

2022年 7月改訂（第3版）
2022年 3月

日本標準商品分類番号
873999

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BS皮下注20mgシリンジ0.2mL「MA」
アダリムマブBS皮下注40mgシリンジ0.4mL「MA」
アダリムマブBS皮下注80mgシリンジ0.8mL「MA」
アダリムマブBS皮下注40mgペン0.4mL「MA」
Adalimumab BS Subcutaneous Injection 20mg Syringe 0.2mL MA
Adalimumab BS Subcutaneous Injection 40mg Syringe 0.4mL MA
Adalimumab BS Subcutaneous Injection 80mg Syringe 0.8mL MA
Adalimumab BS Subcutaneous Injection 40mg Pen 0.4mL MA
アダリムマブ（遺伝子組換え） [アダリムマブ後続3]

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（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規 格 ・ 含 量	アダリムマブBS皮下注20mgシリンジ0.2mL「MA」： アダリムマブ（遺伝子組換え）[アダリムマブ後続3] 20mg含有 アダリムマブBS皮下注40mgシリンジ0.4mL「MA」： アダリムマブ（遺伝子組換え）[アダリムマブ後続3] 40mg含有 アダリムマブBS皮下注80mgシリンジ0.8mL「MA」： アダリムマブ（遺伝子組換え）[アダリムマブ後続3] 80mg含有 アダリムマブBS皮下注40mgペン0.4mL「MA」： アダリムマブ（遺伝子組換え）[アダリムマブ後続3] 40mg含有
一 般 名	和名：アダリムマブ（遺伝子組換え）[アダリムマブ後続3]（JAN） 洋名：Adalimumab (Genetical Recombination) [Adalimumab Biosimilar 3]（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載日 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2021年3月23日 薬価基準収載年月日：2021年11月25日 販売開始年月日：2021年11月25日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：持田製薬株式会社 販 売：あゆみ製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問 い 合 わ せ 窓 口	あゆみ製薬株式会社 くすり相談室 TEL 0120-137-413 FAX 0120-431-374 受付時間：9:00～17:30（土・日・祝日・当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.ayumi-pharma.com/medical/

本IFは2022年7月改訂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。
専用アプリ「添文ナビ」で GS1 バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等を閲覧できます。



0114987896040958

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（<https://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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、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を利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
1. 開発の経緯.....	1
2. 製品の治療学的特性	3
3. 製品の製剤学的特性	3
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	4
6. RMPの概要.....	4
II. 名称に関する項目	5
1. 販売名	5
2. 一般名	5
3. 構造式又は示性式.....	6
4. 分子式及び分子量.....	7
5. 化学名（命名法）又は本質	7
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	7
III. 有効成分に関する項目	8
1. 物理化学的性質	8
2. 有効成分の各種条件下における安定性	8
3. 有効成分の確認試験法、定量法	9
IV. 製剤に関する項目	10
1. 剤形.....	10
2. 製剤の組成.....	11
3. 添付溶解液の組成及び容量	11
4. 力価.....	11
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	11
6. 製剤の各種条件下における安定性	12
7. 調製法及び溶解後の安定性	13
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	13
9. 溶出性.....	13
10. 容器・包装.....	13
11. 別途提供される資材類.....	14
12. その他.....	14

V. 治療に関する項目	15
1. 効能又は効果	15
2. 効能又は効果に関連する注意	16
3. 用法及び用量	17
4. 用法及び用量に関連する注意	18
5. 臨床成績	20
VI. 薬効薬理に関する項目	49
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	49
2. 薬理作用	49
VII. 薬物動態に関する項目	58
1. 血中濃度の推移	58
2. 薬物速度論的パラメータ	63
3. 母集団（ポピュレーション）解析	64
4. 吸収	64
5. 分布	64
6. 代謝	65
7. 排泄	65
8. トランスポーターに関する情報	65
9. 透析等による除去率	65
10. 特定の背景を有する患者	65
11. その他	65
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	66
1. 警告内容とその理由	66
2. 禁忌内容とその理由	67
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	67
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	67
5. 重要な基本的注意とその理由	68
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	69
7. 相互作用	71
8. 副作用	72
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	77
10. 過量投与	79
11. 適用上の注意	79

12. その他の注意	79
IX. 非臨床試験に関する項目	81
1. 薬理試験	81
2. 毒性試験	81
X. 管理的事項に関する項目	83
1. 規制区分	83
2. 有効期間	83
3. 包装状態での貯法	83
4. 取扱い上の注意	83
5. 患者向け資材	83
6. 同一成分・同効薬	83
7. 国際誕生年月日	83
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	84
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	84
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	84
11. 再審査期間	84
12. 投薬期間制限に関する情報	84
13. 各種コード	85
14. 保険給付上の注意	85
XI. 文献	86
1. 引用文献	86
2. その他の参考文献	89
XII. 参考資料	90
1. 主な外国での発売状況	90
2. 海外における臨床支援情報	90
XIII. 備考	91
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	91
2. その他の関連資料	91

略語表

略語/用語	英語表記	日本語表記
ACR	American college of rheumatology	アメリカリウマチ学会
ACR20/50/70	-	ACR 基準評価が投与前値からそれぞれ 20%、50%、70%以上改善した割合
ADCC	Antibody-dependent cellular cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT (GPT)	Alanine aminotransferase (glutamic-pyruvic transaminase)	アラニンアミノトランスフェラーゼ (グルタミン酸-ピルビン酸トランスアミナーゼ)
AST (GOT)	Aspartate aminotransferase (glutamic-oxaloacetic transaminase)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (グルタミン酸-オキサロ酢酸トランスアミナーゼ)
AUC	Area under the serum concentration-time curve	血清中濃度-時間曲線下面積
AUC _{day8} 、 AUC _{day16} 、 AUC _{day23} 、 AUC _{day30} 、 AUC _{day37} 、 AUC _{day51}	Area under the serum concentration-time curve from the time point of the first dose (Day 1) to Day 8, Day 16, Day 23, Day 30, Day 37 and Day 51, respectively	Day 1 から Day 8、Day 16、Day 23、Day 30、Day 37 又は Day 51 までの AUC
AUC _{inf}	Area under the serum concentration-time curve from time zero to infinity	投与後無限大時間までの AUC
AUC _{last}	Area under the serum concentration-time curve from time zero to the last measurable concentration sampling time	投与後最終定量可能時点までの AUC
BE	Bioequivalent	生物学的同等性
BS	Biosimilar	バイオ後続品
CDAI	Clinical disease activity index	—
CDC	Complement-dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害
CL/F	Apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
CRP	C-reactive protein	C-反応性蛋白
DAS	Disease activity score	関節リウマチ疾患活動性スコア
DAS28-CRP	Disease activity score 28-C-reactive protein	CRP を評価に含む関節リウマチ疾患活動性スコア (評価関節数 28)
DAS28-ESR	Disease activity score 28-erythrocyte sedimentation rate	ESR を評価に含む関節リウマチ疾患活動性スコア (評価関節数 28)

略語/用語	英語表記	日本語表記
DMARDs	Disease-modifying anti-rheumatic drugs	疾患修飾性抗リウマチ薬
dsDNA	double stranded DNA	二本鎖 DNA
ESR	Erythrocyte sedimentation rate	赤血球沈降速度
EULAR	European league against rheumatism	欧州リウマチ学会
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
HAQ-DI	Health assessment questionnaire-disability index	身体機能評価質問票を用いた機能障害指数
HBc	Hepatitis B core	B型肝炎コア
HBs	Hepatitis B surface	B型肝炎表面
HBV-DNA	Hepatitis B virus DNA	B型肝炎ウイルス DNA
HCV	Hepatitis C virus	C型肝炎ウイルス
IgG	Immunoglobulin	免疫グロブリン
JAK	Janus kinase	ヤヌスキナーゼ
kel	Elimination rate constant	消失速度定数、体内から薬物が消失する速度の係数
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MTX	Methotrexate	メトトレキサート
PPS	Per protocol set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
PT	Preferred term	MedDRA の 5 階層構造の一つである基本語
RA	Rheumatoid arthritis	関節リウマチ
SD	Standard deviation	標準偏差
SE	Standard error	標準誤差
SDAI	Simplified disease activity index	—
TNF α	Tumor necrosis factor alpha	腫瘍壊死因子 α
VAS	Visual analogue scale	視覚アナログ尺度
Vd/F	Distribution volume / fraction of dose absorbed	見かけの分布容積

I. 概要に関する項目

＃ 1. 開発の経緯

アダリムマブは完全ヒト型抗 TNF α モノクローナル抗体で、ヒト TNF α に特異的に結合して細胞表面の TNF α 受容体との結合を阻害することにより TNF α の生物活性を中和する¹⁾。加えて、アダリムマブは膜結合型 TNF α と結合することで、逆シグナルによるアポトーシスや Fc 領域を介した抗体依存性細胞傷害 (ADCC) 活性あるいは補体依存性細胞傷害 (CDC) 活性を誘導し、TNF α 産生細胞を破壊することにより、炎症反応を抑制すると考えられている^{2) 3) 4)}。

アダリムマブ (遺伝子組換え) [アダリムマブ後続 3] (以下、本剤) は、チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞を用いた遺伝子組換え技術により生産した、アダリムマブ (遺伝子組換え) (販売名: ヒュミラ®) (以下、先行バイオ医薬品) のバイオ後続品である。本剤は 2012 年より、LG Life Sciences 社 (現 LG Chem 社、以下、LG Chem 社) により開発が開始された。本邦では、持田製薬株式会社が、2014 年に LG Chem 社と共同開発契約を締結し、「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」(平成 21 年 3 月 4 日付薬食審査発第 0304007 号) に従い、国内の製造販売承認申請に必要な品質試験、非臨床試験および臨床試験を実施した。

品質、非臨床及び臨床試験により、本剤と先行バイオ医薬品の同等性/同質性が示されたことから、アダリムマブ BS 皮下注 20mg シリンジ 0.2mL 「MA」、同 40mg シリンジ 0.4mL 「MA」、同 80mg シリンジ 0.8mL 「MA」、同 40mg ペン 0.4mL 「MA」は、再審査期間及び特許を踏まえ、2020 年 3 月に医薬品製造販売承認申請を行い、2021 年 3 月に承認された。また、2022 年 2 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」の効能又は効果が、2022 年 7 月には潰瘍性大腸炎の用法及び用量が追加された。

承認された効能・効果は下記の通りである。

4. 効能又は効果

〈アダリムマブ BS 皮下注 20mg シリンジ 0.2mL 「MA」 〉

〈アダリムマブ BS 皮下注 40mg シリンジ 0.4mL 「MA」 〉

〈アダリムマブ BS 皮下注 40mg ペン 0.4mL 「MA」 〉

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

〈アダリムマブ BS 皮下注 40mg シリンジ 0.4mL 「MA」 〉

〈アダリムマブ BS 皮下注 80mg シリンジ 0.8mL 「MA」 〉

〈アダリムマブ BS 皮下注 40mg ペン 0.4mL 「MA」 〉

○関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

既存治療で効果不十分な下記疾患

○尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬

○強直性脊椎炎

○腸管型ベーチェット病

○非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎

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

○中等症又は重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）

（参考）

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

2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤はアダリムマブのバイオ後続品で、先行バイオ医薬品とアミノ酸配列（一次構造）及びジスルフィド結合（S-S）の位置が同一である⁵⁾。
- (2) メトトレキサート治療で効果不十分な関節リウマチ患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験において、本剤と先行バイオ医薬品の有効性の同等性が検証された。（「V.5. (4) 検証的試験」の項参照）
- (3) 薬物動態試験において、本剤と先行バイオ医薬品の薬物動態の同等性が検証された。（「VII.1. (2) 1) 単回投与」「VII.1. (2) 2) 反復投与」の項参照）
- (4) 重大な副作用として、重篤な感染症〔敗血症、肺炎等の重篤な感染症（細菌、真菌（ニューモシステイス等）、ウイルス等の日和見感染によるもの〕、結核〔肺外結核（胸膜、リンパ節等）、播種性結核を含む〕、ループス様症候群、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）、重篤なアレルギー反応、重篤な血液障害〔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）〕、間質性肺炎（肺線維症を含む）、劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全などがあらわれることがある。

また、主な副作用として、頭痛、自己抗体陽性（抗DNA抗体陽性、抗核抗体陽性）、上気道感染（鼻咽頭炎等）、咳嗽、肝酵素上昇、発疹、そう痒症、湿疹、発熱、注射部位反応（紅斑、そう痒感、発疹、出血、腫脹、硬結等）等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

・先行バイオ医薬品と同じ濃度の製剤（20mg/0.2mL、40mg/0.4mL及び80mg/0.8mL）で承認された。

・シリンジ製剤

アダリムマブ BS 皮下注 20mg シリンジ 0.2mL「MA」、アダリムマブ BS 皮下注 40mg シリンジ 0.4mL「MA」、アダリムマブ BS 皮下注 80mg シリンジ 0.8mL「MA」は薬剤を針付きシリンジに予め充填したコンビネーション製品であり、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）

・ペン製剤

アダリムマブ BS 皮下注 40mg ペン 0.4mL「MA」は薬剤を充填したプレフィルドシリンジに注入器（オートインジェクター）を組みつけたコンビネーション製品であり、キャップを外して投与部位に押し付ける2ステップで自己注射できる。

（「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

項目	内容
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材	該当なし
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

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。（「I.6.RMPの概要」の項参照）

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

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】
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	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		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動 製造販売後データベース調査（重篤な感染症、重篤な結核）
有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動 該当なし

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

アダリムマブ BS 皮下注 20mg シリンジ 0.2mL 「MA」
アダリムマブ BS 皮下注 40mg シリンジ 0.4mL 「MA」
アダリムマブ BS 皮下注 80mg シリンジ 0.8mL 「MA」
アダリムマブ BS 皮下注 40mg ペン 0.4mL 「MA」

(2) 洋名

Adalimumab BS Subcutaneous Injection 20mg Syringe 0.2mL MA
Adalimumab BS Subcutaneous Injection 40mg Syringe 0.4mL MA
Adalimumab BS Subcutaneous Injection 80mg Syringe 0.8mL MA
Adalimumab BS Subcutaneous Injection 40mg Pen 0.4mL MA

(3) 名称の由来

「バイオ後続品に係る一般的名称及び販売名の取扱いについて」、厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知 薬食審査発第 0214 第 1 号（平成 25 年 2 月 14 日付）に基づき命名

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

アダリムマブ（遺伝子組換え） [アダリムマブ後続 3] （JAN）

(2) 洋名（命名法）

Adalimumab（Genetical Recombination） [Adalimumab Biosimilar 3] （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

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L鎖

DIQMTQSPSS	LSASVGDRVT	ITCRASQGIR	NYLAWYQQKP	GKAPKLLIYA
ASTLQSGVPS	RFSGSGSGTD	FTLTISSLQP	EDVATYYCQR	YNRAPYTFGQ
GTKVEIKRTV	AAPSVFIFPP	SDEQLKSGTA	SVVCLLNNFY	PREAKVQWKV
DNALQSGNSQ	ESVTEQDSKD	STYSLSTLT	LSKADYEKHK	VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN	RGEC			

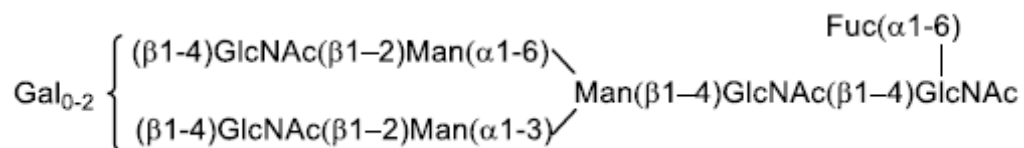
H鎖

EVQLVESGGG	LVQPGRSLRL	SCAASGFTFD	DYAMHWVRQA	PGKGLEWVSA
ITWNSGHIDY	ADSVGRFTI	SRDNAKNSLY	LQMNSLRAED	TAVYYCAKVS
YLSTASSLDY	WGQGLVTVS	SASTKGPSVF	PLAPSSKSTS	GGTAALGCLV
KDYFPEPVTV	SWNSGALTSG	VHTFPAVLQS	SGLYSLSSV	TVPSSSLGTQ
TYICNVNHKP	SNTKVDKKVE	PKSCDKTHTC	PPCPAPELLG	GPSVFLFPPK
PKDTLMISRT	PEVTCVVVDV	SHEDPEVKFN	WYVDGVEVHN	AKTKPREEQY
NSTYRVVSVL	TVLHQDWLNG	KEYKCKVSNK	ALPAPIEKTI	SKAKGQPREP
QVYTLPPSRD	ELTKNQVSLT	CLVKGFYPSD	IAVEWESNGQ	PENNYKTPP
VLDSGDSFFL	YSKLTVDKSR	WQQGNVFSCS	VMHEALHNHY	TQKSLSLSPG

K

H鎖 E1：部分的ピログルタミン酸；H鎖 N301：糖鎖結合；H鎖 K451：部分的プロセッシング
L鎖 C214-H鎖 C224、H鎖 C230-H鎖 C230、H鎖 C233-H鎖 C233：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



4. 分子式及び分子量

分子式：C₆₄₄₈H₉₉₉₆N₁₇₃₂O₂₀₂₀S₄₂（タンパク質部分、4本鎖）

H鎖 C₂₁₉₇H₃₃₉₆N₅₈₄O₆₇₈S₁₅

L鎖 C₁₀₂₇H₁₆₀₆N₂₈₂O₃₃₂S₆

分子量：約 148,000

5. 化学名（命名法）又は本質

アダリムマブ [アダリムマブ後続 3] は、ヒト腫瘍壊死因子 α (TNF α) に対する遺伝子組換えヒト IgG1 モノクローナル抗体である。アダリムマブ [アダリムマブ後続 3] は、チャイニーズハムスター 卵巣細胞により産生される。アダリムマブ [アダリムマブ後続 3] は、451 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ 1 鎖) 2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ 鎖) 2 本で構成される糖タンパク質 (分子量：約 148,000) である。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験成分記号: LBAL

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色のほとんど澄明な液である

(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: 5.2~5.6

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果の概略
長期保存試験	-75℃	気密容器	24 箇月	規格内（試験継続中）
加速試験	-20℃		6 箇月	規格内
	5℃		6 箇月	規格内
苛酷試験 (熱)	25℃		4 週間	規格内
	40℃		4 週間	純度低下（規格外）
光安定性	25℃ 60%RH 紫外/可視光 を照射		総照度 120 万 lux・h 以上、総近紫外放射エ ネルギー200 W・h/m ² 以上を満たす期間	曝光：純度低下 (規格外) 遮光：規格内

測定項目：

長期保存試験、加速試験：性状、確認試験、pH、糖鎖プロファイル、純度試験、エンドトキシン、微生物限度、生物活性、定量法

苛酷試験（熱）、光安定性：性状、確認試験、pH、糖鎖プロファイル、純度試験、生物活性、定量法

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

ペプチドマップ法

キャピラリー等電点電気泳動法

サイズ排除 HPLC 法

定量法

紫外可視吸光度測定法（波長 280 nm 及び 340 nm）

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

アダリムマブ BS 皮下注 20mg シリンジ 0.2mL 「MA」

アダリムマブ BS 皮下注 40mg シリンジ 0.4mL 「MA」





アダリムマブ BS 皮下注 80mg シリンジ 0.8mL 「MA」

区別：本品は、予め皮下注用の専用医薬品を針付きシリンジに封入したコンビネーション製品（キット製品）である。

アダリムマブ BS 皮下注 40mg ペン 0.4mL 「MA」

区別：本品は、予め皮下注用の専用医薬品を封入した針付きシリンジにペン型注入器を装着したコンビネーション製品（キット製品）である。

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	アダリムマブBS皮下注			80mg シリンジ0.8mL「MA」
	20mg シリンジ0.2mL「MA」	40mg シリンジ0.4mL「MA」 ペン0.4mL「MA」		
外観				
	注射針付きのプレ フィルドシリンジ	注射針付きのプレ フィルドシリンジ	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	注射針付きのプレ フィルドシリンジ
性状	無色のほとんど澄明またはわずかにタンパク質特有の乳白光を呈する液（水性注射剤）			

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：5.2~5.6

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		アダリムマブBS皮下注			
		20mg シリンジ0.2mL 「MA」	40mg		80mg シリンジ0.8mL 「MA」
			シリンジ0.4mL 「MA」	ペン0.4mL 「MA」	
有効成分*	アダリムマブ (遺伝子組換え) [アダリムマブ後続3]	20mg	40mg		80mg
添加剤*	精製白糖	11.00mg	22.00mg		44.00mg
	L-メチオニン	0.15mg	0.30mg		0.60mg
	L-アルギニン塩酸塩	2.11mg	4.21mg		8.42mg
	ポリソルベート80	0.20mg	0.40mg		0.80mg

*1 シリンジ又はペン中

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。

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

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

重合体、切断体、電荷バリエーション

6. 製剤の各種条件下における安定性⁶⁾

(1) 長期保存試験

アダリムマブ BS 皮下注 20 mg シリンジ 0.2 mL 「MA」、アダリムマブ BS 皮下注 40 mg シリンジ 0.4 mL 「MA」、アダリムマブ BS 皮下注 80 mg シリンジ 0.8 mL 「MA」、アダリムマブ BS 皮下注 40 mg ペン 0.4 mL 「MA」

保存条件	保存形態	保存期間	試験結果の概略		
			20 mg	40 mg	80 mg
5°C	針付き ガラス製シリンジ	36 箇月	規格内		

測定項目：性状、確認試験、浸透圧比、pH、純度試験、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、生物活性、定量法

※アダリムマブ BS 皮下注 40 mg ペン 0.4 mL 「MA」はアダリムマブ BS 皮下注 40 mg シリンジ 0.4 mL 「MA」に注入器（オートインジェクター）を組み付けたキット製品であるため、安定性はアダリムマブ BS 皮下注 40 mg シリンジ 0.4 mL 「MA」を用いて評価した。

(2) 加速試験

アダリムマブ BS 皮下注 20 mg シリンジ 0.2 mL 「MA」、アダリムマブ BS 皮下注 40 mg シリンジ 0.4 mL 「MA」、アダリムマブ BS 皮下注 80 mg シリンジ 0.8 mL 「MA」、アダリムマブ BS 皮下注 40 mg ペン 0.4 mL 「MA」

保存条件	保存形態	保存期間	試験結果の概略		
			20 mg	40 mg	80 mg
25°C/60%RH	針付き ガラス製シリンジ	6 箇月	純度試験において主ピーク含量の低下が認められた（規格外）。		

測定項目：性状、確認試験、浸透圧比、pH、純度試験、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、生物活性、定量法

※アダリムマブ BS 皮下注 40 mg ペン 0.4 mL 「MA」はアダリムマブ BS 皮下注 40 mg シリンジ 0.4 mL 「MA」に注入器（オートインジェクター）を組み付けたキット製品であるため、安定性はアダリムマブ BS 皮下注 40 mg シリンジ 0.4 mL 「MA」を用いて評価した。

(3) 苛酷試験

アダリムマブ BS 皮下注 20 mg シリンジ 0.2 mL 「MA」、アダリムマブ BS 皮下注 40 mg シリンジ 0.4 mL 「MA」、アダリムマブ BS 皮下注 80 mg シリンジ 0.8 mL 「MA」、アダリムマブ BS 皮下注 40 mg ペン 0.4 mL 「MA」

保存条件	保存形態	保存期間	試験結果の概略		
			20 mg	40 mg	80 mg
40℃	針付き ガラス製シリンジ	3 箇月	純度試験において主ピーク含量の低下が認められた（規格外）。		
光 25℃/60%RH 紫外/可視光を 照射	針付き ガラス製シリンジ (非包装)	総照度 120 万 lux・h 以上、総 近紫外放射エネル ギー 200 W・h/m ² 以上を満たす期間	曝光後、純度試験において主ピーク含量の低下が認められた（規格外）。		
	針付き ガラス製シリンジ (紙箱包装)		変化なし（規格内）。		

測定項目：性状、確認試験、浸透圧比、pH、純度試験、不溶性異物、不溶性微粒子、生物活性、定量法

※アダリムマブ BS 皮下注 40 mg ペン 0.4 mL 「MA」はアダリムマブ BS 皮下注 40 mg シリンジ 0.4 mL 「MA」に注入器（オートインジェクター）を組み付けたキット製品であるため、安定性はアダリムマブ BS 皮下注 40 mg シリンジ 0.4 mL 「MA」を用いて評価した。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

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

- 〈アダリムマブ BS 皮下注 20mg シリンジ 0.2mL 「MA」〉 シリンジ×1 本（ゲージ：29G）
- 〈アダリムマブ BS 皮下注 40mg シリンジ 0.4mL 「MA」〉 シリンジ×1 本（ゲージ：29G）
- 〈アダリムマブ BS 皮下注 80mg シリンジ 0.8mL 「MA」〉 シリンジ×1 本（ゲージ：29G）
- 〈アダリムマブ BS 皮下注 40mg ペン 0.4mL 「MA」〉 ペン×1 本（ゲージ：29G）

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

容器	材質
針付きシリンジ	
シリンジ	ガラス
針	ステンレススチール、シリコーン
ゴム栓ストッパー	フッ素処理した臭化ブチルゴム
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
オートインジェクター	ポリカーボネート、ステンレススチール、アクリロニトリル-ブタジエン-スチレン樹脂、ポリオキシメチレン樹脂

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

〈アダリムマブ BS 皮下注 20mg シリンジ 0.2mL 「MA」 〉

〈アダリムマブ BS 皮下注 40mg シリンジ 0.4mL 「MA」 〉

〈アダリムマブ BS 皮下注 40mg ペン 0.4mL 「MA」 〉

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

〈アダリムマブ BS 皮下注 40mg シリンジ 0.4mL 「MA」 〉

〈アダリムマブ BS 皮下注 80mg シリンジ 0.8mL 「MA」 〉

〈アダリムマブ BS 皮下注 40mg ペン 0.4mL 「MA」 〉

○関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

既存治療で効果不十分な下記疾患

○尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬

○強直性脊椎炎

○腸管型ベーチェット病

○非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎

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

○中等症又は重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）

（参考）

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

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]

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬〉

- 5.2 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]
- 5.3 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〉

- 5.4 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〉

- 5.5 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〉

- 5.6 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〉

- 5.7 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〉

- 5.8 過去の治療において、他の薬物療法（ステロイド、アザチオプリン等）等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。ただし、本剤よりも先に他の抗 TNF 製剤による治療を考慮すること。国内臨床試験において主要評価項目の 1 つである投与 8 週時の寛解率ではプラセボ群との差は認められていない。[1.4、1.5、17.1.8 参照]

- # 5.9 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〉

- 5.10 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）

国際共同第 III 相試験（002 試験）の成績及び先行バイオ医薬品の臨床試験成績等より、本剤と先行バイオ医薬品の同等性／同質性が示されたことから、先行バイオ医薬品の添付文書に合わせて、本剤の取得した適応症に関して設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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）〔アダリムマブ後続3〕として40mgを2週に1回、皮下注射する。なお、効果不十分な場合、1回80mgまで増量できる。

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬〉

通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）〔アダリムマブ後続3〕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）〔アダリムマブ後続3〕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）〔アダリムマブ後続3〕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）〔アダリムマブ後続3〕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）〔アダリムマブ後続3〕として初回に160mgを、初回投与2週間後に80mgを皮下注射する。初回投与4週間後以降は、40mgを2週に1回、皮下注射する。なお、効果が減弱した場合には1回80mgに増量できる。

〈潰瘍性大腸炎〉

通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）〔アダリムマブ後続3〕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。

〈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）〔アダリムマブ後続3〕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。

#

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤はバイオ後続品として開発した製剤であり、品質試験、非臨床試験及び臨床試験により、本剤と先行バイオ医薬品の同等性/同質性が示された。海外第 I 相試験（001 試験）及び国際共同第 III 相試験（002 試験）では、本剤又は先行バイオ医薬品の低濃度製剤（40mg/0.8mL）を用い、001 試験では外国人健康成人男性に単回皮下投与、002 試験では MTX 治療で効果不十分な RA 患者に MTX 併用下で外国人及び日本人に 52 週間隔週皮下投与した。001 試験では、本剤と先行バイオ医薬品の薬物動態の同等性が確認された。002 試験では、主要評価項目である「DAS28-ESR の投与期 24 週時におけるベースライン時からの変化量」の最小二乗平均値について、薬剤グループ間の差の両側 95%信頼区間が、治験実施計画書で定めた同等性許容域（-0.6～0.6）に含まれ、本剤と先行バイオ医薬品の有効性の同等性が検証された。また、免疫原性を含む安全性プロファイルは、両製剤で大きく異ならないと考えられた。国内生物学的同等性試験（BE 試験）では、本剤の低濃度製剤（40mg/0.8mL）又は高濃度製剤（40mg/0.4mL [承認製剤]）を用い、健康成人男性に単回皮下投与した。BE 試験の結果、本剤の低濃度製剤と高濃度製剤の生物学的同等性が確認され、免疫原性を含む安全性プロファイルは、低濃度製剤と高濃度製剤で大きく異ならなかった。以上、健康成人男性において本剤と先行バイオ医薬品の薬物動態の同等性が認められたこと、MTX 治療で効果不十分な RA 患者において本剤と先行バイオ医薬品の有効性の同等性が検証され、本剤と先行バイオ医薬品の安全性は大きく異ならないと考えられたこと、また本剤の低濃度製剤と高濃度製剤の生物学的同等性が認められたことから、本剤の用法・用量は、先行バイオ医薬品の用法・用量に準じて設定した。

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。

〈強直性脊椎炎〉

- 7.5 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〉

- 7.6 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〉

7.7 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。

〈腸管型ベーチェット病〉

7.8 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〉

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

〈潰瘍性大腸炎〉

7.10 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。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

表 V-1 : 臨床試験一覧

試験名 (実施国) 資料区分	開発の フェーズ	評価区分			試験デザイン	対象	試験薬 用法・用量 投与期間
		薬物 動態	有効 性	安全 性			
001試験 (韓国) 評価資料	第I相	○	—	○	単一施設、 ランダム化、 二重盲検、 実薬対照、 並行群間比較 試験	健康成人男性 試験薬投与例： 114例 試験完了例：110 例	本剤 40mg/0.8mL 又は先行バイオ医 薬品 40mg/0.8mL (欧州で承認され たアダリムマブ (遺伝子組換え)製 剤)を、1回40mg、 単回皮下投与
002試験 (日本及び 韓国) 評価資料	第III相	○	○	○	多施設共同、 ランダム化、 二重盲検、 実薬対照、 並行群間比較 試験	MTX治療で効果 不十分なRA患者 試験薬投与例： 383例(日本人症 例：226例) 投与期I期完了 例：354例(日本 人症例：211例) 投与期II期完了 例：330例(日本 人症例：198例)	本剤 40mg/0.8mL 又は先行バイオ医 薬品 40mg/0.8mL (韓国で承認され たアダリムマブ (遺伝子組換え)製 剤)を、1回40mg、 2週に1回、52週間 皮下投与
BE試験 (日本) 評価資料	生物学的 同等性	○	—	○	単一施設、 ランダム化、 非盲検、 並行群間比較 試験	健康成人男性 試験薬投与例： 288例 試験完了例：285 例	本剤 40mg/0.4mL 又は本剤 40mg/0.8mLを、1 回40mg、単回皮下 投与

(2) 臨床薬理試験

ア. 海外第 I 相試験 (LG-ALCL001) ㊦ (外国人データ)

表 V-2 : 海外第 I 相試験 (LG-ALCL001) の概要

目的	健康成人男性に本剤40mg/0.8mL又は先行バイオ医薬品40mg/0.8mL (欧州で承認されたアダリムマブ (遺伝子組換え) 製剤) を単回皮下投与し、両製剤間の薬物動態、安全性及び忍容性を比較する。
試験デザイン	単一施設、ランダム化、二重盲検、実薬対照、並行群間比較試験
対象	健康成人男性 (計画時: 116例 (1群58例))
主な選択基準	(1) スクリーニング時の年齢が20歳以上45歳以下の健康成人男性 (2) スクリーニング時のBMIが19.0~28.0kg/m ² の者 (3) 既往歴、身体所見、検査所見、胸部X線、12誘導心電図などにより、健康であると判断された者 等
主な除外基準	(1) 活動性結核あるいは潜在性結核に罹患している、結核の既往歴がある、結核などを含む慢性あるいは局所性の活動性感染を有する者 (2) 治験薬投与前の1ヵ月以内に、敗血症などの重篤な感染症のために、入院又は抗生物質による治療を必要とした者 (3) 過去に先行バイオ医薬品あるいは他のヒト免疫グロブリンG1 (IgG1) モノクローナル抗体製剤を投与された者 (4) HBs抗原検査、HCV抗体検査、HIV抗体検査及びHBc抗体検査において、いずれか1つでも陽性であった者 等
試験方法	本剤40mg/0.8mLあるいは先行バイオ医薬品40mg/0.8mLを1回40mg、単回皮下投与した。
評価項目	<薬物動態> 薬物動態パラメータ C _{max} 、AUC _{inf} 、AUC _{last} 、部分的AUC (AUC _{day8} 、AUC _{day16} 、AUC _{day23} 、AUC _{day30} 、AUC _{day37} 、AUC _{day51})、t _{max} 、t _{1/2} 、Vd/F、CL/F <安全性> 有害事象、局所忍容性 (注射部位反応)、身体所見、臨床検査、バイタルサイン、12誘導心電図、胸部 X 線、免疫原性検査 (抗薬物抗体)
解析計画	<薬物動態> 被験者ごとに算出した血清中薬物濃度のC _{max} 及びAUC _{inf} について、投与群ごとにその要約統計量を算出した。さらに、血清中薬物濃度のC _{max} 及びAUC _{inf} の両群間の幾何平均比の点推定値及び両側90%信頼区間を算出した。幾何平均比の両側90%信頼区間が0.80~1.25の範囲内の場合、薬物動態学的に同等と判定することとした。 <安全性> 有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象 (以下、副作用) の発現例数及び件数を投与群ごとに集計した。有害事象は、MedDRA ver.17.0を用いてコーディングした。

【薬物動態】

薬物動態の結果は、「VII.1.(2) 1)単回投与」の項参照

【安全性】

安全性解析対象集団は 114 例（本剤群 56 例、先行バイオ医薬品群 58 例）であり、治験薬投与例の全例であった。有害事象の発現率は、本剤群及び先行バイオ医薬品群で 57.1%及び 63.8%であり、副作用の発現率は、同順で 46.4%及び 53.4%であった。

本剤群の発現率が先行バイオ医薬品群に比し 2%以上高値であった副作用（本剤群の発現率、先行バイオ医薬品群の発現率）は、過敏症（5.4%、3.4%）、筋骨格不快感（5.4%、0.0%）、筋肉痛、関節痛、斑及び腹部不快感（それぞれ 3.6%、0.0%）であった。これらはいずれも非重篤で、重度の事象は後述した過敏症 1 件（本剤群）であり、転帰は回復であった。

表 V-3：いずれかの群で 2%以上に認められた副作用

MedDRA v17.0 Preferred Term	副作用					
	本剤群 (N=56)			先行バイオ医薬品群 (N=58)		
	n	(%)	#	n	(%)	#
全体	26	(46.4)	54	31	(53.4)	57
上気道感染	8	(14.3)	8	10	(17.2)	10
頭痛	4	(7.1)	4	9	(15.5)	13
注射部位紅斑	4	(7.1)	4	5	(8.6)	5
口腔咽頭痛	3	(5.4)	3	4	(6.9)	4
過敏症	3	(5.4)	3	2	(3.4)	2
筋骨格不快感	3	(5.4)	3	0	—	—
背部痛	2	(3.6)	2	2	(3.4)	2
鼻閉	2	(3.6)	2	1	(1.7)	1
筋肉痛	2	(3.6)	2	0	—	—
関節痛	2	(3.6)	3	0	—	—
斑	2	(3.6)	2	0	—	—
腹部不快感	2	(3.6)	2	0	—	—
浮動性めまい	1	(1.8)	1	2	(3.4)	2
下痢	1	(1.8)	1	2	(3.4)	2
冷感	0	—	—	3	(5.2)	3
注射部位不快感	0	—	—	2	(3.4)	2

N=解析対象例数、n=発現例数、%=発現率、#=発現件数

死亡例及び重篤な副作用は認められなかった。

免疫原性について、治験薬投与 65 日目における抗薬物抗体の陽性率は、本剤群及び先行バイオ医薬品群で 44.4%及び 48.2%であり、抗薬物抗体陽性例はいずれも中和抗体が陽性であった。

イ. 国内生物学的同等性試験 (LBAL23N81) ⁸⁾

表 V-4 : 国内生物学的同等性試験 (LBAL23N81) の概要

目的	健康成人男性を対象に本剤を単回皮下投与し、主薬濃度の異なる水溶性注射剤間 (40mg/0.4mL製剤 [承認製剤] と 40mg/0.8mL製剤) の生物学的同等性を検証する。
試験デザイン	単一施設、ランダム化、非盲検、並行群間比較試験
対象	健康成人男性 (計画時 : 288例 (1群144例))
主な選択基準	(1) 同意取得時の年齢が20歳以上40歳以下の者 (2) スクリーニング期のBMIが18.5 kg/m ² 以上25.0kg/m ² 未満の者 等
主な除外基準	(1) 以下の疾患を合併している、又は既往歴のある者 重篤な感染症 (敗血症、ニューモシスティス肺炎、腎盂腎炎等)、日和見感染症 (サイトメガロウイルス感染、带状疱疹等)、慢性または再発性の感染症 (入院もしくは抗生物質による治療の必要があるもの)、間質性肺炎 (2) スクリーニング期の臨床症状、胸部X線検査及びIFN- γ 遊離試験から、活動性結核または潜在性結核に罹患していることが明らかとなった者 (3) スクリーニング期のHBs抗原検査、HBs抗体検査、HBc抗体検査、HCV抗体検査、梅毒血清反応検査、HIV抗原抗体検査において、いずれか一つでも陽性の結果を示した者 (4) 先行バイオ医薬品 (開発中のバイオ後続品を含む)、又は他のIgG抗体医薬品の使用歴のある者 等
試験方法	本剤40mg/0.4mL (高濃度製剤) 又は40mg/0.8mL (低濃度製剤) を1回40mg単回皮下投与した。
評価項目	<薬物動態> 主要エンドポイント C _{max} 、AUC _{last} 副次エンドポイント AUC _{inf} 、t _{max} 、MRT、kel、t _{1/2} 、CL/F、Vd/F <安全性> 有害事象、自覚症状及び他覚所見、バイタルサイン、結核検査 (臨床症状、胸部X線検査 [背腹方向] 及びIFN- γ 遊離試験 [T-SPOT])、12誘導心電図、臨床検査、免疫原性検査 (抗薬物抗体 [抗薬物抗体が陽性の場合、中和活性を測定])
解析計画	<薬物動態> 主要エンドポイント 被験者ごとに算出した血清中薬物濃度のC _{max} 及びAUC _{last} について、投与群ごとにその要約統計量を算出した。さらに、血清中薬物濃度のC _{max} 及びAUC _{last} の常用対数変換した値について、投与群間の平均値の差及びその両側90%信頼区間を算出した。C _{max} 及びAUC _{last} の常用対数変換値の平均値の差の両側90%信頼区間が、いずれもlog 0.80~log 1.25の範囲にあるとき、生物学的に同等と判定した。 副次エンドポイント 投与群ごとに、血清中薬物濃度の時間推移のプロットを作成した。 AUC _{last} /AUC _{inf} を被験者ごとに求め、投与群ごとに、血清中薬物濃度の薬物動態パラメータ (AUC _{inf} 、AUC _{last} /AUC _{inf} 、t _{max} 、CL/F、t _{1/2} 、MRT、kel、Vd/F) の要約統計量を算出した。 <安全性>

	有害事象及び副作用の発現率を投与群ごとに集計した。有害事象はMedDRA/J ver.22.1を用いてコーディングした。
--	--

【薬物動態】

薬物動態の結果は、「VII.1.(2) 1)単回投与」の項参照

【安全性】

安全性解析対象集団は 288 例（高濃度製剤群 144 例、低濃度製剤群 144 例）であり、治験薬投与例の全例であった。有害事象の発現率は、高濃度製剤群及び低濃度製剤群で 49.3%及び 48.6%であり、副作用の発現率は、同順で 40.3%及び 41.7%であった。有害事象及び副作用ともに、発現率は両群間で大きく異ならなかった。

最も高頻度に認められた有害事象は両群ともに注射部位紅斑であり、発現率は両群間で同じ（いずれも 15.3%）であった。

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

免疫原性について、治験薬投与 65 日目における抗薬物抗体の陽性率は、高濃度製剤群及び低濃度製剤群で 98.6%及び 100%であり、このうち、中和抗体の陽性率は、90.8%及び 88.1%であった。

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

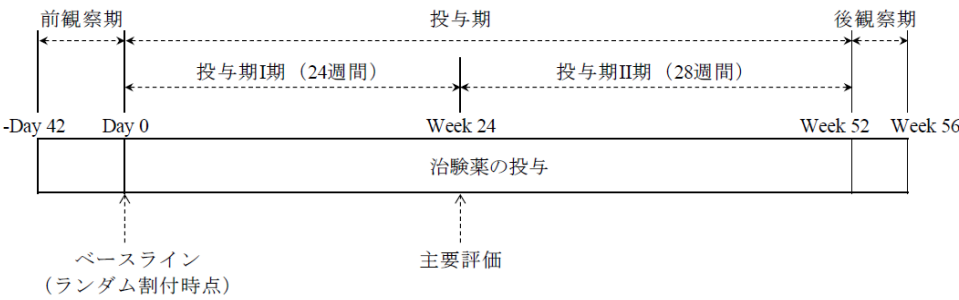
〈本剤〉

〈関節リウマチ〉

ア. 国際共同第 III 相試験⁹⁾

表 V-5 国際共同第 III 相試験 (LG-ALCLO02) の概要

目的	メトトレキサート（以下、「MTX」）治療で効果不十分な RA 患者を対象に、MTX 併用下で、本剤 40mg/0.8mL（2 週に 1 回、皮下投与）の先行バイオ医薬品 40mg/0.8mL（韓国で承認されたアダリムマブ（遺伝子組換え）製剤）（2 週に 1 回、皮下投与）に対する有効性及び安全性（免疫原性を含む）の同等性/同質性を検討する。有効性の同等性は投与期 24 週時に検証するが、その後 52 週時まで投与を継続し、長期の有効性及び安全性についても検討する。また、市販後に予想される、先行バイオ医薬品 40mg/0.8mL から本剤 40mg/0.8mL への切替投与における有効性及び安全性も検討する。
試験デザイン	多施設共同（日本、韓国）、ランダム化、二重盲検、実薬対照、並行群間比較試験
対象	MTX 治療で効果不十分な RA 患者（計画時：380 例（本剤継続投与群 190 例、切替投与群 95 例、先行バイオ医薬品継続投与群 95 例））
主な選択基準	同意取得時に RA の罹病期間が 3 ヶ月以上であり、前観察期に ACR の分類基準（1987 年改訂）に基づき RA と診断される患者。また、前観察期に ACR の機能障害度分類基準（1991 年改訂）に基づき class I、II 又は III に該当する患者 等
主な除外基準	過去にアダリムマブを投与された患者、2 剤以上の Biological DMARDs を投与された患者 等

試験方法	<p><用法・用量> 本剤 40mg/0.8mL 又は先行バイオ医薬品 40mg/0.8mL を、1 回 40mg、2 週に 1 回、52 週間皮下投与した。</p>																					
投与スケジュール	<p><治験参加期間> 最大 62 週間（前観察期：最大 6 週間、投与期：52 週間、後観察期：4 週間）</p>  <table border="1" data-bbox="464 801 1442 1088"> <thead> <tr> <th rowspan="2">薬剤グループ</th> <th rowspan="2">投与群</th> <th rowspan="2">割付比</th> <th colspan="2">治験薬</th> </tr> <tr> <th>投与期 I 期</th> <th>投与期 II 期</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>本剤グループ</td> <td>本剤継続投与群</td> <td>2</td> <td>本剤 40mg/0.8mL</td> <td>本剤 40mg/0.8mL</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">先行バイオ医薬品グループ</td> <td>切替投与群</td> <td>1</td> <td>先行バイオ医薬品 40mg/0.8mL</td> <td>本剤 40mg/0.8mL</td> </tr> <tr> <td>先行バイオ医薬品継続投与群</td> <td>1</td> <td>先行バイオ医薬品 40mg/0.8mL</td> <td>先行バイオ医薬品 40mg/0.8mL</td> </tr> </tbody> </table> <p><投与群> 治験薬の投与群は本剤継続投与群（投与期 I 期及び投与期 II 期ともに本剤 40mg/0.8mL を投与する群）、切替投与群（投与期 I 期に先行バイオ医薬品 40mg/0.8mL を投与し、投与期 II 期に本剤 40mg/0.8mL を投与する群）及び先行バイオ医薬品継続投与群（投与期 I 期及び投与期 II 期ともに先行バイオ医薬品 40mg/0.8mL を投与する群）の 3 群とした。</p> <p>同等性/同質性に関する主要評価は、投与期 24 週時におけるデータで実施し、副次的評価は、長期の有効性、免疫原性及び薬物動態については投与期 52 週時までのデータで、安全性については後観察期を含めた 56 週時までのデータで実施することとした。</p>	薬剤グループ	投与群	割付比	治験薬		投与期 I 期	投与期 II 期	本剤グループ	本剤継続投与群	2	本剤 40mg/0.8mL	本剤 40mg/0.8mL	先行バイオ医薬品グループ	切替投与群	1	先行バイオ医薬品 40mg/0.8mL	本剤 40mg/0.8mL	先行バイオ医薬品継続投与群	1	先行バイオ医薬品 40mg/0.8mL	先行バイオ医薬品 40mg/0.8mL
薬剤グループ	投与群				割付比	治験薬																
		投与期 I 期	投与期 II 期																			
本剤グループ	本剤継続投与群	2	本剤 40mg/0.8mL	本剤 40mg/0.8mL																		
先行バイオ医薬品グループ	切替投与群	1	先行バイオ医薬品 40mg/0.8mL	本剤 40mg/0.8mL																		
	先行バイオ医薬品継続投与群	1	先行バイオ医薬品 40mg/0.8mL	先行バイオ医薬品 40mg/0.8mL																		
有効性評価項目	<p>主要評価項目 DAS28-ESR の投与期 24 週時におけるベースライン時からの変化量</p> <p>副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> • DAS28-ESR の投与期 12、52 週時におけるベースライン時からの変化量 • DAS28-CRP の投与期 12、24、52 週時におけるベースライン時からの変化量 • ACR20 の投与期 12、24、52 週時における達成の有無 • ACR50 の投与期 12、24、52 週時における達成の有無 • ACR70 の投与期 12、24、52 週時における達成の有無 • DAS28-ESR 低活動度 (DAS28-ESR ≤ 3.2) の投与期 12、24、52 週時における達成の有無 • DAS28-ESR 寛解 (DAS28-ESR < 2.6) の投与期 12、24、52 週時における達成の有無 																					

- DAS28-ESR の投与期 12、24、52 週時における EULAR の反応基準に基づく反応性分類（以下、EULAR 反応）

その他の評価項目（PMDA からの照会事項を踏まえ、実施した解析）

- Boolean 寛解（TJC、SJC、CRP、PtGADA \leq 1）の投与期 12、24、52 週時における達成の有無
- SDAI 寛解（SDAI \leq 3.3）の投与期 12、24、52 週時における達成の有無
- CDAI 寛解（CDAI \leq 2.8）の投与期 12、24、52 週時における達成の有無

[DAS28 と EULAR 改善基準]

以下の式を基に算出した。

$$\bullet \text{ DAS28-ESR} = 0.56 \times \sqrt{\text{TJC28}} + 0.28 \times \sqrt{\text{SJC28}} + 0.70 \times \ln(\text{ESR}) + 0.014 \times \text{PtGADA}$$

$$\bullet \text{ DAS28-CRP} = 0.56 \times \sqrt{\text{TJC28}} + 0.28 \times \sqrt{\text{SJC28}} + 0.36 \times \ln(\text{CRP}+1) + 0.014 \times$$

PtGADA+0.96

TJC28：疼痛・圧痛関節数（評価関節数28）

SJC28：腫脹関節数（評価関節数28）

ESR：赤血球沈降速度 [mm/hr]

CRP：C-反応性蛋白濃度 [mg/L]

PtGADA：患者による疾患活動性の全般的評価（VAS：0-100 mm）

DAS28-ESRが3.2以下に達した場合を低活動度達成とし、2.6未満に達した場合を寛解とした。また、各患者の反応性について、EULAR反応基準に従い、「Good response（反応良好）」、「Moderate response（中等度反応）」および「No response（反応なし）」に分類した。

EULAR 反応基準

現在のDAS28-ESR		DAS28-ESR のベースライン時からの変化量 (改善値)		
		1.2<改善	0.6<改善 \leq 1.2	改善 \leq 0.6
低度 疾患活動性	DAS28-ESR \leq 3.2	反応良好	中等度反応	反応なし
中等度 疾患活動性	3.2<DAS28-ESR \leq 5.1			
高度 疾患活動性	DAS28-ESR>5.1			

[ACR評価基準]

以下の3項目すべてを満たす場合にACR20を達成したと定義した。ACR50およびACR70の達成については、以下の基準の20%をそれぞれ50%および70%に読み替え定義した。

- (1) 疼痛・圧痛関節数（評価関節数68）がベースライン時から20%以上の改善が認められること
- (2) 腫脹関節数（評価関節数66）がベースライン時から20%以上の改善が認められること
- (3) 以下の5項目のうち、少なくとも3項目においてベースライン時から20%以上の改善が認められること
 - 1) 患者による疼痛評価（VAS：0-100 mm）
 - 2) 患者による疾患活動性の全般的評価（VAS：0-100 mm）
 - 3) 医師による疾患活動性の全般的評価（VAS：0-100 mm）
 - 4) 患者による身体機能評価（HAQ-DI）
 - 5) 急性期反応物質（CRP）

	<p>[Boolean 寛解]</p> <p>以下の 4 項目がすべて 1 以下の場合に Boolean 寛解を達成したと定義した。</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 疼痛・圧痛関節数 (評価関節数68) [TJC] (2) 腫脹関節数 (評価関節数66) [SJC] (3) 患者による疾患活動性の全般的評価 (VAS : 0-10 cm) [PtGADA] (4) CRP (mg/dL) <p>[SDAI 寛解]</p> <p>以下の 5 項目の合計が 3.3 以下の場合に SDAI 寛解を達成したと定義した。</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 疼痛・圧痛関節数 (評価関節数28) (2) 腫脹関節数 (評価関節数28) (3) 患者による疾患活動性の全般的評価 (VAS : 0-10 cm) (4) 医師による疾患活動性の全般的評価 (VAS : 0-10 cm) (5) CRP (mg/dL) <p>[CDAI 寛解]</p> <p>以下の 4 項目の合計が 2.8 以下の場合に CDAI 寛解を達成したと定義した。</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 疼痛・圧痛関節数 (評価関節数28) (2) 腫脹関節数 (評価関節数28) (3) 患者による疾患活動性の全般的評価 (VAS : 0-10 cm) (4) 医師による疾患活動性の全般的評価 (VAS : 0-10 cm)
安全性評価項目	<p>(1) 有害事象 (2) 臨床検査 (血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査) (3) バイタルサイン (血圧、脈拍、体温) (4) 12 誘導心電図 (5) 体重 (6) 結核検査 (臨床所見、胸部 X 線検査、IFN-γ 遊離試験) (7) 肝炎ウイルス検査 (HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体、HBV-DNA 定量及び HCV 抗体検査) (8) 抗 dsDNA 抗体 (IgG) 検査及び抗核抗体検査 (9) 免疫原性検査 (抗薬物抗体 [抗薬物抗体が陽性の場合、中和活性を測定]) (10) 妊娠検査</p>
薬物動態評価項目	血清中薬物濃度
解析計画	<p><有効性></p> <p>有効性の主要な解析対象集団は FAS1 とし、PPS1 による解析は、FAS1 による解析結果の感度分析を行うために実施した。</p> <p>FAS1 は、ランダム化された患者のうち、以下の条件に合致する患者を含む集団とした。</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 治験薬を 1 度でも投与された患者 (2) ベースライン時および少なくとも投与後 1 時点において、DAS28-ESR のスコアを有する患者 <p>PPS1 は、FAS1 に含まれる患者のうち、以下の条件に合致する患者を含む集団とした。</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 選択基準を満たし、除外基準に抵触しない患者 (2) ベースライン時および投与期 24 週時の DAS28-ESR のスコアを有する患者 (3) 投与期 24 週時までの治験薬の投与率が 80%以上である患者 (4) 投与期 24 週時の DAS28-ESR の評価の直前の 4 回の投与のうち、2 回以上連続して治験薬を休薬していない患者 (5) MTX の一時的な 1 週間の不使用期間の回数が投与期 24 週時において 5 回以内である患者

	<p>(6) DAS28-ESR の評価に影響を与える重要な治験実施計画書違反をしていない患者</p> <p>[有効性の同等性評価]</p> <p>投与期 24 週時の DAS28-ESR 変化量の薬剤グループ間の差の両側 95%信頼区間が同等性許容域 (-0.6~0.6) に含まれた場合に、本剤と先行バイオ医薬品の同等性が検証されたと判断することとした。</p> <p>DAS28-ESR 変化量の薬剤グループ間の差の点推定値及びその両側 95%信頼区間は、ANCOVA モデルを用いて算出した。ANCOVA モデルには、因子として薬剤グループ、国及び Biological DMARDs 使用歴の有無を、共変量としてベースライン時の DAS28-ESR を用いた。さらに、「薬剤グループとベースライン時の DAS28-ESR」、「薬剤グループと国」の交互作用項を主要評価項目の ANCOVA モデルにそれぞれ追加することにより交互作用を評価した。交互作用項の検定の有意水準には 0.10 を用いた。交互作用項が統計学的に有意となった場合は、部分集団ごとの記述統計量を用いて、交互作用の特性（質的交互作用、量的交互作用等）を確認することとした。</p> <p><安全性></p> <p>主要な安全性解析対象集団は、安全性解析対象集団 1 とし、安全性解析対象集団 1 は、以下の条件に合致する患者を含む集団とした。</p> <p>(1) 治験薬を 1 度でも投与された患者</p> <p>(2) 投与後の安全性に関するデータのある患者</p> <p>全ての安全性の変数は、薬剤グループ又は投与群ごとに記述統計量を用いて要約した。有害事象は、MedDRA ver.20.0 を用いてコーディングした。</p>
--	---

【有効性】

<主要評価項目>

DAS28-ESR の投与期 24 週時におけるベースライン時からの変化量

FAS1 における投与期 24 週時の DAS28-ESR 変化量（最小二乗平均値）は、本剤グループ及び先行バイオ医薬品グループで-2.448 及び-2.531 であり、薬剤グループ間の差の点推定値 [両側 95%信頼区間] は、0.083 [-0.1385~0.3044] であった。この両側 95%信頼区間は、治験実施計画書で定めた同等性許容域 (-0.6~0.6) に含まれ、両剤の有効性の同等性が検証された。PPS1 においても同様に、本剤と先行バイオ医薬品の有効性の同等性が認められた。

表 V-6 投与期 24 週時の DAS28-ESR 変化量 (FAS1)

	本剤 (N=191)	先行バイオ医薬品 (N=190)
DAS28-ESR 変化量（最小二乗平均値） [両側 95%信頼区間]	-2.448 [-2.6308, -2.2659]	-2.531 [-2.7077, -2.3549]
DAS28-ESR 変化量の差 [両側 95%信頼区間]	0.083 [-0.1385, 0.3044]	

ANCOVA モデルによる解析。因子として薬剤グループ、国及び Biological DMARDs 使用歴の有無を、共変量としてベースライン時の DAS28-ESR を用いた。

表V-7：投与期 24 週時の DAS28-ESR 変化量（PPS1）

	本剤 (N=170)	先行バイオ医薬品 (N=172)
DAS28-ESR 変化量（最小二乗 平均値）〔両側 95%信頼区間〕	-2.473 [-2.6466、-2.2984]	-2.585 [-2.7531、-2.4161]
DAS28-ESR 変化量の差 〔両側 95%信頼区間〕	0.112 [-0.1006、0.3247]	

ANCOVA モデルによる解析。因子として薬剤グループ、国及び Biological DMARDs 使用歴の有無を、共変量としてベースライン時の DAS28-ESR を用いた。

<副次評価項目①>

DAS28-ESR の投与期 12、52 週時におけるベースライン時からの変化量

DAS28-CRP の投与期 12、24、52 週時におけるベースライン時からの変化量

本剤継続投与群及び先行バイオ医薬品継続投与群の群間差の両側 95%信頼区間はいずれの時点においても 0 を含んでおり、両群の DAS28-ESR 及び DAS28-CRP のベースライン時からの変化量に統計学的に差はなかった。

表V-8：DAS28-ESR 及び DAS28-CRP ベースライン時からの変化量
(投与期全体) (FAS1)

評価項目	投与期	投与群	対象 例数	平均値	標準 偏差	25%点	中央値	75%点	群間差 ^a	群間差 ^a の 両側95%信頼区間	
										下限	上限
DAS28- ESR	12週時	本剤継続投与群	190	-2.19	1.12	-2.95	-2.06	-1.41	0.19	-0.08	0.47
		切替投与群	96	-2.37	1.15	-3.12	-2.40	-1.63	0.01	-0.31	0.33
		先行バイオ医薬品継続投与群	94	-2.38	1.07	-3.16	-2.48	-1.51			
	52週時	本剤継続投与群	191	-2.79	1.17	-3.60	-2.82	-2.02	-0.03	-0.32	0.27
		切替投与群	96	-2.70	1.32	-3.41	-2.74	-1.97	0.05	-0.31	0.42
		先行バイオ医薬品継続投与群	94	-2.76	1.22	-3.72	-2.67	-1.89			
DAS28- CRP	12週時	本剤継続投与群	190	-2.27	1.15	-2.99	-2.17	-1.50	0.15	-0.13	0.44
		切替投与群	96	-2.35	1.16	-3.09	-2.42	-1.50	0.07	-0.26	0.40
		先行バイオ医薬品継続投与群	94	-2.42	1.15	-3.23	-2.52	-1.57			
	24週時	本剤継続投与群	191	-2.60	1.18	-3.34	-2.64	-1.84	-0.02	-0.31	0.27
		切替投与群	96	-2.58	1.41	-3.56	-2.68	-1.88	-0.01	-0.37	0.36
		先行バイオ医薬品継続投与群	94	-2.57	1.15	-3.31	-2.53	-1.80			
	52週時	本剤継続投与群	191	-2.86	1.24	-3.69	-2.84	-2.08	-0.02	-0.33	0.29
		切替投与群	96	-2.71	1.33	-3.66	-2.79	-2.01	0.13	-0.24	0.50
		先行バイオ医薬品継続投与群	94	-2.84	1.24	-3.77	-2.87	-1.95			

a：平均値の群間差（本剤継続投与群-先行バイオ医薬品継続投与群、切替投与群-先行バイオ医薬品継続投与群）

<副次評価項目②>

ACR20 の投与期 12、24、52 週時における達成の有無

ACR50 の投与期 12、24、52 週時における達成の有無

ACR70 の投与期 12、24、52 週時における達成の有無

DAS28-ESR 低活動度 ($\text{DAS28-ESR} \leq 3.2$) の投与期 12、24、52 週時における達成の有無

DAS28-ESR 寛解 ($\text{DAS28-ESR} < 2.6$) の投与期 12、24、52 週時における達成の有無

本剤継続投与群及び先行バイオ医薬品継続投与群の群間差の両側 95%信頼区間は、投与期 12 週時の DAS28-ESR の低活動度達成率では 0 を含まなかったものの、投与期 24 週時、投与期 52 週時では 0 を含んでいた。両群の ACR20/50/70 達成率及び DAS28-ESR の寛解達成率では、いずれの時点においても 95%信頼区間は 0 を含んでおり、統計学的な差はなかった。また、先行バイオ医薬品からの切替投与時の効果について、先行バイオ医薬品継続投与群及び切替投与群の群間差の両側 95%信頼区間はいずれの時点においても 0 を含んでおり、先行バイオ医薬品から本剤への切替投与後の有効性に統計学的な差はなかった。

表V-9: ACR20/50/70 達成率及び DAS28-ESR の低活動度/寛解達成率 (投与期全体)
(FAS1)

基準	投与期	投与群	対象 例数	達成 例数	達成率 (%)	調整解析 ^b		
						群間差 ^a (%)	群間差 ^a の 両側95%信頼区間	
							下限	上限
ACR20	12週時	本剤継続投与群	191	150	78.5	-5.2	-14.6	4.1
		切替投与群	96	77	80.2	-4.9	-15.9	6.1
		先行バイオ医薬品継続投与群	94	80	85.1			
	24週時	本剤継続投与群	191	160	83.8	-2.8	-11.3	5.7
		切替投与群	96	80	83.3	-4.1	-14.2	6.1
		先行バイオ医薬品継続投与群	94	82	87.2			
	52週時	本剤継続投与群	191	152	79.6	-1.8	-11.1	7.5
		切替投与群	96	80	83.3	4.0	-6.5	14.5
		先行バイオ医薬品継続投与群	94	77	81.9			
ACR50	12週時	本剤継続投与群	191	92	48.2	-11.0	-23.0	1.0
		切替投与群	96	51	53.1	-7.2	-21.2	6.8
		先行バイオ医薬品継続投与群	94	57	60.6			
	24週時	本剤継続投与群	191	111	58.1	-11.1	-22.7	0.5
		切替投与群	96	66	68.8	-0.5	-13.6	12.6
		先行バイオ医薬品継続投与群	94	65	69.1			
	52週時	本剤継続投与群	191	130	68.1	-0.4	-11.8	11.1
		切替投与群	96	69	71.9	3.2	-9.8	16.3
		先行バイオ医薬品継続投与群	94	65	69.1			
ACR70	12週時	本剤継続投与群	191	47	24.6	0.4	-9.8	10.7
		切替投与群	96	23	24.0	1.7	-10.4	13.7
		先行バイオ医薬品継続投与群	94	21	22.3			
	24週時	本剤継続投与群	191	63	33.0	-7.7	-19.1	3.7
		切替投与群	96	41	42.7	3.1	-10.9	17.2
		先行バイオ医薬品継続投与群	94	38	40.4			
	52週時	本剤継続投与群	191	89	46.6	-5.6	-18.0	6.8
		切替投与群	96	54	56.3	4.4	-9.5	18.3
		先行バイオ医薬品継続投与群	94	50	53.2			
DAS28- ESR 低活動度 達成	12週時	本剤継続投与群	191	52	27.2	-12.3	-23.6	-1.0
		切替投与群	96	38	39.6	-0.9	-14.3	12.6
		先行バイオ医薬品継続投与群	94	39	41.5			
	24週時	本剤継続投与群	191	66	34.6	-5.3	-17.2	6.7
		切替投与群	96	45	46.9	3.6	-9.8	17.1
		先行バイオ医薬品継続投与群	94	41	43.6			
	52週時	本剤継続投与群	191	91	47.6	0.7	-11.4	12.9
		切替投与群	96	47	49.0	-0.8	-14.5	12.9
		先行バイオ医薬品継続投与群	94	48	51.1			
DAS28- ESR 寛解	12週時	本剤継続投与群	191	25	13.1	-2.3	-10.4	5.7
		切替投与群	96	14	14.6	1.5	-8.5	11.5
		先行バイオ医薬品継続投与群	94	14	14.9			
	24週時	本剤継続投与群	191	36	18.8	-0.7	-11.1	9.7
		切替投与群	96	24	25.0	3.8	-8.1	15.7
		先行バイオ医薬品継続投与群	94	22	23.4			
	52週時	本剤継続投与群	191	47	24.6	-4.9	-15.9	6.0
		切替投与群	96	33	34.4	2.8	-10.0	15.7
		先行バイオ医薬品継続投与群	94	29	30.9			

a: 本剤継続投与群・先行バイオ医薬品継続投与群 (上段)、切替投与群・先行バイオ医薬品継続投与群 (下段)

b: 投与群、国、CRPベースライン値及び各基準のベースライン値[†]を固定効果とした一般化線形モデル (誤差: 二項分布、リンク関数: 恒等変換) を用いて推定

†: ACR20、ACR50及びACR70はDAS28-ESRベースライン値を用いた。

<副次評価項目③>

DAS28-ESR の投与期 12、24、52 週時における EULAR 反応

本剤継続投与群及び先行バイオ医薬品継続投与群の群間差の両側 95%信頼区間は、投与期 12 週時の Good response 達成率では 0 を含まなかったものの、投与期 24 週時、投与期 52 週時では 0 を含んでいた。両群の EULAR 反応の Responder 率では、いずれの時点においても 95% 信頼区間は 0 を含んでおり、統計学的な差はなかった。

また、先行バイオ医薬品からの切替投与時の効果について、先行バイオ医薬品継続投与群及び切替投与群の両側 95%信頼区間はいずれの時点においても 0 を含んでおり、先行バイオ医薬品から本剤への切替投与後の有効性に統計学的な差はなかった。

表 V-10 : DAS28-ESR の EULAR 反応（投与期全体）（FAS1）

投与期	投与群	対象 例数	Post baseline EULAR response level					
			Good response		Moderate response		No response	
			例数	割合 (%)	例数	割合 (%)	例数	割合 (%)
12週時	本剤継続投与群	191	52	(27.2)	115	(60.2)	24	(12.6)
	切替投与群	96	37	(38.5)	47	(49.0)	12	(12.5)
	先行バイオ医薬品継続投与群	94	39	(41.5)	46	(48.9)	9	(9.6)
24週時	本剤継続投与群	191	65	(34.0)	102	(53.4)	24	(12.6)
	切替投与群	96	45	(46.9)	40	(41.7)	11	(11.5)
	先行バイオ医薬品継続投与群	94	40	(42.6)	44	(46.8)	10	(10.6)
52週時	本剤継続投与群	191	91	(47.6)	69	(36.1)	31	(16.2)
	切替投与群	96	46	(47.9)	36	(37.5)	14	(14.6)
	先行バイオ医薬品継続投与群	94	48	(51.1)	37	(39.4)	9	(9.6)

表 V-11 : EULAR 反応における Responder 率及び Good response 達成率
(投与期全体) (FAS1)

基準	投与期	投与群	対象 例数	達成 例数	達成率 (%)	調整解析 ^b		
						群間差 ^a (%)	群間差 ^a の 両側95%信頼区間	
							下限	上限
EULAR Responder ^c	12週時	本剤継続投与群	191	167	87.4	-0.9	-8.7	7.0
		切替投与群	96	84	87.5	-2.6	-11.5	6.4
		先行バイオ医薬品継続投与群	94	85	90.4			
	24週時	本剤継続投与群	191	167	87.4	-1.8	-9.6	6.0
		切替投与群	96	85	88.5	-2.8	-11.5	6.0
		先行バイオ医薬品継続投与群	94	84	89.4			
	52週時	本剤継続投与群	191	160	83.8	-5.0	-12.8	2.9
		切替投与群	96	82	85.4	-2.4	-11.9	7.1
		先行バイオ医薬品継続投与群	94	85	90.4			
EULAR Good Response	12週時	本剤継続投与群	191	52	27.2	-12.3	-23.6	-1.0
		切替投与群	96	37	38.5	-2.0	-15.4	11.5
		先行バイオ医薬品継続投与群	94	39	41.5			
	24週時	本剤継続投与群	191	65	34.0	-4.9	-16.7	6.9
		切替投与群	96	45	46.9	5.6	-7.9	19.0
		先行バイオ医薬品継続投与群	94	40	42.6			
	52週時	本剤継続投与群	191	91	47.6	0.7	-11.4	12.9
		切替投与群	96	46	47.9	-2.2	-15.9	11.5
		先行バイオ医薬品継続投与群	94	48	51.1			

- a : 本剤継続投与群-先行バイオ医薬品継続投与群 (上段)、切替投与群-先行バイオ医薬品継続投与群 (下段)
b : 投与群、国、CRPベースライン値及び各基準のベースライン値を固定効果とした一般化線形モデル (誤差：二項分布、リンク関数：恒等変換) を用いて推定
c : EULAR反応基準において「Good response」又は「Moderate response」の場合、Responderとして扱う

<その他の評価項目>

Boolean 寛解 (TJC、SJC、CRP、PtGADA \leq 1) の投与期 12、24、52 週時における達成の有無

SDAI 寛解 (SDAI \leq 3.3) の投与期 12、24、52 週時における達成の有無

CDAI 寛解 (CDAI \leq 2.8) の投与期 12、24、52 週時における達成の有無

本剤継続投与群及び先行バイオ医薬品継続投与群における群間差の両側 95%信頼区間について、投与期 24 週時の SDAI 及び CDAI の寛解達成率では 0 を含まなかったものの、投与期 12 週時、投与期 52 週時では 0 を含んでいた。両群の Boolean 寛解達成率では、いずれの時点においても 95%信頼区間は 0 を含んでおり、統計学的な差はなかった。なお、投与期 24 週時の本剤継続投与群及び切替投与群 (先行バイオ医薬品投与時) の SDAI 及び CDAI 寛解達成率の両群の群間差の両側 95%信頼区間は、-17.0~3.0%及び-15.1~4.1%と 0 を含んでおり、両群の SDAI 及び CDAI 寛解達成率に統計学的な差はなかった。

また、先行バイオ医薬品からの切替投与時の効果について、先行バイオ医薬品継続投与群及び切替投与群の両側 95%信頼区間はいずれの時点においても 0 を含んでおり、先行バイオ医薬品から本剤への切替投与後の有効性に統計学的な差はなかった。

表 V-12 : Boolean/SDAI/CDAI 寛解達成率 (投与期全体) (FAS1)

基準	投与期	投与群	対象 例数	達成 例数	達成率 (%)	調整解析 ^b		
						群間差 ^a (%)	群間差 ^a の両側 95%信 頼区間	
							下限	上限
Boolean 寛解	12 週時	本剤継続投与群	191	12	6.3	-3.2	-10.1	3.7
		切替投与群	96	5	5.2	-7.4	-20.5	5.8
		先行バイオ医薬品継続投与群	94	8	8.5			
	24 週時	本剤継続投与群	191	30	15.7	-0.4	-9.4	8.7
		切替投与群	96	13	13.5	0.2	-10.7	11.1
		先行バイオ医薬品継続投与群	94	16	17.0			
	52 週時	本剤継続投与群	191	44	23.0	-3.0	-14.5	8.4
		切替投与群	96	28	29.2	0.6	-11.7	12.9
		先行バイオ医薬品継続投与群	94	28	29.8			
SDAI 寛解	12 週時	本剤継続投与群	191	29	15.2	-5.0	-13.6	3.6
		切替投与群	96	11	11.5	-6.4	-17.2	4.3
		先行バイオ医薬品継続投与群	94	15	16.0			
	24 週時	本剤継続投与群	191	37	19.4	-11.0	-21.2	-0.9
		切替投与群	96	21	21.9	-5.1	-17.4	7.1
		先行バイオ医薬品継続投与群	94	28	29.8			
	52 週時	本剤継続投与群	191	57	29.8	-9.2	-21.4	3.0
		切替投与群	96	36	37.5	-3.6	-17.1	9.8
		先行バイオ医薬品継続投与群	94	40	42.6			
CDAI 寛解	12 週時	本剤継続投与群	191	25	13.1	-2.4	-10.1	5.2
		切替投与群	96	11	11.5	-3.2	-13.9	7.6
		先行バイオ医薬品継続投与群	94	11	11.7			
	24 週時	本剤継続投与群	191	36	18.8	-11.7	-21.8	-1.7
		切替投与群	96	20	20.8	-6.5	-18.4	5.3
		先行バイオ医薬品継続投与群	94	28	29.8			
	52 週時	本剤継続投与群	191	52	27.2	-4.7	-16.2	6.8
		切替投与群	96	33	34.4	-0.2	-13.1	12.7
		先行バイオ医薬品継続投与群	94	33	35.1			

a : 本剤継続投与群・先行バイオ医薬品継続投与群 (上段)、切替投与群・先行バイオ医薬品継続投与群 (下段)

b : 投与群、国、CRP ベースライン値及び各基準のベースライン値[†]を固定効果とした一般化線形モデル (誤差: 二項分布、リンク関数: 恒等変換) を用いて推定

† : Boolean は DAS28-ESR ベースライン値を用いた。

【安全性】

①有害事象

投与期及び後観察期における有害事象の発現例数は、本剤継続投与群、切替投与群及び先行バイオ医薬品継続投与群で 156/192 例 (81.3%)、85/96 例 (88.5%) 及び 81/95 例 (85.3%) に認められた。主な有害事象は、本剤継続投与群でウイルス性上気道感染 37 例 (19.3%)、咳嗽、発疹各 12 例 (6.3%)、上気道感染 11 例 (5.7%)、下痢 10 例 (5.2%) 等、切替投与群でウイルス性上気道感染 24 例 (25.0%)、肝酵素上昇、注射部位紅斑、頭痛各 6 例 (6.3%)、上気道感染、帯状疱疹、関節リウマチ各 5 例 (5.2%) 等、先行バイオ医薬品継続投与群でウイルス性上気道感染 27 例 (28.4%)、咳嗽 8 例 (8.4%)、関節リウマチ、関節痛各 5 例 (5.3%) であった。

重篤な有害事象の発現例数は、34/192 例 (17.7%)、8/96 例 (8.3%) 及び 8/95 例 (8.4%) であり、本剤継続投与群で尿路感染、結核性腹膜炎、肺炎、器質化肺炎、間質性肺疾患、変形性関節症、発熱各 2 例 (1.0%)、蜂巣炎、非定型マイコプラズマ感染、サイトメガロウイルス

性腸炎、帯状疱疹、髄膜炎、骨髄炎、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、処置後感染、肺結核、敗血症、ブドウ球菌感染、上気道感染、粉碎骨折、挫傷、注入に伴う反応、靱帯捻挫、半月板損傷、恥骨骨折、橈骨骨折、腱断裂、喘息、リウマトイド結節、消化管アミロイドーシス、痔核、肺腺癌、子宮平滑筋腫、クッシング症候群、網膜剥離、中毒性肝炎、自然流産各 1 例(0.5%)、切替投与群で尿路感染、蜂巣炎、虫垂炎、インフルエンザ、硬膜下出血、脛骨骨折、器質化肺炎、肩回旋筋腱板症候群、脳梗塞各 1 例(1.0%)、先行バイオ医薬品継続投与群で足関節部骨折、関節リウマチ各 2 例(2.1%)、肋骨骨折、腰部脊柱管狭窄症、滑液嚢腫、大腸炎、意識消失、プリンツメタル狭心症、癌手術各 1 例(1.0%)であった。このうち、重篤な感染症の発現例数は、15/192 例(7.8%)、4/96 例(4.2%)、先行バイオ医薬品投与時に 2 例、本剤投与時に 2 例)及び 0/95 例(0%)であった。重篤な感染症が発現した患者の内訳は、本剤継続投与群は日本 4 例、韓国 11 例、切替投与群は日本 3 例(先行バイオ医薬品投与時に 1 例、本剤投与時に 2 例)、韓国 1 例(先行バイオ医薬品投与時)であった。本剤継続投与群及び切替投与群で認められた重篤な感染症は、処置後感染を除き、いずれも先行バイオ医薬品の市販後の投与例においても報告されている事象であり、転帰は回復又は軽快であった。

投与中止に至った有害事象は、17/192 例(8.9%)、6/96 例(6.3%)、4/95 例(4.2%)であり、本剤継続投与群で結核性腹膜炎 2 例(1.0%)、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、肺結核、膿疱性皮疹、関節リウマチ、変形性関節症、間質性肺疾患、器質化肺炎、裂傷、腱断裂、胸部不快感、血小板減少症、肺腺癌、肺炎/間質性肺疾患/非定型マイコバクテリア感染/尿路感染、サイトメガロウイルス性腸炎/消化管アミロイドーシス、注射部位反応/薬疹 各 1 例(0.5%)、切替投与群で蕁麻疹、関節リウマチ、変形性関節症、器質化肺炎、リンパ増殖性障害、疼痛/背部痛 各 1 例(1.0%)、先行バイオ医薬品継続投与群で関節リウマチ、器質化肺炎、腱断裂、癌手術 各 1 例(1.1%)であった。

結核関連の有害事象の発現例は、8/192 例(4.2%)、1/96 例(1.0%)及び 0/95 例(0%)であった。このうち、臨床症状を呈した重篤な結核関連の有害事象の発現例は 3/192 例(1.6%)、0/96 例(0%)及び 0/95 例(0%)であり、その他は臨床症状を呈さず、結核検査(IFN- γ 遊離試験及び胸部 X 線検査)の結果より有害事象と判断された例であった。重篤な結核関連の有害事象が発現した患者の 3 例は、いずれも韓国例であった。この 3 例は、いずれも抗結核薬を投与し、転帰は回復又は軽快であった。

表 V-20 : 有害事象の要約 (安全性解析対象集団 1)

	本剤継続投与群 (N=192)		切替投与群 (N=96)		先行バイオ医薬品 継続投与群 (N=95)	
	投与期及び 後観察期		投与期及び 後観察期		投与期及び 後観察期	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
有害事象	156	(81.3)	85	(88.5)	81	(85.3)
副作用	94	(49.0)	46	(47.9)	44	(46.3)
死亡	0	-	0	-	0	-
重篤な有害事象	34	(17.7)	8	(8.3)	8	(8.4)
重篤な感染症の有害事象	15	(7.8)	4	(4.2)	0	-
結核関連の有害事象	8	(4.2)	1	(1.0)	0	-
重篤な結核関連の有害事象 ^a	3	(1.6)	0	-	0	-
治験薬の投与中止に至った有害事象	17	(8.9)	6	(6.3)	4	(4.2)
重度の有害事象	8	(4.2)	3	(3.1)	1	(1.1)

N=解析対象例数、n=発現例数、%=発現率

a : 重篤な感染症の有害事象に含まれる

表 V-21 : 重篤な感染症の有害事象 (安全性解析対象集団 1)

MedDRA v20.0 Preferred Term	本剤継続投与群 (N=192)		切替投与群 (N=96)	
	投与期及び 後観察期		投与期及び 後観察期	
	n	(%)	n	(%)
尿路感染	2	(1.0)	1	(1.0)
結核性腹膜炎	2	(1.0)	0	—
肺炎	2	(1.0)	0	—
蜂巣炎	1	(0.5)	1	(1.0)
非定型マイコバクテリア感染	1	(0.5)	0	—
サイトメガロウイルス性腸炎	1	(0.5)	0	—
帯状疱疹	1	(0.5)	0	—
髄膜炎	1	(0.5)	0	—
骨髄炎	1	(0.5)	0	—
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1	(0.5)	0	—
処置後感染	1	(0.5)	0	—
肺結核	1	(0.5)	0	—
敗血症	1	(0.5)	0	—
ブドウ球菌感染	1	(0.5)	0	—
上気道感染	1	(0.5)	0	—
インフルエンザ	0	—	1	(1.0)
虫垂炎	0	—	1	(1.0)

N=解析対象例数、n=発現例数、%=発現率

表 V-22 : 重篤な感染症の有害事象の一覧 (安全性解析対象集団 1)

投与群	国/性別/年齢(歳)	有害事象名	発現時期	発現までの日数*1(日)	持続期間*2(日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤性	治験薬に対する処置	転帰
本剤 継続 投与群	韓国/女性/63	肺結核	投与期 I 期	132	316	有	重度	重篤	中止 (再投与なし)	回復
	韓国/女性/75	尿路感染	投与期 II 期	356	7	有	中等度	重篤	不変	回復
	韓国/女性/63	肺炎	投与期 II 期	261	14	有	中等度	重篤	中断 (一時休業)	回復
	韓国/女性/67	骨髄炎	投与期 I 期	112	87	有	中等度	重篤	不変	回復
		処置後感染	投与期 II 期	172	27	有	中等度	重篤	不変	回復
	韓国/男性/56	結核性腹膜炎	投与期 I 期	33	225	有	中等度	重篤	中止 (再投与なし)	回復
	韓国/女性/66	帯状疱疹	投与期 I 期	104	300	有	中等度	重篤	不変	軽快
	韓国/女性/65	上気道感染	投与期 II 期	283	24	有	中等度	重篤	中断 (一時休業)	回復
	韓国/女性/56	蜂巣炎	投与期 II 期	244	38	有	中等度	重篤	中断 (一時休業)	回復
	韓国/男性/64	肺炎	後観察期	362	38	無	中等度	重篤	該当しない	回復
	韓国/女性/66	結核性腹膜炎	投与期 II 期	314	119	有	中等度	重篤	中止 (再投与なし)	軽快
	韓国/男性/69	髄膜炎	後観察期	147	134	有	重度	重篤	該当しない	軽快
	日本/男性/71	敗血症	投与期 I 期	34	52	有	重度	重篤	中断 (一時休業)	回復
	日本/男性/70	非定型マイコバクテリア感染	投与期 I 期	158	138	有	中等度	重篤	中止 (再投与なし)	回復
		尿路感染	投与期 I 期	187	9	無	中等度	重篤	中止 (再投与なし)	回復
ブドウ球菌感染		投与期 I 期	198	23	無	中等度	重篤	該当しない	回復	
日本/女性/66	サイトメガロウイルス性腸炎	投与期 I 期	29	152	有	中等度	重篤	中止 (再投与なし)	回復	
日本/女性/69	ニューモシスチス・イロパチ肺炎	投与期 I 期	86	56	有	中等度	重篤	中止 (再投与なし)	回復	
切替 投与群	韓国/女性/60	尿路感染	投与期 I 期	73	33	有	軽度	重篤	不変	回復
	日本/女性/65	蜂巣炎	投与期 II 期	345	119	有	中等度	重篤	中断 (一時休業)	回復
	日本/女性/65	インフルエンザ	投与期 I 期	78	7	無	中等度	重篤	不変	回復
	日本/女性/33	虫垂炎	投与期 II 期	302	8	有	重度	重篤	中断 (一時休業)	回復

※切替投与群の投与期 I 期は先行バイオ医薬品投与、投与期 II 期は本剤投与

*1 : 有害事象発現日 - 投与開始日 + 1

*2 : 有害事象回復日又は転帰確認日 - 有害事象発現日 + 1

・重篤な感染症の有害事象の発現率が本剤継続投与群で先行バイオ医薬品継続投与群に対して高い値となった要因

重篤な感染症の発現率に対する多変量ロジスティック回帰モデル※を用いた解析の結果、「肺疾患の合併」について重篤な感染症のリスク因子として有意な傾向が認められ、「副腎皮質ホルモン剤併用」についても重篤な感染症のリスク因子としての傾向が認められた。本剤継続投与群において、ベースライン時における「副腎皮質ホルモン剤併用」かつ「肺疾患の合併」の該当例及び非該当例における重篤な感染症の有害事象の発現率は、それぞれ 18.9% (7/37 例) 及び 5.2% (8/155 例) であり、非該当例に比し該当例で 3 倍程度高値であった。

※ : 投与群 (本剤継続投与群、先行バイオ医薬品継続投与群)、副腎皮質ホルモン剤併用の有無、肺疾患の合併の有無を共変量とした。本解析は事前に規定されたものではないが、審査過程において審査当局からの要求に応え実施したものである。

なお、先行バイオ医薬品の使用成績調査¹⁰⁾においても、感染症のリスク因子について、多変量ロジスティック回帰モデルを用い解析しており、結果は以下のとおりであった。

- ・「加齢」および「肺疾患の既往または合併」は、すべての感染症のリスク因子であった。
- ・「8 mg/week を超える MTX 併用」は、感染症、呼吸器感染症、重篤な呼吸器感染症および肺炎のリスク因子であった。
- ・「5 mg/day (プレドニゾロン換算) を超える副腎皮質ホルモン剤併用」は、感染症、重篤な感染症および重篤な呼吸器感染症のリスク因子であった。
- ・「糖尿病の合併」は、感染症および重篤な感染症のリスク因子であった。

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ため、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。結核を含む重篤な感染症は、本剤使用時の重大な副作用である。本剤の投与にあたっては、添付文書の警告、重要な基本的注意、重大な副作用の項をご参照ください。

②免疫原性 (抗薬物抗体)

ベースライン時 (ランダム割付時点)、投与期 12 週時、投与期 24 週時及び投与期 52 週時に免疫原性検査を実施した。抗薬物抗体の陽性率 (全体)、すなわちベースライン時も含め、投与期 52 週時までのいずれかの時点で抗薬物抗体陽性であった被験者の割合は、本剤継続投与群、切替投与群及び先行バイオ医薬品継続投与群 (以下、同順) でそれぞれ 8.3% (16/192 例)、11.5% (11/96 例) 及び 8.4% (8/95 例) であった。中和抗体の陽性率 (全体) は、7.8% (15/192 例)、10.4% (10/96 例) 及び 8.4% (8/95 例) であった。抗薬物抗体及び中和抗体の陽性率は、3 群間で大きく異ならなかった。投与期 II 期以降 (投与期 24 週時は含まない) に初めて抗薬物抗体が陽性となった被験者の割合は、切替投与群及び先行バイオ医薬品投与継続群でそれぞれ 2.1% (2/96 例) 及び 1.1% (1/95 例) であり、先行バイオ医薬品から本剤への切替により抗薬物抗体の陽性率の大きな増加は認められなかった。

〈ヒュミラ®〉

〈関節リウマチ〉

イ. 国内第 II/III 相試験

1 剤以上の DMARDs に効果不十分な関節リウマチ患者 352 例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における 24 週後の ACR20%改善基準 (ACR20) は、アダリムマブ投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた¹¹⁾。

表 V-22 : 24 週後の ACR20 達成患者の割合

	プラセボ	40mg 隔週	80mg 隔週
ACR20	13.8% (12/87 例)	44.0% [§] (40/91 例)	50.6% [§] (44/87 例)

[§]p<0.05 対プラセボ群

安全性評価対象 265 例における主な有害事象は、注射部位紅斑、DNA 抗体陽性各 54 例 (20.4%)、鼻咽頭炎 42 例 (15.8%)、抗核抗体陽性 33 例 (12.5%)、注射部位そう痒感 19 例 (7.2%) 等であった¹²⁾。

ウ. 国内第 III 相試験 (関節破壊の進展防止)

過去に MTX 又はレフルノミドの使用経験がなく、罹病期間が 2 年以内の関節リウマチ患者

334 例を対象とし、基礎治療薬として MTX を用いたプラセボ対照二重盲検比較試験における 26 週後の X 線スコア modified Total Sharp Score (以下、「mTSS」) で評価した結果、ベースラインからの変化量はアダリムマブ投与群がプラセボ投与群に比べて有意に少なく、関節破壊の進展防止効果が確認された。

表 V-23 : mTSS 変化量

	プラセボ+MTX	40mg 隔週+MTX
ベースライン (平均値)	13.76	14.22
26 週時の変化量 (平均値)	2.38±3.195	1.48±6.065 [§]

[§]p<0.001 対プラセボ群

また、26 週後の ACR20 は、アダリムマブ投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた¹³⁾。

表 V-24 : 26 週後の ACR20 達成患者の割合

	プラセボ+MTX	40mg 隔週+MTX
ACR20	56.4% (92/163 例)	75.4% [§] (129/171 例)

[§]p<0.001 対プラセボ群

安全性評価対象 171 例における主な有害事象は、鼻咽頭炎 26 例 (15.2%)、肝機能異常 14 例 (8.2%)、ALT 増加 13 例 (7.6%)、AST 増加 11 例 (6.4%)、注射部位反応、発疹各 10 例 (5.8%) 等であった¹⁴⁾。

エ. 海外第 III 相試験

1 剤以上の DMARDs に効果不十分な関節リウマチ患者 544 例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における 26 週後の ACR20 は、アダリムマブ投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた。

表 V-25 : 26 週後の ACR20 達成患者の割合

	プラセボ	40mg 隔週	40mg 毎週
ACR20	19.1% (21/110 例)	46.0% [§] (52/113 例)	53.4% [§] (55/103 例)

[§]p<0.05 対プラセボ群

安全性評価対象 434 例における主な有害事象は、頭痛 87 例 (20.0%)、鼻炎 75 例 (17.3%)、発疹 68 例 (15.7%)、注射部位反応 46 例 (10.6%)、そう痒症 41 例 (9.4%) 等であった¹⁵⁾。

オ. 海外第 III 相試験 (関節破壊の進展防止、過去に MTX の使用経験がない患者)

過去に MTX の使用経験がなく、罹病期間が 3 年未満の関節リウマチ患者 799 例を対象とした、二重盲検比較試験における 52 週後の X 線スコア (mTSS) で評価した結果を下表に示す。ベースラインからの変化量は MTX とアダリムマブの併用群が、MTX 単独投与群に比べて有意に少なく (p<0.001)、関節破壊の進展防止効果が確認された¹⁶⁾。

表V-26 : mTSS 変化量 (MTX 使用経験のない患者)

	プラセボ+MTX	40mg 隔週+MTX	40mg 隔週
ベースライン (平均値)	21.8	18.1	18.8
52 週時の変化量 (平均値)	5.7±12.7	1.3±6.5 [§]	3.0±11.2

[§]p<0.001 対 MTX 併用 プラセボ群

アダリムマブ単独投与群 274 例における主な有害事象は、鼻咽頭炎 61 例 (22.3%)、頭痛 56 例 (20.4%)、悪心 46 例 (16.8%)、関節炎増悪 41 例 (15.0%)、上気道感染 23 例 (8.4%) 等であった。MTX 併用群 268 例における主な有害事象は、鼻咽頭炎 82 例 (30.6%)、頭痛 53 例 (19.8%)、上気道感染 50 例 (18.7%)、悪心 45 例 (16.8%)、関節炎増悪 21 例 (7.8%) 等であった¹⁷⁾。

カ. 海外第 III 相試験 (関節破壊の進展防止、MTX 効果不十分な患者)

MTX 効果不十分な関節リウマチ患者 619 例を対象とした、MTX 併用下のプラセボ対照二重盲検試験における 52 週後の X 線スコア (mTSS) で評価した結果を下表に示す。ベースラインからの変化量は MTX とアダリムマブの併用群が、MTX 単独投与群に比べて有意に少なく (p<0.001)、関節破壊の進展防止効果が確認された¹⁸⁾。

表V-27 : mTSS 変化量 (MTX で効果不十分な患者)

	プラセボ+MTX	40mg 隔週+MTX
ベースライン (平均値)	66.4	72.1
52 週時の変化量 (平均値)	2.7±6.8	0.1±4.8 [§]

[§]p<0.001 対プラセボ群

アダリムマブ投与群 419 例における主な有害事象は、上気道感染 82 例 (19.6%)、注射部位疼痛 74 例 (17.7%)、鼻炎 71 例 (16.9%)、副鼻腔炎 64 例 (15.3%)、頭痛 55 例 (13.1%)、悪心 45 例 (10.7%)、下痢 43 例 (10.3%)、発疹 42 例 (10.0%)、尿路感染 38 例 (9.1%) 等であった¹⁹⁾。

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬〉

キ. 国内第 II/III 相試験 (尋常性乾癬)

中等症又は重症の尋常性乾癬患者 (慢性局面型皮疹が体表面積 (BSA) の 10%以上、かつ PASI (Psoriasis Area and Severity Index) スコアが 12 以上) 169 例を対象とした 24 週間投与二重盲検試験における PASI 反応率 (16 週) 結果を下表に示す。アダリムマブ投与群の PASI75 反応率はプラセボ投与群に比べて有意に優れていた²⁰⁾。

表V-28 : 16 週後の PASI75 反応率

	プラセボ	40mg	40mg+L ^a	80mg
PASI75	4.3% (2/46 例)	57.9% [§] (22/38 例)	62.8% [§] (27/43 例)	81.0% [§] (34/42 例)

[§]p<0.001 対プラセボ群

a : 80mg 初回負荷投与あり

安全性評価対象 123 例における主な有害事象は、鼻咽頭炎 45 例 (36.6%)、血中トリグリセ

リド増加 24 例 (19.5%)、血中 CK 増加 17 例 (13.8%)、注射部位紅斑、血中尿酸増加各 16 例 (13.0%) 等であった²¹⁾。

ク. 国内第 III 相試験 (膿疱性乾癬)

既存治療 (エトレチナート、シクロスポリン等) で効果不十分な膿疱性乾癬 (汎発型) 患者 10 例を対象とした非盲検試験における投与 16 週後に臨床的改善 (ベースラインからの皮膚症状スコアが改善又は寛解) を達成した被験者の割合は 70.0% (7/10 例) であった。

主な有害事象は、鼻咽頭炎、そう痒症各 3 例 (30.0%) 等であった²²⁾。

ケ. 海外第 III 相試験 (関節症性乾癬) (参考)

中等症又は重症の活動性関節症性乾癬患者 (腫脹関節数が 3 関節以上、疼痛関節数が 3 関節以上かつ非ステロイド系炎症薬療法で効果が不十分な場合) 313 例を対象とした 24 週間投与プラセボ対照二重盲検試験における 12 週後の ACR20 を下表に示す (患者の約 50%は MTX を併用)。アダリムマブ投与群の ACR20 はプラセボ群に比べて有意に優れていた²³⁾。

表 V-29 : 12 週後の ACR20 達成患者の割合

	プラセボ	40mg 隔週
ACR20	14.2% (23/162 例)	57.6% [§] (87/151 例)

[§]p<0.001 対プラセボ群

また、24 週の関節破壊進展を手及び足の X 線スコア (mTSS) で評価した結果、アダリムマブ投与群のベースラインからの変化量はプラセボ群に比べて有意に少なかった。

表 V-30 : 24 週後の mTSS 変化量

	プラセボ	40mg 隔週
ベースライン (平均値)	19.0	22.6
24 週時の変化量 (平均値)	1.6±7.50	1.0±8.62 [§]

[§]p<0.001 対プラセボ群

安全性評価対象 151 例における主な有害事象は、上気道感染 19 例 (12.6%)、鼻咽頭炎 15 例 (9.9%)、注射部位反応 10 例 (6.6%)、頭痛 9 例 (6.0%)、高血圧 8 例 (5.3%) 等であった²⁴⁾。

〈強直性脊椎炎〉

コ. 国内第 III 相試験

1 剤以上の NSAIDs で効果不十分又は忍容性のない活動性強直性脊椎炎患者 41 例を対象とした非盲検試験における投与 12 週後の改善率 (ASAS (Assessment of Spondylo Arthritis international Society) 20) は、40mg 隔週投与で 73.2% (30/41 例) を示した²⁵⁾。

主な有害事象は、感染症 19 例 (46.3%)、肝機能障害 11 例 (26.8%)、注射部位反応 6 例 (14.6%) 等であった²⁶⁾。

サ. 海外第 III 相試験

活動性強直性脊椎炎患者 (NSAIDs で効果不十分な患者) 315 例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における 12 週後の改善率 (ASAS 20) を下表に示す。アダリムマブ投与群は

プラセボ投与群に比べて ASAS 20 に達した割合が有意に優れていた。

表 V-31 : 12 週後の ASAS 20 反応率

	プラセボ	40mg 隔週
ASAS 20	20.6% (22/107 例)	58.2% [§] (121/208 例)

[§]p<0.001 対プラセボ群

安全性評価対象 208 例における主な有害事象は、鼻咽頭炎 26 例 (12.5%)、頭痛 20 例 (9.6%) 等であった²⁷⁾。

〈若年性特発性関節炎〉

シ. 国内第 III 相試験

既存治療で疾患活動性のコントロールが困難な多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者 25 例を対象とした非盲検試験における投与 16 週後改善率 (ACR Pedi 30 反応率) は MTX 併用例 90.0% (18/20 例)、非併用例 100% (5/5 例)、全体では 92.0% (23/25 例) を示した²⁸⁾。

主な有害事象は、鼻咽頭炎 7 例 (28.0%)、発疹、発熱各 4 例 (16.0%) 等であった²⁹⁾。

ス. 海外第 III 相試験

既存治療で疾患活動性のコントロールが困難な多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者 171 例を対象とした非盲検導入期における投与 16 週後改善率 (ACR Pedi 30 反応率) は MTX 併用群 94.1% (80/85 例)、非併用群 74.4% (64/86 例)、全体では 84.2% (144/171 例) を示した。

また、非盲検導入期 (16 週) で ACR Pedi 30 反応に達した患者を対象とした二重盲検期において、投与 48 週時までの疾患再燃率を下表に示す。

アダリムマブ投与群はプラセボ投与群に比べて疾患再燃率は有意に低かった³⁰⁾。

表 V-32 : 48 週までの疾患再燃率

	プラセボ	アダリムマブ	プラセボ+MTX	アダリムマブ+MTX
疾患再燃率	71.4% (20/28 例)	43.3% [§] (13/30 例)	64.9% (24/37 例)	36.8% [§] (14/38 例)

[§]p<0.05 対プラセボ群

16 週後 (安全性評価対象 171 例) の主な有害事象は、注射部位疼痛 32 例 (18.7%)、注射部位反応 27 例 (15.8%)、注射部位灼熱感 17 例 (9.9%)、頭痛 16 例 (9.4%)、上気道感染 15 例 (8.8%) 等であった。48 週後 (安全性評価対象 68 例) の主な有害事象は、注射部位疼痛、ウイルス感染各 12 例 (17.6%)、上気道感染 11 例 (16.2%)、注射部位反応 10 例 (14.7%)、挫傷 9 例 (13.2%) 等であった³¹⁾。

〈腸管型ベーチェット病〉

セ. 国内第 III 相試験

既存治療 (ステロイド又は免疫調節剤) で効果不十分な腸管型ベーチェット病患者 20 例を対象^{注1)}とした非盲検非対照試験における 24 週後の著明改善率 (消化器症状の総合評価及び内視鏡所見改善度がいずれも 1 以下 (著明改善、完全寛解) となった被験者の割合) は、45.0% (9/20

例) を示した³²⁾。

主な有害事象は、鼻咽頭炎 9 例 (45.0%)、下痢、ベーチェット症候群 (原疾患の悪化)、挫傷、咳嗽各 3 例 (15.0%) であった³³⁾。

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

〈クローン病〉

ソ. 国内第 II/III 相試験

①導入療法

他の治療法 (ステロイド、アザチオプリン、経腸栄養療法等) で効果不十分な中等症又は重症の活動期にあるクローン病患者 (CDAI 値: 220~450) 90 例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における 4 週後の寛解率 (CDAI 値 150 未満) は、アダリムマブ投与群がプラセボ投与群に比べ高かった³⁴⁾。

表 V-33 : 4 週後の寛解率

	プラセボ	160mg (初回) /80mg (2 週後)
寛解率	13.0% (3/23 例)	33.3% (11/33 例)

安全性評価対象 67 例における主な有害事象 (4 週後) は、注射部位反応、上気道感染各 4 例 (6.0%) 等であった³⁵⁾。

②維持療法

導入療法の試験で、4 週後に CR-70 (CDAI 値 70 以上減少) を示したクローン病患者 82 例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における、投与 52 週後の寛解率を下表に示す。52 週後の寛解率は、アダリムマブ投与群がプラセボ投与群に比べ高かった³⁴⁾。

表 V-34 : 52 週後の寛解率

	プラセボ	40mg 隔週
寛解率	9.1% (2/22 例)	38.1% (8/21 例)

安全性評価対象 25 例における主な有害事象 (52 週後) は、鼻咽頭炎 14 例 (56.0%)、鼻漏 4 例 (16.0%)、クローン病、齲歯各 3 例 (12.0%) 等であった³⁶⁾。

タ. 国内第 III 相試験

増量投与

維持療法中に効果が減弱したクローン病患者 28 例を対象とした非盲検試験において、アダリムマブ増量投与による CR-50 (CDAI 値が 50 以上減少) は 8 週後で 75% (21/28 例) であった。

主な有害事象は、鼻咽頭炎 13 例 (46.4%)、クローン病、発疹各 4 例 (14.3%) 等であった³⁷⁾。

チ. 海外試験

①導入療法 (海外第 II/III 相試験)

他の治療法 (ステロイド、アザチオプリン等) で効果不十分な中等症又は重症の活動期にある

クローン病患者（CDAI 値：220～450、抗 TNF 製剤未治療）299 例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における 4 週後の寛解率（CDAI 値 150 未満）を下表に示す。4 週後の寛解率は、アダリムマブ投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた³⁸⁾。

表 V-35：4 週後の寛解率

	プラセボ	160mg（初回）/80mg（2 週後）
寛解率	12.2%（9/74 例）	35.5% [§] （27/76 例）

[§]p<0.001 対プラセボ群

安全性評価対象 225 例における主な有害事象は、注射部位灼熱感 30 例（13.3%）、悪心 17 例（7.6%）、注射部位反応、頭痛各 14 例（6.2%）、注射部位疼痛 13 例（5.8%）等であった³⁹⁾。

②導入療法（海外第 III 相試験）

インフリキシマブで効果が消失した又は不耐な中等症又は重症の活動期にあるクローン病患者（CDAI 値：220～450、インフリキシマブ不応例を除く）325 例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における 4 週後の寛解率を下表に示す。4 週後の寛解率は、アダリムマブ投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた。

表 V-36：4 週後の寛解率

	プラセボ	160mg（初回）/80mg（2 週後）
寛解率	7.2%（12/166 例）	21.4% [§] （34/159 例）

[§]p<0.001 対プラセボ群

安全性評価対象 159 例における主な有害事象は、腹痛、関節痛各 9 例（5.7%）、頭痛、注射部位刺激感各 8 例（5.0%）等であった⁴⁰⁾。

③維持療法（海外第 III 相試験）

他の治療法（ステロイド、アザチオプリン等）で効果不十分な中等症又は重症の活動期にあるクローン病患者（CDAI 値：220～450）854 例に導入療法（初回 80mg、2 週後 40mg）を行い、4 週後に CR-70 を示した患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において 26 週及び 56 週後の寛解率は、アダリムマブ 40mg 隔週投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた。

表 V-37：26 週後及び 56 週後の寛解率

		プラセボ	40mg 隔週
寛解率	26 週	17.1%（29/170 例）	39.5% [§] （68/172 例）
	56 週	11.8%（20/170 例）	36.0% [§] （62/172 例）

[§]p<0.001 対プラセボ群

導入療法期間（854 例）における主な有害事象は、頭痛 51 例（6.0%）、悪心 45 例（5.3%）等であった。二重盲検期間（40mg 隔週群 260 例）における主な有害事象はクローン病 51 例（19.6%）、鼻咽頭炎 29 例（11.2%）、関節痛 27 例（10.4%）等であった⁴¹⁾。

#

〈潰瘍性大腸炎〉

ツ. 国内第 II/III 相試験

他の治療法（ステロイド、アザチオプリン等）で効果不十分な中等症又は重症の潰瘍性大腸炎患者（Mayo スコア 6～12、内視鏡検査サブスコア 2～3、抗 TNF 製剤未治療）273 例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における寛解率（主要評価項目）は、8 週後ではアダリムマブ投与群とプラセボ投与群との差は認められなかったが、52 週後では、アダリムマブ投与群がプラセボ投与群に比べ高かった。また、8 週後における改善率^{注2)}（副次評価項目）は、プラセボ群 35%（34/96 例）、160mg（初回）/80mg（2 週後）群で 50%（45/90 例）であり、アダリムマブ投与群がプラセボ投与群に比べ高かった⁴²⁾。（「V.2.効能又は効果に関連する注意」の項 5.8 参照）

注 2) Mayo スコアがベースラインから 3 かつ 30%以上の減少、かつ、直腸出血サブスコアが 1 以下又はベースラインから 1 以上減少。

表 V-38 : 8 週後及び 52 週後の寛解率

		プラセボ	160mg（初回） /80mg（2 週後）
寛解率 ^a （主要評価項目）	8 週	11.5%（11/96 例）	10.0%（9/90 例）
	52 週 ^b	7.3%（7/96 例）	20.0%（18/90 例）

a : Mayo スコアが 2 以下、かつ、いずれのサブスコアも 1 以下

b : 8 週時以降、効果不十分な場合は救済治療期へ移行可能とされ、移行例は非寛解とされた。

安全性評価対象 177 例における主な有害事象（52 週後）は、感染症 76 例（42.9%）、注射部位反応 18 例（10.2%）等であった⁴³⁾。

テ. 海外第 III 相試験

①導入療法

抗 TNF 製剤未治療で、他の治療法（ステロイド、アザチオプリン等）で効果不十分な中等症又は重症の潰瘍性大腸炎患者（Mayo スコア 6～12、内視鏡検査サブスコア 2～3）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験（576 例）における寛解率は、アダリムマブ投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた⁴⁴⁾。

表 V-39 : 8 週後の寛解率

	プラセボ	160/80mg
寛解率 ^a （8 週）	9.2%（12/130 例）	18.5% [§] （24/130 例）

[§]p<0.05 対プラセボ群

a : Mayo スコアが 2 以下、かつ、いずれのサブスコアも 1 以下

160/80mg 導入群 223 例における主な有害事象は、潰瘍性大腸炎 13 例（5.8%）、疲労 9 例（4.0%）、頭痛 7 例（3.1%）、鼻咽頭炎 6 例（2.7%）であった⁴⁵⁾。

②導入及び維持療法

抗 TNF 製剤の使用経験の有無にかかわらず、他の治療法（ステロイド、アザチオプリン等）で効果不十分な中等症又は重症の潰瘍性大腸炎患者 518 例（Mayo スコア 6～12、内視鏡検査サブスコア 2～3）を対象^{注3)}としたプラセボ対照二重盲検比較試験における寛解率は、アダリム

マブ投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた⁴⁶⁾。

注 3) 抗 TNF 製剤で効果が消失した（二次無効）又は不耐な患者も含まれた。ただし、過去に抗 TNF 製剤に反応しなかった（一次無効）患者は除外された。

表 V-40 : 8 週後及び 52 週後の寛解率

	プラセボ	160/80mg
寛解率 ^a (8 週)	9.3% (23/246 例)	16.5% [§] (41/248 例)
寛解率 ^a (52 週)	8.5% (21/246 例)	17.3% [§] (43/248 例)

[§]p<0.05 対プラセボ群

a : Mayo スコアが 2 以下、かつ、いずれのサブスコアも 1 以下

二重盲検期間における安全性評価対象 257 例における主な有害事象は、潰瘍性大腸炎 58 例 (22.6%)、鼻咽頭炎 45 例 (17.5%)、頭痛 22 例 (8.6%)、腹痛、関節痛各 20 例 (7.8%) 等であった⁴⁵⁾。

ト. 第Ⅲ相試験（維持期高用量）

抗 TNF 製剤の使用経験の有無にかかわらず、他の治療法（ステロイド、アザチオプリン等）で効果不十分な中等症又は重症（Mayo スコア 6~12、内視鏡検査サブスコア 2~3）の潰瘍性大腸炎患者^{注 4)}を対象に二重盲検試験が実施された。海外で実施された主試験（852 例）及び国内で実施されたサブ試験（100 例）における 52 週後の寛解率^{注 5)}を下表に示す。投与 8 週以降にアダリムマブ 40mg を週 1 回投与したときの 52 週後の寛解率は、40mg を隔週投与したときと比較して、主試験の外国人集団では統計学的に有意な差が認められなかったが、サブ試験の日本人集団と主試験の外国人集団の統合集団では有意に優れていた。

表 V-41 : 52 週後の寛解率

	40mg 隔週	40mg 週 1 回
外国人集団	29.0% (42/145 例)	39.5% (60/152 例)
統合集団	30.1% (49/163 例)	41.1% [§] (72/175 例)

[§]p<0.05 対 40mg 隔週投与群

導入期（8 週まで）952 例における主な有害事象は、頭痛 71 例 (7.5%)、潰瘍性大腸炎 63 例 (6.6%) であった。維持期（8 週以降 52 週まで）846 例における主な有害事象は、潰瘍性大腸炎 170 例 (20.1%)、上咽頭炎 104 例 (12.3%)、関節痛 54 例 (6.4%)、上気道感染 50 例 (5.9%)、頭痛 47 例 (5.6%) であった^{47,48)}。

注 4) 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。

注 5) 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。

〈非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎〉

ナ. 第Ⅲ相試験（日本人を含む国際共同試験）

①活動性ぶどう膜炎

経口ステロイド治療中（プレドニゾン換算 10~60mg/日）に再燃した活動性ぶどう膜炎患者

233例（うち日本人16例）を対象として、経口ステロイドの負荷投与により疾患活動性を抑えた後に、経口ステロイド用量を漸減したときの再燃までの期間を評価したプラセボ対照二重盲検比較試験の結果を以下に示す。

表V-42：投与6週以降の再燃^aまでの期間（ITT集団）

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

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

b：投与群及び日本人又は外国人を説明変数としたCox比例ハザードモデル

c：投与群を説明変数としたCox比例ハザードモデル

日本人併合の安全性評価対象119例における主な有害事象は、鼻咽頭炎21例（17.6%）、頭痛13例（10.9%）、疲労、ぶどう膜炎各12例（10.1%）等であった⁴⁹⁾。

②非活動性ぶどう膜炎

過去に経口ステロイド減量により再燃した経験のある、一定用量の経口ステロイド治療（プレドニゾロン換算10～35mg/日）により症状が安定している非活動性ぶどう膜炎患者258例（うち日本人32例）を対象として、試験開始時の経口ステロイドの用量を漸減したときの再燃までの期間を評価したプラセボ対照二重盲検比較試験の結果を以下に示す。

表V-43：投与2週以降の再燃^aまでの期間（ITT集団）

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

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

b：投与群及び日本人又は外国人を説明変数としたCox比例ハザードモデル

c：投与群を説明変数とした Cox 比例ハザードモデル

日本人併合の安全性評価対象 131 例における主な有害事象は、関節痛 28 例（21.4%）、鼻咽頭炎 23 例（17.6%）、頭痛 17 例（13.0%）、疲労 14 例（10.7%）等であった⁵⁰⁾。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(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

製造販売後データベース調査（実施予定）

本剤又は先行バイオ医薬品が処方された患者を対象に重篤な感染症並びに重篤な結核の発現状況（発現頻度を含む）を比較する。

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

該当しない

(7) その他

該当資料なし

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

抗ヒト TNF α モノクローナル抗体製剤

一般名：インフリキシマブ（遺伝子組換え）

完全ヒト型可溶性 TNF α /LT α レセプター製剤

一般名：エタネルセプト（遺伝子組換え）

ヒト型抗ヒト TNF α モノクローナル抗体製剤

一般名：ゴリムマブ（遺伝子組換え）

ペグヒト化抗ヒト TNF α モノクローナル抗体 Fab'断片製剤

一般名：セルトリズマブ ペゴル（遺伝子組換え）

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

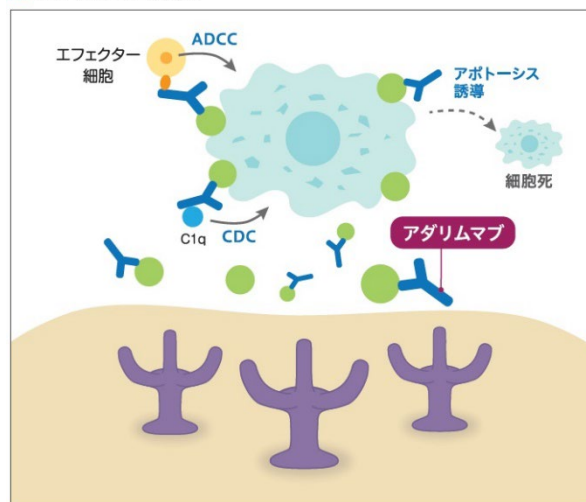
(1) 作用部位・作用機序^{1) 2) 3) 4)}

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である。アダリムマブはヒト 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、アダリムマブは膜結合型 TNF α と結合することで、逆シグナルによるアポトーシスや Fc 領域を介した ADCC 活性あるいは CDC 活性を誘導し、TNF α 産生細胞を破壊することにより、炎症反応を抑制すると考えられている。

■ TNF α により標的細胞に炎症がおきている状態



■ アダリムマブの動き



(2) 薬効を裏付ける試験成績

〈本剤〉

以下の非臨床試験では、本剤として40mg/0.8mL製剤及び原薬を使用し、先行バイオ医薬品は国内流通品と同一とみなせる韓国及び欧州流通品を使用した。本剤の40mg/0.8mL製剤と40mg/0.4mL製剤のTNFファミリーに対する結合親和性、Fc受容体及びC1qに対する結合親和性、TNF α 誘導性細胞傷害に対する阻害活性、ADCC活性及びCDC活性、アポトーシス誘導活性は同等であることが確認されている。

1) TNFファミリーに対する結合親和性⁵¹⁾

①可溶性TNF α に対する結合親和性

本剤又は先行バイオ医薬品の可溶性TNF α に対する結合親和性を、表面プラズモン共鳴 (SPR) 法により算出した解離定数を指標として検討した。その結果、本剤の解離定数は先行バイオ医薬品と類似していた (*in vitro*)。

表VI-1：可溶性TNF α に対する結合親和性

解離定数 ($\times 10^{-11}$ mol/L)					
本剤		先行バイオ医薬品			
製剤 (3ロット)	原薬 (3ロット)	韓国流通品 (3ロット)	欧州流通品 (3ロット)	全ロット (6ロット)	
				最小値~最大値	平均値 \pm 3SD
3.583~3.668	3.443~3.684	3.442~3.669	3.549~3.753	3.442~3.753	3.283~3.939

②膜結合型TNF α に対する結合活性

本剤又は先行バイオ医薬品の膜結合型TNF α に対する結合活性を、ヒト膜結合型TNF α を強制発現させたチャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO-K1細胞) を用いて、酵素結合免疫吸着測定法 (ELISA法) により算出した相対結合活性を指標として検討した。その結果、本剤の相対結合活性は先行バイオ医薬品と類似していた (*in vitro*)。

表VI-2：膜結合型TNF α に対する結合活性

相対結合活性					
本剤		先行バイオ医薬品			
製剤 (3ロット)	原薬 (3ロット)	韓国流通品 (3ロット)	欧州流通品 (3ロット)	全ロット (6ロット)	
				最小値~最大値	平均値 \pm 3SD
0.921~0.965	0.898~0.925	0.909~0.980	0.924~0.971	0.909~0.980	0.858~1.03

相対結合活性 = 標準物質の50%効果濃度 (EC₅₀) 値 / 各被験物質のEC₅₀値

2) 各種 Fc 受容体に対する結合親和性⁵¹⁾

本剤又は先行バイオ医薬品のFc γ RI、Fc γ RIIa、Fc γ RIIb、Fc γ RIIIa及びFcRnに対する結合親和性を、SPR法により算出した解離定数を指標として検討した。その結果、本剤の各種Fc受容体に対する解離定数はいずれも先行バイオ医薬品と類似していた (*in vitro*)。

表VI-3：Fc γ RI、Fc γ RIIa、Fc γ RIIb、Fc γ RIIIa及びFcRnに対する結合親和性

Fc受容体	解離定数					
	本剤		先行バイオ医薬品			
	製剤 (3ロット)	原薬 (3ロット)	韓国流通品 (3~4ロット)	欧州流通品 (3ロット)	全ロット (6~7ロット)	
					最小値~最大値	平均値 \pm 3SD
Fc γ RI(nmol/L)	3.129~3.182	3.070~3.180	3.104~3.319	3.171~3.298	3.104~3.319	2.989~3.475
Fc γ RIIa(μ mol/L)	6.078~6.149	6.195~6.916	6.206~6.623	6.391~6.856	6.206~6.856	5.721~7.282
Fc γ RIIb(μ mol/L)	17.00~17.91	16.48~17.08	16.75~18.46	17.68~18.47	16.75~18.47	15.84~19.81
Fc γ RIIIa(μ mol/L)	4.025~4.125	3.992~4.235	3.974~4.270	4.092~4.419	3.974~4.419	3.702~4.670
FcRn(nmol/L)	580.0~589.3	589.5~602.9	581.0~595.7	591.7~624.7	581.0~624.7	549.9~641.9

3) C1qに対する結合活性⁵¹⁾

本剤又は先行バイオ医薬品のC1qに対する結合活性を、ELISA法により算出した相対結合活性を指標として検討した。その結果、本剤の相対結合活性は先行バイオ医薬品と類似していた (*in vitro*)。

表VI-4：C1qに対する結合活性

相対結合活性					
本剤		先行バイオ医薬品			
製剤 (3ロット)	原薬 (3ロット)	韓国流通品 (3ロット)	欧州流通品 (3ロット)	全ロット (6ロット)	
				最小値~最大値	平均値 \pm 3SD
0.952~1.03	0.945~0.954	0.884~0.956	0.889~0.958	0.884~0.958	0.822~1.03

相対結合活性 = 標準物質のEC₅₀値 / 各被験物質のEC₅₀値

4) TNF α 誘導性細胞傷害に対する阻害活性⁵¹⁾

本剤又は先行バイオ医薬品のTNF α 誘導性細胞傷害に対する阻害活性を、マウス線維芽細胞株(L929細胞)を用いた細胞アッセイ法により算出した相対阻害活性を指標として検討した。その結果、本剤の相対阻害活性は先行バイオ医薬品と類似していた (*in vitro*)。

表VI-5：TNF α 誘導性細胞傷害に対する阻害活性

相対阻害活性					
本剤		先行バイオ医薬品			
製剤 (3ロット)	原薬 (3ロット)	韓国流通品 (3ロット)	欧州流通品 (3ロット)	全ロット (6ロット)	
				最小値~最大値	平均値 \pm 3SD
0.932~0.993	0.963~1.01	0.909~1.01	0.900~0.946	0.900~1.01	0.812~1.09

相対阻害活性 = 標準物質の50%阻害濃度 (IC₅₀) 値 / 各被験物質のIC₅₀値

5) ADCC 活性及び CDC 活性⁵¹⁾

①ADCC 活性

本剤又は先行バイオ医薬品の ADCC 活性を、標的細胞としてヒト膜結合型 TNF α を強制発現させた CHO-K1 細胞、エフェクター細胞として末梢血単核細胞 (PBMC) を用いた細胞アッセイ法により算出した化学発光強度比 (%ADCC) を指標として検討した。IgG 非存在下及び IgG 存在下 (10mg/mL) の試験条件で検討した結果、IgG 非存在下における本剤の %ADCC は先行バイオ医薬品と類似していた。一方、IgG 存在下では、いずれの被験物質も IgG 非存在下に比べて顕著に ADCC 活性が低下し、100 μ g/mL においても明らかな ADCC 活性は認められなかった (*in vitro*)。

表VI-6 : ADCC 活性 (細胞アッセイ法)

試験条件 (被験物質濃度※)	%ADCC					
	本剤		先行バイオ医薬品			
	製剤 (3ロット)	原薬 (3ロット)	韓国流通品 (3ロット)	欧州流通品 (3ロット)	全ロット (6ロット)	
					最小値~最大値	平均値 \pm 3SD
IgG非存在下 (4 μ g/mL)	17.6~18.4	19.4~22.8	18.4~20.8	18.6~22.0	18.4~22.0	16.0~24.3
IgG存在下 (0.000256 μ g/mL)	3.0~3.6	2.5~4.0	4.0~4.4	3.0~4.3	3.0~4.4	—
IgG存在下 (100 μ g/mL)	3.0~4.4	1.9~3.8	4.1~4.8	4.4~4.8	4.1~4.8	—

%ADCC = 各被験物質の化学発光強度 / 細胞を完全に溶解したときの化学発光強度 \times 100
 ※評価に用いる被験物質濃度は、使用するPBMCと標準物質1ロットの用量反応関係を元に設定した。

②CDC活性

本剤又は先行バイオ医薬品の CDC 活性を、ヒト膜結合型 TNF α を強制発現させた CHO-K1 細胞及びウサギ補体を用いた細胞アッセイ法により算出した相対 CDC 活性を指標として検討した。その結果、本剤の相対 CDC 活性は先行バイオ医薬品と類似していた (*in vitro*)。

表VI-7 : CDC 活性

相対CDC活性					
本剤		先行バイオ医薬品			
製剤 (3ロット)	原薬 (3ロット)	韓国流通品 (3ロット)	欧州流通品 (3ロット)	全ロット (6ロット)	
				最小値~最大値	平均値 \pm 3SD
0.941~0.950	0.814~0.903	0.867~0.929	0.871~0.917	0.867~0.929	0.819~0.972

相対CDC活性 = 標準物質の EC₅₀値 / 各被験物質の EC₅₀値

6) アポトーシス誘導活性⁵¹⁾

本剤又は先行バイオ医薬品のアポトーシス誘導活性を、九州大学より供与されたヒト膜結合型 TNF α 発現 Jurkat 細胞^{4) 52) 53)} 及びフローサイトメトリーを用いた細胞アッセイ法により算出した相対活性を指標として検討した。その結果、本剤の相対活性は先行バイオ医薬品と類似していた (*in vitro*)。

表VI-8 : アポトーシス誘導活性

相対活性					
本剤		先行バイオ医薬品			
製剤 (3ロット)	原薬 (3ロット)	韓国流通品 (3ロット)	欧州流通品 (3ロット)	全ロット (6ロット)	
				最小値~最大値	平均値 \pm 3SD
0.844~0.973	0.828~0.880	0.911~1.05	0.872~0.947	0.872~1.05	0.756~1.12

相対活性 = 標準物質の EC₅₀値 / 各被験物質の EC₅₀値

薬効薬理・非臨床試験 (*in vitro*) のまとめ

上述 1) ~ 6) の結果を下表にまとめる。本剤 40mg/0.8mL 製剤の薬理作用は先行バイオ医薬品と類似していた。

試験の種類		先行バイオ医薬品との比較	
結合 親和性	標的抗原 (TNF ファミリー)	可溶性 TNF α	類似
		膜結合型 TNF α	類似
	Fc 受容体	Fc γ RI	類似
		Fc γ RIIa	類似
		Fc γ RIIb	類似
		Fc γ RIIIa	類似
		FcRn	類似
C1q	C1q	類似	
生物活性	TNF α 誘導性細胞傷害に対する阻害活性		類似
	ADCC 活性		類似
	CDC 活性		類似
	アポトーシス誘導活性		類似

7) 関節炎抑制作用⁵⁴⁾

ヒト TNF α を高発現させたトランスジェニックマウス (Tg197 マウス) を用いて、本剤 (製剤) 及び先行バイオ医薬品 (韓国及び欧州流通品) の関節炎発症に及ぼす影響を、肉眼的所見による関節炎スコア及び病理組織学的所見による関節炎スコアを用いて評価した。

試験方法)

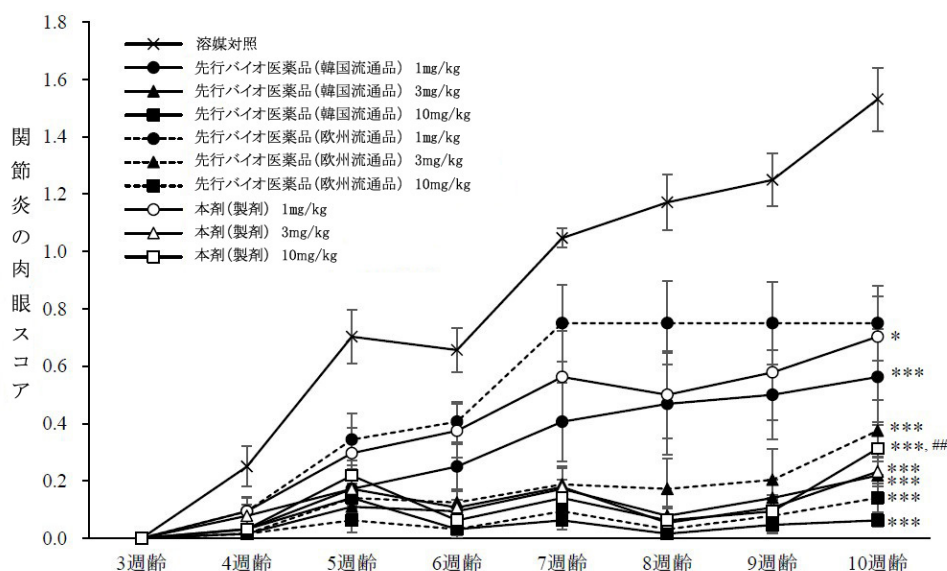
1群8例 (雄4例、雌4例) のTg197マウス (3週齢) に、溶媒、本剤又は先行バイオ医薬品をそれぞれ1、3及び10mg/kg、週2回反復腹腔内投与した (7週間、合計14回)。投与開始から1週間毎に体重測定と関節炎の肉眼的評価 (各個体の関節炎の程度を0から3.0点でスコア化) を実施し、3週齢から10週齢までのスコア累積値も算出した。10週齢時点で両側の後肢膝関節を摘出して、病理組織学的評価 (各個体の関節炎の程度を0から4点でスコア化) を実施した。

ア. 肉眼的所見による関節炎スコアの推移及び累積値

溶媒対照群では、週齢の増加に伴って関節炎スコアが上昇した。本剤群及び先行バイオ医薬品群では、いずれの用量においても溶媒対照群に比べて関節炎スコアが低値で推移し、3及び10mg/kg 群の10週齢時の関節炎スコア及び累積値は、溶媒対照群に比し低値であった。

同用量で比較すると、本剤1及び3mg/kg 群の10週齢時の関節炎スコア及び累積値は、いずれも先行バイオ医薬品群と同程度であった。本剤10mg/kg 群の10週齢時の関節炎スコアは先行バイオ医薬品 (韓国流通品) 群よりわずかに高値であったが、9週齢時までの関節炎スコアは同程度で推移し、累積値は先行バイオ医薬品群と同程度であったことから、10週齢時における本剤群の高値は偶発的なものであると考えられた。したがって、本剤群の肉眼的所見における関節炎スコアは先行バイオ医薬品群と類似していると考えられた。

図VI-1: 本剤及び先行バイオ医薬品の関節炎スコア (肉眼的所見) に及ぼす影響



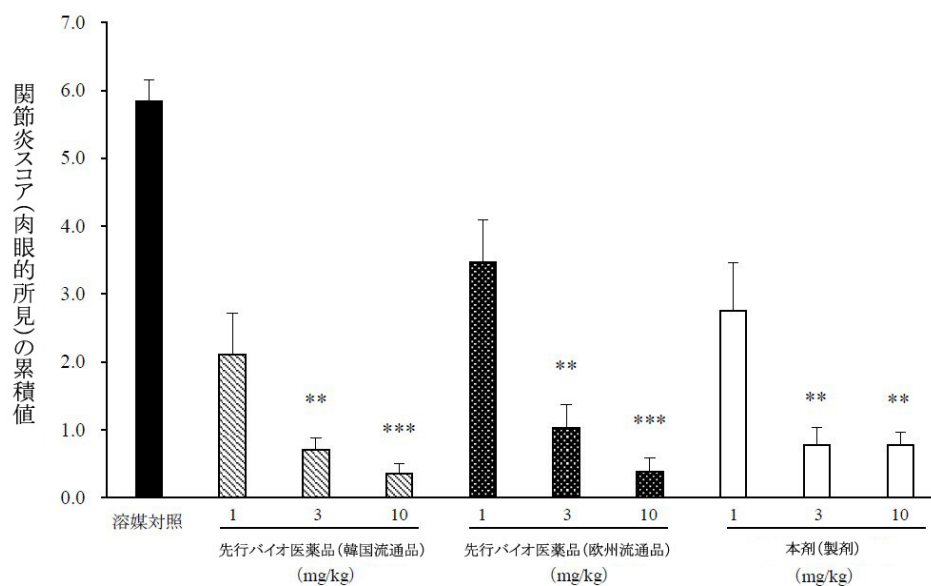
結果は、1群7~8例の平均値及び標準誤差で示す (6週齢以降は本剤3mg/kg 群のみ7例)。

*: $p < 0.05$, ***: $p < 0.001$ vs. 溶媒対照群 (10週齢時、Kruskal-Wallis 検定及びDunnの多重比較検定)

##: $p < 0.01$ vs. 先行バイオ医薬品 (韓国流通品) 10mg/kg 群 (10週齢時、Kruskal-Wallis 検定及びDunnの多重比較検定)

10週齢の関節炎スコアは、1及び3mg/kgの投与量において被験物質間に統計学的有意差は認められなかった ($p > 0.05$, Kruskal-Wallis 検定)。

図VI-2：本剤及び先行バイオ医薬品の関節炎スコア（肉眼的所見）の累積値に及ぼす影響



結果は、1群7~8例の平均値及び標準誤差で示す（本剤3mg/kg投与群のみ7例）。

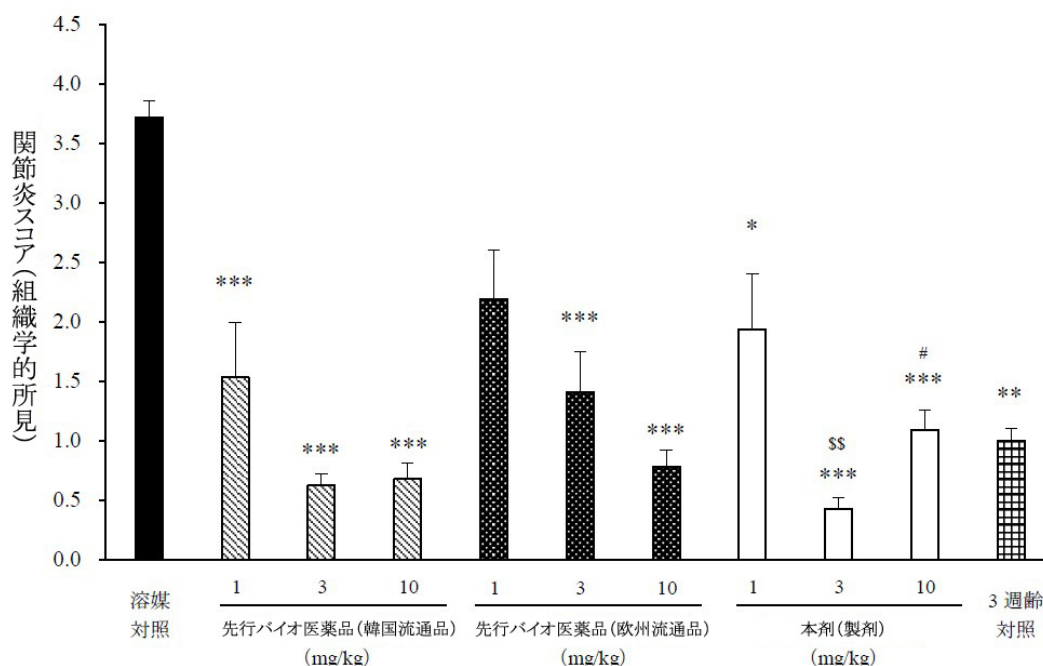
: $p < 0.01$ 、*: $p < 0.001$ vs. 溶媒対照群（Kruskal-Wallis検定及びDunnの多重比較検定）

1、3及び10mg/kgの投与量において、被験物質間に統計学的有意差は認められなかった（ $p > 0.05$ 、Kruskal-Wallis検定）。

イ. 病理組織学的所見による関節炎スコア

溶媒対照群の関節炎スコアは関節炎発症前の 3 週齢対照群と比較して有意に高値であった。本剤群及び先行バイオ医薬品群の関節炎スコアは、溶媒対照群と比較していずれの用量においても低値を示し、先行バイオ医薬品（欧州流通品）1mg/kg 群を除き、統計学的有意差が認められた。同用量で比較すると、本剤 1mg/kg 群の関節炎スコアは、先行バイオ医薬品群と同程度であった。本剤 3 及び 10mg/kg 群の関節炎スコアでは、一方の先行バイオ医薬品群で統計学的有意差が認められたものの、もう一方の先行バイオ医薬品群とは統計学的有意差がなかったことから、先行バイオ医薬品との間での一貫した差異ではなく、実験内のばらつきによるものと考えられた。したがって、本剤群の病理組織学的所見における関節炎スコアは先行バイオ医薬品群と類似していると考えられた。

図 VI-3 : 本剤及び先行バイオ医薬品の関節炎スコア（病理組織学的所見）に及ぼす影響



溶媒対照群及び被験物質群の結果は 1 群 7~8 例の平均値及び標準誤差で示す（本剤 3mg/kg 群及び先行バイオ医薬品（欧州流通品）10mg/kg 群のみ 7 例）。

3 週齢対照群の結果は 4 例の平均値及び標準誤差で示す。

*: $p < 0.05$ 、 **: $p < 0.01$ 、 ***: $p < 0.001$ vs. 溶媒対照群（Kruskal-Wallis 検定及び Dunn の多重比較検定）

\$\$: $p < 0.01$ vs. 先行バイオ医薬品（欧州流通品）3mg/kg 群（Kruskal-Wallis 検定及び Dunn の多重比較検定）

#: $p < 0.05$ vs. 先行バイオ医薬品（韓国流通品）10mg/kg 群（Kruskal-Wallis 検定及び Dunn の多重比較検定）

1mg/kg の各被験物質間に統計学的有意差は認められなかった ($p > 0.05$ 、Kruskal-Wallis 検定)。

〈ヒュミラ®〉

1) 抗 TNF 作用

アダリムマブは TNF α に選択的に結合し、以下の作用を示した⁵⁵⁾ (*in vitro*)。

- ヒト TNF α に対して高い親和性を示した。
- TNF α 受容体 (TNFRI 及び TNFRII) に対する TNF α の結合を阻害した (IC₅₀ 値 : 1.26~1.47 $\times 10^{-9}$ mol/L)。
- L929 細胞に対するヒト TNF α 誘発細胞傷害において細胞死を中和した (IC₅₀ 値 : 1.4~3.5 $\times 10^{-11}$ mol/L)。

アダリムマブはヒト TNF α トランスジェニックマウスモデルにおける関節炎の発症を抑制した⁵⁶⁾ (*in vivo*)。

(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

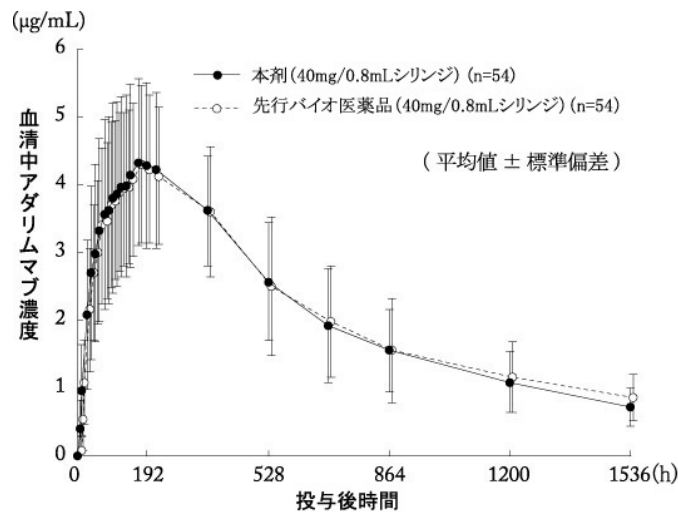
〈本剤〉

ア. 本剤及び先行バイオ医薬品の生物学的同等性

海外第 I 相試験 (LG-ALCL001) (外国人データ)

健康成人男性 108 例に本剤 (40mg/0.8mL シリンジ) 又は先行バイオ医薬品 (40mg/0.8mL シリンジ) (欧州で承認されたアダリムマブ (遺伝子組換え) 製剤) を単回皮下投与し、投与 65 日目までの薬物動態を評価した。両群の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均比の両側 90%信頼区間は、いずれも治験実施計画書で定めた薬物動態の同等性判定基準 (0.80~1.25) の範囲内であり、両剤の薬物動態の同等性が検証された。また、 AUC_{last} についても 0.80~1.25 の範囲内であった。

図VII-1：健康成人男性に本剤及び先行バイオ医薬品をそれぞれ 40mg 単回皮下投与したときの血清中アダリムマブ濃度推移 (外国人データ)



表Ⅶ-1：健康成人男性に本剤及び先行バイオ医薬品をそれぞれ 40mg 単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ（外国人データ）

	本剤 (40mg/0.8mL シリンジ) (n=54)	先行バイオ医薬品 (40mg/0.8mL シリンジ) (n=54)
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$) ^a	4.608±1.281	4.528±1.145
AUC_{last} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) ^a	2913.846±1026.642	2996.193±1106.943
AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) ^a	3354.711±1228.749	3698.691±2054.632
t_{max} (h) ^b	168.1 [48.0、360.2]	191.5 [60.0、360.4]
$t_{1/2}$ (h) ^b	355.3 [99.1、971.7]	404.3 [79.0、5241.4]

a：平均値±標準偏差、b：中央値 [最小値、最大値]

表Ⅶ-2：投与製剤間の薬物動態パラメータの比較（外国人データ）

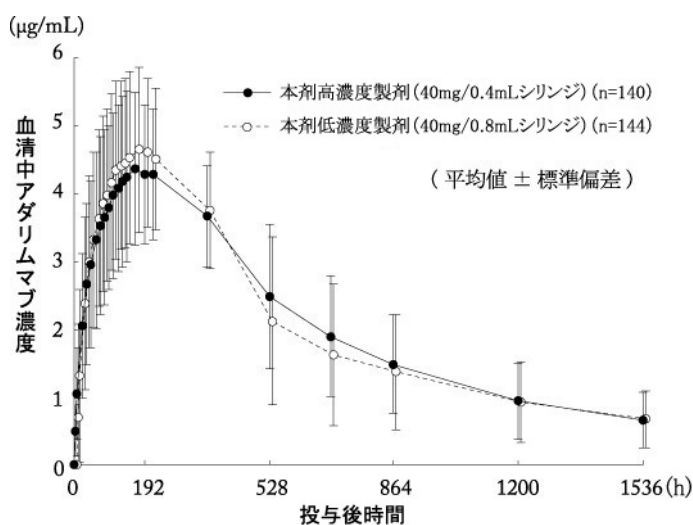
	幾何平均		幾何平均比 (A/B) [両側 90%信頼区間]
	本剤 (A) (40mg/0.8mL シリンジ) (n=54)	先行バイオ医薬品 (B) (40mg/0.8mL シリンジ) (n=54)	
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	4.426	4.373	1.01 [0.92、1.11]
AUC_{last} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	2722.851	2781.686	0.98 [0.86、1.11]
AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	3130.432	3277.785	0.96 [0.83、1.10]

イ. 本剤の高濃度製剤群及び低濃度製剤の生物学的同等性

国内生物学的同等性試験 (BE 試験)

日本人健康成人男性 284 例に本剤高濃度製剤 (40mg/0.4mL シリンジ [承認製剤]) 又は本剤低濃度製剤 (40mg/0.8mL シリンジ) を単回皮下投与し、投与 65 日目までの薬物動態を評価した。 C_{max} 及び AUC_{last} の対数変換値の平均値の差 (高濃度製剤群-低濃度製剤群) の両側 90%信頼区間は、いずれも治験実施計画書で定めた同等性判定基準 [$\log(0.80)\sim\log(1.25)$] の範囲に含まれ、両製剤の生物学的同等性が検証された⁸⁾。

図Ⅶ-2：日本人健康成人男性に本剤低濃度製剤及び本剤高濃度製剤をそれぞれ 40mg 単回皮下投与したときの血清中アダリムマブ濃度推移



表VII-3：日本人健康成人男性に本剤低濃度製剤及び本剤高濃度製剤をそれぞれ40mg単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

	本剤 (40mg/0.4mL シリンジ)	本剤 (40mg/0.8mL シリンジ)
C_{max} (μ g/mL)	4.734±1.241 (n=140)	5.069±1.561 (n=144)
AUC_{last} (μ g·h/mL)	2946.478±1023.946 (n=140)	2770.651±1126.672 (n=144)
AUC_{inf} (μ g·h/mL)	3374.199±1339.761 (n=135)	3170.261±1400.589 (n=138)
t_{max} (h)	186.3±66.3 (n=140)	170.4±62.6 (n=144)
$t_{1/2}$ (h)	352.72±198.34 (n=135)	303.80±208.62 (n=138)

平均値±標準偏差

表VII-4：投与製剤間の薬物動態パラメータの比較

	平均値a		平均値の差ab [両側90%信頼区間]	平均値の比c [両側90%信頼区間]
	高濃度製剤	低濃度製剤		
C_{max} (μ g/mL)	0.6608	0.6876	-0.0268[-0.0497, -0.0039]	0.9402[0.8919, 0.9911]
AUC_{last} (μ g·h/mL)	3.4410	3.4039	0.0372[0.0024, 0.0719]	1.0893[1.0056, 1.1800]

解析対象：生物学的同等性解析対象集団

a：常用対数変換

b：平均値の差=(高濃度製剤群の平均値)-(低濃度製剤群の平均値)

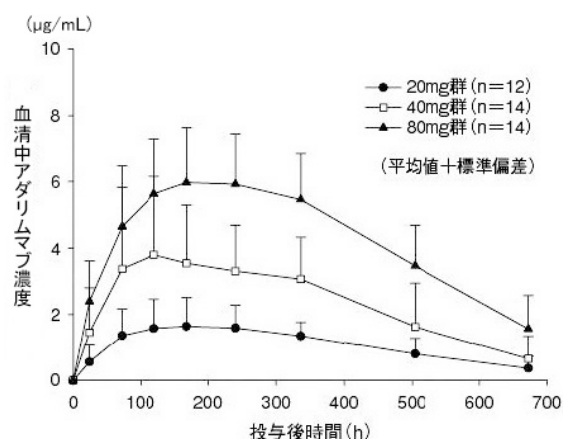
c：平均値の比= $10^{\frac{\text{平均値の差}}{\text{平均値の差}}}$

〈ヒュミラ®〉

〈関節リウマチ〉

関節リウマチ患者にアダリムマブ 20mg、40mg 及び 80mg を単回皮下投与したときの血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 20mg～80mg の用量範囲で線形性を示した。また、日本人関節リウマチ患者における血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⁵⁷⁾ (日本人データ)。

図Ⅶ-3：日本人関節リウマチ患者にアダリムマブ 20mg、40mg 及び 80mg を単回皮下投与したときの血清中アダリムマブ濃度推移



表Ⅶ-5：日本人関節リウマチ患者におけるアダリムマブの薬物動態パラメータ

	20mg 群	40mg 群	80mg 群
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	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} ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	465.8 ± 217.8 (n=12)	1039.1 ± 530.7 (n=14)	1697.2 ± 455.8 (n=14)
AUC_{0-672h} ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	740.0 ± 324.7 (n=12)	1620.8 ± 814.9 (n=14)	2864.1 ± 735.4 (n=14)
$t_{1/2}$ (h)	339.3 ± 186.6 (n=7)	298.0 ± 88.9 (n=9)	265.6 ± 64.0 (n=9)
CL/F (mL/h)	18.0 ± 6.2 (n=7)	22.1 ± 13.9 (n=9)	24.1 ± 8.7 (n=9)

平均値±標準偏差

健康成人被験者にアダリムマブ 40mg を単回皮下投与したときの C_{max} 及び T_{max} は、それぞれ $4.7 \pm 1.6 \mu\text{g/mL}$ 及び 131 ± 56 時間であった⁵⁸⁾。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⁵⁹⁾ (外国人データ)。

2) 反復投与

〈本剤〉

国際共同第 III 相試験 (LG-ALCL002) (外国人データを含む)

MTX 治療で効果不十分な RA 患者を、本剤継続投与群 (投与期 I 期及び投与期 II 期ともに本剤 40mg/0.8mL を投与する群)、切替投与群 (投与期 I 期に先行バイオ医薬品 40mg/0.8mL (韓国で承認されたアダリムマブ (遺伝子組換え) 製剤) を投与し、投与期 II 期に本剤 40mg/0.8mL を投与する群) 及び先行バイオ医薬品継続投与群 (投与期 I 期及び投与期 II 期ともに先行バイオ医薬品 40mg/0.8mL を投与する群) の 3 群に割り付け、投与期 12 週時、投与期 24 週時及び投与期 52 週時の薬物動態を評価した。

投与期 12 週時、24 週時及び 52 週時の血清中トラフ濃度の幾何平均値 (幾何変動係数) は、本剤継続投与群でそれぞれ 5772.726ng/mL (190.2%)、7319.970ng/mL (160.6%) 及び 7018.768ng/mL (212.9%)、先行バイオ医薬品継続投与群でそれぞれ 4778.629ng/mL (256.4%)、6129.941ng/mL (209.8%) 及び 6433.830ng/mL (214.4%)、切替投与群でそれぞれ 5516.637 ng/mL (177.4%)、6539.852 ng/mL (268.8%) 及び 6630.677 ng/mL (306.0%) であった。

本剤継続投与群の血清中トラフ濃度 (幾何平均値) の先行バイオ医薬品継続群に対する比 [両側 90%信頼区間] は、投与期 12 週時、投与期 24 週時及び投与期 52 週時において、1.208 [0.918, 1.589]、1.194 [0.926, 1.539] 及び 1.091 [0.814, 1.462] であり、血清中トラフ濃度は、投与期 12 週時から投与期 52 週時にわたり両群間で大きく異ならなかった。

〈ヒュミラ®〉

〈関節リウマチ〉

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)。20mg、40mg 及び 80mg の用量で隔週皮下投与したときの定常状態における血清中トラフ濃度は用量にほぼ比例して増加した⁶⁰⁾ (日本人データ)。

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬〉

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⁶¹⁾ (日本人データ)。

〈強直性脊椎炎〉

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⁶²⁾ (日本人データ)。

〈若年性特発性関節炎〉

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⁶³⁾ (日本人データ)。

〈腸管型ベーチェット病〉

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 (日本人データ)⁶⁴⁾。

〈クローン病〉

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 $12\mu\text{g/mL}$ 、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 $5\sim 7\mu\text{g/mL}$ であった⁶⁵⁾。

維持療法中に効果が減弱したクローン病患者（ベースライントラフ濃度：約 $3\mu\text{g/mL}$ ）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 $7\sim 9\mu\text{g/mL}$ であった³⁷⁾（日本人データ）。

＃ 〈潰瘍性大腸炎〉

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 $6\sim 9\mu\text{g/mL}$ であった⁴³⁾（日本人データ）。

潰瘍性大腸炎患者にアダリムマブ 160mg を初回投与し、2週目に 80mg、4週目及び6週目に 40mg、8週目以降に 40mg を毎週1回皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約 $14\sim 17\mu\text{g/mL}$ であった⁶⁶⁾（日本人及び外国人データ）。

〈非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎〉

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 $8\mu\text{g/mL}$ であった⁶⁷⁾（日本人データ）。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

メトトレキサートとの併用により本剤のクリアランスが低下するおそれがある。（「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

臨床試験における薬物速度論的パラメータ算出：ノンコンパートメント法

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

日本人健康成人男性に、本剤（40mg/0.4mL シリンジ）を単回皮下投与したとき、解析対象 135 例の k_{el} （算術平均±標準偏差）は $0.0030\pm 0.0023/h$ であった⁸⁾。

(4) クリアランス

日本人健康成人男性に、本剤（40mg/0.4mL シリンジ）を単回皮下投与したとき、解析対象 135 例の CL/F （算術平均±標準偏差）は $13.890\pm 5.797\text{mL/h}$ であった⁸⁾。

(5) 分布容積

日本人健康成人男性に、本剤（40mg/0.4mL シリンジ）を単回皮下投与したとき、解析対象 135 例の Vd/F（算術平均±標準偏差）は 5818.6±2083.4mL であった⁸⁾。

(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

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

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

(3) 乳汁への移行性

〈ヒュミラ®〉

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⁶⁸⁾（外国人データ）。

(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

〈ヒュミラ®〉

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⁶⁹⁾（外国人データ）。

※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

〈ヒュミラ®〉

アダリムマブは、ヒト IgG1 骨格を持つ抗体であることから、他の免疫グロブリンと同様に異化されると推察される⁷⁰⁾。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(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

〈ヒュミラ®〉（サル）

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⁷¹⁾。

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

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

〈効能共通〉

- 1.1 本剤投与により、結核、肺炎、敗血症を含む重篤な感染症及び脱髄疾患の新たな発生もしくは悪化等が報告されており、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。また、本剤の投与において、重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師の管理指導のもとで使用し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。

[1.2、1.3、2.1、2.2、2.4、8.1-8.3、9.1.1、9.1.2、9.1.4、11.1.1、11.1.2、11.1.4、15.1.5 参照]

1.2 感染症

1.2.1 重篤な感染症

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

1.2.2 結核

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

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

- 1.4 本剤についての十分な知識と適応疾患の治療の知識・経験をもつ医師が使用すること。[5.1、5.2、5.4-5.8、5.10 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、5.4-5.8、5.10 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。[5.2 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。 [5.10 参照]

(解説)

国際共同第 III 相試験 (002 試験) の成績及び先行バイオ医薬品の臨床試験成績等より、本剤と先行バイオ医薬品の安全性は大きく異ならないと考えられることから、先行バイオ医薬品の添付文書に合わせて、本剤の取得した適応症に関して設定した。

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)

国際共同第 III 相試験 (002 試験) の成績及び先行バイオ医薬品の臨床試験成績等より、本剤と先行バイオ医薬品の安全性は大きく異ならないと考えられることから、先行バイオ医薬品の添付文書に合わせて設定した。

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ので注意すること。また、本剤の適用にあたっては本剤投与のリスクベネフィットを慎重に検討すること。本剤投与前にツベルクリン反応等の検査が陰性の患者においても、投与後活動性結核があらわれることがあるため、本剤投与中は胸部 X 線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現に十分注意すること。患者に対し、結核の症状が疑われる場合（持続する咳、体重減少、発熱等）は速やかに主治医に連絡するよう説明すること。[1.1、1.2.2、2.2、9.1.2、11.1.2 参照]
- 8.4 本剤を含む抗 TNF 製剤による B 型肝炎ウイルスの再活性化が認められているので、本剤投与に先立って、B 型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。[9.1.3、11.1.8 参照]
- 8.5 本剤投与において、生ワクチンの接種に起因する感染症を発現したとの報告はないが、感染症発現のリスクを否定できないので、生ワクチン接種は行わないこと。[9.5.2、9.7.1 参照]
- 8.6 注射部位において紅斑、発赤、疼痛、腫脹、そう痒、出血等が多数認められているので、本剤を慎重に投与するとともに、発現に注意し、必要に応じて適切な処置を行うこと。
- 8.7 本剤を含む抗 TNF 療法において、新たな自己抗体（抗核抗体）の発現が報告されている。[11.1.3、15.1.3 参照]
- 8.8 本剤を含む抗 TNF 療法において、既存の乾癬の悪化もしくは新規発現（膿疱性乾癬を含む）が報告されている。これらの多くは、他の免疫抑制作用を有する薬剤を併用した患者において報告されている。多くの症例は抗 TNF 製剤の投与中止によって回復したが、他の抗 TNF 製剤の再投与によって再度発現した例もある。症状が重度の場合及び局所療法により改善しない場合は本剤の中止を考慮すること。
- 8.9 本剤において、サルコイドーシスの悪化（皮膚、肺又は眼症状）が報告されている。サルコイドーシス患者に本剤を投与する場合には、十分な観察を行い、サルコイドーシスの悪化に注意すること。サルコイドーシス症状が悪化した場合には、適切な処置を行うこと。
- 8.10 本剤の投与により、本剤に対する抗体が産生されることがある。臨床試験における日本人での産生率は、関節リウマチ 44.0%（メトトレキサート併用下では 19.3%）、尋常性乾癬 11.6%、膿疱性乾癬 30.0%、強直性脊椎炎 16.0%、若年性特発性関節炎 20.0%（メトトレキサート併

用下では 15.0%)、腸管型ベーチェット病 5.0%、クローン病 6.1%、潰瘍性大腸炎 7.8%及び非感染性ぶどう膜炎 12.5%であった。臨床試験において本剤に対する抗体の産生が確認された患者においては、本剤の血中濃度が低下する傾向がみられた。血中濃度が低下した患者では効果減弱のおそれがある。

- 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)

国際共同第 III 相試験 (002 試験) の成績及び先行バイオ医薬品の臨床試験成績等より、本剤と先行バイオ医薬品の安全性は大きく異ならないと考えられることから、先行バイオ医薬品の添付文書に合わせて、本剤の取得した適応症に関して設定した。

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

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

(解説)

国際共同第 III 相試験（002 試験）の成績及び先行バイオ医薬品の臨床試験成績等より、本剤と先行バイオ医薬品の安全性は大きく異ならないと考えられることから、先行バイオ医薬品の添付文書に合わせて設定した。

(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)

国際共同第 III 相試験（002 試験）の成績及び先行バイオ医薬品の臨床試験成績等より、本剤と先行バイオ医薬品の安全性は大きく異ならないと考えられることから、先行バイオ医薬品の添付文書に合わせて設定した。

(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)

国際共同第 III 相試験（002 試験）の成績及び先行バイオ医薬品の臨床試験成績等より、本剤と先行バイオ医薬品の安全性は大きく異ならないと考えられることから、先行バイオ医薬品の添付文書に合わせて設定した。

(7) 小児等

<p>9.7 小児等</p> <p>〈効能共通〉</p> <p>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]</p> <p>〈若年性特発性関節炎〉</p> <p>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。</p> <p>〈若年性特発性関節炎以外〉</p> <p>9.7.3 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。</p>
--

(解説)

国際共同第 III 相試験（002 試験）の成績及び先行バイオ医薬品の臨床試験成績等より、本剤と先行バイオ医薬品の安全性は大きく異ならないと考えられることから、先行バイオ医薬品の添付文書に合わせて設定した。

(8) 高齢者

<p>9.8 高齢者</p> <p>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。</p>

(解説)

国際共同第 III 相試験（002 試験）の成績及び先行バイオ医薬品の臨床試験成績等より、本剤と先行バイオ医薬品の安全性は大きく異ならないと考えられることから、先行バイオ医薬品の添付文書に合わせて設定した。

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)

国際共同第 III 相試験（002 試験）の成績及び先行バイオ医薬品の臨床試験成績等より、本剤と先行バイオ医薬品の安全性は大きく異ならないと考えられることから、先行バイオ医薬品の添付文書に合わせて設定した。

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)

国際共同第 III 相試験 (002 試験) の成績及び先行バイオ医薬品の臨床試験成績等より、本剤と先行バイオ医薬品の安全性は大きく異ならないと考えられることから、先行バイオ医薬品の添付文書に合わせて設定した。

(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、血中トリプシン増加	特発性血小板減少性紫斑病（ITP）、APTT延長
代謝・栄養	—	血中トリグリセリド上昇、血中尿酸増加、血中コレステロール上昇、乳酸脱水素酵素（LDH）上昇、体重増加、高血糖、CK上昇、CRP上昇、高脂血症、糖尿病	体重減少、血中リン減少、食欲不振、血中アルブミン減少、総蛋白増加、血中カリウム減少、血中カルシウム減少、血中カルシウム増加、血中クロール減少、血中コレステロール減少、血中ナトリウム減少、血中トリグリセリド減少、CK減少、総蛋白減少、脱水、高カリウム血症、痛風、食欲亢進、肥満、低血糖、血中マグネシウム増加、血中リン増加、グリコヘモグロビン増加	—

感覚器	—	結膜炎、眼の異常感	麦粒腫、難聴、中耳炎、耳鳴、眼瞼浮腫、外耳炎、白内障、耳不快感、耳出血、結膜出血、眼脂、乾性角結膜炎、乱視、眼瞼炎、霰粒腫、複視、角膜炎、角膜症、高眼圧症、光視症、網膜変性、網膜静脈閉塞、高血圧性網膜症、強膜出血、強膜炎、真珠腫、緑内障、耳痛、角膜損傷、耳垢栓塞、角膜びらん、眼出血、硝子体浮遊物、耳感染、聴覚刺激検査異常、流涙増加、霧視、一過性視力低下、網膜出血、眼圧上昇	眼の刺激又は炎症、視覚障害、眼球感覚障害、全眼球炎、虹彩炎、耳介腫脹、耳そう痒症
循環器	—	高血圧	動悸、期外収縮、低血圧、心房細動、狭心症、心弁膜疾患、不整脈、心房頻脈、心不全、心タンポナーデ、心血管障害、冠動脈疾患、心室拡張、左房拡張、フィブリン D ダイマー増加、頻脈、血栓性静脈炎、動脈硬化症、出血、ほてり、不安定血圧、末梢動脈瘤、静脈炎、壊死性血管炎、血管拡張、急性心筋梗塞、心電図異常、レイノー現象	心停止、冠動脈不全、心嚢液貯留、血腫、血管閉塞、大動脈狭窄、大動脈瘤
呼吸器	上気道感染（鼻咽頭炎等）（50.0%）、咳嗽	インフルエンザ、鼻炎、鼻漏、鼻閉	慢性気管支炎、喘息、気管支肺炎、喉頭気管支炎、インフルエンザ性肺炎、鼻出血、特発性器質化肺炎、発声障害、呼吸困難、中葉症候群、咽頭紅斑、くしゃみ、気管支狭窄、過換気、胸水、胸膜線維症、胸膜炎、気胸、喘鳴、声帯ポリープ、百日咳、喀血、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、齧歯、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、腹部腫瘤、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、胃ポリリー	憩室炎、口腔内潰瘍形成、直腸出血、大腸炎、小腸炎

			<p>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 of 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、歯髓炎、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</p>	
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	<p>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</p>	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、椎間板突出、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、頸部嚢腫、筋炎、手根管症候群、滑液包炎、ミオパチー、骨壊死	横紋筋融解症
内分泌系	—	—	甲状腺腫、甲状腺機能亢進症、血中ヒト絨毛性ゴナドトロピン増加、甲状腺機能低下症、副腎腺腫、クッシング様症状	甲状腺障害
泌尿器・生殖器	—	血尿、膀胱炎、女性生殖器系感染、蛋白尿、尿沈渣陽性	血中尿素増加、尿中白血球エステラーゼ陽性、尿中ブドウ糖陽性、尿中ケトン体陽性、尿中細菌検出、夜間頻尿、不正子宮出血、腎・尿路結石、腎膿瘍、血中クレアチニン増加、子宮平滑筋腫、腎機能障害、頻尿、慢性腎不全、水腎症、腎梗塞、腺筋症、性器出血、月経過多、前立腺炎、陰部そう痒症、膣分泌物、尿 pH 上昇、陰嚢水腫、尖圭コンジローマ、淋疾、尿道炎、尿中結晶陽性、排尿困難、尿意切迫、腎血管障害、良性前立腺肥大症、精巣上体炎、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、	インフルエンザ様疾患、サルコイドーシス

			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	
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)

国際共同第III相試験(002試験)の成績及び先行バイオ医薬品の臨床試験成績等より、本剤と先行バイオ医薬品の安全性は大きく異ならないと考えられることから、先行バイオ医薬品の添付文書に合わせて設定した。

◆副作用頻度一覧表等

国際共同第 III 相試験（002 試験）：本剤継続投与群における副作用

本剤 40mg を 2 週に 1 回投与された関節リウマチ患者を対象とした国際共同第 III 相試験の本剤継続投与群において、安全性解析対象症例 192 例中 94 例（49.0%）に副作用が認められた。

安全性解析対象例数	192 例
副作用発現例数	94 例（49.0%）

	発現例数		発現例数		発現例数
感染症及び寄生虫症	60 (31.3%)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.5%)	菌周病	1 (0.5%)
ウイルス性上気道感染	17 (8.9%)	血中コレステロール増加	1 (0.5%)	口内炎	1 (0.5%)
上気道感染	9 (4.7%)	リンパ球数増加	1 (0.5%)	舌腫脹	1 (0.5%)
帯状疱疹	5 (2.6%)	結核菌群検査陽性	1 (0.5%)	一般・全身障害及び投与部位の状態	10 (5.2%)
口腔ヘルペス	5 (2.6%)	血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.5%)	注射部位反応	2 (1.0%)
肺炎	5 (2.6%)	リンパ球数減少	1 (0.5%)	注射部位疼痛	2 (1.0%)
膀胱炎	5 (2.6%)	抗核抗体陽性	1 (0.5%)	注射部位紅斑	1 (0.5%)
気管支炎	5 (2.6%)	血中クレアチニン増加	1 (0.5%)	倦怠感	1 (0.5%)
咽頭炎	4 (2.1%)	血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.5%)	注射部位内出血	1 (0.5%)
胃腸炎	4 (2.1%)	好酸球数増加	1 (0.5%)	発熱	1 (0.5%)
慢性副鼻腔炎	2 (1.0%)	肝酵素異常	1 (0.5%)	注射部位出血	1 (0.5%)
膿痂疹	2 (1.0%)	体重増加	1 (0.5%)	注射部位知覚低下	1 (0.5%)
結核性腹膜炎	2 (1.0%)	皮膚及び皮下組織障害	15 (7.8%)	注射部位蕁麻疹	1 (0.5%)
ニューモシスチス・イロペチイ肺炎	2 (1.0%)	発疹	3 (1.6%)	肝胆道系障害	4 (2.1%)
肺結核	2 (1.0%)	湿疹	3 (1.6%)	肝機能異常	3 (1.6%)
蜂巣炎	1 (0.5%)	脱毛症	2 (1.0%)	中毒性肝炎	1 (0.5%)
細菌性膀胱炎	1 (0.5%)	膿疱性乾癬	2 (1.0%)	神経系障害	2 (1.0%)
菌周炎	1 (0.5%)	皮膚炎	1 (0.5%)	浮動性めまい	2 (1.0%)
尿路感染	1 (0.5%)	褥瘡性潰瘍	1 (0.5%)	代謝及び栄養障害	2 (1.0%)
インフルエンザ	1 (0.5%)	薬疹	1 (0.5%)	高血糖	1 (0.5%)
非定型マイコバクテリア感染	1 (0.5%)	皮膚乾燥	1 (0.5%)	脂質異常症	1 (0.5%)
結膜炎	1 (0.5%)	異汗性湿疹	1 (0.5%)	高尿酸血症	1 (0.5%)
細菌性結膜炎	1 (0.5%)	皮下出血	1 (0.5%)	心臓障害	2 (1.0%)
サイトメガロウイルス性腸炎	1 (0.5%)	そう痒症	1 (0.5%)	大動脈弁閉鎖不全症	1 (0.5%)
せつ	1 (0.5%)	皮膚剥脱	1 (0.5%)	慢性心不全	1 (0.5%)
単純ヘルペス	1 (0.5%)	皮膚腫瘍	1 (0.5%)	血液及びリンパ系障害	2 (1.0%)
麦粒腫	1 (0.5%)	呼吸器、胸部及び縦隔障害	15 (7.8%)	貧血	1 (0.5%)
潜伏結核	1 (0.5%)	上気道の炎症	5 (2.6%)	血小板減少症	1 (0.5%)
髄膜炎	1 (0.5%)	咳嗽	4 (2.1%)	先天性、家族性及び遺伝性障害	2 (1.0%)
鼻咽頭炎	1 (0.5%)	器質性肺炎	2 (1.0%)	あざ	1 (0.5%)
爪真菌症	1 (0.5%)	間質性肺疾患	2 (1.0%)	ラトケ嚢胞	1 (0.5%)
骨髄炎	1 (0.5%)	口腔咽頭痛	2 (1.0%)	筋骨格系及び結合組織障害	1 (0.5%)
処置後感染	1 (0.5%)	喘息	1 (0.5%)	筋膜疼痛症候群	1 (0.5%)
膿疱性皮疹	1 (0.5%)	喀痰増加	1 (0.5%)	良性、悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む)	1 (0.5%)
敗血症	1 (0.5%)	胃腸障害	12 (6.3%)	肺腺癌	1 (0.5%)
皮膚細菌感染	1 (0.5%)	悪心	3 (1.6%)	生殖系及び乳房障害	1 (0.5%)
顔面白癩	1 (0.5%)	便秘	2 (1.0%)	機能不全性子宮出血	1 (0.5%)
扁桃炎	1 (0.5%)	消化不良	2 (1.0%)	耳及び迷路障害	1 (0.5%)
外陰部膣カンジダ症	1 (0.5%)	腹痛	1 (0.5%)	突発性難聴	1 (0.5%)
臨床検査	18 (9.4%)	慢性胃炎	1 (0.5%)	眼障害	1 (0.5%)
白血球数減少	3 (1.6%)	下痢	1 (0.5%)	霧視	1 (0.5%)
肝酵素上昇	2 (1.0%)	軟便	1 (0.5%)	内分泌障害	1 (0.5%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.0%)	胃食道逆流性疾患	1 (0.5%)	クッシング症候群	1 (0.5%)
肝機能検査値上昇	2 (1.0%)	舌痛	1 (0.5%)		
好中球数減少	1 (0.5%)	大腸ポリープ	1 (0.5%)		

MedDRA v20.0

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. 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）

国際共同第 III 相試験（002 試験）の成績及び先行バイオ医薬品の臨床試験成績等より、本剤と先行バイオ医薬品の安全性は大きく異ならないと考えられることから、先行バイオ医薬品の添付文書に合わせて設定した。

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 本剤はうっ血性心不全患者を対象とした臨床試験を実施していないが、本剤投与下でうっ血性心不全の悪化が報告されている。また、他の抗 TNF 製剤におけるうっ血性心不全を対象とした臨床試験では、心不全症状の悪化、死亡率の上昇が報告されている。[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^{16) 18) 27) 38) 41) 72-76)}。 [1.1、8.2 参照]

(解説)

国際共同第 III 相試験 (002 試験) の成績及び先行バイオ医薬品の臨床試験成績等より、本剤と先行バイオ医薬品の安全性は大きく異ならないと考えられることから、先行バイオ医薬品の添付文書に合わせて設定した。

(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学的活性の消失が認められ、十分な曝露量が得られない。このため、がん原性試験は実施されていない。

(解説)

国際共同第 III 相試験 (002 試験) の成績及び先行バイオ医薬品の臨床試験成績等より、本剤と先行バイオ医薬品の安全性は大きく異ならないと考えられることから、先行バイオ医薬品の添付文書に合わせて設定した。

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

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験⁷⁴⁾

(カニクイザルにおける13週間間欠皮下投与毒性試験)

下表の方法で反復投与毒性試験を行った(雌雄各3頭/群)。また、両剤の83mg/kg群及び対照群では、投与終了後10週間休薬する回復性評価のため雌雄各2例/群を追加した。その結果、薬物投与による死亡及び切迫屠殺例はなく、全身性の変化は認められなかった。本剤投与により、白脾髄、腸間膜リンパ節・顎下リンパ節ならびにパイエル板の二次濾胞の胚中心におけるリンパ球密度の減少が認められた。免疫組織化学的検査では、脾臓におけるB細胞/濾胞樹状細胞のマーカーであるCD20/CD21陽性反応の減少もしくは減少傾向も認められた。TNF α シグナルは、リンパ濾胞におけるB細胞の分化・増殖ならびに濾胞樹状細胞との相互作用の維持に重要な役割を果たすと考えられ、これらの変化はいずれもアダリムマブのTNF α 中和作用に起因した変化と考えられた。これらの変化は、先行バイオ医薬品でも認められ、その発現頻度と程度に本剤群と明らかな差はなかった。また、両剤のTKパラメータも同程度で、抗薬物抗体は検出されなかった。以上より、本剤及び先行バイオ医薬品に毒性学的に意義のある変化は認められず、両剤の無毒性量はいずれも83mg/kgと推定され、両者の毒性学的性質は同等/同質であると考えられた。

動物/系統	カニクイザル
投与方法/期間	週1回間欠皮下投与、13週間
群構成	1) 本剤(40mg/0.8mL製剤) : 0、32、83mg/kg 2) 先行バイオ医薬品(韓国流通品) : 83mg/kg
評価項目	1) 一般状態、体重、摂餌量 2) 血液検査(血液学的検査、血液生化学的検査) 3) 尿検査 4) 眼科学的検査 5) その他の機能検査(心電図) 6) 器官重量、病理組織学的検査、免疫組織化学的検査 7) トキシコキネティクス(TK)

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験⁷⁷⁾

ニュージーランドホワイト (NZW) ウサギ (雄) に本剤 (40mg/0.4mL 製剤)、同濃度の先行バイオ医薬品 (国内流通品)、もしくは生理食塩液を皮下投与し、投与部位の肉眼観察、剖検及び病理組織学的検査を実施した。本剤投与部位に出血、線維化、変性、細胞浸潤 (いずれも極く軽度) が認められたが、これらの変化は生理食塩液及び先行バイオ医薬品投与部位でも認められたことから、本剤投与に起因するものではないと考えられ、本剤に局所刺激性はないと考えられた。

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤 : アダリムマブ BS 皮下注 20mg シリンジ 0.2mL 「MA」 : 生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注)}
アダリムマブ BS 皮下注 40mg シリンジ 0.4mL 「MA」 : 生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注)}
アダリムマブ BS 皮下注 80mg シリンジ 0.8mL 「MA」 : 生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注)}
アダリムマブ BS 皮下注 40mg ペン 0.4mL 「MA」 : 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) [アダリムマブ後続 3] : 劇薬

2. 有効期間

有効期間 : 36 箇月

3. 包装状態での貯法

凍結を避け、2～8°C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. 患者向け資材

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材 : あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬 : アダリムマブ (遺伝子組換え)

先行医薬品名 : ヒュミラ[®] 皮下注 20mg シリンジ 0.2mL

皮下注 40mg シリンジ 0.4mL

皮下注 80mg シリンジ 0.8mL

皮下注 40mg ペン 0.4mL

皮下注 80mg ペン 0.8mL

同 効 薬 : インフリキシマブ (遺伝子組換え)、エタネルセプト (遺伝子組換え)、ゴリムマブ (遺伝子組換え)、セルトリズマブ ペゴル (遺伝子組換え)

7. 国際誕生年月日

2021 年 3 月 23 日 (日本)

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
アダリムマブ BS皮下注 20mgシリンジ 0.2mL「MA」	2021年3月23日	30300AMX00236000	2021年11月25日	2021年11月25日
アダリムマブ BS皮下注 40mgシリンジ 0.4mL「MA」	2021年3月23日	30300AMX00237000	2021年11月25日	2021年11月25日
アダリムマブ BS皮下注 80mgシリンジ 0.8mL「MA」	2021年3月23日	30300AMX00238000	2021年11月25日	2021年11月25日
アダリムマブ BS皮下注 40mgペン 0.4mL「MA」	2021年3月23日	30300AMX00239000	2021年11月25日	2021年11月25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

アダリムマブ BS皮下注 40mg シリンジ 0.4mL 「MA」

アダリムマブ BS皮下注 80mg シリンジ 0.8mL 「MA」

アダリムマブ BS皮下注 40 mg ペン 0.4 mL 「MA」

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」の効能又は効果、用法及び用量の追加：2022年2月16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）」の用法及び用量の追加：2022年7月6日

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は厚生労働大臣の定める「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

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 (13桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
アダリムマブ BS皮下注 20mgシリンジ 0.2mL「MA」	3999463G1025	3999463G1025	1991741010101	629917401
アダリムマブ BS皮下注 40mgシリンジ 0.4mL「MA」	3999463G2021	3999463G2021	1991758010101	629917501
アダリムマブ BS皮下注 80mgシリンジ 0.8mL「MA」	3999463G3028	3999463G3028	1991765010101	629917601
アダリムマブ BS皮下注 40mgペン 0.4mL「MA」	3999463G4024	3999463G4024	1991772010101	629917701

14. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

- ① 本製剤はアダリムマブ製剤であり、本製剤の自己注射を行っている患者に対して指導管理を行った場合は、医科点数表区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定できるものであること。
- ② 本製剤は針付注入器一体型のキットであるので、医科点数表区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定する場合、医科点数表区分番号「C151」注入器加算及び「C153」注入器用注射針加算は算定できないものであること。

(令和3年11月24日付保医発1124第4号)

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Zhao S. et al. : *Curr Rheumatol Rep.* 2018 ; 20 : 57. p.1-10 (PMID : 30094742) [AYM200087]
- 2) 天野宏一 : 日本内科学会雑誌. 2011 ; 100 : 2966-2971 [AYM210119]
- 3) Tracey D. et al. : *Pharmacol Ther.* 2008 ; 117 : 244-279 (PMID : 18155297) [AYM170381]
- 4) Horiuchi T. et al. : *Rheumatology.* 2010 ; 49 : 1215-1228 (PMID : 20194223) [AYM210120]
- 5) 持田製薬社内資料 : 品質特性解析
- 6) 持田製薬社内資料 : 安定性試験
- 7) 持田製薬社内資料 : 海外第 I 相試験
- 8) 持田製薬社内資料 : 生物学的同等性試験
- 9) 持田製薬社内資料 : 国際共同第 III 相試験
- 10) Koike T. et al. : *Mod Rheumatol.* 2014 ; 24 : 390-398 (PMID : 24252049) [AYM210121]
- 11) Miyasaka, N. The CHANGE Study Investigators : *Mod. Rheumatol.* 2008 ; 18 : 252-262 (PMID : 18330677) [AYM210038]
- 12) ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL 申請資料概要 : 関節リウマチ患者を対象としたアダリムマブ用量反応性試験 (2008 年 4 月 16 日承認、CTD2.7.6.19)
- 13) Takeuchi, T. et al. : *Ann. Rheum. Dis.* 2014 ; 73 : 536-543 (PMID : 23316080) [AYM210039]
- 14) ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL 審査報告書 : 国内第 III 相試験 (2012 年 8 月 10 日承認、審査報告 (1) II.2. (ii) (1))
- 15) van de Putte, L. B. A. et al. : *Ann. Rheum. Dis.* 2004 ; 63 : 508-516 (PMID : 15082480) [AYM210040]
- 16) Breedveld, F. C. et al. : *Arthritis. Rheum.* 2006 ; 54 : 26-37 (PMID : 16385520) [AYM210027]
- 17) ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL 申請資料概要 : 早期関節リウマチ患者を対象とした 2 年間の完全ヒト抗 TNF α 抗体アダリムマブ隔週投与とメトトレキサート毎週投与及びその併用時の前向き多施設二重盲検実薬対照、並行群間試験 (2008 年 4 月 16 日承認、CTD2.7.6.24)
- 18) Keystone, E. C. et al. : *Arthritis. Rheum.* 2004 ; 50 : 1400-1411 (PMID : 15146409) [AYM210028]
- 19) ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL 申請資料概要 : メトトレキサートを投与された関節リウマチ患者におけるヒト抗 TNF モノクローナル抗体 D2E7 の多施設無作為化二重盲検プラセボ対照試験 (2008 年 4 月 16 日承認、CTD2.7.6.27)
- 20) Asahina, A. et al. : *J. Dermatol.* 2010 ; 37 : 299-310 (PMID : 20507398) [AYM210041]
- 21) ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL 申請資料概要 : 慢性局面型皮疹を有する中等症又は重症の日本人乾癬患者 (尋常性乾癬) を対象としたアダリムマブの有効性と安全性を検討するプラセボ対照の二重盲検比較試験 (2010 年 1 月 20 日承認、CTD2.7.6.21)
- 22) Morita, A. et al. : *J. Dermatol.* 2018 ; 45 : 1371-1380 (PMID : 30302793) [AYM210042]
- 23) Mease, P. J. et al. : *Arthritis. Rheum.* 2005 ; 52 : 3279-3289 (PMID : 16200601) [AYM210043]
- 24) ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL 申請資料概要 : 中等症又は重症の活動性関節症性乾癬患者を対象としたヒト抗 TNF モノクローナル抗体アダリムマブの安全性及び有効性を検討する第 III 相多施設共同試験 (2010 年 1 月 20 日承認、CTD2.7.6.25)
- 25) Kobayashi, S. et al. : *Mod. Rheumatol.* 2012 ; 22 : 589-597 (PMID : 22205117) [AYM210044]
- 26) ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL 申請資料概要 : 日本人強直性脊椎炎患者を対象としたアダリムマブ多施設共同試験 (24 週間中間報告) (2010 年 10 月 27 日承認、CTD 2.7.6.6)
- 27) van der Heijde, D. et al. : *Arthritis. Rheum.* 2006 ; 54 : 2136-2146 (PMID : 16802350)

[AYM210029]

- 28) Imagawa, T. et al. : Clin. Rheumatol. 2012 ; 31 : 1713-1721 (PMID : 23053683) [AYM210045]
- 29) ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL、ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL 申請資料概要：若年性関節リウマチ患者を対象としたアダリムマブ多施設共同試験（2011年7月1日承認、CTD2.7.6.2）
- 30) Lovell, D. J. et al. : N. Engl. J. Med. 2008 ; 359 : 810-820 (PMID : 18716298) [AYM210046]
- 31) ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL、ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL 申請資料概要：多関節型 JIA の小児患者を対象としたアダリムマブの安全性、有効性、薬物動態を評価する多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験（2011年7月1日承認、CTD 2.7.6.1）
- 32) Tanida, S. et al. : Clinical. Gastroenterol. Hepatol. 2015 ; 13 : 940-948 (PMID : 25245624) [AYM210047]
- 33) ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL 申請資料概要：日本人腸管型ベーチェット病患者を対象としたアダリムマブの多施設共同試験（2013年5月16日承認、CTD2.7.6.4）
- 34) Watanabe, M. et al. : J. Crohns. Colitis. 2012 ; 6 : 160-173 (PMID : 22325170) [AYM210048]
- 35) ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL 申請資料概要：日本人クローン病患者を対象としたアダリムマブの導入療法における多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験（2010年10月27日承認、CTD2.7.6.4）
- 36) ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL 申請資料概要：日本人クローン病患者を対象としたアダリムマブの維持療法における多施設共同長期投与試験（2010年10月27日承認、CTD2.7.6.8）
- 37) ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL 審査報告書：国内第 III 相試験（2016年6月20日承認、審査報告（1）7.1）
- 38) Hanauer, S. B. et al. : Gastroenterology. 2006 ; 130 : 323-333 (PMID : 16472588) [AYM210035]
- 39) ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL 申請資料概要：クローン病患者を対象としたヒト抗 TNF モノクローナル抗体であるアダリムマブの導入療法における多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験（2010年10月27日承認、CTD2.7.6.5）
- 40) Sandborn, W. J. et al. : Ann. Intern. Med. 2007 ; 146 : 829-838 (PMID : 17470824) [AYM210049]
- 41) Colombel, J. F. et al. : Gastroenterology. 2007 ; 132 : 52-65 (PMID : 17241859) [AYM210030]
- 42) Suzuki, Y. et al. : J. Gastroenterol. 2014 ; 49 : 283-294 (PMID : 24363029) [AYM210050]
- 43) ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL 審査報告書：国内第 II/III 相試験（2013年6月14日承認、審査報告（1）II.4.）
- 44) Reinisch, W. et al. : Gut. 2011 ; 60 : 780-787 (PMID : 21209123) [AYM210051]
- 45) ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL 審査報告書：海外第 III 相試験（2013年6月14日承認、審査報告（1）II.4. (iii))
- 46) Sandborn, W. J. et al. : Gastroenterology. 2012 ; 142 : 257-265 (PMID : 22062358) [AYM210052]
- 47) ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL、同皮下注 20mg シリンジ 0.2mL、同皮下注 80mg シリンジ 0.8mL、同皮下注 40mg ペン 0.4mL、同皮下注 80mg ペン 0.8mL 申請資料概要：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、CTD 2.7.3.2、2.7.3.3、2.7.4.2）
- 48) ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL、ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL、ヒュミラ皮下注 40mg ペン 0.4mL、ヒュミラ皮下注 80mg ペン 0.8mL、ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.2mL 審査報告書：第 III 相試験（2021年9月27日承認、審査報告（1）7.1）
- 49) ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL、ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL、ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL 審査報告書：第 III 相試験（2016年9月28日承認、審査報告（1）7.1）
- 50) ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL、ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL、ヒュミラ皮下注

- 80mg シリンジ 0.8mL 審査報告書：第Ⅲ相試験（2016年9月28日承認、審査報告（1）7.2）
- 51) 持田製薬社内資料：薬理試験－*in vitro* 薬理試験－
 - 52) Ueda N. et al. : *Inflamm Bowel Dis.* 2013 ; 19 : 1224-1231 (PMID : 23619715) [AYM210122]
 - 53) Mitoma H. et al. : *Arthritis Rheum.* 2008 ; 58 : 1248-1257 (PMID : 18438840) [AYM210123]
 - 54) 持田製薬社内資料：薬理試験－ヒト TNF α トランスジェニックマウスモデルにおける有効性の検討－
 - 55) ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL 申請資料概要：効力を裏付ける *in vitro* 試験（2008年4月16日承認、CTD2.6.2.2（1））
 - 56) Salfeld, J. et al. : *Arthritis. Rheum.* 1998 ; 41 : S57
 - 57) ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL 申請資料概要：関節リウマチ患者を対象としたアダリムマブ単回皮下投与時の臨床薬理試験（2008年4月16日承認、CTD2.7.6.15）
 - 58) ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL 申請資料概要：健康成人被験者を対象としたアダリムマブの臨床試験用製剤と市販用製剤の非盲検無作為化並行群間生物学的同等性試験（2008年4月16日承認、CTD2.7.6.3）
 - 59) ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL 申請資料概要：生物学的利用率（2008年4月16日承認、CTD2.7.1.1.4）
 - 60) ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL 申請資料概要：第 II/III 相試験における薬物動態の検討（2008年4月16日承認、CTD2.7.2.2.4（4））
 - 61) ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL 申請資料概要：乾癬患者を対象とした日本における薬物動態の検討（2010年1月20日承認、CTD2.7.2.2.6（1））
 - 62) ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL 申請資料概要：日本人強直性脊椎炎患者（2010年10月27日承認、CTD2.7.2.2.2）
 - 63) ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL、ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL 申請資料概要：日本人 JIA 患者（2011年7月1日承認、CTD 2.7.2.2.2）
 - 64) ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL 申請資料概要：日本人腸管型ベーチェット病患者（2013年5月16日承認、CTD2.7.2.2）
 - 65) ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL 申請資料概要：日本人クローン病患者（2010年10月27日承認、CTD2.7.2.2.2）
 - 66) ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL、同皮下注 20mg シリンジ 0.2mL、同皮下注 80mg シリンジ 0.8mL、同皮下注 40mg ペン 0.4mL、同皮下注 80mg ペン 0.8mL 申請資料概要：M14-033 試験（成人 UC 患者）（2021年9月27日承認、CTD 2.7.2.2.1）
 - 67) ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL、ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL、ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL 審査報告書：臨床薬理試験（2016年9月28日承認、審査報告（1）6.2）
 - 68) Ben-Horin, S. et al. : *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2010 ; 8 : 475-476 (PMID : 20005982) [AYM210037]
 - 69) ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL 申請資料概要：滑液中へのアダリムマブ濃度の移行（2008年4月16日承認、CTD2.7.2.3.2（2））
 - 70) ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL 申請資料概要：代謝（2008年4月16日承認、CTD2.6.4.5）
 - 71) ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL 申請資料概要：排泄（2008年4月16日承認、CTD2.6.4.6）
 - 72) Weinblatt, M. E. et al. : *Arthritis. Rheum.* 2003 ; 48 : 35-45 (PMID : 12528101) [AYM210031]
 - 73) Furst, D. E. et al. : *J. Rheumatol.* 2003 ; 30 : 2563-2571 (PMID : 14719195) [AYM210032]
 - 74) Gladman, D. D. et al. : *Ann. Rheum. Dis.* 2007 ; 66 : 163-168 (PMID : 17046964) [AYM210033]
 - 75) Gladman, D. D. et al. : *Arthritis. Rheum.* 2007 ; 56 : 476-488 (PMID : 17265483) [AYM210034]
 - 76) Sandborn, W. J. et al. : *Gut.* 2007 ; 56 : 1232-1239 (PMID : 17299059) [AYM210036]

77) 持田製薬社内資料：毒性試験－反復投与毒性試験および局所刺激性試験－

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2021 年 1 月現在、本剤が承認されている国・地域はない。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

該当資料なし

(2) 小児等に関する記載

該当資料なし

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

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

該当資料なし



2022年7月

(B-21AYM)