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

主な登録基準：Mayo スコア 6～12、内視鏡検査サブスコア 2～3

試験方法：対象を以下の 3 群に無作為に割付け二重盲検下で皮下投与し、8 週ないし 12 週以降は 52 週まで非盲検下でアダリムマブ 40mg 隔週投与する。

- ・アダリムマブ 160/80mg 群（223 例）：アダリムマブを 0 週時に 160mg, 2 週時に 80mg, 4 週時以降は 40mg 隔週投与
- ・アダリムマブ 80/40mg 群（130 例）：アダリムマブを 0 週時に 80mg, 続いて 40mg 隔週投与
- ・プラセボ群（223 例）：0 週時以降、プラセボ隔週投与

主要評価項目：投与 8 週後の Mayo スコアの寛解率

副次評価項目：Mayo スコアの改善率、粘膜治癒率ほか

＜導入及び維持試験 試験Ⅱ 海外第Ⅲ相二重盲検プラセボ対照比較試験（M06-827 試験）^{35, 36)}＞

対象^{注)}：抗 TNF 製剤の使用経験の有無にかかわらず、他の治療法（経口の副腎皮質ステロイド又は免疫調節剤（アザチオプリン等））で効果不十分な中等症又は重症の活動性潰瘍性大腸炎患者。過去の生物学的製剤の使用経験のある患者は、その薬剤で効果不十分又は忍容性が認められなかった患者 518 例

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

主な登録基準：Mayo スコア 6～12、内視鏡検査サブスコア 2～3

試験方法：対象を以下の 2 群に無作為に割付け二重盲検下で皮下投与する。（二重盲検期間）

- ・アダリムマブ 160/80mg 群（258 例）：アダリムマブを 0 週時に 160mg, 2 週時に 80mg, 4 週時以降 52 週時まで 40mg 隔週投与
- ・プラセボ群（260 例）：0 週時以降、プラセボ隔週投与

投与 12 週時以降、効果不十分であった患者は非盲検下でアダリムマブ 40mg 隔週投与を行い、14 日間以上間隔のある連続した評価で効果不十分であった場合は、40mg 週 1 回投与へ増量。（非盲検期間）

主要評価項目：投与 8 週後及び 52 週後の Mayo スコアの寛解率

副次評価項目：Mayo スコアの改善率、粘膜治癒率ほか

結果：

投与 8 週後、52 週後の寛解率

	試験Ⅰ		試験Ⅱ	
	プラセボ群	アダリムマブ 160mg/80mg 群	プラセボ群	アダリムマブ 160mg/80mg 群
寛解率 ^a (8 週後)	9.2% (12/130 例)	18.5% [§] (24/130 例)	9.3% (23/246 例)	16.5% ^{§§} (41/248 例)
寛解率 ^a (52 週後)	—	—	8.5% (21/246 例)	17.3% ^{§§} (43/248 例)

§ p<0.05（対プラセボ群 [χ^2 検定]）

§§ p<0.05（対プラセボ群 CMH test）

a：Mayo スコアが 2 以下、かつ、いずれのサブスコアも 1 以下

安全性：試験Ⅰ（投与 8 週後）：本剤を投与した安全性評価対象症例 576 例において，本剤 160/80mg 導入群 223 例中 112 例（50.2%），および本剤 80/40mg 導入群 130 例中 70 例（53.8%）に有害事象が認められた．主な有害事象は，本剤 160/80mg 導入群で潰瘍性大腸炎 13 例（5.8%），疲労 9 例（4.0%），頭痛 7 例（3.1%），鼻咽頭炎 6 例（2.7%），注射部位紅斑，ざ瘡，各 5 例（2.2%）等，本剤 80/40mg 導入群で潰瘍性大腸炎 10 例（7.7%），頭痛 9 例（6.9%），鼻咽頭炎，上気道感染，各 6 例（4.6%），関節痛，発疹，各 5 例（3.8%）等であった．また，本剤との因果関係が否定されない重篤な副作用のうち，「多分関連あり」以上のものは，本剤 160/80mg 導入群で肺塞栓症 1 例（0.4%），本剤 80/40mg 導入群で膿瘍破裂 1 例（0.8%）が認められた．中止に至った有害事象は本剤 160/80mg 導入群で 12 例（5.4%），本剤 80/40mg 導入群で 8 例（6.2%）に認められた．なお，本試験において死亡例の報告はなかった．

試験Ⅱ（投与 52 週後）：本試験の二重盲検期間（DB 期）において，本剤を投与した安全性評価対象症例 257 例中 213 例（82.9%）に有害事象が認められた．主な有害事象は潰瘍性大腸炎 58 例（22.6%），鼻咽頭炎 45 例（17.5%），頭痛 22 例（8.6%），腹痛，関節痛，各 20 例（7.8%），疲労 16 例（6.2%），悪心，口腔咽頭痛，各 15 例（5.8%）等であった．また，本剤との因果関係が否定されない重篤な副作用のうち，「多分関連あり」以上のものは 5 例で，潰瘍性大腸炎が 3 例，水疱性皮膚炎が 1 例，乾癬が 1 例であった．本剤との因果関係が否定されない中止に至った副作用のうち，「多分関連あり」以上のものは 5 例に発現した．なお，本試験において死亡例の報告はなかった．

非盲検期間（OL 期）において，本剤を投与した安全性評価対象症例 260 例中 189 例（72.7%）に有害事象が認められた．主な有害事象は潰瘍性大腸炎 55 例（21.2%），鼻咽頭炎 32 例（12.3%），貧血 14 例（5.4%），発熱 13 例（5.0%），疲労，胃腸炎，関節痛，発疹，腹痛，各 10 例（3.8%）等であった．また，本剤との因果関係が否定されない重篤な副作用のうち，「多分関連あり」以上のものは 4 例で，単純ヘルペスが 1 例，サイトメガロウイルス性大腸炎が 1 例，潰瘍性大腸炎が 2 例であった．本剤との因果関係が否定されない中止に至った副作用のうち，「多分関連あり」以上のものは 4 例に発現した．なお，本試験において死亡例の報告はなかった．

注意：本剤の潰瘍性大腸炎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．

34) Reinisch W, et al. Gut. 2011 ; 60 : 780-787.

35) Sandborn WJ, et al. Gastroenterology. 2012 ; 142 : 257-265.

36) 承認時評価資料

8) 非感染性ぶどう膜炎

＜国際共同第Ⅲ相二重盲検プラセボ対照比較試験（M10-877 試験）³⁷⁾＞

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比較試験

対象：高用量の副腎皮質ステロイド（以下、ステロイド）投与にもかかわらず疾患活動性を示す（活動性）非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎患者 日本人以外 223 例（メイン試験），日本人 16 例（サブ試験）

主な登録基準：ベースライン時に、プレドニゾン経口剤換算 10mg/日以上，60mg/日以下のステロイド経口剤による維持療法を 2 週間以上実施しているにもかかわらず，片眼又は両眼が次のいずれかの疾患活動性を示す患者：

- ・活動性かつ炎症性の脈絡網膜病変又は網膜血管病変が認められる
- ・前房内細胞が国際ぶどう膜炎研究会ぶどう膜炎の標準化委員会（SUN）基準のグレード 2+以上
- ・硝子体混濁が米国国立眼病研究所（NEI）/SUN 基準のグレード 2+以上

試験方法：ベースラインでプラセボ又はアダリムマブ 80mg を負荷投与（皮下）し，引き続き投与 1 週時から 40mg を隔週投与。治験薬の投与開始とともに，両投与群の被験者にプレドニゾン 60mg/日を投与し，その後，治験実施計画書に規定した減量スケジュールに従い，投与 15 週時までに投与を終了。投与 6 週時以降に再燃の有無を評価。

主要評価項目：再燃（疾患活動性をコントロール又は維持できない）までの期間

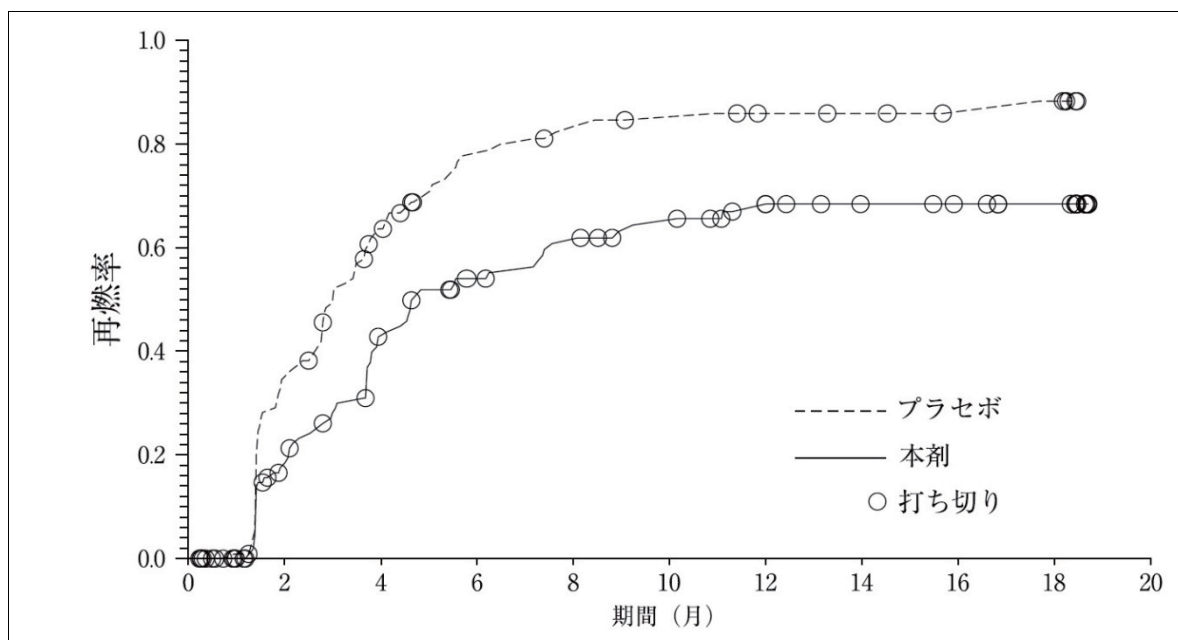
副次評価項目：投与 6 週時以前の最善値と比較した治験終了/中止時の前房内細胞のグレードの変化量ほか

結果：

有効性：日本人を含む併合解析（ITT 集団：233 例）において，主要評価項目である再燃までの期間の中央値は，プラセボ群 3.0 ヶ月，アダリムマブ群 4.8 ヶ月で，ハザード比は 0.56（95%信頼区間：0.40-0.76）であった（ $p<0.001$ ）。この解析結果から，再燃のリスクがプラセボ群（115 例）と比較してアダリムマブ群（118 例）で 44%低下したことが示された。

ステロイド経口剤の負荷投与により疾患活動性を抑えた後に，経ロステロイド用量を漸減したときの再燃までの期間を評価したプラセボ対照二重盲検比較試験の結果を以下に示す。

投与 6 週以降の再燃の Kaplan-Meier 曲線（全体集団，ITT 集団）



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

(再燃例数/治療例数)

投与 6 週以降の再燃^{a)} までの期間 (ITT 集団)

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

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

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

c) : 投与群を説明変数とした Cox 比例ハザードモデル

安全性 : 本剤との因果関係が否定されない重篤な副作用として, 活動性結核 (因果関係「多分関連あり」), 多形性神経膠芽細胞腫 (因果関係「関連あり」) が各 1 例認められた。死亡例は本剤群で慢性腎不全が 1 例認められた。メイン試験において, 本剤投与群の 2 例 (1.8%) に因果関係「関連あり」と判断された結核に関連した有害事象が認められた。1 例 (0.9%) に多形性神経膠芽細胞腫が認められ, 本剤との因果関係「関連あり」と判断された。因果関係「多分関連あり」以上と判断されたアレルギー反応は 4 例であった。注射部位反応 7 例 (6.3%) の多くは, 因果関係「関連あり」と判断された。日本人サブ試験は被験者数が少なかったため, 全体としての併合解析集団データはメイン試験の結果と同様であった。

日本人を含む併合解析集団において, 本剤投与例 (安全性評価対象症例) 119 例中 101 例 (84.9%) に有害事象が認められた。主な有害事象は鼻咽頭炎 21 例 (17.6%), 頭痛 13 例 (10.9%), 疲労 12 例 (10.1%), ぶどう膜炎 12 例 (10.1%) 等であった。重篤な有害事象は 16 例 (13.4%) に認められた (尿管結石, 閉塞隅角緑内障, アナフィラキシー反応/蕁麻疹, 毛巣嚢胞, 肺炎, 結核, 上気道感染, 尿路感染, 偶発的過量投与, 靱帯断裂/腱断裂, 水分過負荷/慢性腎不全, ループス様症候群, 消化管のカルチノイド腫瘍, 多形性神経膠芽細胞腫, 脱髄, 血管新生の各 1 例)。中止に至った有害事象は 11 例 (9.2%) に認められた (脈絡膜血管新生, 霧視/視力低下, 疲労/倦怠感, 結核, 軽鎖分析値増加, 結核菌群検査陽性, ループス様症候群, 多形性神経膠芽細胞腫, 脱髄, 自殺念慮, 慢性腎不全の各 1 例)。死亡例は 1 例 (慢性腎不全) に認められた (治験薬との因果関係は否定)。

日本人サブ試験では, 有害事象がアダリムマブ投与群の 87.5% (7/8 例) に認められた。本剤との因果関係が否定されない副作用のうち, 「多分関連あり」以上の重篤な副作用及び中止に至った副作用は認められなかった。また, 死亡例の報告はなかった。

注意 : 本剤の非感染性ぶどう膜炎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 80mg を, 初回投与 1 週間後に 40mg を皮下注射する。初回投与 3 週間後以降は, 40mg を 2 週に 1 回, 皮下注射する。

37) 承認時評価資料

<国際共同第Ⅲ相二重盲検プラセボ対照比較試験 (M10-880 試験)³⁸⁾>

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比較試験

対象 : ステロイド投与により疾患活動性がコントロールされている (非活動性) 非感染性の中間部, 後部又は汎ぶどう膜炎患者 日本人以外 229 例 (メイン試験), 日本人 32 例 (サブ試験)

主な登録基準 : ベースライン時の 28 日以上前から疾患活動性を示していない状態で, それを維持するためプレドニゾン経口剤換算 10mg/日以上ステロイド経口剤を投与され, かつスクリーニング時及び治験薬投与開始時に両眼が臨床的に以下の 3 項目を満たすと判断された患者

- ・活動性かつ炎症性の脈絡網膜病変又は網膜血管病変が認められない
- ・前房内細胞が国際ぶどう膜炎研究会ぶどう膜炎の標準化委員会 (SUN) 基準のグレード 0.5+以下
- ・硝子体混濁が米国国立眼病研究所 (NEI) /SUN 基準のグレード 0.5+以下

試験方法 : ベースラインでプラセボ又はアダリムマブ 80mg を負荷投与 (皮下) し, 引き続き投与 1 週時から 40mg を隔週投与。被験者はベースライン以前と同じ用量でベースライン時にプレドニゾン経口剤の投与を開始。治験実施計画書で規定した減量スケジュールに従い, プレドニゾンの漸減を投与 2 週時から開始し, 投与 19 週時

までに投与を終了。投与2週時以降に再燃の有無を評価。

主要評価項目：再燃（疾患活動性をコントロールまたは維持できない）までの期間

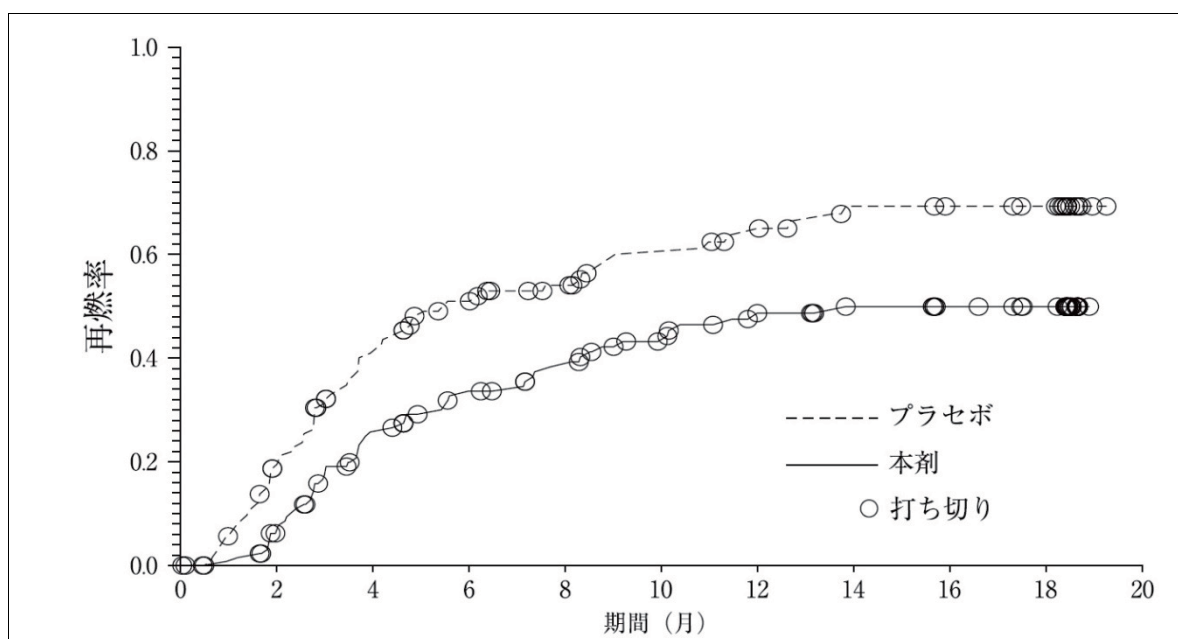
副次評価項目：ベースラインと比較した治験終了/中止時の前房内細胞のグレードの変化量ほか

結果：

有効性：日本人を含む併合解析（ITT 集団：258 例）において、主要評価項目である再燃までの期間の中央値は、プラセボ投与群 5.6 ヶ月、アダリムマブ投与群は推定不能（半数以上の被験者が再燃と判定されなかった；18 ヶ月を超える）で、ハザード比は 0.52（95%信頼区間：0.37-0.74）であった（ $p < 0.001$ ）。この解析結果から、再燃のリスクがプラセボ群（131 例）と比較してアダリムマブ群（127 例）で 48%低下したことが示された。

試験開始時のステロイド経口剤の用量を漸減したときの再燃までの期間を評価したプラセボ対照二重盲検比較試験の結果を以下に示す。

投与2週以降の再燃の Kaplan-Meier 曲線（全体集団，ITT 集団）



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

(再燃例数/治療例数)

投与2週以降の再燃^{a)}までの期間（ITT 集団）

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

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

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

c)：投与群を説明変数とした Cox 比例ハザードモデル

安全性：本剤との因果関係が否定されない重篤な副作用として、1 例で好中球減少症（因果関係「関連あり」）が発現し中止に至った。本剤群の 1 例が大動脈解離及び心タンポナーデにより死亡した。日本人部分集団では本剤との因果関係が否定されない重篤な副作用として、肺腺癌第 4 期（因果関係「関連あり」）が 1 例で発現し、本剤との因果関係が否定されない中止に至った副作用として、薬疹（因果関係「多分関連あり」）が 1 例で発現した。

メイン試験において、本剤投与群の 1 例（0.9%）でレジオネラ感染症が報告され、本剤との因果関係「関連あり」と判断された。結核菌群検査陽性が 1 例報告され、非重篤で軽度又は中等度の潜在性結核と判断された。治験責任医師は、本事象が本剤との因果関係「関連あり」と判断した。本剤投与群の 2 例（1.7%）とプラセボ群の 1 例（0.9%）の計 3 例で、血液疾患が報告された。本剤投与群の 1 例に重篤な好中球減少症が発現し、当該事象は治験責任医師によって因果関係「関連あり」とみなされ本剤の投与中止に至った。本剤投与群の 23 例（20%）で注射部位反応が認められ、ほとんどの注射部位反応は軽度で、本剤との因果関係「関連あり」と判断された。日本人を含む併合解析集団において、本剤投与例（安全性評価対象症例）131 例中 117 例（89.3%）に有害事象が認められた。主な有害事象は関節痛 28 例（21.4%）、鼻咽頭炎 23 例（17.6%）、頭痛 17 例（13.0%）、疲労 14 例（10.7%）等であった。重篤な有害事象は 9 例（6.9%）に認められた（白内障、肺腺癌第 4 期、肺炎/好中球減少症、心タンポナーデ/大動脈解離、一過性失明/嚥下障害/構語障害、気管支炎/胸膜炎/レジオネラ菌性肺炎、腓骨骨折、片頭痛発作重積、鼻出血の各 1 例）。中止に至った有害事象は 11 例（8.4%）に認められた（結核菌群検査陽性 3 例、薬疹、好中球減少症、心タンポナーデ/大動脈解離、脂肪肝、気管支炎、片頭痛発作重積、肺サルコイドーシス、皮膚炎の各 1 例）。死亡例は 1 例（心タンポナーデ/大動脈解離）に認められた（治験薬との因果関係は否定）。

日本人サブ試験の期間中、アダリムマブ群での有害事象の発現率は 75.0%（12/16 例）であった。本剤との因果関係が否定されない重篤な副作用のうち、「多分関連あり」以上のものは、1 例に肺腺癌第 4 期が認められた。本剤との因果関係が否定されない中止に至った副作用のうち、「多分関連あり」以上のものは、1 例に薬疹が認められた。死亡例は報告されなかった。

注意：本剤の非感染性ぶどう膜炎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 80mg を、初回投与 1 週間後に 40mg を皮下注射する。初回投与 3 週間後以降は、40mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。

38) 承認時評価資料

(3) 臨床薬理試験

＜国内単回投与試験（DE035 試験）³⁹⁾＞

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例に対してアダリムマブを20, 40, 80mg単回皮下投与した。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。高頻度で発現した有害事象は、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。アダリムマブとの因果関係が否定されない重篤な副作用は認められなかった。また本試験中、死亡例や中止につながる副作用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。

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。

39) 承認時評価資料

＜海外単回投与試験（DE037 試験）⁴⁰⁾＞

中等症から重症の関節リウマチ患者36例に対してアダリムマブを20, 40, 80mg単回皮下投与した。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。死亡例、重篤な副作用あるいは中止につながる副作用は認められなかった。

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。

40) 承認時評価資料

＜海外単回投与試験（M10-867 試験）⁴¹⁾＞

健康成人300例に対して、アダリムマブ100mg/mL製剤40mg又は50mg/mL製剤40mgを単回皮下投与した。100mg/mL製剤群の151例中65例（43.0%）、50mg/mL製剤群の149例中68例（45.6%）に有害事象が認められた。主な有害事象は、注射部位反応（100mg/mL製剤群9.3%、50mg/mL製剤群8.1%）及び頭痛（100mg/mL製剤群8.6%、50mg/mL製剤群10.7%）であった。アダリムマブとの因果関係が否定されない重篤な副作用及び中止に至った副作用は認められなかった。また、本試験において死亡例の報告はなかった。

41) 承認時評価資料

＜海外単回投与試験（M12-159 試験）⁴²⁾＞

健康成人200例に対してアダリムマブ40mgを単回皮下投与した。3種類の100mg/mL製剤投与群各50例では15例（30.0%）、12例（24.0%）、13例（26.0%）に、50mg/mL製剤投与群では50例中の9例（18.0%）に有害事象が認められた。いずれかの群で2例以上に認められた有害事象は、頭痛、浮動性めまい、口腔咽頭痛、排便回数減少、悪心、筋肉痛、咳嗽、嘔吐、脱毛症、不随意性筋収縮及び口腔咽頭不快感であった。中止に至った副作用、重篤と判断された副作用はなかった。本試験において死亡例の報告はなかった。

42) 承認時参考資料

(4) 探索的試験

1) 関節リウマチ

＜国内第Ⅰ/Ⅱ相非盲検試験（DE035X 試験）⁴³⁾＞

試験デザイン：多施設非無作為化非盲検試験

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 37 例

主な登録基準：圧痛関節数 9 ヶ所以上，腫脹関節数 6 ヶ所以上

試験方法：アダリムマブ 20, 40, 80mg を 24 週間隔週皮下投与

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：

投与 12 週目，24 週目の ACR20 反応率

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)

安全性：本剤を投与した安全性評価対象症例 37 例中 29 例（78.4%）に有害事象が認められた。高頻度で発現した有害事象は，そう痒症 6 例（16.2%），上気道の炎症 5 例（13.5%），注射部位紅斑 4 例（10.8%）であった。本剤との因果関係が否定されない重篤な副作用のうち，「多分関連あり」以上のものは関節リウマチの悪化 1 例に認められ，本剤との因果関係が否定されない中止に至った副作用のうち，「多分関連あり」以上のものは中耳炎 1 例に認められた。また，本試験において死亡例の報告はなかった。

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。

43) 承認時評価資料

＜海外第Ⅱ/Ⅲ相二重盲検プラセボ対照比較試験（DE009 試験）^{44, 45)}＞

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 271 例

主な登録基準：圧痛関節数 9 ヶ所以上，腫脹関節数 6 ヶ所以上

試験方法：MTX 併用でプラセボ又はアダリムマブ 20, 40, 80mg を隔週皮下投与

主要評価項目：投与 24 週後の 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：

投与 24 週後の ACR 反応率

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

*：p≤0.001（対 MTX 単独群 [Dunnett's test]）

安全性：本剤を投与した安全性評価対象症例 209 例中 188 例（90.0%）に有害事象が確認された。主な有害事象は，鼻炎 50 例（23.9%），上気道感染 40 例（19.1%），悪心 23 例（11.0%），インフルエンザ症候群 23 例（11.0%），注射部位疼痛 21 例（10.0%），頭痛 21 例（10.0%），事故による外傷 20 例（9.6%），下痢 17 例（8.1%），発疹 15 例（7.2%），咽頭痛 15 例（7.2%）等であった。本剤との因果関係が否定されない重篤な副作用のうち，「多分関連あり」以上のものは認められなかった。本剤との因果関係が否定されない中止に至った副作用のうち，「多分関連あり」以上のものは，皮膚肥厚，注射部位疼痛，そう痒症の各 1 例（0.5%）で認められた。本試験において死亡例の報告はなかった。

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 (11)」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。

44) Weinblatt ME, et al. Arthritis Rheum. 2003 ; 48 : 35-45.

45) 承認時評価資料

DE019 試験⁶⁾

「V. 3. (2)臨床効果」1) の項参照

2) 尋常性乾癬

M04-688 試験¹⁰⁾

「V. 3. (2)臨床効果」2) の項参照

3) クローン病

M04-729 試験²³⁾

「V. 3. (2)臨床効果」6) の項参照

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

①関節リウマチ

M02-575 試験⁴⁾

「V. 3. (2)臨床効果」1) 参照

②尋常性乾癬

M04-688 試験¹⁰⁾

「V. 3. (2)臨床効果」2) 参照

③若年性特発性関節炎

M10-240 試験¹⁹⁾

「V. 3. (2)臨床効果」4) の項参照

④クローン病

M04-729 試験²³⁾

M06-837 試験²³⁾

M04-403 試験^{27,28)}

M02-404 試験^{31,32)}

「V. 3. (2)臨床効果」6) 参照

⑤潰瘍性大腸炎

M10-447 試験³³⁾

「V. 3. (2)臨床効果」7) の項参照

2) 比較試験

①関節リウマチ

M06-859 試験³⁾

DE011 試験⁴⁾

DE013 試験⁸⁾

「V. 3. (2)臨床効果」1) 参照

②尋常性乾癬及び関節症性乾癬

< 海外第Ⅲ相二重盲検プラセボ対照比較試験 (M03-656 試験)^{46, 47)} >

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 1,212 例

主な登録基準：PASI スコア 12 以上，慢性局面型皮疹が BSA10%以上，PGA 中等症以上

試験方法：プラセボ又はアダリムマブ 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)：プラセボ又はアダリムマブ 40mg

期間 B (投与 16 週～33 週)：アダリムマブ 40mg (投与 16 週後に PASI75 に達した患者)

期間 C (投与 33 週～52 週)：プラセボ又はアダリムマブ 40mg (投与 33 週後に PASI75 を維持した患者)

主要評価項目：投与 16 週後の 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 週後の PASI75 反応率

	プラセボ群 (n=398)	アダリムマブ 40mg (初回 80mg 負荷投与) 群 (n=814)
PASI75 反応率	6.5% (26/398)	70.9% (578/814) *

* p<0.001 (対プラセボ群 [CMH test])

投与 33 週～52 週の効果消失率

	プラセボ群 (n=240)	アダリムマブ 40mg 隔週群 (n=250)
投与 33 週～52 週 の効果消失率	28.4% (68/240)	4.9% (12/250) *

* p<0.001 (対プラセボ群 [CMH test])

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

安全性：本剤を投与した安全性評価対象症例 840 例中 644 例 (76.7%) に有害事象が認められた (全期間を通して)。

主な有害事象は上気道感染 101 例 (12.0%)，鼻咽頭炎 92 例 (11.0%)，頭痛 56 例 (6.7%)，関節痛 46 例 (5.5%)，副鼻腔炎 45 例 (5.4%) 等であった。

期間 A (安全性評価対象症例 814 例) において，本剤との因果関係が否定されない重篤な副作用のうち「多分関連あり」以上のものは 5 例 (0.6%) に認められ，四肢膿瘍/蜂巣炎，表皮内悪性黒色腫，膵炎，乾癬 (増悪)，膿瘍の各 1 例であった。また，本剤との因果関係が否定されない中止に至った副作用のうち，「多分関連あり」以上のものは 8 例 (1.0%) に認められ，C 型肝炎，表皮内悪性黒色腫，乾燥症，注射部位反応，膵炎，薬疹，体重増加，乾癬，皮膚乳頭腫，尖圭コンジローム，伝染性軟属腫の各 1 件であった。

なお，本試験において死亡例の報告はなかった。

注意：本剤の尋常性乾癬，関節症性乾癬，膿疱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。

46) Menter A, et al. J Am Acad Dermatol. 2008 ; 58 : 106-115.

47) 承認時参考資料

< 海外第Ⅲ相二重盲検プラセボ対照比較試験 (M04-716 試験) ^{48, 49)} >

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 271 例

主な登録基準：PASI スコア 10 以上，慢性局面型皮疹が BSA10%以上

試験方法：プラセボもしくは MTX (7.5~25.0mg) を対照にアダリムマブ 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 週後の 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 週後の PASI75 反応率と PGA (なし又は軽微)

評価項目	プラセボ群 (n=53)	MTX 群 (n=110)	アダリムマブ 40mg (初回 80mg 負荷投与) 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 (対プラセボ群，対 MTX 群 [Fisher の直接確率法])

安全性：本剤を投与した安全性評価対象症例 107 例中 79 例 (73.8%) に有害事象が確認された。主な有害事象は，鼻咽頭炎 30 例 (28.0%)，頭痛 14 例 (13.1%)，そう痒症 4 例 (3.7%)，鼻炎 3 例 (2.8%)，悪心 4 例 (3.7%)，鼻漏 3 例 (2.8%)，関節痛 6 例 (5.6%)， γ -グルタミルトランスフェラーゼ上昇 2 例 (1.9%)，疲労 1 例 (0.9%) であった。本剤との因果関係が否定されない重篤な副作用のうち，「多分関連あり」以上のものは認められなかった。本剤との因果関係が否定されない中止に至った副作用のうち，「多分関連あり」以上のものは，トランスアミナーゼ上昇の 1 例 (0.9%) に認められた。また，本試験において死亡例の報告はなかった。

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。

48) Saurat JH, et al. Br J Dermatol, 2008 ; 158 : 558-566.

49) 承認時参考資料

M02-518 試験 ¹⁴⁾

「V. 3. (2)臨床効果」2) の項参照

③強直性脊椎炎

< 海外第Ⅲ相二重盲検プラセボ対照比較試験 (M03-606 試験) ⁵⁰⁾ >

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 82 例

主な登録基準：以下 3 項目のうち 2 項目に該当

- ・ BASDAI スコア ≥ 4
- ・ 全般背部痛 VAS ≥ 40 mm
- ・ 朝のこわばり持続時間 ≥ 1 時間

試験方法：無作為にプラセボ又はアダリムマブ 40mg を隔週皮下投与

主要評価項目：投与 12 週後の ASAS 20 反応率を指標とした症状・兆候の抑制，投与 104 週後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：

投与 12 週後の ASAS 20 反応率

評価項目	評価時期	プラセボ群 (n=44)	アダリムマブ 40mg 隔週群 (n=38)
ASAS 20 反応率	投与 12 週後	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。

mSASSS の主要解析結果

	N	ベースラインから投与 104 週後の変化量 (平均値±SE)	p 値 ^a
OASIS	169	0.9±0.22	0.771
M03-606/607	307	0.8±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

安全性：投与 24 週後までの本剤を投与した安全性評価対象症例（全アダリムマブ集団）74 例中 48 例（64.9%）に有害事象が認められた。主な有害事象は、鼻咽頭炎 13 例（17.6%）、頭痛 8 例（10.8%）、上気道感染 6 例（8.1%）、強直性脊椎炎、疲労、各 5 例（6.8%）、及び関節痛、注射部位反応、各 4 例（5.4%）であった。本剤との因果関係が否定されない重篤な副作用のうち「多分関連あり」以上のものは認められなかった。中止に至った副作用は認められなかった。また、本試験において死亡例の報告はなかった。

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。

50) 承認時評価資料

< 海外第Ⅲ相非盲検試験 (M05-760 試験)^{51,52)} >

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 1,250 例

主な登録基準：

- ・3 ヶ月以上前に活動性強直性脊椎炎と診断された
- ・BASDAI スコア ≥ 4
- ・標準的治療で効果不十分

試験方法：アダリムマブ 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。

安全性：本剤を投与した安全性評価対象症例 1,250 例中 685 例（54.8%）に有害事象が認められた。主な有害事象は、頭痛 71 例（5.7%）、鼻咽頭炎 64 例（5.1%）、強直性脊椎炎の悪化 34 例（2.7%）、悪心 30 例（2.4%）及び注射部位反応 26 例（2.1%）であった。本剤との因果関係が否定されない重篤な副作用のうち、「多分関連あり」以上のものは 11 例（0.9%）で発現し、その内訳は心不全 2 件、急性扁桃炎、末梢性虚血、下痢、視神経炎、視神経萎縮、大腸炎、腹水、腹痛、肺塞栓症、深部静脈血栓症、咳嗽及び蜂巣炎の各 1 件であった。本剤との因果関係が否定されない中止に至った副作用のうち、「多分関連あり」以上のものは 4 例（0.3%）で発現し、頭痛 2 件、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 1 件、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 1 件及び四肢痛が 1 件であった。また、本試験において死亡例の報告はなかった。

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。

51) Rudwaleit M, et al. J Rheumatol. 2009 ; 36 : 801-808.

52) 承認時参考資料

M10-239 試験¹⁶⁾

M03-607 試験¹⁷⁾

「V. 3. (2)臨床効果」3) の項参照

④若年性特発性関節炎

DE038 試験²⁰⁾

「V. 3. (2)臨床効果」4) の項参照

⑤腸管型ペーチェット病

M11-509 試験²²⁾

「V. 3. (2)臨床効果」5) の項参照

⑥クローン病

M13-687 試験²⁶⁾

M04-691 試験^{29,30)}

「V. 3. (2)臨床効果」6) の項参照

⑦潰瘍性大腸炎

M06-826 試験^{34,36)}

「V. 3. (2)臨床効果」7) の項参照

⑧非感染性ぶどう膜炎

M10-877 試験³⁷⁾

M10-880 試験³⁸⁾

「V. 3. (2)臨床効果」8) の項参照

3) 安全性試験

①関節リウマチ

＜参考（国内 M02-564 試験, M03-651 試験及び M05-775 試験）⁵³⁾＞

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 ヶ月以上投与例は 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。

M02-564 試験では、投与開始 36 週又は 60 週時点（40mg 又は 80mg 隔週投与の期間が 12 ヶ月間以上）以降に報告された重篤な有害事象が 8 例、12 件あったが、当局報告対象はなかった。また、M03-651 試験では、投与開始 36 週以降に報告された重篤な有害事象が 66 例、117 件あり、そのうち当局報告対象が 3 例 8 件（[敗血症性ショック、ブドウ球菌性敗血症]、[心内膜炎、くも膜下出血、脾臓出血、腎梗塞]、[肺感染、膿胸]）で認められた。

M03-651 試験の継続投与試験（投与開始 36 週後）である M05-775 試験では、全症例 47 例のうち、自己注射による投与例は 45 例であった。この自己注射投与群で、41/45 例（91.1%）において有害事象の発現が見られた。鼻咽頭炎 13/45 例（28.9%）が最も多く、その他は医薬品副作用 4/45 例（8.9%）、注射部位反応、挫傷、抗核抗体陽性、頭痛が各 3/45 例（6.7%）が認められた。本剤との因果関係が否定されない重篤な副作用のうち、「多分関連あり」以上のものは認められなかった。死亡例及び中止に至った副作用は認められなかった。

53) 承認時評価資料

＜参考（海外 M11-964 試験及び M12-783 試験）⁵⁴⁾＞

100mg/mL 製剤投与時の注射部位疼痛を評価した第Ⅱ相試験 2 試験で、関節リウマチ患者 123 例に 100mg/mL 製剤又は 50mg/mL 製剤が 1 回以上投与された。100mg/mL 製剤皮下投与時に、死亡に至った有害事象、重篤な副作用、中止に至った副作用は認められなかった。50mg/mL 製剤を投与した 1 例で、咽頭炎（非重篤）により、治験薬の投与を中止した。

有害事象の発現率は、100mg/mL 製剤投与時に 5/122 例 (4.1%)、50mg/mL 製剤投与時に 10/123 例 (8.1%) と 50mg/mL 製剤投与時の方が高かった。感染症の発現率は、100mg/mL 製剤投与時に 1/122 例 (0.8%)、50mg/mL 製剤投与時に 7/123 例 (5.7%) と 100mg/mL 製剤投与時の方が低かった。注射部位反応は 100mg/mL 製剤を投与した 2/122 例 (1.6%) に認められた。

54) 承認時参考資料

＜参考（海外 M13-390 試験及び M13-692 試験）⁵⁵⁾＞

100mg/mL 製剤投与における後期第Ⅱ相薬力学/薬物動態試験において、関節リウマチ患者 100 例に 100mg/mL 製剤、50mg/mL 製剤が 1 回以上皮下投与された。有害事象の発現率は、100mg/mL 製剤投与時に 31/50 例 (62.0%)、50mg/mL 製剤投与時に 34/50 例 (68.0%) と 100mg/mL 製剤投与時の方が低かった。感染症の発現率は、100mg/mL 製剤投与時に 18/50 例 (36.0%)、50mg/mL 製剤投与時に 20/50 例 (40.0%) と 100mg/mL 製剤投与時の方が低かった。

本剤との因果関係が否定されない重篤な副作用のうち「多分関連あり」以上のものは認められなかった。本剤との因果関係が否定されない中止に至った副作用のうち、「多分関連あり」以上のものは、注射部位反応及び顔面腫脹が各 1 例において発現した。死亡例の報告はなかった。

後期第Ⅱ相薬力学/薬物動態試験に続けて行われた非盲検継続投与試験では、88 例に 100mg/mL 製剤が 1 回以上投与された。有害事象の発現率は 28 例 (31.8%) であった。感染症の発現率は 14.8% であった。本剤との因果関係が否定されない副作用のうち「多分関連あり」以上の重篤な副作用及び中止に至った副作用は認められなかった。死亡例の報告はなかった。

55) 承認時参考資料

②尋常性乾癬及び関節症性乾癬

＜参考（国内 M04-688 試験及び M04-702 試験）⁵³⁾＞

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）。初回投与後の有害事象の発現率は全体で 161/163 例 2,483 件 (98.8%) であった。感染症が 135 例 607 件 (82.8%)、肝機能障害が 66 例 140 件 (40.5%)、注射部位反応が 34 例 56 件 (20.9%)、悪性腫瘍（甲状腺新生物、腺癌）が 2 例 2 件 (1.2%)、結核を含まない日和見感染症（カンジダ症）、結核、うっ血性心不全（肺水腫）、ループス様症候群（皮膚エリテマトーデス）が各 1 例 1 件 (0.6%) に発現した。本剤との因果関係が否定されない重篤な副作用のうち、「多分関連あり」以上のものは、狭心症、肺結核、喘息、精巣上体炎、鼻咽頭炎、腺癌、急性心筋梗塞、肺塞栓症、脳炎、ウイルス感染の各 1 件であった。本剤との因果関係が否定されない中止に至った副作用のうち、「多分関連あり」以上のものは、乾癬の悪化 2 件、薬疹、注射部位過敏、狭心症、肺結核、浮腫、乾癬性関節症、腺癌、急性心筋梗塞、脳炎、皮膚エリテマトーデス、注射部位反応、血中免疫グロブリン E 増加、好酸球数増加、紅斑、倦怠感、そう痒症各 1 件であった。また、本試験において死亡例の報告はなかった。

本剤 12 ヶ月以上投与例は 144 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。国内の日本人関節リウマチ患者を対象とした長期間反復皮下投与試験の統合解析結果と併せ、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。

53) 承認時評価資料

③クローン病

＜参考（国内 M06-837 試験）⁵⁶⁾＞

国内で中等症又は重症のクローン病患者を対象として実施された臨床試験で、本剤 80mg 隔週皮下投与への増量の安全性を検討した。本剤を投与した安全性評価対象症例 79 例中、79 例 (100%) に有害事象が発現した。主な有害事象は、鼻咽頭炎 60 例 (75.9%)、クローン病（悪化）41 例 (51.9%)、医薬品副作用 22 例 (27.8%)、発熱 18 例 (22.8%)、頭痛 17 例 (21.5%)、齲歯 16 例 (20.3%)、鉄欠乏性貧血 13 例 (16.5%)、咽喉頭疼痛 12 例 (15.2%)、悪心及び不眠症が各 10 例 (12.7%)、腹痛、胃腸炎、鼻漏、そう痒症及び発疹が各 8 例 (10.1%) であった。増量投与集団での増量投与開始前後の有害事象の発現率は、増量投与前が 77.5% (31/40 例)、増量投与後が 95.0% (38/40 例) であった。

増量投与後に発現した本剤との因果関係が否定されない重篤な副作用のうち、「多分関連あり」以上のものは、腹部膿瘍とイレウスの各 1 例で認められ、これらの副作用によって投与中止に至った。本試験において死亡例の報告はなかった。

56) 承認時参考資料

④潰瘍性大腸炎

M06-827 試験^{35,36)}

「V. 3. (2)臨床効果」7) の項参照

⑤非感染性ぶどう膜炎

<国際共同非盲検長期投与試験 (M11-327 試験)⁵⁷⁾>

試験デザイン：多施設共同非盲検長期投与試験

対象：M10-877 試験及び M10-880 試験から移行した非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎患者 464 例

主な登録基準：M10-877 試験又は M10-880 試験のどちらかに組入れられ、再燃の基準に合致した患者、これらの治験を完了した患者、又は治験全体の終了時に参加継続中であった（再燃と判定されなかった）患者

試験方法：アダリムマブ 40mg を隔週皮下投与（継続中－2017 年 1 月現在）

評価項目：アダリムマブ 40mg を隔週で皮下投与したときの長期投与時の安全性及び有効性

結果：

有効性：44 例（ITT 集団）の日本人が登録され、日本人と日本人以外の集団を併合して解析を行った。全被験者（投与 0 週時に活動性又は非活動性のぶどう膜炎患者）を対象に算出したステロイドの平均投与量は、投与 2 週以降、時間の経過とともに減少した。試験参加時に活動性ぶどう膜炎患者での平均投与量は、試験参加時には 13mg であったが、投与 12 ヶ月時点では 4mg であり、臨床的に意味のある全身性ステロイドの減量が認められた。各評価時期で本試験に参加中の被験者のうち、両眼で活動性かつ炎症性の脈絡網膜病変又は網膜血管病変が新たに認められなかった被験者の割合は、投与 12 週以降のすべての評価時期で 93%を超えていた。（データカットオフ 2015 年 4 月 30 日）

安全性：M10-877 試験、M10-880 試験及び M11-327 試験（データカットオフ 2015 年 4 月 30 日及び 8 月 31 日）の全試験を併合した安全性解析（Integrated Summary of Safety：ISS）を実施した。全アダリムマブ解析対象集団は 464 例、うち日本人被験者数は 46 例であった。

464 例中 423 例（91.2%）に有害事象が認められた。発現頻度の高かった本剤との因果関係「多分関連あり」と判断された有害事象は、鼻咽頭炎であった。2 例以上に発現した重篤な有害事象は、ぶどう膜炎 6 例（1.3%）、肺炎 5 例（1.1%）、白内障 4 例（0.9%）、尿路感染及び肥満が各 3 例（0.6%）、脱髄、結核、基底細胞がん、網膜剥離、視力低下及び硝子体出血の各 2 例（0.4%）であった。2 例以上に発現した中止に至った有害事象は、結核菌群検査陽性 12 例（2.6%）、類囊胞黄斑浮腫 5 例（1.1%）、ツベルクリン検査陽性 4 例（0.9%）、脱髄及びぶどう膜炎の各 3 例（0.6%）、霧視、視力低下、硝子体出血、気管支炎、肺炎、結核及び視神経炎の各 2 例（0.4%）であった。死亡例 3 例（0.6%）のうち、2 例は M10-877 試験及び M10-880 試験期間中に発現した有害事象により死亡し、1 例は M11-327 試験期間中に死亡した。いずれも本剤との関連性はないと判断された。

日本人で本剤との因果関係が否定されない重篤な副作用のうち、「多分関連あり」と判断されたのは 3 例で、肺腺癌、白内障及び肺炎の各 1 例であった。

注意：本剤の非感染性ぶどう膜炎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 80mg を、初回投与 1 週間後に 40mg を皮下注射する。初回投与 3 週間後以降は、40mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。

57) 承認時評価資料

4) 患者・病態別試験

①膿疱性乾癬

M14-193 試験^{12,13)}

「V. 3. (2)臨床効果」2) の項参照

(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

「X. 5. 承認条件等」の項参照

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学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⁵⁸⁾

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、可溶型及び膜結合型 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るとされている。

(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、選択的に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 L929 細胞に対す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髓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 ($16.7 \mu\text{g/mL}$) 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。

② Fc 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。

② TNF 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*)⁵⁹⁾

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」の項参照

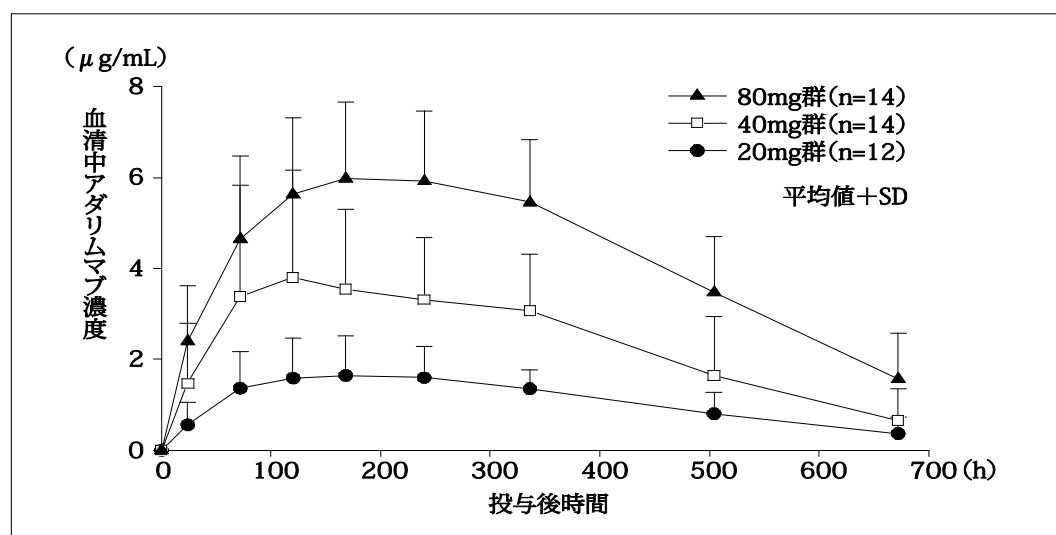
(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

①関節リウマチ（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。

日本人関節リウマチ患者における血清中濃度推移（単回投与）



日本人関節リウマチ患者における薬物動態パラメータ（単回投与）

	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

②健康成人（外国人における成績）

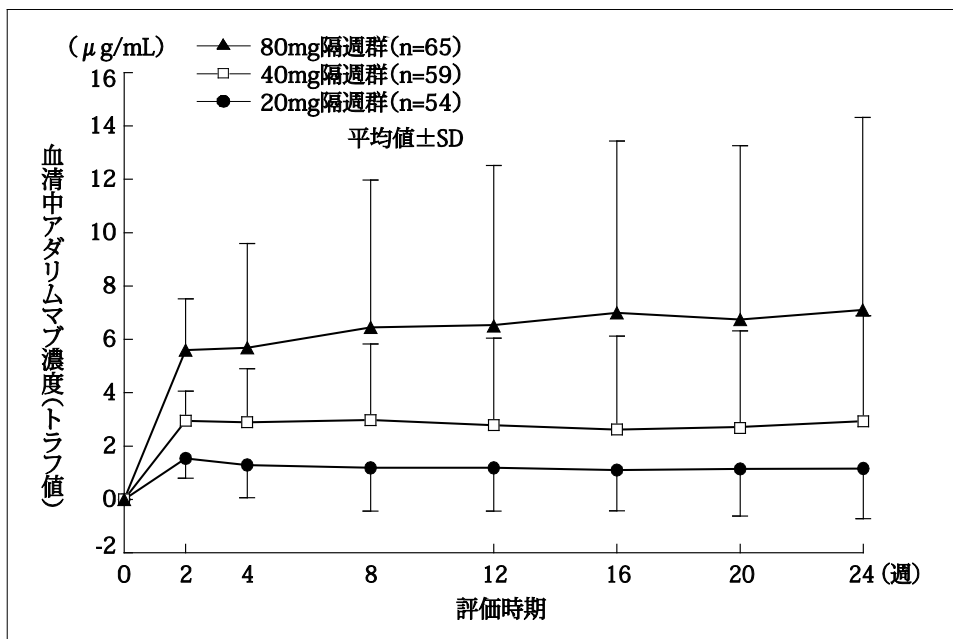
欧米人の健康成人被験者にアダリムマブ40mgを単回皮下投与したときの C_{max} 及び T_{max} は、それぞれ $4.7±1.6μg/mL$ 及び $131±56$ 時間であった。アダリムマブ40mgを単回皮下投与した3試験から得られたアダリムマブの生物学的利用率（平均値）は64%であった。

2) 反復投与（日本人における成績）

①関節リウマチ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 μ g/mL であった（メトトレキサート非併用時）。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。

日本人関節リウマチ患者における血清中濃度推移（反復投与）



②尋常性乾癬，関節症性乾癬，膿疱性乾癬

日本人乾癬患者にアダリムマブ 80mg を初回投与し，2 週目に以降に 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 μ g/mL であった。

③強直性脊椎炎

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 μ g/mL，メトトレキサート非併用時で約 8 μ g/mL であった。

④若年性特発性関節炎

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

⑤腸管型ベーチェット病

日本人腸管型ベーチェット病患者にアダリムマブ 160mg を初回投与し，2 週目に 80mg，4 週目に以降に 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 9 μ g/mL であった。

⑥クローン病

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 週目に以降に 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。

維持療法中に効果が減弱した日本人クローン病患者（ベースライントラフ濃度：約 3 μ g/mL）にアダリムマブ 80mg を隔週皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約 7～9 μ g/mL であった。

⑦潰瘍性大腸炎

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

⑧非感染性の中間部，後部又は汎ぶどう膜炎

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

注意：本邦で承認されている本剤の効能・効果及び用法・用量については「Ⅴ．1．効能又は効果，2．用法及び用量」の項参照。

メトトレキサートは本邦では強直性脊椎炎の適応を有していない。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。

3) 生物学的同等性試験

M10-867 試験：第 I 相単盲検無作為化単回投与試験（外国人における成績）

健康成人を対象に，100mg/mL 製剤 40mg を 149 例，50mg/mL 製剤 40mg を 147 例に単回皮下投与し，生物学的同等性を検討した。

薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ（単位）	レジメン	
	100mg/mL 製剤（n=149）	50mg/mL 製剤（n=147）
T_{max} （h）	168±94.9	159±85.2
C_{max} （µg/mL）	4.20±1.33 ^a	3.96±1.43
AUC ₁₃₄₄ （µg・h/mL）	2571±966 ^a	2245±854

平均値±標準偏差

a. 標準製剤（レジメン B）に対して p<0.05

相対バイオアベイラビリティ及び 90%信頼区間：薬物動態の同等性の評価

レジメン	薬物動態パラメータ ^b	中心値 ^a		相対バイオアベイラビリティ	
		100mg/mL 製剤（n=149）	50mg/mL 製剤（n=147）	点推定値 ^c	90%信頼区間
100mg/mL 製剤 対 50mg/mL 製剤	C_{max}	3.92	3.62	1.083	1.019-1.152
	AUC _t	2292	1983	1.156	1.068-1.250
	AUC ₁₃₄₄	2316	2002	1.157	1.072-1.249
	AUC _∞	2542	2158	1.178	1.080-1.284

a. 対数変換値の最小二乗平均の逆対数変換値

b. C_{max} 及び AUC₁₃₄₄ は予め試験計画書で定められた解析。AUC_t 及び AUC_∞ は事後解析。

c. 対数変換値の最小二乗平均の差（試験製剤－標準製剤）の逆対数変換値

C_{max} 及び AUC₁₃₄₄ の中心値の比の点推定値はそれぞれ 1.083 及び 1.157 であった。 C_{max} 及び AUC₁₃₄₄ の中心値の比の 90% 信頼区間はいずれも 0.80 から 1.25 の範囲内であり，一般的な生物学的同等性の判定基準に適合していた。

(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．7．相互作用」の項参照

(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. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法（11）」の項参照

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

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」の項参照

(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」の項参照

(6) 分布容積（外国人における成績）

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）

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。

(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 μ g/mL で、母体血清中濃度 (2888.2 μ 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（外国人における成績）

授乳婦にアダリムマブ 40mg を単回皮下投与した時の乳汁中濃度は、投与 6 日後に最高値 (31ng/mL) を示した⁶⁰⁾。

注意：外国人クローン病患者における成績 - 本剤のクローン病に対して承認されている用法・用量は、初回に 160mg、初回投与 2 週間後に 80mg、初回投与 4 週間後以降は、40mg を 2 週に 1 回、皮下注射である。なお、効果が減弱した場合には 1 回 80mg まで増量できる。

(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（外国人における成績）

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

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。

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れる。

(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. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 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、死亡例も認められている。結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部 X 線検査に加え、インターフェロン- γ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。また、結核の既感染者には、抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与すること。ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核が認められた例も報告されている。
3. 脱髄疾患（多発性硬化症等）の臨床症状・画像診断上の新たな発生もしくは悪化が、本剤を含む抗 TNF 製剤でみられたとの報告がある。脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者には投与しないこととし、脱髄疾患を疑う患者や家族歴を有する患者に投与する場合には、適宜画像診断等の検査を実施するなど、十分な観察を行うこと。
4. 関節リウマチ患者では、本剤の治療を行う前に、少なくとも 1 剤の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用すること。
5. 尋常性乾癬、関節症性乾癬及び膿疱性乾癬の患者では、本剤の治療を行う前に、既存の全身療法（紫外線療法を含む）の適用を十分に勘案すること。乾癬の治療経験を持つ医師と本剤の副作用への対応について十分な知識を有する医師との連携のもと使用すること。
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すること（「小児等への投与」の項参照）。
8. 腸管型ベーチェット病では、本剤の治療を行う前に、ステロイド又は免疫調節剤等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と腸管型ベーチェット病治療の経験をもつ医師が使用すること。
9. 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すること。
10. 潰瘍性大腸炎では、本剤の治療を行う前に、ステロイド又は免疫調節剤等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と潰瘍性大腸炎治療の経験をもつ医師が使用すること。

11. 非感染性ぶどう膜炎では、本剤の治療を行う前に、既存治療薬（ペーチェット病によるぶどう膜炎ではシクロスポリン等、その他の非感染性ぶどう膜炎では経口ステロイド剤等）の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と非感染性ぶどう膜炎治療の経験をもつ眼科医と本剤について十分な知識をもつ内科等の医師が診断と治療に対して十分な連携をとり使用すること。

（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にのみ投与を行うこと。重篤な感染症の患者には投与しないこと。

また、本剤の投与により重篤な副作用が発現するおそれがあり、致命的な転帰をたどる場合がある。そのため、重篤な副作用が発現した場合の緊急時においても十分な対応が可能な医療施設及び医師のもとで投与を行うこと。また、本剤の投与後に副作用が発現した場合には、速やかに主治医に連絡するよう患者に指導すること。

結核について：（「警告」の項 2（2）、「禁忌」の項 2、「慎重投与」の項（2）、「重要な基本的注意」の項（3）、「重大な副作用」の項 2）参照）

感染症について：（「警告」の項 2（1）、「禁忌」の項 1、「慎重投与」の項（1）、「重要な基本的注意」の項（1）、「重大な副作用」の項 1）参照）

脱髄疾患について：（「警告」の項 3、「禁忌」の項 4、「慎重投与」の項（3）、「重要な基本的注意」の項（6）、「重大な副作用」の項 4）参照）

悪性腫瘍について：（「重要な基本的注意」の項（2）参照）

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、本剤の投与により患者の免疫機能が低下し、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。（「警告」の項 1、「禁忌」の項 1、「慎重投与」の項（1）、「重要な基本的注意」の項（1）、「重大な副作用」の項 1）参照）

- （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、本剤の国内治験において死亡例も認められている。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全ての患者に対して、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こと。

- ・結核に関する十分な問診（既往歴等の確認）
- ・胸部 X 線検査
- ・インターフェロン- γ 遊離試験
- ・ツベルクリン反応検査
- ・胸部 CT 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。海外での潜在性結核の患者においては、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、結核の発症には十分に注意すること。

（「警告」の項 1、「禁忌」の項 2、「慎重投与」の項（2）、「重要な基本的注意」の項（3）、「重大な副作用」の項 2）参照）

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。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⁶¹⁾がある。また、類薬 (Lenercept) における多発性硬化症患者を対象とした臨床試験では、多発性硬化症症状の悪化がプラセボ投与群に比して Lenercept 投与群で有意に高かったとの報告⁶²⁾がある。

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。

(「警告」の項 1, 「禁忌」の項 4, 「慎重投与」の項 (3), 「重要な基本的注意」の項 (6), 「重大な副作用」の項 4) 参照)

4. 関節リウマチ患者において、本剤の適用は、原則として既存の治療で効果不十分な場合に限定されるが、関節の構造的損傷の進展が早いと予想される患者には、他の抗リウマチ薬による治療歴がない場合でも投与することができる。その場合は、最新のガイドライン等を参照し、本剤の必要性を慎重に判断した上で投与すること。
5. 既存の治療で効果不十分な場合、本剤を投与することを明記した。また、安全性を確保するために、乾癬の治療経験を持つ医師以外に本剤の副作用への対応について十分な知識を有する医師との連携のもと使用すること。
6. 既存の治療で効果不十分な場合、本剤を投与することを明記した。また、安全性を確保するために、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持つ医師が使用すること。
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 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が使用すること。
8. 既存の治療で効果不十分な場合に本剤を投与することを明記した。また、安全性を確保するために、本剤についての知識及び腸管型ベーチェット病の治療経験を持つ医師が使用すること。
9. 既存の治療で効果不十分な場合に本剤を投与することを明記した。また、安全性を確保するために、本剤についての知識及びクローン病の治療経験を持つ医師が使用すること。
10. 既存の治療で効果不十分な場合に本剤を投与することを明記した。また、安全性を確保するために、本剤についての知識及び潰瘍性大腸炎の治療経験を持つ医師が使用すること。
11. 本剤での治療を行う前に、ぶどう膜炎に対する既存治療薬の使用を十分勘案すること。また、副作用等への対処が適切に行えるよう、本剤についての十分な知識と非感染性ぶどう膜炎治療の経験をもつ眼科医と、本剤について十分な知識をもつ内科等の医師が診断と治療に対して十分な連携をとり使用すること。

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、本剤を投与しないこと。
(「警告」の項 1, 2 (1), 「慎重投与」の項 (1), 「重要な基本的注意」の項 (1), 「重大な副作用」の項 1) 参照)
2. 活動性結核の症状を悪化させるおそれがあるため、本剤を投与しないこと。
(「警告」の項 1, 2 (2), 「慎重投与」の項 (2), 「重要な基本的注意」の項 (3), 「重大な副作用」の項 2) 参照)

3. 一般的な留意事項として記載した。本剤の成分に対して過敏症のある場合は、重篤なアレルギー反応を発現するおそれがあるため投与しないこと。
4. 脱髄疾患の症状の再燃や悪化のおそれがあるため、本剤を投与しないこと。
 (「警告」の項 1, 3, 「慎重投与」の項 (3), 「重要な基本的注意」の項 (6), 「重大な副作用」の項 4) 参照)
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^{63,64)}。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、EU 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。うっ血性心不全の患者には投与しないこと。

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ため、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こと。また、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。
 (「警告」の項 1, 2 (1), 「禁忌」の項 1, 「重要な基本的注意」の項 (1), 「重大な副作用」の項 1) 参照)
- (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。
 (「警告」の項 1, 2 (2), 「禁忌」の項 2, 「重要な基本的注意」の項 (3), 「重大な副作用」の項 2) 参照)
- (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。

（「警告」の項 1, 3, 「禁忌」の項 4, 「重要な基本的注意」の項（6）, 「重大な副作用」の項 4）参照）

- (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疾患が悪化するおそれがある。患者に対しては、血液疾患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すること。また、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こと。（「重大な副作用」の項 6）参照）

- (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ので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、聴診により発熱、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）等の測定を定期的の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こと。

（「重大な副作用」の項 7）参照）

- (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。他の生物製剤との切替えの際も注意すること。また、患者に対しても、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。
- (2) 本剤を含む抗 TNF 製剤の臨床試験で、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現頻度が対照群に比し、高かったとの報告がある。また、関節リウマチのような慢性炎症性疾患のある患者に免疫抑制剤を長期間投与した場合、感染症や悪性リンパ腫等のリスクが高まることが報告されている。また、抗 TNF 製剤を使用した小児や若年成人においても、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍が報告されている。本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること（「臨床成績」の項参照）。本剤投与に先立って全ての患者（特に、免疫抑制剤の長期間投与経験がある患者又は PUVA 療法を行った経験のある乾癬患者）において、非黒色腫皮膚癌の有無を検査し、投与中も監視を継続すること。
- (3) 結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤の投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部 X 線検査に加え、インターフェロン- γ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤の開始前に適切な抗結核薬を投与すること。
- 1) 胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
 - 2) 結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
 - 3) インターフェロン- γ 遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者
 - 4) 結核患者との濃厚接触歴を有する患者

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

- (4) 本剤を含む抗 TNF 製剤を投与された B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性）において、B 型肝炎ウイルスの再活性化が認められ、致命的な例も報告されている。本剤投与に先立って、B 型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。なお、これらの報告の多くは、他の免疫抑制作用をもつ薬剤を併用投与した患者に起きている（「副作用」の項参照）。
- (5) 本剤投与において、生ワクチンの接種に起因する感染症を発現したとの報告はないが、感染症発現のリスクを否定できないので、生ワクチン接種は行わないこと。小児患者には本剤投与前に必要なワクチンを接種しておくことが望ましい。
- (6) 本剤を含む抗 TNF 療法において、中枢神経系（多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎等）及び末梢神経系（ギラン・バレー症候群等）の脱髄疾患の発現や悪化が報告されている。そのため脱髄疾患及びその既往歴のある患者へは本剤を投与しないこと。脱髄疾患が疑われる患者については、神経学的評価や画像診断等の検査を行い、慎重に危険性と有益性を評価した上で本剤適用の妥当性を検討し、投与後は十分に観察を行うこと。
- (7) 本剤に関連したアナフィラキシーを含む重篤なアレルギー反応が報告されている。アレルギー反応が発現した場合は、速やかに投与を中止し適切な処置を行うこと。また、注射部位において紅斑、発赤、疼痛、腫脹、そう痒、出血等が多数認められているので、本剤を慎重に投与するとともに、発現に注意し、必要に応じて適切な処置を行うこと（「副作用」の項参照）。
- (8) 本剤を含む抗 TNF 療法において、新たな自己抗体（抗核抗体）の発現が報告されている。本剤投与後に抗核抗体陽性のループス様症候群を発現した場合は、投与を中止すること（本剤投与により、まれにループス様症候群を疑わせる症状が発現したとの報告がある。）（「その他の注意」の項参照）。
- (9) 本剤を含む抗 TNF 療法において、既存の乾癬の悪化もしくは新規発現（膿疱性乾癬を含む）が報告されている。これらの多くは、他の免疫抑制作用を有する薬剤を併用した患者において報告されている。多くの症例は抗 TNF 製剤の投与中止によって回復したが、他の抗 TNF 製剤の再投与によって再度発現した例もある。症状が重度の場合及び局所療法により改善しない場合は本剤の中止を考慮すること。
- (10) 本剤において、サルコイドーシスの悪化（皮膚、肺又は眼症状）が報告されている。サルコイドーシス患者に本剤を投与する場合には、十分な観察を行い、サルコイドーシスの悪化に注意すること。サルコイドーシス症状が悪化した場合には、適切な処置を行うこと。
- (11) メトトレキサート等の抗リウマチ薬を併用する場合は、80mg 隔週投与への増量は行わないこと。
- (12) 本剤の投与により、本剤に対する抗体が産生されることがある。臨床試験における日本人での産生率は、関節リウマチ 44.0%（メトトレキサート併用下では 19.3%）、尋常性乾癬 11.6%、膿疱性乾癬 30.0%、強直性脊椎炎 16.0%、若年性特発性関節炎 20.0%（メトトレキサート併用下では 15.0%）、腸管型ベーチェット病 5.0%、クローン病 6.1%、潰瘍性大腸炎 7.8%及び非感染性ぶどう膜炎 12.5%であった。臨床試験において本剤に対する抗体の産生が確認された患者においては、本剤の血中濃度が低下する傾向がみられた。血中濃度が低下した患者では効果減弱のおそれがある。

- (13) 1) 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、感染症等本剤による副作用が疑われる場合や、自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。
- 2) シリンジ又はペンの安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、使用済みのシリンジ又はペンを廃棄する容器を提供すること。
- (14) 本剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用は行わないこと。海外で実施したプラセボを対照とした臨床試験において、本剤を含む抗 TNF 製剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用療法を受けた患者では併用による効果の増強は示されておらず、感染症及び重篤な感染症の発現率が本剤を含む抗 TNF 製剤のみによる治療を受けた患者での発現率と比べて高かった。また、本剤と他の生物製剤の併用について、有効性及び安全性が確立していないので併用を避けること。
- (15) 本剤の生産培養工程には、ウシ由来成分を含まない培養液を使用しているが、本剤のマスター・セル・バンクの保存培養液中に、ウシの脾臓及び血液由来成分が用いられている。この成分は、米国農務省により食用可能とされた米国産ウシからの由来成分であり、伝達性海綿状脳症（TSE）回避のための欧州連合（EU）基準に適合している。なお、本剤はマスター・セル・バンクの作製時に使用した培養液成分の一部として組換えヒトインスリンを使用している。この組換えヒトインスリンは製造工程の極めて初期の段階で、培地成分の一部としてカナダ産及び米国産のウシ由来成分を使用しているが、これらウシ由来成分は使用した組換えヒトインスリンの成分としては含まれていない。本剤の製造工程には、これら成分を洗い流す工程を含んでおり、TSE 伝播の原因であるプリオンたん白を除去できることをウェスタンブロット法で確認している。従って、本剤の投与により TSE 伝播のリスクは極めて低いものと考えられるが、理論的にリスクは完全には否定し得ないため、その旨を患者へ説明することを考慮すること。なお、本剤の投与により TSE をヒトに伝播したとの報告はない。

（解説）

- (1) 本剤は、細胞性免疫反応を調節する $\text{TNF}\alpha$ 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うこと。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、本剤と他の生物製剤との切替えの際も、感染症の発現について注意が必要である。
- 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こと。
- （「警告」の項 1, 2 (1), 「禁忌」の項 1, 「慎重投与」の項 (1), 「重大な副作用」の項 1) 参照）
- (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かではないが、悪性腫瘍の発現には十分に注意すること。
- 本剤投与に先立って全ての患者（特に、免疫抑制剤の長期間投与経験がある患者又は PUVA 療法を行った経験のある乾癬患者）において、非黒色腫皮膚癌の有無を検査し、投与中も十分に観察すること。
- （「警告」の項 1 参照）

悪性腫瘍発現頻度（海外臨床試験） ^{6), 8), 10), 23), 32), 36), 65) ~68)}

海外における関節リウマチ、関節症性乾癬、強直性脊椎炎、クローン病、潰瘍性大腸炎及び尋常性乾癬を対象とした比較対照試験及びオープン試験（曝露期間中央値約 0.6 年、被験者数 23,036 例、延べ投与 34,000 人年以上）において、リンパ腫の発現は、約 0.11/100 人年であった。この発現率は、一般集団から推測される例数の 3 倍であった。関節リウマチ患者及び慢性炎症性疾患の患者（特に活動性の高い患者、免疫抑制剤治療の慢性曝露の患

者)では、リンパ腫のリスクが高かった。非黒色腫皮膚癌については、約 0.7/100 人年であった。リンパ腫及び非黒色腫皮膚癌以外の悪性腫瘍としては、乳癌、大腸癌、前立腺癌、肺癌、黒色腫皮膚癌が多く報告されている。これらの発現率と癌種は、一般人口から予想されるものと類似していた。

- (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全ての患者に対して、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こと。

- ・結核に関する十分な問診（既往歴等の確認）
- ・胸部 X 線検査
- ・インターフェロン- γ 遊離試験
- ・ツベルクリン反応検査
- ・胸部 CT 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) インターフェロン- γ 遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者
- 4) 結核患者との濃厚接触歴を有する患者

また、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 線検査等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こと。

また、患者に対しても、結核を疑う症状（2 週間以上持続する咳、体重減少、発熱等）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」である。

（「警告」の項 1, 2 (2), 「禁忌」の項 2, 「慎重投与」の項 (2), 「重大な副作用」の項 2) 参照）

- (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 型肝炎ウイルスの再燃が報告されている。本剤投与に先立って、B 型肝炎ウイルス感染の有無を確認し、B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性）に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こと。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。

（「重大な副作用」の項 8) 参照）

- (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。

- (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。

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っ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こと。

（「警告」の項 1, 3, 「禁忌」の項 4, 「慎重投与」の項 (3), 「重大な副作用」の項 4) 参照）

- (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、適切な処置を行うこと。

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。

(「用法・用量に関連する使用上の注意」の項 (2), 「重大な副作用」の項 5), 「適用上の注意」の項 (2) 参照)

- (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。
(「重大な副作用」の項 3), 「その他の注意」の項 (3) 参照)
- (9) 関節リウマチ、尋常性乾癬/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。本剤を投与することにより、合併している乾癬の悪化あるいは乾癬の新規発現が起こる可能性が考えられるため設定した。
- (10) 非感染性ぶどう膜炎の臨床試験において、サルコイドーシスを有する患者でサルコイドーシスの悪化が報告されていることから記載した。サルコイドーシス患者に本剤を投与する場合には、十分な観察を行い、サルコイドーシスの悪化に注意すること。サルコイドーシス症状が悪化した場合には適切な処置を行うこと。
- (11) 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。
- (12) 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。関節リウマチ及び若年性特発性関節炎の国内臨床試験においては、メトトレキサート併用時は、非併用時に比べて低い産生率を示した。
- (13) 本剤は最低 1 ヶ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。
(「用法・用量に関連する使用上の注意」の項 (1) 参照)
- (14) 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。また、本剤と他の生物製剤の併用について、有効性及び安全性が確立していないので併用を避けること。
- (15) 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）

海外における関節リウマチの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、膿疱性乾癬、強直性脊椎炎、若年性特発性関節炎、腸管型ベーチェット病、クローン病、潰瘍性大腸炎及び非感染性ぶどう膜炎の臨床試験において、日本人安全性評価対象 1,308 例中 1,079 例（82.5%）に副作用が認められ、その主なものは、鼻咽頭炎 389 例（29.7%）、注射部位紅斑 126 例（9.6%）、注射部位反応 111 例（8.5%）、発疹 98 例（7.5%）、上気道感染 83 例（6.3%）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、クローン病、潰瘍性大腸炎及び非感染性ぶどう膜炎の臨床試験において、本剤総症例数 6,594 例中 3,403 例（51.6%）に認められた主な副作用は、鼻咽頭炎 361 例（5.5%）、頭痛 347 例（5.3%）、注射部位反応 316 例（4.8%）、注射部位疼痛 247 例（3.7%）、上気道感染 231 例（3.5%）等であった。

（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（0.3%）、肺炎（2.8%）等の重篤な感染症**：敗血症、肺炎等の重篤な感染症（細菌、真菌（ニューモシスティス等）、ウイルス等の日和見感染によるもの）があらわれることがあるので、治療中は十分に観察を行い、異常が認められた場合には投与を中止する等の適切な処置を行うこと。なお、感染症により死亡に至った症例が報告されている。
- 2) **結核（0.3%）**：結核（肺外結核（胸膜、リンパ節等）、播種性結核を含む）があらわれることがある。ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核があらわれることもある。結核の既感染者では、症状が顕在化するおそれがあるため、投与開始前に、結核菌感染の診断を行い、抗結核薬を投与すること。結核の既感染者には、問診及び胸部 X 線検査等を定期的に行うことにより、結核症状の発現に十分に注意すること。また、肺外結核（胸膜、リンパ節等）もあらわれることがあることから、その可能性も十分考慮した観察を行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) **ループス様症候群（0.1%）**：ループス様症候群があらわれることがある。このような場合には、投与を中止すること。
- 4) **脱髄疾患（頻度不明[※]）**：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[※]）**：アナフィラキシー等の重篤なアレルギー反応があらわれることがある。十分に観察を行い、このような反応が認められた場合には速やかに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) **重篤な血液障害（汎血球減少症、血小板減少症、白血球減少症、顆粒球減少症）（頻度不明[※]）**：再生不良性貧血を含む汎血球減少症、血球減少症（血小板減少症、白血球減少症、顆粒球減少症等）があらわれることがある。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 7) **間質性肺炎（0.7%）**：肺線維症を含む間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部 X 線検査、胸部 CT 検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤投与を中止するとともにニューモシスティス肺炎と鑑別診断（β-D-グルカンの測定等）を考慮に入れ適切な処置を行うこと。なお、間質性肺炎の既往歴のある患者には、定期的に問診を行うなど、注意すること。
- 8) **劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全（頻度不明[※]）**：劇症肝炎、著しい AST（GOT）、ALT（GPT）等の上昇を伴う肝機能障害、黄疸、肝不全があらわれることがあるので、十分に観察を行い、異常が認められた場合には投与を中止する等の適切な処置を行うこと。なお、これらの中には B 型肝炎ウイルスの再活性化によるものが含まれていた。

[※] 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）

- 1) 国内外の臨床試験において、敗血症、肺炎等を含む重篤な感染症が報告されており、死亡例も報告されている。ステロイド等の免疫抑制剤を併用している場合は特に注意が必要である。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、速やかに適切な処置を行うこと。
（「警告」の項 1, 2（1）, 「禁忌」の項 1, 「慎重投与」の項（1）, 「重要な基本的注意」の項（1）参照）
- 2) 国内外の臨床試験において結核が報告されている。肺外結核、播種性結核の報告もあり、死亡例も報告されている。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全ての患者に対して、本剤の投与に先立ち、結核感染の有無を確認すること。
本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、速やかに適切な処置を行うこと。
（「警告」の項 1, 2（2）, 「禁忌」の項 2, 「慎重投与」の項（2）, 「重要な基本的注意」の項（3）参照）
- 3) 国内外においてループス様症候群の報告がある。
自己免疫疾患発現に対する本剤長期使用の影響はわかっていない。抗核抗体陽性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、速やかに適切な処置を行うこと。

（「重要な基本的注意」の項（8），「その他の注意」の項（3）参照）

- 4) 国内外において脱髄疾患（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）の報告がある。患者の状態を十分に観察し，異常が認められた場合には，速やかに適切な処置を行うこと。

（「警告」の項 1, 3，「禁忌」の項 4，「慎重投与」の項（3），「重要な基本的注意」の項（6）参照）

- 5) 国内外においてまれに重篤なアレルギー反応（アナフィラキシー等）の報告がある。本剤はヒト型抗体であり生体適合率は高いと考えられるが，患者の状態を十分に観察し，異常が認められた場合には，本剤を中止し，速やかに適切な処置を行うこと。

（「重要な基本的注意」の項（7）参照）

- 6) 本剤との因果関係は不明であるが，国内外においてまれに重篤な血液障害（汎血球減少症，血小板減少症，白血球減少症，顆粒球減少症等）の報告がある。また，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すること。また，患者の状態を十分に観察し，血液疾患の発現・悪化等の異常が認められた場合には，本剤を中止し，速やかに適切な処置を行うこと。

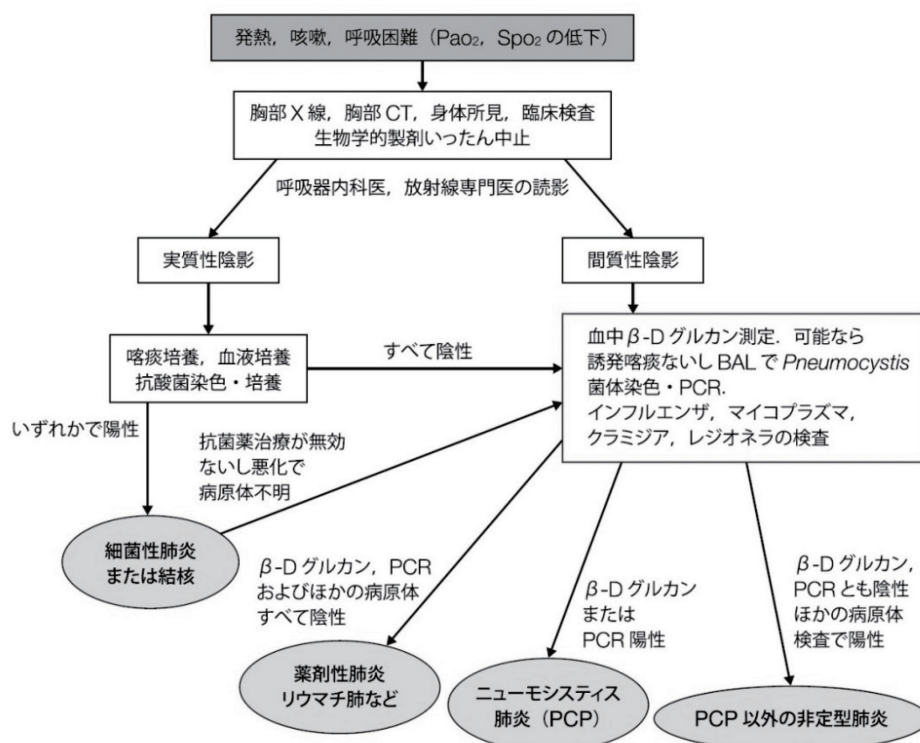
（「慎重投与」の項（4）参照）

- 7) 国内外において間質性肺炎（間質性肺疾患）の報告がある。報告例のほとんどは感染症に続発した間質性肺炎として報告されている。また，間質性肺炎の既往（合併症含）がある患者では再燃のおそれがあるため，定期的に問診等を行うこと。

本症の急性増悪は致死的となる場合があるため，十分な観察が必要である。発熱，咳嗽，呼吸困難等の呼吸器症状に十分注意すること。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の鑑別診断（ β -D-グルカンの測定等）を考慮に入れ，適切な処置を行うこと。（以下生物学的製剤投与中における発熱，咳，呼吸困難に対するフローチャート参照）

[参考]生物学的製剤投与中における発熱，咳，呼吸困難に対するフローチャート

（関節リウマチに対するTNF阻害薬・トシリズマブ・アバセプト使用ガイドラインを一部改訂）



日本呼吸器学会（編），生物学的製剤と呼吸器疾患・診療の手引き，2014，p39，より改変

8) 国内外において、劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全の報告がある。報告例のうち、特に劇症肝炎のような重症例は、B型肝炎ウイルスの再活性化によるものと考えられる。

本剤投与前にはB型肝炎ウイルスマーカーを確認し、本剤投与中及び投与中止後数ヵ月の間は定期的に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十分注意すること。

症例概要

敗血症 症例概要

【有害事象名】

腎盂腎炎・敗血症

【患者背景】

70歳代、女性、61kg、153cm

合併症：血尿

併用薬（1日用量）：ロキソプロフェンナトリウム水和物 120mg、アムロジピンベシル酸塩 2.5mg、他

【経過】

投与開始 1 日目	本剤 80mg1 回投与開始.
投与 42 日目	継続投与試験に移行、本剤 80mg/2 週 1 回投与開始.
投与 112 日目	本剤 40mg/2 週 1 回投与開始.
投与 1304 日目	本剤 40mg 最終投与.
最終投与 7 日後 腎盂腎炎 敗血症 発現日	排尿困難、排尿時痛を自覚.
最終投与 8 日後	発熱 (38.5℃) 出現し PL 顆粒内服で様子をみていた.
最終投与 11 日後	解熱するも腰痛、排尿時痛出現し尿量減少みられる.
最終投与 13 日後	来院時発熱 (37.5℃)、腰痛、腹部膨満感、食欲不振みられる。WBC 17.2、CRP 35.91、ESR 103、BUN 37.0、CRE 1.51、尿蛋白 (3+)、尿潜血 (2+)、腎盂腎炎疑いにて入院となる。KT 38.3℃、排尿時痛、排尿困難にて尿カテーテル留置、SPO ₂ 92%にて酸素吸入開始。体部 CT (単純)にて左腎腫大、腎盂腎杯の拡張はないが、腎杯側・尿管周囲の脂肪混濁あり、腎盂腎炎の可能性を指摘。血液・尿培養にてグラム陰性桿菌検出、敗血症を疑い治療を開始する (メロペネム 1g/日、翌日より 1.5g/日点滴静注)。
最終投与 16 日後	CRP 12.2、WBC 9.9、BUN 21.8、CRE 1.11、解熱、腹部症状・倦怠感軽減.
最終投与 17 日後	食事開始。関節痛増強しジクロフェナクナトリウム坐剤にて疼痛コントロールを図る.
最終投与 20 日後	CRP 3.85、BUN 18.3、CRE 0.84、WBC 8.0、尿培養陰性、尿蛋白 (-)、尿潜血 (2+)。
最終投与 22 日後	尿留置カテーテル抜去、酸素療法中止。血液・尿培養にて検出されたグラム陰性桿菌は大腸菌であり、抗菌スペクトラムを絞った抗生剤 (セファゾリンナトリウム水和物 3g/日点滴静注) に変更.
最終投与 27 日後	抗生剤の静脈内投与から内服 (セファクロル 750mg/日) に変更.
最終投与 32 日後	膿瘍形成の有無を確認するために体部 CT (造影) 施行。その結果、左腎盂腎炎所見は軽快しており、腹腔内に膿瘍所見は認められず.
最終投与 34 日後	WBC 8.7、CRP 0.71、BUN 26.0、CRE 1.33、回復にて翌日退院となる.
報告者の意見	腎盂腎炎の発症には本治験薬投与のほかに高齢に伴う免疫低下の可能性も考えられる。敗血症は腎盂腎炎の結果生じた事象である。腎盂腎炎及び腎盂腎炎に関連した敗血症は本治験薬の投与と多分関連があると考えられる.

肺炎 症例概要 1

【有害事象名】

肺炎・胸膜炎・肺化膿症・膿胸・肝胆道系酵素上昇

【患者背景】

70 歳代，女性，44kg，145cm

合併症：緑内障，骨粗鬆症，既往歴：急性声門下喉頭浮腫，接触性皮膚炎，両眼白内障，他

併用薬（1 日用量）：プレドニゾロン 5mg，ジクロフェナクナトリウム 75mg，ファモチジン 10mg，L-アスパラギン酸カルシウム 800mg，アルファカルシドール 0.5μg，メナテトレノン 45mg，他

【経過】

投与開始 1 日目	本剤 20mg/2 週 1 回投与開始，154 日間継続。
投与 168 日目	本剤 40mg/2 週 1 回投与開始，309 日目まで継続。
投与 323 日目	本剤 80mg/2 週 1 回に増量。
投与 462 日目	感冒症状出現。咳嗽・鼻汁を訴える。
投与 463 日目	来院。体温 36.7℃（口腔内）。咽頭発赤なし。肺音正常。感冒に対し PL 顆粒処方。本剤 80mg 最終投与。
最終投与 5 日後 肺炎 胸膜炎 肝胆道系酵素上昇 発現日	朝 6 時頃起床後に左下部肋骨付近の疼痛が出現。湿布にて軽快。同日 21 時頃臥床にて同部位の疼痛と呼吸困難感が出現してきたため 23 時に救急外来受診。意識清明，体温 37℃，SpO ₂ ：95-96%（室内気）。 胸部聴診上，左下肺野にて胸膜摩擦音を聴取。 血液検査は WBC 7600/mm ³ ，AST 560IU/L，ALT 217IU/L，LDH 877IU/L，ALP 661IU/L，CRP 23.3μg/mL。 胸部 X 線写真は左下肺野・舌区に透過性低下がみられ CP 角鈍。 以上より肺炎・胸膜炎及び肝障害が疑われたため治療目的で緊急入院となる。 咳き込みもあるも排痰なく喀痰培養提出できず。血液培養を採取した。 入院後は鼻カスラより酸素 2L 投与。抗生剤メロペネム 0.5g3 回/日投与している。
最終投与 6 日後 肺化膿症 膿胸 発現日	朝，胃液採取。結核菌は塗抹では陰性。同日緊急 CT を施行。左被包化胸水，左下葉肺炎で結核の可能性は否定できず。肝酵素の上昇と関連する所見は得られなかった。
最終投与 7 日後	胸腔穿刺を行い胸水約 80mL 採取。黄色透明。胸水増加傾向であったため同日よりミノサイクリン塩酸塩 100mg2 回/日点滴投与も開始した。 胸水培養より <i>Micromonas micros</i> が検出された。細胞診では悪性所見は認められなかった。 これより細菌性肺炎・胸膜炎と判断し抗生剤の投与を継続した。
最終投与 12 日後	胸部 X 線上，左胸水は増加し左肺野のほとんどを占めるに至り，胸痛と咳嗽，労作時呼吸苦の訴えはあったが吸入酸素量を増量する必要性はなかった。胸部 X 線上の改善はなかったが，血液検査にて CRP は少しずつ低下していった（CRP：最終投与 12 日後 20.4，19 日後 10.1）。 肝機能に関してはトランスアミナーゼの回復は早く，肝胆道系酵素はそれに遅れてゆっくり回復傾向を示した。 AST 28，ALT 67，LDH 150，ALP 1199
最終投与 19 日後	AST 25，ALT 30，LDH 147，ALP 747
最終投与 22 日後	胸部 X 線上，胸水は 10 日前頃から減少傾向を示し，酸素吸入を中止することができた。
最終投与 27 日後	AST 17，ALT 14，LDH 147，ALP 623 とトランスアミナーゼ正常化。 胸部 X 線写真では最終投与 7 日後と同じレベルまで胸水の減少が確認された。 血液検査では CRP 2.2 であった。
最終投与 33 日後	胸部 X 線写真ではさらに胸水レベルの減少が認められ CRP 0.5 であったため，メロペネムの点滴を中止した。ミノサイクリン塩酸塩は点滴からミノサイクリン塩酸塩 200mg/日の内服に変更した。 AST 20，ALT 14，LDH 137，ALP 500
最終投与 38 日後	2 日間の試験外泊で問題なし。
最終投与 41 日後	帰院後の胸部 X 線写真にて胸水はさらに減少。
最終投与 42 日後	胸部 CT にて左肺炎による consolidation の容積はさらに縮小，左胸水も減じ，左肺の容量は不十分ながら改善。肺炎・胸膜炎の改善が確認され，自宅療養可能と判断した。
最終投与 44 日後	退院。以後外来にて 2 週間ごとに経過観察していたが，身体所見上肺炎を示唆するものはなく，また胸部 X 線上，胸水の悪化を認めなかった。 血液検査でも炎症反応の悪化を認めなかったが，労作時の呼吸困難感に残存。
最終投与 105 日後	X 線写真上まだ影が残っている。ミノサイクリン塩酸塩内服継続中。
最終投与 106 日後 141 日後	両日の外来にて胸部 X 線を確認したが肺炎，胸膜炎，肺化膿症，膿胸の悪化は認められていない。

最終投与 225 日後	最終投与 141 日後以降も、呼吸困難感や胸痛、発熱等の症状は認められなかった。 胸部聴診上も明らかな異常を認めず、検査データにおいても、CRP の上昇を認めなかったため、肺炎、胸膜炎、肺化膿症、膿胸から回復したと考えられた。
報告者の意見	肺炎・胸膜炎・肝胆道系酵素上昇：通常の肺炎よりも進行の早い印象があること、著しい胸水を伴ったことより、 <u>治験薬との因果関係を想定する。（重篤な肺炎で検査データでは CRP が著しい高値にもかかわらず、発熱が軽度であり患者の状態も比較的落ち着いている点は治験薬により通常の肺炎の症状を隠蔽している可能性を否定できない。）</u> 治験薬との因果関係は「多分関連あり」と判断した。 肺化膿症、膿胸：細菌性の肺炎・胸膜炎が肺化膿症、膿胸までに至るには強い免疫抑制状態にあった可能性が示唆される。少量のステロイド薬内服中ではあるが、治験薬の免疫抑制効果によりこの状態に至った可能性が高いと考えられるため、多分関連ありとする。

肺炎 症例概要 2

【有害事象名】

関節リウマチの悪化・褥瘡・間質性肺炎の悪化・左足蜂窩織炎・気管支喘息発作・MRSA 感染症・MRSA 肺炎

【患者背景】

70 歳代、男性、52.8kg、160cm

合併症：間質性肺炎、糖尿病、高血圧症、気管支喘息、脊柱管狭窄症、他

併用薬（1 日用量）：エトドラク 400mg、メトホルミン塩酸塩 750mg、ナテグリニド 90～270mg、バルサルタン 80mg、一硝酸イソソルビド 40mg、ベシル酸アムロジピン 5mg、リマプロスト アルファデクス 15μg、メコバラミン 1,500μg、他

【経過】

投与開始 1 日目	本剤 20mg/2 週 1 回投与開始、168 日間継続。
投与 175 日目	本剤 40mg/2 週 1 回投与開始。
投与 251 日目 褥瘡 発現日	仙骨部に褥瘡が出現。
投与 272 日目	関節リウマチの悪化が著明で、リハビリテーションと褥瘡の加療。
投与 280 日目 関節リウマチの悪化 発現日	痛みが強いとの訴えあり。
投与 286 日目 間質性肺炎の悪化 発現日	間質性肺炎の悪化と胸水の貯留を認め、抗生剤スルバクタムナトリウム・セフォペラゾンナトリウム 2g/日投与。本剤休業。
投与 288 日目	胸水陰性。
投与 291 日目	培養により感染徴候認められず、胸部 X 線上也改善傾向にあった。
投与 292 日目	感染徴候なく、関節痛も強かったため本剤 80mg/2 週 1 回に増量。
投与 300 日目	関節リウマチの痛みは減少。全身状態も回復傾向にあった。
投与 311 日目 左足蜂窩織炎 発現日	左足の痛みを自覚。
投与 314 日目	本日朝までリハビリするなど、経過は良好であった。本剤 80mg 最終投与。
最終投与 2 日後	左足の蜂窩織炎を診断（投与 311 日目より痛みを自覚）。セフォゾプララン塩酸塩 2g/日投与。
最終投与 4 日後 気管支喘息発作 発現日	強い気管支喘息発作を認める。アミノフィリン 200mg 投与。
最終投与 6 日後 MRSA 感染症 発現日	急速に全身状態が悪化、酸素化能の低下を認める。
最終投与 7 日後 MRSA 肺炎 発現日	夜、SpO ₂ ：70%未満となった。ステロイドパルス療法（コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム 1g/日 3 日間）を施行。その後プレドニゾロン 60mg/日を施行。
最終投与 8 日後	未明、救命救急センターに転科、気管挿入する。なお、気管挿入に伴い、意識レベルを低下させたが、その後覚醒することはなかった。喀痰の除去を行う。

最終投与 11 日後	喀痰培養の結果、MRSA 感染と診断、バンコマイシン塩酸塩 2g/日投与開始。
最終投与 13 日後	呼吸状態はやや改善していた。
最終投与 15 日後	MRSA による腸腰筋膿瘍のため、ドレナージ等により保存的に経過を観察。
最終投与 17 日後	腰椎前方固定術（感染性脊椎炎の治療）、排膿ドレナージ術施行。MRSA 肺炎の急速な再燃、増悪を認める。
最終投与 19 日後	MRSA 肺炎が極めて悪化し、呼吸不全により死亡。剖検は未実施。
報告者の意見	蜂窩織炎、MRSA 肺炎、MRSA 感染は治験薬投与に伴う免疫能の低下によるものとする。両腸腰筋膿瘍、感染性脊椎炎、菌血症は MRSA 感染による事象である。

結核 症例概要 1

本報告例では、事前のツベルクリン反応及び胸部 X 線検査では異常が認められなかったが、問診にて近親者に結核の患者がいることが確認された。診断においては各種検査のみならず、問診も必ず行うこと。

【有害事象名】

肺結核

【患者背景】

50 歳代、女性、39kg、144cm

合併症：低カルシウム血症、慢性胃炎、眼乾燥、他 既往歴：虫垂炎、バセドウ病、子宮筋腫、他

併用薬（1 日用量）：プレドニゾロン 4mg、メロキシカム 10mg、エトドラク 200mg、レバミピド 200mg、ファモチジン 40mg、ミソプロストール 400μg、アルファカルシドール 1μg、他

過去に近親者で結核発症あり。43 年前に BCG ワクチン接種。

【経過】

投与開始 37 日前	登録時：胸部 X 線検査正常、ツベルクリン反応陰性。
投与開始 1 日目	本剤 40mg/2 週 1 回投与開始。
投与 168 日目	非盲検継続試験移行時、胸部 X 線検査異常なし。
投与 245 日目	効果不十分のため本剤 80mg/2 週 1 回に増量。
投与 351 日目	胸部 X 線検査異常なし。
投与 519 日目	胸部 X 線検査異常なし。
投与 686 日目	胸部 X 線で「粒状影」「索状影」あり。本剤 80mg 最終投与。
肺結核発現日	咳、微熱、寝汗、体重減少認められず。
最終投与 14 日後	胸部 CT 実施。CT 読影結果「右上葉、中葉、舌区にごく軽い粒状影あり。慢性の気道感染を疑う。非結核性抗酸菌症＞肺結核。抗 TNFα 療法の際の結核は非定型的のこともあり結核を含めて検査必要」。
最終投与 19 日後	ツベルクリン反応強陽性、抗抗酸菌抗体検査陰性。精査のため A 病院呼吸器科を紹介。
最終投与 49 日後	喀痰、胃液の検査では抗酸菌固定されず。 クオンティフェロン TB-2G 検査のため B 病院を紹介。
最終投与 63 日後	B 病院「クオンティフェロン TB-2G 陽性。胃液検査陰性だが、肺結核の治療開始を指示」。 抗結核薬：イソニアジド 300mg、リファンピシン 750mg、エタンブトール 450mg/1 日 1 回開始。
最終投与 81 日後	両大腿後面にそう痒感を伴う皮疹出現。
}	イソニアジド、リファンピシンを一時中止。 入院によりイソニアジド、リファンピシンに対する脱感作を行い、その後イソニアジド 300mg、リファンピシン 750mg、エタンブトール 450mg/1 日 1 回をエビナスチン塩酸塩と併用し継続投与。
最終投与 287 日後	胸部 CT 所見：右上葉の粒状影-小結節影は瘢痕様に縮小改善。右末梢の気道変化-浸潤影は変化なし、やや改善。 その後 2 回の胃液検査を行うも抗酸菌は 2 回とも培養陰性。
最終投与 517 日後	軽快と判断しイソニアジド、リファンピシン、エタンブトール投与中止。
報告者の意見	おそらく結核と思われる。TNF 阻害薬使用中に結核を発症した例は多々報告があり、免疫抑制に伴う発症と考えられる。

結核 症例概要 2

本報告例のような高齢者やステロイド又は免疫調整薬を使用中等の感染リスクの高い症例では、投与前に必要な応じて胸部 CT 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）を実施し、投与中も問診及び胸部 X 線検査等を実施する等により、より注意が必要である。

【有害事象名】

結核

【患者背景】

60 歳代，男性。

合併症：なし

併用薬：リン酸ベタメタゾンナトリウム（被疑薬），プレドニゾロン（被疑薬），酢酸プレドニゾロン（被疑薬），メサラジン，ロキソプロフェンナトリウム，ラベプラゾールナトリウム，アルファカルシドール，スルピリン

【経過】

投与約 3.5 年前	潰瘍性大腸炎を発症（病型：全大腸炎型）。
投与約 5 ヶ月前	リン酸ベタメタゾンナトリウム 3mg/隔日注腸開始。
投与 29 日前	リン酸ベタメタゾンナトリウム中止し，プレドニゾロン 20mg 内服開始。
投与 14 日前	ツベルクリン反応検査：発赤 10×8mm（硬結，水疱，壊死，二重発赤等はなし）。胸部 X 線検査【所見】異常なし。結核治療歴，家族歴，接触歴はなし。
投与開始日	本剤 160mg 投与。
投与 14 日後	本剤 80mg 投与。
投与 28 日後 （最終投与日）	本剤 40mg 投与。
最終投与 9 日後	37℃台の発熱あり。
最終投与 14 日後	37.8℃。胸部 X 線検査【所見】異常なし。
最終投与 19 日後	38℃台の発熱持続。血便・便回数増加のため受診。内視鏡検査【所見】RS 越えた付近より Matts3 度。潰瘍性大腸炎の悪化と判断。リン酸ベタメタゾンナトリウム 3mg 注腸を再開し，プレドニゾロン 20mg 内服は中止。
最終投与 21 日後	症状の改善なく，潰瘍性大腸炎悪化の治療目的で入院。胸部 X 線検査【所見】異常なし。
最終投与 23 日後 ～ 最終投与 43 日後	潰瘍性大腸炎の悪化に対し，症状に応じ酢酸プレドニゾロン 30～50mg 静注，リン酸ベタメタゾンナトリウム 3mg 注腸などで治療するも，37～38℃台の発熱を繰り返す。
最終投与 44 日後 （発現日）	38℃台の発熱あり。
発現 3 日後	咳嗽出現。胸部 X 線検査【所見】異常なし。血液培養検査：陰性。酢酸プレドニゾロン静注中止し，プレドニゾロン 40mg 内服に変更。
発現 5 日後	クオンティフェロン検査：判定不可
発現 6 日後	38～39℃台の発熱持続。栄養状態不良にて IVH 管理開始。胸部 CT【所見】両肺びまん性に小粒状影が血行性に分布。周囲にスリガラス状陰影・浸潤影は認めない。空洞性病変・石灰化病変は認めない。縦隔リンパ節腫大・石灰化なし。胸水なし。脾臓：多発性の Low な SOL を認める。胸部 X 線検査【所見】上肺野に粒状影が目立つ。粟粒結核の疑い。喀痰処理による集菌法の塗抹標本で抗酸菌陽性。
発現 7 日後	呼吸器内科へ紹介。気管支鏡検査【所見】明らかな内腔所見なし。喀痰・気管支洗浄液の塗抹検査で抗酸菌陽性，尿からガフキー1 号，結核 PCR が陽性。「粟粒結核」と診断。プレドニゾロン 10mg 内服へ減量。
発現 8 日後	結核専門病院へ転院。ストレプトマイシン投与開始。
発現 11 日後	イソニアジド投与開始。
発現 17 日後	結核から DIC，多臓器不全，ARDS を来し 3 日前より呼吸状態の急速な悪化（O ₂ 15L 下にて SpO ₂ 80%）をきたし，エラスボール投与開始するも改善みられず永眠。

脱髄疾患 症例概要 ⁶¹⁾

【有害事象名】

多発性硬化症

【患者背景】

32 歳，女性

【経過】

本剤開始前	関節リウマチのため MTX を 16 ヶ月投与していたがコンプライアンスは良好ではなかった。
2003 年 4 月	本剤 40mg/2 週 1 回の投与開始。
2005 年 3 月	左眼に疼痛を伴う急性の視力低下が発現し，球後視神経炎と診断．本剤の投与中止．3 日間，高用量のメチルプレドニゾロンを投与．
不明	左眼の視力は改善したが，求心性瞳孔反射異常が残った．MRI の T2 強調像で白質に信号強度の高い病変部を多数認め，T1 強調像ではガドリニウム造影後に左右の半卵円中心に信号強度の増強がみられた．
2005 年 6 月	MRI で新たなガドリニウム強調病変を認め，多発性硬化症と診断された．

間質性肺炎 症例概要

【有害事象名】

肺感染症，間質性肺炎（悪化）

【患者背景】

70 歳代，男性，49kg，162cm

合併症：糖尿病，間質性肺炎，前立腺肥大症，脳梗塞症，骨粗鬆症，頸椎症，便秘症，喫煙者

併用薬（1 日用量）：プレドニゾロン 6mg，エトドラク 400mg，ミソプロストール 400μg，塩酸タムスロシン 0.1mg，ボグリボース 0.2mg，ヒトインスリン（遺伝子組換え）24IU，メコバラミン 1,500μg，他

【経過】

投与開始 1 日目	本剤 40mg/2 週 1 回投与開始。
投与 87 日目 肺感染症， 間質性肺炎（悪化） 発現日	右胸部を打撲したため受診．胸部 X 線撮影したところ，右下肺に間質性肺炎様の陰影あり，胸部 CT でも確認． KL-6（基準値 500U/mL 以下）：393U/mL <i>Pseudomonas aeruginosa</i> :1+， <i>Streptococcus pneumoniae</i> :1+， <i>Neisseriaceae</i> :3+， <i>Streptococcaceae</i> :2+（喀痰）．
投与 98 日目	当院受診，本剤 40mg 最終投与．待合室にいる際に，気分不快，低酸素血症も認められ入院となる．入院後，ピペラシリンナトリウム（PIPC）4g/日，γ-グロブリン 5g/日の投与を開始．KL-6:367．
最終投与 10 日後	抗生剤をパニペナム/ベタミブロン（PAPM/BP），フルコナゾール（FLCZ）に変更．
最終投与 14 日後	CRP 改善得られず．
最終投与 15 日後	プレドニゾロン（PSL）40 mg/日に増量．
最終投与 16 日後	CPR 4.13，白血球（WBC）9,890/mm ³ ．
最終投与 17 日後	解熱．
最終投与 18 日後	酸素中止．Room air で動脈血酸素飽和度（SpO ₂ ）97%．
最終投与 21 日後	CRP 0.54，WBC 11,160，Hb 10.7g/dL．
最終投与 23 日後	抗生剤中止．
最終投与 28 日後	β-D-グルカン（基準値 20 pg/mL 以下）26.3 pg/mL，KL-6 496．
最終投与 35 日後	CRP 0.11，WBC 11,210．
最終投与 37 日後	PSL 35mg．
最終投与 48 日後	CRP 0.33．
最終投与 50 日後	発熱，SpO ₂ ：90%．O ₂ 2L/min 再開．
最終投与 51 日後	CRP 0.67，塩酸シプロフロキサシン 600mg/日，SpO ₂ 98%となる．
最終投与 58 日後	PSL 30mg，CRP 2.96，WBC 14,860．
最終投与 64 日後	CRP 11.09，WBC 10,320． <i>Pseudomonas aeruginosa</i> :1+， <i>Streptococcaceae</i> :2+（喀痰）
最終投与 69 日後	β-D-グルカン 117，アスペルギルス抗体 陰性，カンジダ抗原 2 倍．

最終投与 71 日後	CRP も 9.6 と上昇していたためミカファンギンナトリウム 300mg, スルファメトキサゾール・トリメトプリム 8A を併用, SpO ₂ 96%. ニューモシスティス・ジロヴェチ DNA (PCR) 陽性 (喀痰) .
最終投与 76 日後	塩酸シプロフロキサシン中止, CRP 13.10, WBC 25,010, コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム 1,000mg, SpO ₂ 低下, O ₂ 5L に up して 99%まで改善.
最終投与 78 日後	コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム 1,000mg 終了, O ₂ 6L に up.
最終投与 79 日後	PSL 40mg, SpO ₂ 90%に低下し, O ₂ 60%6L に up.
最終投与 80 日後	PSL 125mg, CRP 3.35, WBC 19,790.
最終投与 81 日後	PSL 100mg.
最終投与 82 日後	CRP 7.57, WBC 12,920, O ₂ 8L100%に増量.
最終投与 83 日後	血圧低下. 心臓マッサージ, Bag-mask による人工呼吸開始するも死亡.
報告医の意見	器質性肺炎に対してステロイド薬は著効を呈したと判定されるが, 減量中に感染を反復するようになり, 最終投与 69 日後の β-D グルカンと喀痰ニューモシスティス・ジロヴェチ PCR からは, 本例の経過にニューモシスティス・ジロヴェチが関与した可能性は十分に考えられる. ステロイドパルス療法が一時的にでも病態を改善する傾向があったのは事実であるが, ニューモシスティス肺炎の急性期においてもステロイド薬の有効性は報告されており, これをもって主たる病態を判断し得るものではない. ニューモシスティス肺炎であるとして, 本剤が免疫状態に与えた影響は否定できないものの, ステロイド薬の大量投与を行っていることも重要な要因と考えられ, 必ずしも本剤による責任があるとは考えがたい. 肺感染症: 多分関連あり. 間質性肺炎 (悪化) : 関節リウマチの活動性が原因であり, 治験薬との因果関係は多分関連なし.

劇症肝炎, 肝機能障害, 黄疸, 肝不全 症例概要

【有害事象名】

劇症肝炎, 肝不全, B 型肝炎再燃

【患者背景】

70 歳代, 女性

合併症: なし

併用薬: メトトレキサート 10mg/週, プレドニゾロン 2.5mg/日, 葉酸 5mg/日, プロチゾラム, テブレノン, ファモチジン, アルファカルシドール

【経過】

投与開始 5 年前	HBs 抗原定性検査陰性であったが, 他病院で HBs 抗原定量検査を実施し, 低力価のため判定保留とされていた.
投与開始 1 年 1 ヶ月前	インフリキシマブ, メトトレキサート, プレドニゾロン投与開始. インフリキシマブ投与前の検査では, ALT 正常, HBs 抗原陰性, HBs 抗体陽性.
投与開始	本剤 40mg/2 週で投与開始. AST 32 IU/L (正常範囲 8-38 IU/L), ALT 21 IU/L (正常範囲 4-44 IU/L) .
投与 59 日目	AST 29 IU/L, ALT 22 IU/L.
投与 127 日目	AST 49 IU/L, ALT 47 IU/L.
投与 225 日目	AST 68 IU/L, ALT 65 IU/L.
投与 10 ヶ月目	全身倦怠感を徐々に自覚.
投与 323 日目 (発現日)	全身倦怠感が更に増強, 血液検査で肝胆道系酵素の上昇 (AST 563 IU/L, ALT 361 IU/L) を認め, 薬剤性肝障害を疑い, 本剤投与中止. プレドニゾロン 5mg/day に増量. グリチルリチン・グリシン・システイン配合剤投与.
発現 16 日目	意識レベルは清明, 黄疸著明で, 著明なトランスアミナーゼの上昇と血小板減少および PT 低下 (10%), 急性肝炎重症型と考えられ, 転院. 入院時検査で, HBs 抗原, HBc 抗体は陽性で, HBs 抗体, IgM-HBc 抗体は陰性. 血中 HBV-DNA は 10⁹copies/mL で潜伏感染していた HBV の再活性化と診断. 肝合成能の著明な低下を認めることから, 血漿交換+濾過透析, インターフェロン β, エンテカビルにて加療開始.
発現 18 日目	メチルプレドニゾロン 1g/日でステロイドパルス開始.
発現 22 日目	脳症認めず. 夜より SpO ₂ の低下. 心房細動, 頻脈出現. 利尿剤, ジルチアゼム持続投与を開始したが, 呼吸苦改善なし.
発現 23 日目	SpO ₂ 90%台にコントロール. タより尿量著明に減少. 輸液負荷, 利尿剤投与したが尿量改善なく, 腎不全, 代謝性アシドーシスを認めた. せん妄あり, 肝性昏睡Ⅲ度.
発現 24 日目	状態悪化傾向で, 酸素化はリザーバマスクによる酸素投与にて保たれるも無尿続き, 徐々に浅呼吸となり, 死亡.

<臨床検査値>

	投与開始 5 年前	投与 開始時	投与 59 日目	投与 127 日目	投与 225 日目	発現日	発現 16 日目	発現 17 日目	発現 24 日目
LDH (IU/L)	—	—	—	—	—	374	554	365	1,689
AST (IU/L)	—	32	29	49	68	563	1,390	586	1,552
ALT (IU/L)	—	21	22	47	65	361	645	289	568
T-Bil (Mg/dL)	—	—	—	—	—	0.6	15.5	10.9	8.9
ChE	—	—	—	—	—	148.0	—	—	—
NH3	—	—	—	—	—	—	—	121.0	—
HBc-Ab	—	—	—	—	—	—	—	12.7	—
HBe-Ab	—	—	—	—	—	—	—	96.6	57.3
HBe-Ag	—	—	—	—	—	—	—	0.1	0.0
HBs-Ab	—	—	—	—	—	—	—	2.1	0.8
HBs-Ag	(+/-)	—	—	—	—	—	2,000	2,000	2,000
HCV-Ab	—	—	—	—	—	—	—	0.3	—

(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、体位性めまい、うつ病、感情障害、構音障害	気分障害、神経過敏、激越、落ち着きのなさ、神経感覚障害（錯覚を含む）、睡眠障害
血液・リンパ	自己抗体陽性（抗DNA抗体陽性、抗核抗体陽性）（16.4%）	貧血、リンパ球数減少、好酸球数増加、白血球百分率数異常（白血球数増加を含む）	リンパ球形態異常、血小板数増加、リンパ節症、リンパ節炎、脾臓出血、脾臓梗塞、リンパ管炎、リウマトイド因子（RF）増加、血中β-D-グルカン増加、リンパ球百分率異常（百分率増加及び減少を含む）、単球数異常（百分率増加及び減少を含む）、大小不同赤血球陽性、赤血球連銭形成、赤血球数増加、好中球数増加、血中免疫グロブリンE増加、リンパ球数増加、トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加、血中アミラーゼ増加、血中トリプシン増加	特発性血小板減少性紫斑病（ITP）、APTT延長
代謝・栄養		血中トリグリセリド上昇、血中尿酸増加、血中コレステロール上昇、乳酸脱水素酵素（LDH）上昇、体重増加、高血糖、CK（CPK）上昇、CRP上昇、体重減少、高脂血症、糖尿病	血中リン減少、食欲不振、血中アルブミン減少、総蛋白増加、血中カリウム減少、血中カルシウム減少、血中カルシウム増加、血中クロール減少、血中コレステロール減少、血中ナトリウム減少、血中トリグリセリド減少、CK（CPK）減少、総蛋白減少、脱水、高カリウム血症、痛風、食欲亢進、肥満、低血糖、血中マグネシウム増加、血中リン増加、グリコヘモグロビン増加	
感覚器		結膜炎、眼の異常感、麦粒腫	難聴、中耳炎、耳鳴、眼瞼浮腫、外耳炎、白内障、耳不快感、耳出血、結膜出血、眼脂、乾性角結膜炎、乱視、眼瞼炎、霰粒腫、複視、角膜炎、角膜症、高眼圧症、光視症、網膜変性、網膜静脈閉塞、高血圧性網膜症、強膜出血、強膜炎、真珠腫、緑内障、耳痛、角膜損傷、耳垢栓塞、角膜びらん、眼出血、硝子体浮遊物、耳感染、聴覚刺激検査異常、流涙増加、霧視、一過性視力低下、網膜出血、眼圧上昇	眼の刺激又は炎症、視覚障害、眼球感覚障害、全眼球炎、虹彩炎、耳介腫脹、耳そう痒症
循環器		高血圧	動悸、期外収縮、低血圧、心房細動、狭心症、心弁膜疾患、不整脈、心房頻脈、心不全、心タンポナーデ、心血管障害、冠動脈疾患、心室拡張、左房拡張、フィブリンDダイマー増加、頻脈、血栓性静脈炎、動脈硬化症、出血、ほてり、不安定血圧、末梢動脈瘤、静脈炎、壊死性血管炎、血管拡張、急性心筋梗塞、心電図異常、レイノー現象	心停止、冠動脈不全、心嚢液貯留、血腫、血管閉塞、大動脈狭窄、大動脈瘤

	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）（55.1%），咳嗽	インフルエンザ，鼻炎，鼻漏，鼻閉	慢性気管支炎，喘息，気管支肺炎，喉頭気管気管支炎，インフルエンザ性肺炎，鼻出血，特発性器質化肺炎，発声障害，呼吸困難，中葉症候群，咽頭紅斑，くしゃみ，気管支狭窄，過換気，胸水，胸膜線維症，胸膜炎，気胸，喘鳴，声帯ポリープ，百日咳，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，口唇炎，腹部膨満，口腔ヘルペス，イレウス	胃不快感，ウイルス性胃腸炎，痔核，食道炎，歯痛（歯知覚過敏を含む），胃潰瘍，口腔カンジダ症，口内乾燥，消化不良，歯肉腫脹，腹部不快感，腹部腫瘍，痔瘻，結腸ポリープ，腸憩室，十二指腸潰瘍，十二指腸炎，心窩部不快感，胃ポリープ，消化管アミロイドーシス，胃腸出血，歯肉形成不全，歯肉痛，舌痛，口 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，癰痕ヘルニア，鼠径ヘルニア，胃酸過多，膵腫大，急性膵炎，直腸腺腫，胃腸異形成，口唇痛，唾液腺炎	憩室炎，口腔内潰瘍形成，直腸出血，大腸炎，小腸炎
肝臓	肝酵素上昇	脂肪肝，血中ビリルビン増加	胆石症，アルコール性肝疾患，原発性胆汁性肝硬変，胆嚢ポリープ，肝臓うっ血，肝機能検査値異常，ALP 減少，胆嚢炎，胆管炎	肝壊死，肝炎，B型肝炎の再燃
皮膚	発疹，そう痒症，湿疹，白癬感染	紅斑，蕁麻疹，毛包炎，皮膚炎（接触性皮膚炎，アレルギー性皮膚炎を含む），皮膚真菌感染，皮膚乳頭腫，帯状疱疹，ざ瘡	皮下出血，脱毛症，爪囲炎，皮膚潰瘍，皮膚乾燥，過角化，皮下組織膿瘍，紫斑，感染性表皮嚢胞，伝染性軟属腫，皮膚細菌感染，手足口病，膿痂疹，膿皮症，挫傷，結核菌皮膚テスト陽性，メラノサイト性母斑，脂漏性角化症，脂肪腫，黄色腫，紅色汗疹，ヘノッホ・シェンライン紫斑病，膿疱性乾癬，多汗症，嵌入爪，乾癬，水疱，褥瘡性潰瘍，皮膚嚢腫，発汗障害，皮膚疼痛，光線過敏性反応，脂漏，皮膚びらん，皮膚剥脱，皮膚硬結，顔面腫脹，乾皮症，黄色爪症候群，せつ，冷汗，面皰，皮膚エリテマトーデス，痂皮，皮膚小結節，肉芽腫，肥厚性癬痕，多形紅斑，爪の障害，口唇色素沈着，禿瘡	血管浮腫，斑状出血，脂肪織炎，血管神経性浮腫，皮膚血管炎

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注1)}
筋骨格系		背部痛, 関節痛	骨折, 四肢痛, 筋痛, 骨粗鬆症, 滑液囊腫, 腱断裂, 骨密度減少, 筋骨格硬直, 変形性脊椎炎, 関節破壊, 筋骨格系胸痛, 筋骨格痛, 環軸椎不安定, 単径部腫瘍, 椎間板突出, 関節腫脹, 四肢不快感, 腰部脊柱管狭窄, 筋痙攣, 筋力低下, 頸部痛, 骨関節炎, 肩回旋筋腱板症候群, 筋肉減少症, 関節炎, 関節障害, 四肢の結節, 脊椎すべり症, 臀部痛, 椎間板変性症, 関節周囲炎, 肩痛, 椎間板炎, 関節捻挫, 頸部腫瘍, 筋炎, 手根管症候群, 滑液包炎, ミオパチー, 骨壊死	横紋筋融解症
内分泌系			甲状腺腫, 甲状腺機能亢進症, 血中ヒト絨毛性ゴナドトロピン増加, 甲状腺機能低下症, 副腎腺腫, クッシング様症状	甲状腺障害
泌尿器・生殖器		血尿, 膀胱炎, 女性生殖器系感染, 蛋白尿, 尿沈渣陽性	血中尿素増加, 尿中白血球エステラーゼ陽性, 尿中ブドウ糖陽性, 尿中ケトン体陽性, 尿中細菌検出, 夜間頻尿, 不正子宮出血, 腎・尿路結石, 腎膿瘍, 血中クレアチニン増加, 子宮平滑筋腫, 腎機能障害, 頻尿, 慢性腎不全, 水腎症, 腎梗塞, 腺筋症, 性器出血, 月経過多, 前立腺炎, 陰部そう痒症, 膣分泌物, 尿 pH 上昇, 陰嚢水腫, 尖圭コンジローマ, 淋疾, 尿道炎, 尿中結晶陽性, 排尿困難, 尿意切迫, 腎血管障害, 良性前立腺肥大症, 精巣上体炎, 陰腫脹, 前立腺特異性抗原増加, 緊張性膀胱, 無月経, 不規則月経, 閉経期症状	膀胱及び尿道症状, 腎臓痛, 月経周期障害
全身症状	発熱	倦怠感, 浮腫, 胸痛, 季節性アレルギー, 単純ヘルペス感染	異常感, 胸部不快感, ウイルス感染, 悪寒, 冷感, 化膿, 口渇, 疲労, 腫瘍, 顔面浮腫, 熱感, 低体温, 治癒不良, 異物感, 潰瘍, 食物アレルギー, 抗酸性桿菌感染, クリプトコッカス症, 感染, 転倒, 背部損傷, 創腐敗, CT 異常, 胸部 X 線異常, 免疫学的検査異常, 全身性エリテマトーデス, 線維腺腫, 乳房の良性新生物, 乳房痛, 乳頭痛, 側腹部痛, 真菌感染, 腋窩痛, 細菌感染, 疼痛, 圧迫感, 腫脹, 金属アレルギー, 大腸菌感染, 無力症, 成長遅延	インフルエンザ様疾患, サルコイドーシス
投与部位	注射部位反応 ^{注2)} (紅斑, そう痒感, 発疹, 出血, 腫脹, 硬結等) (25.4%)			

(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 ヶ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。頻度不明は海外のみ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	破壊進展防止試験 関節リウマチ(関節) n=326	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	腸管型 ベーチェット病 n=20	クローン病* n=118	潰瘍性大腸炎 n=177	非感染性 ぶどう膜炎** n=46	汎発型膿疱性 乾癬 n=10	合計 n=1,308	
副作用項目	例数	例数	例数	例数	例数	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	2			1		6	3	1		26	(2.0%)
貧血	8	1									9	(0.7%)
白血球減少症	1	2		1			2	1			7	(0.5%)
リンパ節症	3	2					1	1			7	(0.5%)
リンパ節炎	1		2				2				5	(0.4%)
リンパ球減少症	2										2	(0.2%)
リンパ節痛							1	1			2	(0.2%)
脾臓出血	1										1	(0.1%)
脾臓梗塞	1										1	(0.1%)
小球性貧血							1				1	(0.1%)
血小板減少症				1							1	(0.1%)
好中球減少症		1									1	(0.1%)
好酸球増加症										1	1	(0.1%)
心臓障害												
動悸	4	1	2								7	(0.5%)
心室性期外収縮	3	1									4	(0.3%)
狭心症	1	1	2								4	(0.3%)
心房細動	2		1								3	(0.2%)
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	5	2	1				1			19	(1.5%)
耳鳴	6	1	1								8	(0.6%)
耳痛			3				1				4	(0.3%)
頭位性回転性めまい	4										4	(0.3%)
難聴	3	1									4	(0.3%)
耳不快感	3										3	(0.2%)
突発難聴	3										3	(0.2%)
感音性難聴	1		1	1							3	(0.2%)
聴力低下	1							1			2	(0.2%)

	関節リウマチ n=382	破壊進展防止試験 関節リウマチ(関節) n=326	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	腸管型 ベーチェット病 n=20	クローン病* n=118	潰瘍性大腸炎 n=177	非感染性 ぶどう膜炎** n=46	汎発型膿疱性 乾癬 n=10	合計 n=1,308	
副作用項目	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	(発現率%)
耳出血	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	(0.2%)
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	3		1		2	1	1		21	(1.6%)
アレルギー性結膜炎	3	3	1	1	1		2				11	(0.8%)
眼乾燥	8										8	(0.6%)
眼瞼浮腫	5		1				1				7	(0.5%)
白内障	5			1					1		7	(0.5%)
眼精疲労	2	1	2					1			6	(0.5%)
眼充血	3						1				4	(0.3%)
眼瞼炎	1		3						1		5	(0.4%)
眼痛	3								1		4	(0.3%)
眼脂	2		1								3	(0.2%)
乾性角結膜炎	2	1									3	(0.2%)
結膜出血	2										2	(0.2%)
乱視	1		1								2	(0.2%)
光視症	1		1								2	(0.2%)
霰粒腫	1						1				2	(0.2%)
眼そう痒症	1						1				2	(0.2%)
結膜充血			2								2	(0.2%)
硝子体浮遊物			1				1				2	(0.2%)
目の異常感	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%)
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%)
上強膜炎		1									1	(0.1%)
潰瘍性角膜炎		1									1	(0.1%)
ぶどう膜炎									2		2	(0.2%)
網膜出血									1		1	(0.1%)
眼挫傷										1	1	(0.1%)
胃腸障害												
下痢	33	11	18	3			3		1		69	(5.3%)
悪心	17	4	6	2	2	1	3	5	1		41	(3.1%)
便秘	19	10	4	1	2		2				38	(2.9%)

	関節リウマチ n=382	関節リウマチ(関節破壊進展防止試験) n=326	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	腸管型ベーチエット病 n=20	クローン病* n=118	潰瘍性大腸炎 n=177	非感染性ぶどう膜炎** n=46	汎発型膿疱性乾癬 n=10	合計 n=1,308
副作用項目	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数 (発現率%)
齦歯	14	6	8				6	3			37 (2.8%)
口内炎	17	12	1	2	2		1	1			36 (2.8%)
歯周炎	13	7	10				2				32 (2.4%)
上腹部痛	16	4	4	1	1		3		1		30 (2.3%)
腹痛	11		7		1		3	2	1		25 (1.9%)
胃炎	9	8	4				1		1		23 (1.8%)
嘔吐	13	1	4				2	2			22 (1.7%)
腸炎	15	1	3								19 (1.5%)
歯肉炎	9		3				2	4			18 (1.4%)
クローン病							17				17 (1.3%)
口唇炎	6	2	3				2	2			15 (1.1%)
胃不快感	8		2	1			1				12 (0.9%)
腹部膨満	5		3	1			4				13 (1.0%)
歯痛	4	1	3					1			9 (0.7%)
痔核	6	1					1				8 (0.6%)
逆流性食道炎	6							1			7 (0.5%)
潰瘍性大腸炎								7			7 (0.5%)
腹部不快感	1	3		1				1	1		7 (0.5%)
歯周病	4						1		1		6 (0.5%)
胃潰瘍	4	1									5 (0.4%)
腸閉塞						1	4				5 (0.4%)
歯肉腫脹	2		1				1				4 (0.3%)
消化不良	2						2				4 (0.3%)
痔瘻	1						3				4 (0.3%)
びらん性胃炎	3	1									4 (0.3%)
萎縮性胃炎	1		2								3 (0.2%)
十二指腸潰瘍	1		1				1				3 (0.2%)
歯肉痛	1	1	1								3 (0.2%)
口唇水疱	1	1	1								3 (0.2%)
口内乾燥	2							1			3 (0.2%)
口唇のひび割れ	2										2 (0.2%)
顎下腺腫大	1		1								2 (0.2%)
腹膜炎	1						1				2 (0.2%)
口の感覚鈍麻	1			1							2 (0.2%)
アフタ性口内炎							2				2 (0.2%)
イレウス							2				2 (0.2%)
心窩部不快感	1	1									2 (0.2%)
腹部腫瘤	1										1 (0.1%)
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%)
胃出血	1										1 (0.1%)
胃ポリープ	1										1 (0.1%)
消化管アミロイドシス	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%)

	関節リウマチ n=382	破壊進展防止試験 関節リウマチ(関節) n=326	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	腸管型 ベーチェット病 n=20	クローン病* n=118	潰瘍性大腸炎 n=177	非感染性 ぶどう膜炎** n=46	汎発型膿疱性 乾癬 n=10	合計 n=1,308	
副作用項目	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	(発現率%)
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%)
亜イレウス							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%)
胃酸過多		1									1	(0.1%)
鼠径ヘルニア		1									1	(0.1%)
脾腫大		1									1	(0.1%)
急性脾炎		1									1	(0.1%)
胃腸出血	1										1	(0.1%)
結腸狭窄								1			1	(0.1%)
おくび								1			1	(0.1%)
排便回数増加								1			1	(0.1%)
胃腸異形成								1			1	(0.1%)
口唇痛								1			1	(0.1%)
慢性胃炎									1		1	(0.1%)
全身障害及び投与局所様態												
注射部位紅斑	83	7	21	6	4		2	2	1		126	(9.6%)
注射部位反応	46	26	8	2	2	2	12	13			111	(8.5%)
発熱	35	6	11	1	4		10	7	1		75	(5.7%)
注射部位そう痒感	28	5	8	2			1	2			46	(3.5%)
倦怠感	8	5	14	2	2		5	7			43	(3.3%)
末梢性浮腫	8	4	8					1			21	(1.6%)
胸痛	7	1	5				3				16	(1.2%)
注射部位腫脹	2		5	2	1						10	(0.8%)
胸部不快感	5	1					3		1		10	(0.8%)
異常感	2	1	4				1	1			9	(0.7%)
注射部位疼痛	1	1	1	1			3	2			9	(0.7%)

	関節リウマチ n=382	関節リウマチ(関節破壊進展防止試験) n=326	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	腸管型ベーチェット病 n=20	クローン病* n=118	潰瘍性大腸炎 n=177	非感染性ぶどう膜炎** n=46	汎発型膿疱性乾癬 n=10	合計 n=1,308	
副作用項目	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	(発現率%)
注射部位発疹	6	2							2		10	(0.8%)
悪寒	5							1			6	(0.5%)
注射部位出血	5										5	(0.4%)
冷感	4		1								5	(0.4%)
口渇	3		1								4	(0.3%)
疲労	2		1	1							4	(0.3%)
注射部位硬結	1		2								3	(0.2%)
注射部位皮膚炎	2										2	(0.2%)
腫瘍	2										2	(0.2%)
熱感	1		1								2	(0.2%)
投与部位紅斑	1						1				2	(0.2%)
投与部位そう痒感	1						1				2	(0.2%)
顔面浮腫	1						1				2	(0.2%)
注射部位内出血			2								2	(0.2%)
疼痛			1				1				2	(0.2%)
無力症					1			1			2	(0.2%)
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%)
肝機能障害												
肝機能異常	8	22	8	7	2		1	1			49	(3.7%)
脂肪肝	7	4	3	1		1					16	(1.2%)
肝障害		5	2	1							8	(0.6%)
胆石症	3	1	1								5	(0.4%)
胆嚢炎		2									2	(0.2%)
胆嚢ポリープ	1	1									2	(0.2%)
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%)
肝臓うつ血	1										1	(0.1%)
急性胆管炎		1									1	(0.1%)
免疫系障害												
季節性アレルギー	5	3	7				1				16	(1.2%)
薬物過敏症	5	1									6	(0.5%)
過敏症			1				2	1			4	(0.3%)
食物アレルギー	1										1	(0.1%)
金属アレルギー							1				1	(0.1%)

	関節リウマチ n=382	破壊進展防止試験 関節リウマチ(関節) n=326	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	腸管型 ベーチェット病 n=20	クローン病* n=118	潰瘍性大腸炎 n=177	非感染性 ぶどう膜炎** n=46	汎発型膿疱性 乾癬 n=10	合計 n=1,308
副作用項目	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数 (発現率%)
感染症及び寄生虫症											
鼻咽頭炎	146	74	81	8	7	6	43	17	7		389 (29.7%)
上気道感染	38	5	16	5	6	1	8	3	1		83 (6.3%)
咽頭炎	29	11	7	3	5	1	3				59 (4.5%)
気管支炎	39	10	1	1	1	1	2	2	1		58 (4.4%)
毛包炎	4	2	25				2	1			34 (2.6%)
帯状疱疹	16	7	5				1	5		1	35 (2.7%)
膀胱炎	16	9	4		1		1	2	2		35 (2.7%)
胃腸炎	12	7	1	2	2		5	1	2		32 (2.4%)
足部白癬	15	4	8	1			1				29 (2.2%)
肺炎	13	7	2	1	1		2	3	1		30 (2.3%)
インフルエンザ	15		5	1	2		1	2	2		28 (2.1%)
蜂巣炎	16	4					2		1		23 (1.8%)
副鼻腔炎	12	3	1				1	1	1		19 (1.5%)
尿路感染	11	4			1			1			17 (1.3%)
単純ヘルペス	1	1	7				7				16 (1.2%)
扁桃炎	8	1	4		1		1				15 (1.1%)
爪白癬	14										14 (1.1%)
鼻炎	6		7	1							14 (1.1%)
口腔ヘルペス	6	5			3						14 (1.1%)
麦粒腫	4	1	4	1	1		1	1			13 (1.0%)
爪囲炎	5	4	1		1				1		12 (0.9%)
白癬感染	5	1	1		1	1	1	1			11 (0.8%)
感染性腸炎	3	2	1			1	3	1			11 (0.8%)
中耳炎	5		4			1					10 (0.8%)
体部白癬	4	2	1	1							8 (0.6%)
外耳炎	4		1				2		1		8 (0.6%)
ウイルス性腸炎	3		1	2			1				7 (0.5%)
腎盂腎炎	6	1							1		8 (0.6%)
ウイルス感染	2		2				2				6 (0.5%)
化膿	5	1									6 (0.5%)
慢性副鼻腔炎	5										5 (0.4%)
口腔カンジダ症	5										5 (0.4%)
腔カンジダ	4						1				5 (0.4%)
ウイルス性胃腸炎	1		1				3				5 (0.4%)
腹部膿瘍	1						4				5 (0.4%)
せつ			5								5 (0.4%)
皮膚真菌感染	4				1						5 (0.4%)
皮下組織膿瘍	4				1						5 (0.4%)
細菌性肺炎	2	2					1	1			6 (0.5%)
喉頭炎	3		1								4 (0.3%)
膿痂疹	1		1		2						4 (0.3%)
細菌性腔炎	3	1									4 (0.3%)
気管支肺炎	1	2	1								4 (0.3%)
伝染性軟属腫	2		1					1			4 (0.3%)
急性副鼻腔炎	2		1						1		4 (0.3%)
肺結核	2		1								3 (0.2%)
癩風	2		1								3 (0.2%)
急性扁桃炎			3								3 (0.2%)
耳下腺炎	1	1	1								3 (0.2%)

	関節リウマチ n=382	破壊進展防止試験 関節リウマチ(関節) n=326	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	腸管型 ベーチェット病 n=20	クローン病* n=118	潰瘍性大腸炎 n=177	非感染性 ぶどう膜炎** n=46	汎発型膿疱性 乾癬 n=10	合計 n=1,308
副作用項目	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数 (発現率%)
股部白癬		1	2								3 (0.2%)
細菌感染		1	1				1				3 (0.2%)
百日咳		2	1								3 (0.2%)
肺感染	2							1			3 (0.2%)
膿疱性皮疹	1		1					1			3 (0.2%)
サイトメガロウイルス感染				1			1	1			3 (0.2%)
膿瘍	2										2 (0.2%)
細菌性関節炎	2										2 (0.2%)
非定型マイコプラズマ感染	2										2 (0.2%)
気管支拡張症	2										2 (0.2%)
感染性表皮嚢胞	2										2 (0.2%)
リンパ管炎	2										2 (0.2%)
膿胸	2										2 (0.2%)
敗血症	2										2 (0.2%)
皮膚細菌感染	2										2 (0.2%)
ブドウ球菌感染	2										2 (0.2%)
カンジダ症	1		1								2 (0.2%)
感染	1		1								2 (0.2%)
ヘルペス性角膜炎	1		1								2 (0.2%)
ヘリコバクター感染	1			1							2 (0.2%)
骨髄炎	1			1							2 (0.2%)
急性気管支炎			2								2 (0.2%)
肛門周囲膿瘍			1				1				2 (0.2%)
爪真菌症		2									2 (0.2%)
クリプトコッカス症	1	1									2 (0.2%)
性器カンジダ症		1					1				2 (0.2%)
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%)
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%)

	関節リウマチ n=382	破壊進展防止試験 関節リウマチ(関節) n=326	尋常性乾癬及び 関節症性乾癬 n=163	強直性脊椎炎 n=41	関節炎 若年性特発性 n=25	腸管型 ベーチェット病 n=20	クローン病* n=118	潰瘍性大腸炎 n=177	非感染性 ぶどう膜炎** n=46	汎発型膿疱性 乾癬 n=10	合計 n=1,308
副作用項目	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数 (発現率%)
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%)
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%)
カポジ水痘様発疹							1				1 (0.1%)
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%)
蓄膿		1									1 (0.1%)
エプスタイン・バーウイルス感染		1									1 (0.1%)
感染性嚢腫		1									1 (0.1%)
下気道感染		1									1 (0.1%)
細菌性上気道感染		1									1 (0.1%)
水痘		1									1 (0.1%)
肛門膿瘍								1	1		2 (0.2%)
細菌性消化管感染								1			1 (0.1%)
マイコプラズマ・アピウム・レグス感染								1			1 (0.1%)
急性腎盂腎炎								1			1 (0.1%)
唾液腺炎								1			1 (0.1%)
結核								1			1 (0.1%)
禿瘡									1		1 (0.1%)
細菌性腸炎										1	1 (0.1%)
障害、中毒及び処置合併症											
肋骨骨折	5										5 (0.4%)
挫傷	3		1					1			5 (0.4%)
脊椎圧迫骨折	3										3 (0.2%)
関節捻挫					2		1				3 (0.2%)
節足動物刺傷	2	1									3 (0.2%)
転倒	2										2 (0.2%)
腱断裂	2										2 (0.2%)
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%)
凍瘡		1									1 (0.1%)
大腿骨骨折		1									1 (0.1%)
熱中症		1									1 (0.1%)

	関節リウマチ n=382	破壊進展防止試験 関節リウマチ(関節) n=326	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	腸管型 ベーチェット病 n=20	クローン病* n=118	潰瘍性大腸炎 n=177	非感染性 ぶどう膜炎** n=46	汎発型膿疱性 乾癬 n=10	合計 n=1,308
副作用項目	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数 (発現率%)
恥骨骨折		1									1 (0.1%)
臨床検査											
DNA 抗体陽性	98				1		1	1			101 (7.7%)
抗核抗体陽性	74			1	2		2	1			80 (6.1%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	17	21	21	1		1	1				62 (4.7%)
血中トリグリセリド増加	16	2	29	2			2				51 (3.9%)
アスパラギン酸・アミノトランスフェラーゼ増加	14	16	12	1		1	2		1		47 (3.6%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	21	4	8				4				37 (2.8%)
尿中血陽性	21	1	11				2				35 (2.7%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	7	3	19				5	1			35 (2.7%)
抗核抗体増加			22			1	6	1			30 (2.3%)
血中アルカリホスファターゼ増加	19	2	5		1		1	1			29 (2.2%)
血中尿酸増加	6	1	18				1	1			27 (2.1%)
C-反応性蛋白増加	7	1	12	1			5				26 (2.0%)
白血球数減少	3	8	3			1	2	8			25 (1.9%)
血中乳酸脱水素酵素増加	14	2	6				1				23 (1.8%)
尿中蛋白陽性	12		6				2				20 (1.5%)
体重増加	13	2	3	2							20 (1.5%)
リンパ球百分率減少	19										19 (1.5%)
白血球数増加	10		6	1			2				19 (1.5%)
血中ブドウ糖増加	11		5				1		1		18 (1.4%)
好酸球百分率増加	7		8								15 (1.1%)
血中ビリルビン増加			13				1	1			15 (1.1%)
血中コレステロール増加	10	2	1			1					14 (1.1%)
体重減少	7	2	2	2							13 (1.0%)
ヘモグロビン減少	9	1	2								12 (0.9%)
血圧上昇	9	1	1				1				12 (0.9%)
血中尿素増加	8	1	3								12 (0.9%)
尿中白血球陽性	5	1	6								12 (0.9%)
好中球数減少	1	4	6					1			12 (0.9%)
尿中白血球エステラーゼ陽性	11										11 (0.8%)
尿中ブドウ糖陽性	4		5	1							10 (0.8%)
リンパ球形態異常	2		2				4				8 (0.6%)
肝機能検査値異常	3	5									8 (0.6%)
血中リン減少	4		2				1	1			8 (0.6%)
尿中ケトン体陽性	4		3								7 (0.5%)
尿中細菌検出	2		5								7 (0.5%)
血小板数増加	2		3		1		1				7 (0.5%)
血小板数減少	2		4								6 (0.5%)
肝酵素上昇	2	4									6 (0.5%)
胸部 X 線異常	3		2					1			6 (0.5%)
血中クレアチニン増加	3	1	1								5 (0.4%)
好酸球数増加	1		3					1			5 (0.4%)
コンピュータ断層撮影異常	3		1								4 (0.3%)
ヘマトクリット減少	2		2								4 (0.3%)
赤血球数減少	2		2								4 (0.3%)
血中アルブミン減少	3										3 (0.2%)
総蛋白増加	3										3 (0.2%)
リウマチ因子増加	3										3 (0.2%)
尿円柱	2		1								3 (0.2%)

	関節リウマチ n=382	関節リウマチ(関節破壊進展防止試験) n=326	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	腸管型ベーチエット病 n=20	クローン病* n=118	潰瘍性大腸炎 n=177	非感染性ぶどう膜炎** n=46	汎発型膿疱性乾癬 n=10	合計 n=1,308
副作用項目	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数 (発現率%)
リンパ球百分率増加	2						1				3 (0.2%)
好中球百分率減少	2						1				3 (0.2%)
二本鎖 DNA 抗体			3								3 (0.2%)
細胞マーカー増加		3									3 (0.2%)
リンパ球数減少	1						1	1			3 (0.2%)
血中β-D-グルカン増加	2										2 (0.2%)
血中ヒト絨毛性ゴナドトロピン増加	2										2 (0.2%)
血中カリウム減少	2										2 (0.2%)
血圧低下	2										2 (0.2%)
尿中赤血球陽性	2										2 (0.2%)
結核菌皮膚テスト陽性	2										2 (0.2%)
血中カルシウム減少	1		1								2 (0.2%)
フィブリンDダイマー増加	1		1								2 (0.2%)
単球百分率増加	1		1								2 (0.2%)
血中ブドウ糖減少			2								2 (0.2%)
血中カリウム増加			2								2 (0.2%)
リンパ球数増加			2								2 (0.2%)
尿 pH 上昇			2								2 (0.2%)
血中リン増加			1				1				2 (0.2%)
好中球百分率増加			1				1				2 (0.2%)
便潜血		1	1								2 (0.2%)
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%)
便潜血陽性			1								1 (0.1%)
赤血球数増加			1								1 (0.1%)

	関節リウマチ n=382	破壊進展防止試験 関節リウマチ(関節) n=326	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	腸管型 ベーチェット病 n=20	クローン病* n=118	潰瘍性大腸炎 n=177	非感染性 ぶどう膜炎** n=46	汎発型膿疱性 乾癬 n=10	合計 n=1,308	
副作用項目	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	(発現率%)
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%)
細菌検査陽性		1									1	(0.1%)
心電図異常		1									1	(0.1%)
前立腺特異性抗原増加		1									1	(0.1%)
サーファクタントプロテイン増加		1									1	(0.1%)
結核菌群検査陽性						1					1	(0.1%)
杆状核好中球数減少								1			1	(0.1%)
顆粒球数減少								1			1	(0.1%)
眼圧上昇									2		2	(0.2%)
代謝及び栄養障害												
高脂血症	14	6	10	3				1	1		35	(2.7%)
高コレステロール血症	14	4	1				1	1			21	(1.6%)
糖尿病	13	2	2								17	(1.3%)
高尿酸血症	3	2	1	1			1				8	(0.6%)
食欲不振	4		3								7	(0.5%)
脱水	3				1		1				5	(0.4%)
高トリグリセリド血症	4							1			5	(0.4%)
低アルブミン血症	3						1				4	(0.3%)
高血糖	3	1									4	(0.3%)
耐糖能障害	1	2					1				4	(0.3%)
痛風	1		2								3	(0.2%)
高カリウム血症	2										2	(0.2%)
インスリン非依存性糖尿病	1		1								2	(0.2%)
栄養障害							2				2	(0.2%)
低リン酸血症				1			1				2	(0.2%)
脂質代謝障害		2									2	(0.2%)
肥満	1					1					2	(0.2%)
食欲亢進	1										1	(0.1%)
食欲減退			1						2		3	(0.2%)
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%)
クッシング様症状									1		1	(0.1%)
筋骨格系及び結合組織障害												
関節痛	6		11	2		1	3	4	2		29	(2.2%)
背部痛	7	3	11	2			2				25	(1.9%)
関節リウマチ	17	1									18	(1.4%)
筋痛	5		4	2			1				12	(0.9%)
四肢痛	6	1	5								12	(0.9%)
骨粗鬆症	7		1								8	(0.6%)
筋骨格硬直	3		2				1				6	(0.5%)
筋痙縮	1	1	2				1	1			6	(0.5%)
滑液嚢腫	5										5	(0.4%)
変形性脊椎炎	3	1	1								5	(0.4%)

	関節リウマチ n=382	関節リウマチ(関節破壊進展防止試験) n=326	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	腸管型ベーチェット病 n=20	クローン病* n=118	潰瘍性大腸炎 n=177	非感染性ぶどう膜炎** n=46	汎発型膿疱性乾癬 n=10	合計 n=1,308
副作用項目	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数 (発現率%)
椎間板突出	1	2	2								5 (0.4%)
関節周囲炎		2	3								5 (0.4%)
骨関節炎	1		1				1				3 (0.2%)
乾癬性関節症			3								3 (0.2%)
リウマトイド結節		3									3 (0.2%)
筋骨格痛	2	1									3 (0.2%)
関節破壊	2										2 (0.2%)
筋骨格系胸痛	2										2 (0.2%)
側腹部痛	1		1								2 (0.2%)
頸部痛	1		1								2 (0.2%)
骨侵食		2									2 (0.2%)
筋力低下	1							1			2 (0.2%)
関節炎			1					1			2 (0.2%)
環軸椎不安定	1										1 (0.1%)
巣径部腫瘍	1										1 (0.1%)
関節腫脹	1										1 (0.1%)
四肢不快感	1										1 (0.1%)
腰部脊柱管狭窄	1										1 (0.1%)
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%)
ループス様症候群		1									1 (0.1%)
筋炎		1									1 (0.1%)
滑液包炎								1			1 (0.1%)
筋固縮								1			1 (0.1%)
ミオパチー								1			1 (0.1%)
骨壊死									1		1 (0.1%)
新生物及び腫瘍											
皮膚乳頭腫	5	1	7		1						14 (1.1%)
子宮平滑筋腫	3	1									4 (0.3%)
卵巣新生物	2						1				3 (0.2%)
線維腺腫	2										2 (0.2%)
メラノサイト性母斑	2										2 (0.2%)
脂漏性角化症	2										2 (0.2%)
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%)

	関節リウマチ n=382	破壊進展防止試験 関節リウマチ(関節) n=326	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	腸管型 ベーチェット病 n=20	クローン病* n=118	潰瘍性大腸炎 n=177	非感染性 ぶどう膜炎** n=46	汎発型膿疱性 乾癬 n=10	合計 n=1,308
副作用項目	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数 (発現率%)
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%)
副腎腺腫		1									1 (0.1%)
肺新生物		1									1 (0.1%)
直腸腺腫						1					1 (0.1%)
肺腺癌第4期									1		1 (0.1%)
結腸直腸癌									1		1 (0.1%)
神経系障害											
頭痛	28	8	17	2	2	2	8	5			72 (5.5%)
浮動性めまい	17	6	3				2	3			31 (2.4%)
感覚減退	7		4			1	1	1			14 (1.1%)
脳梗塞	2		2								4 (0.3%)
味覚異常	2		1				1				4 (0.3%)
傾眠	1		2				1				4 (0.3%)
片頭痛	1		2					1			4 (0.3%)
ラクナ梗塞	2		1								3 (0.2%)
脳出血	2										2 (0.2%)
神経痛	2										2 (0.2%)
振戦	1		1								2 (0.2%)
失神		1	1								2 (0.2%)
意識消失			1					1			2 (0.2%)
末梢性ニューロパチー							1	1			2 (0.2%)
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%)
緊張性頭痛			1								1 (0.1%)
意識レベルの低下							1				1 (0.1%)
手根管症候群		1									1 (0.1%)
体位性めまい		1									1 (0.1%)
肋間神経痛		1									1 (0.1%)
坐骨神経痛		1									1 (0.1%)
構音障害								1			1 (0.1%)
感覚鈍麻									1		1 (0.1%)

	関節リウマチ n=382	破壊進展防止試験 関節リウマチ(関節 n=326	尋常性乾癬及び 関節症性乾癬 n=163	強直性脊椎炎 n=41	関節炎 若年性特発性 n=25	腸管型 ベーチェット病 n=20	クローン病* n=118	潰瘍性大腸炎 n=177	非感染性 ぶどう膜炎** n=46	汎発型膿疱性 乾癬 n=10	合計 n=1,308
副作用項目	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数 (発現率%)
神経障害											
不眠症	19	2	3	1			1	1	2		29 (2.2%)
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%)
うつ病		1									1 (0.1%)
感情障害						1					1 (0.1%)
腎臓及び尿路障害											
夜間頻尿	4	1									5 (0.4%)
蛋白尿	3						1	1			5 (0.4%)
腎結石症	2	1	1								4 (0.3%)
腎機能障害	3										3 (0.2%)
排尿困難		1	1				1				3 (0.2%)
尿管結石	2								1		3 (0.2%)
頻尿	2										2 (0.2%)
慢性腎不全	2										2 (0.2%)
血尿		2									2 (0.2%)
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%)
腎血管障害			1								1 (0.1%)
アレルギー性膀胱炎		1									1 (0.1%)
膀胱結石		1									1 (0.1%)
緊張性膀胱		1									1 (0.1%)
生殖器系障害											
不正子宮出血	4	3									7 (0.5%)
前立腺炎	1						2				3 (0.2%)
精巣上体炎			1				2				3 (0.2%)
陰部そう痒症	1	1									2 (0.2%)
腺筋症	1										1 (0.1%)
萎縮性外陰炎	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%)
膣分泌物	1										1 (0.1%)
良性前立腺肥大症			1								1 (0.1%)
膣腫脹							1				1 (0.1%)
無月経		1									1 (0.1%)
閉経期症状		1									1 (0.1%)
不規則月経		1									1 (0.1%)

	関節リウマチ n=382	破壊進展防止試験 関節リウマチ(関節) n=326	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	腸管型 ベーチェット病 n=20	クローン病* n=118	潰瘍性大腸炎 n=177	非感染性 ぶどう膜炎** n=46	汎発型膿疱性 乾癬 n=10	合計 n=1,308	
副作用項目	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	(発現率%)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害												
上気道の炎症	33	24	3	5			1	3			69	(5.3%)
咽喉頭疼痛	22		22	3	1		8				56	(4.3%)
咳嗽	30	4	14	2		2	2	1			55	(4.2%)
鼻漏	15	2	10	1	2		3				33	(2.5%)
湿性咳嗽	16	1	2				1				20	(1.5%)
鼻閉	9	1	4			1		1			16	(1.2%)
アレルギー性鼻炎	6	1	3				3		1		14	(1.1%)
喘息	2	1	4			1					8	(0.6%)
咽喉頭不快感	7										7	(0.5%)
呼吸困難	2	2	1				1	1			7	(0.5%)
慢性気管支炎	6										6	(0.5%)
鼻出血	3	1					1	1	1		7	(0.5%)
咽頭紅斑	2	1	2								5	(0.4%)
口腔咽頭痛		5									5	(0.4%)
間質性肺疾患	3	2									5	(0.4%)
くしゃみ	2		1				1				4	(0.3%)
発声障害	2		1								3	(0.2%)
扁桃肥大			3								3	(0.2%)
胸膜線維症	1	1	1								3	(0.2%)
胸膜炎	1	2									3	(0.2%)
特発性器質化肺炎	2										2	(0.2%)
中葉症候群	2										2	(0.2%)
気胸	1		1								2	(0.2%)
呼吸障害							2				2	(0.2%)
アレルギー性咳嗽	1	1									2	(0.2%)
気管支狭窄	1										1	(0.1%)
過換気	1										1	(0.1%)
胸水	1										1	(0.1%)
季節性鼻炎	1										1	(0.1%)
喘鳴	1										1	(0.1%)
喀血			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%)
鼻の炎症		1									1	(0.1%)
器質化肺炎		1									1	(0.1%)
口腔咽頭痛								1			1	(0.1%)
皮膚及び皮下組織障害												
発疹	61	17	2	3	3		6	5	1		98	(7.5%)
湿疹	30	12	11	1	2		2	4	1		63	(4.8%)
そう痒症	43	4	6	1			3	2			59	(4.5%)
紅斑	34	4	6	2			2	2			50	(3.8%)
蕁麻疹	18	7	9		3	1	2	1			41	(3.1%)
ざ瘡	1	2	9				4	2			18	(1.4%)
接触性皮膚炎	7	3	3				2				15	(1.1%)
皮下出血	11		1								12	(0.9%)
全身性そう痒症	11		1								12	(0.9%)
全身性皮疹	11							1			12	(0.9%)

	関節リウマチ n=382	関節リウマチ(関節破壊進展防止試験) n=326	尋常性乾癬及び関節症性乾癬 n=163	強直性脊椎炎 n=41	関節炎 若年性特発性 n=25	腸管型 ベーチェット病 n=20	クローン病* n=118	潰瘍性大腸炎 n=177	非感染性 ぶどう膜炎** n=46	汎発型膿疱性 乾癬 n=10	合計 n=1,308
副作用項目	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数 (発現率%)
そう痒性皮疹	10										10 (0.8%)
脱毛症	3	1	2				2	2			10 (0.8%)
皮膚潰瘍	7		2								9 (0.7%)
皮膚乾燥	1	1	3		1		2				8 (0.6%)
過角化	5	2	1								8 (0.6%)
脂漏性皮膚炎	5						2	1	1		9 (0.7%)
皮膚炎	3	1	1	1		1		1			8 (0.6%)
乾癬	2		5						1		8 (0.6%)
紫斑	4		1					1			6 (0.5%)
丘疹	3		2					1			6 (0.5%)
発汗障害	1		4								5 (0.4%)
中毒性皮疹	3	2									5 (0.4%)
紅斑性皮疹	4										4 (0.3%)
水疱	1		2				1				4 (0.3%)
痂皮			4								4 (0.3%)
アトピー性皮膚炎	1			1	1		1				4 (0.3%)
皮脂欠乏性湿疹	3	1									4 (0.3%)
膿疱性乾癬	3	1									4 (0.3%)
アレルギー性皮膚炎	3										3 (0.2%)
紅色汗疹	3										3 (0.2%)
ヘッホ・シェンライン紫斑病	3										3 (0.2%)
多汗症	2		1								3 (0.2%)
全身性蕁麻疹			3								3 (0.2%)
嵌入爪	2				1						3 (0.2%)
薬疹		1	2						1		4 (0.3%)
乾皮症	1	2									3 (0.2%)
皮膚嚢腫	1		1					1			3 (0.2%)
光線性皮膚症	2										2 (0.2%)
痒疹	2										2 (0.2%)
全身紅斑	1		1								2 (0.2%)
皮膚剥脱	1		1								2 (0.2%)
円形脱毛症	1						1				2 (0.2%)
物理的蕁麻疹			2								2 (0.2%)
水疱性皮膚炎	1				1						2 (0.2%)
顔面腫脹	1							1			2 (0.2%)
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%)
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%)

	関節リウマチ n=382	破傷風進展防止試験 関節リウマチ（関節） n=326	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	腸管型 ベーチェット病 n=20	クローン病* n=118	潰瘍性大腸炎 n=177	非感染性 ぶどう膜炎** n=46	汎発型膿疱性 乾癬 n=10	合計 n=1,308	
副作用項目	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	(発現率%)
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%)
瘢痕		1									1	(0.1%)
皮膚腫瘍		1									1	(0.1%)
貨幣状湿疹						1					1	(0.1%)
リニア IgA 病								1			1	(0.1%)
異汗性湿疹									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	9	6	2				2			44	(3.4%)
低血圧	2	1									3	(0.2%)
深部静脈血栓症	2										2	(0.2%)
ほてり	1		1								2	(0.2%)
動脈硬化症	1										1	(0.1%)
本態性高血圧症	1								1		2	(0.2%)
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%)
レイノー現象								1			1	(0.1%)
ショック								1			1	(0.1%)

*クローン病 国内臨床試験 M04-729, M06-837, M13-687 の全アダリムマブ解析対象集団併合データ。

M13-687 試験（クローン病増量試験：n=28）では、全試験期間中に治験薬との因果関係が否定できない副作用が 5 例（17.9%）に発現した：鼻咽頭炎が 2 例、注射部位反応、腹部膨満、気管支炎、細菌性肺炎、上気道感染及び蕁麻疹が各 1 例であった。

**非感染性ぶどう膜炎 国際臨床試験 M10-877, M10-880, M11-327 の日本人サブ試験 全アダリムマブ解析対象集団併合データ。

■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%)
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%)

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。

関節リウマチ (100mg/mL 製剤 安全性評価試験)

治験薬との因果関係が否定できない ^a 有害事象 基本語 ^b (PT)	全アダリムマブ (n=123)
全身障害および投与部位の状態	
注射部位そう痒感	1 (0.8%)
注射部位反応	1 (0.8%)
感染症及び寄生虫症	
尿路感染	1 (0.8%)
上気道感染	1 (0.8%)
神経系障害	
頭痛	1 (0.8%)
皮膚および皮下組織障害	
紅斑性皮疹	1 (0.8%)

- a. 医師により治験薬との因果関係が「関連あるかもしれない」又は「多分関連あり」と判断された事象
b. MedDRA 15.0 基本語

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)
治験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)
治験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%）
扁桃炎	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%）
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	
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%）

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)
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)
治験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)
治験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。

潰瘍性大腸炎

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=995)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	419（42.1%）
胃腸障害	
悪心	19（1.9%）
潰瘍性大腸炎	35（3.5%）
全身障害及び投与局所様態	
注射部位紅斑	29（2.9%）
注射部位疼痛	17（1.7%）
注射部位そう痒	18（1.8%）
注射部位反応	36（3.6%）
注射部位腫脹	11（1.1%）
発熱	14（1.4%）
疲労	22（2.2%）

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=995)
感染症及び寄生虫症	
鼻咽頭炎	43 (4.3%)
口腔ヘルペス	11 (1.1%)
副鼻腔炎	16 (1.6%)
上気道感染	28 (2.8%)
筋骨格系及び結合組織障害	
関節痛	17 (1.7%)
筋痛	11 (1.1%)
神経系障害	
頭痛	29 (2.9%)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	
咳嗽	12 (1.2%)
口腔咽頭痛	11 (1.1%)
皮膚及び皮下組織障害	
ざ瘡	11 (1.1%)
皮膚乾燥	12 (1.2%)
湿疹	14 (1.4%)
紅斑	15 (1.5%)
そう痒症	18 (1.8%)
発疹	29 (2.9%)

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。

非感染性ぶどう膜炎*

治験薬との因果関係が否定できない ^a 有害事象（2%以上に発現 ^b ） 基本語（PT）	全アダリムマブ (n=464)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	324 (69.8%)
眼障害	
白内障	10 (2.2%)
嚢胞様黄斑浮腫	12 (2.6%)
眼の炎症	10 (2.2%)
眼痛	11 (2.4%)
ぶどう膜炎	36 (7.8%)
霧視	10 (2.2%)
視力低下	12 (2.6%)
胃腸障害	
上腹部痛	11 (2.4%)
下痢	17 (3.7%)
悪心	26 (5.6%)
全身障害及び投与局所様態	
疲労	42 (9.1%)
注射部位紅斑	12 (2.6%)
注射部位疼痛	18 (3.9%)
注射部位発疹	16 (3.4%)
発熱	19 (4.1%)
感染症及び寄生虫症	
気管支炎	21 (4.5%)
インフルエンザ	13 (2.8%)
鼻咽頭炎	75 (16.2%)
咽頭炎	12 (2.6%)
膿疱性皮疹	10 (2.2%)
副鼻腔炎	15 (3.2%)
上気道感染	33 (7.1%)
尿路感染	35 (7.5%)

治験薬との因果関係が否定できない ^a 有害事象（2%以上に発現 ^b ） 基本語（PT）	全アダリムマブ (n=464)
臨床検査	
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	17 (3.7%) 19 (4.1%)
筋骨格系及び結合組織障害	
関節痛	52 (11.2%)
背部痛	11 (2.4%)
筋痙縮	13 (2.8%)
筋肉痛	20 (4.3%)
四肢痛	18 (3.9%)
神経系障害	
頭痛	49 (10.6%)
錯感覚	12 (2.6%)
神経障害	
不眠症	14 (3.0%)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	
咳嗽	26 (5.6%)
口腔咽頭痛	17 (3.7%)
皮膚及び皮下組織障害	
脱毛症	13 (2.8%)
紅斑	13 (2.8%)
そう痒症	14 (3.0%)
発疹	15 (3.2%)
血管障害	
高血圧	11 (2.4%)

*非感染性ぶどう膜炎 国際臨床試験 M10-877, M10-880, M11-327 全アダリムマブ解析対象集団併合データ（日本人を含む）。

a. 医師により治験薬との因果関係が「多分関連なし」、「多分関連あり」、「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

（「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）」の項参照）

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）。

（「Ⅷ. 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照）

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

（「Ⅷ. 8. 副作用」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）が低下しているので、十分な観察を行い、感染症等の副作用の発現に留意すること。

（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。患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

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）本剤は胎盤通過性があるとの報告がある。従って、本剤の投与を受けた患者からの出生児においては、感染のリスクが高まる可能性があるため、生ワクチンを投与する際には注意が必要である。
- （3）授乳中の投与に関する安全性は確立していない。授乳中の婦人には授乳を中止させること〔ヒト母乳中へ移行することが報告されている（「薬物動態」の項参照）〕。

（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。

- （2）本剤において、胎盤通過性が報告⁶⁹⁾されている。妊娠中に本剤の投与を受けた患者からの出生児においては、感染のリスクが高まる可能性があるため、生ワクチンを投与する際には十分注意すること。
- （3）免疫グロブリン（IgG）は乳汁中へ移行することが知られており、アダリムマブがヒト母乳中へ移行することが報告⁶⁰⁾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）

4歳未満の幼児等及び若年性特発性関節炎以外の小児等に対しては、使用経験がないため安全性は確立していない。

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こと。

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。下記注意事項に従い投与すること。
 - ・注射部位は大腿部、腹部、上腕部が適している。
 - ・注射部位は投与毎に上記の場所を順番に変更すること。
 - ・短期間に同一部位へ繰り返し注射しないこと。
 - ・注射部位は前回の注射部位から少なくとも 3cm（指 2 本分）以上離すこと。
 - ・乾癬の部位又は皮膚が敏感なところ、異常のある部位（傷、発疹、発赤、硬結等）のある部位には注射しないこと。
 - ・他の薬剤と混合しないこと。
 - ・本剤は 1 回の使用量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。

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) 尋常性乾癬、関節症性乾癬及び膿疱性乾癬患者において、本剤と紫外線療法又は既存の全身療法との併用について、有効性及び安全性は確立されていない。
- (3) 海外の臨床試験において、抗核抗体（ANA）陽性化が認められた本剤投与患者の割合は、プラセボ群と比較して増加した。これらの患者においてまれに、新たにループス様症候群を示唆する徴候が認められたが、投与中止後に改善した。
- (4) 本剤は、マウス及びビラット等げっ歯類に投与すると、中和抗体陽性化と薬理学的活性の消失が認められ、十分な曝露量が得られない。このため、がん原性試験は実施されていない。
- (5) 本剤はうっ血性心不全患者を対象とした臨床試験を実施していないが、本剤投与下でうっ血性心不全の悪化が報告されている。また、他の抗 TNF 製剤におけるうっ血性心不全を対象とした臨床試験では、心不全症状の悪化、死亡率の上昇が報告されている。

（解説）

- (1) 国内外の臨床試験において最長のものは関節リウマチを対象としたもので、本邦では 2009 年 4 月現在で最大 299 週間、海外では 2010 年 3 月現在で 13 年間であった。
- (2) 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設定した。
- (3) 本剤の海外の臨床試験で、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。
- (4) 本剤は、マウスにおいて中和抗体が発現し、マウス及びビ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。
サルの変復毒性試験、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。
- (5) 「禁忌」の項 5 参照。

16. その他

「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項（12）参照

免疫原性（抗アダリムマブ抗体 [Anti-Adalimumab-Antibody (AAA)] 陽性率）

(1) 関節リウマチ

臨床試験におけるアダリムマブに対する抗体（抗アダリムマブ抗体）の陽性率は、DE035X 試験（国内第 I / II 相試験）では 32.4%，M02-575 では全体で 37.0%で、80mg 投与群が低くなる傾向がみられた。海外臨床試験では国内臨床試験より低い陽性率であった。日本人における AAA 陽性率は同一用量における欧米人の AAA 陽性率と比較し 2 倍以上高くみられた。

用量別の AAA 陽性率

用量	投与例数	AAA 陽性例数（%）
国内試験-アダリムマブ単独		
DE035X※（国内第 I / II 相試験）		
20mg 隔週	12	3（25.0）
40mg 隔週	11	5（45.5）
80mg 隔週	14	4（28.6）
アダリムマブ投与群 小計	37	12（32.4）

用量	投与例数	AAA 陽性例数 (%)
M02-575 (国内第Ⅱ/Ⅲ相試験)		
プラセボ	87	0 (0.0)
20mg 隔週	87	35 (40.2)
40mg 隔週	91	40 (44.0)
80mg 隔週	87	23 (26.4)
アダリムマブ投与群 小計	265	98 (37.0)
海外試験-アダリムマブ単独		
DE011 (海外第Ⅲ相試験)		
プラセボ	110	0 (0.0)
20mg 隔週	106	19 (17.9)
20mg 週 1 回	112	11 (9.8)
40mg 隔週	113	20 (17.7)
40mg 週 1 回	103	4 (3.9)
アダリムマブ投与群 小計	434	54 (12.4)
海外試験-メトトレキサート併用		
ARMADA (海外第Ⅱ/Ⅲ相試験)		
プラセボ	60	1 (1.7)
20mg 隔週	67	1 (1.5)
40mg 隔週	63	0 (0.0)
80mg 隔週	70	1 (1.4)
アダリムマブ投与群 小計	200	2 (1.0)
DE019 (海外第Ⅲ相試験)		
プラセボ	161	1 (0.6)
20mg 週 1 回	196	1 (0.5)
40mg 隔週	183	2 (1.0)
アダリムマブ投与群 小計	379	3 (0.8)

※アダリムマブ初回投与と 2 回目投与の間に 32 から 47 日間の投与間隔あり。

本表においては、治療途中での用量変更は考慮せずに、最初に割付けられた投与群に分類して示した。

有効性に与える AAA の影響は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験において、アダリムマブ投与 24 週後におけるアダリムマブ投与群の ACR 反応率はいずれの用量においても AAA 陽性群 (14.3~34.8%) の方が AAA 陰性群 (38.5~56.9%) と比較して低い結果となった。ACR50 でも同様の結果となった。海外第Ⅲ相試験でも同様の傾向であり、ACR20 反応率はアダリムマブ投与全例で AAA 陽性群では 18.5%、AAA 陰性群では 45.3%であった。

(2) 尋常性乾癬

M04-688 試験 (国内第Ⅱ/Ⅲ相試験) におけるアダリムマブに対する抗体 (抗アダリムマブ抗体) の陽性率はアダリムマブ 40mg 隔週投与 (80mg 負荷投与なし) 群で 38 例中 8 例 (21.1%)、アダリムマブ 40mg 隔週投与 (80mg 負荷投与あり) 群で 43 例中 3 例 (7.0%)、アダリムマブ 80mg 隔週投与群で 42 例中 2 例 (4.8%) で、AAA 陽性者の割合は、アダリムマブの投与量が高いほど低くなる傾向が認められた。海外臨床試験の同一用量における陽性率は国内臨床試験よりも低い数値を示した。

用量	投与例数	AAA 陽性例数 (%)
国内試験-アダリムマブ単独		
M04-688 試験 (国内第Ⅱ/Ⅲ相試験)		
40mg 隔週 (80mg 負荷投与なし)	38	8 (21.1%)
40mg 隔週 (80mg 負荷投与あり)	43	3 (7.0%)
80mg 隔週	42	2 (4.8%)
アダリムマブ投与群 小計	123	13 (10.6%)
海外試験-アダリムマブ単独		
M03-656 試験 (海外第Ⅲ相試験)		
40mg 隔週 (80mg 負荷投与あり)	825	73 (8.8%)
アダリムマブ投与群 小計	825	73 (8.8%)

(3)膿疱性乾癬

M14-193 試験（国内第Ⅲ相試験）においては、アダリムマブに対する抗体（抗アダリムマブ抗体）の陽性率は 10 例中 3 例（30.0%）であった。

(4)強直性脊椎炎

M10-239 試験（国内第Ⅲ相試験）においては、アダリムマブに対する抗体（抗アダリムマブ抗体）の陽性率は 41 例中 4 例（9.8%）であった。

M03-607 試験（海外第Ⅲ相試験）による欧米人の AAA 陽性率は 204 例中 17 例（8.3%）であった。

(5)多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

M10-240 試験（国内第Ⅲ相試験）においては、アダリムマブに対する抗体（抗アダリムマブ抗体）の陽性率は 25 例中 6 例（24.0%）であった。

DE038 試験（海外第Ⅲ相試験）による欧米人の AAA 陽性率は 171 例中 27 例（15.8%）で、MTX 併用群では 85 例中 5 例（5.8%）、MTX 非併用群では 86 例中 22 例（22.6%）であった。

(6)腸管型ベーチェット病

M11-509 試験（国内第Ⅲ相試験）においては、アダリムマブに対する抗体（抗アダリムマブ抗体）の陽性率は 20 例中 1 例（5.0%）であった。

(7)クローン病

導入療法試験である M04-729 試験（国内第Ⅱ/Ⅲ相試験）においては、アダリムマブに対する抗体（抗アダリムマブ抗体）の陽性例は認められなかった。

維持療法試験である M06-837 試験（国内第Ⅱ/Ⅲ相試験）での AAA 陽性率は 82 例中 5 例（6.1%）であった。

海外臨床試験における欧米人の AAA 陽性率は 436 例中 7 例（1.6%）と国内臨床試験よりも低い数値を示した。

(8)潰瘍性大腸炎

M10-447 試験（国内第Ⅱ/Ⅲ相試験）においては、アダリムマブに対する抗体（抗アダリムマブ抗体）の陽性率は 160/80mg 群で 90 例中 7 例（7.8%）であった。

M06-827 試験（海外第Ⅲ相試験）による欧米人の AAA 陽性率は 487 例中 19 例（3.9%）であった。

(9)非感染性ぶどう膜炎

M10-877 試験（国際共同第Ⅲ相試験）においては、アダリムマブ（40mg 隔週投与）に対する抗体（抗アダリムマブ抗体）の陽性率は、全被験者（併合解析）で 118 例中 4 例（3.4%）、日本人では 8 例中 1 例（12.5%）であった。

M10-880 試験（国際共同第Ⅲ相試験）においては、アダリムマブ（40mg 隔週投与）に対する抗体（抗アダリムマブ抗体）の陽性率は、全被験者（併合解析）で 131 例中 8 例（6.1%）、日本人では 16 例中 2 例（12.5%）であった。

注意：本邦で承認されている本剤の用法・用量については「V. 2. 用法及び用量」の項参照。

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, 摂餌量に異常はなかった。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的変化, 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 ヶ月齢 (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)

- (1) 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。
- (2) NZW ウサギ (雄、投与開始時 4 ヶ月齢) を用いて 3 種類のアダリムマブ製剤の単回投与による局所刺激性試験を実施した。3 種類のアダリムマブ製剤 (98.7~101.7mg/mL) 及びプラセボ製剤を、静脈内、皮下及び静脈傍より単回投与し、24 時間及び 120 時間後に局所刺激性を評価した。その結果、試験を通じて、局所刺激性を示唆する一般状態はみられなかった。散見された投与部位の紫斑は、高濃度製剤及びプラセボ製剤においてみられ、限局性にみられた赤色の色調変化は、その分布及び重症度が高濃度製剤及びプラセボで同様であった。病理組織学的検査において、全高濃度製剤及びプラセボ製剤間で差はみられなかった。

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 20mg シリンジ 0.2mL

ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL*

ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL

ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL

ヒュミラ皮下注 40mg ペン 0.4mL

ヒュミラ皮下注 80mg ペン 0.8mL

生物由来製品，劇薬，処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

*：ヒュミラ[®]皮下注 40mg シリンジ 0.8mL：2018 年 4 月 1 日をもって薬価基準削除済

有効成分：アダリムマブ（遺伝子組換え）

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) 薬局での取り扱い上の留意点について

該当なし

(2) 薬剤交付時の取り扱いについて（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」の項参照

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の項参照

5. 承認条件等

医薬品リスク管理計画を策定の上，適切に実施すること。

関節リウマチ

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

腸管型ベーチェット病

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

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 20mg シリンジ 0.2mL : 20mg×1 シリンジ
ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL* : 40mg×1 シリンジ
ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL : 40mg×1 シリンジ
ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL : 80mg×1 シリンジ
ヒュミラ皮下注 40mg ペン 0.4mL : 40mg×1 ペン
ヒュミラ皮下注 80mg ペン 0.8mL : 80mg×1 ペン

* : ヒュミラ®皮下注 40mg シリンジ 0.8mL : 2018 年 4 月 1 日をもって薬価基準削除済

7. 容器の材質

シリンジ

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 : フッ素処理したブ्रो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 : 熱可塑性エラストマー
リジッドシールド : ポリプロピレン

ペン型注入器

フロントハウジング : ABS 樹脂, 熱可塑性エラストマー
針シールドスプリング : ステンレス鋼
針シールド : ABS 樹脂, PTFE
注射ボタン : ポリブチレンテレフタレート, 熱可塑性エラストマー
注入スプリング : ステンレス鋼
コントロールユニット : ポリオキシメチレン, 熱可塑性エラストマー
プランジャーロッド : ABS 樹脂
リアハウジング : ABS 樹脂, 熱可塑性エラストマー, ポリオキシメチレン
カバー : ABS 樹脂
フローティングシリンダー : ポリカーボネート
シリンジスリーブ : ポリカーボネート

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, ゴリムマブ, セルトリズマブ ペゴル

9. 国際誕生年月日

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 20mg シリンジ 0.2mL	承認年月日：2018 年 2 月 5 日 承認番号：23000AMX00187000
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
ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL	承認年月日：2016 年 6 月 17 日 承認番号：22800AMX00410000
ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL	承認年月日：2016 年 6 月 17 日 承認番号：22800AMX00411000
ヒュミラ皮下注 40mg ペン 0.4mL	承認年月日：2017 年 7 月 28 日 承認番号：22900AMX00636000
ヒュミラ皮下注 80mg ペン 0.8mL	承認年月日：2017 年 12 月 19 日 承認番号：22900AMX00995000

*：ヒュミラ[®]皮下注 40mg シリンジ 0.8mL：2018 年 4 月 1 日をもって薬価基準削除済

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 20mg シリンジ 0.2mL	2018 年 6 月 15 日
ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL*	2008 年 6 月 13 日
ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL	2016 年 11 月 18 日
ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL	2016 年 11 月 18 日
ヒュミラ皮下注 40mg ペン 0.4mL	2018 年 5 月 30 日
ヒュミラ皮下注 80mg ペン 0.8mL	2018 年 5 月 30 日

*：ヒュミラ[®]皮下注 40mg シリンジ 0.8mL：2018 年 4 月 1 日をもって薬価基準削除済

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

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 2011 年 7 月 1 日

ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.2mL

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 2018 年 2 月 5 日

ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL*

関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む） 2012 年 8 月 10 日

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

腸管型ベーチェット病 2013 年 5 月 16 日

非感染性の中間部，後部，又は汎ぶどう膜炎 2016 年 9 月 28 日

膿疱性乾癬 2018 年 3 月 23 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

中等症又は重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る） 2013 年 6 月 14 日

クローン病の用法・用量 効果が減弱した場合には 1 回 80mg に増量できる。 2016 年 6 月 20 日

*：ヒュミラ[®]皮下注 40mg シリンジ 0.8mL：2018 年 4 月 1 日をもって薬価基準削除済

ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL

関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む） 2016 年 6 月 17 日

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 2016 年 6 月 17 日

強直性脊椎炎 2016 年 6 月 17 日

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎 2016 年 6 月 17 日

腸管型ベーチェット病 2016 年 6 月 17 日

非感染性の中間部，後部又は汎ぶどう膜炎 2016 年 9 月 28 日

膿疱性乾癬 2018 年 3 月 23 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） 2016 年 6 月 17 日

中等症又は重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る） 2016 年 6 月 17 日

クローン病の用法・用量 効果が減弱した場合には 1 回 80mg に増量できる． 2016 年 9 月 28 日

ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL

関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む） 2016 年 6 月 17 日

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 2016 年 6 月 17 日

強直性脊椎炎 2016 年 6 月 17 日

腸管型ベーチェット病 2016 年 6 月 17 日

非感染性の中間部，後部又は汎ぶどう膜炎 2016 年 9 月 28 日

膿疱性乾癬 2018 年 3 月 23 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） 2016 年 6 月 17 日

中等症又は重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る） 2016 年 6 月 17 日

クローン病の用法・用量 効果が減弱した場合には 1 回 80mg に増量できる． 2016 年 9 月 28 日

ヒュミラ皮下注 40mg ペン 0.4mL

関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む） 2017 年 7 月 28 日

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 2017 年 7 月 28 日

強直性脊椎炎 2017 年 7 月 28 日

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎 2017 年 7 月 28 日

腸管型ベーチェット病 2017 年 7 月 28 日

非感染性の中間部，後部又は汎ぶどう膜炎 2017 年 7 月 28 日

膿疱性乾癬 2018 年 3 月 23 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） 2017 年 7 月 28 日

中等症又は重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る） 2017 年 7 月 28 日

クローン病の用法・用量 効果が減弱した場合には 1 回 80mg に増量できる． 2017 年 7 月 28 日

ヒュミラ皮下注 80mg ペン 0.8mL

関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む） 2017 年 12 月 19 日

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 2017 年 12 月 19 日

強直性脊椎炎 2017 年 12 月 19 日

腸管型ベーチェット病 2017 年 12 月 19 日

非感染性の中間部，後部又は汎ぶどう膜炎 2017 年 12 月 19 日

膿疱性乾癬 2018 年 3 月 23 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） 2017 年 12 月 19 日

中等症又は重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る） 2017 年 12 月 19 日

クローン病の用法・用量 効果が減弱した場合には 1 回 80mg に増量できる。 2017 年 12 月 19 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

関節リウマチ

2008 年 4 月 16 日～2016 年 4 月 15 日

関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

2012 年 8 月 10 日～2016 年 4 月 15 日

尋常性乾癬，関節症性乾癬

2010 年 1 月 20 日～2016 年 4 月 15 日

強直性脊椎炎

2010 年 10 月 27 日～2016 年 4 月 15 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～2016 年 4 月 15 日

クローン病

2010 年 10 月 27 日～2016 年 4 月 15 日

腸管型ベーチェット病

2013 年 5 月 16 日～2017 年 5 月 15 日

潰瘍性大腸炎

2013 年 6 月 14 日～2017 年 5 月 15 日

非感染性の中間部，後部又は汎ぶどう膜炎

2016 年 9 月 28 日～2020 年 9 月 27 日

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬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	HOT（13桁）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 20mg シリンジ 0.2mL	1260908010101	3999426G7022	622609001
ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL*	1184037010101	3999426G1024	620006808
ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL	1250978010101	3999426G3027	622509701
ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL	1250985010101	3999426G4023	622509801
ヒュミラ皮下注 40mg ペン 0.4mL	1260885010101	3999426G5020	622608801
ヒュミラ皮下注 80mg ペン 0.8mL	1260892010101	3999426G6026	622608901

*：ヒュミラ®皮下注 40mg シリンジ 0.8mL：2018 年 4 月 1 日をもって薬価基準削除済

17. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) Miyasaka N. The CHANGE Study Investigators. : Mod Rheumatol, 18 : 252-262 (2008) HUR-0013
- 2) 承認時評価資料
- 3) 承認時評価資料
- 4) van de Putte LBA, et al : Ann Rheum Dis, 63 : 508-516 (2004) HUR-0001
- 5) 承認時評価資料
- 6) Keystone EC, et al : Arthritis Rheum, 50 : 1400-1411 (2004) HUR-0004
- 7) 承認時評価資料
- 8) Breedveld FC, et al : Arthritis Rheum., 54 : 26-37 (2006) HUR-0005
- 9) 承認時評価資料
- 10) Asahina A, et al : J Dermatol, 37 : 299-310 (2010) HUR-0259
- 11) 承認時評価資料
- 12) 社内資料 : ヒュミラ 膿疱性乾癬 国内第Ⅲ相臨床試験 臨床有効性 (承認時評価資料)
- 13) 社内資料 : ヒュミラ 膿疱性乾癬 国内第Ⅲ相臨床試験 臨床安全性 (承認時評価資料)
- 14) Mease PJ, et al : Arthritis Rheum, 52 : 3279-3289 (2005) HUR-0148
- 15) 承認時参考資料
- 16) 承認時評価資料
- 17) van der Heijde D, et al : Arthritis Rheum, 54 : 2136-2146 (2006) HUR-0008
- 18) 承認時評価資料
- 19) 承認時評価資料
- 20) Lovell DJ, et al : N Engl J Med, 359 : 810-820 (2008) HUR-0050
- 21) 承認時評価資料
- 22) 承認時評価資料
- 23) Watanabe M, et al : J Crohns Colitis, 6 : 160-173 (2012) HUR-0443
- 24) 承認時評価資料
- 25) 承認時評価資料
- 26) 承認時評価資料
- 27) Hanauer SB, et al : Gastroenterology, 130 : 323-333 (2006) HUR-0009
- 28) 承認時評価資料
- 29) Sandborn WJ, et al : Ann Intern Med, 146 : 829-838 (2007) HUR-0055
- 30) 承認時評価資料
- 31) Colombel JF, et al : Gastroenterology, 132 : 52-65 (2007) HUR-0011
- 32) 承認時評価資料
- 33) 承認時評価資料
- 34) Reinisch W, et al : Gut, 60 : 780-787 (2011) HUR-0477
- 35) Sandborn WJ, et al. Gastroenterology, 142 : 257-265 (2012) HUR-0479
- 36) 承認時評価資料
- 37) 承認時評価資料
- 38) 承認時評価資料
- 39) 承認時評価資料
- 40) 承認時評価資料
- 41) 承認時評価資料
- 42) 承認時参考資料
- 43) 承認時評価資料
- 44) Weinblatt ME, et al : Arthritis Rheum, 48 : 35-45 (2003) HUR-0002
- 45) 承認時評価資料

46) Menter A, et al : J Am Acad Dermatol, 58 : 106-115 (2008)	HUR-0053
47) 承認時参考資料	
48) Saurat JH, et al : Br J Dermatol, 158 : 558-566 (2008)	HUR-0054
49) 承認時参考資料	
50) 承認時評価資料	
51) Rudwaleit M, et al : J Rheumatol, 36 : 801-808 (2009)	HUR-0112
52) 承認時参考資料	
53) 承認時評価資料	
54) 承認時参考資料	
55) 承認時参考資料	
56) 承認時参考資料	
57) 承認時評価資料	
58) Tracey D, et al : Pharmacol Ther, 117 : 244-279 (2008)	HUR-0017
59) Salfeld J, et al : Arthritis Rheum, 41 : S57 (1998)	HUR-0016
60) Ben-Horin S, et al : Clin Gastroenterol Hepatol, 8 : 475-476 (2010)	HUR-1559
61) Bensouda-Grimaldi L, et al : J Rheumatol, 34, 1 : 239-240 (2007)	HUR-0931
62) The Lenercept Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. : Neurology, 53 : 457-465 (1999)	
63) Chung ES, et al : Circulation, 107, 25 : 3133-3140 (2003)	HUR-0075
64) Mann DL, et al : Circulation, 109, 13 : 1594-1602 (2004)	HUR-0076
65) Furst DE, et al : J Rheumatol, 30 : 2563-2571 (2003)	HUR-0003
66) Gladman DD, et al : Ann Rheum Dis, 66 : 163-168 (2007)	HUR-0006
67) Gladman DD, et al : Arthritis Rheum, 56 : 476-488 (2007)	HUR-0007
68) Sandborn WJ, et al : Gut, 56 : 1232-1239 (2007)	HUR-0010
69) Mahadevan U, et al : Gastroenterology, 140, Supplement 1 : S-61-S-62 (2011)	HUR-0723

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

ヒュミラ®は 2002 年に Abbott Laboratories 社^{注1)} 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, 販売会社はアッヴィ, 20mg/0.4mL, 40mg/0.8mL, 40mg/0.4mL 及び 80mg/0.8mL のプレフィルドシリンジ, 40mg/0.8mL, 40mg/0.4mL 及び 80mg/0.8mL のペン型製剤^{注2)} 及び 40mg/0.8mL のバイアル製剤である。

注 1) 現 AbbVie Inc.

注 2) 本邦のペン型製剤とは異なる。

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

ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL

ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.2mL

ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL*

ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL

ヒュミラ皮下注 40mg ペン 0.4mL

既存治療で効果不十分な下記疾患

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL*

ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL

ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL

ヒュミラ皮下注 40mg ペン 0.4mL

ヒュミラ皮下注 80mg ペン 0.8mL

関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬，関節症性乾癬，膿疱性乾癬

強直性脊椎炎

腸管型ベーチェット病

非感染性の中間部，後部又は汎ぶどう膜炎

中等症又は重症の活動期にあるクローン病の寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

中等症又は重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）

*：ヒュミラ®皮下注 40mg シリンジ 0.8mL：2018 年 4 月 1 日をもって薬価基準削除済

■用法及び用量

ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL

ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.2mL

ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL*

ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL

ヒュミラ皮下注 40mg ペン 0.4mL

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

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

ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL*

ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL

ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL

ヒュミラ皮下注 40mg ペン 0.4mL

ヒュミラ皮下注 80mg ペン 0.8mL

関節リウマチ

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、関節症性乾癬、膿疱性乾癬

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

強直性脊椎炎

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

腸管型ベーチェット病

通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 160mg を、初回投与 2 週間後に 80mg を皮下注射する。初回投与 4 週間後以降は、40mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。

クローン病

通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 160mg を、初回投与 2 週間後に 80mg を皮下注射する。初回投与 4 週間後以降は、40mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。なお、効果が減弱した場合には 1 回 80mg に増量できる。

潰瘍性大腸炎

通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 160mg を、初回投与 2 週間後に 80mg を皮下注射する。初回投与 4 週間後以降は、40mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。

非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎

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

*：ヒュミラ®皮下注 40mg シリンジ 0.8mL：2018 年 4 月 1 日をもって薬価基準削除済

主な外国における承認状況（2018 年 2 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， 潰瘍性大腸炎， 小児クローン病， 化膿性汗腺炎， 非感染性ぶどう膜炎

国名	関節リウマチ承認年月	適応症
EU（欧州連合）28 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， 多関節型若年性特発性関節炎， 乾癬， 潰瘍性大腸炎， 小児クローン病， 小児尋常性乾癬， 化膿性汗腺炎， 体軸性脊椎関節炎， 腱付着部炎関連関節炎， 非感染性ぶどう膜炎， 青年期化膿性汗腺炎
オーストラリア	2003 年 12 月	関節リウマチ， 関節症性乾癬， 強直性脊椎炎， 成人及び小児クローン病， 多関節型若年性特発性関節炎， 乾癬， 潰瘍性大腸炎， 化膿性汗腺炎， 小児尋常性乾癬， 腱付着部炎関連関節炎
スイス	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， 尋常性乾癬， 潰瘍性大腸炎， 小児クローン病， 多関節型若年性特発性関節炎， 化膿性汗腺炎， 非感染性ぶどう膜炎
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， 多関節型若年性特発性関節炎， 小児クローン病， 潰瘍性大腸炎， 活動性化膿性汗腺炎， 非感染性ぶどう膜炎

2. 海外における臨床支援情報

（1）妊婦に関する海外情報（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」の項の記載は以下のとおりであり，オーストラリアの分類とは異なる．

【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）本剤は胎盤通過性があるとの報告がある．従って，本剤の投与を受けた患者からの出生児においては，感染のリス

クが高まる可能性があるため、生ワクチンを投与する際には注意が必要である。

- (3) 授乳中の投与に関する安全性は確立していない。授乳中の婦人には授乳を中止させること〔ヒト母乳中へ移行することが報告されている（「薬物動態」の項参照）〕。

	分類
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	C (2018 年 3 月)

オーストラリアの分類 (An Australian categorisation 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」

(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。）

出典	記載内容
米国の添付文書 (2017 年 12 月)	Safety and efficacy of HUMIRA in pediatric patients for uses other than polyarticular juvenile idiopathic arthritis (JIA) and pediatric Crohn's disease have not been established. Due to its inhibition of TNFα, HUMIRA administered during pregnancy could affect immune response in the <i>in utero</i>-exposed newborn and infant. Data from eight infants exposed to HUMIRA <i>in utero</i> suggest adalimumab crosses the placenta. The clinical significance of elevated adalimumab levels in infants is unknown. The safety of administering live or live-attenuated vaccines in exposed infants is unknown. Risks and benefits should be considered prior to vaccinating (live or live-attenuated) exposed infants. Post-marketing cases of lymphoma, including hepatosplenic T-cell lymphoma and other malignancies, some fatal, have been reported among children, adolescents, and young adults who received treatment with TNF-blockers including HUMIRA. <i>Juvenile Idiopathic Arthritis</i> In Study JIA-I, HUMIRA was shown to reduce signs and symptoms of active polyarticular JIA in patients 4 to 17 years of age. In Study JIA-II, the safety profile for patients 2 to <4 years of age was similar to the safety profile for patients 4 to 17 years of age with polyarticular JIA. HUMIRA has not been studied in patients with polyarticular JIA less than 2 years of age or in patients with a weight below 10 kg. The safety of HUMIRA in patients in the polyarticular JIA trials was generally similar to that observed in adults with certain exceptions. <i>Pediatric Crohn's Disease</i> The safety and effectiveness of HUMIRA for reducing signs and symptoms and inducing and maintaining clinical remission have been established in pediatric patients 6 years of age and older with moderately to severely active Crohn's disease who have had an inadequate response to corticosteroids or immunomodulators such as azathioprine, 6-mercaptopurine, or methotrexate. Use of HUMIRA in this age group is supported by evidence from adequate and well-controlled studies of HUMIRA in adults with additional data from a randomized, double-blind, 52-week clinical study of two dose levels of HUMIRA in 192 pediatric patients (6 to 17 years of age) with moderately to severely active Crohn's disease. The safety and effectiveness of HUMIRA has not been established in pediatric patients with Crohn's disease less than 6 years of age.

XⅢ．備考

その他の関連資料

患者向医薬品ガイド

http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/GUI/112130_3999426G1024_2_18G.pdf

