

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2018（2019年更新版）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
アダリムマブ（遺伝子組換え）製剤

<p>ヒュミラ[®] 皮下注20mg シリンジ0.2mL</p> <p>ヒュミラ[®] 皮下注40mg シリンジ0.4mL</p> <p>ヒュミラ[®] 皮下注80mg シリンジ0.8mL</p> <p>HUMIRA[®] SYRINGE</p>	<p>ヒュミラ[®] 皮下注40mg ペン0.4mL</p> <p>ヒュミラ[®] 皮下注80mg ペン0.8mL</p> <p>HUMIRA[®] PEN</p>
---	--

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0.2mL：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0.4mL：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																								
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・ 販売開始年月日		<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th></th> <th>製造販売承認年月日</th> <th>薬価基準収載年月日</th> <th>販売開始年月日</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>20mgシリンジ0.2mL</td> <td>2018年2月5日</td> <td>2018年6月15日</td> <td>2018年6月21日</td> </tr> <tr> <td>40mgシリンジ0.4mL</td> <td>2016年6月17日</td> <td>2016年11月18日</td> <td>2016年11月30日</td> </tr> <tr> <td>80mgシリンジ0.8mL</td> <td>2016年6月17日</td> <td>2016年11月18日</td> <td>2016年11月30日</td> </tr> <tr> <td>40mgペン0.4mL</td> <td>2017年7月28日</td> <td>2018年5月30日</td> <td>2018年6月11日</td> </tr> <tr> <td>80mgペン0.8mL</td> <td>2017年12月19日</td> <td>2018年5月30日</td> <td>2018年6月11日</td> </tr> </tbody> </table>		製造販売承認年月日	薬価基準収載年月日	販売開始年月日	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0.4mL	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
	製造販売承認年月日	薬価基準収載年月日	販売開始年月日																							
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0.4mL	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																							
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名		製造販売元：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		アッヴィ合同会社 くすり相談室 フリーダイヤル 0120-587-874 https://www.abbvie.co.jp/ 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 https://www.eisai.co.jp																								

本IFは2021年9月改訂（第3版）の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要ー日本病院薬剤師会ー

(2020年4月改訂)

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ

(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1	10. 特定の背景を有する患者	79
1. 開発の経緯	1	11. その他	79
2. 製品の治療学的特性	5	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	80
3. 製品の製剤学的特性	5	1. 警告内容とその理由	80
4. 適正使用に関して周知すべき特性	5	2. 禁忌内容とその理由	82
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	6	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	82
6. RMPの概要	6	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	82
II. 名称に関する項目	7	5. 重要な基本的注意とその理由	83
1. 販売名	7	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	86
2. 一般名	7	7. 相互作用	88
3. 構造式又は示性式	7	8. 副作用	89
4. 分子式及び分子量	7	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	143
5. 化学名（命名法）又は本質	8	10. 過量投与	143
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	8	11. 適用上の注意	143
III. 有効成分に関する項目	9	12. その他の注意	144
1. 物理化学的性質	9	IX. 非臨床試験に関する項目	145
2. 有効成分の各種条件下における安定性	9	1. 薬理試験	145
3. 有効成分の確認試験法，定量法	9	2. 毒性試験	146
IV. 製剤に関する項目	10	X. 管理的事項に関する項目	148
1. 剤形	10	1. 規制区分	148
2. 製剤の組成	10	2. 有効期間	148
3. 添付溶解液の組成及び容量	11	3. 包装状態での貯法	148
4. 力価	11	4. 取扱い上の注意	148
5. 混入する可能性のある夾雑物	11	5. 患者向け資材	148
6. 製剤の各種条件下における安定性	11	6. 同一成分・同効薬	148
7. 調製法及び溶解後の安定性	12	7. 国際誕生年月日	148
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	12	8. 製造販売承認年月日及び承認番号， 薬価基準収載年月日，販売開始年月日	149
9. 溶出性	12	9. 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	149
10. 容器・包装	12	10. 再審査結果，再評価結果公表年月日 及びその内容	152
11. 別途提供される資材類	13	11. 再審査期間	153
12. その他	13	12. 投薬期間制限に関する情報	153
V. 治療に関する項目	14	13. 各種コード	153
1. 効能又は効果	14	14. 保険給付上の注意	153
2. 効能又は効果に関連する注意	15	XI. 文献	154
3. 用法及び用量	16	1. 引用文献	154
4. 用法及び用量に関連する注意	19	2. その他の参考文献	156
5. 臨床成績	22	XII. 参考資料	157
VI. 薬効薬理に関する項目	72	1. 主な外国での発売状況	157
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	72	2. 海外における臨床支援情報	159
2. 薬理作用	72	XIII. 備考	162
VII. 薬物動態に関する項目	74	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報	162
1. 血中濃度の推移	74	2. その他の関連資料	162
2. 薬物速度論的パラメータ	77		
3. 母集団（ポピュレーション）解析	77		
4. 吸収	77		
5. 分布	78		
6. 代謝	78		
7. 排泄	78		
8. トランスポーターに関する情報	79		
9. 透析等による除去率	79		

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、2021年6月現在世界100カ国以上で承認されている。

<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（DE013）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。また、早期RA患者の治療について、EUでは2005年8月、米国では2005年10月にそれぞれ承認された。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（M02-575）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（M03-656, M04-716）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（M04-688）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ところから、2008年5月に効能追加の申請を行い、2010年1月に既存治療で効果不十分な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（M14-193）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月に既存治療で効果不十分な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（M03-606, M05-760）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（M10-239）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月に効能又は効果並びに用法及び用量の承認事項一部変更承認申請を行い、2010年10月に既存治療で効果不十分な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 (M02-403, M02-433, M04-691, M02-404) 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 (M04-729, M06-837) 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) 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 (M13-687), 用法及び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 (DE038) 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 (M10-240) 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, 旧製剤である 20mg/0.4mL 製剤* (ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL) について, 既存治療で効果不十分な多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎を効能又は効果として医薬品製造販売承認申請をあわせて行い 2011 年 7 月に承認された。

*: 販売中止

<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 (M11-509) 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 月に既存治療で効果不十分な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 (成人)>

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 (M06-826, M06-827) 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 (M10-447) 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) の適応が承認された。

また、日本人を含む成人潰瘍性大腸炎患者に対する国際共同第Ⅲ相試験（M14-033 試験）において、既存治療で効果が不十分であった中等症から重症の活動性の成人潰瘍性大腸炎に対してアダリムマブの高用量（40mg 週 1 回投与）での維持療法が有効であることが示された。さらに、国内においては、現在の維持療法の既承認用法及び用量（40mg 隔週投与）との整合性、並びに、患者への負担軽減などの観点から、40mg 週 1 回投与の代替投与レジメンとして、80mg 隔週投与による維持療法用量の妥当性を評価した結果、これら 2 つの用法及び用量間の有効性及び安全性は類似していることが示されたことから、用法及び用量の承認事項一部変更承認申請を行い、既承認の初回投与 4 週間後以降の 40mg 隔週投与に加え、2021 年 9 月に、初回投与 4 週間後以降の患者の状態に応じての 40mg 毎週投与又は 80mg 隔週投与が承認された。

<潰瘍性大腸炎（小児）>

小児の潰瘍性大腸炎においては、成人に比して病変の広範囲化、重症化が見られやすい。小児潰瘍性大腸炎の適応を有している生物学的製剤はインフリキシマブのみである一方、本邦ガイドラインでは、難治例や重症例に対して、アダリムマブを含む他の抗 TNF α 製剤が選択肢として提示されており、適応外使用されている実態がある。そのため、これらアンメットメディカルニーズを解消するために、アダリムマブの小児潰瘍性大腸炎への適応拡大が計画された。

国内におけるアダリムマブの小児への適応拡大にあたり、国際共同試験である M11-290 試験へ日本サブ試験として参加した。中等症から重症の小児潰瘍性大腸炎患者を対象とした M11-290 試験並びに M11-290 試験の長期継続試験である M10-870 試験における有効性及び安全性の結果から、効能追加の申請を行い、2021 年 9 月に中等症又は重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）（小児）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。これらの国際共同試験（M10-877, M10-880）の結果に基づき、米国及び EU では 2015 年 9 月に承認申請が行われ、いずれの国でも 2016 年 6 月に非感染性ぶどう膜炎の適応が承認された。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 月に既存治療で効果不十分な非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎の適応が承認された。

<化膿性汗腺炎>

化膿性汗腺炎は疼痛と発赤を伴う深在性の炎症性病変で、アポクリン汗腺の多い部位に発生することが多い。化膿性汗腺炎の病変部位では TNF α 、IL-1 β 、IL-10 などの炎症性サイトカインの局所濃度が高いことが示されており、その病態には TNF α が重要な役割を果たすと考えられている。

米国及び EU では、2015 年にアダリムマブの化膿性汗腺炎に対する効能又は効果の承認を取得し、EU のガイドラインに基づく治療ではアダリムマブは重症度の高い化膿性汗腺炎患者の内科的治療において主な選択肢の 1 つとなっている。本邦においては、日本人の化膿性汗腺炎患者を対象とした臨床試験（M15-573）を行い、その結果、日本人化膿性汗腺炎患者における有効性と安全性が確認されたことから、2018 年 6 月に効能追加の申請を行い、2019 年 2 月に化膿性汗腺炎の適応が承認された。なお、アダリムマブは 2017 年 9 月に化膿性汗腺炎の効能又は効果にて希少疾病用医薬品の指定を受けた。

また、臨床試験の投与 52 週以降で 80mg 隔週投与に切り替えた被験者（切り替え時点：投与 77～113 週）において、アダリムマブ 80mg 隔週投与は 40mg 毎週投与と同等の有効性及び安全性が検討された。併せて、薬物動態シミュレーションの結果から、アダリムマブを初回に 160mg、初回投与 2 週間後に 80mg 皮下注射した後の、初回投与 4 週間後以降の 80mg 隔週投与は 40mg 毎週投与と血清アダリムマブ濃度推移は類似すると推定されたことから、2019 年 10 月に用法及び用量の承認事項一部変更承認申請を行い、2020 年 5 月に初回投与 4 週間後以降の 80mg 隔週投与が承認された。

<壊疽性膿皮症>

壊疽性膿皮症は、潰瘍型、水疱型、膿疱型及び増殖型に分類される希少な炎症性の好中球性皮膚症である。最も多いのは潰瘍型で、深い潰瘍を形成し、強い疼痛を伴う。壊疽性膿皮症病変では TNF α を含む炎症性メディエーターやサイトカインの過剰発現が認められており、壊疽性膿皮症の発病機序に TNF α が関与している可能性がある。

本邦では、アヅヴィ合同会社が、壊疽性膿皮症による活動性潰瘍を有する患者を対象として臨床試験 (M16-119) を行った。また、アダリムマブは 2019 年 9 月に壊疽性膿皮症の効能又は効果にて希少疾病用医薬品の指定を受けた。

臨床試験の結果、壊疽性膿皮症による活動性潰瘍を有する患者における有効性と安全性が確認されたことから、2020 年 2 月に効能追加の申請を行い、2020 年 11 月に壊疽性膿皮症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 (M10-867) の結果、旧製剤 (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の軽減を目的とし、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、また旧製剤である 20mg/0.4mL 製剤* (50mg/mL 製剤) と同等の安定性が示されたことから、剤形追加の承認申請を行い、2018 年 2 月に承認を取得した。

* : 販売中止

適応症 :

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

中等症又は重症の潰瘍性大腸炎の治療 (小児のみ)

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)、化膿性汗腺炎、壊疽性膿皮症、既存治療で効果不十分な下記疾患 (多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎*、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、中等症又は重症の潰瘍性大腸炎の治療) (* : 40mg シリンジ 0.4mL のみ)

<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様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)、化膿性汗腺炎、壊疽性膿皮症、既存治療で効果不十分な下記疾患 (尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、強直性脊椎炎、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、中等症又は重症の潰瘍性大腸炎) (* : 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)

・1週間又は2週間に1回の投与スケジュール

本剤は、1週間に1回又は2週間に1回投与の皮下注射製剤で、医師の管理・指導のもと、自己注射も可能である。

(「V. 3. 用法及び用量」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)

3. 製品の製剤学的特性

・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)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、 最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先等
RMP	有	「I. 6. RMPの概要」の項参照
追加のリスク最小化活動として 作成されている資料	有	・医療従事者向け資料：適正使用ガイド (「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照) ・患者向け資料：自己注射のためのガイドブック (「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照)
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

本剤は2017年9月29日に「化膿性汗腺炎」[指定番号：第(29薬)第403号]、2019年9月12日に「壊疽性膿皮症」[指定番号：第(31薬)第444号]をそれぞれ予定される効能又は効果として、希少疾病用医薬品の指定を受けている。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(2) 流通・使用上の制限事項

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
<ul style="list-style-type: none"> 重篤な感染症 B型肝炎の再活性化 結核 脱髄疾患 ループス様症候群 重篤なアレルギー反応 間質性肺炎 重篤な血液障害 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全 	<ul style="list-style-type: none"> 悪性腫瘍 乾癬の悪化及び新規発現 サルコイドーシスの悪化 免疫原性 腸管狭窄（クローン病の場合） 	該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 非感染性ぶどう膜炎患者を対象とした長期使用に関する有効性 腸管型ベーチェット病に関する有効性 潰瘍性大腸炎患者を対象とした長期使用に関する有効性 強直性脊椎炎に関する有効性 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎に関する有効性 クローン病を対象とした長期使用に関する有効性 		

↓上記に基づく安全性監視のための活動	↓上記に基づくリスク最小化のための活動
医薬品安全性監視計画の概要	リスク最小化計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行） 	通常のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> 通常の医薬品安全性監視活動の概要：添付文書、及び患者向医薬品ガイドの作成・改訂による情報提供
追加の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> 特定使用成績調査（非感染性ぶどう膜炎患者を対象とした長期使用に関する調査） 特定使用成績調査（化膿性汗腺炎患者を対象とした長期使用に関する調査） 特定使用成績調査（壊疽性膿皮症患者を対象とした長期使用に関する調査） 	追加のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> 医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 納入前の確実な情報提供 自己投与に関する資材の作成及び提供
有効性に関する調査・試験の計画の概要	
<ul style="list-style-type: none"> 特定使用成績調査（非感染性ぶどう膜炎患者を対象とした長期使用に関する調査） 	

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

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 0.2mL

ヒュミラ® 皮下注 40mg シリンジ 0.4mL

ヒュミラ® 皮下注 80mg シリンジ 0.8mL

ヒュミラ® 皮下注 40mg ペン 0.4mL

ヒュミラ® 皮下注 80mg ペン 0.8mL

(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 (stem)

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）又は本質

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)

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，定量法

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

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

注射剤（プレフィルドシリンジ又はペン）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ヒュミラ皮下注				
	20mg シリンジ 0.2mL	40mg		80mg	
		シリンジ 0.4mL	ペン 0.4mL	シリンジ 0.8mL	ペン 0.8mL
外観					
	プレフィルド シリンジ	プレフィルド シリンジ	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	プレフィルド シリンジ	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				

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：4.9～5.5

浸透圧比：約 1（生理食塩液に対する比）

(5) その他

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）の含量及び添加剤

販売名	ヒュミラ皮下注				
	20mg シリンジ 0.2mL	40mg		80mg	
		シリンジ 0.4mL	ペン 0.4mL	シリンジ 0.8mL	ペン 0.8mL
有効成分・含量*	アダリムマブ（遺伝子組換え）				
	20mg	40mg	40mg	80mg	80mg
添加剤*	D-マンニトール	8.4mg	16.8mg	33.6mg	33.6mg
	ポリソルベート 80	0.2mg	0.4mg	0.8mg	0.8mg

※シリンジ又はペン 1 本中

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

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

生物活性測定法

5. 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

6. 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。

*：販売中止

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。

*：販売中止

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°C	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°C/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°C/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）

7. 調製法及び溶解後の安定性

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

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装，外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

〈ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.2mL〉 シリンジ×1 本（ゲージ：29G）

〈ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL〉 シリンジ×1 本（ゲージ：29G）

〈ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL〉 シリンジ×1 本（ゲージ：29G）

〈ヒュミラ皮下注 40mg ペン 0.4mL〉 ペン×1 本（ゲージ：29G）

〈ヒュミラ皮下注 80mg ペン 0.8mL〉 ペン×1 本（ゲージ：29G）

(3) 予備容量

該当資料なし

(4) 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romobutyl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

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. 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 0.2mL

ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL

ヒュミラ皮下注 40mg ペン 0.4mL

既存治療で効果不十分な下記疾患

○多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.2mL

ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL

ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL

ヒュミラ皮下注 40mg ペン 0.4mL

ヒュミラ皮下注 80mg ペン 0.8mL

○中等症又は重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）

ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL

ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL

ヒュミラ皮下注 40mg ペン 0.4mL

ヒュミラ皮下注 80mg ペン 0.8mL

○関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

○化膿性汗腺炎

○壊疽性膿皮症

既存治療で効果不十分な下記疾患

○尋常性乾癬，関節症性乾癬，膿疱性乾癬

○強直性脊椎炎

○腸管型ベーチェット病

○非感染性の中間部，後部又は汎ぶどう膜炎

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

（参考）

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

※：小児のみ

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

〈関節リウマチ〉

5.1 本剤の適用は、原則として既存治療で効果不十分な関節リウマチ患者に限定すること。ただし、関節の構造的損傷の進展が早いと予想される患者に対しては、抗リウマチ薬による治療歴がない場合でも使用できるが、最新のガイドライン等を参照した上で、患者の状態を評価し、本剤の使用の必要性を慎重に判断すること。[1.4, 1.6 参照]

〈化膿性汗腺炎〉

5.2 切開・排膿等の局所療法や、病変部に合併する感染症に対する抗菌薬投与が適用となる患者には、これらの治療を行っても臨床症状が残る場合に投与すること。[1.5 参照]

5.3 本剤の軽度の化膿性汗腺炎患者における有効性及び安全性は確立していない。「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。[1.4, 17.1.6-17.1.8 参照]

〈壊疽性膿皮症〉

5.4 臨床試験に組み入れられた患者の選択基準、併用された薬剤等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。[1.4, 17.1.9 参照]

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬〉

5.5 少なくとも1種類の既存の全身療法（紫外線療法を含む）で十分な効果が得られず、皮疹が体表面積（BSA）の10%以上に及ぶ場合に投与すること。[1.4, 1.5, 1.7 参照]

5.6 難治性の皮疹、関節症状又は膿疱を有する場合に投与すること。

〈強直性脊椎炎〉

5.7 過去の治療において、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症薬等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。[1.4, 1.5 参照]

〈多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

5.8 過去の治療において、少なくとも1剤の抗リウマチ薬（生物製剤を除く）等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。全身型若年性特発性関節炎については、全身症状に対する有効性及び安全性が確立していないため、全身症状が安定し、多関節炎が主症状の場合に投与すること。[1.4, 1.5 参照]

〈腸管型ベーチェット病〉

5.9 過去の治療において、既存治療薬（ステロイド又は免疫調節剤等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。[1.4, 1.5 参照]

〈クローン病〉

5.10 過去の治療において、栄養療法、他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、アザチオプリン等）等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。なお、寛解維持投与は漫然と行わず経過を観察しながら行うこと。[1.4, 1.5 参照]

〈潰瘍性大腸炎〉

5.11 過去の治療において、他の薬物療法（ステロイド、アザチオプリン等）等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。ただし、成人においては、本剤よりも先に他の抗TNF製剤による治療を考慮すること。成人患者を対象とした国内臨床試験において主要評価項目の1つである投与8週時の寛解率ではプラセボ群との差は認められていない。[1.4, 1.5, 17.1.21 参照]

5.12 維持投与は漫然と行わず経過を観察しながら行うこと。

〈非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎〉

5.13 過去の治療において、既存治療薬（ベーチェット病によるぶどう膜炎ではシクロスポリン等、その他の非感染性ぶどう膜炎では経口ステロイド剤等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。[1.4, 1.5, 1.8 参照]

(解説)

関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）の効能又は効果においては、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。

化膿性汗腺炎及び壊疽性膿皮症の効能又は効果においては、適切な患者選択が行われるように記載した。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（成人・小児）、非感染性ぶどう膜炎の効能又は効果においては、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（成人）においては、本剤よりも先に他の抗 TNF 製剤による治療を考慮することとした。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈関節リウマチ〉

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

〈化膿性汗腺炎〉

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

〈壊疽性膿皮症〉

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

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬〉

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

〈強直性脊椎炎〉

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

〈多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

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

〈腸管型ベーチェット病〉

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

〈クローン病〉

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

〈潰瘍性大腸炎〉

成人：

通常、アダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 160mg を、初回投与 2 週間後に 80mg を皮下注射する。初回投与 4 週間後以降は、40mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。なお、初回投与 4 週間後以降は、患者の状態に応じて 40mg を毎週 1 回又は 80mg を 2 週に 1 回、皮下注射することもできる。

小児：

体重 40kg 以上の場合は、通常、アダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 160mg を、初回投与 1 週間後及び 2 週間後に 80mg を皮下注射する。初回投与 4 週間後以降は、40mg を毎週 1 回又は 80mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。

体重 25kg 以上 40kg 未満の場合は、通常、アダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 80mg を、初回投与 1 週間後及び 2 週間後に 40mg を皮下注射する。初回投与 4 週間後以降は、20mg を毎週 1 回又は 40mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。体重 15kg 以上 25kg 未満の場合は、通常、アダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 40mg を、初回投与 1 週間後及び 2 週間後に 20mg を皮下注射する。初回投与 4 週間後以降は、20mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。

〈非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎〉

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

（解説）

本剤は、アダリムマブが 20mg/0.2mL、40mg/0.4mL 又は 80mg/0.8mL 充填されたプレフィルドシリンジ、及び 40mg/0.4mL 又は 80mg/0.8mL 充填されたペン型注入器を採用した皮下注射製剤である。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

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（「4. 用法及び用量に関連する注意」の項 7.1 参照）。

化膿性汗腺炎を対象とした国内臨床試験においては、海外で実施された臨床試験及び海外で承認された用法及び用量を参考にし、アダリムマブを投与 0 週時に 160mg、投与 2 週時に 80mg、投与 4 週時以降、40mg を週 1 回、非盲検で皮下投与した結果、有効性、安全性が確認できたことから設定した。また、国内臨床試験の投与 52 週以降で 80mg 隔週投与に切り替えた被験者（切り替え時点：投与 77～113 週）において、アダリムマブ 80mg 隔週投与は 40mg 毎週投与と同等の有効性及び安全性が示された。併せて薬物動態シミュレーションの結果から、アダリムマブを 40mg 毎週又は 80mg 隔週で投与したときの血清アダリムマブ濃度推移は類似すると推定された。

壊疽性膿皮症を対象とした国内臨床試験において初回に 160mg、投与 2 週間後に 80mg を皮下投与し、初回投与 4 週間後以降は 40mg を毎週 1 回皮下投与した結果、有効性、安全性が確認できたことから設定した。

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及び用量（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及び用量に設定した。

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及び用量は、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及び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、上記用法及び用量を設定した。

成人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。また、国際共同試験の導入療法試験及び維持療法試験において、維持療法におけるアダリムマブ高用量（40mg 週 1 回投与）群は、標準用量（40mg 隔週投与）群と比べて統計学的に有意に高い有効性を示すことが示された（投与 52 週目、 $p=0.045$ [CMH 法]）。安全性は、これまでに報告されているアダリムマブの安全性プロファイルと同様であった。維持療法試験における高用量群では、アダリムマブ 40mg を週 1 回投与したが、PK/PD モデリング&シミュレーションの結果及びこれまでの 80mg 隔週投与の使用経験より、投与 4 週目からは患者の状態に応じて 40mg 週 1 回投与又は 80mg 隔週投与の維持療法を開始することは妥当と考えられたことから、このような用法及び用量に設定した。

小児潰瘍性大腸炎においては、中等症から重症の小児潰瘍性大腸炎患者を対象とした国際共同試験の有効性及び安全性の結果と、PK/PD モデリング&シミュレーションの結果に基づき、体重別固定用量による用法及び用量を設定した。

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。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

- 7.1 メトトレキサート等の抗リウマチ薬と併用する場合は、80mg 隔週投与への増量はしないこと。
- 7.2 本剤と他の生物製剤の併用について、有効性及び安全性が確立していないので併用を避けること。

〈関節リウマチ，多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

- 7.3 本剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用は行わないこと。海外で実施したプラセボを対照とした臨床試験において、本剤を含む抗 TNF 製剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用療法を受けた患者では併用による効果の増強は示されておらず、感染症及び重篤な感染症の発現率が本剤を含む抗 TNF 製剤のみによる治療を受けた患者での発現率と比べて高かった。

〈関節リウマチ〉

- 7.4 本剤による治療反応は、通常投与開始から 12 週以内に得られる。12 週以内に治療反応が得られない場合は、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。また、増量を行っても効果が得られない場合、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。

〈化膿性汗腺炎〉

- 7.5 臨床試験では、投与 52 週以前に本剤 80mg の 2 週間に 1 回皮下注射に切り替えた際の有効性及び安全性は検討されていないことから、本剤 80mg の 2 週間に 1 回皮下注射を開始する時期については、患者の状態を考慮し、慎重に判断すること。[17.1.6 参照]

〈壊疽性膿皮症〉

- 7.6 本剤による治療反応は、通常投与開始から 26 週以内に得られる。26 週以内に治療反応が得られない場合は、本剤の治療計画の継続を慎重に再考すること。

〈強直性脊椎炎〉

- 7.7 本剤による治療反応は、通常投与開始から 12 週以内に得られる。12 週以内に治療反応が得られない場合は、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。また、増量を行っても効果が得られない場合、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。

〈尋常性乾癬，関節症性乾癬，膿疱性乾癬〉

- 7.8 本剤による治療反応は、通常投与開始から 16 週以内に得られる。16 週以内に治療反応が得られない場合は、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。また、増量を行っても効果が得られない場合、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。

〈多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

- 7.9 本剤による治療反応は、通常投与開始から 12 週以内に得られる。12 週以内に治療反応が得られない場合は、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。

〈腸管型ペーチェット病〉

- 7.10 12 週以内に臨床症状や内視鏡所見等による治療反応が得られない場合は、本剤の継続投与の必要性を慎重に再考すること。

〈クローン病〉

- 7.11 本剤による治療反応は、通常投与開始から 4 週以内に得られる。4 週時点で臨床症状や内視鏡所見等による治療反応が得られない場合は、本剤の継続投与の必要性を検討し、他の治療法への切替を考慮すること。また、80mg への増量は、40mg による治療で効果は認められたものの、維持療法中に効果が減弱した患者に対して行うこと。80mg に増量しても効果が得られない場合、本剤の継続投与の必要性を慎重に再考すること。

〈潰瘍性大腸炎〉

- 7.12 本剤による治療反応は、通常投与開始から 8 週以内に得られる。8 週時点で臨床症状や内視鏡所見等による明らかな改善効果が得られない場合は、本剤の投与を中止すること。

(解説)

- 7.1 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。
- 7.2 本剤と他の生物製剤の併用について、有効性及び安全性が確立していないので併用を避けること。

- 7.3 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。
- 7.4 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。
- 7.5 化膿性汗腺炎に関する国内の臨床試験結果では、投与 2 週時以降、40mg 週 1 回投与を受けた被験者のうち、86.7%が HiSCR（ベースライン時と比較して膿瘍と炎症性結節数が少なくとも 50%減少し、かつ膿瘍数及び排膿性瘻孔数が増加していない）を達成し、試験終了時までその効果が維持された。また、投与 52 週時以降、80mg 隔週投与に切り替えた被験者において、切り替え時の HiSCR 反応率は 66.7%、切り替え後 12 週時は 66.7%であり、80mg 隔週投与期を通じて臨床反応が維持された。
- これらの結果より、日本人化膿性汗腺炎患者において本剤 80mg 隔週投与は本剤 40mg 週 1 回投与と同等の有効性を有することが示されたが、投与 52 週以前に 80mg 隔週投与に切り替えた臨床試験成績はないため記載した。
- 7.6 漫然と投与することのないよう治療反応の確認を適切に行う必要があるため設定した。
- 7.7 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。
- 7.8 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。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。
- 7.9 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 週間以内に臨床的効果が得られ、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 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。

- 7.10 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。
- 7.11 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。
- 7.12 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onder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onder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。

5. 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

<化膿性汗腺炎>

		試験番号	資料区分	例数
国内	第Ⅲ相非盲検試験	M15-573	評価資料	15
海外	第Ⅱ相二重盲検プラセボ対照/非盲検試験	M10-467	評価資料	154
	第Ⅲ相二重盲検プラセボ対照試験	M11-313 (PIONEER 1)	評価資料	307
	第Ⅲ相二重盲検プラセボ対照試験	M11-810 (PIONEER 2)	評価資料	326
	第Ⅲ相非盲検長期試験	M12-555	評価資料	508

<壊疽性膿皮症>

		試験番号	資料区分	例数
国内	第Ⅲ相非盲検試験	M16-119	評価資料	22

<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 (CHARM)	M02-404	評価資料	854
	第Ⅱ/Ⅲ相二重盲検プラセボ対照比較試験 (CLASSIC-I)	M02-403	評価資料	299
	第Ⅱ/Ⅲ相二重盲検プラセボ対照比較試験 (CLASSIC-II)	M02-433	評価資料	276
	第Ⅲ相二重盲検プラセボ対照比較試験 (GAIN)	M04-691	評価資料	325
	非盲検継続試験 (ADHERE)	M04-690	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 (ULTRA1)	M06-826	評価資料	576
	第Ⅲ相二重盲検プラセボ対照比較試験 (ULTRA2)	M06-827	評価資料	518
	非盲検継続試験*	M10-223 (ULTRA3)	参考資料	498
国際 共同	第Ⅲ相二重盲検プラセボ 対象比較試験**	M14-033	評価資料	日本人以外 852 日本人 100
				日本人以外 757 日本人 89
	第Ⅲ相二重盲検プラセボ対象比較試験***	M11-290	評価資料	日本人以外 93 日本人 8
	非盲検継続試験****	M10-870	評価資料	日本人以外 55 日本人 4

* データカットオフ：2009年12月31日

** 実施国：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、ハンガリー、イスラエル、イタリア、オランダ、ポーランド、ルーマニア、スロバキア、スペイン、スイス、ウクライナ、英国、米国及び日本

*** 実施国：オーストリア、ベルギー、カナダ、スペイン、英国、イスラエル、ポーランド、スロバキア、米国及び日本

**** 実施国：ポーランド、スロバキア、英国、米国及び日本

<非感染性ぶどう膜炎>

		試験番号	資料区分	例数
国際 共同 試験	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) 臨床薬理試験

<国内単回投与試験 (DE035 試験)²⁾>

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。主な有害事象は, 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及び用量は, 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。

2) 承認時評価資料

<海外単回投与試験 (DE037 試験)³⁾>

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及び用量は, 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。

3) 承認時評価資料

<海外単回投与試験 (M10-867 試験)⁴⁾>

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。

4) 承認時評価資料

<海外単回投与試験 (M12-159 試験)⁵⁾>

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。

5) 承認時参考資料

(3) 用量反応探索試験

1) 関節リウマチ

< 国内第 I / II 相非盲検試験 (DE035X 試験) ⁶⁾ >

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（主要評価項目）

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。主な有害事象は，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及び用量は，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。

6) 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) ^{7,8)} >

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（主要評価項目）

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及び用量は、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「7. 用法及び用量に関連する注意 7.1」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、「10.2 併用注意（併用に注意すること）」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。

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

8) 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) ^{9,10)} >

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 ヲ以上、腫脹関節数 6 ヲ以上、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

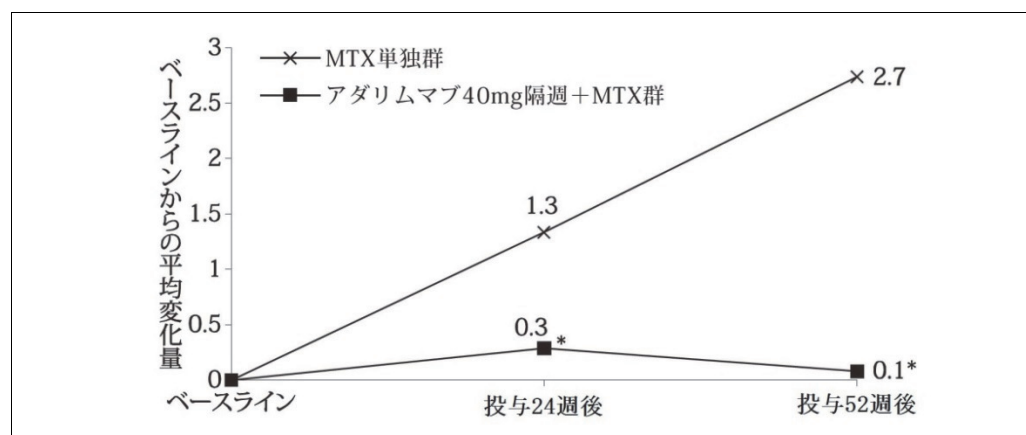
結果：

投与 24 週後、52 週後の ACR 反応率（主要評価項目/副次評価項目）

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 ≤ 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)（主要評価項目/副次評価項目）



* : p ≤ 0.001 (対 MTX 単独群 [ANCOVA])

アダリムマブ 40mg 隔週+MTX 投与群：ベースライン n=194, 投与 24 週後 n=183, 投与 52 週後 n=183

MTX 単独群：ベースライン n=184, 投与 24 週後 n=172, 投与 52 週後 n=172

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 [精巢メラノーマ]、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、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、带状疱疹、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及び用量は、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「7. 用法及び用量に関連する注意 7.1」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、「10.2 併用注意（併用に注意すること）」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。

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

10) 承認時評価資料

2) 尋常性乾癬

＜国内第Ⅱ/Ⅲ相二重盲検プラセボ対照比較試験（M04-688 試験）^{11,12)}＞

試験デザイン：多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験

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（主要評価項目/副次評価項目）

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及び用量は、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。

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

12) 承認時評価資料

3) クローン病

＜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）＞

「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」① v) の項参照

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① 無作為化並行用量反応試験

i) 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, 13)}>

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 ヶ所以上，腫脹関節数 10 ヶ所以上，CRP \geq 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（主要評価項目/副次評価項目）

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及び用量は，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.

13) 承認時評価資料

ii) 化膿性汗腺炎

< 海外第Ⅱ相二重盲検プラセボ対照/非盲検無作為化試験 (M10-467 試験)¹⁴⁾ >

試験デザイン：二重盲検プラセボ対照投与期及び非盲検投与期を含む無作為化試験

対象：中等症から重症の化膿性汗腺炎患者 154 例

主な登録基準：解剖学的に異なる 2 ヶ所以上に化膿性汗腺炎病変が存在し、ベースライン時の HS-PGA（化膿性汗腺炎の医師総合評価）が中等度以上（スコア 3 以上）

試験方法：二重盲検期（期間 1）：16 週間アダリムマブ 40mg 週 1 回投与群：初回負荷用量として投与 0 週時にアダリムマブ 160mg、投与 2 週時に 80mg を投与後、投与 4 週時から投与 15 週時まで 40mg を週 1 回投与

16 週間アダリムマブ 40mg 隔週投与群：初回負荷用量として投与 0 週時にアダリムマブ 80mg を投与後、投与 1 週時から投与 15 週時まで 40mg を隔週投与

16 週間プラセボ週 1 回投与群：投与 0 週時から投与 15 週時までプラセボを週 1 回投与

非盲検期（期間 2）：36 週間アダリムマブ 40mg 隔週投与、投与 28 週又は 31 週時に 40mg 週 1 回投与に増量可

（二重盲検期でプラセボを投与された患者には、非盲検期の投与 16 週時に盲検下でアダリムマブ 80mg を投与した）

主要評価項目：投与 16 週時における臨床反応（HS-PGA が「なし」、「軽微」又は「軽度」で、かつベースラインから 2 段階以上改善（減少）を達成した患者の割合

副次評価項目：膿瘍が完全に消失、排膿性瘻孔が完全に消失、膿瘍及び排膿性瘻孔が完全に消失、及び炎症性結節が完全に消失した患者の割合 ほか

結果：

有効性：投与 16 週時に臨床反応を達成した患者の割合は、アダリムマブ週 1 回投与群（17.6%）がプラセボ投与群（3.9%）より有意に高かった（ $p=0.025$ ）。また、投与 12 週時の臨床反応を達成した患者の割合は、アダリムマブ週 1 回投与群（21.6%）がプラセボ投与群（5.9%）より有意に高かった（ $p=0.020$ ）。

投与 12 週時及び 16 週時（主要評価項目）の臨床反応達成率（NRI）（ITT 集団）

評価項目	評価時期	プラセボ投与群 (n=51)	アダリムマブ隔週投与群 (n=52)	アダリムマブ週 1 回投与群 (n=51)
臨床反応 達成率	投与 12 週時	5.9% (3/51 例)	7.7% (4/52 例)	21.6% [§] (11/51 例)
	投与 16 週時	3.9% (2/51 例)	9.6% (5/52 例)	17.6% [#] (9/51 例)

§ $p=0.020$ （対プラセボ群），# $p=0.025$ （対プラセボ群）[Fisher's Exact Test]，NRI=欠測値を「非反応」として補完する統計手法

安全性：試験期間中で本剤を投与した安全性評価対象症例 149 例中 119 例（79.9%）に有害事象が確認された。主な有害事象は、汗腺炎 33 例（22.1%），鼻咽頭炎 27 例（18.1%），頭痛 22 例（14.8%），上気道感染 13 例（8.7%），疲労 10 例（6.7%），悪心，関節痛 9 例（6.0%），下痢，嘔吐 8 例（5.4%）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 5 例（4.9%）で、貧血，間質性肺疾患，蜂巣炎，陰茎腫脹，化膿性分泌物，膿疱性皮疹及び陰囊腫脹，甲状腺腫各 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重篤な副作用のうち、「多分関連あり」以上のものは 4 例で、貧血，間質性肺疾患，蜂巣炎，陰茎腫脹，化膿性分泌物，膿疱性皮疹及び陰囊腫脹各 1 件であった。本試験において死亡例は認められなかった。

注意：本剤の化膿性汗腺炎に対して承認されている用法及び用量は通常，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 を毎週 1 回又は 80mg を 2 週に 1 回，皮下注射する。

14) 承認時評価資料

iii) 尋常性乾癬

<国内第Ⅱ/Ⅲ相二重盲検プラセボ対照比較試験 (M04-688 試験) >

「V. 5. (3)用量反応探索試験」2) の項参照

iv) 若年性特発性関節炎

<国内第Ⅲ相非盲検試験 (M10-240 試験)^{15,16)} >

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 (副次評価項目)

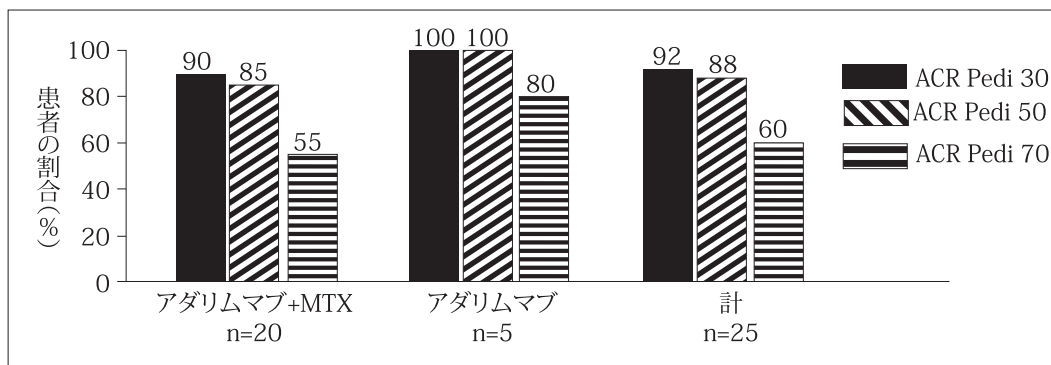
	2 週後	4 週後	8 週後	16 週後	24 週後
MTX 併用群 (n=20)	55.0% (11/20)	60.0% (12/20)	70.0% (14/20)	90.0% (18/20)	85.0% (17/20)
アダリムマブ単剤群 (n=5)	80.0% (4/5)	80.0% (4/5)	100.0% (5/5)	100.0% (5/5)	80.0% (4/5)
合計 (n=25)	60.0% (15/25)	64.0% (16/25)	76.0% (19/25)	92.0% (23/25)	84.0% (21/25)

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ンドーとして補完する手法

ACR Pedi 反応率 (投与 16 週後) (主要評価項目)



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：本邦の本剤添付文書「10.2 併用注意 (併用に注意すること)」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。

15) 承認時評価資料

16) Imagawa T, et al. : Clin Rheumatol., 2012 ; 31 : 1713-1721

v) 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）^{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ウン病患者 90 例

主な登録基準：CDAI（クロウン病活動性指数）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onder（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（主要評価項目/副次評価項目）

	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 週間までに 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 週間後におけるノンレスポonderに対する本剤非盲検投与群では 37 例中，投与 8 週間までに 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%），クロウン病 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：本剤のクロウン病に対して承認されている用法及び用量は通常，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。

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

18) 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）^{17,19)}>

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（患者 1 例はアダリムマブの投与を受けなかった）

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onder）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 未達の被験者（ノンレスポonder）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（主要評価項目/副次評価項目）

	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、カボジ水痘様発疹 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及び用量は通常、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。

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

19) 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）^{20,21)}>

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（主要評価項目/副次評価項目）

	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及び用量は通常，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。

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

21) 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）^{22,23)}>

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 (主要評価項目/副次評価項目)

	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及び用量は通常、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。

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

23) 承認時評価資料

vi) 潰瘍性大腸炎 (成人)

<国内第Ⅱ/Ⅲ相二重盲検プラセボ対照比較試験 (M10-447 試験)^{24, 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：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（主要評価項目/副次評価項目）

		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（成人）に対して承認されている用法及び用量は「通常，アダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 160mg を，初回投与 2 週間後に 80mg を皮下注射する。初回投与 4 週間後以降は，40mg を 2 週に 1 回，皮下注射する。なお，初回投与 4 週間後以降は，患者の状態に応じて 40mg を毎週 1 回又は 80mg を 2 週に 1 回，皮下注射することもできる」である。

24) 承認時評価資料

25) Suzuki Y, et al. : J Gastroenterol., 2014 ; 49 : 283-294

②比較試験

i) 関節リウマチ

<国内第Ⅲ相二重盲検プラセボ対照比較試験 (M06-859 試験)^{26,27)}>

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 28mm/h 又は CRP \geq 1.5mg/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（主要評価項目）

ベースライン (平均値±SD)	アダリムマブ+MTX 群 (n=171)			プラセボ+MTX 群 (n=163)			p 値
	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（副次評価項目）

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「7. 用法及び用量に関連する注意 7.1」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、「10.2 併用注意（併用に注意すること）」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。

26) 承認時評価資料

27) Takeuchi T, et al. : Ann. Rheum. Dis., 2014 ; 73 : 536-543

< 海外第Ⅲ相二重盲検プラセボ対照比較試験 (DE011 試験)^{28,29)} >

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 ≥ 2mg/dL もしくは ESR ≥ 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（主要評価項目）

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、胸郭痛、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及び用量は、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。

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

29) 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)^{30,31)}>

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 ヶ所以上、腫脹関節数 8 ヶ所以上、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

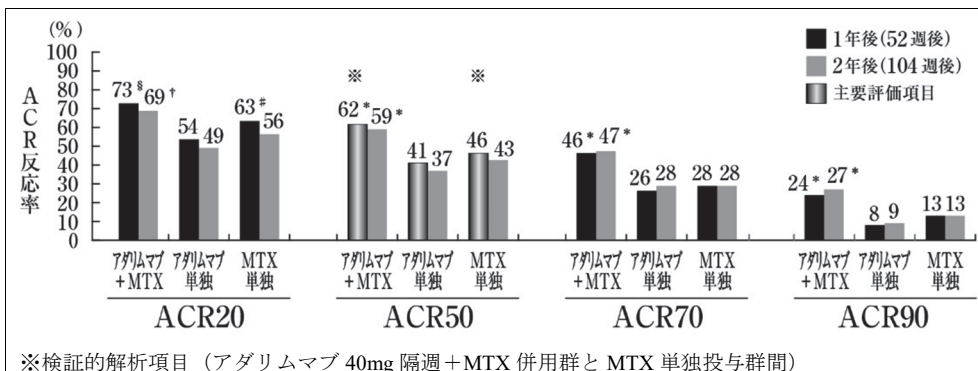
試験方法：アダリムマブ 40mg 隔週+MTX 併用群、アダリムマブ 40mg 隔週単独群、プラセボ+MTX (MTX 単独群) に 1 : 1 : 1 に無作為割付し皮下投与

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 ヶ月維持]

結果：

ACR 反応率 [1年後及び2年後] (主要評価項目/副次評価項目)



欠測値は非反応例として計算に加えた。

1年後の ACR50 反応率が主要評価項目，2年後の ACR20，50，70 及び 90 反応率が副次評価項目

§：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)

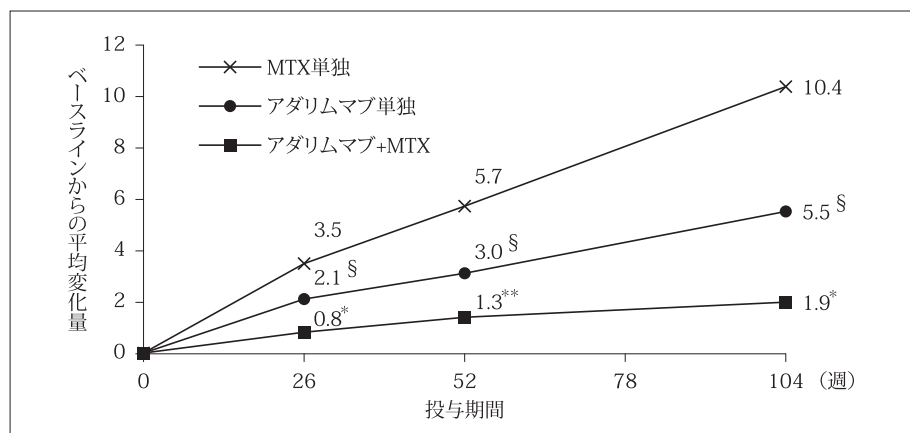
[Pearson's χ^2 検定]

アダリムマブ+MTX 群 N=268

アダリムマブ単独群 N=274

MTX 単独群 N=257

mTSS 変化量の推移 [104 週間] (主要評価項目/副次評価項目)



§：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]

アダリムマブ+MTX 群 N=268

アダリムマブ単独群 N=274

MTX 単独群 N=257

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「7. 用法及び用量に関連する注意 7.1」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、「10.2 併用注意(併用に注意すること)」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。

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

31) 承認時評価資料

ii) 化膿性汗腺炎

< 海外第Ⅲ相二重盲検プラセボ対照無作為化試験 (M11-313 試験)^{32, 33)} >

試験デザイン：二重盲検プラセボ対照無作為化試験

対象：中等症から重症の化膿性汗腺炎患者 307例

主な登録基準：6ヵ月以上前に何らかの化膿性汗腺炎症状を有し(海外試験では1年以上前に化膿性汗腺炎と診断され)、膿瘍及び炎症性結節の総数が3以上、解剖学的に異なる2ヵ所以上に化膿性汗腺炎病変が存在し、そのうち1ヵ所がHurley重症度分類ステージⅡ(1個以上の広く分布した再発性の膿瘍で、瘻管や瘢痕形成を伴う)又はⅢ(多発性の相互に連絡した瘻管や膿瘍で、全域に散在する)であり、化膿性汗腺炎の経口抗生物質に対して十分な効果が認められない(海外試験では3ヵ月以上経口抗生物質に対して効果不十分又は忍容性がない)

試験方法：12週間の二重盲検期(期間A)：アダリムマブ40mg週1回投与[#]、プラセボ週1回投与

[#] 初回負荷用量として投与0週時にアダリムマブ160mg、投与2週時に80mgを投与後、投与4週時から投与12週時まで40mgを週1回投与

24週間の二重盲検期(期間B)：期間Aでアダリムマブ投与に割り付けられた被験者は、アダリムマブ40mg週1回投与、40mg隔週投与又はプラセボ投与のいずれかに再度無作為割付けした。

期間Aでプラセボ投与に割り付けられた被験者は、アダリムマブ40mg週1回投与に再度割り付けた。

※ 期間Aでプラセボ投与群に割り付けられた患者は、投与12週時にアダリムマブ160mg、投与14週時にアダリムマブ80mg、投与13週時及び投与15週時にプラセボ、投与16週時から投与35週時までアダリムマブ40mgを週1回投与した。

主要評価項目：投与12週時にHiSCRを達成した患者の割合

副次評価項目：投与12週時にAN数が0、1又は2を達成した患者の割合、投与12週時にNRS30^{###}を達成した患者の割合、投与12週時までの改訂Sartoriusスコア

^{###} NRS(患者による皮膚疼痛の総合評価)の「最悪の疼痛」でベースライン値が3以上の患者において、投与12週時にベースラインから30%以上低下かつ1単位以上低下

結果：

有効性：中等症から重症の化膿性汗腺炎患者において、投与12週時にHiSCRを達成した患者の割合は、アダリムマブ投与群(41.8%)がプラセボ投与群(26.0%)に比べて有意に高かった(p=0.003)。

投与12週時のHiSCR達成率(NRI)(ITT集団)(主要評価項目)

評価項目	プラセボ投与群 (n=154)	アダリムマブ40mg毎週投与群 (n=153)
HiSCR達成率 (投与12週時)	26.0% (40/154例)	41.8%* (64/153例)

* p=0.003(対プラセボ群) [CMH test], NRI=欠測値を「非反応」として補完する統計手法

安全性：本剤を投与した安全性評価対象症例中、期間Aにおいて153例中81例(52.9%)、期間Bにおいて290例中181例(62.4%)に有害事象が確認された。

主な有害事象は、汗腺炎(期間A 14/153例(9.2%)、期間B 37/290例(12.8%))、鼻咽頭炎(期間A 9/153例(5.9%)、期間B 24/290例(8.3%))、頭痛(期間A 14/153例(9.2%)、期間B 18/290例(6.2%))、

上気道感染（期間 A 5/153 例（3.3%），期間 B 14/290 例（4.8%））及び尿路感染（期間 A 5/153 例（3.3%），期間 B 9/290 例（3.1%））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4例で、異所性妊娠、肺炎、腎盂腎炎、汗腺炎各1例であった。本剤の投与中止に至った有害事象は、期間 A において汗腺炎1例、期間 B において汗腺炎3例、膿疱性乾癬2例、レンサ球菌性咽頭炎、処置後感染、副鼻腔炎、乾癬様皮膚炎、苔癬様角化症及び乾癬各1例であった。本試験において死亡例は認められなかった。

注意：本剤の化膿性汗腺炎に対して承認されている用法及び用量は通常、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を毎週1回又は80mgを2週に1回、皮下注射する。

32) Kimball AB, et al. N Engl J Med. 2016 ; 375 : 422-434.

33) 承認時評価資料

<海外第Ⅲ相二重盲検プラセボ対照無作為化試験（M11-810 試験）^{32, 34)}>

試験デザイン：二重盲検プラセボ対照無作為化試験

対象：中等症から重症の化膿性汗腺炎患者 326 例

主な登録基準：6 ヶ月以上前に何らかの化膿性汗腺炎症状を有し（海外試験では1年以上前に化膿性汗腺炎と診断され）、膿瘍及び炎症性結節の総数が3以上、解剖学的に異なる2ヵ所以上に化膿性汗腺炎病変が存在し、そのうち1ヵ所が Hurley 重症度分類ステージⅡ（1個以上の広く分布した再発性の膿瘍で、瘻管や癬痕形成を伴う）又はⅢ（多発性の相互に連絡した瘻管や膿瘍で、全域に散在する）であり、化膿性汗腺炎の経口抗生物質に対して十分な効果が認められない（海外試験では3ヵ月以上経口抗生物質に対して効果不十分又は忍容性がない）

試験方法：12週間の二重盲検期（期間 A）：アダリムマブ 40mg 週1回投与[#]、プラセボ週1回投与

[#] 初回負荷用量として投与0週時にアダリムマブ 160mg、投与2週時に80mgを投与後、投与4週時から投与12週時まで40mgを週1回投与

24週間の二重盲検期（期間 B）：アダリムマブ 40mg 週1回投与、アダリムマブ 40mg 隔週投与、プラセボ週1回投与

※ 期間 A でプラセボ投与群に割り付けられた患者は、期間 B（投与12週時以降）でも投与36週時まで盲検下でプラセボ投与を継続した。

主要評価項目：投与12週時に HiSCR を達成した患者の割合

副次評価項目：投与12週時に AN 数が 0, 1 又は 2 を達成した患者の割合、投与12週時に NRS30 を達成した患者の割合、投与12週時までの改訂 Sartorius スコア

結果：

有効性：中等症から重症の化膿性汗腺炎患者において、投与12週時に HiSCR を達成した患者の割合は、アダリムマブ投与群（58.9%）がプラセボ投与群（27.6%）に比べて有意に高かった（ $p < 0.001$ ）。

投与12週時の HiSCR 達成率（NRI）（ITT 集団）（主要評価項目）

評価項目	プラセボ投与群（n=163）	アダリムマブ 40mg 毎週投与群（n=163）
HiSCR 達成率 （投与12週時）	27.6% （45/163 例）	58.9% [§] （96/163 例）

[§] $p < 0.001$ （対プラセボ群） [CMH test]，NRI=欠測値を「非反応」として補完する統計手法

安全性：本剤を投与した安全性評価対象症例中、期間 A において163例中94例（57.7%）、期間 B において155例中95例（61.3%）に有害事象が確認された。

主な有害事象は、下痢（期間 A 9 例（5.5%）、期間 B 6 例（3.9%））、胃腸炎（期間 A 5 例（3.1%）、期間 B 4 例（2.6%））、頭痛（期間 A 21 例（12.9%）、期間 B 12 例（7.7%））、汗腺炎（期間 A 7 例（4.3%）、期間 B 22 例（14.2%））、鼻咽頭炎（期間 A 9 例（5.5%）、期間 B 7 例（4.5%））、悪心（期間 A 7 例（4.3%）、期間 B 3 例（1.9%））及び上気道感染（期間 A 8 例（4.9%）、期間 B 10 例（6.5%））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5例（3.1%）で、急性心筋梗塞、感染、肺炎、発疹及びリンパ節炎各1例であった。

本剤の投与中止に至った有害事象は6例(3.7%)で、心房細動の悪化、膿疱性皮疹、蕁麻疹、類乾癬(苔癬状秕糠疹)、発疹及び急性心筋梗塞各1例であった。また、本試験において1例の死亡例が報告された。

注意：本剤の化膿性汗腺炎に対して承認されている用法及び用量は通常、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を毎週1回又は80mgを2週に1回、皮下注射する。

32) Kimball AB, et al. N Engl J Med. 2016 ; 375 : 422-434.

34) 承認時評価資料

iii) 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)^{35, 36)} >

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：PASI50/75/90/100反応率ほか

結果：

投与16週後のPASI75反応率(主要評価項目)

	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(主要評価項目)

	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、蕁麻疹、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及び用量は、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。

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

36) 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)^{37, 38)} >

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 (主要評価項目) 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。

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

38) 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 (M02-518 試験)^{39, 40)} >

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

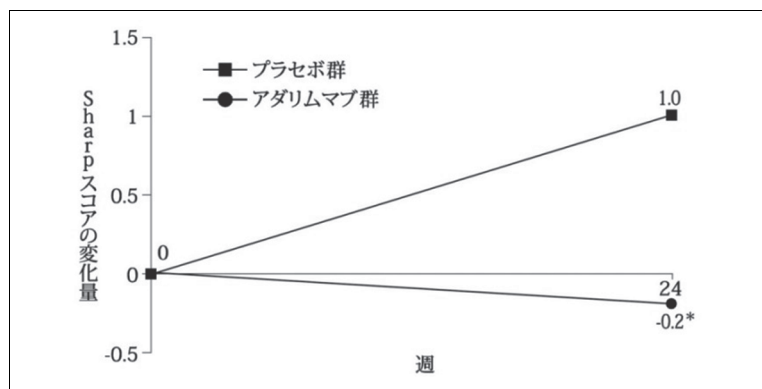
結果：

投与 12 週後及び 24 週後の ACR20/50 反応率 (主要評価項目/副次評価項目)

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（主要評価項目）



* : $p < 0.001$ (対プラセボ群 [ANCOVA])

アダリムマブ群 N=144

プラセボ群 N=152

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及び用量は、初回に 80mg を皮下注射し、以降は 2 週に 1 回、40mg を皮下注射である。なお、効果不十分な場合には 1 回 80mg まで増量できる。本邦の本剤添付文書「10.2 併用注意（併用に注意すること）」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。

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

40) 承認時参考資料

iv) 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) ⁴¹⁾ >

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（主要評価項目）

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（主要評価項目）

	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及び用量は、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。

41) 承認時評価資料

< 海外第Ⅲ相非盲検試験（M05-760 試験）^{42,43)} >

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（副次評価項目）。

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及び用量は、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。

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

43) 承認時参考資料

< 国内第Ⅲ相非盲検試験（M10-239 試験）^{44,45)} >

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 ≥ 40mm
- ・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（主要評価項目）。

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及び用量は，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。

44) 承認時評価資料

45) Kobayashi S, et al. : Mod Rheumatol, 2012 ; 22 : 589-597

< 海外第Ⅲ相二重盲検プラセボ対照比較試験（M03-607 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 ≥ 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（主要評価項目）

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及び用量は，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。

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

47) 承認時評価資料

v) 若年性特発性関節炎

< 海外第Ⅲ相二重盲検プラセボ対照比較試験 (DE038 試験) ^{48,49)} >

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

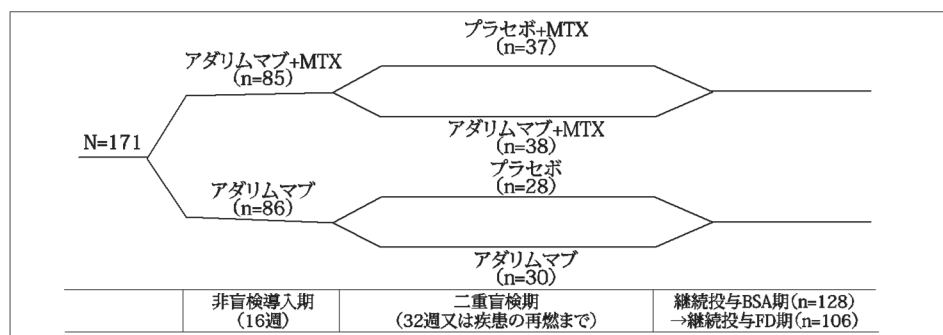
主な登録基準：・ACR 基準により若年性特発性関節炎 (JIA) と診断された患者 (発症型は問わない)
 ・全身発症型と診断された患者では、少なくとも登録前 12 週間、全身型の徴候を認めない
 ・NSAIDs 及び MTX 等の既存治療で疾患活動性のコントロールが困難な患者
 ・試験登録時及び投与 0 週目 (初回投与直前) の関節評価で、変形によらない腫脹関節数 5 ヶ以上、かつ圧痛・他動運動痛を伴う可動域制限関節数 3 ヶ以上活動性関節を有する患者 (腫脹及び可動域制限のどちらも有する関節は、両方にカウントする)

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

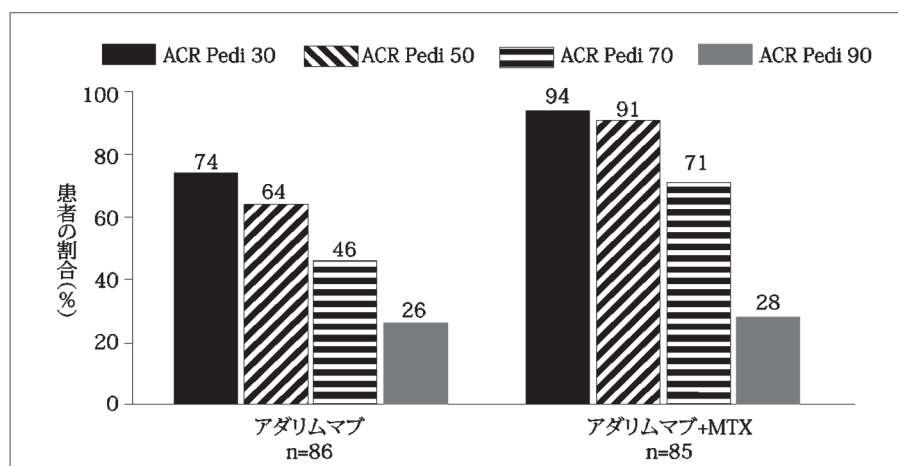
副次評価項目：二重盲検期 (二重盲検期間開始から 32 週時) における MTX 併用例の疾患再燃率

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

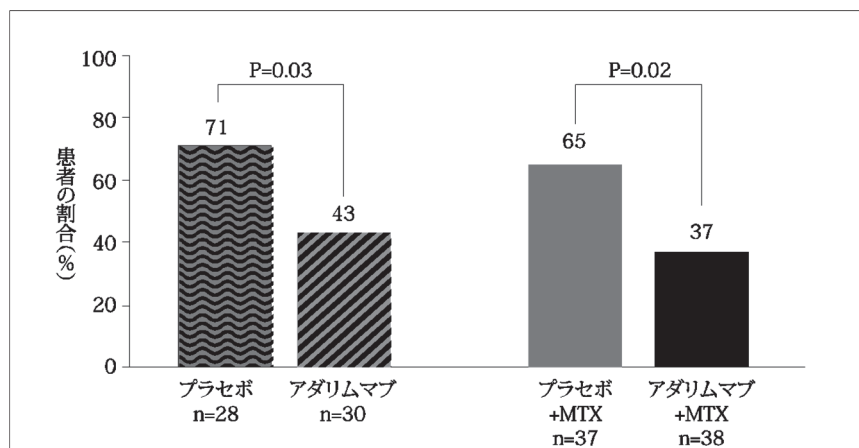
結果：

ACR Pedi 反応率 (投与 16 週後) (主要評価項目/副次評価項目)



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）（主要評価項目/副次評価項目）



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（帯状疱疹 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及び用量は，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，本邦の本剤添付文書「10.2 併用注意（併用に注意すること）」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。

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

49) 承認時評価資料

vi) 腸管型ペーチェット病

<国内第Ⅲ相非盲検非対照試験 (M11-509 試験)^{50, 51)}>

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ペーチェット病患者 20 例

注釈) 厚生労働省ペ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, 消化器症状以外のペ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 (主要評価項目)

	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ンドーとして扱った。

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ンドーとして扱った。

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、ペーチェット症候群 (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。

50) 承認時評価資料

51) Tanida S, et al. : Clinical Gastroenterol Hepatol., 2015 ; 13 : 940-948

vii) クローン病

<増量投与：国内第Ⅲ相非盲検非対照試験 (M13-687 試験)⁵²⁾>

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

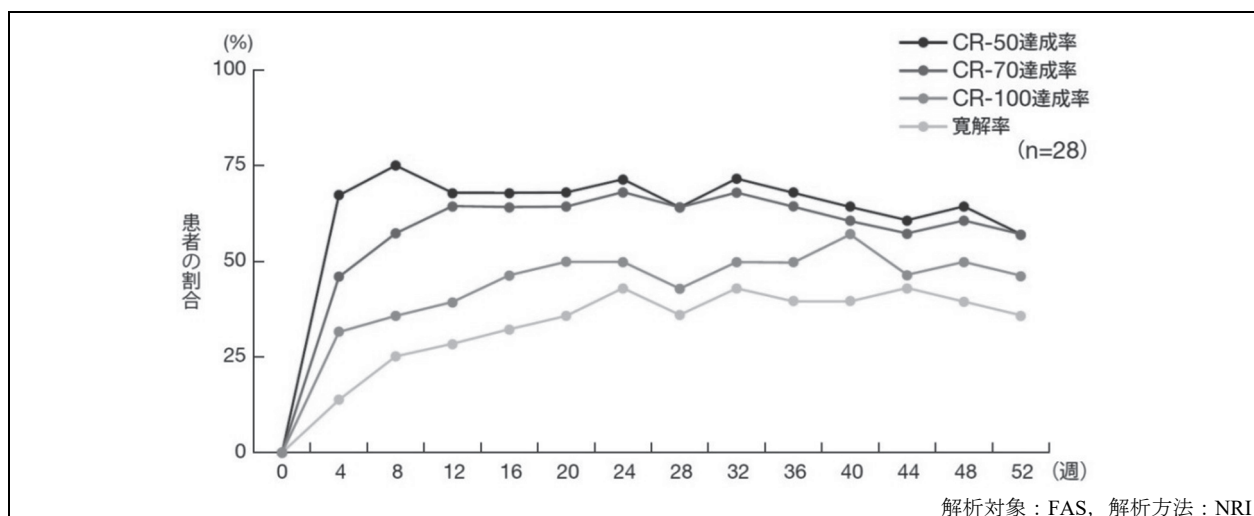
結果：

投与 8 週後に CR-50 を達成した被験者の割合 (主要評価項目)

		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) (副次評価項目)



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及び用量は通常、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。

52) 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)^{53,54)}>

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 (主要評価項目/副次評価項目)

	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及び用量は通常、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。

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

54) 承認時評価資料

viii) 潰瘍性大腸炎

<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) (成人)^{55,56)}>

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

結果：「V. 5. (5) 2) 安全性試験 ⑤潰瘍性大腸炎」の項参照

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

56) 承認時評価資料

<高用量の国際共同第Ⅲ相二重盲検プラセボ対照比較試験 (M14-033 試験) (成人)⁵⁷⁾>

試験デザイン：多施設共同無作為化二重盲検比較試験

対象^{注)}：抗 TNF 製剤の使用経験に関わらず、他の治療法（ステロイド、アザチオプリン等）で効果不十分な中等症または重症の活動性潰瘍性大腸炎患者 日本人以外：852 例（導入療法試験主試験）、日本人：100 例（導入療法試験日本サブ試験）、日本人以外 757 例（維持療法試験主試験）、日本人試験 89 例（維持療法試験日本サブ試験）

注) 抗 TNF 製剤で以前に治療効果が認められ、効果消失又は不耐容となった患者も含まれた。ただし、過去に抗 TNF 製剤に反応しなかった（一次無効）患者は除外された。

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：導入療法試験（8 週間）：

- ・高用量群：投与 0, 1, 2 及び 3 週時にアダリムマブ 160mg、及び投与 4 週及び 6 週時に 40mg を皮下投与
- ・標準療法群：投与 0 週時にアダリムマブ 160mg、投与 1 週時にプラセボ、投与 2 週時に 80mg 及びプラセボ、投与 3 週時にプラセボ、投与 4 週及び 6 週時に 40mg を皮下投与

維持療法試験（44 週間）：

- ・高用量群：アダリムマブ 40mg 週 1 回皮下投与
- ・標準用量群：アダリムマブ 40mg 隔週皮下投与
- ・薬物治療モニタリング（TDM）群：投与 8 週及び 10 週時にアダリムマブ 40mg 隔週皮下投与

解析対象集団：

有効性：

導入療法試験（主試験）：

- ・ITT 集団（852 例）：導入療法試験のベースライン時に無作為割付けを行った日本以外のすべての被験者

導入療法試験（日本サブ試験）：

- ・統合 ITT (I-ITT) 集団（952 例）：導入療法試験のベースライン時に無作為割付けを行ったすべての被験者（日本人被験者を含む）

・日本人 ITT (J-ITT) 集団 (100 例) : 日本の医療機関でベースライン時に無作為割付けを行ったすべての被験者維持療法試験 (主試験) :

・ITT 集団 (757 例) : 維持療法試験に移行するため投与 8 週時に再度無作為割付けを行った日本以外のすべての被験者

・ITT-レスポonder (RP) 集団 (371 例) : ITT 集団のうち, 中央判定での内視鏡所見サブスコアを使用した投与 8 週時の Mayo スコアによる改善例

維持療法試験 (日本サブ試験) :

・I-ITT 集団 (846 例) : 維持療法試験に移行するため投与 8 週時に再度無作為割付けを行ったすべての被験者 (日本人被験者を含む)

・J-ITT 集団 (89 例) : 維持療法試験に移行するため投与 8 週時に日本の医療機関で無作為割付けを行ったすべての被験者

・I-ITT-RP 集団 (412 例) : I-ITT 集団のうち, 中央判定での内視鏡所見サブスコアを使用した投与 8 週時の Mayo スコアによる改善例

・J-ITT-RP 集団 (41 例) : J-ITT 集団のうち中央判定での内視鏡所見サブスコアを使用した投与 8 週時の Mayo スコアによる改善例

安全性 :

導入療法試験 :

・主試験安全性解析対象集団 (852 例) : 治験薬の投与を 1 回以上受けた日本以外のすべての被験者

・統合安全性解析対象集団 (952 例) : 治験薬の投与を 1 回以上受けた日本及び日本以外のすべての被験者

・日本人安全性解析対象集団 (100 例) : 治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての日本の被験者

維持療法試験 :

・主試験安全性解析対象集団 (757 例) : 治験薬の投与を 1 回以上受けた日本以外のすべての被験者

・統合安全性解析対象集団 (846 例) : 維持療法試験で治験薬の投与を 1 回以上受けた日本及び日本以外のすべての被験者

・日本人安全性解析対象集団 (89 例) : 治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての日本の被験者

主要評価項目 :

導入療法試験 : 投与 8 週時に Mayo スコアにより寛解 (Mayo スコアが 2 以下で, かついずれのサブスコアも 1 を超えない) を達成した被験者の割合

維持療法試験 : 投与 8 週時に改善例 (ベースラインからの Mayo スコアの減少が 3 以上かつ 30%以上, 更に直腸出血サブスコアの減少が 1 以上あるいは直腸出血サブスコアが 0 又は 1) となり, かつ投与 52 週時に Mayo スコアにより寛解を達成した被験者の割合

副次評価項目 :

導入療法試験 : 投与 8 週時に内視鏡検査で改善 (内視鏡所見サブスコアが 0 又は 1) が認められた被験者の割合, 投与 8 週時に便中カルプロテクチン値が 150mg/kg 未満となった被験者の割合 ほか

維持療法試験 : 投与 8 週時に Mayo スコアで改善例となり, かつ投与 52 週時に内視鏡検査で改善 (内視鏡所見サブスコアが 0 又は 1) が認められた被験者の割合, ベースラインで副腎皮質ステロイドを投与しており, 投与 8 週時に Mayo スコアで改善例となり, かつ投与 52 週時に副腎皮質ステロイドを 90 日間以上離脱できた被験者の割合 ほか

結果 :

有効性 : I-ITT 集団における高用量投与による寛解率は, 導入療法試験 (8 週後) では標準用量群との間に統計学的に有意な差が認められなかったが, 維持療法試験 (52 週後) では標準用量群と比べて有意に高かった。

8 週後及び 52 週後の寛解率 [主要評価項目] (I-ITT 集団及び I-ITT-RP 集団, 日本サブ試験)

	標準用量	高用量 ^a
寛解率 (8 週) ^b	11.6% (44/379 例)	13.8% [§] (79/573 例)
寛解率 (52 週) ^c	30.1% (49/163 例)	41.1% ^{§§} (72/175 例)

[§]p=0.297 (対標準用量群 [CMH 法]), NRI=欠測値を「非反応」として補完する統計手法

^{§§}p=0.045 (対標準用量群 [CMH 法]), NRI=欠測値を「非反応」として補完する統計手法

a: 導入療法: 投与 0, 1, 2 及び 3 週時に 160mg, 投与 4 及び 6 週時に 40mg. 維持療法: 8 週時移行 40mg 毎週投与.

b: Mayo スコアが 2 以下, かつ, いずれのサブスコアも 1 以下.

c: 投与 8 週時に Mayo スコアによる改善 (Mayo スコアがベースラインから 3 ポイント以上かつ 30%以上減少, 更に直腸出血サブスコアが 1 以下あるいは 1 以上の減少) した患者のうち, 52 週時に Mayo スコアが 2 以下, かつ, いずれのサブスコアも 1 以下.

主試験の外国人集団及び日本サブ試験の日本人集団における維持療法期 (52 週後) の寛解率は下表に示す.

52 週後の寛解率 (ITT-RP 集団及び J-ITT-RP 集団, 主試験及び日本サブ試験)

	標準用量	高用量 ^a
外国人集団 寛解率 ^b	29.0% (42/145 例)	39.5% [§] (60/152 例)
日本人集団 寛解率 ^b	38.9% (7/18 例)	52.2% ^{§§} (12/23 例)

[§]p=0.069 (対標準用量群 [CMH 法]), NRI=欠測値を「非反応」として補完する統計手法

^{§§}p=0.479 (対標準用量群 [CMH 法]), NRI=欠測値を「非反応」として補完する統計手法

a: 維持療法: 8 週時移行 40mg 毎週投与.

b: 投与 8 週時に Mayo スコアによる改善 (Mayo スコアがベースラインから 3 ポイント以上かつ 30%以上減少, 更に直腸出血サブスコアが 1 以下あるいは 1 以上の減少) した患者のうち, 52 週時に Mayo スコアが 2 以下, かつ, いずれのサブスコアも 1 以下.

安全性: 導入療法試験の統合安全性解析対象集団 (日本サブ試験) 952 例中 505 例に有害事象が発現し, 標準用量群で 379 例中 200 例, 高用量群で 573 例中 305 例であった. 維持療法試験の統合安全性解析対象集団 (日本サブ試験) 846 例中 616 例に有害事象が発現し, 標準用量群で 345 例中 257 例, 高用量群で 350 例中 263 例であった.

導入療法試験 952 例における主な有害事象は, 頭痛 71 例 (7.5%), 潰瘍性大腸炎 63 例 (6.6%) であった.

維持療法試験 846 例における主な有害事象は, 潰瘍性大腸炎 170 例 (20.1%), 上咽頭炎 104 例 (12.3%), 関節痛 54 例 (6.4%), 上気道感染 50 例 (5.9%), 頭痛 47 例 (5.6%) であった.

導入療法試験では, 本剤と関連ありの重篤な副作用は 4 例 (0.4%) に発現した. 内訳は, 標準用量群の帯状疱疹, 肺炎及び表皮内悪性黒色腫各 1 例並びに高用量群のクロストリジウム・ディフィシル感染 1 例であった. 維持療法試験では, 本剤と関連ありの重篤な副作用は 22 例 (2.6%) に発現した. 内訳は, 潰瘍性大腸炎及び肺炎各 2 件, 貧血, リンパ節症, 眼瞼下垂, 視神経萎縮, 上腹部痛, 急性膵炎, クロストリジウム・ディフィシル感染, 外耳蜂巣炎, 外耳炎, 敗血症, 結核, 好中球数減少, 関節痛, 線維腫症, 意識変容状態, 慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー, 感覚鈍麻, 単ニューロパチー, ネフローゼ症候群, 尿閉, 肺気腫, リニア IgA 病, 類天疱瘡及び角層下膿疱性皮膚症各 1 件であった.

導入療法試験において, 本剤との因果関係が否定されない中止に至った副作用は 15 例 (1.6%) に発現し, 内訳は, 潰瘍性大腸炎, 下痢, 悪寒, 注射部位紅斑, 注射部位過敏反応, 注射部位疼痛, 注射部位そう痒感, 注射部位反応, 注射部位腫脹, 過敏症, 帯状疱疹, 肺炎, 結核, クロストリジウム検査陽性, 表皮内悪性黒色腫, 血管浮腫, 乾癬様皮膚炎及び湿疹が各 1 件であった. 維持療法試験では, 本剤との因果関係が否定されない中止に至った副作用は 35 例 (4.1%) に発現した. 内訳は, 潰瘍性大腸炎 6 件, 白血球減少症, 関節痛, 感覚鈍麻及び発疹各 2 件, 血小板増加症, 眼瞼下垂, 視神経萎縮, 限局性浮腫, 肝胆道系疾患, クロストリジウム・ディフィシル感染, 肺炎, 急性腎盂腎炎, 敗血症, 扁桃炎, 結核, 血中クレアチニン増加, 肝機能検査値上昇, 好中球数減少, 白血球数減少, ループス様症候群, 筋炎, 四肢痛, 線維腫症, 慢性炎症性

脱髄性多発根ニューロパチー、浮動性めまい、頭部不快感、単ニューロパチー、錯感覚、ネフローゼ症候群、紅斑、リニア IgA 病、類天疱瘡及び角層下膿疱性皮膚症各 1 件であった。

導入療法試験では、高用量群において 2 例が死亡した。心停止及び術後腹膜炎各 1 例であった。維持療法試験では、標準用量群で肺塞栓症及び非小細胞肺癌各 1 例、高用量群で食道腺癌及び肺炎各 1 例の死亡があった。

注意：本剤の潰瘍性大腸炎（成人）に対して承認されている用法及び用量は「通常、アダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 160mg を、初回投与 2 週間後に 80mg を皮下注射する。初回投与 4 週間後以降は、40mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。なお、初回投与 4 週間後以降は、患者の状態に応じて 40mg を毎週 1 回又は 80mg を 2 週に 1 回、皮下注射することもできる」である。

57) 社内資料：成人の潰瘍性大腸炎患者を対象とした高用量での国際共同第Ⅲ相試験（2021 年 9 月 27 日承認、CTD2.7.3.2, 2.7.3.3, 2.7.4.2）

<導入及び維持療法：国際共同第Ⅲ相二重盲検プラセボ対照比較試験（M11-290 試験）（小児）⁵⁸⁾>

試験デザイン：多施設共同無作為化二重盲検比較試験

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（副腎皮質ステロイド又はアザチオプリン等の免疫抑制剤）での治療が効果不十分であった中等症から重症の小児潰瘍性大腸炎患者 日本人以外 93 例（主試験）、日本人 8 例（サブ試験）

注) 日本サブ試験の被験者 1 例は盲検下での投与を継続中であったため、主要解析からは除外された。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：4～17 歳、Mayo スコア 6～12 ポイント、内視鏡所見サブスコアが 2～3 ポイント

試験方法：導入療法期（8 週間）：

治験実施計画書改訂 4.01 版より前：

- ・導入療法期高用量（I-HD）群：アダリムマブを 0 及び 1 週時 2.4mg/kg（最大 160mg）、2 週時に 1.2mg/kg（最大 80mg）、4 及び 6 週時に 0.6mg/kg（最大 40mg）を皮下投与
- ・導入療法期標準用量（I-SD）群：アダリムマブを 0 週時に 2.4mg/kg（最大 160mg）、1 週時にプラセボ、2 週時に 1.2mg/kg（最大 80mg）、4 及び 6 週時に 0.6mg/kg（最大 40mg）を皮下投与

治験実施計画書改訂 4.01 版以降：

- ・導入療法期非盲検高用量（I-HD-OL）群：アダリムマブを 0 及び 1 週時に 2.4mg/kg（最大 160mg）、2 週時に 1.2mg/kg（最大 80mg）、4 及び 6 週時に 0.6mg/kg（最大 40mg）を皮下投与

維持療法期（44 週間）：

治験実施計画書改訂 4.01 版より前：

- ・維持療法期高用量（M-HD）群：アダリムマブ 0.6mg/kg（最大 40mg）を週 1 回皮下投与
- ・維持療法期標準用量（M-SD）群：アダリムマブ 0.6mg/kg（最大 40mg）を隔週皮下投与し、その他の週はプラセボを皮下投与
- ・維持療法期プラセボ（M-PL）群：プラセボを週 1 回皮下投与

治験実施計画書改訂 4.01 版以降：

- ・維持療法期高用量（M-HD）群：アダリムマブ 0.6mg/kg（最大 40mg）を週 1 回皮下投与
- ・維持療法期標準用量（M-SD）群：アダリムマブ 0.6mg/kg（最大 40mg）を隔週皮下投与し、その他の週はプラセボを皮下投与

治験期間中に疾患の再燃と判断された被験者への治療（12週以降）：

- ・ M-SD 群（0.6mg/kg [最大 40mg] 隔週）：アダリムマブ再導入用量（2.4mg/kg [最大 160mg]）又はアダリムマブ（0.6mg/kg [最大 40mg]）を皮下投与後、標準用量（0.6mg/kg [最大 40mg] 隔週）を皮下投与
- ・ M-HD 群（0.6mg/kg [最大 40mg] 週 1 回）：アダリムマブ再導入用量（2.4mg/kg [最大 160mg]）又はアダリムマブ（0.6mg/kg [最大 40mg]）を皮下投与後、高用量（0.6mg/kg [最大 40mg] 週 1 回）を皮下投与
- ・ 治験実施計画書改訂 4.01 版より前に M-PL 群に割り付けられた被験者：アダリムマブ再導入用量（2.4mg/kg [最大 160mg]）又はアダリムマブ（0.6mg/kg [最大 40mg]）を皮下投与後、標準用量（0.6mg/kg [最大 40mg] 隔週）を皮下投与

※疾患の再燃のため再度無作為に割り付けた後、二重盲検下で少なくとも 4 週間投与を行っても、継続して疾患再燃（2 回目）の基準に合致する場合（2 回目の再燃）、非盲検下でのアダリムマブ 0.6mg/kg（最大 40mg）週 1 回投与に移行することができることとした。非盲検下でアダリムマブ 0.6mg/kg（最大 40mg）を週 1 回、4 週間投与しても、継続して疾患再燃の基準に合致する場合（3 回目の再燃）、非盲検下でのアダリムマブ 40mg（最大用量、体重補正なし）週 1 回投与に移行することができることとした。アダリムマブ 40mg（最大用量）を週 1 回投与している期間中も継続して疾患の再燃があった被験者は、治験責任（分担）医師の判断により本治験を中止することができることとした。

非盲検期間中に改善が認められ、少なくとも 8 週間連続して寛解状態（部分的 Mayo スコアが 2 ポイント以下、かつ、いずれのサブスコアも 1 ポイントを超えない）を維持している被験者は、週 1 回投与から隔週投与に減量することができることとした。被験者が減量後に疾患の再燃になった場合、アダリムマブ週 1 回投与へ再増量することができることとした。

※治験実施計画書の改訂 4.01 版より前は、規制要件に従い維持療法期の対照群として内部プラセボ群を用いた。改訂 4.01 版以降、規制当局との合意により、内部プラセボ群への無作為割付けを中止し、代わりに外部プラセボ群を主要有効性評価項目及び順位付き副次有効性評価項目の比較対照として用いた。

解析対象集団：

有効性

主試験

- ・ ITT 集団：導入療法期に治験薬の投与を 1 回以上受けた日本以外のすべての被験者
- ・ ITT-E 集団：ITT 集団の部分集団で、導入療法期に非盲検下でアダリムマブの高用量を投与された被験者を除外した集団
- ・ Modified ITT (mITT) 集団：投与 8 週時に部分的 Mayo スコアの改善が認められ、かつ投与 8 週時に無作為割付けされ、維持療法期に治験薬の投与を 1 回以上受けた日本以外のすべての被験者
- ・ mITT-E 集団：mITT 集団の部分集団で、維持療法期にプラセボを投与された被験者を除外した集団

日本サブ試験

- ・ 統合 ITT 集団：導入療法期に治験薬の投与を 1 回以上受けた日本及び日本以外のすべての被験者
- ・ 統合 ITT-E 集団：統合 ITT 集団の部分集団で、導入療法期に非盲検下でアダリムマブの高用量を投与された被験者を除外した集団
- ・ 統合 mITT 集団：投与 8 週時に部分的 Mayo スコアの改善が認められ、かつ投与 8 週時に無作為割付けされ、維持療法期に治験薬の投与を 1 回以上受けた日本及び日本以外のすべての被験者
- ・ 統合 mITT-E 集団：統合 mITT 集団の部分集団で、維持療法期にプラセボを投与された被験者を除外した集団

安全性（中間解析）

- ・ 主試験安全性解析対象集団（93 例）：治験薬の投与を 1 回以上受けた日本以外のすべての被験者
- ・ 統合安全性解析対象集団（100 例）：治験薬の投与を 1 回以上受けた日本及び日本以外のすべての被験者
- ・ 日本人安全性解析対象集団（7 例）：治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての日本の被験者

主要評価項目：

1. 投与 8 週時に部分的 Mayo スコアにより寛解（部分的 Mayo スコアが 2 ポイント以下、かつ、いずれのサブスコアも 1 ポイントを超えない）を達成した被験者の割合
2. 投与 8 週時に部分的 Mayo スコアにより改善（部分的 Mayo スコアがベースラインから 2 ポイント以上かつ 30%以上減少）し、かつ投与 52 週時に Mayo スコアにより寛解（Mayo スコアが 2 ポイント以下、かつ、いずれのサブスコアも 1 ポイントを超えない）を達成した被験者の割合

副次評価項目：投与 8 週時の部分的 Mayo スコア改善例のうち、投与 52 週時に Mayo スコアにより改善を達成した被験者の割合、投与 8 週時の部分的 Mayo スコア改善例のうち、投与 52 週時に Mayo 内視鏡所見サブスコアにより粘膜治癒（1 ポイント以下）が認められた被験者の割合 ほか

結果：

有効性：高用量群の導入療法期（8 週後）及び維持療法期（52 週後）の寛解率は、外部プラセボ群と比べて有意に高かった。

8 週後及び 52 週後の寛解率 [主要評価項目] (統合 ITT-E 集団及び統合 mITT-E 集団, 日本サブ試験)

	併合 (高用量 ^a +標準用量 ^b)	高用量 ^a	標準用量 ^b
寛解率 (8 週) ^c	51.8% [§] (43/83 例)	58.8% [§] (30/51 例)	40.6% ^{§§} (13/32 例)
寛解率 (52 週) ^d	35.8% [§] (24/67 例)	44.1% [§] (15/34 例)	27.3% ^{§§§} (9/33 例)

[§]p<0.001 対外部プラセボ [χ^2 検定] (主要評価項目に関して想定した外部プラセボの有効率：8 週後 19.83%，52 週後 18.37%)

^{§§}p=0.003 対外部プラセボ [χ^2 検定]

^{§§§}p=0.187 対外部プラセボ [χ^2 検定]

a：導入療法：投与 0 及び 1 週時に 2.4mg/kg (最大 160mg)，投与 2 週時に 1.2mg/kg (最大 80mg)，投与 4 及び 6 週時に 0.6mg/kg (最大 40mg)。維持療法：8 週時以降 0.6mg/kg (最大 40mg) 毎週。

b：導入療法：投与 0 週時に 2.4mg/kg (最大 160mg)，投与 2 週時に 1.2mg/kg (最大 80mg)，投与 4 及び 6 週時に 0.6mg/kg (最大 40mg)。維持療法：8 週時以降 0.6mg/kg (最大 40mg) 隔週。

c：投与 8 週時に部分的 Mayo スコアが 2 以下、かつ、いずれのサブスコアも 1 以下。

d：投与 8 週時に部分的 Mayo スコアによる改善（ベースラインから 2 ポイント以上かつ 30%以上減少）した患者のうち、52 週時に Mayo スコアが 2 以下、かつ、いずれのサブスコアも 1 以下。

主試験の外国人集団及び日本サブ試験の日本人集団における維持療法期（52 週後）の寛解率は下表に示す。

52 週後の寛解率 (ITT-E 集団及び日本人 ITT-E 集団, 主試験及び日本サブ試験)

	併合 (高用量 ^a +標準用量 ^b)	高用量 ^a	標準用量 ^b
外国人集団 寛解率 ^c	37.1% [§] (23/62 例)	45.2% [§] (14/31 例)	29.0% (9/31 例) ^{§§}
日本人集団 寛解率 ^c	20.0% (1/5 例)	33.3% (1/3 例)	0/2 例

[§]p<0.001 対外部プラセボ [χ^2 検定] (主要評価項目に関して想定した外部プラセボの有効率：52 週後 18.37%)

^{§§}p=0.125 対外部プラセボ [χ^2 検定]

a：導入療法：投与 0 及び 1 週時に 2.4mg/kg (最大 160mg)，投与 2 週時に 1.2mg/kg (最大 80mg)，投与 4 及び 6 週時に 0.6mg/kg (最大 40mg)。維持療法：8 週時以降 0.6mg/kg (最大 40mg) 毎週。

b：導入療法：投与 0 週時に 2.4mg/kg (最大 160mg)，投与 2 週時に 1.2mg/kg (最大 80mg)，投与 4 及び 6 週時に 0.6mg/kg (最大 40mg)。維持療法：8 週時以降 0.6mg/kg (最大 40mg) 隔週。

c：投与 8 週時に部分的 Mayo スコアによる改善（ベースラインから 2 ポイント以上かつ 30%以上減少）した患者のうち、52 週時に Mayo スコアが 2 以下、かつ、いずれのサブスコアも 1 以下。

安全性：統合安全性解析対象集団において、高用量群の導入療法期 51 例中の 27 例、高用量群の維持療法期で最初の疾患再燃までの 35 例中の 25 例において有害事象が発現した。高用量群の導入療法期 51 例における主な有害事象は、頭痛 5 例 (9.8%)、貧血 3 例 (5.9%)、潰瘍性大腸炎と上咽頭炎各 2 例 (3.9%) であった。高用量群の維持療法期で最初の疾患再燃までの 35 例における主な有害事象は、潰瘍性大腸炎、上咽頭炎、上気道感染各 4 例 (11.4%)、頭痛、咽頭炎各 2 例 (5.7%)、貧血 1 例 (2.9%) であった。本剤と関連ありの重篤な有害事象は、高用量群の導入療法期で膵炎 1 例、高用量群の維持療法期で無菌性髄膜炎 1 例であった。高用量群の導入療法期及び維持療法期のいずれにおいても、本剤との因果関係が否定されない中止に至った副作用は発現しなかった。また、本試験において、死亡に至った有害事象は発現しなかった。

注意：本剤の潰瘍性大腸炎（小児）に対して承認されている用法及び用量は「体重 40kg 以上の場合、通常、アダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 160mg を、初回投与 1 週間後及び 2 週間後に 80mg を皮下注射する。初回投与 4 週間後以降は、40mg を毎週 1 回又は 80mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。体重 25kg 以上 40kg 未満の場合、通常、アダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 80mg を、初回投与 1 週間後及び 2 週間後に 40mg を皮下注射する。初回投与 4 週間後以降は、20mg を毎週 1 回又は 40mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。体重 15kg 以上 25kg 未満の場合、通常、アダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 40mg を、初回投与 1 週間後及び 2 週間後に 20mg を皮下注射する。初回投与 4 週間後以降は、20mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。」である。

58) 社内資料：小児の潰瘍性大腸炎患者を対象とした国際共同Ⅲ相試験（2021 年 9 月 27 日承認、CTD2.7.3.1, 2.7.3.3, 2.7.4.2）

ix) 非感染性ぶどう膜炎

<国際共同Ⅲ相二重盲検プラセボ対照比較試験（M10-877 試験）⁵⁹⁾>

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

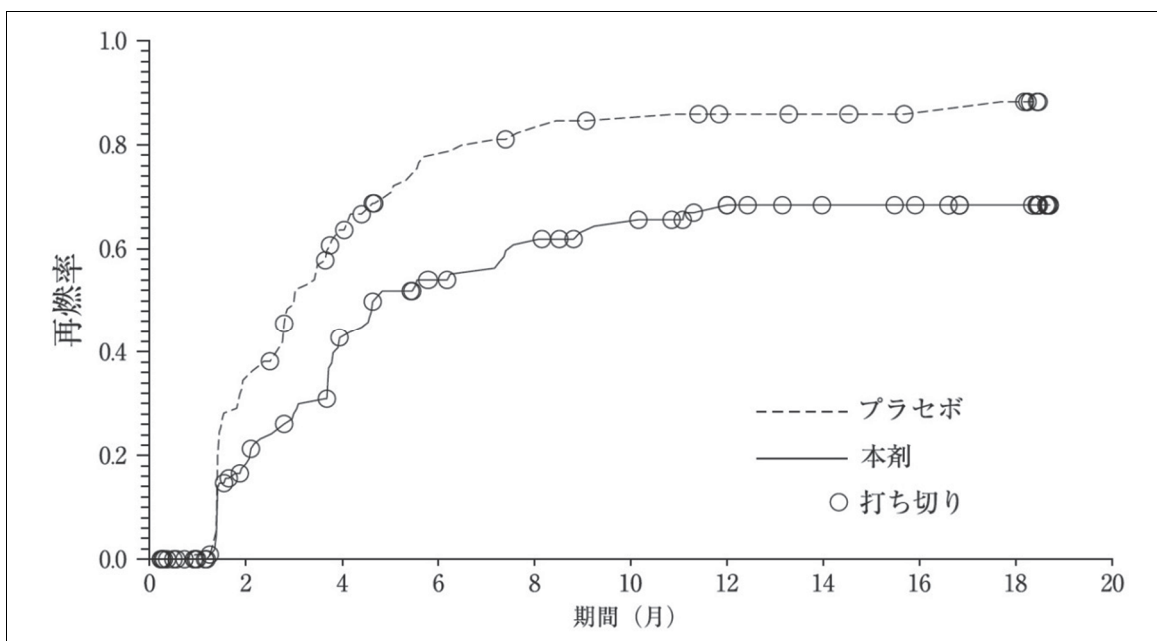
副次評価項目：投与 6 週時以前の最善値と比較した治験終了/中止時の前房内細胞のグレードの変化量ほか

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。

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）（主要評価項目）



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）（主要評価項目）

		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及び用量は通常，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。

59) 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）⁶⁰⁾>

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

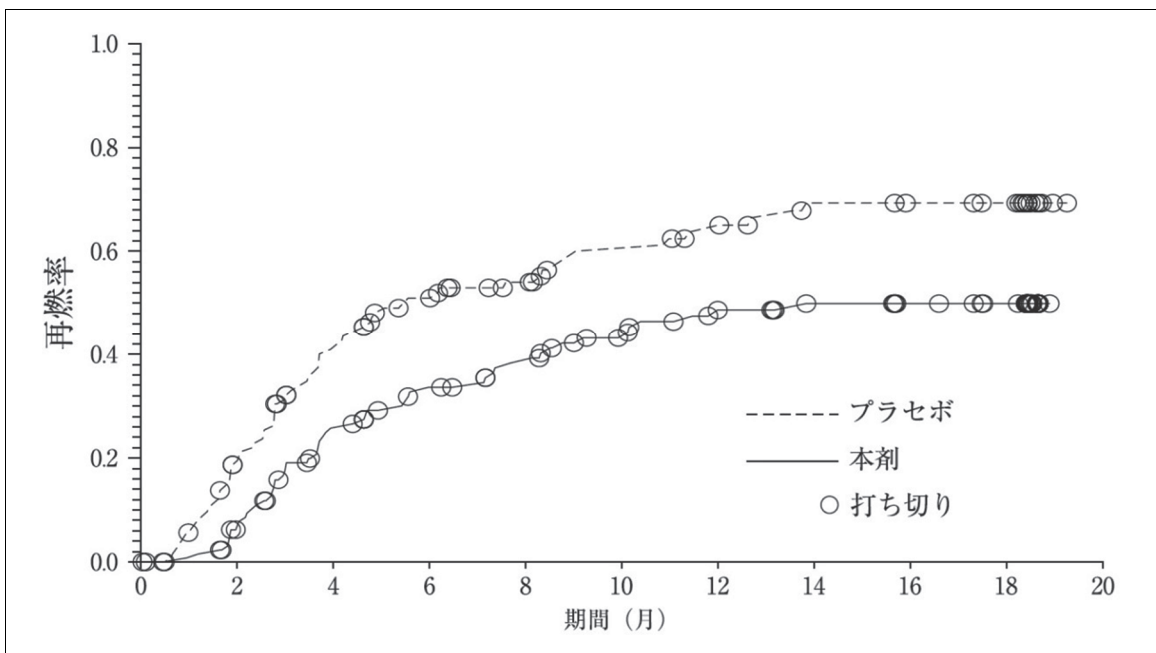
副次評価項目：ベースラインと比較した治験終了/中止時の前房内細胞のグレードの変化量ほか

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ヵ月，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ヵ月を超える）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。

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）（主要評価項目）



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）（主要評価項目）

		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及び用量は通常、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。

60) 承認時評価資料

2) 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）⁶¹⁾>

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）。

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ヵ月間以上）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。

61) 承認時評価資料

<参考（海外 M11-964 試験及び M12-783 試験）⁶²⁾>

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。

62) 承認時参考資料

<参考（海外 M13-390 試験及び M13-692 試験）⁶³⁾>

100mg/mL製剤投与における後期第Ⅱ相薬理学/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。

63) 承認時参考資料

②化膿性汗腺炎

<海外第Ⅲ相非盲検長期試験(M12-555試験)⁶⁴⁾>

試験デザイン：非盲検継続投与試験

対象：中等症から重症の化膿性汗腺炎患者508例

主な登録基準：・M11-880試験又はM11-313試験に参加し、試験を完了した患者

- ・先行する第Ⅲ相試験の期間B移行時にHiSCRを達成していたが、その後、LOR(ベースラインから投与12週時にAN数の改善[減少]の50%以上の消失)が認められた患者
- ・先行する第Ⅲ相試験の期間B移行時にHiSCR未達成であり、その後、先行する第Ⅲ相試験の投与16週時以降にWOAI(AN数が14日間以上離れて2回連続[投与12週時は除く]してベースラインを上回る)が認められた患者

試験方法：ベースライン時から非盲検下でアダリムマブ40mg 週1回投与(臨床反応に応じて、40mg隔週投与に減量可)

- ・ew/ew/ew投与集団：先行する海外第Ⅲ相試験の期間A*及び期間B**でアダリムマブ40mgを週1回投与
 - ・ew/ew/ew投与集団：先行する海外第Ⅲ相試験の期間Aでアダリムマブ40mgを週1回投与し、期間Bで40mgを隔週投与
 - ・ew/pbo/ew投与集団：先行する海外第Ⅲ相試験の期間Aでアダリムマブ40mgを週1回投与し、期間Bでプラセボを投与
 - ・pbo/ew/ew投与集団：先行する海外第Ⅲ相試験の期間Aでプラセボを投与し、期間Bでアダリムマブ40mgを週1回投与
 - ・pbo/pbo/ew投与集団：先行する海外第Ⅲ相試験の期間A及び期間Bでプラセボを投与
- *期間A：12週間の無作為化二重盲検投与期
**期間B：期間Aに続く24週間の無作為化二重盲検投与期

評価項目：HiSCR、AN数、改訂Sartoriusスコア、患者による皮膚疼痛の総合評価で、ベースラインから30%以上低下し、かつ1単位以上低下(NRS30)

結果：

有効性：ew/ew/ew投与集団では、投与192週までの全評価時点で48%以上であった(範囲：48.3~60.9%)。

ew/ew/ew投与集団では、投与36週時のHiSCRを達成した患者の割合は59.1%であった。その後の投与192週までのすべての評価時点において50.0~56.8%の範囲であった。

ew/pbo/ew投与集団では、アダリムマブの再投与後HiSCRを達成した患者の割合は上昇し、投与18週時では63.0%、その後の投与192週までのすべての評価時点において46.7~59.8%の範囲であった。

ew/ew/ew投与集団及びew/pbo/ew投与集団では投与192週時にHiSCRを達成した患者の割合は46.7~54.5%の範囲であり、アダリムマブ減量又は投与中断後の再投与は有用であることが期待された。

HiSCR 達成率 (LOCF)

評価時期	ew/ew/ew 投与集団 (n=88) ^a	ew/cow/ew 投与集団 (n=90) ^a	ew/pbo/ew 投与集団 (n=92) ^a
投与 12 週時 ^b	55.2% (48/87 例)	53.4% (47/88 例)	58.7% (54/92 例)
投与 18 週時 ^b	58.6% (51/87 例)	55.7% (49/88 例)	63.0% (58/92 例)
投与 36 週時 ^b	60.9% (53/87 例)	59.1% (52/88 例)	54.3% (50/92 例)
投与 192 週時 ^b	49.4% (43/87 例)	54.5% (48/88 例)	46.7% (43/92 例)

cow=隔週投与, ew=週 1 回投与, pbo=プラセボ, LOCF=欠測値を直前の評価又は測定値で補完する統計手法

a M12-555 試験移行時

b M12-555 試験の初回投与日を起点とした週数

安全性：本剤を投与した安全性評価対象症例 508 例中 439 例 (86.4%) に有害事象が確認された。

主な有害事象は、汗腺炎 154 例 (30.3%)、鼻咽頭炎 92 例 (18.1%)、上気道感染 84 例 (16.5%) 及び頭痛 80 例 (15.7%) 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 20 例 (3.9%) で、その内訳は肺炎 2 件、クラミジア性肺炎、単径部膿瘍、膀胱癌、敗血症性ショック、汗腺炎、壊疽性膿皮症、腎盂腎炎、2 型糖尿病、浸潤性乳癌、高血圧、扁桃周囲膿瘍、心不全、感染、虫垂炎、腹膜炎、リンパ腫性乳頭状嚢胞腺腫、膿疱性乾癬、敗血症、リンパ節炎及びウイルス性肺炎が各 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、「多分関連なし」以上のものは 54 例 (10.6%) で、汗腺炎 16 例、膿疱性乾癬 3 例、体重増加、ループス様症候群及び乾癬各 2 例、心不全、疲労、単径部膿瘍、潜伏結核、乳頭腫ウイルス感染、クラミジア性肺炎、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、抗核抗体陽性、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、結核菌群検査陽性、体重減少、糖尿病、関節痛、多発性関節炎、ホジキン病、浸潤性乳癌、膀胱癌、リンパ腫性乳頭状嚢胞腺腫、セミノーマ、錯感覚、一過性脳虚血発作、腎線維症、蛋白尿、急性肺水腫、肺腫瘍、血管浮腫、皮膚炎、乾癬様皮膚炎、薬疹、多形紅斑、滴状乾癬、神経皮膚炎、斑状丘疹状皮疹、蕁麻疹及び高血圧各 1 例であった。

また、本試験において 3 例の死亡例が報告された。

注意：本剤の化膿性汗腺炎に対して承認されている用法及び用量は通常、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 を毎週 1 回又は 80mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。

64) 承認時評価資料

③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) ⁶¹⁾>

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。

61) 承認時評価資料

④クローン病

<参考（国内 M06-837 試験）⁶⁵⁾>

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。

65) 承認時参考資料

⑤潰瘍性大腸炎（成人）

<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）^{56, 66)}>

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（主要評価項目）

	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%）、及び本剤 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 (成人) に対して承認されている用法及び用量は「通常、アダリムマブ (遺伝子組換え) として初回に 160mg を、初回投与 2 週間後に 80mg を皮下注射する。初回投与 4 週間後以降は、40mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。なお、初回投与 4 週間後以降は、患者の状態に応じて 40mg を毎週 1 回又は 80mg を 2 週に 1 回、皮下注射することもできる」である。

56) 承認時評価資料

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

⑥潰瘍性大腸炎 (小児)

<国際共同第Ⅲ相非盲検長期投与試験 (M10-870 試験)⁶⁷⁾>

試験デザイン：多施設共同非盲検試験

対象：M11-290 試験に参加し 52 週間の試験期間を完了した中等症から重症の小児潰瘍性大腸炎患者 日本人以外 55 例 (主試験) 日本人 4 例 (サブ試験)

主な登録基準：M11-290 試験に参加し 52 週間の治験期間を完了、M11-290 試験中に実施した臨床評価及び臨床検査の結果に基づき、臨床状態が良好と治験責任医師が判断

試験方法：すべての被験者はベースライン (M11-290 試験の 52 週) 来院時から非盲検下で以下の治療を受けた。

- ・M11-290 試験で治験薬を盲検下で投与していた被験者：
本試験のベースライン来院時からアダリムマブ 0.6mg/kg (最大 40mg) を非盲検下で隔週皮下投与
- ・M11-290 試験でアダリムマブを非盲検下で投与していた被験者：
アダリムマブをベースライン時及び投与 1 週時に 2.4mg/kg (最大 160mg)、2 週時に 1.2mg/kg (最大 80mg)、4 週時及び 6 週時にアダリムマブ 0.6mg/kg (最大 40mg) を投与し、8 週以降は 0.6mg/kg (最大 40mg) を週 1 回又は隔週のいずれかを皮下投与

本試験の期間は 298 週間であり、288 週間の非盲検維持療法期と、電話連絡による 70 日間の追跡調査期で構成される。

主な評価項目：治験期間中に以下を達成した被験者の割合：

- ・部分的 Mayo スコアにより寛解 (部分的 Mayo スコアが 2 ポイント以下、かつ、いずれのサブスコアも 1 ポイントを超えない)
- ・部分的 Mayo スコアにより改善 (部分的 Mayo スコアが 2 ポイント以上減少し、M11-290 試験のベースラインと比較して 30%以上の減少)
- ・Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (以下「PUCAI」) により寛解 (10 ポイント未満)
- ・PUCAI により改善 (M11-290 試験のベースラインと比較して 20 ポイント以上の減少)
- ・治験期間中に Mayo スコアにより改善を達成した患者の割合 (Mayo スコアを得られた被験者のみ)

結果：

有効性：日本サブ試験の統合集団では、Mayo スコアにより寛解を達成した被験者の割合（OC）は、ベースラインが 31/59 例（52.5%）、投与 96 週時が 6/10 例（60.0%）であった。部分的 Mayo スコアにより寛解を達成した被験者の割合（OC）は、ベースラインが 46/59 例（78.0%）、投与 144 週時が 6/9 例であった。PUCAI により寛解を達成した被験者の割合（OC）は、ベースラインが 42/59 例（71.2%）、投与 144 週時が 8/9 例であった。PUCAI により改善を達成した被験者の割合（OC）は、ベースラインが 46/59 例（78.0%）、投与 144 週時が 6/9 例であった。

安全性：日本サブ解析の統合集団の被験者 59 例中 40 例（67.8%）に有害事象が発現した。主な有害事象（5%以上に認められた）は、潰瘍性大腸炎 12 例（20.3%）、上気道感染 7 例（11.9%）、頭痛及び上咽頭炎各 5 例（8.5%）、貧血、関節痛、結核菌群検査陽性及び咽頭炎各 4 例（6.8%）、気管支炎及び胃炎各 3 例（5.1%）であった。重篤な副作用のうち、本剤との因果関係が否定されない「関連あり」と判断されたものは胆嚢炎及び卵巣嚢胞の各 1 例であった。本試験において、死亡に至った有害事象は発現しなかった。

注意：本剤の潰瘍性大腸炎（小児）に対して承認されている用法及び用量は「体重 40kg 以上の場合、通常、アダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 160mg を、初回投与 1 週間後及び 2 週間後に 80mg を皮下注射する。初回投与 4 週間後以降は、40mg を毎週 1 回又は 80mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。体重 25kg 以上 40kg 未満の場合、通常、アダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 80mg を、初回投与 1 週間後及び 2 週間後に 40mg を皮下注射する。初回投与 4 週間後以降は、20mg を毎週 1 回又は 40mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。体重 15kg 以上 25kg 未満の場合、通常、アダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 40mg を、初回投与 1 週間後及び 2 週間後に 20mg を皮下注射する。初回投与 4 週間後以降は、20mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。」である。

67) 承認時評価資料

⑦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）⁶⁸⁾>

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」以上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%）、類嚢胞黄斑浮腫 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」以上と判断されたのは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及び用量は通常、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。

68) 承認時評価資料

(5) 患者・病態別試験

1) 膿疱性乾癬

＜国内第Ⅲ相非盲検試験（M14-193試験）⁶⁹⁻⁷¹⁾＞

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）（主要評価項目/副次評価項目）

	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及び用量は、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。

69) Morita A, et al. J Dermatol. 2018 ; 45 : 1371-1381.

70) 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] (RRTI 65947)

71) 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] (RRTI 65947)

2) 化膿性汗腺炎

<国内第Ⅲ相非盲検試験 (M15-573 試験)⁷²⁻⁷⁸⁾>

試験デザイン：非盲検単一用量試験

対象：中等症から重症の日本人化膿性汗腺炎患者 15 例

主な登録基準：解剖学的に異なる 2 ヶ所以上に化膿性汗腺炎の病変が存在し、そのうち 1 ヶ所の Hurley 重症度分類がⅡ又はⅢ、ベースライン時の AN 数（膿瘍及び炎症性結節の総数）が 3 以上

試験方法：アダリムマブを投与 0 週時（ベースライン）に 160mg，投与 2 週時に 80mg，投与 4 週時以降に 40mg を週 1 回皮下投与。投与 52 週時以降の任意の時点で 80mg 隔週投与への変更又は 40mg 週 1 回投与を選択

主要評価項目：投与 12 週時に化膿性汗腺炎の臨床反応（以下「HiSCR」*）を達成した患者の割合（NRI 解析）

*hidradenitis suppurativa clinical response：ベースライン時と比較して AN 数が少なくとも 50%減少し、かつ膿瘍数及び排膿性瘻孔数が増加していない。

※本試験では、アダリムマブ投与前のスクリーニング期間中から HiSCR 達成率のデータを集積した。

結果：

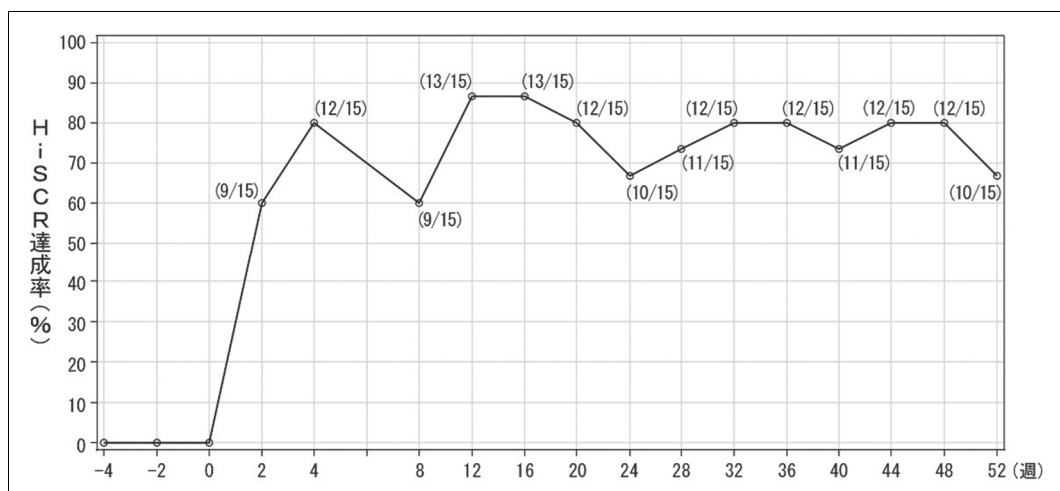
有効性：中等症から重症の日本人化膿性汗腺炎患者において、投与 12 週時に HiSCR を達成した患者は 15 例中 13 例（86.7%，NRI 解析）であった。また、投与 12 週時以降は投与 52 週時までの全評価時点において 15 例中 10 例（66.7%，NRI 解析）で HiSCR の達成が認められた。

投与 12 週時の HiSCR 達成率（FAS）（主要評価項目）

評価項目	欠測値の扱い	HiSCR 達成	HiSCR 未達成	(95%信頼区間)
HiSCR 達成率 (投与 12 週時)	NRI	86.7% (13/15 例)	13.3% (2/15 例)	(59.5, 98.3)
	LOCF	86.7% (13/15 例)	13.3% (2/15 例)	(59.5, 98.3)
	MNRI	80.0% (12/15 例)	20.0% (3/15 例)	(51.9, 95.7)
	OC	86.7% (13/15 例)	13.3% (2/15 例)	(59.5, 98.3)

FAS=最大の解析対象集団，NRI (non-responder imputation) =欠測値を「非反応」としてデータ補完する統計手法，LOCF (last observation carried forward) =欠測値を直前の評価又は測定値でデータ補完する統計手法，MNRI (modified non-responder imputation) =欠測値を「非反応」としてデータ補完する統計手法の修正法，OC (observed cases) =欠測値の補完を行わない集計

HiSCR 達成率の推移 (NRI) (FAS)



投与 52 週時以降 80mg 隔週投与に切り替えた患者（切り替え時点：投与 77～113 週）において、HiSCR の達成は、切り替え時から試験終了時まで全評価時点において、6 例中 4 例に認められた。これらの結果は、NRI、LOCF 及び OC の解析のいずれにおいても同様であった。

HiSCR 達成率（80mg 隔週投与集団）

評価時点	欠測値の扱い	HiSCR 達成	HiSCR 未達成	(95%信頼区間)
切り替え時	NRI	66.7% (4/6 例)	33.3% (2/6 例)	(22.3, 95.7)
切り替え後 4 週時		66.7% (4/6 例)	33.3% (2/6 例)	(22.3, 95.7)
切り替え後 12 週時		66.7% (4/6 例)	33.3% (2/6 例)	(22.3, 95.7)
試験終了時		66.7% (4/6 例)	33.3% (2/6 例)	(22.3, 95.7)

NRI (non-responder imputation) = 欠測値を「非反応」としてデータ補完する統計手法

安全性：有害事象が 40mg 週 1 回投与集団のすべての患者（15 例）に発現し、主な有害事象（4 例以上に認められた）は、インフルエンザ 6 例（40.0%）、上咽頭炎 5 例（33.3%）であった。80mg 隔週投与集団（6 例）においては 4 例（66.7%）に有害事象が発現し、内訳は、インフルエンザ、上咽頭炎、体重増加、間質性肺疾患各 1 例（16.7%）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、「関連あり」と判断されたものは、40mg 週 1 回投与集団において 2 例（13.3%）の蜂巣炎、80mg 隔週投与集団において 1 例（16.7%）の間質性肺炎であった。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、「関連あり」と判断されたものは 40mg 週 1 回投与集団の 1 例（6.7%）の蜂巣炎であった。本試験において死亡例は認められなかった。

注意：本剤の化膿性汗腺炎に対して承認されている用法及び用量は通常、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 を毎週 1 回又は 80mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。

72) 承認時評価資料

73) 社内資料：ヒュミラ 化膿性汗腺炎 国内第Ⅲ相非盲検臨床試験 試験の概要 [承認時評価資料] (RRTI70490)

74) 社内資料：ヒュミラ 化膿性汗腺炎 国内第Ⅲ相非盲検臨床試験 有効性試験の結果 (HiSCR) [承認時評価資料] (RRTI70490)

75) 社内資料：ヒュミラ 化膿性汗腺炎 国内第Ⅲ相非盲検臨床試験 有害事象の解析 [承認時評価資料] (RRTI70490)

76) 社内資料：ヒュミラ 化膿性汗腺炎 国内第Ⅲ相非盲検臨床試験 有害事象 [承認時評価資料] (RRTI70490)

77) 社内資料：ヒュミラ 化膿性汗腺炎 国内第Ⅲ相非盲検臨床試験 重篤な有害事象 [承認時評価資料] (RRTI70490)

78) 社内資料：ヒュミラ 化膿性汗腺炎 国内第Ⅲ相非盲検臨床試験 治験薬の中止に至った有害事象 [承認時評価資料] (RRTI70490)

3) 壊疽性膿皮症

<国内第Ⅲ相非盲検試験 (M16-119 試験)⁷⁹⁾>

試験デザイン：非盲検単群試験

対象：局所治療で効果不十分又は局所治療は適さないと判断された、活動性の潰瘍（紅斑又は境界隆起の評価において医師による炎症評価スコアが 1 以上）を有する潰瘍型壊疽性膿皮症患者 22 例^{註)}

注) 経口ステロイドはプレドニゾン換算 10mg/日以下の一定用量で併用可能とされ、その他の壊疽性膿皮症治療を目的とした薬剤/療法（シクロスポリン等の免疫抑制剤等）は併用不可とされた。

主な登録基準：潰瘍型壊疽性膿皮症による測定可能な活動性潰瘍を 1 つ以上有する

試験方法：アダリムマブを初回に 160mg、初回投与 2 週後に 80mg、初回投与 4 週後以降は 40mg を週 1 回皮下投与

主要評価項目：投与 26 週時に PGAR 100* を達成した患者の割合（NRI 解析、デジタル写真画像面積測定）

* Pyoderma Gangrenosum Area Reduction100：標的とした壊疽性膿皮症潰瘍の完全な治癒/閉鎖

結果：

有効性：壊疽性膿皮症による活動性潰瘍を有する日本人患者において、投与 26 週時に PGAR100 を達成した患者は 22 例中 12 例（54.5[§]%、NRI 解析）であった。

[§]p<0.001 閾値有効率を 20%と仮定し、1 標本 χ^2 検定を用いた仮説検定（両側検定有意水準 5%）

安全性：有害事象が 18 例に発現し、主な有害事象（3 例以上に認められた）は、上咽頭炎 4 例（18.2%）、貧血、クッシング様症状、湿疹、不眠症及び壊疽性膿皮症（壊疽性膿皮症の悪化 2 例、壊疽性膿皮症による疼痛 1 例）各 3 例（13.6%）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は、細菌性関節炎、貧血の各 1 例（4.5%）

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は、細菌性関節炎、壊疽性膿皮症（壊疽性膿皮症の悪化）、皮膚細菌感染、薬疹、蜂巣炎及び中毒性皮疹の各1例（4.5%）であった。本試験では、スクリーニング期間中に急性の上行大動脈解離により1例が死亡した。

注意：本剤の壊疽性膿皮症に対して承認されている用法及び用量は通常、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を毎週1回、皮下注射する。

79) 社内資料：壊疽性膿皮症による活動性潰瘍を有する患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（2020年11月27日承認，CTD2.7.3.2，2.7.3.3，2.7.4.2）

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査，特定使用成績調査，使用成績比較調査），製造販売後データベース調査，製造販売後臨床試験の内容

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調査・試験の概要

「Ⅰ. 5. (1)承認条件」の項参照

(7) その他

「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項 8.10 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）
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）

用量	投与例数	AAA 陽性例数 (%)
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) 化膿性汗腺炎

M15-573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15例中2例(13.3%)であった。

M11-313試験及びM11-810試験(海外第Ⅲ相試験)による欧米人のAAA陽性率は461例中30例(6.5%)であった。

3) 壊疽性膿皮症

M16-119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)の陽性例は認められなかった(22例中0例)。

4) 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%)

5) 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。

6) 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。

7) 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。

8) 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。

9) 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。

10) 潰瘍性大腸炎

M10-447 試験（国内第Ⅱ/Ⅲ相試験）（成人）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）（成人）による欧米人の AAA 陽性率は 487 例中 19 例（3.9%）であった。

M14-033 試験（国際共同第Ⅲ相試験）（成人）における AAA 陽性率は 952 例中 24 例（2.5%）であり、日本人では 100 例中 4 例（4.0%）であった。

M11-290 試験（国際共同第Ⅲ相試験）（小児）における AAA 陽性率は 101 例中 3 例（3.0%）であり、日本人において AAA 陽性被験者は認められなかった。

11) 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及び用量については「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

インフリキシマブ

エタネルセプト

ゴリムマブ

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序⁸⁰⁾

TNF α は炎症反応や免疫反応に関わる重要なサイトカインの一つであり、関節リウマチの滑膜液、あるいは乾癬の皮疹部において過剰発現し、関節の炎症と破壊、あるいは乾癬特有の皮膚症状を惹起する。アダリムマブは、可溶性及び膜結合型 TNF α に特異的に結合し、細胞表面の p55 及び p75TNF 受容体と TNF の相互作用を阻害することで TNF の生物活性を中和する。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たとされている。

(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。

②Fc 受容体との結合性

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

5) 抗原結合の特異性 (*in vitro*)

①ヒトサイトカインとの結合性

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

②TNF α 中和作用の種特異性

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

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

マウス遺伝子組換えヒト TNF α 誘発致死に対するアダリムマブの作用を検討した。なお、遺伝子組換えヒト TNF α に対する感受性を高めるために D-ガラクトサミンを同時投与した。アダリムマブの単回腹腔内投与は、マウスの遺伝子組換えヒト TNF α /D-ガラクトサミン誘発致死を抑制し、2 つのパッチの 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*)⁸¹⁾

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

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

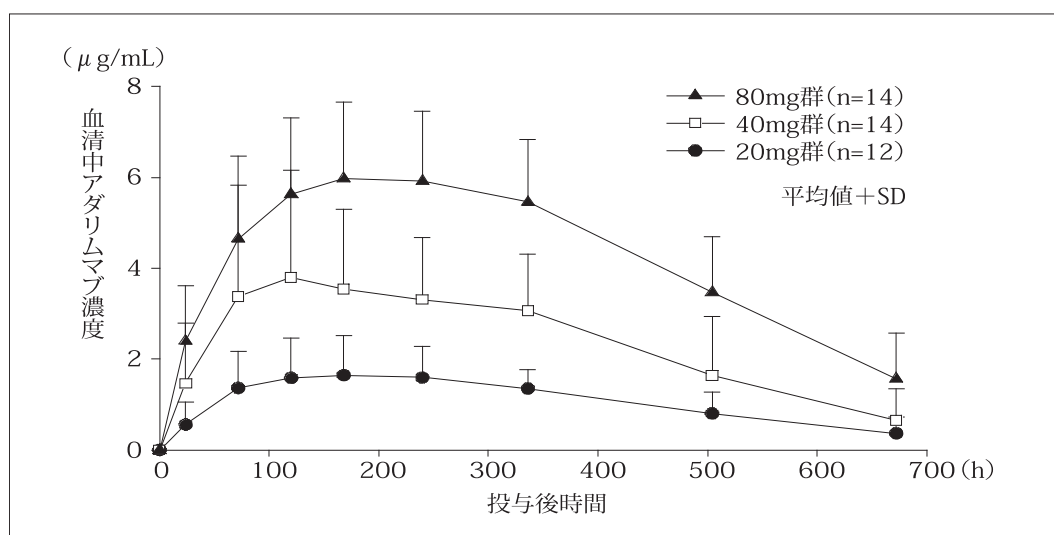
(2) 臨床試験で確認された血中濃度

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）

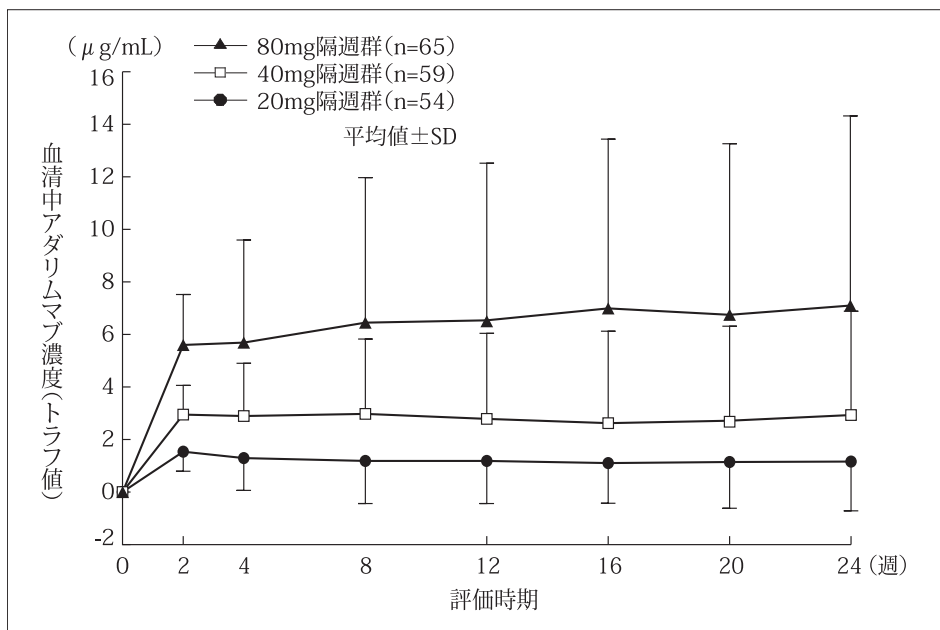
欧米人の健康成人被験者にアダリムマブ 40mg を単回皮下投与したときの C_{max} 及び T_{max} は、それぞれ $4.7±1.6µg/mL$ 及び $131±56$ 時間であった。アダリムマブ 40mg を単回皮下投与した3試験から得られたアダリムマブの生物学的利用率（平均値）は64%であった。

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グラフのとおりであった。

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 化膿性汗腺炎

日本人化膿性汗腺炎患者にアダリムマブ 160mg を初回投与し、2 週目に 80mg、4 週目以降に 40mg を毎週 1 回皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約 16~18 μ g/mL であった。80mg 隔週投与に変更した被験者における変更前後のトラフ濃度はいずれも約 13~14 μ g/mL であった。

③ 壊疽性膿皮症

日本人壊疽性膿皮症患者にアダリムマブ 160mg を初回投与し、2 週目に 80mg、4 週目以降に 40mg を毎週 1 回皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約 18~23 μ g/mL であった。

④ 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。

⑤ 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。

⑥ 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。

⑦ 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。

⑧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。

⑨潰瘍性大腸炎

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

潰瘍性大腸炎患者にアダリムマブ 160mg を初回投与し、2 週目に 80mg、4 週目及び 6 週目に 40mg、8 週目以降に 40mg を毎週 1 回皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約 14~17 μ g/mL であった（日本人及び外国人データ）。

小児：5~17 歳の潰瘍性大腸炎患者にアダリムマブ 0.6mg/kg（体重換算用量，最大 40mg）を毎週 1 回皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約 15~17 μ g/mL であった（日本人及び外国人データ）。

⑩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 8 μ g/mL であった。

注意：本邦で承認されている本剤の効能又は効果及び用法及び用量については「V. 1. 効能又は効果，3. 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、本邦の本剤添付文書「10.2 併用注意（併用に注意すること）」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} （ μ g/mL）	4.20±1.33 ^a	3.96±1.43
AUC ₁₃₄₄ （ μ g・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。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 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

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) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

「Ⅶ. 1. (2)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(5) 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及び用量は、40mg を 2 週に 1 回、皮下注射である。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

非線形混合効果モデルに基づく母集団薬物動態解析（NONMEM 解析）

(2) パラメータ変動要因（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。

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項 7.1 参照

4. 吸収

バイオアベイラビリティ

「Ⅶ. 1. (2)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

妊娠雌カニクイザルに妊娠 20～97 日の期間にわたって週 1 回、12 週間アダリムマブを反復静脈内投与し、母体血清中濃度、胎児血清中濃度及び羊水中濃度を測定した。胎児血清中濃度は 742.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で、母体血清中濃度 (2888.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 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⁸²⁾。

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及び用量は、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及び用量は、40mg を 2 週に 1 回、皮下注射である。なお、効果不十分な場合、1 回 80mg まで増量できる。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 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 (CYP 等) の分子種、寄与率

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活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

サルにアダリムマブ 214.8mg/kg を反復静脈内投与したとき、尿中にアダリムマブ又はアダリムマブ由来断片は検出されなかった。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

化膿性汗腺炎患者における母集団薬物動態解析及びシミュレーション⁸³⁾

化膿性汗腺炎患者の母集団薬物動態モデルを用いて、日本人患者において初回に 160mg、2 週目に 80mg、4 週目以降にアダリムマブ 40mg を週 1 回又は 80mg を隔週で投与したときの薬物動態シミュレーションを実施した。その結果、アダリムマブの予測濃度-時間プロファイルは 40mg 週 1 回投与と 80mg 隔週投与で類似していた。

定常状態（投与 24 週目以降）において、40mg 週 1 回投与された化膿性汗腺炎患者での血清中アダリムマブの予測平均濃度（C_{ave}）の中央値は 80mg 隔週投与時の予測平均濃度の中央値と同程度であった。予測最高血清中濃度（C_{max}）の中央値は、80mg 隔週投与時と 40mg 週 1 回投与時とで下表の通りであり、予測トラフ濃度（C_{trough}）の中央値は、40mg 週 1 回投与時と 80mg 隔週投与時で近い値を示した。アダリムマブ 80mg 隔週投与時の C_{max} 又は C_{trough} の予測中央値のわずかな相違（10%以下）は、40mg 週 1 回投与で通常認められるばらつきの範囲内であった。

日本人化膿性汗腺炎患者に 40mg 週 1 回又は 80mg 隔週投与時の定常状態における血清中アダリムマブ予測濃度

投与群	C _{ave} (µg/mL)	C _{max} (µg/mL)	C _{trough} (µg/mL)
	中央値 (90%信頼区間)	中央値 (90%信頼区間)	中央値 (90%信頼区間)
40mg 週 1 回投与	14.3 (1.05-35.1)	15.7 (1.44-38.3)	14.8 (0.68-37.0)
80mg 隔週投与	14.4 (1.06-35.3)	16.6 (2.18-39.6)	13.4 (0.21-35.1)

さらに、M15-573 試験の 80mg 隔週投与への切り替え前（36 週目及び 52 週目の 40mg 週 1 回投与時）及び切り替え後（切り替え後 4 週目及び 12 週目の 80mg 隔週投与時）の血清中アダリムマブ実測濃度において、80mg 隔週投与の実測濃度は 40mg 週 1 回投与の実測濃度と重なっており、実測濃度とシミュレーションによる定常状態（投与 24 週目以降）における予測濃度との差は 5%以下であった。これらの結果より、日本人化膿性汗腺炎患者におけるアダリムマブ濃度-時間プロファイルは 40mg 週 1 回投与及び 80mg 隔週投与で類似していた。

日本人化膿性汗腺炎患者に 40mg 週 1 回又は 80mg 隔週投与時の血清中アダリムマブ濃度の実測値比較（M15-573 試験）

	実測値 (µg/mL) 中央値	パーセンタイル			
		5	95	25	75
40mg 週 1 回投与 (n=14) 投与 36 週目及び 52 週目	14.4	0.02	37.5	9.23	25.8
80mg 隔週投与 (n=6) 切り替え後 4 週目及び 12 週目	13.6	2.73	24.0	8.58	16.7

83) 社内資料：ヒュミラ 化膿性汗腺炎 国内第Ⅲ相非盲検臨床試験 日本人 HS 患者における PK 臨床試験シミュレーション [承認時評価資料] (RRT170489)

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

1. 警告

〈効能共通〉

1.1 本剤投与により、結核、肺炎、敗血症を含む重篤な感染症及び脱髄疾患の新たな発生もしくは悪化等が報告されており、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合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。[1.2, 1.3, 2.1, 2.2, 2.4, 8.1-8.3, 9.1.1, 9.1.2, 9.1.4, 11.1.1, 11.1.2, 11.1.4, 15.1.5 参照]

1.2 感染症

1.2.1 重篤な感染症

敗血症、肺炎、真菌感染症を含む日和見感染症等の致命的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。[1.1, 2.1, 8.1, 9.1.1, 11.1.1 参照]

1.2.2 結核

播種性結核（粟粒結核）及び肺外結核（胸膜、リンパ節等）を含む結核が発症し、死亡例も認められている。結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え、インターフェロン- γ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。また、結核の既感染者には、抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与すること。ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核が認められた例も報告されている。[1.1, 2.2, 8.3, 9.1.2, 11.1.2 参照]

1.3 脱髄疾患（多発性硬化症等）の臨床症状・画像診断上の新たな発生もしくは悪化が、本剤を含む抗TNF製剤でみられたとの報告がある。脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者には投与しないこととし、脱髄疾患を疑う患者や家族歴を有する患者に投与する場合には、適宜画像診断等の検査を実施するなど、十分な観察を行うこと。[1.1, 2.4, 9.1.4, 11.1.4 参照]

1.4 本剤についての十分な知識と適応疾患の治療の知識・経験をもつ医師が使用すること。[5.1, 5.3-5.5, 5.7-5.11, 5.13 参照]

〈関節リウマチを除く効能〉

1.5 本剤の治療を行う前に、適応疾患の既存治療を十分勘案すること。[5.2, 5.5, 5.7-5.11, 5.13 参照]

〈関節リウマチ〉

1.6 本剤の治療を行う前に、少なくとも1剤の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。[5.1 参照]

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬〉

1.7 本剤の副作用への対応について十分な知識を有する医師との連携のもと使用すること。[5.5 参照]

〈非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎〉

1.8 本剤について十分な知識をもつ内科等の医師と診断及び治療に対して十分な連携をとり使用すること。[5.13 参照]

（解説）

1.1 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：（「1. 警告内容とその理由」の項 1.2.2, 「2. 禁忌内容とその理由」の項 2.2, 「5. 重要な基本的注意とその理由」の項 8.3, 「6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項 9.1.2, 「8. (1)重大な副作用と初期症状」の項 11.1.2 参照）

感染症について：（「1. 警告内容とその理由」の項 1.2.1, 「2. 禁忌内容とその理由」の項 2.1, 「5. 重要な基本的注意とその理由」の項 8.1, 「6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項 9.1.1, 「8. (1)重大な副作用と初期症状」の項 11.1.1 参照）

脱髄疾患について：（「1. 警告内容とその理由」の項 1.3, 「2. 禁忌内容とその理由」の項 2.4, 「6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項 9.1.4, 「8. (1)重大な副作用と初期症状」の項 11.1.4 参照）

悪性腫瘍について：（「5. 重要な基本的注意とその理由」の項 8.2 参照）

1.2.1 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。

（「1. 警告内容とその理由」の項 1.1, 「2. 禁忌内容とその理由」の項 2.1, 「5. 重要な基本的注意とその理由」の項 8.1, 「6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項 9.1.1, 「8. (1)重大な副作用と初期症状」の項 11.1.1 参照）

1.2.2 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。

（「1. 警告内容とその理由」の項 1.1, 「2. 禁忌内容とその理由」の項 2.2, 「5. 重要な基本的注意とその理由」の項 8.3, 「6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項 9.1.2, 「8. (1)重大な副作用と初期症状」の項 11.1.2 参照）

1.3 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⁸⁴⁾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⁸⁵⁾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。

（「1. 警告内容とその理由」の項 1.1, 「2. 禁忌内容とその理由」の項 2.4, 「6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項 9.1.4, 「8. (1)重大な副作用と初期症状」の項 11.1.4 参照）

- 1.4 本剤についての知識及び適応疾患の治療経験を持つ医師が使用すること。
- 1.5 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。
- 1.6 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。
- 1.7 安全性を確保するため、本剤の副作用への対応について十分な知識を持つ医師との連携のもと使用すること。
- 1.8 本剤について十分な知識をもつ内科等の医師と診断及び治療に対して十分な連携をとり使用すること。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 重篤な感染症（敗血症等）の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕〔1.1, 1.2.1, 8.1, 9.1.1, 11.1.1 参照〕
- 2.2 活動性結核の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕〔1.1, 1.2.2, 8.3, 9.1.2, 11.1.2 参照〕
- 2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者〔11.1.5 参照〕
- 2.4 脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者〔症状の再燃及び悪化のおそれがある。〕〔1.1, 1.3, 9.1.4, 11.1.4 参照〕
- 2.5 うっ血性心不全の患者〔15.1.4 参照〕

（解説）

- 2.1 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。
（「1. 警告内容とその理由」の項 1.1, 1.2.1, 「5. 重要な基本的注意とその理由」の項 8.1, 「6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項 9.1.1, 「8. (1)重大な副作用と初期症状」の項 11.1.1 参照）
- 2.2 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。
（「1. 警告内容とその理由」の項 1.1, 1.2.2, 「5. 重要な基本的注意とその理由」の項 8.3, 「6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項 9.1.2, 「8. (1)重大な副作用と初期症状」の項 11.1.2 参照）
- 2.3 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。
- 2.4 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。
（「1. 警告内容とその理由」の項 1.1, 1.3, 「6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項 9.1.4, 「8. (1)重大な副作用と初期症状」の項 11.1.4 参照）
- 2.5 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^{86,87)}。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注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤は、細胞性免疫反応を調節する TNF α (腫瘍壊死因子 α) の生理活性を抑制するので、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼす可能性がある。そのため本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発現や増悪に注意すること。他の生物製剤との切替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。[1.1, 1.2.1, 2.1, 9.1.1, 11.1.1 参照]
- 8.2 本剤を含む抗 TNF 製剤の臨床試験で、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現頻度が対照群に比し、高かったとの報告がある。また、関節リウマチのような慢性炎症性疾患のある患者に免疫抑制剤を長期間投与した場合、感染症や悪性リンパ腫等のリスクが高まることが報告されている。また、抗 TNF 製剤を使用した小児や若年成人においても、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍が報告されている。本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること。本剤投与に先立って全ての患者（特に、免疫抑制剤の長期間投与経験がある患者又は PUVA 療法を行った経験のある乾癬患者）において、非黒色腫皮膚癌の有無を検査し、投与中も監視を継続すること。[1.1, 15.1.5 参照]
- 8.3 結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤の投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部 X 線検査に加え、インターフェロン- γ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。特に、重篤な疾患もしくは易感染状態の患者においては、ツベルクリン反応で偽陰性となる可能性があるため注意すること。また、本剤の適用にあたっては本剤投与のリスクベネフィットを慎重に検討すること。本剤投与前にツベルクリン反応等の検査が陰性の患者においても、投与後活動性結核があらわれることがあるため、本剤投与中は胸部 X 線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現に十分注意すること。患者に対し、結核の症状が疑われる場合（持続する咳、体重減少、発熱等）は速やかに主治医に連絡するよう説明すること。[1.1, 1.2.2, 2.2, 9.1.2, 11.1.2 参照]
- 8.4 本剤を含む抗 TNF 製剤による B 型肝炎ウイルスの再活性化が認められているので、本剤投与に先立って、B 型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。[9.1.3, 11.1.8 参照]
- 8.5 本剤投与において、生ワクチンの接種に起因する感染症を発現したとの報告はないが、感染症発現のリスクを否定できないので、生ワクチン接種は行わないこと。[9.5.2, 9.7.1 参照]
- 8.6 注射部位において紅斑、発赤、疼痛、腫脹、そう痒、出血等が多数認められているので、本剤を慎重に投与するとともに、発現に注意し、必要に応じて適切な処置を行うこと。
- 8.7 本剤を含む抗 TNF 療法において、新たな自己抗体（抗核抗体）の発現が報告されている。[11.1.3, 15.1.3 参照]
- 8.8 本剤を含む抗 TNF 療法において、既存の乾癬の悪化もしくは新規発現（膿疱性乾癬を含む）が報告されている。これらの多くは、他の免疫抑制作用を有する薬剤を併用した患者において報告されている。多くの症例は抗 TNF 製剤の投与中止によって回復したが、他の抗 TNF 製剤の再投与によって再度発現した例もある。症状が重度の場合及び局所療法により改善しない場合は本剤の中止を考慮すること。
- 8.9 本剤において、サルコイドーシスの悪化（皮膚、肺又は眼症状）が報告されている。サルコイドーシス患者に本剤を投与する場合には、十分な観察を行い、サルコイドーシスの悪化に注意すること。サルコイドーシス症状が悪化した場合には、適切な処置を行うこと。
- 8.10 本剤の投与により、本剤に対する抗体が産生されることがある。臨床試験における日本人での産生率は、関節リウマチ 44.0%（メトトレキサート併用下では 19.3%）、化膿性汗腺炎 13.3%、壊疽性膿皮症 0%、尋常性乾癬 11.6%、膿疱性乾癬 30.0%、強直性脊椎炎 16.0%、若年性特発性関節炎 20.0%（メトトレキサート併用下では 15.0%）、腸管型ベーチェット病 5.0%、クローン病 6.1%、潰瘍性大腸炎 3.7%及び非感染性ぶどう膜炎 12.5%であった。臨床試験において本剤に対する抗体の産生が確認された患者においては、本剤の血中濃度が低下する傾向がみられた。血中濃度が低下した患者では効果減弱のおそれがある。
- 8.11 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、感染症等本剤による副作用が疑われる場合や、自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。シリンジ又はペンの安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、使用済みのシリンジ又はペンを廃棄する容器を提供すること。

(解説)

8.1 本剤は、細胞性免疫反応を調節する TNF α の生理活性を抑制するので、感染症に対する宿主免疫反応を低下させることがある。そのため、本剤の投与においては各種感染症の発現や増悪について十分注意すること。

また、投与中に重篤な感染症が発現した場合は投与を中止し、速やかに適切な処置を行うこと。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。

(「1. 警告内容とその理由」の項 1.1, 1.2.1, 「2. 禁忌内容とその理由」の項 2.1, 「6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項 9.1.1, 「8. (1)重大な副作用と初期症状」の項 11.1.1 参照)

8.2 本剤を含む抗 TNF 製剤において悪性腫瘍の発現が報告されている。特に関節リウマチの治療のように長期にわたって免疫抑制療法を行うことで、感染症や悪性リンパ腫等のリスクが高まることがわかっている。本剤との因果関係は明らかではないが、悪性腫瘍の発現には十分に注意すること。

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。

(「1. 警告内容とその理由」の項 1.1 参照)

8.3 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

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。

(「1. 警告内容とその理由」の項 1.1, 1.2.2, 「2. 禁忌内容とその理由」の項 2.2, 「6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項 9.1.2, 「8. (1)重大な副作用と初期症状」の項 11.1.2 参照)

8.4 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。

(「8. (1)重大な副作用と初期症状」の項 11.1.8 参照)

8.5 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。

8.6 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 1,323 例中 333 例 (25.2%) 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。

（「11. 適用上の注意」の項 14.1.1, 14.1.2 参照）

- 8.7 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。

（「8. (1)重大な副作用と初期症状」の項 11.1.3, 「12. (1)臨床使用に基づく情報」の項 15.1.3 参照）

- 8.8 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。

- 8.9 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。

- 8.10 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。

（「V. 5. (7)その他」の項参照）

- 8.11 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。また、本剤は最低1ヵ月以上通院治療を受け、患者が希望した上で十分教育訓練を行った後、主治医による判定で、ある一定の基準を満たし、患者自らが注射できると認めた場合には自己投与（自己注射）することが可能である。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症（重篤な感染症を除く）の患者又は感染症が疑われる患者

[1.1, 1.2.1, 2.1, 8.1, 11.1.1 参照]

9.1.2 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部 X 線上結核治癒所見のある患者）又は結核感染が疑われる患者

(1) 結核の既感染者では、結核を活動化させ、症状が顕在化するおそれがある。[1.1, 1.2.2, 2.2, 8.3, 11.1.2 参照]

(2) 結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤の開始前に適切な抗結核薬を投与すること。[1.1, 1.2.2, 2.2, 8.3, 11.1.2 参照]

- ・胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
- ・結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
- ・インターフェロン- γ 遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者
- ・結核患者との濃厚接触歴を有する患者

9.1.3 B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性）

肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。本剤を含む抗 TNF 製剤を投与された B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者において、B 型肝炎ウイルスの再活性化が認められ、致命的な例も報告されている。なお、これらの報告の多くは、他の免疫抑制作用をもつ薬剤を併用投与した患者に起きている。[8.4, 11.1.8 参照]

9.1.4 脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者及び家族歴のある患者

(1) 脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者については、神経学的評価や画像診断等の検査を行い、慎重に危険性と有益性を評価した上で本剤適用の妥当性を検討し、投与後は十分に観察を行うこと。脱髄疾患発現のおそれがある。[1.1, 1.3, 2.4, 11.1.4 参照]

(2) 脱髄疾患の家族歴のある患者は、適宜画像診断等の検査を実施し、十分注意すること。脱髄疾患発現のおそれがある。

9.1.5 重篤な血液疾患（汎血球減少、再生不良性貧血等）の患者又はその既往歴のある患者

血液疾患が悪化するおそれがある。[11.1.6 参照]

9.1.6 間質性肺炎の既往歴のある患者

定期的な問診を行うなど注意すること。間質性肺炎が増悪又は再発することがある。[11.1.7 参照]

(解説)

9.1.1 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。

（「1. 警告内容とその理由」の項 1.1, 1.2.1, 「2. 禁忌内容とその理由」の項 2.1, 「5. 重要な基本的注意とその理由」の項 8.1, 「8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項 11.1.1 参照）

9.1.2 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。

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

(「1. 警告内容とその理由」の項 1.1, 1.2.2, 「2. 禁忌内容とその理由」の項 2.2, 「5. 重要な基本的注意とその理由」の項 8.3, 「8. (1)重大な副作用と初期症状」の項 11.1.2 参照)

9.1.3 「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意」の項 (解説) 8.4 参照

9.1.4 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。

(「1. 警告内容とその理由」の項 1.1, 1.3, 「2. 禁忌内容とその理由」の項 2.4, 「5. 重要な基本的注意とその理由」の項 9.1.4, 「8. (1)重大な副作用と初期症状」の項 11.1.4 参照)

9.1.5 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。

(「8. (1)重大な副作用と初期症状」の項 11.1.6 参照)

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

本剤投与前には既存の間質性肺炎の有無を確認し、既存の間質性肺炎のある患者に投与期間中、問診、聴診により発熱、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。

(「8. (1)重大な副作用と初期症状」の項 11.1.7 参照)

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、使用上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.5.2 本剤の投与を受けた患者からの出生児に対して生ワクチンを投与する際には注意すること。本剤は胎盤通過性があるとの報告があるため、感染のリスクが高まるおそれがある。[8.5 参照]

(解説)

9.5.1 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女性への本剤の投与は、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。

9.5.2 本剤において、胎盤通過性が報告⁸⁸⁾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。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。アダリムマブはヒト母乳中へ移行することが報告されている。[16.8.1 参照]

(解説)

免疫グロブリン (IgG) は乳汁中に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されている。

授乳中の女性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。

(7) 小児等

9.7 小児等

〈効能共通〉

9.7.1 本剤投与前に必要なワクチンを接種しておくことが望ましい。[8.5 参照]

〈若年性特発性関節炎〉

9.7.2 低出生体重児、新生児、乳児又は4歳未満の幼児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

〈潰瘍性大腸炎〉

9.7.3 低出生体重児、新生児、乳児又は5歳未満の幼児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

〈若年性特発性関節炎及び潰瘍性大腸炎以外〉

9.7.4 小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

(解説)

4歳未満の若年性特発性関節炎、5歳未満の潰瘍性大腸炎、及び若年性特発性関節炎及び潰瘍性大腸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。

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。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

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

(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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

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

(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

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な感染症

敗血症（0.3%）、肺炎（2.6%）等の重篤な感染症（細菌、真菌（ニューモシスティス等）、ウイルス等の日和見感染によるもの）があらわれることがある。なお、感染症により死亡に至った症例が報告されている。投与中に重篤な感染症を発現した場合は、感染症がコントロールできるようになるまでは投与を中止すること。[1.1, 1.2.1, 2.1, 8.1, 9.1.1 参照]

11.1.2 結核（0.3%）

結核（肺外結核（胸膜、リンパ節等）、播種性結核を含む）があらわれることがある。ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核があらわれることもある。また、肺外結核（胸膜、リンパ節等）もあらわれることがあることから、その可能性も十分考慮した観察を行うこと。[1.1, 1.2.2, 2.2, 8.3, 9.1.2 参照]

11.1.3 ループス様症候群（0.1%）

[8.7, 15.1.3 参照]

11.1.4 脱髄疾患（頻度不明）

脱髄疾患（多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎、ギラン・バレー症候群等）の新たな発生もしくは悪化があらわれることがある。[1.1, 1.3, 2.4, 9.1.4 参照]

11.1.5 重篤なアレルギー反応（頻度不明）

アナフィラキシー等の重篤なアレルギー反応があらわれることがある。[2.3 参照]

11.1.6 重篤な血液障害（頻度不明）

再生不良性貧血を含む汎血球減少症、血球減少症（血小板減少症、白血球減少症、顆粒球減少症等）があらわれることがある。[9.1.5 参照]

11.1.7 間質性肺炎（0.8%）

肺線維症を含む間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部 X 線検査、胸部 CT 検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤投与を中止するとともにニューモシスティス肺炎と鑑別診断（ β -D-グルカンの測定等）を考慮に入れ適切な処置を行うこと。[9.1.6 参照]

11.1.8 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全（頻度不明）

劇症肝炎、著しい AST、ALT 等の上昇を伴う肝機能障害、黄疸、肝不全があらわれることがある。なお、これらの中には B 型肝炎ウイルスの再活性化によるものが含まれていた。[8.4, 9.1.3 参照]

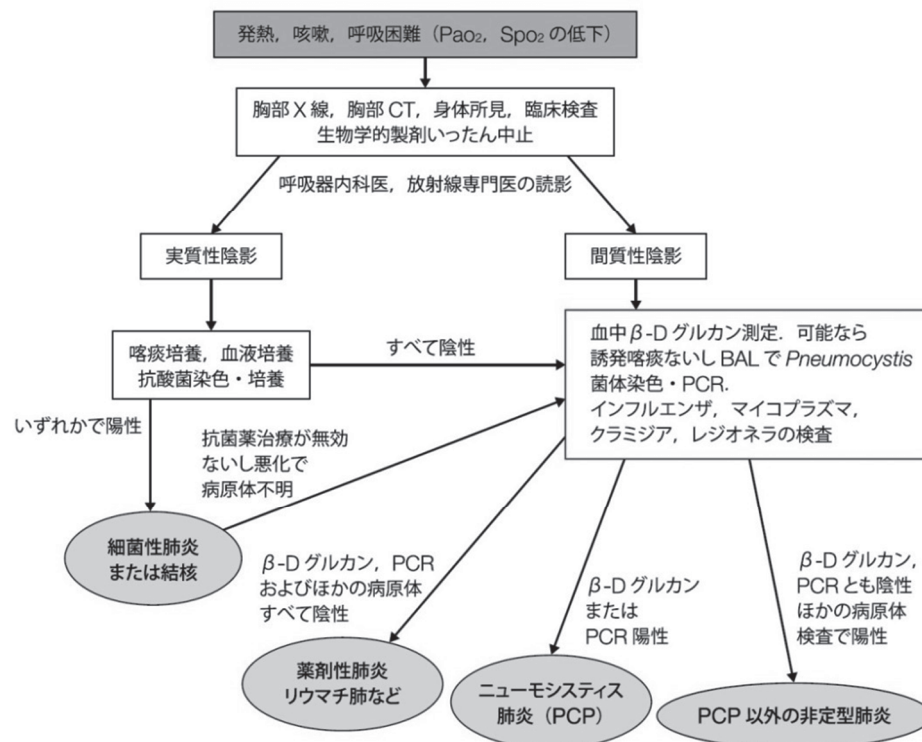
(解説)

- 11.1.1 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。
(「1. 警告内容とその理由」の項 1.1, 1.2.1, 「2. 禁忌内容とその理由」の項 2.1, 「5. 重要な基本的注意とその理由」の項 11.1.1, 「6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項 9.1.1 参照)
- 11.1.2 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。
(「1. 警告内容とその理由」の項 1.1, 1.2.2, 「2. 禁忌内容とその理由」の項 2.2, 「5. 重要な基本的注意とその理由」の項 8.3, 「6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項 9.1.2 参照)
- 11.1.3 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。
(「12. (1)臨床使用に基づく情報」の項 15.1.3 参照)
- 11.1.4 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。
(「1. 警告内容とその理由」の項 1.1, 1.3, 「2. 禁忌内容とその理由」の項 2.4, 「6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項 9.1.4 参照)
- 11.1.5 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。
- 11.1.6 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。
(「6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項 9.1.5 参照)

11.1.7 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、定期的な問診等を行うこと。

本症の急性増悪は致命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・アバタ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

11.1.8 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。 入院後は鼻カヌラより酸素 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が残存。
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，バ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ンナトリウム 1g/日 3 日間）を施行。その後プレドニゾン 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考える。 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 肺結核発現日	胸部 X 線で「粒状影」「索状影」あり。本剤 80mg 最終投与。 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 回をエピ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-小結節影は癒痕様に縮小改善。右末梢の気道変化-浸潤影は変化なしか、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 を来たし 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⁸¹⁾

【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ヵ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月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	抗生剤をバニペナム/ベタミピロン（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）40mg/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20pg/mL以下）26.3pg/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 カ月前	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及び 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 10 ⁹ copies/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, 酸素化はリザーバー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	—

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
精神 神経系	頭痛	不眠症, 回転性めまい, 浮動性めまい, 感覚減退	脳出血, 脳梗塞, 味覚異常, ラクナ梗塞, 神経痛, 健忘, 筋萎縮性側索硬化症, 脳虚血, 頸髄症, 頭蓋内動脈瘤, 頭蓋内圧上昇, 片頭痛, 腓骨神経麻痺, 神経根障害, 傾眠, くも膜下出血, 振戦, 三叉神経痛, 迷走神経障害, 不安障害, 譫妄, 摂食障害, 神経症, 良性神経鞘腫, 意識消失, 脳炎, 錯覚, 末梢性ニューロパチー, 気分変化, 体位性めまい, うつ病, 感情障害, 構音障害	気分障害, 神経過敏, 激越, 落ち着きのなさ, 神経感覚障害 (錯覚を含む), 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) (14.7%)	貧血, リンパ球数減少, 好酸球数増加, 白血球百分率数異常 (白血球数増加を含む)	リンパ球形態異常, 血小板数増加, リンパ節症, リンパ節炎, 脾臓出血, 脾臓梗塞, リンパ管炎, リウマトイド因子 (RF) 増加, 血中β-D-グルカン増加, リンパ球百分率異常 (百分率増加を含む), 単球数異常 (百分率増加及び減少を含む), 大小不同赤血球陽性, 赤血球連鎖形成, 赤血球数増加, 好中球数増加, 血中免疫グロブリン E 増加, リンパ球数増加, トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加, 血中アミラーゼ増加, 血中トリブシン増加	特発性血小板減少性紫斑病 (ITP), APTT 延長
代謝・栄養	-	血中トリグリセリド上昇, 血中尿酸増加, 血中コレステロール上昇, 乳酸脱水素酵素 (LDH) 上昇, 体重増加, 高血糖, CK 上昇, CRP 上昇, 高脂血症, 糖尿病	体重減少, 血中リン減少, 食欲不振, 血中アルブミン減少, 総蛋白増加, 血中カリウム減少, 血中カルシウム減少, 血中カルシウム増加, 血中クロール減少, 血中コレステロール減少, 血中ナトリウム減少, 血中トリグリセリド減少, CK 減少, 総蛋白減少, 脱水, 高カリウム血症, 痛風, 食欲亢進, 肥満, 低血糖, 血中マグネシウム増加, 血中リン増加, グリコヘモグロビン増加	-
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
呼吸器	上気道感染(鼻咽頭炎等) (50.0%), 咳嗽	インフルエンザ, 鼻炎, 鼻漏, 鼻閉	慢性気管支炎, 喘息, 気管支肺炎, 喉頭気管気管支炎, インフルエンザ性肺炎, 鼻出血, 特発性器質性肺炎, 発声障害, 呼吸困難, 中葉症候群, 咽頭紅斑, くしゃみ, 気管支狭窄, 過換気, 胸水, 胸膜線維症, 胸膜炎, 気胸, 喘鳴, 声帯ポリープ, 百日咳, 咯血, 下気道の炎症, 肺塞栓症, 扁桃肥大	肺水腫, 咽頭浮腫
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, 口感覚鈍麻, 過敏性腸症候群, 食道潰瘍, 腹膜炎, 肛門周囲痛, 顎下腺腫大, 舌苔, 歯の脱落, 食道静脈瘤, 腹部膿瘍, 胃腸感染, ヘリコバクター感染, 耳下腺炎, 歯膿瘍, 歯感染, 血便, 便通不規則, 歯不快感, 口唇乾燥, 耳下腺腫大, 舌腫脹, 歯の障害, カンピロバクター腸感染, 肛門周囲膿瘍, 歯髄炎, 膵臓の良性新生物, 腸管穿孔, 肛門性器疣贅, 肛門狭窄, 横隔膜下膿瘍, 癒痕ヘルニア, 単径ヘルニア, 胃酸過多, 膵腫大, 急性膵炎, 直腸腺腫, 胃腸異形成, 口唇痛, 唾液腺炎	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), 皮膚乳頭腫, 帯状疱疹, ざ瘡	皮膚真菌感染, 爪囲炎, 皮下出血, 脱毛症, 皮膚潰瘍, 皮膚乾燥, 過角化, 皮下組織膿瘍, 紫斑, 感染性表皮嚢胞, 伝染性軟属腫, 皮膚細菌感染, 手足口病, 膿痂疹, 膿皮症, 挫傷, 結核菌皮膚テスト陽性, メラノサイト性母斑, 脂漏性角化症, 脂肪腫, 黄色腫, 紅色汗疹, ヘノッホ・シェンライン紫斑病, 膿疱性乾癬, 多汗症, 嵌入爪, 乾癬, 水疱, 褥瘡性潰瘍, 皮膚嚢腫, 発汗障害, 皮膚疼痛, 光線過敏性反応, 脂漏, 皮膚びらん, 皮膚剥脱, 皮膚硬結, 顔面腫脹, 乾皮症, 黄色爪症候群, せつ, 冷汗, 面皰, 皮膚エリテマトーデス, 痂皮, 皮膚小結節, 肉芽腫, 肥厚性癒痕, 多形紅斑, 爪の障害, 口唇色素沈着, 禿瘡	血管浮腫, 斑状出血, 脂肪織炎, 血管神経性浮腫, 皮膚血管炎, 苔癬様皮膚反応
筋骨格系	-	背部痛, 関節痛	骨折, 四肢痛, 筋痛, 骨粗鬆症, 滑液嚢腫, 腱断裂, 骨密度減少, 筋骨格硬直, 変形性脊椎炎, 関節破壊, 筋骨格系胸痛, 筋骨格痛, 環軸椎不安定, 単径部腫瘍, 椎間板突出, 関節腫脹, 四肢不快感, 腰部脊柱管狭窄, 筋痙縮, 筋力低下, 頸部痛, 骨関節炎, 肩回旋筋腱板症候群, 筋肉減少症, 関節炎, 関節障害, 四肢の結節, 脊椎すべり症, 臀部痛, 椎間板変性症, 関節周囲炎, 肩痛, 椎間板炎, 関節捻挫, 頸部腫瘍, 筋炎, 手根管症候群, 滑液包炎, ミオパチー, 骨壊死	横紋筋融解症

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
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, 陰囊水腫, 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, 膣腫脹, 前立腺特異性抗原増加, 緊張性膀胱, 無月経, 不規則月経, 閉経期症状	膀胱及び尿道症状, 腎臓痛, 月経周期障害
全身症状	発熱	倦怠感, 浮腫, 胸痛, 季節性アレルギー, 単純ヘルペス感染	異常感, 胸部不快感, ウイルス感染, 悪寒, 冷感, 化膿, 口渇, 疲労, 腫瘍, 顔面浮腫, 熱感, 低体温, 治癒不良, 異物感, 潰瘍, 食物アレルギー, 抗酸性桿菌感染, クリプトコッカス症, 感染, 転倒, 背部損傷, 創腐敗, CT 異常, 胸部 X 線異常, 免疫学的検査異常, 全身性エリテマトーデス, 線維腺腫, 乳房の良性新生物, 乳房痛, 乳頭痛, 側腹部痛, 真菌感染, 腋窩痛, 細菌感染, 疼痛, 圧迫感, 腫脹, 金属アレルギー, 大腸菌感染, 無力症, 成長遅延	インフルエンザ様疾患, サルコイドーシス
投与部位	注射部位反応 ^{注)} (紅斑, そう痒感, 発疹, 出血, 腫脹, 硬結等) (23.7%)	-	-	-

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

(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。)

◆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

①関節炎（関節リウマチ国内臨床試験，関節リウマチ国内関節破壊進展防止試験，関節リウマチ合計，若年性特発性関節炎，強直性脊椎炎）

	関節リウマチ			若年性特発性関節炎	強直性脊椎炎
	国内臨床試験	進展防止試験	国内関節破壊 合計*		
	n=382	n=326	n=708	n=25	n=41
副作用項目	例数	例数	例数	例数	例数
血液及びリンパ系障害					
鉄欠乏性貧血	13	2	15	1	
貧血	8	1	9		
白血球減少症	1	2	3		1
リンパ節症	3	2	5		
リンパ節炎	1		1		
リンパ球減少症	2		2		
脾臓出血	1		1		
脾臓梗塞	1		1		
血小板減少症					1
好中球減少症		1	1		
心臓障害					
動悸	4	1	5		
心室性期外収縮	3	1	4		
狭心症	1	1	2		
心房細動	2		2		
大動脈弁閉鎖不全症	1		1		
不整脈	1		1		
心房頻脈	1		1		
心不全	1		1		
慢性心不全	1		1		
心タンポナーデ	1		1		
心血管障害	1		1		
冠動脈疾患	1		1		
心室拡張	1		1		
左房拡張	1		1		
僧帽弁閉鎖不全症	1		1		
上室性期外収縮	1		1		
三尖弁閉鎖不全症	1		1		
先天性・家族性及び遺伝性疾患					
卵巣類皮嚢胞腫	1		1		
耳及び迷路障害					
回転性眩暈	10	5	15		1
耳鳴	6	1	7		
頭位性回転性めまい	4		4		
難聴	3	1	4		
耳不快感	3		3		
突発難聴	3		3		
感音性難聴	1		1		1
聴力低下	1		1		
耳出血	1		1		

	関節リウマチ			若年性特発性関節炎	強直性脊椎炎
	国内臨床試験	進展防止試験	国内関節破壊 合計*		
	n=382	n=326	n=708	n=25	n=41
副作用項目	例数	例数	例数	例数	例数
甲状腺機能障害					
甲状腺腫	1		1		
甲状腺機能亢進症	1		1		
眼障害					
結膜炎	10	3	13	1	
アレルギー性結膜炎	3	3	6	1	1
眼乾燥	8		8		
眼瞼浮腫	5		5		
白内障	5		5		1
眼精疲労	2	1	3		
眼充血	3		3		
眼瞼炎	1		1		
眼痛	3		3		
眼脂	2		2		
乾性角結膜炎	2	1	3		
結膜出血	2		2		
乱視	1		1		
光視症	1		1		
霰粒腫	1		1		
眼そう痒症	1		1		
眼の異常感	1		1		
複視	1		1		
角膜炎	1		1		
角膜症	1		1		
高眼圧症	1		1		
網膜変性	1		1		
網膜静脈閉塞	1		1		
高血圧性網膜症	1		1		
強膜出血	1		1		
強膜炎	1		1		
上強膜炎		1	1		
潰瘍性角膜炎		1	1		
胃腸障害					
下痢	33	11	44		3
悪心	17	4	21	2	2
便秘	19	10	29	2	1
齲歯	14	6	20		
口内炎	17	12	29	2	2
歯周炎	13	7	20		
上腹部痛	16	4	20	1	1
腹痛	11		11	1	
胃炎	9	8	17		
嘔吐	13	1	14		
腸炎	15	1	16		
歯肉炎	9		9		
口唇炎	6	2	8		
胃不快感	8		8		1

	関節リウマチ			若年性特発性関節炎	強直性脊椎炎
	国内臨床試験	進展防止試験 国内関節破壊	合計*		
	n=382	n=326	n=708	n=25	n=41
副作用項目	例数	例数	例数	例数	例数
腹部膨満	5		5		1
歯痛	4	1	5		
痔核	6	1	7		
逆流性食道炎	6		6		
腹部不快感	1	3	4		1
歯周病	4		4		
胃潰瘍	4	1	5		
歯肉腫脹	2		2		
消化不良	2		2		
痔瘻	1		1		
びらん性胃炎	3	1	4		
萎縮性胃炎	1		1		
十二指腸潰瘍	1		1		
歯肉痛	1	1	2		
口唇水疱	1	1	2		
口内乾燥	2		2		
口唇のひび割れ	2		2		
顎下腺腫大	1		1		
腹膜炎	1		1		
口の感覚鈍麻	1		1		1
心窩部不快感	1	1	2		
腹部腫瘍	1		1		
下腹部痛	1		1		
腹部圧痛	1		1		
結腸ポリープ	1		1		
腸憩室	1		1		
十二指腸炎	1		1		
胃出血	1		1		
胃ポリープ	1		1		
消化管アミロイドーシス	1		1		
歯肉形成不全	1		1		
歯肉退縮	1		1		
舌痛	1		1		
麻痺性イレウス	1		1		
過敏性腸症候群	1		1		
口唇びらん	1		1		
食道潰瘍	1		1		
食道炎	1		1		
肛門周囲痛	1		1		
歯の知覚過敏	1		1		
小腸穿孔	1		1		
舌苔	1		1		
歯の脱落	1		1		
食道静脈瘤	1		1		
歯冠周囲炎					1
下部消化管出血				1	
口腔内不快感				1	

	関節リウマチ			若年性特発性関節炎	強直性脊椎炎
	国内臨床試験	国内関節破壊進展防止試験	合計*		
	n=382	n=326	n=708	n=25	n=41
副作用項目	例数	例数	例数	例数	例数
胃酸過多		1	1		
鼠径ヘルニア		1	1		
膝腫大		1	1		
急性膝炎		1	1		
胃腸出血	1		1		
全身障害及び投与局所様態					
注射部位紅斑	83	7	90	4	6
注射部位反応	46	26	72	2	2
発熱	35	6	41	4	1
注射部位そう痒感	28	5	33		2
倦怠感	8	5	13	2	2
末梢性浮腫	8	4	12		
胸痛	7	1	8		
注射部位腫脹	2		2	1	2
胸部不快感	5	1	6		
異常感	2	1	3		
注射部位疼痛	1	1	2		1
注射部位発疹	6	2	8		
悪寒	5		5		
注射部位出血	5		5		
冷感	4		4		
口渇	3		3		
疲労	2		2		1
注射部位硬結	1		1		
注射部位皮膚炎	2		2		
腫瘤	2		2		
熱感	1		1		
投与部位紅斑	1		1		
投与部位そう痒感	1		1		
顔面浮腫	1		1		
無力症				1	
医薬品副作用	1		1		
投与部位挫傷	1		1		
低体温	1		1		
治癒不良	1		1		
注射部位小水疱	1		1		
異物感	1		1		
潰瘍	1		1		
注射部位熱感				1	
肝機能障害					
肝機能異常	8	22	30	2	7
脂肪肝	7	4	11		1
肝障害		5	5		1
胆石症	3	1	4		
胆嚢炎		2	2		
胆嚢ポリープ	1	1	2		
アルコール性肝疾患	1		1		

	関節リウマチ			若年性特発性関節炎	強直性脊椎炎
	国内臨床試験	国内関節破壊 進展防止試験	合計*		
	n=382	n=326	n=708	n=25	n=41
副作用項目	例数	例数	例数	例数	例数
原発性胆汁性肝硬変	1		1		
肝臓うっ血	1		1		
急性胆管炎		1	1		
免疫系障害					
季節性アレルギー	5	3	8		
薬物過敏症	5	1	6		
食物アレルギー	1		1		
感染症及び寄生虫症					
鼻咽頭炎	146	74	220	7	8
上気道感染	38	5	43	6	5
咽頭炎	29	11	40	5	3
気管支炎	39	10	49	1	1
毛包炎	4	2	6		
帯状疱疹	16	7	23		
膀胱炎	16	9	25	1	
胃腸炎	12	7	19	2	2
足部白癬	15	4	19		1
肺炎	13	7	20	1	1
インフルエンザ	15		15	2	1
蜂巣炎	16	4	20		
副鼻腔炎	12	3	15		
尿路感染	11	4	15	1	
単純ヘルペス	1	1	2		
扁桃炎	8	1	9	1	
爪白癬	14		14		
鼻炎	6		6		1
口腔ヘルペス	6	5	11	3	
麦粒腫	4	1	5	1	1
爪囲炎	5	4	9	1	
白癬感染	5	1	6	1	
感染性腸炎	3	2	5		
中耳炎	5		5		
体部白癬	4	2	6		1
外耳炎	4		4		
ウイルス性腸炎	3		3		2
腎盂腎炎	6	1	7		
ウイルス感染	2		2		
化膿	5	1	6		
慢性副鼻腔炎	5		5		
口腔カンジダ症	5		5		
膣カンジダ	4		4		
ウイルス性胃腸炎	1		1		
腹部膿瘍	1		1		
皮膚真菌感染	4		4	1	
皮下組織膿瘍	4		4	1	
細菌性肺炎	2	2	4		
喉頭炎	3		3		

	関節リウマチ			若年性特発性関節炎	強直性脊椎炎
	国内臨床試験	国内関節破壊 進展防止試験	合計*		
	n=382	n=326	n=708	n=25	n=41
副作用項目	例数	例数	例数	例数	例数
膿痂疹	1		1	2	
細菌性膣炎	3	1	4		
気管支肺炎	1	2	3		
伝染性軟属腫	2		2		
急性副鼻腔炎	2		2		
肺結核	2		2		
癩風	2		2		
耳下腺炎	1	1	2		
股部白癬		1	1		
細菌感染		1	1		
百日咳		2	2		
肺感染	2		2		
膿疱性皮疹	1		1		
サイトメガロウイルス感染					1
膿瘍	2		2		
細菌性関節炎	2		2		
非定型マイコバクテリア感染	2		2		
気管支拡張症	2		2		
感染性表皮嚢胞	2		2		
リンパ管炎	2		2		
膿胸	2		2		
敗血症	2		2		
皮膚細菌感染	2		2		
ブドウ球菌感染	2		2		
カンジダ症	1		1		
感染	1		1		
ヘルペス性角膜炎	1		1		
ヘリコバクター感染	1		1		1
骨髄炎	1		1		1
爪真菌症		2	2		
クリプトコッカス症	1	1	2		
性器カンジダ症		1	1		
抗酸性桿菌感染	1		1		
バルトリン腺膿瘍	1		1		
感染性滑液包炎	1		1		
感染性下痢	1		1		
感染性湿疹	1		1		
心内膜炎	1		1		
真菌感染	1		1		
胃腸感染	1		1		
手足口病	1		1		
ヘルペス眼感染	1		1		
喉頭気管気管支炎	1		1		
鼻前庭炎	1		1		
骨盤膿瘍	1		1		
インフルエンザ性肺炎	1		1		
ブドウ球菌性肺炎	1		1		

	関節リウマチ			若年性特発性関節炎	強直性脊椎炎
	国内臨床試験	国内関節破壊 進展防止試験	合計*		
	n=382	n=326	n=708	n=25	n=41
副作用項目	例数	例数	例数	例数	例数
膿皮症	1		1		
腎膿瘍	1		1		
卵管炎	1		1		
皮膚カンジダ	1		1		
ブドウ球菌性菌血症	1		1		
白色癬	1		1		
歯膿瘍	1		1		
歯感染	1		1		
外陰部膿瘍	1		1		
椎間板炎					1
B型肝炎				1	
蓄膿		1	1		
エプスタイン・バーウイルス感染		1	1		
感染性嚢腫		1	1		
下気道感染		1	1		
細菌性上気道感染		1	1		
水痘		1	1		
障害, 中毒及び処置合併症					
肋骨骨折	5		5		
挫傷	3		3		
脊椎圧迫骨折	3		3		
関節捻挫				2	
節足動物刺傷	2	1	3		
転倒	2		2		
腱断裂	2		2		
背部損傷	1		1		
心臓ペースメーカー機能不全	1		1		
大腿骨頸部骨折	1		1		
腰椎骨折	1		1		
創腐敗	1		1		
凍瘡		1	1		
大腿骨骨折		1	1		
熱中症		1	1		
恥骨骨折		1	1		
臨床検査					
DNA抗体陽性	98		98	1	
抗核抗体陽性	74		74	2	1
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	17	21	38		1
血中トリグリセリド増加	16	2	18		2
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	14	16	30		1
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	21	4	25		
尿中血陽性	21	1	22		
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	7	3	10		
血中アルカリホスファターゼ増加	19	2	21	1	
血中尿酸増加	6	1	7		
C-反応性蛋白増加	7	1	8		1

	関節リウマチ			若年性特発性関節炎	強直性脊椎炎
	国内臨床試験	国内関節破壊 進展防止試験	合計*		
	n=382	n=326	n=708	n=25	n=41
副作用項目	例数	例数	例数	例数	例数
白血球数減少	3	8	11		
血中乳酸脱水素酵素増加	14	2	16		
尿中蛋白陽性	12		12		
体重増加	13	2	15		2
リンパ球百分率減少	19		19		
白血球数増加	10		10		1
血中ブドウ糖増加	11		11		
好酸球百分率増加	7		7		
血中コレステロール増加	10	2	12		
体重減少	7	2	9		2
ヘモグロビン減少	9	1	10		
血圧上昇	9	1	10		
血中尿素増加	8	1	9		
尿中白血球陽性	5	1	6		
好中球数減少	1	4	5		
尿中白血球エステラーゼ陽性	11		11		
尿中ブドウ糖陽性	4		4		1
リンパ球形態異常	2		2		
肝機能検査値異常	3	5	8		
血中リン減少	4		4		
尿中ケトン体陽性	4		4		
尿中細菌検出	2		2		
血小板数増加	2		2	1	
血小板数減少	2		2		
肝酵素上昇	2	4	6		
胸部 X 線異常	3		3		
血中クレアチニン増加	3	1	4		
好酸球数増加	1		1		
コンピュータ断層撮影異常	3		3		
ヘマトクリット減少	2		2		
赤血球数減少	2		2		
血中アルブミン減少	3		3		
総蛋白増加	3		3		
リウマチ因子増加	3		3		
尿円柱	2		2		
リンパ球百分率増加	2		2		
好中球百分率減少	2		2		
細胞マーカー増加		3	3		
リンパ球数減少	1		1		
血中 β -D-グルカン増加	2		2		
血中ヒト絨毛性ゴナドトロピン増加	2		2		
血中カリウム減少	2		2		
血圧低下	2		2		
尿中赤血球陽性	2		2		
結核菌皮膚テスト陽性	2		2		
血中カルシウム減少	1		1		
フィブリン D ダイマー増加	1		1		

	関節リウマチ			若年性特発性関節炎	強直性脊椎炎
	国内臨床試験	国内関節破壊 進展防止試験	合計*		
	n=382	n=326	n=708	n=25	n=41
副作用項目	例数	例数	例数	例数	例数
単球百分率増加	1		1		
便潜血		1	1		
血中アルカリホスファターゼ減少	1		1		
血中カルシウム増加	1		1		
血中クロール減少	1		1		
血中コレステロール減少	1		1		
最高血圧低下	1		1		
血中ナトリウム減少	1		1		
血中トリグリセリド減少	1		1		
骨密度減少	1		1		
クレアチンホスホキナーゼ減少	1		1		
心電図 T 波逆転	1		1		
心拍数増加	1		1		
心拍数不整	1		1		
免疫学的検査異常	1		1		
リンパ球百分率異常	1		1		
単球数異常	1		1		
単球百分率減少	1		1		
総蛋白減少	1		1		
大小不同赤血球陽性	1		1		
赤血球連鎖形成	1		1		
尿沈渣陽性	1		1		
細菌検査陽性		1	1		
心電図異常		1	1		
前立腺特異性抗原増加		1	1		
サーファクタントプロテイン増加		1	1		
代謝及び栄養障害					
高脂血症	14	6	20		3
高コレステロール血症	14	4	18		
糖尿病	13	2	15		
高尿酸血症	3	2	5		1
食欲不振	4		4		
脱水	3		3	1	
高トリグリセリド血症	4		4		
低アルブミン血症	3		3		
高血糖	3	1	4		
耐糖能障害	1	2	3		
痛風	1		1		
高カリウム血症	2		2		
インスリン非依存性糖尿病	1		1		
低リン酸血症					1
脂質代謝障害		2	2		
肥満	1		1		
食欲亢進	1		1		

	関節リウマチ			若年性特発性関節炎	強直性脊椎炎
	国内臨床試験	国内関節破壊 進展防止試験	合計*		
	n=382	n=326	n=708	n=25	n=41
副作用項目	例数	例数	例数	例数	例数
筋骨格系及び結合組織障害					
関節痛	6		6		2
背部痛	7	3	10		2
関節リウマチ	17	1	18		
筋痛	5		5		2
四肢痛	6	1	7		
骨粗鬆症	7		7		
筋骨格硬直	3		3		
筋痙縮	1	1	2		
滑液嚢腫	5		5		
変形性脊椎炎	3	1	4		
椎間板突出	1	2	3		
関節周囲炎		2	2		
骨関節炎	1		1		
リウマトイド結節		3	3		
筋骨格痛	2	1	3		
関節破壊	2		2		
筋骨格系胸痛	2		2		
側腹部痛	1		1		
頸部痛	1		1		
骨侵食		2	2		
筋力低下	1		1		
環軸椎不安定	1		1		
嵐径部腫瘤	1		1		
関節腫脹	1		1		
四肢不快感	1		1		
腰部脊椎管狭窄	1		1		
肩回旋筋腱板症候群	1		1		
筋肉減少症	1		1		
全身性エリテマトーデス	1		1		
成長遅延				1	
ループス様症候群		1	1		
筋炎		1	1		
新生物及び腫瘍					
皮膚乳頭腫	5	1	6	1	
子宮平滑筋腫	3	1	4		
卵巣新生物	2		2		
線維腺腫	2		2		
メラノサイト性母斑	2		2		
脂漏性角化症	2		2		
乳房の良性新生物	1		1		
真珠腫	1		1		
胃癌	1		1		
ホジキン病	1		1		
大腸癌	1		1		
脂肪腫	1		1		
悪性腹水	1		1		

	関節リウマチ			若年性特発性関節炎	強直性脊椎炎
	国内臨床試験	国内関節破壊 進展防止試験	合計*		
	n=382	n=326	n=708	n=25	n=41
副作用項目	例数	例数	例数	例数	例数
リンパ節転移	1		1		
皮膚の新生物	1		1		
良性神経鞘腫	1		1		
非ホジキンリンパ腫	1		1		
卵巣癌	1		1		
直腸癌	1		1		
黄色腫	1		1		
乳癌					1
副腎腺腫		1	1		
肺新生物		1	1		
神経系障害					
頭痛	28	8	36	2	2
浮動性めまい	17	6	23		
感覚減退	7		7		
脳梗塞	2		2		
味覚異常	2		2		
傾眠	1		1		
片頭痛	1		1		
ラクナ梗塞	2		2		
脳出血	2		2		
神経痛	2		2		
振戦	1		1		
失神		1	1		
健忘	1		1		
筋萎縮性側索硬化症	1		1		
脳虚血	1		1		
頸髄症	1		1		
頭蓋内動脈瘤	1		1		
頭蓋内圧上昇	1		1		
腓骨神経麻痺	1		1		
神経根障害	1		1		
くも膜下出血	1		1		
三叉神経痛	1		1		
迷走神経障害	1		1		
手根管症候群		1	1		
体位性めまい		1	1		
肋間神経痛		1	1		
坐骨神経痛		1	1		
神経障害					
不眠症	19	2	21		1
不安障害	1		1		
譫妄	1		1		
摂食障害	1		1		
神経症	1		1		
うつ病		1	1		

	関節リウマチ			若年性特発性関節炎	強直性脊椎炎
	国内臨床試験	国内関節破壊 進展防止試験	合計*		
	n=382	n=326	n=708	n=25	n=41
副作用項目	例数	例数	例数	例数	例数
腎臓及び尿路障害					
夜間頻尿	4	1	5		
蛋白尿	3		3		
腎結石症	2	1	3		
腎機能障害	3		3		
排尿困難		1	1		
尿管結石	2		2		
頻尿	2		2		
慢性腎不全	2		2		
血尿		2	2		
水腎症	1		1		
腎梗塞	1		1		
アレルギー性膀胱炎		1	1		
膀胱結石		1	1		
緊張性膀胱		1	1		
生殖器系障害					
不正子宮出血	4	3	7		
前立腺炎	1		1		
陰部そう痒症	1	1	2		
腺筋症	1		1		
萎縮性外陰腺炎	1		1		
バルトリン腺炎	1		1		
乳房痛	1		1		
性器出血	1		1		
月経過多	1		1		
乳頭痛	1		1		
卵巣嚢胞	1		1		
傍卵巣嚢胞	1		1		
膣分泌物	1		1		
無月経		1	1		
閉経期症状		1	1		
不規則月経		1	1		
呼吸器、胸郭及び縦隔障害					
上気道の炎症	33	24	57		5
咽喉頭疼痛	22		22	1	3
咳嗽	30	4	34		2
鼻漏	15	2	17	2	1
湿性咳嗽	16	1	17		
鼻閉	9	1	10		
アレルギー性鼻炎	6	1	7		
喘息	2	1	3		
咽喉頭不快感	7		7		
呼吸困難	2	2	4		
慢性気管支炎	6		6		
鼻出血	3	1	4		
咽頭紅斑	2	1	3		
口腔咽頭痛		5	5		

	関節リウマチ			若年性特発性関節炎	強直性脊椎炎
	国内臨床試験	国内関節破壊 進展防止試験	合計*		
	n=382	n=326	n=708	n=25	n=41
副作用項目	例数	例数	例数	例数	例数
間質性肺疾患	3	2	5		
くしゃみ	2		2		
発声障害	2		2		
胸膜線維症	1	1	2		
胸膜炎	1	2	3		
特発性器質化肺炎	2		2		
中葉症候群	2		2		
気胸	1		1		
アレルギー性咳嗽	1	1	2		
気管支狭窄	1		1		
過換気	1		1		
胸水	1		1		
季節性鼻炎	1		1		
喘鳴	1		1		
鼻の炎症		1	1		
器質化肺炎		1	1		
皮膚及び皮下組織障害					
発疹	61	17	78	3	3
湿疹	30	12	42	2	1
そう痒症	43	4	47		1
紅斑	34	4	38		2
蕁麻疹	18	7	25	3	
ざ瘡	1	2	3		
接触性皮膚炎	7	3	10		
皮下出血	11		11		
全身性そう痒症	11		11		
全身性皮疹	11		11		
そう痒性皮疹	10		10		
脱毛症	3	1	4		
皮膚潰瘍	7		7		
皮膚乾燥	1	1	2	1	
過角化	5	2	7		
脂漏性皮膚炎	5		5		
皮膚炎	3	1	4		1
乾癬	2		2		
紫斑	4		4		
丘疹	3		3		
発汗障害	1		1		
中毒性皮疹	3	2	5		
紅斑性皮疹	4		4		
水疱	1		1		
アトピー性皮膚炎	1		1	1	1
皮脂欠乏性湿疹	3	1	4		
膿疱性乾癬	3	1	4		
アレルギー性皮膚炎	3		3		
紅色汗疹	3		3		
ヘノッホ・シェンライン紫斑病	3		3		

	関節リウマチ			若年性特発性関節炎	強直性脊椎炎
	国内臨床試験	国内関節破壊 進展防止試験	合計*		
	n=382	n=326	n=708	n=25	n=41
副作用項目	例数	例数	例数	例数	例数
多汗症	2		2		
嵌入爪	2		2	1	
蕁疹		1	1		
乾皮症	1	2	3		
皮膚嚢腫	1		1		
光線性皮膚症	2		2		
痒疹	2		2		
全身紅斑	1		1		
皮膚剥脱	1		1		
円形脱毛症	1		1		
水疱性皮膚炎	1		1	1	
顔面腫脹	1		1		
褥瘡性潰瘍	1		1		
環状紅斑	1		1		
多形紅斑	1		1		
皮膚疼痛	1		1		
光線過敏性反応	1		1		
斑状皮疹	1		1		
脂漏	1		1		
皮膚びらん	1		1		
皮膚硬結	1		1		
うっ滞性皮膚炎	1		1		
黄色爪症候群	1		1		
癬痕		1	1		
皮膚腫瘍		1	1		
外科及び内科処置					
歯科治療	1		1		
血管障害					
高血圧	25	9	34		2
低血圧	2	1	3		
深部静脈血栓症	2		2		
ほてり	1		1		
動脈硬化症	1		1		
本態性高血圧症	1		1		
出血	1		1		
不安定血圧	1		1		
末梢動脈瘤	1		1		
静脈炎	1		1		
壊死性血管炎	1		1		
血管拡張	1		1		

* 関節リウマチ 国内臨床試験 (M02-575, M06-859) の全アダリムマブ解析対象集団併合データ。

②皮膚疾患（尋常性乾癬/関節症性乾癬，汎発型膿疱性乾癬，化膿性汗腺炎，壞疽性膿皮症）

	尋常性乾癬／ 関節症性乾癬	汎発型膿疱性 乾癬	化膿性汗腺炎*	壞疽性膿皮症
	n=163	n=10	n=15	n=22
副作用項目	例数	例数	例数	例数
血液及びリンパ系障害				
貧血 リンパ節炎 好酸球増加症	2	1		1 1
心臓障害				
動悸 狭心症 心房細動 急性心筋梗塞	2 2 1 1			
先天性・家族性及び遺伝性疾患				
陰嚢水腫 脊椎すべり症	1 1			
耳及び迷路障害				
回転性眩暈 耳鳴 耳痛 感音性難聴 耳垢栓塞	2 1 3 1 1			
甲状腺機能障害				
甲状腺腫 甲状腺機能低下症	1 1			
眼障害				
結膜炎 アレルギー性結膜炎 眼瞼浮腫 眼精疲労 眼瞼炎 眼脂 乱視 光視症 結膜充血 硝子体浮遊物 角膜びらん 眼出血 緑内障 眼挫傷	3 1 1 2 3 1 1 1 2 1 1 1 1 1 1			
胃腸障害				
下痢 悪心 便秘 齲歯 口内炎 歯周炎 上腹部痛 腹痛 胃炎 嘔吐	18 6 4 8 1 10 4 7 4 4		1	

	尋常性乾癬／ 関節症性乾癬	汎発型膿疱性 乾癬	化膿性汗腺炎*	壞疽性膿皮症
	n=163	n=10	n=15	n=22
副作用項目	例数	例数	例数	例数
腸炎	3			
歯肉炎	3			
口唇炎	3			
胃不快感	2			
腹部膨満	3			
歯痛	3		1	
歯肉腫脹	1			
萎縮性胃炎	2			
十二指腸潰瘍	1			
歯肉痛	1			
口唇水疱	1			
顎下腺腫大	1			
便通不規則	1			
歯不快感	1			
血便排泄	1			
口唇乾燥	1			
耳下腺腫大	1			
舌腫脹	1			
歯の障害	1			
全身障害及び投与局所様態				
注射部位紅斑	21			
注射部位反応	8			
発熱	11			
注射部位そう痒感	8			
倦怠感	14			
末梢性浮腫	8			
胸痛	5			
注射部位腫脹	5			
異常感	4			
注射部位疼痛	1			
冷感	1			
口渇	1			
疲労	1			
注射部位硬結	2		1	
熱感	1			
注射部位内出血	2			1
疼痛	1			
腋窩痛	1			
肉芽腫	1			
注射部位過敏症	1			
浮腫	1			
圧迫感	1			
腫脹	1			
肝機能障害				
肝機能異常	8			
脂肪肝	3			
肝障害	2			
胆石症	1			

	尋常性乾癬／ 関節症性乾癬	汎発型膿疱性 乾癬	化膿性汗腺炎*	壊疽性膿皮症
	n=163	n=10	n=15	n=22
副作用項目	例数	例数	例数	例数
免疫系障害				
季節性アレルギー 過敏症	7 1			
感染症及び寄生虫症				
鼻咽頭炎	81			
上咽頭炎#			2	
上気道感染	16			
咽頭炎	7			
気管支炎	1			
毛包炎	25		1	
帯状疱疹	5	1		
膀胱炎	4			
胃腸炎	1			
足部白癬	8			
肺炎	2			
インフルエンザ	5			
蜂巣炎			2	1
副鼻腔炎	1			
単純ヘルペス	7			
扁桃炎	4			
鼻炎	7			
麦粒腫	4			
爪囲炎	1		1	
白癬感染	1			
感染性腸炎	1			
中耳炎	4			
体部白癬	1			
外耳炎	1			
ウイルス性腸炎	1			
ウイルス感染	2			
ウイルス性胃腸炎	1			
せつ	5			
喉頭炎	1			
膿痂疹	1			
気管支肺炎	1			
伝染性軟属腫	1			
急性副鼻腔炎	1			
肺結核	1			
癩風	1			
急性扁桃炎	3			
耳下腺炎	1			
股部白癬	2			
細菌感染	1			
百日咳	1			
膿疱性皮疹	1			
細菌性関節炎				1
皮膚細菌感染				2
カンジダ症	1			
感染	1			

	尋常性乾癬／ 関節症性乾癬	汎発型膿疱性 乾癬	化膿性汗腺炎*	壊疽性膿皮症
	n=163	n=10	n=15	n=22
副作用項目	例数	例数	例数	例数
ヘルペス性角膜炎	1			
急性気管支炎	2			
肛門周囲膿瘍	1			
細菌性気管支炎	1			
カンピロバクター腸感染	1			
尖圭コンジローマ	1			
耳感染	1			
淋疾	1			
咽頭喉頭炎	1			
化膿性リンパ節炎	1			
咽頭扁桃炎	1			
歯髄炎	1			
気道感染	1			
尿道炎	1			
細菌性腸炎		1		
紅色陰癬			1	
障害, 中毒及び処置合併症				
挫傷	1			
角膜損傷	1			
臨床検査				
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	21			
血中トリグリセリド増加	29			
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	12			
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	8			
尿中血陽性	11			
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	19			
抗核抗体増加	22			
血中アルカリホスファターゼ増加	5			
血中尿酸増加	18			
C-反応性蛋白増加	12			1
白血球数減少	3			
血中乳酸脱水素酵素増加	6			
尿中蛋白陽性	6			
体重増加	3			
白血球数増加	6			
血中ブドウ糖増加	5			
好酸球百分率増加	8			
血中ビリルビン増加	13			
血中コレステロール増加	1			
体重減少	2			
ヘモグロビン減少	2			
血圧上昇	1			
血中尿素増加	3			
尿中白血球陽性	6			
好中球数減少	6			
尿中ブドウ糖陽性	5			
リンパ球形態異常	2			
血中リン減少	2			
尿中ケトン体陽性	3			

	尋常性乾癬／ 関節症性乾癬	汎発型膿疱性 乾癬	化膿性汗腺炎*	壞疽性膿皮症
	n=163	n=10	n=15	n=22
副作用項目	例数	例数	例数	例数
尿中細菌検出	5			
血小板数増加	3			
血小板数減少	4			
胸部 X 線異常	2			
血中クレアチニン増加	1			
好酸球数増加	3			
コンピュータ断層撮影異常	1			
ヘマトクリット減少	2			
赤血球数減少	2			
尿円柱	1			
二本鎖 DNA 抗体	3			
細胞マーカー増加				1
血中カルシウム減少	1			
フィブリン D ダイマー増加	1			
単球百分率増加	1			
血中ブドウ糖減少	2			
血中カリウム増加	2			
リンパ球数増加	2		1	
尿 pH 上昇	2			
血中リン増加	1			
好中球百分率増加	1			
便潜血	1			
聴覚刺激検査異常	1			
血中免疫グロブリン E 増加	1			
血中マグネシウム増加	1			
尿中結晶陽性	1			
グリコヘモグロビン増加	1			
ヘマトクリット増加	1			
好中球数増加	1			
便潜血陽性	1			
赤血球数増加	1			
トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加	1			
代謝及び栄養障害				
高脂血症	10			
高コレステロール血症	1			
糖尿病	2			
高尿酸血症	1			
食欲不振	3			
痛風	2			
インスリン非依存性糖尿病	1			
食欲減退	1			
コントロール不良の糖尿病	1			
筋骨格系及び結合組織障害				
関節痛	11			
背部痛	11			
筋痛	4			
四肢痛	5			
骨粗鬆症	1			
筋骨格硬直	2			

	尋常性乾癬／ 関節症性乾癬	汎発型膿疱性 乾癬	化膿性汗腺炎*	壞疽性膿皮症
	n=163	n=10	n=15	n=22
副作用項目	例数	例数	例数	例数
筋痙縮	2			
変形性脊椎炎	1			
椎間板突出	2			
関節周囲炎	3			
骨関節炎	1			
乾癬性関節症	3			
側腹部痛	1			
頸部痛	1			
関節炎	1			
関節障害	1			
臀部痛	1			
椎間板変性症	1			
四肢の結節	1			
肩痛	1			
新生物及び腫瘍				
皮膚乳頭腫	7			
腺癌	1			
膵臓の良性新生物	1			
甲状腺新生物	1			
神経系障害				
頭痛	17			
浮動性めまい	3			
感覚減退	4			
脳梗塞	2			
味覚異常	1			
傾眠	2			
片頭痛	2			
ラクナ梗塞	1			
振戦	1			
失神	1			
意識消失	1			
脳炎	1			
緊張性頭痛	1			
神経障害				
不眠症	3			
錯覚	1			
腎臓及び尿路障害				
腎結石症	1			
排尿困難	1			
ケトン尿	1			
尿意切迫	1			
腎血管障害	1			
生殖器系障害				
精巣上体炎	1			
良性前立腺肥大症	1			

	尋常性乾癬／ 関節症性乾癬	汎発型膿疱性 乾癬	化膿性汗腺炎*	壞疽性膿皮症
	n=163	n=10	n=15	n=22
副作用項目	例数	例数	例数	例数
呼吸器，胸郭及び縦隔障害				
上気道の炎症	3			
咽喉頭疼痛	22			
咳嗽	14			
鼻漏	10			
湿性咳嗽	2			
鼻閉	4			
アレルギー性鼻炎	3			
喘息	4			
呼吸困難	1			
咽頭紅斑	2			
くしゃみ	1			
発声障害	1			
扁桃肥大	3			
胸膜線維症	1			
気胸	1			
喀血	1			
下気道の炎症	1			
咽頭不快感	1			
肺塞栓症	1			
声帯ポリープ	1			
皮膚及び皮下組織障害				
発疹	2			
湿疹	11			
そう痒症	6		1	
紅斑	6		1	
蕁麻疹	9			
ざ瘡	9			
接触性皮膚炎	3			
皮下出血	1			
全身性そう痒症	1			
脱毛症	2			
皮膚潰瘍	2			
皮膚乾燥	3			
過角化	1			
皮膚炎	1			
乾癬	5			
紫斑	1			
丘疹	2			
発汗障害	4			
中毒性皮疹				1
水疱	2			
痂皮	4			
多汗症	1			
全身性蕁麻疹	3			
薬疹	2			1
皮膚囊腫	1			
全身紅斑	1			
皮膚剥脱	1		1	1

	尋常性乾癬／ 関節症性乾癬	汎発型膿疱性 乾癬	化膿性汗腺炎*	壞疽性膿皮症
	n=163	n=10	n=15	n=22
副作用項目	例数	例数	例数	例数
物理的蕁麻疹	2			
冷汗	1			
面皰	1			
皮膚エリテマトーデス	1			
疱疹状皮膚炎	1			
肥厚性瘢痕	1			
皮膚小結節	1			
慢性蕁麻疹	1			
圧迫性蕁麻疹	1			
壞疽性膿皮症				1
血管障害				
高血圧	6			
ほてり	1			

* 化膿性汗腺炎 国内臨床試験 M15-573 の 52 週以降アダリムマブ 40mg 毎週投与から 80mg 隔週投与に変更した 6 例を含む。

MedDRAJ ver.20.1 から「鼻咽頭炎」が「上咽頭炎」に変更

③炎症性腸疾患（クローン病国内臨床試験，クローン病国内増量試験，クローン病合計，潰瘍性大腸炎）

	クローン病			潰瘍性大腸炎				
	国内臨床試験	国内増量試験	合計*	国内臨床試験 (成人)	国際共同臨床試験 (成人，高用量)**		国際共同臨床試験 (小児)***	
					導入療法	維持療法	導入療法	維持療法
	n=90	n=28	n=118	n=177	n=100	n=89	n=8	n=8
副作用項目	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数
血液及びリンパ系障害								
鉄欠乏性貧血	6		6	3				
白血球減少症	2		2	1				
リンパ節症	1		1	1				
リンパ節炎	2		2					
リンパ節痛	1		1	1				
小球性貧血	1		1					
耳及び迷路障害								
回転性眩暈				1				
耳痛	1		1					
聴力低下				1				
眼障害								
結膜炎	2		2	1				
アレルギー性結膜炎	2		2					
眼瞼浮腫	1		1					
眼精疲労				1				
眼充血	1		1					
霰粒腫	1		1					
眼そう痒症	1		1					
硝子体浮遊物	1		1					
流涙増加	1		1					
霧視	1		1					
一過性視力低下	1		1					
胃腸障害								
下痢	3		3					
悪心	3		3	5		1		
便秘	2		2					
齲歯	6		6	3				
口内炎	1		1	1				
歯周炎	2		2					
上腹部痛	3		3					
腹痛	3		3	2				
胃炎	1		1					
嘔吐	2		2	2	1			
歯肉炎	2		2	4				
クローン病	17		17					
口唇炎	2		2	2				
胃不快感	1		1					
腹部膨満	3	1	4		1			
歯痛				1				
痔核	1		1					
逆流性食道炎				1				
潰瘍性大腸炎				7				
腹部不快感				1				
歯周病	1		1					
腸閉塞	4		4					

	クローン病			潰瘍性大腸炎				
	国内臨床試験	国内増量試験	合計*	国内臨床試験 (成人)	国際共同臨床試験 (成人, 高用量) **		国際共同臨床試験 (小児) ***	
					導入療法	維持療法	導入療法	維持療法
	n=90	n=28	n=118	n=177	n=100	n=89	n=8	n=8
副作用項目	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数
歯肉腫脹	1		1					
消化不良	2		2					
痔瘻	3		3					
十二指腸潰瘍	1		1					
口内乾燥				1				
腹膜炎	1		1					
アフタ性口内炎	2		2					
イレウス	2		2					
肛門狭窄	1		1					
十二指腸狭窄	1		1					
腸管穿孔	1		1					
大腸狭窄	1		1					
口の錯感覚	1		1					
小腸狭窄	1		1					
垂イレウス	1		1					
結腸狭窄				1				
おくび				1				
排便回数増加				1				
胃腸異形成				1				
口唇痛				1				
舌炎						1		
全身障害及び投与局所様態								
注射部位紅斑	2		2	2	1		1	
注射部位反応	11	1	12	13	7	1		
発熱	10		10	7	1			
注射部位そう痒感	1		1	2				
倦怠感	5		5	7				
末梢性浮腫				1				
胸痛	3		3					
胸部不快感	3		3					
異常感	1		1	1				
注射部位疼痛	3		3	2			1	
悪寒				1				
投与部位紅斑	1		1					
投与部位そう痒感	1		1					
顔面浮腫	1		1					
疼痛	1		1					
無力症				1				
浮腫						1		
硬結	1		1					
全身性炎症反応症候群	1		1					
肝機能障害								
肝機能異常	1		1	1				
肝胆道系疾患						1		

	クローン病			潰瘍性大腸炎				
	国内臨床試験	国内増量試験	合計*	国内臨床試験 (成人)	国際共同臨床試験 (成人, 高用量) **		国際共同臨床試験 (小児) ***	
					導入療法	維持療法	導入療法	維持療法
	n=90	n=28	n=118	n=177	n=100	n=89	n=8	n=8
副作用項目	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数
免疫系障害								
季節性アレルギー	1		1					
過敏症	2		2	1	1			
金属アレルギー	1		1					
感染症及び寄生虫症								
鼻咽頭炎	41	2	43	17				
上咽頭炎#					1	1		
上気道感染	7	1	8	3				
咽頭炎	3		3					
気管支炎	1	1	2	2				
毛包炎	2		2	1				
帯状疱疹	1		1	5				
膀胱炎	1		1	2		2		
胃腸炎	5		5	1				
足部白癬	1		1					
肺炎	2		2	3	1	1		
インフルエンザ	1		1	2		2		1
蜂巣炎	2		2					
副鼻腔炎	1		1	1				
尿路感染				1				
単純ヘルペス	7		7		1			
扁桃炎	1		1					
麦粒腫	1		1	1				
白癬感染	1		1	1				
感染性腸炎	3		3	1				
外耳炎	2		2					
ウイルス性腸炎	1		1					
ウイルス感染	2		2					
口腔カンジダ症						1		
膣カンジダ	1		1					
ウイルス性胃腸炎	3		3					
腹部膿瘍	4		4					
細菌性肺炎		1	1	1				
伝染性軟属腫				1				
細菌感染	1		1					
肺感染				1				
膿疱性皮疹				1				
サイトメガロウイルス感染	1		1	1	1			
肛門周囲膿瘍	1		1					
性器カンジダ症	1		1					
肛門性器疣贅	1		1					
大腸菌感染	1		1					
カボジ水痘様発疹	1		1					
横隔膜下膿瘍	1		1					
重複感染	1		1					
肛門膿瘍				1				
細菌性消化管感染				1				

	クローン病			潰瘍性大腸炎				
	国内臨床試験	国内増量試験	合計*	国内臨床試験 (成人)	国際共同臨床試験 (成人, 高用量) **		国際共同臨床試験 (小児) ***	
					導入療法	維持療法	導入療法	維持療法
	n=90	n=28	n=118	n=177	n=100	n=89	n=8	n=8
副作用項目	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数
マイコバクテリウム・ アビウムコンプレックス感染 急性腎盂腎炎 唾液腺炎 結核 消化管感染				1 1 1 1	1			
障害, 中毒及び処置合併症								
挫傷 関節捻挫 癬痕ヘルニア 注射に伴う反応	1 1		1 1	1	1	1		
臨床検査								
DNA 抗体陽性	1		1	1				
抗核抗体陽性	2		2	1				
アラニン・アミノトラン スフェラーゼ増加	1		1					
血中トリグリセリド増加	2		2					
アスパラギン酸アミノ トランスフェラーゼ増加	2		2					
γ-グルタミルトランス フェラーゼ増加	4		4					
尿中血陽性	2		2					
血中クレアチンホスホ キナーゼ増加	5		5	1				
抗核抗体増加	6		6	1				
血中アルカリホスファ ターゼ増加	1		1	1				
血中尿酸増加	1		1	1				
C-反応性蛋白増加	5		5					
白血球数減少	2		2	8			1	
血中乳酸脱水素酵素増加	1		1					
尿中蛋白陽性	2		2					
白血球数増加	2		2					
血中ブドウ糖増加	1		1					
血中ビリルビン増加	1		1	1				
血圧上昇	1		1					
好中球数減少				1			1	
リンパ球形態異常	4		4					
血中リン減少	1		1	1				
血小板数増加	1		1					
胸部 X 線異常				1				
好酸球数増加				1				
リンパ球百分率増加	1		1					
好中球百分率減少	1		1					
リンパ球数減少	1		1	1				
血中リン増加	1		1					
好中球百分率増加	1		1					

	クローン病			潰瘍性大腸炎				
	国内臨床試験	国内増量試験	合計*	国内臨床試験 (成人)	国際共同臨床試験 (成人, 高用量) **		国際共同臨床試験 (小児) ***	
					導入療法	維持療法	導入療法	維持療法
	n=90	n=28	n=118	n=177	n=100	n=89	n=8	n=8
副作用項目	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数
血中アミラーゼ増加	1		1					
血液検査異常	1		1					
血中トリプシン増加	1		1					
白血球百分率数異常	1		1					
インターロイキン2 受容体増加	1		1					
メチシリン耐性黄色 ブドウ球菌検査	1		1					
血小板数異常	1		1					
杆状核好中球数減少				1				
顆粒球数減少				1				
単球数減少							1	
代謝及び栄養障害								
高脂血症				1				
高コレステロール血症	1		1	1				
高尿酸血症	1		1					
脱水	1		1					
高トリグリセリド血症				1				
低アルブミン血症	1		1					
耐糖能障害	1		1					
栄養障害	2		2					
低リン酸血症	1		1					
低カリウム血症	1		1					
筋骨格系及び結合組織障害								
関節痛	3		3	4	1			
背部痛	2		2					
筋痛	1		1					
四肢痛					1			
骨粗鬆症						1		
筋骨格硬直	1		1					
筋痙縮	1		1	1				
骨関節炎	1		1					
頸部痛					1			
筋力低下				1				
関節炎				1				
頸部腫瘍	1		1					
ループス様症候群						1		
滑液包炎				1				
筋固縮				1				
ミオパチー				1				
新生物及び腫瘍								
卵巣新生物	1		1					

	クローン病			潰瘍性大腸炎				
	国内臨床試験	国内増量試験	合計*	国内臨床試験 (成人)	国際共同臨床試験 (成人, 高用量) **		国際共同臨床試験 (小児) ***	
					導入療法	維持療法	導入療法	維持療法
	n=90	n=28	n=118	n=177	n=100	n=89	n=8	n=8
副作用項目	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数
神経系障害								
頭痛	8		8	5				
浮動性めまい	2		2	3	1			
感覚減退	1		1	1				
味覚異常	1		1					
傾眠	1		1					
片頭痛				1				
意識消失				1				
末梢性ニューロパチー	1		1	1				
健忘						1		
意識レベルの低下	1		1					
構音障害				1				
意識変容状態						1		
神経障害								
不眠症	1		1	1		2		
気分変化	1		1					
腎臓及び尿路障害								
蛋白尿	1		1	1				
排尿困難	1		1					
生殖器系障害								
前立腺炎	2		2					
精巣上体炎	2		2					
陰腫脹	1		1					
呼吸器, 胸郭及び縦隔障害								
上気道の炎症	1		1	3				
咽喉頭疼痛	8		8					
咳嗽	2		2	1				
鼻漏	3		3					
湿性咳嗽	1		1					
鼻閉				1				
アレルギー性鼻炎	3		3					
呼吸困難	1		1	1				
鼻出血	1		1	1				
口腔咽頭痛				1	2			
くしゃみ	1		1					
呼吸障害	2		2					
皮膚及び皮下組織障害								
発疹	6		6	5	2	2		
湿疹	2		2	4	1	1		
そう痒症	3		3	2				
紅斑	2		2	2				
蕁麻疹	1	1	2	1		1		
ざ瘡	4		4	2				
接触性皮膚炎	2		2					
全身性皮疹				1				
脱毛症	2		2	2	1			
皮膚乾燥	2		2					

	クローン病			潰瘍性大腸炎				
	国内臨床試験	国内増量試験	合計*	国内臨床試験 (成人)	国際共同臨床試験 (成人, 高用量) **		国際共同臨床試験 (小児) ***	
					導入療法	維持療法	導入療法	維持療法
	n=90	n=28	n=118	n=177	n=100	n=89	n=8	n=8
副作用項目	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数
過角化						1		
脂漏性皮膚炎	2		2	1				
皮膚炎				1				
紫斑				1				1
丘疹				1				
水疱	1		1					
アトピー性皮膚炎	1		1					
皮膚嚢腫				1				
円形脱毛症	1		1					
顔面腫脹				1				
結節性紅斑	1		1					
爪の障害	1		1					
爪痛	1		1					
口唇色素沈着	1		1					
リニア IgA 病				1				
血管障害								
高血圧				2				
レイノー現象				1				
ショック				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.

** 潰瘍性大腸炎 国際臨床試験 M14-033 の日本人サブ試験の全アダリムマブ解析対象集団併合データ.

*** 潰瘍性大腸炎 国際臨床試験 M11-290 の日本人サブ試験の全アダリムマブ解析対象集団併合データ.

MedDRAJ ver.20.1 から「鼻咽頭炎」が「上咽頭炎」に変更

④腸管型ペーチェット病

	腸管型 ペーチェット病
	n=20
副作用項目	例数
胃腸障害	
悪心	1
腸閉塞	1
全身障害及び投与局所様態	
注射部位反応	2
肝機能障害	
脂肪肝	1
感染症及び寄生虫症	
鼻咽頭炎	6
上気道感染	1
咽頭炎	1
気管支炎	1
白癬感染	1
感染性腸炎	1
中耳炎	1
臨床検査	
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1
抗核抗体増加	1
白血球数減少	1
血中コレステロール増加	1
結核菌群検査陽性	1
代謝及び栄養障害	
肥満	1
筋骨格系及び結合組織障害	
関節痛	1
新生物及び腫瘍	
直腸腺腫	1
神経系障害	
頭痛	2
感覚減退	1
神経障害	
感情障害	1
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	
咳嗽	2
鼻閉	1
喘息	1
皮膚及び皮下組織障害	
蕁麻疹	1
皮膚炎	1
貨幣状湿疹	1

⑤ぶどう膜炎（Global 試験での日本人集団）

	ぶどう膜炎 非感染性 *
	n=46
副作用項目	例数
血液及びリンパ系障害	
鉄欠乏性貧血	1
眼障害	
結膜炎	1
白内障	1
眼瞼炎	1
眼痛	1
ぶどう膜炎	2
網膜出血	1
胃腸障害	
下痢	1
悪心	1
上腹部痛	1
腹痛	1
胃炎	1
腹部不快感	1
歯周病	1
慢性胃炎	1
全身障害及び投与局所様態	
注射部位紅斑	1
発熱	1
胸部不快感	1
注射部位発疹	2
感染症及び寄生虫症	
鼻咽頭炎	7
上気道感染	1
気管支炎	1
膀胱炎	2
胃腸炎	2
肺炎	1
インフルエンザ	2
蜂巣炎	1
副鼻腔炎	1
爪囲炎	1
外耳炎	1
腎盂腎炎	1
急性副鼻腔炎	1
肛門膿瘍	1
禿瘡	1
臨床検査	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1
血中ブドウ糖増加	1
眼圧上昇	2

	非感染性 ぶどう膜炎*
	n=46
副作用項目	例数
代謝及び栄養障害	
高脂血症	1
食欲減退	2
クッシング様症状	1
筋骨格系及び結合組織障害	
関節痛	2
骨壊死	1
新生物及び腫瘍	
肺腺癌第4期	1
結腸直腸癌	1
神経系障害	
感覚鈍麻	1
神経障害	
不眠症	2
腎臓及び尿路障害	
尿管結石	1
呼吸器，胸郭及び縦隔障害	
アレルギー性鼻炎	1
鼻出血	1
皮膚及び皮下組織障害	
発疹	1
湿疹	1
脂漏性皮膚炎	1
乾癬	1
蕁麻疹	1
異汗性湿疹	1
血管障害	
本態性高血圧症	1

* 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)
全身障害及び投与部位の状態	
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%)
皮膚及び皮下組織障害	
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

化膿性汗腺炎

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=475)
治験薬との因果関係が否定できない ^a 有害事象	307 (64.6%)
胃腸障害	
悪心	17 (3.6%)
下痢	16 (3.4%)
全身障害及び投与局所様態	
疲労	21 (4.4%)
発熱	15 (3.2%)
注射部位紅斑	15 (3.2%)
注射部位そう痒感	12 (2.5%)
注射部位反応	11 (2.3%)
感染症及び寄生虫症	
鼻咽頭炎	51 (10.7%)
上気道感染	43 (9.1%)
インフルエンザ	21 (4.4%)
副鼻腔炎	18 (3.8%)
気管支炎	14 (2.9%)
尿路感染	14 (2.9%)
胃腸炎	12 (2.5%)
筋骨格系及び結合組織障害	
関節痛	18 (3.8%)
筋肉痛	12 (2.5%)
神経系障害	
頭痛	45 (9.5%)

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=475)
呼吸器，胸郭及び縦隔障害	
咳嗽	16 (3.4%)
口腔咽頭痛	10 (2.1%)
皮膚及び皮下組織障害	
汗腺炎	55 (11.6%)
湿疹	13 (2.7%)
乾癬	12 (2.5%)
そう痒症	11 (2.3%)

- 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。

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%)

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)
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%)
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%)

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)
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（海外第Ⅲ相）

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%)
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%)

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)
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.

潰瘍性大腸炎（成人，高用量）

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	
	導入療法（n=852）	維持療法（n=757）
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	213 (25.0%)	235 (31.0%)
胃腸障害		
悪心	13 (1.5%)	-
潰瘍性大腸炎	-	12 (1.6%)
一般・全身障害及び投与部位の状態		
疲労	14 (1.6%)	-
注射部位紅斑	16 (1.9%)	-
注射部位疼痛	9 (1.1%)	-
注射部位そう痒感	15 (1.8%)	-
注射部位反応	20 (2.3%)	-
注射部位腫脹	11 (1.3%)	-
感染症及び寄生虫症		
上咽頭炎	-	20 (2.6%)
上気道感染	-	14 (1.8%)
筋骨格系及び結合組織障害		
関節痛	10 (1.2%)	21 (2.8%)
神経系障害		
頭痛	24 (2.8%)	11 (1.5%)
皮膚及び皮下組織障害		
脱毛症	-	11 (1.5%)
発疹	-	20 (2.6%)
呼吸器，胸郭及び縦隔障害		
咳嗽	9 (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.

潰瘍性大腸炎（小児）

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	
	導入療法（n=93）	維持療法（n=75）
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	12（12.9%）	23（30.7%）
血液及びリンパ系障害		
貧血	-	2（2.7%）
胃腸障害		
潰瘍性大腸炎	-	3（4.0%）
一般・全身障害及び投与部位の状態		
疲労	-	2（2.7%）
神経系障害		
頭痛	3（3.2%）	3（4.0%）
皮膚及び皮下組織障害		
発疹	-	2（2.7%）

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%）
臨床検査	
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	17（3.7%）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	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%）

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)
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.

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

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

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

14.1.3 他の薬剤と混合しないこと.

14.1.4 本剤は 1 回で全量を使用する製剤であり, 再使用しないこと.

(解説)

14.1 本剤投与により, 投与部位に紅斑, そう痒, 発疹, 出血, 腫脹, 硬結等の注射部位反応が高頻度に認められている. 注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. また, 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.
- ・皮膚病変のある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) 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 (20mg, 40mg, 80mg) を予め充填したプレフィルドシリンジであるため, 1 回に全量を使用し, 再使用しないこと.

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

- 15.1.1 本剤の臨床試験は、国内で 299 週間まで、海外では 13 年間までの期間で実施されており、これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立されていない。
- 15.1.2 尋常性乾癬、関節症性乾癬及び膿疱性乾癬患者において、本剤と紫外線療法又は既存の全身療法との併用について、有効性及び安全性は確立されていない。
- 15.1.3 海外の臨床試験において、抗核抗体（ANA）陽性化が認められた本剤投与患者の割合は、プラセボ群と比較して増加した。これらの患者においてまれに、新たにループス様症候群を示唆する徴候が認められたが、投与中止後に改善した。[8.7, 11.1.3 参照]
- 15.1.4 本剤はうつ血性心不全患者を対象とした臨床試験を実施していないが、本剤投与下でうつ血性心不全の悪化が報告されている。また、他の抗 TNF 製剤におけるうつ血性心不全を対象とした臨床試験では、心不全症状の悪化、死亡率の上昇が報告されている。[2.5 参照]
- 15.1.5 海外における関節リウマチ、関節症性乾癬、強直性脊椎炎、クローン病、潰瘍性大腸炎及び尋常性乾癬を対象とした比較対照試験及びオープン試験（曝露期間中央値約 0.6 年、被験者数 23,036 例、延べ投与 34,000 人年以上）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^{7,9,11,17,20,22,23,30,46,56,89-92}。[1.1, 8.2 参照]

(解説)

- 15.1.1 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。
- 15.1.2 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。
- 15.1.3 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。
- 15.1.4 「2. 禁忌内容とその理由」の項 5 参照。
- 15.1.5 「5. 重要な基本的注意とその理由」の項 8.2 参照。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

- 15.2.1 本剤は、マウス及びラット等げっ歯類に投与すると、中和抗体陽性化と薬理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。

(解説)

- 15.2.1 本剤は、マウスにおいて中和抗体が発現し、マウス及びラットにおいては本剤の TNF α （腫瘍壊死因子 α ）の中和活性が低く、薬理作用を発現しない。このため通常がん原性試験に用いられるげっ歯動物においてがん原性の評価を行うことができない。
サルとの反復毒性試験、遺伝毒性試験においてはがん原性を示唆する所見は認められていない。

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」の項参照

(2) 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。

(3) その他の薬理試験

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。

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の変化, すなわち胸腺の退縮及び嚢胞形成が 82.9, 214.8mg/kg 群でより強く認められた. 無毒性量は 32mg/kg/週と考えられた.

(3) 遺伝毒性試験

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突然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) がん原性試験

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可能性は低いと考えられる。
- (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。ICH6 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) 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 \pm 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。

(6) 局所刺激性試験

(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ある可能性は低いと考えられた。
- 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。

(7) 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。

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 0.2mL

ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL

ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL

ヒュミラ皮下注 40mg ペン 0.4mL

ヒュミラ皮下注 80mg ペン 0.8mL

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

有効成分：アダリムマブ（遺伝子組換え）

劇薬

2. 有効期間

有効期間：24 ヶ月

3. 包装状態での貯法

2～8℃で保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資料：

- ・自己注射のためのガイドブック

(RMP のリスク最小化のために作成された資料)

「I. 4. 適正使用に関して周知すべき特性」 「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照

6. 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

7. 国際誕生年月日

2002 年 12 月

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.2mL	2018年2月5日	23000AMX00187000	2018年6月15日	2018年6月21日
ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL	2016年6月17日	22800AMX00410000	2016年11月18日	2016年11月30日
ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL	2016年6月17日	22800AMX00411000	2016年11月18日	2016年11月30日
ヒュミラ皮下注 40mg ペン 0.4mL	2017年7月28日	22900AMX00636000	2018年5月30日	2018年6月11日
ヒュミラ皮下注 80mg ペン 0.8mL	2017年12月19日	22900AMX00995000	2018年5月30日	2018年6月11日

9. 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 0.2mL

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

中等症又は重症の潰瘍性大腸炎の治療（小児のみ） 2021年9月27日

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）（成人） 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）の用法及び用量（下線部を追加）

成人：

通常アダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 160mg を，初回投与 2 週間後に 80mg を皮下注射する。初回投与 4 週間後以降は，40mg を 2 週に 1 回，皮下注射する。なお，初回投与 4 週間後以降は，患者の状態に応じて 40mg を毎週 1 回又は 80mg を 2 週に 1 回，皮下注射することもできる。

小児：

体重 40kg 以上の場合は，通常，アダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 160mg を，初回投与 1 週間後及び 2 週間後に 80mg を皮下注射する。初回投与 4 週間後以降は，40mg を毎週 1 回又は 80mg を 2 週に 1 回，皮下注射する。

体重 25kg 以上 40kg 未満の場合は，通常，アダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 80mg を，初回投与 1 週間後及び 2 週間後に 40mg を皮下注射する。初回投与 4 週間後以降は，20mg を毎週 1 回又は 40mg を 2 週に 1 回，皮下注射する。

体重 15kg 以上 25kg 未満の場合は，通常，アダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 40mg を，初回投与 1 週間後及び 2 週間後に 20mg を皮下注射する。初回投与 4 週間後以降は，20mg を 2 週に 1 回，皮下注射する。 2021年9月27日

クローン病の用法及び用量 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

化膿性汗腺炎 2019年2月21日

化膿性汗腺炎の用法及び用量（下線部を追加） 初回投与 4 週間後以降は，40mg を毎週 1 回又は 80mg を 2 週に 1 回，皮下注射する。 2020年5月29日

壊疽性膿皮症 2020年11月27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）（成人） 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）の用法及び用量（下線部を追加）

成人：

通常アダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 160mg を，初回投与 2 週間後に 80mg を皮下注射する。初回投与 4 週間後以降は，40mg を 2 週に 1 回，皮下注射する。なお，初回投与 4 週間後以降は，患者の状態に応じて 40mg を毎週 1 回又は 80mg を 2 週に 1 回，皮下注射することもできる。

小児：

体重 40kg 以上の場合は，通常，アダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 160mg を，初回投与 1 週間後及び 2 週間後に 80mg を皮下注射する。初回投与 4 週間後以降は，40mg を毎週 1 回又は 80mg を 2 週に 1 回，皮下注射する。

体重 25kg 以上 40kg 未満の場合は，通常，アダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 80mg を，初回投与 1 週間後及び 2 週間後に 40mg を皮下注射する。初回投与 4 週間後以降は，20mg を毎週 1 回又は 40mg を 2 週に 1 回，皮下注射する。

体重 15kg 以上 25kg 未満の場合は，通常，アダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 40mg を，初回投与 1 週間後及び 2 週間後に 20mg を皮下注射する。初回投与 4 週間後以降は，20mg を 2 週に 1 回，皮下注射する。 2021年9月27日

クローン病の用法及び用量 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

化膿性汗腺炎 2019年2月21日

化膿性汗腺炎の用法及び用量（下線部を追加） 初回投与 4 週間後以降は，40mg を毎週 1 回又は 80mg を 2 週に 1 回，皮下注射する。 2020年5月29日

壊疽性膿皮症 2020年11月27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）（成人） 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）の用法及び用量（下線部を追加）

成人：

通常アダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 160mg を，初回投与 2 週間後に 80mg を皮下注射する。初回投与 4 週間後以降は，40mg を 2 週に 1 回，皮下注射する。なお，初回投与 4 週間後以降は，患者の状態に応じて 40mg を毎週 1 回又は 80mg を 2 週に 1 回，皮下注射することもできる。

小児：

体重 40kg 以上の場合は，通常，アダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 160mg を，初回投与 1 週間後及び 2 週間後に 80mg を皮下注射する。初回投与 4 週間後以降は，40mg を毎週 1 回又は 80mg を 2 週に 1 回，皮下注射する。

体重 25kg 以上 40kg 未満の場合は，通常，アダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 80mg を，初回投与 1 週間後及び 2 週間後に 40mg を皮下注射する。初回投与 4 週間後以降は，20mg を毎週 1 回又は 40mg を 2 週に 1 回，皮下注射する。

体重 15kg 以上 25kg 未満の場合は，通常，アダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 40mg を，初回投与 1 週間後及び 2 週間後に 20mg を皮下注射する。初回投与 4 週間後以降は，20mg を 2 週に 1 回，皮下注射する。 2021 年 9 月 27 日

クローン病の用法及び用量 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

化膿性汗腺炎 2019 年 2 月 21 日

化膿性汗腺炎の用法及び用量（下線部を追加） 初回投与 4 週間後以降は，40mg を毎週 1 回又は 80mg を 2 週に 1 回，皮下注射する。 2020 年 5 月 29 日

壊疽性膿皮症 2020 年 11 月 27 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）（成人） 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）の用法及び用量（下線部を追加）

成人：

通常アダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 160mg を，初回投与 2 週間後に 80mg を皮下注射する。初回投与 4 週間後以降は，40mg を 2 週に 1 回，皮下注射する。なお，初回投与 4 週間後以降は，患者の状態に応じて 40mg を毎週 1 回又は 80mg を 2 週に 1 回，皮下注射することもできる。

小児：

体重 40kg 以上の場合は，通常，アダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 160mg を，初回投与 1 週間後及び 2 週間後に 80mg を皮下注射する。初回投与 4 週間後以降は，40mg を毎週 1 回又は 80mg を 2 週に 1 回，皮下注射する。

体重 25kg 以上 40kg 未満の場合は，通常，アダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 80mg を，初回投与 1 週間後及び 2 週間後に 40mg を皮下注射する。初回投与 4 週間後以降は，20mg を毎週 1 回又は 40mg を 2 週に 1 回，皮下注射する。

体重 15kg 以上 25kg 未満の場合は，通常，アダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 40mg を，初回投与 1 週間後及び 2 週間後に 20mg を皮下注射する。初回投与 4 週間後以降は，20mg を 2 週に 1 回，皮下注射する。 2021 年 9 月 27 日

クローン病の用法及び用量 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

化膿性汗腺炎 2019 年 2 月 21 日

化膿性汗腺炎の用法及び用量(下線部を追加) 初回投与4週間後以降は、40mgを毎週1回又は80mgを2週に1回、皮下注射する。 2020年5月29日
壊疽性膿皮症 2020年11月27日

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2020年6月10日

内容：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。

〔販売名〕※1

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

〔効能又は効果〕※2

関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）※3

既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬，関節症性乾癬

強直性脊椎炎

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 80mg シリンジ 0.8mL を除く）

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）

〔用法及び用量〕※4

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。

中等症又は重症の潰瘍性大腸炎

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。

※1：初回承認のヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL は再審査申請後の平成 30 年 7 月 4 日付けで承認整理された。

※2：再審査申請時までの承認について記載。

※3：初回承認時の効能又は効果は「関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限る）」

※4：今回の再審査対象の効能又は効果について，用法及び用量を記載。

下線部：再審査対象

11. 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

化膿性汗腺炎

2019年2月21日～2029年2月20日

壊疽性膿皮症

2020年11月27日～2030年11月26日

潰瘍性大腸炎（小児）

2021年9月27日～2025年9月26日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT（9桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.2mL	3999426G7022	3999426G7022	126090801	622609001
ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL	3999426G3027	3999426G3027	125097801	622509701
ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL	3999426G4023	3999426G4023	125098501	622509801
ヒュミラ皮下注 40mg ペン 0.4mL	3999426G5020	3999426G5020	126088501	622608801
ヒュミラ皮下注 80mg ペン 0.8mL	3999426G6026	3999426G6026	126089201	622608901

14. 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., 2008 ; 18 : 252-262 (PMID : 18330677) HUR-0013
- 2) 承認時評価資料
- 3) 承認時評価資料
- 4) 承認時評価資料
- 5) 承認時参考資料
- 6) 承認時評価資料
- 7) Weinblatt ME, et al. : Arthritis Rheum., 2003 ; 48 : 35-45 (PMID : 12528101) HUR-0002
- 8) 承認時評価資料
- 9) Keystone EC, et al. : Arthritis Rheum., 2004 ; 50 : 1400-1411 (PMID : 15146409) HUR-0004
- 10) 承認時評価資料
- 11) Asahina A, et al. : J. Dermatol., 2010 ; 37 : 299-310 (PMID : 20507398) HUR-0259
- 12) 承認時評価資料
- 13) 承認時評価資料
- 14) 承認時評価資料
- 15) 承認時評価資料
- 16) Imagawa T, et al. : Clin. Rheumatol., 2012 ; 31 : 1713-1721 (PMID : 23053683) HUR-1595
- 17) Watanabe M, et al. : J. Crohns Colitis, 2012, 6 : 160-173 (PMID : 22325170) HUR-0443
- 18) 承認時評価資料
- 19) 承認時評価資料
- 20) Hanauer SB, et al. : Gastroenterology, 2006 ; 130 : 323-333 (PMID : 16472588) HUR-0009
- 21) 承認時評価資料
- 22) Colombel JF, et al. : Gastroenterology, 2007 ; 132 : 52-65 (PMID : 17241859) HUR-0011
- 23) 承認時評価資料
- 24) 承認時評価資料
- 25) Suzuki Y, et al. : J. Gastroenterol., 2014 ; 49 : 283-294 (PMID : 24363029) HUR-1074
- 26) 承認時評価資料
- 27) Takeuchi T, et al. : Ann. Rheum. Dis., 2014 ; 73 : 536-543 (PMID : 23316080) HUR-1588
- 28) van de Putte LBA, et al. : Ann. Rheum. Dis., 2004 ; 63 : 508-516 (PMID : 15082480) HUR-0001
- 29) 承認時評価資料
- 30) Breedveld FC, et al. : Arthritis Rheum., 2006 ; 54 : 26-37 (PMID : 16385520) HUR-0005
- 31) 承認時評価資料
- 32) Kimball AB, et al. : N. Engl. J. Med., 2016 ; 375 : 422-434 (PMID : 27518661) HUR-1284
- 33) 承認時評価資料
- 34) 承認時評価資料
- 35) Menter A, et al. : J. Am. Acad. Dermatol., 2008 ; 58 : 106-115 (PMID : 17936411) HUR-0053
- 36) 承認時参考資料
- 37) Saurat JH, et al. : Br. J. Dermatol., 2008 ; 158 : 558-566 (PMID : 18047523) HUR-0054
- 38) 承認時参考資料
- 39) Mease PJ, et al. : Arthritis Rheum., 2005 ; 52 : 3279-3289 (PMID : 16200601) HUR-0148
- 40) 承認時参考資料
- 41) 承認時評価資料
- 42) Rudwaleit M, et al. : J. Rheumatol., 2009 ; 36 : 801-808 (PMID : 19273449) HUR-0112
- 43) 承認時参考資料
- 44) 承認時評価資料
- 45) Kobayashi S, et al. : Mod. Rheumatol., 2012 ; 22 : 589-597 (PMID : 22205117) HUR-1594

- 46) van der Heijde D, et al. : Arthritis Rheum., 2006 ; 54 : 2136-2146 (PMID : 16802350) HUR-0008
- 47) 承認時評価資料
- 48) Lovell DJ, et al. : N. Engl. J. Med., 2008 ; 359 : 810-820 (PMID : 18716298) HUR-0050
- 49) 承認時評価資料
- 50) 承認時評価資料
- 51) Tanida S, et al. : Clin. Gastroenterol. Hepatol., 2015 ; 13 : 940-948 (PMID : 25245624) HUR-1175
- 52) 承認時評価資料
- 53) Sandborn WJ, et al. : Ann. Intern. Med., 2007 ; 146 : 829-838 (PMID : 17470824) HUR-0055
- 54) 承認時評価資料
- 55) Reinisch W, et al. : Gut, 2011, 60 : 780-787 (PMID : 21209123) HUR-0477
- 56) 社内資料：成人の潰瘍性大腸炎患者を対象とした高用量での国際共同第Ⅲ相試験 (2021年9月27日承認, CTD2.7.3.2, 2.7.3.3, 2.7.4.2)
- 57) 社内資料：小児の潰瘍性大腸炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (2021年9月27日承認, CTD2.7.3.1, 2.7.3.3, 2.7.4.2)
- 58) 承認時評価資料
- 59) 承認時評価資料
- 60) 承認時評価資料
- 61) 承認時評価資料
- 62) 承認時参考資料
- 63) 承認時参考資料
- 64) 承認時評価資料
- 65) 承認時参考資料
- 66) Sandborn WJ, et al. : Gastroenterology, 2012 ; 142 : 257-265 (PMID : 22062358) HUR-0479
- 67) 承認時評価資料
- 68) 承認時評価資料
- 69) Morita A, et al. : J. Dermatol., 2018 ; 45 : 1371-1380 (PMID : 30302793) HUR-1623
- 70) 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] (RRTI 65947)
- 71) 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] (RRTI 65947)
- 72) 承認時評価資料
- 73) 社内資料：ヒュミラ 化膿性汗腺炎 国内第Ⅲ相非盲検臨床試験 試験の概要 [承認時評価資料] (RRTI70490)
- 74) 社内資料：ヒュミラ 化膿性汗腺炎 国内第Ⅲ相非盲検臨床試験 有効性試験の結果 (HiSCR) [承認時評価資料] (RRTI 70490)
- 75) 社内資料：ヒュミラ 化膿性汗腺炎 国内第Ⅲ相非盲検臨床試験 有害事象の解析 [承認時評価資料] (RRTI70490)
- 76) 社内資料：ヒュミラ 化膿性汗腺炎 国内第Ⅲ相非盲検臨床試験 有害事象 [承認時評価資料] (RRTI 70490)
- 77) 社内資料：ヒュミラ 化膿性汗腺炎 国内第Ⅲ相非盲検臨床試験 重篤な有害事象 [承認時評価資料] (RRTI 70490)
- 78) 社内資料：ヒュミラ 化膿性汗腺炎 国内第Ⅲ相非盲検臨床試験 治験薬の中止に至った有害事象 [承認時評価資料] (RRTI 70490)
- 79) 社内資料：壊疽性膿皮症による活動性潰瘍を有する患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (2020年11月27日承認, CTD2.7.3.2, 2.7.3.3, 2.7.4.2)
- 80) Tracey D, et al. : Pharmacol. Ther., 2008 ; 117 : 244-279 (PMID : 18155297) HUR-0017
- 81) Salfeld J, et al. : Arthritis Rheum., 1998 ; 41 : S57 HUR-0016
- 82) Ben-Horin S, et al. : Clin. Gastroenterol. Hepatol., 2010 ; 8 : 475-476 (PMID : 20005982) HUR-1559
- 83) 社内資料：ヒュミラ 化膿性汗腺炎 国内第Ⅲ相非盲検臨床試験 日本人HS 患者におけるPK 臨床試験シミュレーション [承認時評価資料] (RRTI 70489)
- 84) Bensouda-Grimaldi L, et al. : J. Rheumatol., 2007 ; 34, 1 : 239-240 (PMID : 17216704) HUR-0931
- 85) The Lenercept Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. : Neurology, 1999 ; 53 : 457-465 (PMID : 10449104)
- 86) Chung ES, et al. : Circulation, 2003 ; 107, 25 : 3133-3140 (PMID : 12796126) HUR-0075

- | | |
|--|----------|
| 87) Mann DL, et al. : Circulation, 2004 ; 109, 13 : 1594-1602 (PMID : 15023878) | HUR-0076 |
| 88) Mahadevan U, et al. : Gastroenterology, 2011 ; 140, Supplement 1 : S-61-S-62 | HUR-0723 |
| 89) Furst DE, et al. : J. Rheumatol., 2003 ; 30 : 2563-2571 (PMID : 14719195) | HUR-0003 |
| 90) Gladman DD, et al. : Ann. Rheum. Dis., 2007 ; 66 : 163-168 (PMID : 17046964) | HUR-0006 |
| 91) Gladman DD, et al. : Arthritis Rheum., 2007 ; 56 : 476-488 (PMID : 17265483) | HUR-0007 |
| 92) Sandborn WJ, et al. : Gut, 2007 ; 56 : 1232-1239 (PMID : 17299059) | HUR-0010 |

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。

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

4. 効能又は効果

ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.2mL

ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL

ヒュミラ皮下注 40mg ペン 0.4mL

既存治療で効果不十分な下記疾患

○多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.2mL

ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL

ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL

ヒュミラ皮下注 40mg ペン 0.4mL

ヒュミラ皮下注 80mg ペン 0.8mL

○中等症又は重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）

ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL

ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL

ヒュミラ皮下注 40mg ペン 0.4mL

ヒュミラ皮下注 80mg ペン 0.8mL

○関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

○化膿性汗腺炎

○壊疽性膿皮症

既存治療で効果不十分な下記疾患

○尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬

○強直性脊椎炎

○腸管型ベーチェット病

○非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎

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

6. 用法及び用量

〈関節リウマチ〉

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

〈化膿性汗腺炎〉

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

〈壊疽性膿皮症〉

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

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬〉

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

〈強直性脊椎炎〉

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

〈多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

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

〈腸管型ペーチェット病〉

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

〈クローン病〉

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

〈潰瘍性大腸炎〉

成人：

通常、アダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 160mg を、初回投与 2 週間後に 80mg を皮下注射する。初回投与 4 週間後以降は、40mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。なお、初回投与 4 週間後以降は、患者の状態に応じて 40mg を毎週 1 回又は 80mg を 2 週に 1 回、皮下注射することもできる。

小児：

体重 40kg 以上の場合、通常、アダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 160mg を、初回投与 1 週間後及び 2 週間後に 80mg を皮下注射する。初回投与 4 週間後以降は、40mg を毎週 1 回又は 80mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。

体重 25kg 以上 40kg 未満の場合、通常、アダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 80mg を、初回投与 1 週間後及び 2 週間後に 40mg を皮下注射する。初回投与 4 週間後以降は、20mg を毎週 1 回又は 40mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。

体重 15kg 以上 25kg 未満の場合、通常、アダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 40mg を、初回投与 1 週間後及び 2 週間後に 20mg を皮下注射する。初回投与 4 週間後以降は、20mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。

〈非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎〉

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

主な外国における承認状況（2021 年 6 月現在）

国名	関節リウマチ承認年月	適応症
米国	2002 年 12 月	関節リウマチ、 関節症性乾癬、 強直性脊椎炎、 クローン病（成人、小児）、 若年性特発性関節炎、 乾癬、 潰瘍性大腸炎（成人、小児）、 化膿性汗腺炎（成人、青年期）、 ぶどう膜炎（成人、小児）

国名	関節リウマチ承認年月	適応症
EU（欧州連合）	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， ぶどう膜炎， 小児ぶどう膜炎， 青年期化膿性汗腺炎， 小児潰瘍性大腸炎
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（6歳以上）クローン病， 乾癬， 多関節型若年性特発性関節炎， 潰瘍性大腸炎， 化膿性汗腺炎， 腱付着部炎関連関節炎， ぶどう膜炎

注）国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

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）

本邦の添付文書の「9.5 妊婦」，「9.6 授乳婦」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。

9.5 妊婦

- 9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には，使用上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
- 9.5.2 本剤の投与を受けた患者からの出生児に対して生ワクチンを投与する際には注意すること。本剤は胎盤通過性があるとの報告があるため，感染のリスクが高まるおそれがある。[8.5 参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し，授乳の継続又は中止を検討すること。アダリムマブはヒト母乳中へ移行することが報告されている。[16.8.1 参照]

	分類
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	C (2021年4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

本邦の添付文書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。

9.7 小児等

〈効能共通〉

9.7.1 本剤投与前に必要なワクチンを接種しておくことが望ましい。[8.5 参照]

〈若年性特発性関節炎〉

9.7.2 低出生体重児，新生児，乳児又は4歳未満の幼児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

〈潰瘍性大腸炎〉

9.7.3 低出生体重児，新生児，乳児又は5歳未満の幼児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

〈若年性特発性関節炎及び潰瘍性大腸炎以外〉

9.7.4 小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2021年2月)	<p>The safety and effectiveness of HUMIRA have been established for:</p> <ul style="list-style-type: none"> · reducing signs and symptoms of moderately to severely active polyarticular JIA in pediatric patients 2 years of age and older. · the treatment of moderately to severely active Crohn’s disease in pediatric patients 6 years of age and older. · the treatment of moderately to severely active ulcerative colitis in pediatric patients 5 years of age and older. · the treatment of moderate to severe hidradenitis suppurativa in patients 12 years of age and older. · the treatment of non-infectious intermediate, posterior, and panuveitis in pediatric patients 2 years of age and older. <p>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 concentrations 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.</p> <p>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.</p> <p><i>Juvenile Idiopathic Arthritis</i></p> <p>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.</p> <p>The safety of HUMIRA in patients in the polyarticular JIA trials was generally similar to that observed in adults with certain exceptions.</p> <p>The safety and effectiveness of HUMIRA have not been established in pediatric patients with JIA less than 2 years of age.</p> <p><i>Pediatric Crohn’s Disease</i></p> <p>The safety and effectiveness of HUMIRA for the treatment of moderately to severely active Crohn’s disease have been established in pediatric patients 6 years of age and older. Use of HUMIRA for this indication is supported by evidence from adequate and well-controlled studies in adults with additional data from a randomized, double-blind, 52-week clinical study of two dose concentrations of HUMIRA in 192 pediatric patients (6 years to 17 years of age). The adverse reaction profile in patients 6 years to 17 years of age was similar to adults.</p> <p>The safety and effectiveness of HUMIRA have not been established in pediatric patients with Crohn’s disease less than 6 years of age.</p>

Pediatric Ulcerative Colitis

The safety and effectiveness of HUMIRA for the treatment of moderately to severely active ulcerative colitis have been established in pediatric patients 5 years of age and older. Use of HUMIRA for this indication is supported by evidence from adequate and well-controlled studies in adults with additional data from a randomized, double-blind, 52-week clinical study of two dose concentrations of HUMIRA in 93 pediatric patients (5 years to 17 years of age). The adverse reaction profile in patients 5 years to 17 years of age was similar to adults.

The effectiveness of HUMIRA has not been established in patients who have lost response or were intolerant to TNF blockers.

The safety and effectiveness of HUMIRA have not been established in pediatric patients with ulcerative colitis less than 5 years of age.

Pediatric Uveitis

The safety and effectiveness of HUMIRA for the treatment of non-infectious uveitis have been established in pediatric patients 2 years of age and older. The use of HUMIRA is supported by evidence from adequate and well-controlled studies of HUMIRA in adults and a 2:1 randomized, controlled clinical study in 90 pediatric patients. The safety and effectiveness of HUMIRA have not been established in pediatric patients with uveitis less than 2 years of age.

Hidradenitis Suppurativa

Use of HUMIRA in pediatric patients 12 years of age and older for HS is supported by evidence from adequate and well-controlled studies of HUMIRA in adult HS patients. Additional population pharmacokinetic modeling and simulation predicted that weight-based dosing of HUMIRA in pediatric patients 12 years of age and older can provide generally similar exposure to adult HS patients. The course of HS is sufficiently similar in adult and adolescent patients to allow extrapolation of data from adult to adolescent patients. The recommended dosage in pediatric patients 12 years of age or older is based on body weight.

The safety and effectiveness of HUMIRA have not been established in patients less than 12 years of age with HS.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

医療従事者向け資料：

・適正使用ガイド

患者向け資料

・自己注射のためのガイドブック

(<http://www.e-humira.jp/medical/dra/report2> 参照)

