

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

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品

アダリムマブ（遺伝子組換え）[アダリムマブ後続 2]製剤

アダリムマブ[®]BS皮下注20mgシリンジ0.4mL「第一三共」

アダリムマブ[®]BS皮下注40mgシリンジ0.8mL「第一三共」

アダリムマブ[®]BS皮下注40mgペン0.8mL「第一三共」

ADALIMUMAB BS SUBCUTANEOUS INJECTION “DAIICHI SANKYO”

剤形	注射剤（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 0.4mL「第一三共」：1本中に アダリムマブ（遺伝子組換え）[アダリムマブ後続 2] 20mg を含有 アダリムマブ BS 皮下注 40mg シリンジ 0.8mL「第一三共」：1本中に アダリムマブ（遺伝子組換え）[アダリムマブ後続 2] 40mg を含有 アダリムマブ BS 皮下注 40mg ペン 0.8mL「第一三共」：1本中にアダ リムマブ（遺伝子組換え）[アダリムマブ後続 2] 40mg を含有
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 2]（JAN） 洋名：Adalimumab (Genetical Recombination) [Adalimumab Biosimilar 2]（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2021年1月22日 薬価基準収載年月日：2021年5月26日 販売開始年月日：2021年5月26日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：第一三共株式会社 提携： AMGEN[®]
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	第一三共株式会社 製品情報センター TEL：0120-189-132 FAX：03-6225-1922 医療関係者向けホームページ https://www.medicalcommunity.jp

本 IF は 2022 年 5 月改訂（第 5 版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

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



00114987081109552

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

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

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

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

2. IFとは

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

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューによ

り利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5.臨床成績」や「XII.参考資料」、「XIII.備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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	8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	9
1. 開発の経緯	1	9. 溶出性	9
2. 製品の治療学的特性	2	10. 容器・包装	9
3. 製品の製剤学的特性	2	(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	9
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3	(2) 包 装	9
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3	(3) 予備容量	9
(1) 承認条件	3	(4) 容器の材質	9
(2) 流通・使用上の制限事項	3	11. 別途提供される資材類	10
6. RMP の概要	3	12. その他	10
II. 名称に関する項目	4	V. 治療に関する項目	11
1. 販売名	4	1. 効能又は効果	11
(1) 和 名	4	2. 効能又は効果に関連する注意	12
(2) 洋 名	4	3. 用法及び用量	13
(3) 名称の由来	4	(1) 用法及び用量の解説	13
2. 一般名	4	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	13
(1) 和 名（命名法）	4	4. 用法及び用量に関連する注意	14
(2) 洋 名（命名法）	4	5. 臨床成績	17
(3) ステム	4	(1) 臨床データパッケージ	17
3. 構造式又は示性式	4	(2) 臨床薬理試験	18
4. 分子式及び分子量	5	(3) 用量反応探索試験	19
5. 化学名（命名法）又は本質	5	(4) 検証的試験	20
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5	1) 有効性検証試験	20
III. 有効成分に関する項目	6	2) 安全性試験	33
1. 物理化学的性質	6	(5) 患者・病態別試験	38
(1) 外観・性状	6	(6) 治療的使用	38
(2) 溶解性	6	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	38
(3) 吸湿性	6	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	38
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	6	(7) その他	38
(5) 酸塩基解離定数	6	VI. 薬効薬理に関する項目	39
(6) 分配係数	6	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	39
(7) その他の主な示性値	6	2. 薬理作用	39
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	(1) 作用部位・作用機序	39
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6	(2) 薬効を裏付ける試験成績	40
IV. 製剤に関する項目	7	(3) 作用発現時間・持続時間	44
1. 剤 形	7	VII. 薬物動態に関する項目	45
(1) 剤形の区別	7	1. 血中濃度の推移	45
(2) 製剤の外観及び性状	7	(1) 治療上有効な血中濃度	45
(3) 識別コード	7	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	45
(4) 製剤の物性	7	(3) 中毒域	47
(5) その他	7	(4) 食事・併用薬の影響	47
2. 製剤の組成	8	2. 薬物速度論的パラメータ	47
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤	8	(1) 解析方法	47
(2) 電解質等の濃度	8	(2) 吸収速度定数	47
(3) 熱 量	8	(3) 消失速度定数	47
3. 添付溶解液の組成及び容量	8		
4. 力 価	8		
5. 混入する可能性のある夾雑物	8		
6. 製剤の各種条件下における安定性	8		
7. 調製法及び溶解後の安定性	9		

(4) クリアランス	47	(1) 臨床使用に基づく情報	68
(5) 分布容積	47	(2) 非臨床試験に基づく情報	69
(6) その他	47		
3. 母集団（ポピュレーション）解析	48	IX. 非臨床試験に関する項目	70
(1) 解析方法	48	1. 薬理試験	70
(2) パラメータ変動要因	48	(1) 薬効薬理試験	70
4. 吸 収	48	(2) 安全性薬理試験	70
5. 分 布	48	(3) その他の薬理試験	70
(1) 血液－脳関門通過性	48	2. 毒性試験	70
(2) 血液－胎盤関門通過性	48	(1) 単回投与毒性試験	70
(3) 乳汁への移行性	48	(2) 反復投与毒性試験	70
(4) 髄液への移行性	48	(3) 遺伝毒性試験	72
(5) その他の組織への移行性	48	(4) がん原性試験	72
(6) 血漿蛋白結合率	48	(5) 生殖発生毒性試験	72
6. 代 謝	48	(6) 局所刺激性試験	72
(1) 代謝部位及び代謝経路	48	(7) その他の特殊毒性	72
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等） の分子種、寄与率	48	X. 管理的事項に関する項目	73
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	48	1. 規制区分	73
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	48	2. 有効期間	73
7. 排 泄	48	3. 包装状態での貯法	73
8. トランスポーターに関する情報	48	4. 取扱い上の注意	73
9. 透析等による除去率	48	5. 患者向け資材	73
10. 特定の背景を有する患者	49	6. 同一成分・同効薬	73
11. その他	49	7. 国際誕生年月日	73
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	50	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	73
1. 警告内容とその理由	50	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	74
2. 禁忌内容とその理由	52	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	74
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	52	11. 再審査期間	74
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	52	12. 投薬期間制限に関する情報	74
5. 重要な基本的注意とその理由	52	13. 各種コード	74
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	55	14. 保険給付上の注意	74
(1) 合併症・既往歴等のある患者	55	XI. 文 献	75
(2) 腎機能障害患者	56	1. 引用文献	75
(3) 肝機能障害患者	56	2. その他の参考文献	75
(4) 生殖能を有する者	56	XII. 参考資料	76
(5) 妊婦	56	1. 主な外国での発売状況	76
(6) 授乳婦	57	2. 海外における臨床支援情報	87
(7) 小児等	57	XIII. 備 考	90
(8) 高齢者	57	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	90
7. 相互作用	58	(1) 粉碎	90
(1) 併用禁忌とその理由	58	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの 通過性	90
(2) 併用注意とその理由	58	2. その他の関連資料	90
8. 副作用	58		
(1) 重大な副作用と初期症状	58		
(2) その他の副作用	60		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	68		
10. 過量投与	68		
11. 適用上の注意	68		
12. その他の注意	68		

略語表

略語	英語（省略なし）	日本語
ACR	American College of Rheumatology	米国リウマチ学会
ADA	Antidrug antibody	抗薬物抗体
ADCC	Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
ASAS	Assessment of Spondyloarthritis International Society	国際脊椎関節炎評価学会
AUC _{last}	area under the serum concentration-time curve up to the last quantifiable time	定量可能な最終時点までの血清中濃度-時間曲線下面積
AUC _{inf}	area under the serum concentration-time curve up to infinity	無限大時間までの血清中濃度-時間曲線下面積
CDC	complement-dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害
C _{max}	maximum serum concentration	最高血清中濃度
C1q	first subcomponent of the C1 complex of the classical pathway of complement activation	古典補体活性化経路の C1 複合体の第 1 亜成分
CRP	C-reactive protein	C 反応性タンパク質
ELISA	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay	酵素結合免疫吸着測定
EU	European Union	欧州連合
EULAR	European league against rheumatism	欧州リウマチ学会
Fc	fragment crystallizable	結晶化可能領域、Fc 領域
Fc γ R	Fc gamma receptor	Fc ガンマ受容体
FcRn	neonatal Fc receptor	胎児性 Fc 受容体
HUVEC	human umbilical vein endothelial cells	ヒト臍帯静脈内皮細胞
IBD	human umbilical vein endothelial cells	炎症性腸疾患
IgG1	Immunoglobulin G1	免疫グロブリン G1
IL-8	interleukin-8	インターロイキン-8
LT α	lymphotoxin- α	リンホトキシナルファ
L929	mouse adipose tissue cells	マウス脂肪組織細胞
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MTX	methotrexate	メトトレキサート
PASI	Psoriasis Area and Severity Index	-
PT	preferred term	ICH 国際医薬用語集基本語
PK	pharmakokinetics	薬物動態
SD	standard deviation	標準誤差
sTNF α	soluble tumor necrosis factor alpha	可溶性腫瘍壊死因子アルファ
TK	toxicokinetics	トキシコキネティクス
T _{max}	time to reach peak serum concentration	最高血清中濃度到達時間
TNF α	tumor necrosis factor alpha	腫瘍壊死因子アルファ
T _{1/2}	terminal elimination half-life	終末相の消失半減期
US	United States of America	アメリカ合衆国

- : 該当する表記なし

なお、「先行バイオ医薬品」は「アダリムマブ製剤（ヒュミラ）」を示す。

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アダリムマブ（遺伝子組換え）は、ヒト腫瘍壊死因子アルファ（tumor necrosis factor alpha: TNF α ）と特異的に結合するヒト型抗ヒト TNF α モノクローナル抗体である。TNF α は炎症反応あるいは免疫反応に関与するサイトカインであり、TNF α 濃度の上昇が関節リウマチや乾癬などの炎症性疾患の主な原因の一つと考えられている。アダリムマブは、過剰に発現している TNF α に結合することによって、TNF α と受容体との相互作用及びその後のシグナル伝達を阻害し、その結果、複数の慢性炎症性疾患の中心的役割を果たす免疫プロセスを抑制する。

アダリムマブ（ヒュミラ、以下「先行バイオ医薬品」）は、2002年に米国で、2003年に欧州で承認された。日本では2008年に関節リウマチに対する治療薬として承認され、現在までに「既存治療で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬」、「既存治療で効果不十分な強直性脊椎炎」、「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）」、「既存治療で効果不十分な多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎」、「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腸管型ベーチェット病」、「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）」、「非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎」、「既存治療で効果不十分な膿疱性乾癬」、「化膿性汗腺炎」、「壊疽性膿皮症」の承認も取得している。

アダリムマブ BS 皮下注 20mg シリンジ 0.4mL「第一三共」、同皮下注 40mg シリンジ 0.8mL「第一三共」及び同皮下注 40mg ペン 0.8mL「第一三共」（以下、「本剤」）は、先行バイオ医薬品であるヒュミラのバイオ後続品として、米国アムジェン社により開発された。本剤は、品質試験、非臨床試験において、先行バイオ医薬品と同等/同質の品質特性、生物活性を示した。また、海外で実施された2つの第I相単盲検試験（日本人集団を含む）の結果から、本剤の薬物動態プロファイルに関して先行バイオ医薬品との同等性/同質性が確認された。さらに関節リウマチ患者を対象とした第III相二重盲検試験及びその継続試験、並びに尋常性乾癬患者を対象とした第III相二重盲検試験の結果から、本剤の安全性及び有効性が確認された。以上の結果を受け、第一三共株式会社は製造販売承認申請を行い、2021年1月に「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多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎」、「既存治療で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬」、「既存治療で効果不十分な強直性脊椎炎」、「既存治療で効果不十分な腸管型ベーチェット病」の効能又は効果で承認を取得した。

さらに、2021年8月に「中等症又は重症の活動期にあるクローン病の寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）」及び「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）」の効能又は効果追加、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」の効能又は効果追加、2022年5月に「中等症又は重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）」の用法及び用量追加の承認事項一部変更承認を取得した。

なお、承認された効能又は効果は以下のとおりである。

4. 効能又は効果

アダリムマブ BS 皮下注 20mg シリンジ 0.4mL「第一三共」

アダリムマブ BS 皮下注 40mg シリンジ 0.8mL「第一三共」

アダリムマブ BS 皮下注 40mg ペン 0.8mL「第一三共」

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 0.8mL「第一三共」

アダリムマブ BS 皮下注 40mg ペン 0.8mL「第一三共」

○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）

注）本剤は、2022年5月現在、先行バイオ医薬品が有する「化膿性汗腺炎」、「壊疽性膿皮症」の承認を取得していない。また、先行バイオ医薬品が有する「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）」に係る小児の適応は取得していない。

2. 製品の治療学的特性

- (1)本剤は、アダリムマブ（ヒュミラ）のバイオ後続品として、米国アムジェン社により開発された（「I.1.開発の経緯」参照）。
- (2)アダリムマブは TNF α に特異的に結合し、細胞表面の TNF α 受容体と TNF α の相互作用を阻害することで TNF α の生物活性を中和する（*in vitro*）（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）。
- (3)日本人健康成人を対象とした第 I 相単盲検試験では先行バイオ医薬品（US*1）、外国人健康成人を対象とした第 I 相単盲検試験では先行バイオ医薬品（US 及び EU*2）との薬物動態プロファイルの同等性／同質性（Cmax 及び AUCinf の幾何最小二乗平均比の 90%信頼区間はいずれも生物学的同等性の基準範囲[0.80～1.25]内）が確認された（「VII. 薬物動態に関する項目」参照）。
- (4)メトトレキサートの投与で十分な効果が得られていない、中等症又は重症の関節リウマチを有する成人患者を対象とした海外第 III 相二重盲検試験では、先行バイオ医薬品（US）に対する本剤の投与 24 週目の ACR20 のリスク比（90%信頼区間）は 1.039（0.954～1.133）であった。また、DAS28-CRP のベースラインからの変化量の平均値の群間差（95%信頼区間）は-0.01（-0.22～0.20）であった。いずれも事前に設定した同等性許容域の範囲（それぞれ 0.738～1.355、-0.6～0.6）内であり、本剤と先行バイオ医薬品（US）の臨床的同等性／同質性が示された（「V. 治療に関する項目」参照）。
- (5)重大な副作用として、重篤な感染症、結核、ループス様症候群、脱髄疾患、重篤なアレルギー反応、重篤な血液障害、間質性肺炎、劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全があらわれることがある（「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」参照）。

*1 先行バイオ医薬品（US）：米国において承認されたアダリムマブ（遺伝子組換え）製剤（日本で製造販売承認されている製剤と組成が異なる）

*2 先行バイオ医薬品（EU）：EU において承認されたアダリムマブ（遺伝子組換え）製剤（日本で製造販売承認されている製剤と組成が異なる）

3. 製品の製剤学的特性

自己投与が可能な皮下注シリンジおよび皮下注ペンである（「IV. 製剤に関する項目」参照）。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先等
RMP	有	(「I.6.RMPの概要」参照)
追加のリスク最小化活動として 作成されている資料	無	
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	有	使用薬剤の薬価(薬価基準)の一部改正等について(令和3年5月25日付 保医発0525第1号) (「X.14.保険給付上の注意」参照)

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」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

1.1 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	悪性腫瘍	なし
B型肝炎の再活性化	乾癬の悪化及び新規発現	
結核	サルコイドーシスの悪化	
脱髄疾患	免疫原性	
ループス様症候群	腸管狭窄(クローン病の場合)	
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		
1.2 有効性に関する検討事項		
なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 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
なし
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. 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
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 0.4mL 「第一三共」

アダリムマブ BS 皮下注 40mg シリンジ 0.8mL 「第一三共」

アダリムマブ BS 皮下注 40mg ペン 0.8mL 「第一三共」

(2)洋 名

アダリムマブ BS 皮下注 20mg シリンジ 0.4mL 「第一三共」

ADALIMUMAB BS SUBCUTANEOUS INJECTION 20mg/0.4mL “DAIICHI SANKYO”

アダリムマブ BS 皮下注 40mg シリンジ 0.8mL 「第一三共」・皮下注 40mg ペン 0.8mL 「第一三共」

ADALIMUMAB BS SUBCUTANEOUS INJECTION 40mg/0.8mL “DAIICHI SANKYO”

(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り扱いについて（薬食審査発 0214 第 1 号、平成 25 年 2 月 14 日）に準拠

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 2]（JAN）

(2)洋 名（命名法）

Adalimumab (Genetical Recombination) [Adalimumab Biosimilar 2]（JAN）

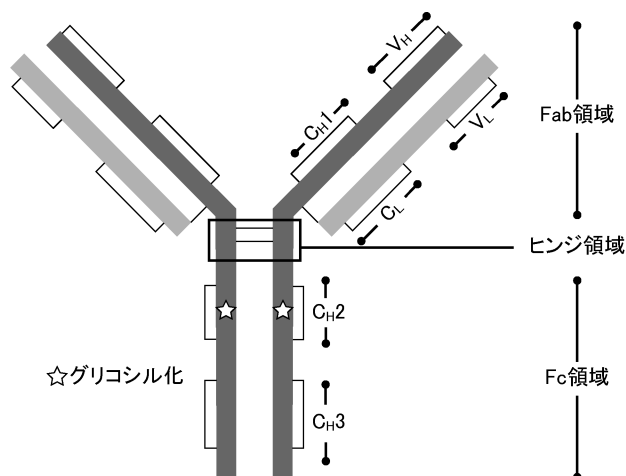
adalimumab (INN)

(3)ステム

免疫調整薬：-lim-

ヒト化モノクローナル抗体：-umab

3. 構造式又は示性式



C_H: 重鎖定常領域、C_L: 軽鎖定常領域、V_H: 重鎖可変領域、V_L: 軽鎖可変領域

4. 分子式及び分子量

分子式：軽鎖 ($C_{1027}H_{1606}N_{282}O_{332}S_6$)

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

分子量：約 148,000

5. 化学名（命名法）又は本質

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り、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生され、451 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 ($\gamma 1$ 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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

ABP 501

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

性状：無色～淡黄色の液

(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

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

吸光係数： $1.39\text{cm}^{-1}(\text{mg/mL})^{-1}$ （波長 280nm）

等電点：8.5（pI）

pH: 4.9～5.5

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	結果
長期保存試験	$-30^{\circ}\text{C} \pm 10^{\circ}\text{C}$	気密容器	60 ヲ月	規格内
苛酷試験	$5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$		6 ヲ月	規格内
	$25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$		6 ヲ月	純度低下

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：ELISA 法による

定量法：タンパク質含量；紫外可視吸光度測定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

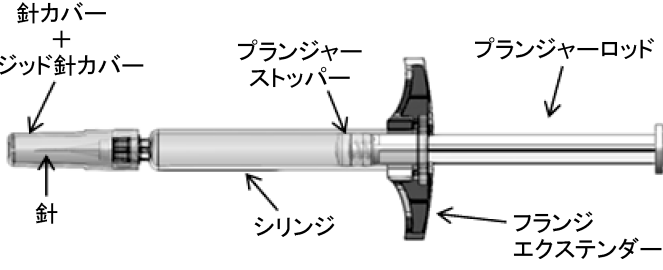
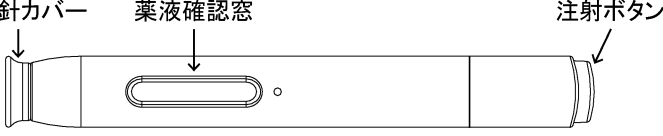
注射剤

アダリムマブ BS 皮下注 20mg シリンジ 0.4mL 「第一三共」・皮下注 40mg シリンジ 0.8mL 「第一三共」
薬液を針付きシリンジに充填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 0.8mL 「第一三共」

薬液を充填した針付きシリンジにペン型注入器を取り付け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	外観	性状
アダリムマブ BS 皮下注 20mg シリンジ 0.4mL 「第一三共」		無色～ 淡黄色の液
アダリムマブ BS 皮下注 40mg シリンジ 0.8mL 「第一三共」		
アダリムマブ BS 皮下注 40mg ペン 0.8mL 「第一三共」		

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

販売名	pH	浸透圧比 (生理食塩液対比)
アダリムマブ BS 皮下注 20mg シリンジ 0.4mL 「第一三共」	4.9～5.5	約 1
アダリムマブ BS 皮下注 40mg シリンジ 0.8mL 「第一三共」		
アダリムマブ BS 皮下注 40mg ペン 0.8mL 「第一三共」		

(5) その他

該当しない

IV. 製剤に関する項目

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	有効成分	添加剤
	シリンジ又はペン 1本中	
アダリムマブ BS 皮下注 20mg シリンジ 0.4mL「第一三共」	アダリムマブ（遺伝子組換え） [アダリムマブ後続2] ^{注）} 20mg	精製白糖 36mg、ポリソルベート 80 0.4mg、氷酢酸、水酸化ナトリウム
アダリムマブ BS 皮下注 40mg シリンジ 0.8mL「第一三共」	アダリムマブ（遺伝子組換え） [アダリムマブ後続2] ^{注）} 40mg	精製白糖 72mg、ポリソルベート 80 0.8mg、氷酢酸、水酸化ナトリウム
アダリムマブ BS 皮下注 40mg ペン 0.8mL「第一三共」	アダリムマブ（遺伝子組換え） [アダリムマブ後続2] ^{注）} 40mg	精製白糖 72mg、ポリソルベート 80 0.8mg、氷酢酸、水酸化ナトリウム

注）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

該当資料なし

(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. カ 価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

目的物質由来不純物、製造工程由来不純物

6. 製剤の各種条件下における安定性

アダリムマブ BS 皮下注 20mg シリンジ 0.4mL「第一三共」・皮下注 40mg シリンジ 0.8mL「第一三共」

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	5°C±3°C	針付きガラス製シリンジ	36 ヶ月	規格内	
加速試験	25°C±2°C	針付きガラス製シリンジ	6 ヶ月	純度低下（規格外）	
苛 酷 試 験	温度	40°C±2°C	針付きガラス製シリンジ	3 ヶ月	純度低下（規格外）
	光	5°C±3°C	針付きガラス製シリンジ	120 万 lx・h (≥200W・h/m ²)	純度低下（規格外）
			針付きガラス製シリンジ 紙箱		規格内

試験項目：性状、純度試験、生物活性、pH、不溶性微粒子、無菌

アダリムマブ BS 皮下注 40mg ペン 0.8mL 「第一三共」

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	5℃±3℃	針付きガラス製シリンジ (ペン型注入器付き)	36 ヶ月	規格内
加速試験	25℃±2℃	針付きガラス製シリンジ (ペン型注入器付き)	6 ヶ月	純度低下 (規格外)
苛酷試験	40℃±2℃	針付きガラス製シリンジ (ペン型注入器付き)	3 ヶ月	純度低下 (規格外)、 採取容量 (規格外)

試験項目：純度試験、生物活性、採取容量、不溶性微粒子

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)

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2)包 装

〈アダリムマブ BS 皮下注 20mg シリンジ 0.4mL 「第一三共」〉

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 0.8mL 「第一三共」〉

シリンジ×1本 (ゲージ：29G)

〈アダリムマブ BS 皮下注 40mg ペン 0.8mL 「第一三共」〉

ペン×1本 (ゲージ：27G)

(3)予備容量

該当しない

(4)容器の材質

アダリムマブ BS 皮下注 20mg シリンジ 0.4mL 「第一三共」・皮下注 40mg シリンジ 0.8mL 「第一三共」

シリンジ：ガラス

針：ステンレス

プランジャーストッパー：臭素化ブチルゴム

リジッド針カバー：ポリプロピレン

アダリムマブ BS 皮下注 40mg ペン 0.8mL 「第一三共」

シリンジ：ガラス

針：ステンレス

プランジャーストッパー：臭素化ブチルゴム

リジッド針カバー*：ポリプロピレン

針カバー*：天然ゴム (ラテックス)

ニードルシールドリムーバー*：ABS 樹脂

*：注射針カバーを構成

IV. 製剤に関する項目

11. 別途提供される資材類

自己注射をサポートするための補助具、準備マット、廃棄容器、廃棄袋、保冷バッグ

請求先：弊社医薬情報担当者

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

アダリムマブ BS 皮下注 20mg シリンジ 0.4mL 「第一三共」

アダリムマブ BS 皮下注 40mg シリンジ 0.8mL 「第一三共」

アダリムマブ BS 皮下注 40mg ペン 0.8mL 「第一三共」

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 0.8mL 「第一三共」

アダリムマブ BS 皮下注 40mg ペン 0.8mL 「第一三共」

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

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、17.1.9 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：

品質特性、非臨床、PK、安全性、免疫原性、及び有効性プロファイルに関して本剤と先行バイオ医薬品で同様であった。複数の評価系で先行バイオ医薬品に対する本剤の高い同等性／同質性が示されていることから、先行バイオ医薬品の効能又は効果を本剤に外挿することは可能と考えられた。以上に基づき、本剤で承認された効能又は効果に関し設定した。

3. 用法及び用量

(1)用法及び用量の解説

〈関節リウマチ〉

通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）〔アダリムマブ後続2〕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2〕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2〕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2〕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2〕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2〕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2〕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2〕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

用法及び用量は、先行バイオ医薬品の各効能又は効果に対する用法及び用量の範囲内で設定した。

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。

解説：

〈効能共通〉

- 7.1 本剤 80mg 隔週投与におけるメトトレキサート等との併用については有効性、安全性が確立していないので、メトトレキサート等の抗リウマチ薬併用時には本剤 80mg 隔週投与への増量を行わないこと。

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

〈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 先行バイオ医薬品のプラセボを対照とした海外臨床試験において、先行バイオ医薬品を含む抗 TNF 製剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用により、効果の増強は示されておらず、かつ抗 TNF 製剤のみによる治療の場合に比べて感染症等の副作用の発現率が高かったことが確認されている。

〈関節リウマチ〉

7.4 先行バイオ医薬品の関節リウマチに関する海外臨床試験では、先行バイオ医薬品 40mg 隔週投与により、26 週後に治療反応（ACR20）が認められた患者のうち、89.8%の患者は 12 週の時点で治療反応（ACR20）が認められており、それ以降は ACR20 反応率の増加はほとんど認められていない。そのため、EU では 12 週間以内に治療反応が得られなかった場合には、現在の治療法の継続が適切であるかどうかについて、慎重に検討することが添付文書に記載されている。

同様に国内臨床試験では、先行バイオ医薬品 40mg 隔週投与で 24 週後に治療反応（ACR20）が認められた患者のうち、93.3%は 12 週の時点で治療反応（ACR20）が認められている。この割合は、上述の海外臨床試験結果と類似しており、12 週以降の ACR20 反応率の上昇がわずかであったことから、先行バイオ医薬品では国内添付文書においても EU と同様に治療の継続について記載されている。治療方法の継続の検討とは、抗リウマチ薬（DMARDs）の追加、併用中の DMARDs 又は他の関節リウマチ治療薬の用量増加、本剤の増量又は投与中止等を含めたものである。

〈強直性脊椎炎〉

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

同様に国内臨床試験では、先行バイオ医薬品 40mg 隔週投与での ASAS20 反応率は 12 週時では 73.2%、24 週時でも 73.2%であった。

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬〉

7.6 先行バイオ医薬品の乾癬に関する海外臨床試験では、先行バイオ医薬品 40mg 隔週投与（初回 80mg 負荷投与）により 71%の患者に 16 週の時点で治療反応（PASI75）が認められた。EU では 16 週以内に治療反応が認められない場合は現在の治療方法の継続について慎重に再考することが添付文書に記載されている。

同様に国内臨床試験では、先行バイオ医薬品 40mg 隔週投与（初回 80mg 負荷投与）した患者のうち、PASI75 に達した割合は、8 週で 41.8%、12 週で 53.5%、16 週で 62.8%であり、16 週目までに 62.8%に治療反応が認められた。この割合は海外臨床試験結果と類似しており、先行バイオ医薬品では国内添付文書においても EU と同様に治療の継続について記載されている。治療方法の継続の検討とは、光線療法、併用している治療薬の変更、先行バイオ医薬品の増量又は投与中止を含めたものである。

先行バイオ医薬品では、既存治療（エトレチナート、シクロスポリン等）で効果不十分な膿疱性乾癬（汎発型）患者を対象とした国内臨床試験において、投与 16 週後の臨床的改善（ベースラインからの皮膚症状スコアが改善又は寛解）を達成した患者の割合が 70.0%であったことから、先行バイオ医薬品の尋常性乾癬における主要評価の判定時期も踏まえ、投与 16 週時と設定されている。

〈多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

7.7 先行バイオ医薬品の若年性特発性関節炎に関する海外臨床試験では、投与 12 週時の ACR Pedi 30 反応率が 83.0%、16 週時の ACR Pedi 30 反応率が 84.2%であり、投与 12 週時から大きな増加は認められていない。

〈腸管型ベーチェット病〉

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

〈クローン病〉

7.9 先行バイオ医薬品のクローン病に関する海外臨床試験では、先行バイオ医薬品初回 160mg、2 週後 80mg 投与により、他の治療法で効果不十分な中等症又は重症のクローン病患者における 4 週後の寛解率は 36% であり、プラセボ群 12% に比べて有意に高かった。国内臨床試験では、先行バイオ医薬品初回 160mg、2 週後 80mg 投与により、他の治療法で効果不十分な中等症又は重症のクローン病患者における 4 週後の寛解率は 33% であり、プラセボ群 13% に比べて高い結果であった。4 週時点で治療反応が得られない場合は継続投与の必要性や他の治療法への切り替えを検討すること。また、80mg への増量は 40mg で効果が確認されたものの、維持療法中に効果が減弱した患者に対して行い、増量によっても効果が認められない場合は継続投与の必要性の検討が必要としている。

〈潰瘍性大腸炎〉

7.10 先行バイオ医薬品の国内臨床試験では、部分的 Mayo スコアの改善が認められた被験者の割合は、投与 6 週時又は 8 週時まで増加し、8 週時での割合は、プラセボ群が 40.6%、先行バイオ医薬品 160/80mg 群が 47.8% であり、その後はいずれの群でも割合が若干減少したことから、有効性を評価する時期の目安については、8 週間と設定されている。また、先行バイオ医薬品を投与 8 週時のレスポンドーに継続投与することにより、投与 52 週時の寛解率及び改善率は全例に比べて約 2 倍高くなったが、ノンレスポンドーでは寛解及び改善を達成した被験者は極めて少数だったことから、8 週時点で臨床症状や内視鏡所見等による明らかな改善効果が得られない場合、投与を中止することとしている。

5. 臨床成績

(1)臨床データパッケージ

試験名 (試験番号)	試験デザイン	治験薬、投与経路、 投与方法	試験の目的	対象 組み入れ例数	資料区分
日本人健康成人を対象とした海外第Ⅰ相試験 (20120176)	無作為化 単盲検 単回投与 2群並行群間	本剤 先行バイオ医薬品 (US) ^{注1)} 40mg 皮下投与 単回投与	本剤と先行バイオ医薬品 (US) ^{注1)} のPKの同等 性/同質性の評価 安全性 忍容性 免疫原性(本剤と先行バ イオ医薬品(US) ^{注1)} と の比較)	日本人健康成人男 性及び女性 179例	評価
外国人健康成人を対象とした海外第Ⅰ相試験 (20110217)	無作為化 単盲検 単回投与 3群並行群間	本剤 先行バイオ医薬品 (US) ^{注1)} 先行バイオ医薬品 (EU) ^{注2)} 40mg 皮下投与 単回投与	本剤と先行バイオ医薬品 (US) ^{注1)} 及び先行バイ オ医薬品(EU) ^{注2)} のPK の同等性/同質性の評価 安全性 忍容性 免疫原性(本剤と先行バ イオ医薬品(US) ^{注1)} 及 び先行バイオ医薬品 (EU) ^{注2)} との比較)	外国人健康成人男 性及び女性 203例	評価
関節リウマチ患者を対象とした海外第Ⅲ相二重盲検試験 (20120262)	無作為化 二重盲検 実薬対照	本剤 先行バイオ医薬品 (US) ^{注1)} 40mg 皮下投与 2週に1回	有効性(本剤と先行バイ オ医薬品(US) ^{注1)} との 比較) 安全性 免疫原性(本剤と先行バ イオ医薬品(US) ^{注1)} と の比較)	MTX投与で十分 な効果が得られて いない中等症又は 重症の関節リウマ チを有する外国人 成人患者 526例	評価
尋常性乾癬患者を対象とした海外第Ⅲ相二重盲検試験 (20120263)	無作為化 二重盲検 実薬対照 (投与16週目の 再無作為化の基 準に適合した場 合、本剤群は本剤 投与を継続し、先 行バイオ医薬品 (EU) ^{注2)} 群は 本剤投与又は先 行バイオ医薬品 (EU) ^{注2)} 投与 へ再無作為化)	本剤 先行バイオ医薬品 (EU) ^{注2)} 投与1週目の1日 目に80mg皮下投 与、投与2週目以 降は40mgを2週 に1回皮下投与	有効性(本剤と先行バイ オ医薬品(EU) ^{注2)} との 比較) 安全性 免疫原性(本剤と先行バ イオ医薬品(EU) ^{注2)} と の比較)	中等症又は重症の 尋常性乾癬を有す る外国人成人患者 350例 再無作為化 308例	評価 ^{注3)}
関節リウマチ患者を対象とした海外第Ⅲ相長期投与試験(継続試験) (20130258)	非盲検 単群 20120262の継 続試験	本剤 40mg 皮下投与 2週に1回	長期安全性 免疫原性 有効性	MTX投与で十分 な効果が得られて いない中等症又は 重症の関節リウマ チを有する外国人 成人患者 467例	評価

MTX: メトトレキサート

注1) EUにおいて承認されたアダリムマブ(遺伝子組換え)製剤(日本で製造販売承認されている製剤と組成が異なる)

注2) 米国において承認されたアダリムマブ(遺伝子組換え)製剤(日本で製造販売承認されている製剤と組成が異なる)

注3) 有効性の評価については参考

(2)臨床薬理試験

1) 日本人健康成人を対象とした海外第Ⅰ相試験 (20120176 試験)

日本人健康成人男性及び女性 179 例 (薬物動態解析対象集団 174 例) を対象として、本剤又は先行バイオ医薬品 (US) のいずれか 40mg を単回皮下投与した。有害事象の発現割合は、本剤群で 31.9% (29/91 例)、先行バイオ医薬品 (US) 群で 26.1% (23/88 例) であった。主な有害事象は、本剤群では、頭痛 11.0% (10 例)、注射部位発疹及び上気道感染が各 3.3% (3 例)、先行バイオ医薬品 (US) 群では、頭痛 9.1% (8 例)、注射部位発疹及び上気道感染が各 4.5% (4 例) であった。副作用の発現割合は本剤群で 8.8% (8/91 例)、先行バイオ医薬品 (US) 群で 12.5% (11/88 例) であった。主な副作用は、本剤群では、注射部位発疹 3.3% (3 例)、注射部位紅斑、発疹、全身性皮疹及び斑状丘疹状皮疹が各 2.2% (2 例)、先行バイオ医薬品 (US) 群では、注射部位発疹 4.5% (4 例)、発疹 3.4% (3 例)、斑状丘疹状皮疹及び蕁麻疹が各 2.3% (2 例) であった。本試験において、死亡、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象はみられなかった。

ベースライン時 (投与前) に ADA (antidrug antibody : 抗薬物抗体) が陽性の日本人健康成人の割合は、本剤群で 11.0% (10/91 例)、先行バイオ医薬品 (US) 群で 6.8% (6/88 例) であり、試験期間中のいずれかの評価時期に ADA が陽性となった日本人健康成人の割合は、本剤群で 72.5% (66/91 例)、先行バイオ医薬品 (US) 群で 73.9% (65/88 例) であった。

ベースライン時 (投与前) に中和抗体が陽性の日本人健康成人は、本剤群で 0 例、先行バイオ医薬品 (US) 群で 1 例であり、試験期間中のいずれかの評価時期に中和抗体が陽性となった日本人健康成人の割合は、本剤群で 19.8% (18/91 例)、先行バイオ医薬品 (US) 群で 14.8% (13/88 例) であった (薬物動態の成績は「VII. 薬物動態に関する項目」を参照のこと)。

2) 外国人健康成人を対象とした海外第Ⅰ相試験 (20110217 試験)

外国人健康成人男性及び女性 203 例に、本剤、先行バイオ医薬品 (US) 又は先行バイオ医薬品 (EU) のいずれか 40mg を単回皮下投与した。

有害事象の発現割合は、本剤群で 58.2% (39/67 例)、先行バイオ医薬品 (US) 群で 47.8% (33/69 例)、先行バイオ医薬品 (EU) 群で 68.7% (46/67 例) であった。主な有害事象は、本剤群では頭痛 28.4% (19 例)、口腔咽頭痛及び副鼻腔うっ血が各 9.0% (各 6 例)、悪心 7.5% (5 例)、先行バイオ医薬品 (US) 群では、頭痛 23.2% (16 例)、口腔咽頭痛及び副鼻腔うっ血が各 8.7% (6 例)、先行バイオ医薬品 (EU) 群では頭痛 19.4% (13 例)、下痢 11.9% (8 例)、鼻咽頭炎 10.4% (7 例) であった。重篤な有害事象は先行バイオ医薬品 (EU) 群の 1 例 (皮様嚢腫) に認められ試験を中止したが、治験薬との因果関係は否定された。副作用の発現割合は本剤群で 35.8% (24/67 例)、先行バイオ医薬品 (US) 群で 24.6% (17/69 例)、先行バイオ医薬品 (EU) 群で 41.8% (28/67 例) であった。主な副作用は、本剤群では頭痛 11.9% (8 例)、悪心 7.5% (5 例)、口腔咽頭痛 6.0% (4 例)、鼻咽頭炎 3.0% (2 例)、先行バイオ医薬品 (US) 群では、頭痛 11.6% (8 例)、先行バイオ医薬品 (EU) 群では、頭痛 9.0% (6 例)、鼻咽頭炎 10.4% (7 例)、悪心、上腹部痛及び咳嗽が各 4.5% (3 例) であった。本試験において、死亡は報告されなかった (薬物動態の成績は「VII. 薬物動態に関する項目」を参照のこと)。

注) 本剤の承認された用法及び用量は以下のとおりである。

〈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 2] 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 2] 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 2〕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 2〕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 2〕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 2〕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 2〕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 2〕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。

(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

① 関節リウマチ患者を対象とした海外第Ⅲ相二重盲検試験 (20120262 試験) ^{1, 2)}

方法

目的	中等症又は重症の関節リウマチを有する外国人成人患者を対象に、本剤の有効性を先行バイオ医薬品 (US) *と比較する。また、副次目的として本剤の安全性及び免疫原性を評価し、先行バイオ医薬品 (US) と比較する。
試験デザイン	国際共同、第Ⅲ相、無作為化、二重盲検、実薬対照試験
対象	メトトレキサート (methotrexate: MTX) 効果不十分の、以下の基準を満たす中等症又は重症の関節リウマチ患者 526 例 (本剤群 264 例、先行バイオ医薬品 (US) 群 262 例) <ul style="list-style-type: none"> ・年齢が 18 歳以上 80 歳以下の男性及び女性 ・関節リウマチと診断された患者 (ACR/欧州リウマチ学会 [European League Against Rheumatism: EULAR] による関節リウマチ分類基準 [2010 年] に基づく診断) ・中等症又は重症の関節リウマチの罹病期間が 3 ヶ月以上の患者 ・スクリーニング時及びベースライン時に活動性の関節リウマチ (腫脹関節数 6 関節以上及び疼痛関節数 6 関節以上) を有し、スクリーニング時に赤血球沈降速度 (erythrocyte sedimentation rate: ESR) が 28mm/h 以上又は血清 C 反応性蛋白 (C-reactive protein: CRP) が 1.0mg/dL 超のいずれか又は両方を満たす者 ・スクリーニング時にリウマトイド因子陽性又は抗環状シトルリン化ペプチド (cyclic citrullinated peptide: CCP) 抗体陽性の者 ・12 週間以上継続して MTX を投与され、治験薬投与前に 8 週間以上 MTX の用量が週あたり 7.5～25mg の間で一定であった患者。本試験期間中は MTX の用量を一定のまま継続することとした。
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・関節リウマチに対する生物学的製剤を 2 剤以上過去に投与されたことのある患者 ・先行バイオ医薬品 (US) 又は先行バイオ医薬品 (US) のバイオ後続品を過去に投与されたことのある患者
試験方法	対象患者を 1:1 の比で無作為化し、本剤又は先行バイオ医薬品 (US) 40mg を 2 週に 1 回、投与 22 週目まで皮下投与した。投与 24 週目に 2 つの主要評価項目の評価を行い、投与 26 週目 (試験終了時) まで安全性を評価した。
評価項目	<p>【有効性の主要評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・投与 24 週目の ACR (American College of Rheumatology: 米国リウマチ学会) 20 (ACR コアセットの 20%の改善) のリスク比 ・投与 24 週目の疾患活動性スコア 28-C 反応性蛋白 (Disease Activity Score 28 – C-reactive protein: DAS28-CRP) のベースラインからの変化量 <p>【有効性の副次評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・投与 2、4、8、12、及び 18 週目の DAS28-CRP のベースラインからの変化量 ・投与 2 週目及び 8 週目の ACR20 のリスク比 等 <p>【安全性評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・治験薬投与下で発現した有害事象及び重篤な有害事象、抗薬物抗体 (antidrug antibody : ADA) の発現 等
解析計画	<p>有効性の主要解析は、最大の解析対象集団 (full analysis set: FAS) を対象に実施した。安全性の解析対象集団は、無作為化され、治験薬が 1 回以上投与されたすべての患者とした。</p> <p>【有効性の主要評価項目】</p> <p>最初に、投与 24 週目の ACR20 のリスク比について臨床的同等性を評価した。同等性許容域の範囲を 0.738～1.355 とし、ACR20 のリスク比の 2 つの片側検定による 90%信頼区間により本剤群と先行バイオ医薬品 (US) 群を比較した。90%信頼区間は、投与及び層別因子を共変量とした、一般化線形モデル (特に、対数二項回帰モデル) を用いて推定した。投与 24 週目の ACR20 のリスク比について臨床的同等性が確認された場合、2 つ目の主要評価項目である投与 24 週目の DAS28-CRP のベースラインからの変化量を評価した。同等性許容域の範囲を -0.6～0.6 とし、DAS28-CRP のベースラインからの変化量の平均値の差の 2 つの片側検定による 95%信頼区間により、本剤群と先行バイオ医薬品 (US) 群を比較した。95%信頼区間は、反復測定解析から推定した。</p> <p>【有効性の副次評価項目】</p> <p>DAS28-CRP のベースラインからの変化量について、各評価時期で、反復測定解析モデルを用いて投与群間の差を評価した。ベースライン後から投与 24 週目までのすべての評価時期のデータを、本解析に含めた。投与 2、4、8、12、及び 18 週目の DAS28-CRP のベースラインからの変化量について、本剤群と先行バイオ医薬品 (US) 群の平均値の差の 95%信頼区間を算出した。投与 2 週目及び 8 週目の ACR20 のリスク比及びリスク差、並びに投与 24 週目の ACR50 及び ACR70 のリスク比を、記述的に要約した。また、リスク比及びリスク差の 90%信頼区間を、層別因子で補正した一般化線形モデルを用いて推定した。</p>

* : 米国において承認されたアダリムマブ (遺伝子組換え) 製剤 (日本で製造販売承認されている製剤と組成が異なる)

患者背景 (FAS)

		本剤群 (n=264)	先行バイオ医薬品 (US) 群 (n=262)
性別、例数 (%)	女性	214 (81.1)	212 (80.9)
	男性	50 (18.9)	50 (19.1)
人種、例数 (%)	白人	251 (95.1)	249 (95.0)
	黒人/アフリカ系アメリカ人	9 (3.4)	12 (4.6)
	アジア人	3 (1.1)	0 (0.0)
	その他	1 (0.4)	1 (0.4)
年齢 (歳)	Mean±SD [最小値、最大値]	55.4±11.88 [22、80]	56.3±11.47 [21、77]
体重 (kg)	Mean±SD	74.85±15.329	76.85±16.991
身長 (cm)	Mean±SD	164.07±8.806	165.81±9.283
BMI (kg/m ²)	Mean±SD	27.80±5.296	27.92±5.570
関節リウマチの罹病期間(年)	Mean±SD	9.41±8.076	9.37±8.047
関節リウマチの罹病期間、 例数 (%)	5年未満	101 (38.3)	90 (34.4)
	5年以上	163 (61.7)	172 (65.6)
DAS28-CRP	例数	264	261
	Mean±SD	5.66±0.918	5.68±0.911
腫脹関節数	Mean±SD	14.7±9.05	14.1±7.98
疼痛関節数	Mean±SD	24.3±14.35	23.9±13.49
患者による 疾患活動性の全般評価	Mean±SD	6.5±1.92	6.6±1.86
治験担当医師による 疾患活動性の全般評価	Mean±SD	6.8±1.29	6.7±1.59
患者による疼痛度評価	Mean±SD	58.3±21.82	60.6±22.37
HAQ-DI	例数	263	261
	Mean±SD	1.48±0.617	1.50±0.647
CRP (mg/L)	Mean±SD	13.88±20.687	14.68±19.385
スクリーニング時のリウマトイド因子陽性、例数 (%)		243 (92.0)	240 (91.6)
スクリーニング時の抗 CCP 抗体陽性、例数 (%)		212 (80.3)	230 (87.8)
関節リウマチに対する生物学的製剤の投与歴あり、例数 (%)		71 (26.9)	74 (28.2)
ベースライン時の経口ステロイド投与あり、例数 (%)		134 (50.8)	130 (49.6)
ベースライン時の NSAID 投与あり、例数 (%)		159 (60.2)	168 (64.1)
ベースライン時の MTX 用量 (mg/週)	例数	263 ^a	262
	Mean±SD	16.89±4.811	16.56±4.932

a : 1 例は MTX 用量が一定ではなく、スクリーニング時にリウマトイド因子及び抗 CCP 抗体が陰性であったため、PPS から除外された。

BMI : body mass index、DAS28-CRP : 疾患活動性スコア 28-C 反応性蛋白、HAQ-DI : 健康状態評価質問票を用いた機能障害指数、CRP : C 反応性蛋白、CCP : 環状シトルリン化ペプチド、NSAID : 非ステロイド系抗炎症薬、MTX : メトトレキサート、FAS : 無作為化されたすべての患者を対象とする最大の解析対象集団、PPS : 治験実施計画書に適合した解析対象集団

結果

有効性

[主要評価項目]

i) 投与 24 週目の ACR20 のリスク比

投与 24 週目の ACR20 反応率は、本剤群で 74.6% (194/260 例)、先行バイオ医薬品 (US) 群で 72.4% (189/261 例) であった。ACR20 の先行バイオ医薬品 (US) 群に対する本剤群のリスク比 (2 つの片側

検定による 90%信頼区間) は、1.039 (0.954~1.133) であり、90%信頼区間が事前に規定した同等性許容域の範囲 (0.738~1.355) 内であった。

投与 24 週目の ACR20 反応率及び ACR20 のリスク比 (LOCF) (FAS)

	本剤群 (n=264)	先行バイオ医薬品 (US) 群 (n=262)	リスク比 ^a (本剤群対先行バイオ 医薬品 (US) 群)	90%信頼区間 ^a (本剤群対先行バイオ 医薬品 (US) 群)
ACR20 反応率	74.6% (194/260 例)	72.4% (189/261 例)	1.039	0.954~1.133

a : 地域及び関節リウマチに対する生物学的製剤の投与歴を共変量として補正した一般化線形モデルに基づく。

ii) 投与 24 週目の DAS28-CRP のベースラインからの変化量

投与 24 週目の DAS28-CRP のベースラインからの変化量の平均値は、本剤群及び先行バイオ医薬品 (US) 群ともに -2.32 であった。投与群間の差は -0.01 であり、反復測定解析から推定した 2 つの片側検定による 95%信頼区間は -0.22~0.20 であった。95%信頼区間は事前に設定した同等性許容域の範囲 (-0.6~0.6) 内であった。

投与 24 週目の DAS28-CRP のベースラインからの変化量 (FAS)

	本剤群 (n=264)	先行バイオ医薬品 (US) 群 (n=262)
ベースライン時の DAS28-CRP、Mean±SD	5.66±0.918	5.68±0.911
DAS28-CRP 変化量、Mean±SD	-2.32±1.237 (243 例)	-2.32±1.209 (250 例)
平均値の差 ^a [平均値の差の 95%信頼区間 ^a]	-0.01 [-0.22~0.20]	—

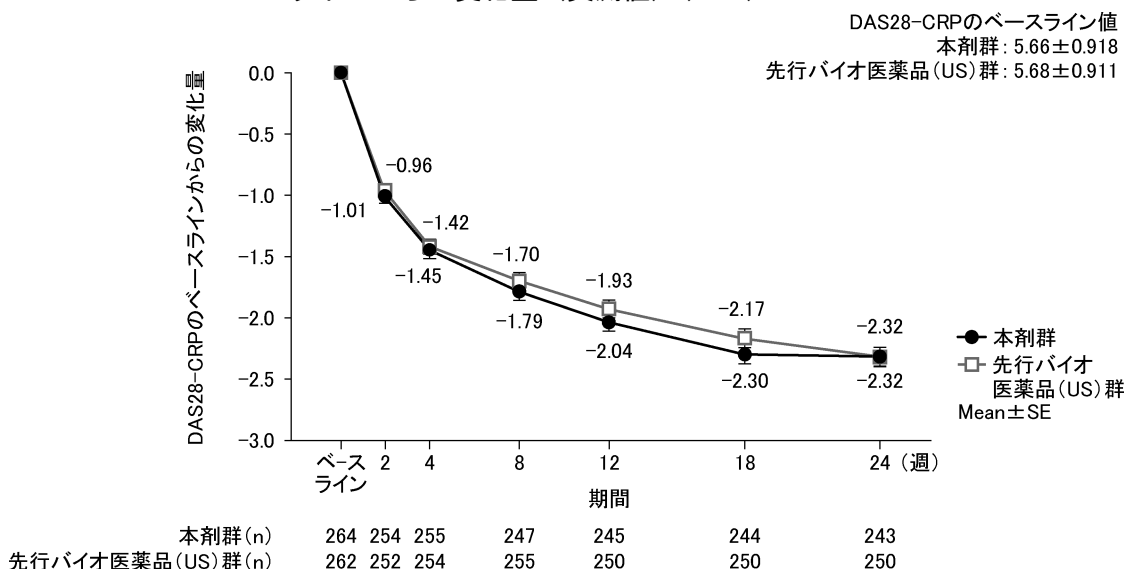
a : DAS28-CRP のベースラインからの変化量を反応とし、層別因子、評価時期、投与、投与と評価時期の交互作用及び DAS28-CRP のベースライン値を予測因子とした反復測定解析を用いて、平均値の差、平均値の差の 95%信頼区間を算出した。

[副次評価項目]

i) 投与 2、4、8、12、及び 18 週目の DAS28-CRP のベースラインからの変化量

DAS28-CRP のベースラインからの変化量の推移は以下のとおりであった。

DAS28-CRP のベースラインからの変化量 (実測値) (FAS)



ii) 投与2週目及び8週目のACR20のリスク比

投与2週目のACR20反応率は、本剤群で35.4% (90/254例)、先行バイオ医薬品(US)群で24.5% (63/257例)であった。ACR20の先行バイオ医薬品(US)群に対する本剤群のリスク比(2つの片側検定による90%信頼区間)は、1.421 (1.134~1.781)であった。

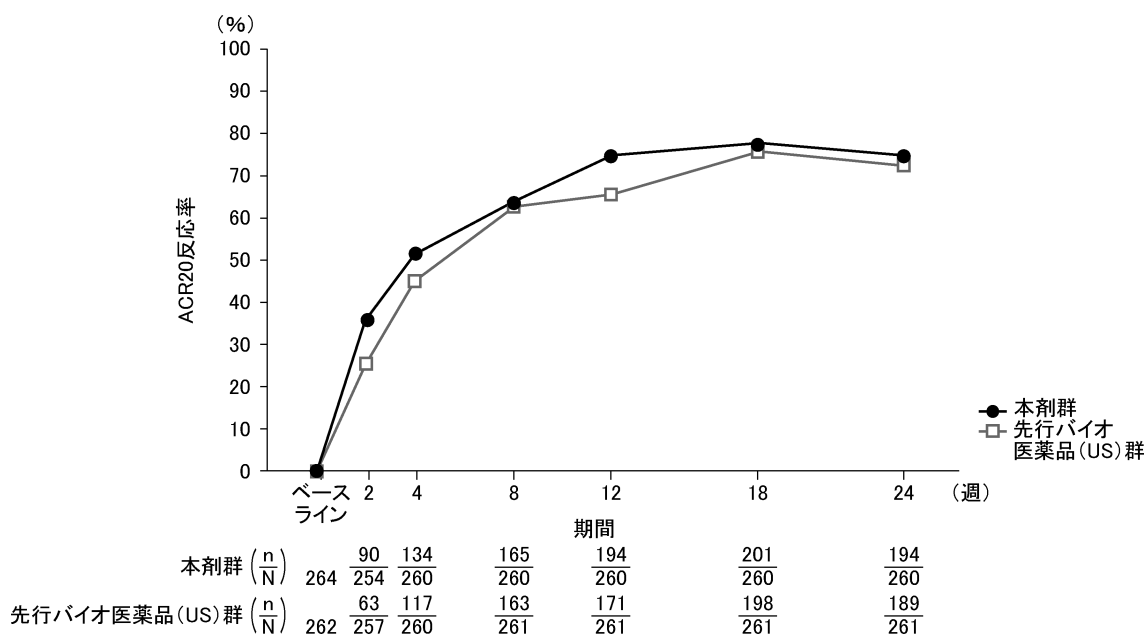
投与8週目のACR20反応率は、本剤群で63.5% (165/260例)、先行バイオ医薬品(US)群で62.5% (163/261例)であった。ACR20の先行バイオ医薬品(US)群に対する本剤群のリスク比(2つの片側検定による90%信頼区間)は、1.015 (0.908~1.134)であった。ACR20反応率の経時的推移は以下のとおりであった。

投与2週目及び8週目のACR20反応率及びACR20のリスク比(LOCF)(FAS)

	本剤群 (n=264)	先行バイオ医薬品 (US)群 (n=262)	リスク比 ^a (本剤群対先行バイオ 医薬品(US)群)	90%信頼区間 ^a (本剤群対先行バイオ 医薬品(US)群)
投与2週目の ACR20反応率	35.4% (90/254例)	24.5% (63/257例)	1.421	1.134~1.781
投与8週目の ACR20反応率	63.5% (165/260例)	62.5% (163/261例)	1.015	0.908~1.134

a: 地域及び関節リウマチに対する生物学的製剤の投与歴を共変量として補正した一般化線形モデルに基づく。

ACR20反応率の推移(LOCF)(FAS)



安全性

有害事象

有害事象の発現割合は、本剤群で50.0% (132/264例)、先行バイオ医薬品(US)群で54.6% (143/262例)であった。主な有害事象は、本剤群では鼻咽頭炎6.4% (17例)、頭痛4.5% (12例)、関節痛3.0% (8例)、先行バイオ医薬品(US)群では鼻咽頭炎7.3% (19例)、頭痛4.2% (11例)、上気道感染3.8% (10例)であった。

重篤な有害事象は、本剤群で3.8% (10例)に認められ、その内訳は心肺不全、肺炎及び敗血症が発現した1例、穿孔性虫垂炎、腹膜膿瘍及び敗血症が発現した1例のほか、四肢静脈血栓症、高血圧、リンパ

節症、半月板損傷、腸炎、脳血管発作、過敏症、上腕骨骨折が各 1 例であった。先行バイオ医薬品 (US) 群では 5.0% (13 例) に認められ、その内訳はウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群、心筋梗塞、細菌性関節炎、胸椎骨折、偽関節、変形性関節症、急性心筋梗塞、角膜移植片拒絶反応、足変形、胃腸炎、大腸閉塞、うっ血性心不全、真菌性肺炎が各 1 例であった。投与中止に至った有害事象は、本剤群で 1.9% (5 例) に認められ、高血圧及び肺炎が発現した 1 例、脳血管発作、うつ病、過敏症、発疹が各 1 例であった。先行バイオ医薬品 (US) 群では 0.8% (2 例) に認められ、角膜移植片拒絶反応、注射部位湿疹が各 1 例であった。本試験では、死亡は報告されなかった。

有害事象の概要 (安全性解析対象集団)

有害事象のカテゴリ	本剤群 (n = 264)	先行バイオ医薬品 (US) 群 (n = 262)
	発現例数 (%)	
有害事象	132 (50.0)	143 (54.6)
グレード 3 以上の有害事象	9 (3.4)	17 (6.5)
副作用	50 (18.9)	55 (21.0)
死亡に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	10 (3.8)	13 (5.0)
重篤な副作用	4 (1.5)	1 (0.4)
投与中止に至った有害事象	5 (1.9)	2 (0.8)
投与中止に至った副作用	4 (1.5)	1 (0.4)

CTCAE ver.4.0

副作用

副作用の発現割合は、本剤群で 18.9% (50/264 例)、先行バイオ医薬品 (US) 群で 21.0% (55/262 例) であった。主な副作用は、本剤群では、副鼻腔炎 1.5% (4 例)、鼻咽頭炎、口腔ヘルペス、尿路感染、気管支炎、帯状疱疹、注射部位紅斑、注射部位反応、脱毛症、及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が各 1.1% (3 例)、先行バイオ医薬品 (US) 群では、鼻咽頭炎及び注射部位紅斑が各 1.9% (5 例)、口腔ヘルペス及び注射部位反応が各 1.5% (4 例) であった。

重篤な副作用の発現割合は、本剤群で 1.5% (4 例)、先行バイオ医薬品 (US) 群で 0.4% (1 例) であり、本剤群では、心肺不全、肺炎及び肺血症が発現した 1 例、穿孔性虫垂炎、腹膜膿瘍及び敗血症が発現した 1 例のほか、高血圧、過敏症が各 1 例、先行バイオ医薬品 (US) 群では、真菌性肺炎が 1 例であった。

投与中止に至った副作用の発現割合は、本剤群で 1.5% (4 例)、先行バイオ医薬品 (US) 群で 0.4% (1 例) であり、その内訳は、本剤群では、肺炎、うつ病、過敏症、及び発疹が各 1 例、先行バイオ医薬品 (US) 群では、注射部位湿疹が 1 例であった。

いずれかの投与群で3例以上に発現した副作用

器官別大分類 基本語	本剤群 (n=264)	先行バイオ医薬品 (US) 群 (n=262)
	発現例数 (%)	
副作用	50 (18.9)	55 (21.0)
感染症および寄生虫症	23 (8.7)	22 (8.4)
鼻咽頭炎	3 (1.1)	5 (1.9)
口腔ヘルペス	3 (1.1)	4 (1.5)
副鼻腔炎	4 (1.5)	1 (0.4)
尿路感染	3 (1.1)	2 (0.8)
気管支炎	3 (1.1)	1 (0.4)
带状疱疹	3 (1.1)	1 (0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (3.4)	16 (6.1)
注射部位紅斑	3 (1.1)	5 (1.9)
注射部位反応	3 (1.1)	4 (1.5)
皮膚および皮下組織障害	13 (4.9)	10 (3.8)
脱毛症	3 (1.1)	1 (0.4)
臨床検査	6 (2.3)	6 (2.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (1.1)	2 (0.8)

MedDRA ver.17.1

抗薬物抗体 (ADA) 産生

ベースライン時に ADA が陽性の患者の割合は、本剤群で 1.9% (5/264 例)、先行バイオ医薬品 (US) 群で 2.3% (6/262 例) であった。ベースライン時に中和抗体が陽性の患者は、いずれの投与群でも認められなかった。

ベースライン時に ADA が陰性又は欠測で、ベースライン後に ADA が陽性となった患者の割合は、本剤群で 38.3% (101/264 例)、先行バイオ医薬品 (US) 群で 38.2% (100/262 例) であった。

ベースライン時に中和抗体が陰性又は欠測で、ベースライン後に中和抗体が陽性となった患者の割合は、本剤群では 9.1% (24/264 例)、先行バイオ医薬品 (US) 群では 11.1% (29/262 例) であった。

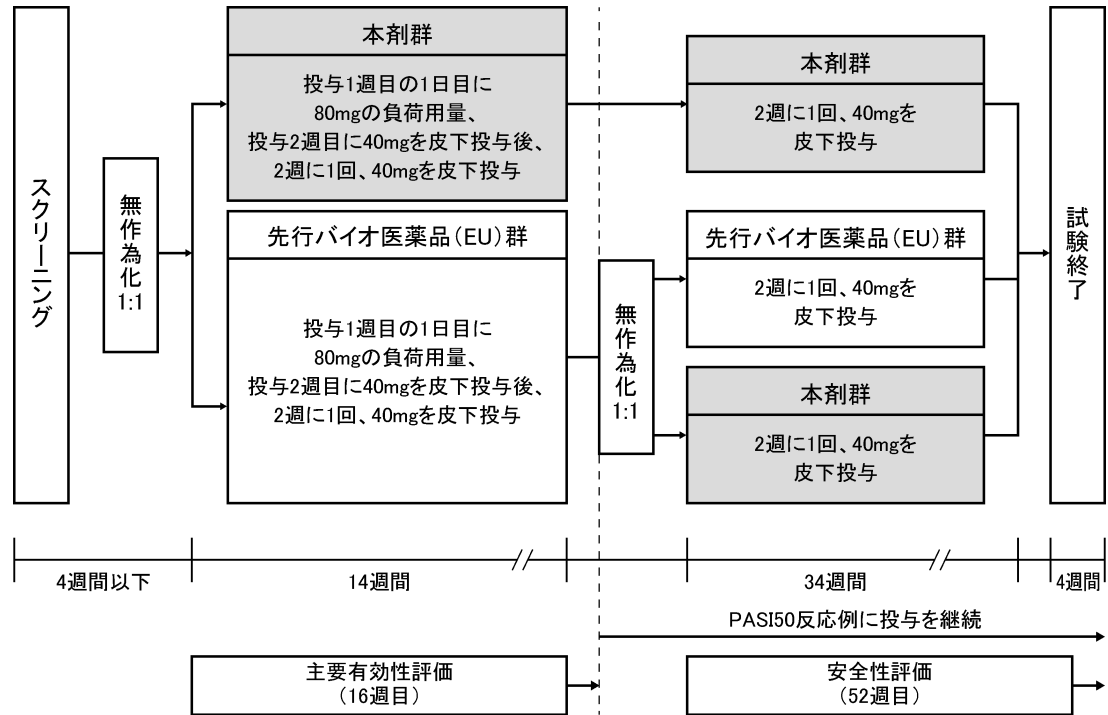
②尋常性乾癬患者を対象とした海外第Ⅲ相二重盲検試験（20120263 試験）^{3,4)}

方法

目的	中等症又は重症の尋常性乾癬を有する外国人成人患者を対象に本剤の有効性を、Psoriasis Area and Severity Index (PASI) スコアのベースラインからの減少（スコアの改善）により評価し、先行バイオ医薬品（EU）*と比較する。 また、副次目的として本剤の安全性及び免疫原性を評価し、先行バイオ医薬品（EU）*と比較する。
試験デザイン	国際共同、第Ⅲ相、無作為化、二重盲検、実薬対照試験
対象	以下の基準を満たす中等症又は重症の尋常性乾癬患者 350 例（初回無作為化: 本剤群 175 例、先行バイオ医薬品（EU）175 例、再無作為化: 本剤群/本剤群 152 例、先行バイオ医薬品（EU）/先行バイオ医薬品（EU）79 例、先行バイオ医薬品（EU）/本剤 77 例） ・スクリーニング時の年齢が 18 歳以上 75 歳以下の男性及び女性 ・中等症又は重症の安定した尋常性乾癬の罹病期間が 6 ヶ月以上の患者 ・スクリーニング及びベースライン時の全体の体表面積に占める乾癬病変の割合（percent body surface area involvement: BSA）が 10%以上、PASI スコアが 12 以上、及び治験担当医師による静的総合評価（static Physician's Global Assessment: sPGA）が 3 以上の患者 ・全身療法又は光線療法の適応となる患者 ・過去に受けた従来の抗乾癬薬を用いた全身療法（メトトレキサート、シクロスポリン、ソラレン+紫外線 A 波を用いた光線療法）の 1 つ以上に対して、効果なし、効果不十分、不耐容、又は禁忌の患者
主な除外基準	・スクリーニング時に、治験薬の乾癬に対する有効性の評価の妨げになると考えられる乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、滴状乾癬、薬剤誘発性乾癬、又はその他の皮膚状態（湿疹など）と診断された患者 ・乾癬の治療として生物学的製剤を 2 剤以上過去に投与されたことのある患者 ・先行バイオ医薬品又は先行バイオ医薬品のバイオ後続品を過去に投与されたことのある患者
試験方法	対象患者を 1:1 の比で無作為化し、投与 1 週目の 1 日目に、本剤又は先行バイオ医薬品（EU）の初回負荷用量 80mg を、投与 2 週目に 40mg を皮下投与後、2 週に 1 回 40mg を皮下投与した。投与 16 週目に PASI50 を達成し、投与 16 週目以降も投与継続可能な患者は、本剤群では本剤の投与を継続し、先行バイオ医薬品（EU）群では先行バイオ医薬品（EU）群の継続又は本剤への切り替えに再無作為化され、48 週目まで投与した。有効性の最終評価は投与 50 週目に行い、試験終了時来院は投与 52 週目とした。
評価項目	【有効性の主要評価項目】 ・投与 16 週目の PASI スコアのベースラインからの減少率 【安全性評価項目】 ・治験薬投与下で発現した有害事象（treatment-emergent adverse event: TEAE）及び重篤な有害事象 ・ADA の発現 等
解析計画	有効性の主要解析は、最大の解析対象集団（FAS）（本試験で最初に無作為化されたすべての患者）を対象に実施した。安全性の解析対象集団は、無作為化され、治験薬が 1 回以上投与されたすべての患者とした。 【有効性の主要評価項目】 主要評価項目での臨床的同等性は、同等性許容域の範囲を±15 として、投与 16 週目の PASI スコアのベースラインからの減少の本剤群と先行バイオ医薬品（EU）群の差の 2 つの片側検定（two one-sided tests）による 95%信頼区間を用いて評価した。群間差の 2 つの片側検定による 95%信頼区間は、ベースラインの PASI スコア及び層別因子（地域、乾癬に対する生物学的製剤の投与歴）を共変量として補正した共分散分析（analysis of covariance: ANCOVA）モデルを用いて推定した。 【安全性評価項目】 有害事象名は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 17.1 を用い、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に集計した。有害事象の重症度は、有害事象共通用語規準（CTCAE）version 4.0 で判定し、同一患者に重症度の異なる同一事象が複数件発現した場合は、最も重い重症度で集計した。 【免疫原性評価項目】 抗薬物抗体及び中和抗体の発現患者数及び発現割合を、投与 16 週目までは初回投与群別、試験全体は初回投与/再無作為化投与群別に示した。

* : EU において承認されたアダリムマブ（遺伝子組換え）製剤（日本で製造販売承認されている製剤と組成が異なる）

試験デザイン



注) 本剤の尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬で承認された用法及び用量は、「通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）[アダリムマブ後続 2]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。」である。

患者背景 (FAS)

		本剤群 ^a (n=175)	先行バイオ医薬品 (EU) 群 ^a (n=175)
性別、例数 (%)	女性	63 (36.0)	59 (33.7)
	男性	112 (64.0)	116 (66.3)
人種、例数 (%)	白人	167 (95.4)	157 (89.7)
	アジア人	5 (2.9)	8 (4.6)
	その他	1 (0.6)	7 (4.0)
	不明	2 (1.1)	3 (1.7)
年齢 (歳)	Mean±SD [最小値、最大値]	45.1±12.95 [18、74]	44.0±13.68 [18、73]
体重 (kg)	例数	174	173
	Mean±SD	88.85±23.639	89.33±19.390
身長 (cm)	例数	174	173
	Mean±SD	172.39±9.338	173.38±9.906
BMI (kg/m ²)	例数	174	173
	Mean±SD	29.72±6.573	29.66±5.828
乾癬の罹病期間 (年)	例数	174	173
	Mean±SD	19.85±11.866	20.34±13.482
	Median [最小値、最大値]	18.50 [0.7、54.0]	18.00 [0.7、59.0]
乾癬の罹病期間分類、例数 (%)	5年未満	13 (7.4)	13 (7.4)
	5年以上	161 (92.0)	160 (91.4)
PASI スコア	例数	174	173
	Mean±SD	19.68±8.100	20.48±7.880
	Median [最小値、最大値]	17.10 [12.0、61.8]	18.30 [12.0、52.2]
BSA	例数	174	173
	Mean±SD	25.3±15.02	28.5±16.82
	Median [最小値、最大値]	20.0 [10、82]	23.0 [10、90]
sPGA、例数 (%)	中等症	106 (60.6)	102 (58.3)
	重症	61 (34.9)	61 (34.9)
	極めて重症	7 (4.0)	10 (5.7)
乾癬に対する生物学的製剤の投与歴あり、例数 (%)		33 (18.9)	30 (17.1)
全身療法又は光線療法の治療歴あり、例数 (%)		128 (73.1)	135 (77.1)
併用ステロイドの局所投与あり、例数 (%)		16 (9.1)	20 (11.4)

a: 初回投与群別に表示。初回無作為化患者数を母数として割合を算出した。

BMI: body mass index、PASI: Psoriasis Area and Severity Index、BSA: 全体の体表面積に占める乾癬病変の割合、sPGA: 治験担当医師による静的総合評価、FAS: 無作為化されたすべての患者を対象とする最大の解析対象集団

結果

有効性

[主要評価項目]

投与 16 週目の PASI スコアのベースラインからの減少

投与 16 週目の PASI スコアのベースラインからの減少率の平均値は、本剤群で 80.91%、先行バイオ医薬品 (EU) 群で 83.06%であった。減少率の群間差の最小二乗平均 (2つの片側検定による 95%信頼区間) は-2.18 (-7.39~3.02) であった。95%信頼区間が、あらかじめ規定した同等性許容域の範囲 (-15~15) 内であった。

投与 16 週目の PASI スコアのベースラインからの減少

	本剤群	先行バイオ医薬品 (EU) 群
PASI スコアの減少率の平均値(SD)	80.91(24.237)%	83.06 (25.195) %
群間差 ^a	-2.18%	-
群間差の 95%信頼区間 ^a	-7.39~3.02%	

a: 乾癬に対する生物学的製剤の投与歴、地域、及びベースライン時の PASI スコアで補正した ANCOVA モデルによる推定

安全性

有害事象

再無作為化された患者の有害事象の発現割合は、本剤/本剤群 (最長 52 週間) で 86.2% (131/152 例)、先行バイオ医薬品 (EU) /本剤群で 85.7% (66/77 例) であった。再無作為化された患者の主な有害事象は、本剤/本剤群では鼻咽頭炎 27.0% (41 例)、上気道感染 11.8% (18 例)、頭痛 8.6% (13 例)、乾癬 7.2% (11 例)、背部痛 6.6% (10 例) 及び関節痛 5.9% (9 例) であった。先行バイオ医薬品 (EU) /本剤群では、鼻咽頭炎 32.5% (25 例)、下痢 13.0% (10 例)、上気道感染 10.4% (8 例)、頭痛及びそう痒症が各 9.1% (7 例) であった。

重篤な有害事象の発現割合は、本剤/本剤群で 4.6% (7 例)、先行バイオ医薬品 (EU) /本剤群で 11.7% (9 例) であった。その内訳は、本剤/本剤群では脳虚血と冠動脈疾患が発現した 1 例、薬物性肝障害と脂質異常症が発現した 1 例、憩室炎、肩回旋筋腱板症候群、虫垂炎、術後膿瘍及び慢性閉塞性肺疾患が各 1 例、先行バイオ医薬品 (EU) /本剤群では眼帯状疱疹、卵巣嚢胞、膝蓋大腿関節痛症候群、一過性脳虚血発作、不正子宮出血、尿路感染、失神、変形性関節症及び気管支炎が各 1 例であった。このうち本剤/本剤群の脳虚血 (1 例) は後遺症が残ったが、本剤との因果関係は否定された。

投与中止に至った有害事象の発現割合は、再無作為化された患者では、本剤/本剤群で 5.3% (8 例)、先行バイオ医薬品 (EU) /本剤群で 3.9% (3 例) であった。その内訳は、本剤/本剤群では瘢痕及び瘢痕痛が発現した 1 例、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が見られた 1 例のほか、乾癬 3 例、薬物性肝障害、肝酵素上昇及び難聴が各 1 例であった。先行バイオ医薬品 (EU) /本剤群では、乾癬、眼帯状疱疹及びそう痒症が各 1 例であった。重篤な有害事象の発現による投与中止は、本剤/本剤群の薬物性肝障害、先行バイオ医薬品 (EU) /本剤群の眼帯状疱疹が各 1 例であった。本試験では、死亡は報告されなかった。

有害事象の概要

有害事象のカテゴリ	再無作為化されなかった患者		再無作為化された患者		
	本剤群	先行バイオ医薬品 (EU) 群	本剤/本剤群	先行バイオ医薬品 (EU) / 先行バイオ医薬品 (EU) 群	先行バイオ医薬品 (EU) / 本剤群
	(n = 22)	(n = 17)	(n = 152)	(n = 79)	(n = 77)
発現例数 (%)					
有害事象	15 (68.2)	11 (64.7)	131 (86.2)	62 (78.5)	66 (85.7)
グレード3以上の有害事象	4 (18.2)	1 (5.9)	10 (6.6)	3 (3.8)	6 (7.8)
副作用	8 (36.4)	7 (41.2)	51 (33.6)	23 (29.1)	31 (40.3)
死亡に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	3 (13.6)	0 (0.0)	7 (4.6)	4 (5.1)	9 (11.7)
重篤な副作用	3 (13.6)	0 (0.0)	3 (2.0)	1 (1.3)	1 (1.3)
投与中止に至った有害事象	6 (27.3)	5 (29.4)	8 (5.3)	1 (1.3)	3 (3.9)
投与中止に至った副作用	4 (18.2)	3 (17.6)	3 (2.0)	1 (1.3)	2 (2.6)

CTCAE ver.4.0

副作用（試験全体）

副作用の発現割合は、再無作為化された患者では本剤/本剤群（最長 52 週間）で 33.6%（51/152 例）、先行バイオ医薬品 (EU) /本剤群で 40.3%（31/77 例）であった。主な副作用は、本剤/本剤群では、鼻咽頭炎 7.9%（12 例）、上気道感染 4.6%（7 例）、乾癬、関節痛、筋肉痛及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が各 2.0%（3 例）、先行バイオ医薬品 (EU) /本剤群では、鼻咽頭炎 10.4%（8 例）、上気道感染 6.5%（5 例）、口腔ヘルペス、乾癬、注射部位疼痛、注射部位反応、注射部位腫脹、腹痛、悪心、下痢及び頭痛が各 2.6%（2 例）であった。

重篤な副作用の発現割合は、本剤/本剤群で 2.0%（3 例）、先行バイオ医薬品 (EU) /本剤群で 1.3%（1 例）であった。その内訳は、本剤/本剤群で憩室炎、薬物性肝障害及び術後膿瘍が各 1 例、先行バイオ医薬品 (EU) /本剤群で眼帯状疱疹が 1 例であった。

投与中止に至った副作用は、本剤/本剤群で癬痕及び癬痕痛が発現した 1 例、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が見られた 1 例、薬剤性肝障害 1 例、先行バイオ医薬品 (EU) /本剤群では乾癬及び眼帯状疱疹が各 1 例であった。

いずれかの投与群で2例以上に発現した副作用

器官別大分類 基本語	再無作為化されなかった患者		再無作為化された患者		
	本剤群 (n=22)	先行バイオ医薬品 (EU) 群 (n=17)	本剤/本剤群 (n=152)	先行バイオ医薬品 (EU) / 先行バイオ医薬品 (EU) 群 (n=79)	先行バイオ医薬品 (EU) / 本剤群 (n=77)
	発現例数 (%)				
副作用	8 (36.4)	7 (41.2)	51 (33.6)	23 (29.1)	31 (40.3)
感染症および寄生虫症	1 (4.5)	3 (17.6)	29 (19.1)	12 (15.2)	18 (23.4)
鼻咽頭炎	1 (4.5)	1 (5.9)	12 (7.9)	4 (5.1)	8 (10.4)
上気道感染	0 (0.0)	1 (5.9)	7 (4.6)	4 (5.1)	5 (6.5)
口腔ヘルペス	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (2.6)
単純ヘルペス	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
帯状疱疹	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	2 (9.1)	2 (11.8)	9 (5.9)	6 (7.6)	5 (6.5)
乾癬	1 (4.5)	1 (5.9)	3 (2.0)	2 (2.5)	2 (2.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (4.5)	0 (0.0)	6 (3.9)	6 (7.6)	8 (10.4)
注射部位疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (5.1)	2 (2.6)
注射部位反応	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (1.3)	2 (2.6)
無力症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)
注射部位腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	2 (2.6)
胃腸障害	0 (0.0)	2 (11.8)	3 (2.0)	4 (5.1)	7 (9.1)
腹痛	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (0.7)	0 (0.0)	2 (2.6)
悪心	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (1.3)	2 (2.6)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)
筋骨格系および結合組織障害	1 (4.5)	2 (11.8)	9 (5.9)	2 (2.5)	0 (0.0)
関節痛	0 (0.0)	1 (5.9)	3 (2.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
筋肉痛	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	1 (4.5)	1 (5.9)	3 (2.0)	5 (6.3)	4 (5.2)
頭痛	1 (4.5)	1 (5.9)	1 (0.7)	2 (2.5)	2 (2.6)
臨床検査	0 (0.0)	1 (5.9)	5 (3.3)	4 (5.1)	2 (2.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	1 (5.9)	4 (2.6)	1 (1.3)	2 (2.6)
咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA ver.17.1

抗薬物抗体 (ADA) 産生

ベースライン時 (投与前) に ADA が陽性の患者は、本剤群で 0.6% (1/174 例)、先行バイオ医薬品 (EU) 群で 1.2% (2/173 例) であった。ベースライン時に中和抗体が陽性の患者は、いずれの投与群でも認められなかった。

ADA 検査結果（試験全体）（ADA 解析対象集団）

	再無作為化されなかった患者		再無作為化された患者		
	本剤群	先行バイオ医薬品（EU）群	本剤／本剤群	先行バイオ医薬品（EU）／先行バイオ医薬品（EU）群	先行バイオ医薬品（EU）／本剤群
	(n=22)	(n=17)	(n=152)	(n=79)	(n=77)
	発現例数 (%)				
ベースライン時（投与前）に結果が得られた患者、例数	22	16	149	78	74
ADA 陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (1.3)	1 (1.3)
中和抗体陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ベースライン後に結果が得られた患者、例数	21	17	152	79	77
ベースライン時に ADA が欠測／陰性でベースライン後に ADA が陽性	18 (81.8)	14 (82.4)	104 (68.4)	59 (74.7)	56 (72.7)
ベースライン時に中和抗体が欠測／陰性でベースライン後に中和抗体が陽性	13 (59.1)	7 (41.2)	21 (13.8)	16 (20.3)	19 (24.7)

2) 安全性試験

関節リウマチ患者を対象とした海外第Ⅲ相長期投与試験（継続試験）（20130258 試験）

方法

目的	中等症又は重症の関節リウマチを有する外国人成人患者を対象に、本剤の長期安全性及び有効性を評価する。
試験デザイン	国際共同、第Ⅲ相、単群、非盲検試験（20120262 試験の継続試験）
対象	以下の基準を満たす中等症又は重症の関節リウマチ患者 467 例（本剤／本剤群 230 例、先行バイオ医薬品（US）*／本剤群 237 例） <ul style="list-style-type: none"> 先行試験（20120262 試験）で無作為化され、本剤又は先行バイオ医薬品（US）の投与 26 週目の来院を完了した患者 妊娠する可能性のある女性の場合、治験薬初回投与前の尿妊娠検査が陰性の患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 先行試験で重篤な有害事象又は有害事象が発現した患者で、投与継続することにより患者に悪影響を及ぼすと治験責任医師が判断した患者 抗生物質の経口投与又は静脈内投与を要する感染症に罹患している患者は、治験責任医師により感染症が回復したと判断されるまで組み入れ不可とした
試験方法	対象患者に本剤 40mg を 2 週に 1 回、約 18 ヶ月間皮下投与した。 本剤の総投与期間は、先行試験で本剤を投与された患者では最長 24 ヶ月、先行試験で先行バイオ医薬品（US）を投与され、本試験で本剤に切り替えた患者では、最長 18 ヶ月であった。
評価項目	<p>【有効性評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> 米国リウマチ学会（American College of Rheumatology: ACR）基準に基づく ACR コアセットの 20%の改善（ACR20） 疾患活動性スコア 28-C 反応性蛋白（Disease Activity Score 28 – C-reactive protein: DAS28-CRP） <p>【安全性評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> 治験薬投与下で発現した有害事象（treatment-emergent adverse event: TEAE）及び重篤な有害事象、抗薬物抗体（antidrug antibody : ADA）の発現
解析計画	<p>有効性の解析対象集団は、非盲検継続試験の最大の解析対象集団（full analysis set: FAS）（継続試験に組み入れられたすべての患者）とした。非盲検継続試験の安全性の解析対象集団は、継続試験に組み入れられ、本剤が 1 回以上投与されたすべての患者とした。</p> <p>【有効性評価項目】</p> <p>ベースラインを含む本試験の各評価時期に ACR20 を達成した患者の割合を、先行試験の投与群別にプロットした。DAS28-CRP の先行試験のベースラインからの変化量を、本試験の評価時期別に要約した。</p> <p>【安全性評価項目】</p> <p>有害事象名は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 17.1 を使い、先行試験で投与された薬剤別の有害事象の発現例数、割合を器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に集計し、有害事象の重症度は、有害事象共通用語規準（CTCAE）version 4.03 で判定した。</p>

*：米国において承認されたアダリムマブ（遺伝子組換え）製剤（日本で製造販売承認されている製剤と組成が異なる）

患者背景（非盲検継続試験の FAS）

		本剤／本剤群 ^a (n=230)	先行バイオ医薬品 (US)／本剤群 ^a (n=237)
性別、例数 (%)	女性	188 (81.7)	191 (80.6)
	男性	42 (18.3)	46 (19.4)
人種、例数 (%)	白人	218 (94.8)	224 (94.5)
	黒人／アフリカ系アメリカ人	8 (3.5)	12 (5.1)
	アジア人	3 (1.3)	0 (0.0)
	その他	1 (0.4)	1 (0.4)
関節リウマチに対する生物学的製剤 の投与歴、例数 (%)	あり	60 (26.1)	69 (29.1)
	なし	170 (73.9)	168 (70.9)
先行試験のベースライン時	年齢 (歳)	Mean±SD [最小値、最大値]	54.7±11.71 [22、80]
	年齢グループ、例数 (%)	65 歳未満	183 (79.6)
		65 歳以上	47 (20.4)
	関節リウマチの罹病期間 (年)	Mean±SD	9.13±7.873
関節リウマチの 罹病期間分類、例数 (%)	5 年未満	90 (39.1)	
	5 年以上	140 (60.9)	
非盲検継続試験のベースライン時	DAS28-CRP	例数	219
		Mean±SD	3.40±1.361
	腫脹関節数	例数	229
		Mean±SD	4.2±8.30
	疼痛関節数	例数	229
		Mean±SD	8.0±11.31
	患者による 疾患活動性の全般評価	例数	229
		Mean±SD	3.6±2.31
担当医師による 疾患活動性の全般評価	例数	229	
	Mean±SD	2.5±1.88	
患者による疼痛度評価	例数	229	
	Mean±SD	27.4±24.36	
HAQ-DI	例数	229	
	Mean±SD	0.98±0.703	
CRP (mg/L)	例数	219	
	Mean±SD	7.74±11.917	

a: 先行試験の無作為割付に基づく投与群

DAS28-CRP: 疾患活動性スコア 28-C 反応性蛋白、HAQ-DI: 健康状態評価質問票を用いた機能障害指数、CRP: C 反応性蛋白、FAS: 無作為化されたすべての患者を対象とする最大の解析対象集団

結果

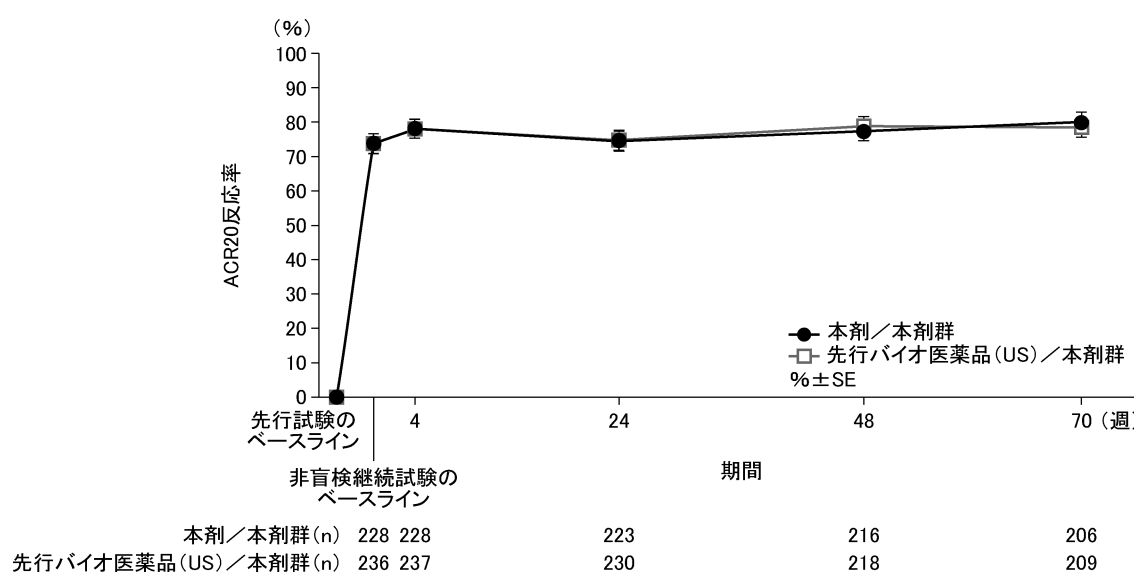
有効性

[主要評価項目]

i) ACR20

先行試験のベースラインに基づく ACR20 反応率は、本試験のベースラインで 73.3% (340/464 例)、投与 4 週目で 77.6% (361/465 例)、投与 24 週目で 74.2% (336/453 例)、投与 48 週目で 77.6% (337/434 例)、投与 70 週目で 78.8% (327/415 例) であった。先行試験のベースラインに基づく ACR 反応率は以下のとおりであった。

先行試験のベースラインに基づく ACR20 反応率 (非盲検継続試験の FAS)

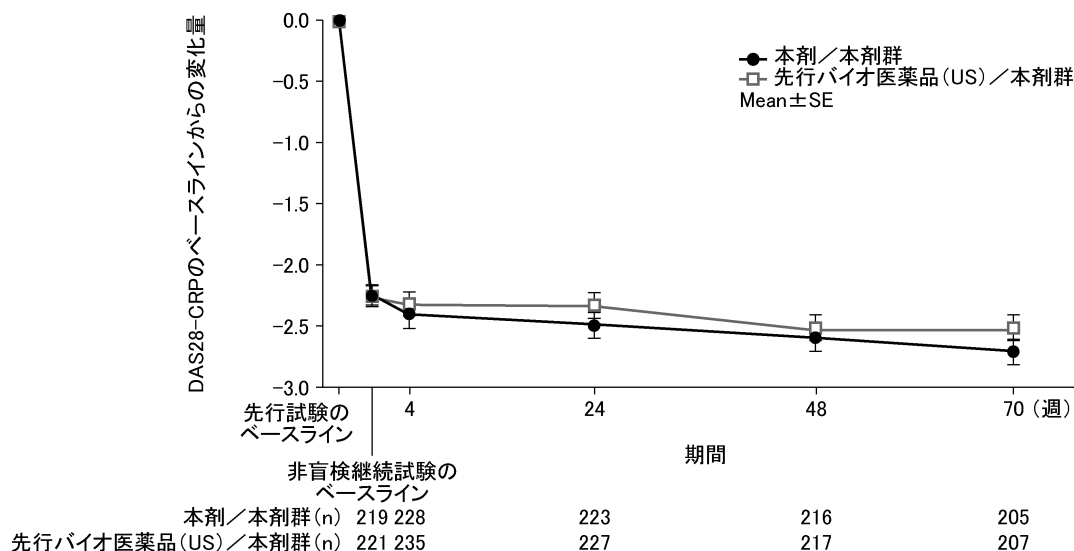


ii) DAS28-CRP

DAS28-CRP の先行試験のベースラインからの変化量の平均値は、本試験のベースライン (440 例) で -2.25、投与 4 週目 (463 例) で -2.36、投与 24 週目 (450 例) で -2.41、投与 48 週目 (433 例) で -2.55、投与 70 週目 (412 例) で -2.60 であった。

DAS28-CRP の先行試験のベースラインからの変化量は以下のとおりであった。

DAS28-CRP の先行試験のベースラインからの変化量（非盲検継続試験の FAS）



安全性

有害事象

有害事象の発現割合は、本剤/本剤群で 62.4% (143/229 例)、先行バイオ医薬品 (US) /本剤群で 65.0% (154/237 例) であった。主な有害事象は、本剤/本剤群では鼻咽頭炎及び上気道感染が各 7.9% (18 例)、気管支炎 7.4% (17 例)、高血圧 7.0% (16 例)、先行バイオ医薬品 (US) /本剤群では鼻咽頭炎 10.5% (25 例)、上気道感染 9.3% (22 例)、関節リウマチ 7.2% (17 例)、気管支炎 5.5% (13 例) であった。重篤な有害事象の発現割合は、本剤/本剤群で 10.9% (25 例)、先行バイオ医薬品 (US) /本剤群で 8.9% (21 例) であった。主な重篤な有害事象は、本剤/本剤群では心筋梗塞、変形性関節症及び関節リウマチが各 2 例、先行バイオ医薬品 (US) /本剤群では変形性関節症 3 例、白内障 2 例であった。投与中止に至った有害事象の発現割合は本剤/本剤群で 3.1% (7 例)、先行バイオ医薬品 (US) /本剤群で 4.2% (10 例) であった。その内訳は、本剤/本剤群では、悪心及び嘔吐が発現した 1 例、腹部不快感、結腸癌、膀胱炎、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、子宮内膜腺癌及び腎新生物が各 1 例であった。先行バイオ医薬品 (US) /本剤群では、貧血及び胃潰瘍が発現した 1 例、変形性関節症、関節リウマチ、関節痛、膀胱癌、蜂巣炎、結膜炎、ライム病、網膜静脈閉塞及び足部白癬が各 1 例であった。本試験では、死亡は報告されなかった。本剤/本剤群で 1 例に致死的な有害事象である自然流産が発現したが、本剤との因果関係は認められなかった。

有害事象の概要（非盲検継続試験の安全性解析対象集団）

有害事象のカテゴリ	本剤/本剤群 (n = 229)	先行バイオ医薬品 (US) /本剤群 (n = 237)
	発現例数 (%)	
有害事象	143 (62.4)	154 (65.0)
グレード3以上の有害事象	26 (11.4)	16 (6.8)
副作用	37 (16.2)	43 (18.1)
死亡に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	25 (10.9)	21 (8.9)
重篤な副作用	2 (0.9)	1 (0.4)
投与中止に至った有害事象	7 (3.1)	10 (4.2)
投与中止に至った副作用	4 (1.7)	5 (2.1)

CTCAE ver.4.03

副作用

副作用の発現割合は、本剤/本剤群で16.2% (37/229例)、先行バイオ医薬品 (US) /本剤群で18.1% (43/237例)であった。主な副作用は、本剤/本剤群では気管支炎2.2% (5例)、上気道感染、咽頭炎及び肝酵素上昇が各1.7例 (4例)、関節リウマチ1.3% (3例)、先行バイオ医薬品 (US) /本剤群では、気管支炎及び上気道感染が各2.5% (6例)、鼻咽頭炎1.7% (4例)、副鼻腔炎1.3% (3例)であった。

重篤な副作用は、本剤/本剤群で0.9% (2例)に認められ、膀胱炎、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫が各1例であった。先行バイオ医薬品 (US) /本剤群では0.4% (1例)に高血圧クリーゼが認められた。投与中止に至った副作用は、本剤/本剤群で1.7% (4例)に認められ、その内訳は悪心及び嘔吐が発現した1例、腎新生物、膀胱炎、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫が各1例であった。先行バイオ医薬品 (US) /本剤群では2.1% (5例)に認められ、その内訳は貧血及び胃潰瘍が発現した1例、網膜静脈閉塞、関節痛、結膜炎、関節リウマチが各1例であった。

いずれかの投与量で3例以上に発現した副作用

器官別大分類 基本語	本剤/本剤群 (n=229)	先行バイオ医薬品 (US) /本剤群 (n=237)
	発現例数 (%)	
副作用	37 (16.2)	43 (18.1)
感染症および寄生虫症	24 (10.5)	29 (12.2)
気管支炎	5 (2.2)	6 (2.5)
上気道感染	4 (1.7)	6 (2.5)
鼻咽頭炎	1 (0.4)	4 (1.7)
咽頭炎	4 (1.7)	1 (0.4)
副鼻腔炎	2 (0.9)	3 (1.3)
筋骨格系および結合組織障害	4 (1.7)	5 (2.1)
関節リウマチ	3 (1.3)	1 (0.4)
臨床検査	5 (2.2)	3 (1.3)
肝酵素上昇	4 (1.7)	2 (0.8)

MedDRA ver.17.1

抗薬物抗体（ADA）産生

ADA が陽性の患者及び中和抗体が陽性の患者の割合は、先行試験の本剤群と先行バイオ医薬品（US）群との間に差はみられなかった。

本試験のベースライン時に ADA が陰性又は欠測で、本試験のベースライン後に ADA が陽性となった患者の割合は、18.2%（85/466 例）であった。本試験のベースライン時に中和抗体が陰性又は欠測で、本試験のベースライン後に中和抗体が陽性となった患者の割合は、6.9%（32/466 例）であった。

先行試験のベースライン時に ADA が陰性又は欠測で、本試験のいずれかの時期に ADA が陽性となった患者の割合は、50.2%（234/466 例）であった。先行試験のベースライン時に中和抗体が陰性又は欠測で、本試験のいずれかの時期に中和抗体が陽性となった患者の割合は、14.2%（66/466 例）であった。

(5)患者・病態別試験

「V.5.(4) 1) 有効性検証試験」参照

(6)治療的使用

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

該当しない

- 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

該当しない

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

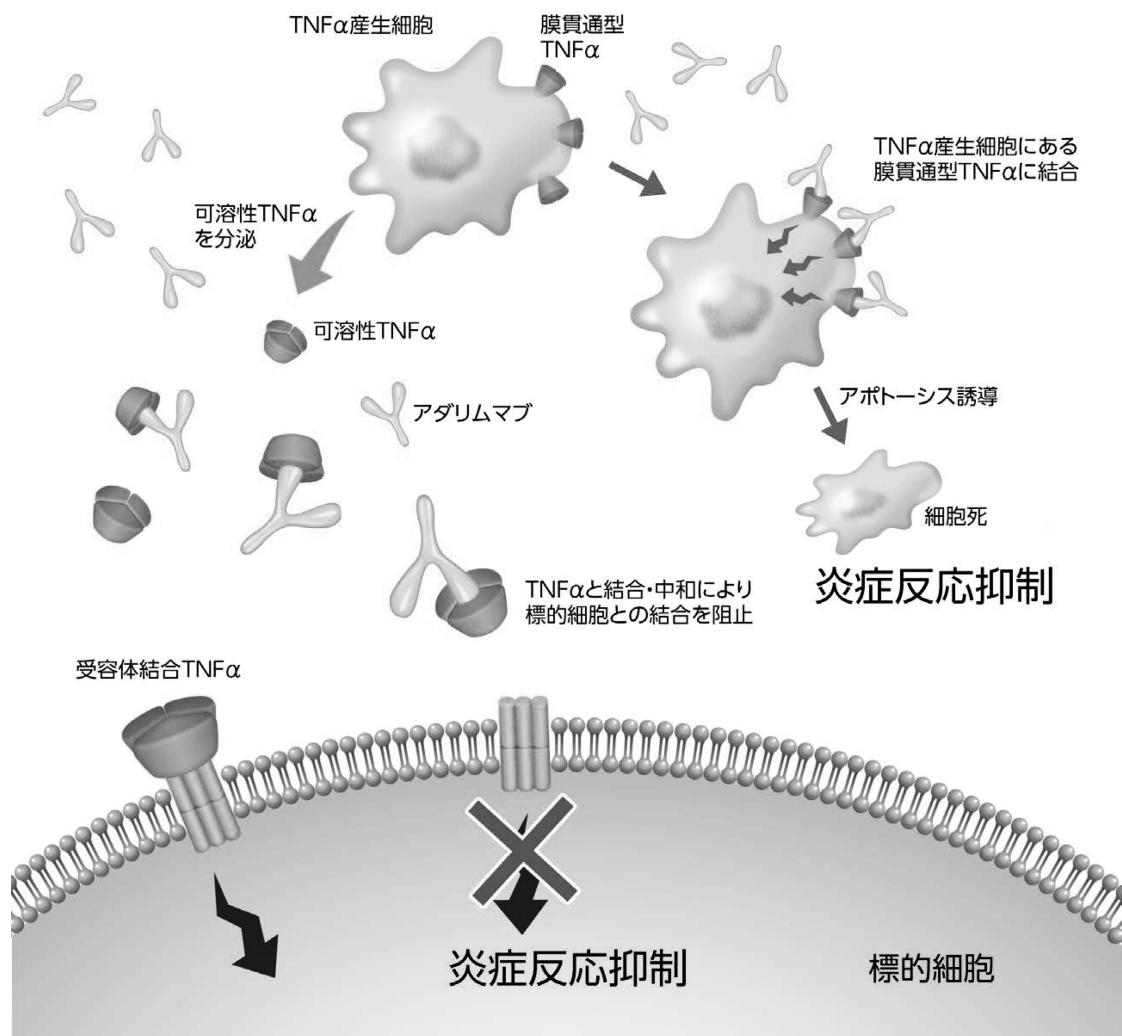
アダリムマブ（遺伝子組換え）

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⁵⁾

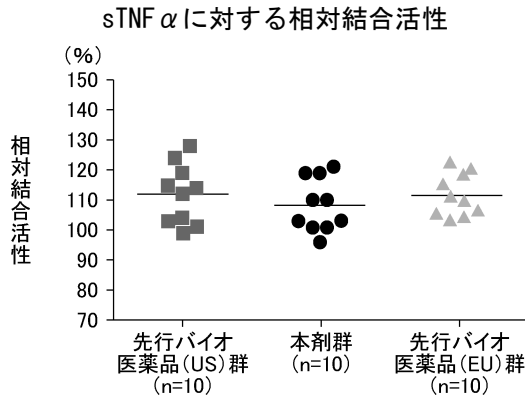
アダリムマブは TNF α に特異的に結合し、細胞表面の p55 及び p75TNF α 受容体と TNF α の相互作用を阻害することで TNF α の生物活性を中和する。TNF α は炎症反応に関わる重要なサイトカインの一つであり、その TNF α に対する抗体であるアダリムマブは可溶性及び膜貫通型 TNF α に特異的に結合する。その結果、可溶性 TNF α と標的細胞の受容体との結合は阻害され、標的細胞が惹起する炎症反応が抑制されると考えられている。またアダリムマブは、膜貫通型 TNF α と結合し、TNF α 産生細胞のアポトーシスを誘導することにより炎症反応を抑制する。



(2)薬効を裏付ける試験成績

1) 可溶性 TNF α (sTNF α) に対する結合活性 (*in vitro*)^{6,7)}

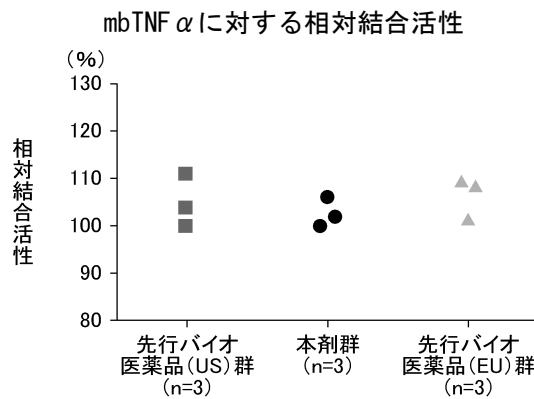
本剤、先行バイオ医薬品 (US 及び EU) 及び標準品の sTNF α に対する結合活性を固相 ELISA 法により測定した (各 10 ロット)。測定値を用量反応曲線としてプロットし、4 パラメーターロジスティックモデルに回帰し、試料と標準品の用量反応曲線の EC₅₀ を比較することにより、試料の相対結合活性を算出した。その結果、本剤、先行バイオ医薬品 (US 及び EU) の sTNF α に対する結合活性は以下のとおりであり、本剤と先行バイオ医薬品 (US 及び EU) との類似性が示された。



各プロットは各ロットのテスト結果、線は平均を表す。

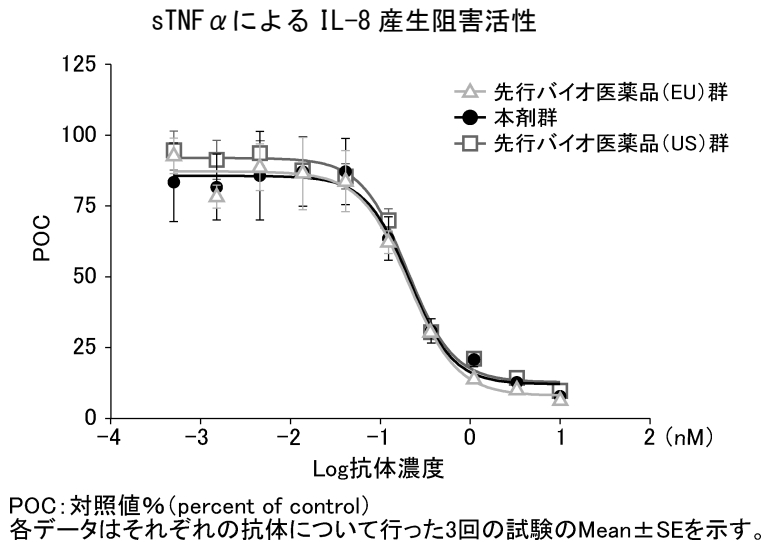
2) 膜貫通型 TNF α (mbTNF α) に対する結合活性 (*in vitro*)^{6,7)}

本剤、先行バイオ医薬品 (US)、先行バイオ医薬品 (EU) 及び標準品の mbTNF α に対する結合活性を MT-3 細胞および AlexaFluor488 で標識した本剤を用いる細胞ベースの競合的結合アッセイによる評価した (各 3 ロット)。用量反応曲線の平行線検定を用い、4 パラメーターロジスティックモデルに回帰し、試料と標準品の用量反応曲線を比較することにより、試料の相対結合活性を算出した。その結果、本剤は先行バイオ医薬品 (US 及び EU) の mbTNF α に対する結合活性は以下のとおりであり、本剤と先行バイオ医薬品 (US 及び EU) との類似性が示された。



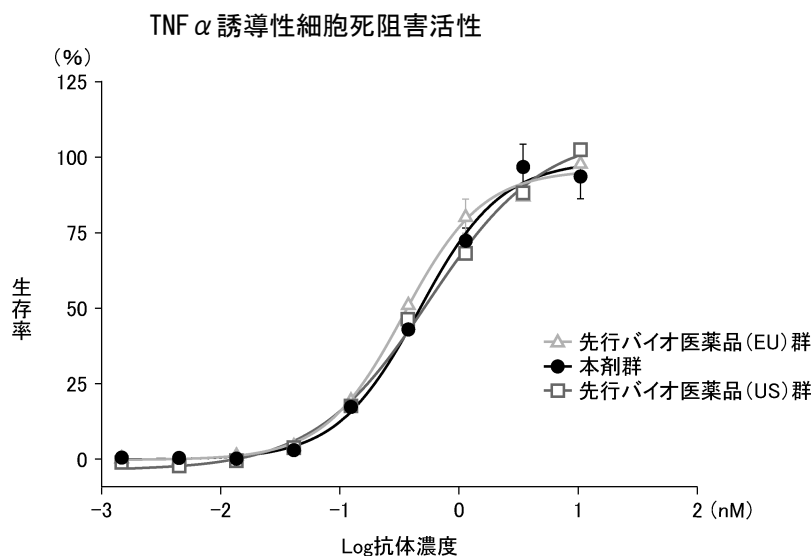
各プロットは各ロットのテスト結果を表す。

3) ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) での sTNF α 誘導性インターロイキン-8 (IL-8) 産生阻害活性 (*in vitro*)^{6,7)}
 HUVEC を sTNF α で刺激した後に、各濃度の本剤、先行バイオ医薬品 (US) 及び先行バイオ医薬品 (EU) を添加し、均一時間分解蛍光アッセイを用いて IL-8 の濃度を測定した (各 3 ロット)。データを 4 パラメーターロジスティックモデルに適合させ、用量反応曲線を作成した。対照値%を濃度に対してプロットし、用量反応曲線に回帰し EC₅₀ を求めた。その結果、本剤は先行バイオ医薬品 (US 及び EU) の HUVEC での sTNF α 誘導性 IL-8 産生阻害活性は以下のとおりであり、本剤と先行バイオ医薬品 (US 及び EU) との類似性が示された。



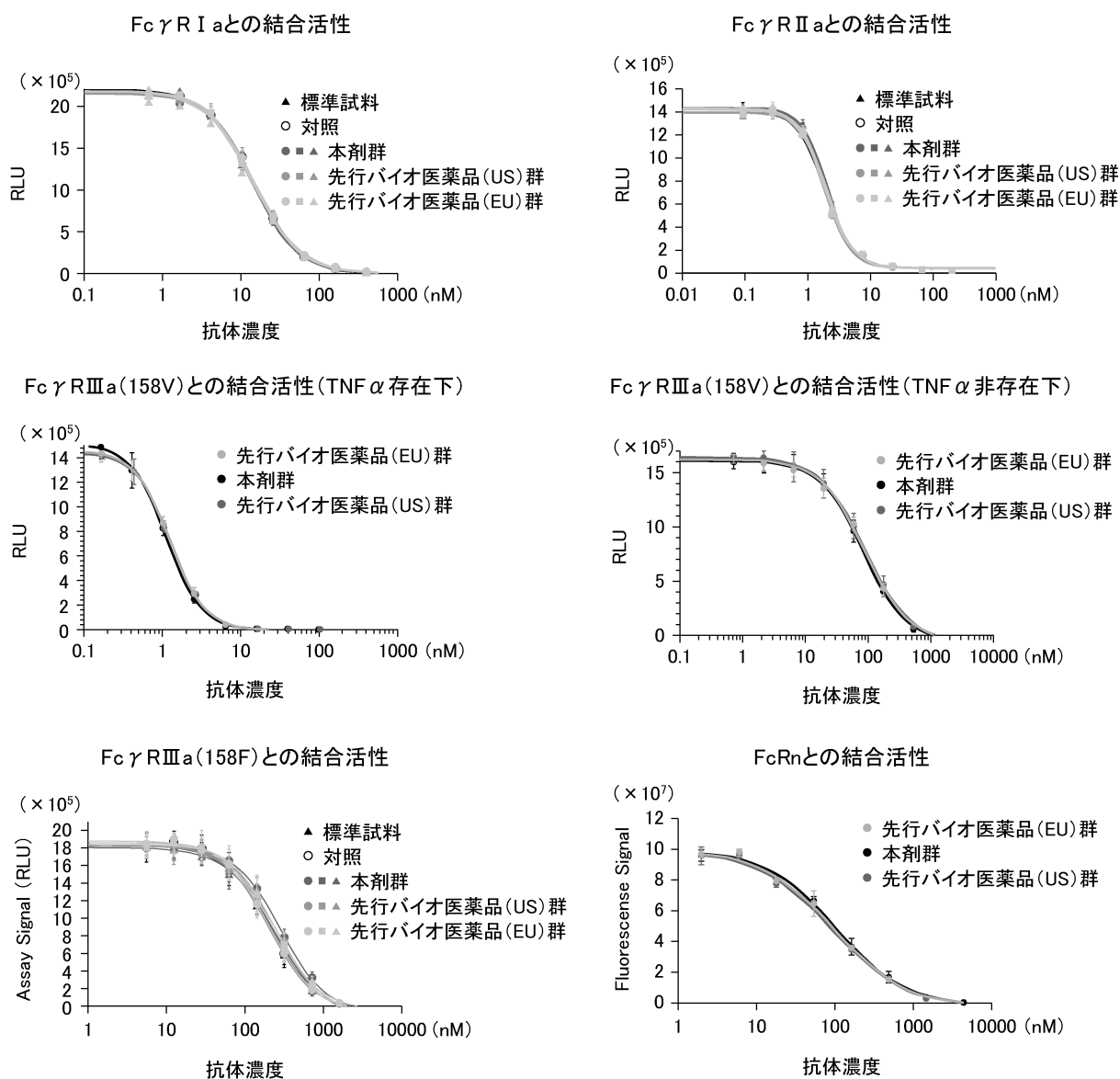
4) マウス脂肪組織 (L929) 細胞での sTNF α 誘導性細胞死阻害活性 (*in vitro*)⁷⁾

アクチノマイシン D で感作したマウス L929 細胞を、各濃度の本剤、先行バイオ医薬品 (US) 及び先行バイオ医薬品 (EU) 存在下で sTNF α によって刺激し、細胞死を評価した (各 3 ロット)。生存率は非刺激細胞及び各試料を添加せずに刺激した細胞における細胞死を基に算出した。生存率を濃度に対してプロットし、用量反応曲線に回帰し EC₅₀ を求めた。その結果、本剤は先行バイオ医薬品 (US 及び EU) のマウス L929 細胞での sTNF α 誘導性細胞死阻害活性は以下のとおりであり、本剤と先行バイオ医薬品 (US 及び EU) との類似性が示された。



5) 受容体結合活性 (*in vitro*)⁷⁾

各濃度の本剤、先行バイオ医薬品 (US)、先行バイオ医薬品 (EU) 及び標準試料のヒト Fc γ RIa、Fc γ RIIa (131H) 及び Fc γ RIIIa (158V 及び 158F) に対する結合活性を ALphaLISA によって測定した (各 10 以上の複数ロット又は単一ロット)。FcRn に対する結合活性は、ヒト FcRn を発現させた 293T 細胞を用いた image cytometry-based assay により測定した。その結果、本剤、先行バイオ医薬品 (US 及び EU) の Fc 受容体結合活性は以下のとおりであり、本剤と先行バイオ医薬品 (US 及び EU) との類似性が示された。

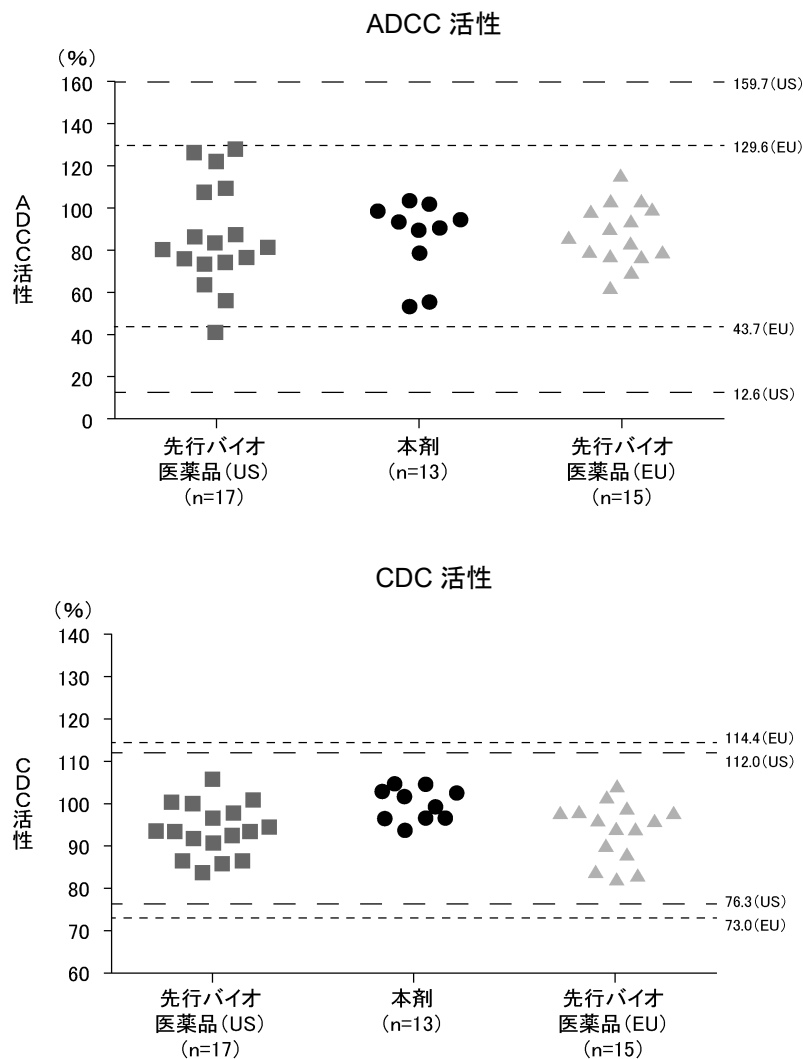


各データはそれぞれの抗体について行った3回の試験のMean \pm SDを示す。

RLU: relative luminescence units

6) 抗体依存性細胞傷害 (ADCC) 及び補体依存性細胞傷害 (CDC) (*in vitro*)^{6,7)}

各濃度の本剤、先行バイオ医薬品 (US)、先行バイオ医薬品 (EU) 及び標準試料とインキュベーションした MT-3 標的細胞にエフェクター細胞 (ヒト FcγRIIIa[158V] を発現させた NK-92M1 細胞) を添加し、ADCC 活性を測定した。また、各濃度の本剤、先行バイオ医薬品 (US)、先行バイオ医薬品 (EU) 及び標準品をインキュベートした MT-3 標的細胞に幼若ウサギ補体を添加し、CDC 活性を測定した。ADCC 活性及び CDC 活性ともに各 10 以上の複数のロットを評価した。各試料の標準品に対する ADCC 活性及び CDC 活性の比は、用量反応曲線の平行性の確認後、4 パラメーターロジスティックモデルにより算出した。その結果、本剤、先行バイオ医薬品 (US 及び EU) の ADCC 活性及び CDC 活性は以下のとおりであり、本剤と先行バイオ医薬品 (US 及び EU) との類似性が示された。



各プロットは各ロットのテスト結果、破線はアダリムマブ (US) の結果に基づく品質範囲を表す。

7) その他の生物活性 (*in vitro*)

その他の生物活性の試験項目及び結果の概要を以下に示した。

試験項目	結果
アポトーシス阻害活性 (力価)	本剤は先行バイオ医薬品 (EU、US) と類似した力価を有し、先行バイオ医薬品 (EU) は先行バイオ医薬品 (US) と類似した力価を有することが確認された。
表面プラズモン共鳴法による sTNF α 結合反応速度	本剤は先行バイオ医薬品 (US) 及び先行バイオ医薬品 (EU) と類似した sTNF α 結合反応速度を有し、先行バイオ医薬品 (EU) は先行バイオ医薬品 (US) と類似した sTNF α 結合反応速度を有することが確認された。
HUVEC での LT α に対する特異性	LT α に対する特異性について、本剤は先行バイオ医薬品 (EU、US) と類似し、先行バイオ医薬品 (EU) は先行バイオ医薬品 (US) と類似していることが確認された。
逆行性シグナル伝達活性	本剤は先行バイオ医薬品 (US) 及び先行バイオ医薬品 (EU) と類似した逆行性シグナル伝達活性を有し、先行バイオ医薬品 (EU) は先行バイオ医薬品 (US) と類似した逆行性シグナル伝達活性を有することが確認された。
C1q 結合活性	本剤は先行バイオ医薬品 (US) 及び先行バイオ医薬品 (EU) と比較して C1q 結合活性にわずかな差異が認められたが、CDC 活性は類似していることから、臨床的な意義はないと考えられた。また、先行バイオ医薬品 (EU) は先行バイオ医薬品 (US) と類似した C1q 結合活性を有することが確認された。
Fc γ RIIb 結合活性	本剤は先行バイオ医薬品 (US) 及び先行バイオ医薬品 (EU) と類似した Fc γ RIIb 結合活性を有し、先行バイオ医薬品 (EU) は先行バイオ医薬品 (US) と類似した Fc γ RIIb 結合活性を有することが確認された。
Fc γ RIIIb 結合活性	本剤は先行バイオ医薬品 (US) 及び先行バイオ医薬品 (EU) と類似した Fc γ RIIIb 結合活性を有し、先行バイオ医薬品 (EU) は先行バイオ医薬品 (US) と類似した Fc γ RIIIb 結合活性を有することが確認された。

(3)作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1)治療上有効な血中濃度

該当資料なし

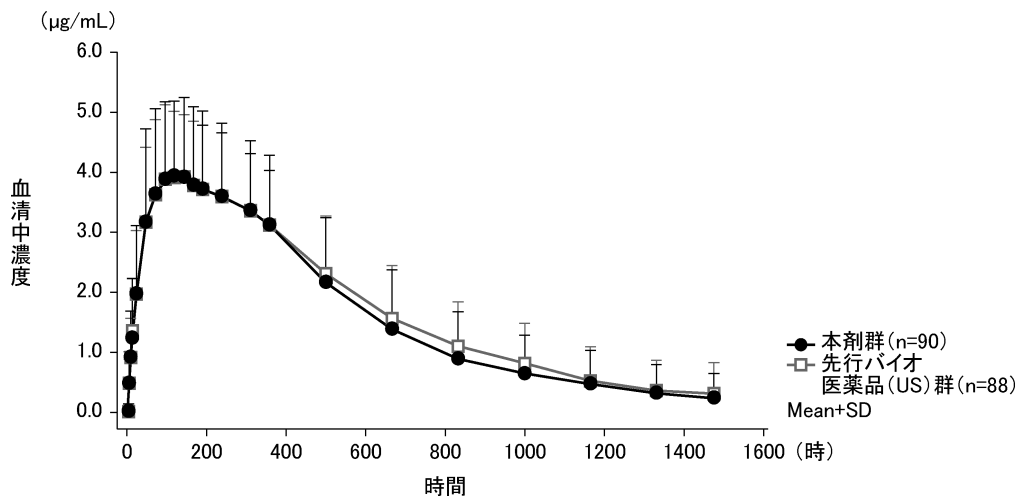
(2)臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

①日本人健康成人を対象とした海外第 I 相試験（20120176 試験）

日本人健康成人 174 例を対象に、本剤又は先行バイオ医薬品（US）40mg を単回皮下投与したとき、血清中本剤と先行バイオ医薬品（US）の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比の 90%信頼区間は生物学的同等性の基準範囲（0.80～1.25）内であり、本剤と先行バイオ医薬品（US）の薬物動態（PK）の同等性/同質性が確認された⁸⁾。

本剤及び先行バイオ医薬品（US）の血清中濃度推移（薬物濃度測定集団）



本剤及び先行バイオ医薬品（US）の薬物動態パラメータ（PK 解析対象集団）

	C _{max} 幾何平均値 (GeoCV%)		AUC _{inf} 幾何平均値 (GeoCV%)		AUC _{clast} 幾何平均値 (GeoCV%)		t _{1/2} 平均値 (SD)	
	n	µg/mL	n	µg·h/mL	n	µg·h/mL	n	h
本剤	88	4.18 (31)	73	2519.0 (41)	85	2114.9 (72)	73	239.92 (158.25)
先行バイオ医薬品 (US)	86	4.10 (31)	74	2476.7 (42)	82	2364.9 (46)	74	232.85 (159.44)

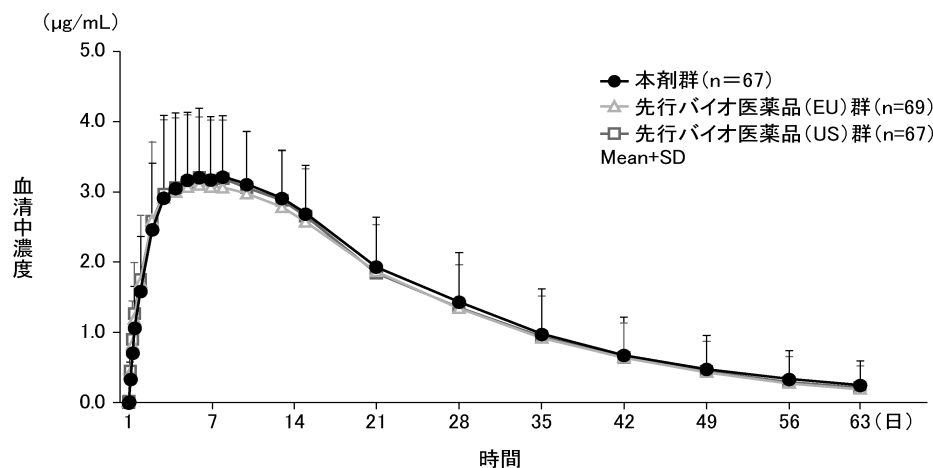
本剤及び先行バイオ医薬品（US）の C_{max} 及び AUC_{inf} の比較（PK 解析対象集団）

	幾何最小二乗平均値 (n)	
	C _{max} (µg/mL)	AUC _{inf} (µg·h/mL)
本剤群	4.115 (88)	2458.8 (73)
先行バイオ医薬品 (US) 群	4.158 (86)	2536.5 (74)
幾何最小二乗平均値の比 [90%信頼区間]		
本剤群 vs. 先行バイオ医薬品 (US) 群	0.9897 [0.9282～1.0553]	0.9694 [0.8737～1.0756]

②外国人健康成人を対象とした海外第 I 相試験 (20110217 試験)

外国人健康成人 203 例を対象に、本剤、先行バイオ医薬品 (US) 40mg 又は先行バイオ医薬品 (EU) 40mg を単回皮下投与したとき、PK パラメータ (Cmax、AUClast 及び AUCinf) の幾何最小二乗平均値の比の 90%信頼区間は、本剤と先行バイオ医薬品 (US)、本剤と先行バイオ医薬品 (EU)、及び先行バイオ医薬品の US と EU のいずれの比較でも、生物学的同等性の基準範囲 (0.80~1.25) 内であり、3 剤の PK の同等性/同質性が確認された。

本剤、先行バイオ医薬品 (US) 及び先行バイオ医薬品 (EU) の血清中濃度推移 (PK 解析対象集団)



本剤、先行バイオ医薬品 (US) 及び先行バイオ医薬品 (EU) の薬物動態パラメータ (PK 解析対象集団)

	Cmax 幾何平均値 (GeoCV%)		AUCinf 幾何平均値 (GeoCV%)		AUClast 幾何平均値 (GeoCV%)		t _{1/2} 平均値 (SD)	
	n	µg/mL	n	µg h/mL	n	µg h/mL	n	h
本剤	67	3.27 (30.2)	58	2150 (36.9)	67	2020 (38.6)	58	246 (160)
先行バイオ医薬品 (US)	69	3.14 (32.7)	61	1920 (39.8)	69	1890 (41.8)	61	215 (121)
先行バイオ医薬品 (EU)	67	3.28 (30.5)	57	2010 (41.7)	66	1980 (38.3)	57	233 (151)

本剤、先行バイオ医薬品 (US) 及び先行バイオ医薬品 (EU) の PK パラメータの比較

	調整した幾何最小二乗平均値 (n)		
	Cmax (µg/mL)	AUCinf (µg h/mL)	AUClast (µg h/mL)
本剤	3.22 (67)	2140 (58)	2000 (67)
先行バイオ医薬品 (US)	3.11 (69)	1920 (61)	1880 (69)
先行バイオ医薬品 (EU)	3.37 (67)	2050 (57)	2020 (66)
調整した幾何最小二乗平均値の比 [90%信頼区間]			
本剤 vs.	1.04	1.11	1.07
先行バイオ医薬品 (US)	[0.964, 1.12]	[1.00, 1.24]	[0.964, 1.18]
本剤 vs.	0.96	1.04	0.99
先行バイオ医薬品 (EU)	[0.889, 1.03]	[0.935, 1.17]	[0.892, 1.10]
先行バイオ医薬品 (US) vs.	0.92	0.94	0.93
先行バイオ医薬品 (EU)	[0.857, 0.994]	[0.840, 1.04]	[0.836, 1.03]

注) 本剤の承認された用法及び用量は以下のとおりである。

〈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 2〕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 2〕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 2〕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 2〕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 2〕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 2〕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 2〕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 2〕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。

(3)中毒域

該当資料なし

(4)食事・併用薬の影響

該当資料なし

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動態パラメータ算出：ノンコンパートメント法

(2)吸収速度定数

該当しない

(3)消失速度定数

該当資料なし

(4)クリアランス

該当資料なし

(5)分布容積

該当資料なし

(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

該当しない

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

該当資料なし

(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

該当資料なし

(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

該当資料なし

(2)代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

該当しない

(3)初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排 泄

該当資料なし

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にのみ投与すること。また、本剤の投与において、重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師の管理指導のもとで使用し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。[1.2、1.3、2.1、2.2、2.4、8.1-8.3、9.1.1、9.1.2、9.1.4、11.1.1、11.1.2、11.1.4、15.1.5 参照]

1.2 感染症

1.2.1 重篤な感染症

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

1.2.2 結核

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

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

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

〈効能共通〉

1.1 国内外において、先行バイオ医薬品を含む抗 TNF 製剤を使用している（特に免疫抑制療法を併用している）患者において敗血症を含む重篤な感染症、脱髄疾患の新たな発生及び悪化、並びに先行バイオ医薬品との因果関係は明らかではないが、悪性腫瘍の発現が報告されている。また、本剤は原因療法ではなく、対症療法であることも含め、これらの情報を患者に十分に説明し、理解したことを確認し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与を行うこと。重篤な感染症の患者には投与しないこと。

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

1.2.1 本剤は免疫を司るサイトカインである TNF α （腫瘍壊死因子 α ）の活性を抑制することにより効果を発現する。このため、本剤の投与により患者の免疫機能が低下し、敗血症、肺炎、真菌感染症を含む各種日和見感染症等の重篤な感染症を発現し、なかには致命的な転帰をたどるおそれがある。本剤は宿主の免疫機能を低下させる薬剤であることを患者に十分に理解いただくとともに、患者の観察を十分に行い、感染症の発症に十分注意すること。

1.2.2 先行バイオ医薬品を含む抗 TNF 製剤において、免疫機能が抑制されることにより、結核が発現したとの報告がある。また、結核既感染の患者では結核症状の顕在化、悪化のおそれがある。このため、本剤を開始する予定の全ての患者に対しても、本剤の投与に先立ち、以下の方法等により結核感染の有無を確認すること。

- ・結核に関する十分な問診（既往歴等の確認）
- ・胸部 X 線検査
- ・インターフェロン- γ 遊離試験
- ・ツベルクリン反応検査
- ・胸部 CT 検査等

活動性結核と診断された患者には本剤を投与しないこと。結核既感染患者及び検査結果により結核の感染が疑われる患者には、抗結核薬の投与を行った上で本剤を投与し、継続的に胸部 X 線検査等を実施し、結核の発症に対し、十分注意すること。また、ツベルクリン反応等の検査が陰性であった患者においても、投与開始後に活動性結核を発症したとの報告もあるので、結核の発症には十分に注意すること。

1.3 抗 TNF 製剤において脱髄疾患の臨床症状・画像診断上の新たな発生もしくは悪化が報告されている。海外においては先行バイオ医薬品投与により新たに多発性硬化症を発現したとの報告がある。また、類薬（Lenercept）における多発性硬化症患者を対象とした臨床試験では、多発性硬化症症状の悪化がプラセボ投与群に比して Lenercept 投与群で有意に高かったとの報告がある。脱髄疾患及びその既往歴のある患者には本剤を投与しないこと。また、脱髄疾患を疑う患者や家族歴を有する患者に投与する場合には定期的な画像診断検査等を実施するなど、十分に観察を行い、慎重に投与すること。

1.4 本剤についての知識及び適応疾患の治療経験を持つ医師が使用すること。

〈関節リウマチを除く効能〉

1.5 既存の治療で効果不十分な場合、本剤を投与すること。

〈関節リウマチ〉

1.6 関節リウマチ患者において、本剤の適用は、原則として既存の治療で効果不十分な場合に限定されるが、関節の構造的損傷の進展が早いと予想される患者には、他の抗リウマチ薬による治療歴がない場合でも投与することができる。その場合は、最新のガイドライン等を参照し、本剤の必要性を慎重に判断した上で投与すること。

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬〉

1.7 安全性を確保するため、本剤の副作用への対応について十分な知識を持つ医師との連携のもと使用すること。

〈非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎〉

1.8 安全性を確保するため、本剤について十分な知識をもつ内科等の医師と診断及び治療に対して十分な連携をとり使用すること。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 重篤な感染症（敗血症等）の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕〔1.1、1.2.1、8.1、9.1.1、11.1.1 参照〕

2.2 活動性結核の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕〔1.1、1.2.2、8.3、9.1.2、11.1.2 参照〕

2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者〔11.1.5 参照〕

2.4 脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者〔症状の再燃及び悪化のおそれがある。〕〔1.1、1.3、9.1.4、11.1.4 参照〕

2.5 うっ血性心不全の患者〔15.1.4 参照〕

解説：

2.1 敗血症等の症状を悪化させるおそれがあるため、本剤を投与しないこと。

2.2 活動性結核の症状を悪化させるおそれがあるため、本剤を投与しないこと。

2.3 本剤はヒト化マウスモノクローナル抗体であり、CHO細胞を用いていることから、過敏症の既往のある患者ではその成分に対する抗体が存在する可能性がある。投与前に十分な問診を行い、過去に本剤の成分を含む製剤における過敏症の既往歴がないかを確認する必要がある。

2.4 脱髄疾患の症状の再燃や悪化のおそれがあるため、本剤を投与しないこと。

2.5 うっ血性心不全の患者を対象とした類薬の臨床試験において、心不全の悪化が認められている。

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」参照

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」参照

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

〈製剤共通〉

8.1 本剤は、細胞性免疫反応を調節する TNF α （腫瘍壊死因子 α ）の生理活性を抑制するので、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼす可能性がある。そのため本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発現や増悪に注意すること。他の生物製剤との切替えの際も注意すること。また、患者に対しても、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。〔1.1、1.2.1、2.1、9.1.1、11.1.1 参照〕

8.2 本剤を含む抗 TNF 製剤の臨床試験で、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現頻度が対照群に比し、高かったとの報告がある。また、関節リウマチのような慢性炎症性疾患のある患者に免疫抑制剤を長期間投与した場合、感染症や悪性リンパ腫等のリスクが高まることが報告されている。また、抗 TNF 製剤を使

用した小児や若年成人においても、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍が報告されている。本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること。本剤投与に先立って全ての患者（特に、免疫抑制剤の長期間投与経験がある患者又は PUVA 療法を行った経験のある乾癬患者）において、非黒色腫皮膚癌の有無を検査し、投与中も監視を継続すること。[1.1、15.1.5 参照]

- 8.3 結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤の投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部 X 線検査に加え、インターフェロン- γ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。特に、重篤な疾患もしくは易感染状態の患者においては、ツベルクリン反応で偽陰性となる可能性があるため注意すること。また、本剤の適用にあたっては本剤投与のリスクベネフィットを慎重に検討すること。本剤投与前にツベルクリン反応等の検査が陰性の患者においても、投与後活動性結核があらわれることがあるため、本剤投与中は胸部 X 線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現に十分注意すること。患者に対し、結核の症状が疑われる場合（持続する咳、体重減少、発熱等）は速やかに主治医に連絡するよう説明すること。[1.1、1.2.2、2.2、9.1.2、11.1.2 参照]
- 8.4 本剤を含む抗 TNF 製剤による B 型肝炎ウイルスの再活性化が認められているので、本剤投与に先立って、B 型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。[9.1.3、11.1.8 参照]
- 8.5 本剤投与において、生ワクチンの接種に起因する感染症を発現したとの報告はないが、感染症発現のリスクを否定できないので、生ワクチン接種は行わないこと。[9.5.2、9.7.1 参照]
- 8.6 注射部位において紅斑、発赤、疼痛、腫脹、そう痒、出血等が多数認められているので、本剤を慎重に投与するとともに、発現に注意し、必要に応じて適切な処置を行うこと。
- 8.7 本剤を含む抗 TNF 療法において、新たな自己抗体（抗核抗体）の発現が報告されている。[11.1.3、15.1.3 参照]
- 8.8 本剤を含む抗 TNF 療法において、既存の乾癬の悪化もしくは新規発現（膿疱性乾癬を含む）が報告されている。これらの多くは、他の免疫抑制作用を有する薬剤を併用した患者において報告されている。多くの症例は抗 TNF 製剤の投与中止によって回復したが、他の抗 TNF 製剤の再投与によって再度発現した例もある。症状が重度の場合及び局所療法により改善しない場合は本剤の中止を考慮すること。
- 8.9 本剤において、サルコイドーシスの悪化（皮膚、肺又は眼症状）が報告されている。サルコイドーシス患者に本剤を投与する場合には、十分な観察を行い、サルコイドーシスの悪化に注意すること。サルコイドーシス症状が悪化した場合には、適切な処置を行うこと。
- 8.10 本剤の投与により、本剤に対する抗体が産生されることがある。臨床試験における日本人での産生率は、関節リウマチ 44.0%（メトトレキサート併用下では 19.3%）、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。

〈ペン〉

8.12 本剤の注射針カバーは、天然ゴム（ラテックス）を含み、アレルギー反応を起こすことがあるので、投与に際し、問診を行うこと。

解説：

8.1 本剤は、細胞性免疫反応を調節する TNF α の生理活性を抑制するので、感染症に対する宿主免疫反応を低下させることがある。そのため、本剤の投与においては各種感染症の発現や増悪について十分注意すること。また、投与中に重篤な感染症が発現した場合は投与を中止し、速やかに適切な処置を行うこと。感染症がコントロール可能になるまでは投与を控えること。また、本剤と他の生物製剤との切替えの際も、感染症の発現について注意が必要である。

患者に対しても、発熱、倦怠感など感染症を疑う症状があらわれた場合には、速やかに主治医を受診するよう指導すること。

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

本剤投与に先立って全ての患者（特に、免疫抑制剤の長期間投与経験がある患者又は PUVA 療法を行った経験のある乾癬患者）において、非黒色腫皮膚癌の有無を検査し、投与中も十分に観察すること。

8.3 先行バイオ医薬品を含む抗 TNF 製剤において、結核が発現したとの報告がある。また、結核既感染の患者では結核症状の顕在化、悪化のおそれがある。このため、本剤投与を開始する予定の全ての患者に対しても、本剤の投与に先立ち、以下の方法等により結核感染の有無を確認すること。

- ・結核に関する十分な問診（既往歴等の確認）
- ・胸部 X 線検査
- ・インターフェロン- γ 遊離試験
- ・ツベルクリン反応検査
- ・胸部 CT 検査等

また、ツベルクリン反応等の検査が陰性であった患者においても、投与開始後に活動性結核を発症したとの報告もあるので、本剤投与中は胸部 X 線検査等の適切な検査を定期的に行うなど、結核の発症には十分に注意すること。

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

なお、活動性結核の患者への投与は「禁忌」である。

8.4 先行バイオ医薬品を含む抗 TNF 製剤（特に他の免疫抑制作用をもつ薬剤との併用例）において B 型肝炎ウイルスの再燃が報告されている。本剤投与に先立って、B 型肝炎ウイルス感染の有無を確認し、B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性）に本剤を投与する場合は、定期的に肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うこと。また、投与終了後もこれらのモニタリングを継続することが推奨される。

B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現には十分に注意すること。

8.5 本剤投与中の患者に対する生ワクチン接種の影響については明らかになっていない。現時点において生ワクチンの接種に起因する感染症を発現したとの報告はないが、本剤が宿主免疫反応を低下させる薬剤であることから、生ワクチンによる二次感染の可能性を否定できない。本剤投与中は生ワクチンの接種を避けること。

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

同じ部位に繰り返し注射をすると発現しやすくなるおそれがあるので、投与毎に注射部位（前回投与部位から少なくとも約 3cm（指 2 本分）離す）を変えること。

- 8.7 自己免疫疾患発症に対する本剤の長期投与の影響は不明であるが、本剤の臨床試験において、抗核抗体が産生されることが確認されており、本剤の投与によって自己抗体が形成される可能性がある。
- 8.8 本剤の尋常性乾癬患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検試験において投与 16 週目までの乾癬の悪化及び新規発現に関する副作用は、乾癬 0.6%（1/174 例）であった。本剤を投与することにより、合併している乾癬の悪化あるいは乾癬の新規発現が起こる可能性が考えられるため設定した。
- 8.9 先行バイオ医薬品の非感染性ぶどう膜炎の臨床試験において、サルコイドーシスを有する患者でサルコイドーシスの悪化が報告されている。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 海外の臨床試験において、本剤の投与により、本剤に対する抗体（抗薬物抗体（ADA））の産生が確認されている。ADA が産生された患者においては本剤の血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがある。
- 8.11 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。また、本剤は最低 1 ヶ月以上通院治療を受け、患者が希望した上で十分教育訓練を行った後、主治医による判定で、ある一定の基準を満たし、患者自らが注射できると認めた場合には自己投与（自己注射）することが可能である。

<ペン>

- 8.12 本剤の注射針カバーは、天然ゴム（ラテックス）を含み、アレルギー反応を起こすことがあるので、投与に際し、問診を行うこと。

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

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

解説：

9.1.1 本剤は細胞性免疫反応を調節する TNF α の生理活性を抑制するので、感染症に対する宿主免疫に影響を及ぼす可能性がある。感染症の患者（疑い例を含む）に対しては十分な観察を行いながら慎重に投与を行うこと。また、感染症をコントロールできる状態になるまでは投与を控えること。

なお、重篤な感染症の患者への投与は「禁忌」である。

9.1.2 本剤は細胞性免疫反応を調節する TNF α の生理活性を抑制するので、感染症に対する宿主免疫に影響を及ぼす可能性がある。本剤の作用により、陈旧性結核を再燃させる可能性があるため、結核既感染の患者に対しては、抗結核薬を投与した上で本剤を投与すること。

活動性結核と診断された患者には本剤を投与しないこと。

9.1.3 先行バイオ医薬品を含む抗 TNF 製剤（特に他の免疫抑制作用をもつ薬剤との併用例）において B 型肝炎ウイルスの再燃が報告されている。

9.1.4 先行バイオ医薬品を含む抗 TNF 製剤において、まれに脱髄疾患（多発性硬化症等）の臨床症状・画像診断上の新たな発生もしくは悪化が報告されている。

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

9.1.5 抗 TNF 製剤で、まれに重篤な血球減少症（血小板減少症、白血球減少症）や再生不良性貧血等を含む血液系の有害事象が報告されている。本剤との因果関係は不明だが、本剤投与により既存の血液疾患が悪化するおそれがある。

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

(2)腎機能障害患者

該当しない

(3)肝機能障害患者

該当しない

(4)生殖能を有する者

該当しない

(5)妊婦

9.5 妊婦

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

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

解説：

9.5.1 本剤では妊婦及び授乳時の使用を検討するための臨床試験を実施していないため、安全性についても確立していない。先行バイオ医薬品の動物（カニクイザル）を用いた胚・胎児発生に関する試験においては、明確な影響は認められなかった。

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

9.5.2 先行バイオ医薬品において、胎盤通過性が報告されている。妊娠中に本剤の投与を受けた患者からの出生児においては、感染のリスクが高まる可能性があるため、生ワクチンを投与する際には十分注意すること。

(6)授乳婦

9.6 授乳婦

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

解説：

9.6 免疫グロブリン（IgG）は乳汁中に移行することが知られており、アダリムマブがヒト母乳中へ移行することが報告されている。

授乳中の女性には本剤を投与しないことが望ましく、本剤を投与する場合は、授乳の中止を検討する必要がある。

(7)小児等

9.7 小児等

〈効能共通〉

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

〈若年性特発性関節炎〉

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

〈若年性特発性関節炎以外〉

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。

解説：

〈効能共通〉

9.7.1 小児患者においては、可能であれば、本剤投与前に必要なワクチンを接種しておくこと。

〈若年性特発性関節炎〉

9.7.2 本剤では低出生体重児、新生児、乳児又は4歳未満の幼児への使用を検討するための臨床試験を実施していないため、安全性についても確立していない。

〈若年性特発性関節炎以外〉

9.7.3 本剤では小児等への使用を検討するための臨床試験を実施していないため、安全性についても確立していない。

(8)高齢者

9.8 高齢者

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

解説：

9.8 本剤では高齢者への使用を検討するための臨床試験を実施していないため、安全性についても確立していない。また、一般に高齢者では生理機能（免疫機能等）の低下に伴い、副作用が発現しやすくなると考えられる。患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

先行バイオ医薬品の国内外の臨床試験において、高齢者（65歳以上）では非高齢者（40歳未満）と比較し、重篤な有害事象の発現率が高い傾向が認められている。

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：

10.2 先行バイオ医薬品の関節リウマチに関する海外臨床試験でメトトレキサート（MTX）と本剤の単回及び連続投与での併用において、先行バイオ医薬品の見かけのクリアランスがそれぞれ 29%、44%低下したとの報告がある。併用時の MTX の薬物動態には影響が認められなかった。

8. 副作用

<p>11. 副作用</p> <p>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。</p>
--

(1)重大な副作用と初期症状

<p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 重篤な感染症</p> <p>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]</p> <p>11.1.2 結核（0.3%）</p> <p>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]</p> <p>11.1.3 ループス様症候群（0.1%）</p> <p>[8.7、15.1.3 参照]</p> <p>11.1.4 脱髄疾患（頻度不明）</p> <p>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]</p> <p>11.1.5 重篤なアレルギー反応（頻度不明）</p> <p>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]</p> <p>11.1.6 重篤な血液障害（頻度不明）</p> <p>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]</p>
--

11.1.7 間質性肺炎（0.8%）

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

11.1.8 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全（頻度不明）

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

解説：

11.1.1 本剤の関節リウマチ患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検試験では、本剤投与における感染症関連事象（MedDRA SOC：感染症及び寄生虫症）に該当する副作用発現率は、8.7%（23/264 例）であり、このうち 2 例が重篤と判定され、「敗血症、穿孔性虫垂炎、腹膜膿瘍」又は「敗血症、肺炎」を併発した患者が各 1 例だった。

また、本剤の尋常性乾癬患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検試験では、本剤投与群における感染症関連事象（MedDRA SOC：感染症及び寄生虫症）に該当する副作用発現率は、投与 16 週目までで 11.5%（20/174 例）であり、投与 16 週目以降も本剤を継続投与した群（本剤/本剤群）で 11.8%（18/152 例）、先行バイオ医薬品（EU）群のうち、16 週目以降、本剤に切り替えた群（先行バイオ医薬品（EU）/本剤群）で 19.5%（15/77 例）であった。このうち、本剤/本剤群では憩室炎及び術後膿瘍各 1 例が、先行バイオ医薬品（EU）/本剤群では眼帯状疱疹 1 例が重篤と判定された。

11.1.2 本剤の第Ⅲ相二重盲検試験において結核の副作用は認められなかった。

11.1.3 本剤の第Ⅲ相二重盲検試験においてループス様症候群の副作用は認められなかった。

11.1.4 本剤の第Ⅲ相二重盲検試験において脱髄疾患の副作用は認められなかった。

11.1.5 本剤の関節リウマチ患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検試験において、重篤なアレルギー反応に関する副作用は、過敏症 0.4%（1/264 例）であった。また、本剤の尋常性乾癬患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検試験では、投与 16 週目までの本剤投与群における、重篤なアレルギー反応に関する副作用は、過敏症 0.6%（1/174 例）であった。

11.1.6 本剤の第Ⅲ相二重盲検試験において重篤な血液学的反応（造血障害による血球減少症 [SMQ]）の副作用は認められなかった。

11.1.7 本剤の第Ⅲ相二重盲検試験において間質性肺炎の副作用は認められなかった。

11.1.8 本剤の尋常性乾癬患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検試験では、本剤投与における、重篤な肝胆道系障害の副作用は、投与 16 週目以降も本剤を継続投与した群（本剤/本剤群）の薬物性肝障害が 0.7%（1/152 例）であった。

(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、赤血球連銭形成、赤血球数増加、好中球数増加、血中免疫グロブリンE増加、リンパ球数増加、トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加、血中アミラーゼ増加、血中トリプシン増加	特発性血小板減少性紫斑病（ITP）、APTT延長
代謝・栄養		血中トリグリセリド上昇、血中尿酸増加、血中コレステロール上昇、乳酸脱水素酵素（LDH）上昇、体重増加、高血糖、CK上昇、CRP上昇、高脂血症、糖尿病	体重減少、血中リン減少、食欲不振、血中アルブミン減少、総蛋白増加、血中カリウム減少、血中カルシウム減少、血中カルシウム増加、血中クロール減少、血中コレステロール減少、血中ナトリウム減少、血中トリグリセリド減少、CK減少、総蛋白減少、脱水、高カリウム血症、痛風、食欲亢進、肥満、低血糖、血中マグネシウム増加、血中リン増加、グリコヘモグロビン増加	

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
感覚器		結膜炎、眼の異常感	麦粒腫、難聴、中耳炎、耳鳴、眼瞼浮腫、外耳炎、白内障、耳不快感、耳出血、結膜出血、眼脂、乾性角結膜炎、乱視、眼瞼炎、霰粒腫、複視、角膜炎、角膜症、高眼圧症、光視症、網膜変性、網膜静脈閉塞、高血圧性網膜症、強膜出血、強膜炎、真珠腫、緑内障、耳痛、角膜損傷、耳垢栓塞、角膜びらん、眼出血、硝子体浮遊物、耳感染、聴覚刺激検査異常、流涙増加、霧視、一過性視力低下、網膜出血、眼圧上昇	眼の刺激又は炎症、視覚障害、眼球感覚障害、全眼球炎、虹彩炎、耳介腫脹、耳そう痒症
循環器		高血圧	動悸、期外収縮、低血圧、心房細動、狭心症、心弁膜疾患、不整脈、心房頻脈、心不全、心タンポナーデ、心血管障害、冠動脈疾患、心室拡張、左房拡張、フィブリンDダイマー増加、頻脈、血栓性静脈炎、動脈硬化症、出血、ほてり、不安定血圧、末梢動脈瘤、静脈炎、壊死性血管炎、血管拡張、急性心筋梗塞、心電図異常、レイノー現象	心停止、冠動脈不全、心嚢液貯留、血腫、血管閉塞、大動脈狭窄、大動脈瘤
呼吸器	上気道感染（鼻咽頭炎等）（50.0%）、咳嗽	インフルエンザ、鼻炎、鼻漏、鼻閉	慢性気管支炎、喘息、気管支肺炎、喉頭気管気管支炎、インフルエンザ性肺炎、鼻出血、特発性器質化肺炎、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

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
消化器		下痢、腹痛、歯周病、便秘、悪心、口内炎、腸炎、齲歯、嘔吐、胃炎、口唇炎、腹部膨満、口腔ヘルペス	イレウス、胃不快感、ウイルス性胃腸炎、痔核、食道炎、歯痛（歯知覚過敏を含む）、胃潰瘍、口腔カンジダ症、口内乾燥、消化不良、歯肉腫脹、腹部不快感、腹部腫瘤、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、胃ポリープ、消化管アミロイドーシス、胃腸出血、歯肉形成不全、歯肉痛、舌痛、口の感覚鈍麻、過敏性腸症候群、食道潰瘍、腹膜炎、肛門周囲痛、顎下腺腫大、舌苔、歯の脱落、食道静脈瘤、腹部膿瘍、胃腸感染、ヘリコバクター感染、耳下腺炎、歯膿瘍、歯感染、血便、便通不規則、歯不快感、口唇乾燥、耳下腺腫大、舌腫脹、歯の障害、カンピロバクター腸感染、肛門周囲膿瘍、歯髄炎、膵臓の良性新生物、腸管穿孔、肛門性器疣贅、肛門狭窄、横隔膜下膿瘍、瘢痕ヘルニア、単径ヘルニア、胃酸過多、膵腫大、急性膵炎、直腸腺腫、胃腸異形成、口唇痛、唾液腺炎	憩室炎、口腔内潰瘍形成、直腸出血、大腸炎、小腸炎
肝臓	肝酵素上昇	脂肪肝、血中ビリルビン増加	胆石症、アルコール性肝疾患、原発性胆汁性肝硬変、胆嚢ポリープ、肝臓うっ血、肝機能検査値異常、ALP減少、胆嚢炎、胆管炎	肝壊死、肝炎、B型肝炎の再燃

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
皮膚	発疹、そう痒症、湿疹	白癬感染、紅斑、蕁麻疹、毛包炎、皮膚炎（接触性皮膚炎、アレルギー性皮膚炎を含む）、皮膚乳頭腫、带状疱疹、ざ瘡	皮膚真菌感染、爪囲炎、皮下出血、脱毛症、皮膚潰瘍、皮膚乾燥、過角化、皮下組織膿瘍、紫斑、感染性表皮嚢胞、伝染性軟属腫、皮膚細菌感染、手足口病、膿痂疹、膿皮症、挫傷、結核菌皮膚テスト陽性、メラノサイト性母斑、脂漏性角化症、脂肪腫、黄色腫、紅色汗疹、ヘノッホ・シェンライン紫斑病、膿疱性乾癬、多汗症、嵌入爪、乾癬、水疱、褥瘡性潰瘍、皮膚嚢腫、発汗障害、皮膚疼痛、光線過敏性反応、脂漏、皮膚びらん、皮膚剥脱、皮膚硬結、顔面腫脹、乾皮症、黄色爪症候群、せつ、冷汗、面皰、皮膚エリテマトーデス、痂皮、皮膚小結節、肉芽腫、肥厚性癬痕、多形紅斑、爪の障害、口唇色素沈着、禿瘡	血管浮腫、斑状出血、脂肪織炎、血管神経性浮腫、皮膚血管炎、苔癬様皮膚反応
筋骨格系		背部痛、関節痛	骨折、四肢痛、筋痛、骨粗鬆症、滑液嚢腫、腱断裂、骨密度減少、筋骨格硬直、変形性脊椎炎、関節破壊、筋骨格系胸痛、筋骨格痛、環軸椎不安定、単径部腫瘍、椎間板突出、関節腫脹、四肢不快感、腰部脊柱管狭窄、筋痙縮、筋力低下、頸部痛、骨関節炎、肩回旋筋腱板症候群、筋肉減少症、関節炎、関節障害、四肢の結節、脊椎すべり症、臀部痛、椎間板変性症、関節周囲炎、肩痛、椎間板炎、関節捻挫、頸部腫瘍、筋炎、手根管症候群、滑液包炎、ミオパチー、骨壊死	横紋筋融解症
内分泌系			甲状腺腫、甲状腺機能亢進症、血中ヒト絨毛性ゴナドトロピン増加、甲状腺機能低下症、副腎腺腫、クッシング様症状	甲状腺障害

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
泌尿器・生殖器		血尿、膀胱炎、女性生殖器系感染、蛋白尿、尿沈渣陽性	血中尿素増加、尿中白血球エステラーゼ陽性、尿中ブドウ糖陽性、尿中ケトン体陽性、尿中細菌検出、夜間頻尿、不正子宮出血、腎・尿路結石、腎膿瘍、血中クレアチニン増加、子宮平滑筋腫、腎機能障害、頻尿、慢性腎不全、水腎症、腎梗塞、腺筋症、性器出血、月経過多、前立腺炎、陰部そう痒症、陰分泌物、尿 pH 上昇、陰嚢水腫、尖圭コンジローマ、淋疾、尿道炎、尿中結晶陽性、排尿困難、尿意切迫、腎血管障害、良性前立腺肥大症、精巣上体炎、陰腫脹、前立腺特異性抗原増加、緊張性膀胱、無月経、不規則月経、閉経期症状	膀胱及び尿道症状、腎臓痛、月経周期障害
全身症状	発熱	倦怠感、浮腫、胸痛、季節性アレルギー、単純ヘルペス感染	異常感、胸部不快感、ウイルス感染、悪寒、冷感、化膿、口渇、疲労、腫瘍、顔面浮腫、熱感、低体温、治癒不良、異物感、潰瘍、食物アレルギー、抗酸性桿菌感染、クリプトコッカス症、感染、転倒、背部損傷、創腐敗、CT 異常、胸部 X 線異常、免疫学的検査異常、全身性エリテマトーデス、線維腺腫、乳房の良性新生物、乳房痛、乳頭痛、側腹部痛、真菌感染、腋窩痛、細菌感染、疼痛、圧迫感、腫脹、金属アレルギー、大腸菌感染、無力症、成長遅延	インフルエンザ様疾患、サルコイドーシス
投与部位	注射部位反応 ^{注)} (紅斑、そう痒感、発疹、出血、腫脹、硬結等) (23.7%)			

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

解説：

11.2 先行バイオ医薬品の国内臨床試験で報告された副作用*を頻度別に記載した。頻度不明は先行バイオ医薬品の海外のみで認められている副作用を記載している。

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

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値一覧

関節リウマチ患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検試験（海外データ：20120262 試験）

評価対象例数	264
副作用発現例数	50
副作用発現率（%）	18.9

副作用の種類	副作用の種類別 発現症例数（%）	副作用の種類	副作用の種類別 発現症例数（%）
感染症および寄生虫症	23 (8.7)	穿孔性虫垂炎	1 (0.4)
鼻咽頭炎	3 (1.1)	結膜炎	1 (0.4)
口腔ヘルペス	3 (1.1)	歯肉炎	1 (0.4)
副鼻腔炎	4 (1.5)	腹膜膿瘍	1 (0.4)
尿路感染	3 (1.1)	レンサ球菌性咽頭炎	1 (0.4)
気管支炎	3 (1.1)	外陰腔真菌感染	1 (0.4)
帯状疱疹	3 (1.1)	一般・全身障害および投与部位の状態	9 (3.4)
咽頭炎	2 (0.8)	注射部位紅斑	3 (1.1)
上気道感染	1 (0.4)	注射部位反応	3 (1.1)
口腔カンジダ症	1 (0.4)	倦怠感	1 (0.4)
肺炎	2 (0.8)	発熱	1 (0.4)
気道感染	1 (0.4)	インフルエンザ様疾患	1 (0.4)
敗血症	2 (0.8)		

注：副作用は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version17.1 を用いて読み替えた。

関節リウマチ患者を対象とした第Ⅲ相非盲検継続試験（海外データ：20130258 試験）

評価対象例数	229
副作用発現例数	37
副作用発現率（%）	16.2

副作用の種類	副作用の種類別 発現症例数（%）	副作用の種類	副作用の種類別 発現症例数（%）
感染症および寄生虫症	24 (10.5)	筋骨格系および結合組織障害	4 (1.7)
気管支炎	5 (2.2)	関節リウマチ	3 (1.3)
上気道感染	4 (1.7)	関節痛	1 (0.4)
鼻咽頭炎	1 (0.4)	関節腫脹	1 (0.4)
咽頭炎	4 (1.7)	臨床検査	5 (2.2)
副鼻腔炎	2 (0.9)	肝酵素上昇	4 (1.7)
尿路感染	2 (0.9)	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)
帯状疱疹	2 (0.9)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)
インフルエンザ	2 (0.9)	呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (1.3)
気道感染	2 (0.9)	鼻閉	1 (0.4)
急性副鼻腔炎	2 (0.9)	口腔咽頭痛	1 (0.4)
蜂巣炎	2 (0.9)	上気道うっ血	1 (0.4)
膀胱炎	2 (0.9)	皮膚および皮下組織障害	1 (0.4)
喉頭炎	1 (0.4)	皮膚炎	1 (0.4)
口腔ヘルペス	1 (0.4)	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.4)
歯髄炎	1 (0.4)	軟部組織の炎症	1 (0.4)
肺炎	1 (0.4)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (0.9)
鼻炎	1 (0.4)	びまん性大細胞型 B細胞性リンパ腫	1 (0.4)
扁桃炎	1 (0.4)	腎新生物	1 (0.4)
胃腸障害	3 (1.3)	血管障害	1 (0.4)
悪心	2 (0.9)	高血圧	1 (0.4)
嘔吐	1 (0.4)	先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.4)
腹痛	1 (0.4)	汗孔角化症	1 (0.4)
		神経系障害	1 (0.4)
		浮動性めまい	1 (0.4)

注：副作用は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version17.1 を用いて読み替えた。

尋常性乾癬患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検試験（海外データ：20120263 試験）

再無作為化まで（投与 16 週目まで）

評価対象例数	174
副作用発現例数	43
副作用発現率（%）	24.7

副作用の種類	副作用の種類別 発現症例数（%）	副作用の種類	副作用の種類別 発現症例数（%）
感染症および寄生虫症	20 (11.5)	皮膚および皮下組織障害	6 (3.4)
鼻咽頭炎	9 (5.2)	湿疹	2 (1.1)
上気道感染	4 (2.3)	乾癬	1 (0.6)
口腔ヘルペス	1 (0.6)	多汗症	1 (0.6)
急性扁桃炎	1 (0.6)	そう痒症	1 (0.6)
毛包炎	1 (0.6)	全身性そう痒症	1 (0.6)
胃腸炎	1 (0.6)	神経系障害	4 (2.3)
ウイルス性胃腸炎	1 (0.6)	頭痛	2 (1.1)
単純ヘルペス	1 (0.6)	傾眠	1 (0.6)
術後膿瘍	1 (0.6)	緊張性頭痛	1 (0.6)
鼻炎	1 (0.6)	臨床検査	2 (1.1)
足部白癬	1 (0.6)	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (2.9)	心拍数不整	1 (0.6)
注射部位紅斑	2 (1.1)	呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (1.7)
注射部位反応	1 (0.6)	呼吸困難	1 (0.6)
無力症	1 (0.6)	咳嗽	1 (0.6)
疲労	1 (0.6)	鼻出血	1 (0.6)
注射部位血腫	1 (0.6)	心臓障害	1 (0.6)
胃腸障害	2 (1.1)	不整脈	1 (0.6)
胃腸障害	1 (0.6)	耳および迷路障害	1 (0.6)
放屁	1 (0.6)	回転性めまい	1 (0.6)
筋骨格系および結合組織障害	9 (5.2)	免疫系障害	1 (0.6)
関節痛	3 (1.7)	過敏症	1 (0.6)
筋肉痛	2 (1.1)	良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	1 (0.6)
四肢痛	1 (0.6)	悪性黒子	1 (0.6)
乾癬性関節症	1 (0.6)		
背部痛	1 (0.6)		
関節腫脹	1 (0.6)		
筋痙縮	1 (0.6)		

注：副作用は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version17.1 を用いて読み替えた。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

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

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

14.1.3 他の薬剤と混合しないこと。

14.1.4 本剤は 1 回で全量を使用する製剤であり、再使用しないこと。

解説：

14.1 本剤投与により、投与部位の注射部位疼痛、注射部位紅斑、注射部位反応等が認められている。

これらの多くは軽度のものであるが、必要に応じて適切な処置を行うこと。また、下記注意事項に従い投与すること。

- ・注射部位は大腿部、腹部、上腕部が適している。
- ・注射部位は投与毎に上記の場所を順番に変更すること。
- ・短期間に同一部位へ繰り返し注射しないこと。
- ・注射部位は前回の注射部位から少なくとも 3cm（指 2 本分）以上離すこと。
- ・皮膚疾患のある部位又は皮膚が敏感なところ、異常のある部位（傷、発疹、発赤、硬結等）には注射しないこと。
- ・他の薬剤と混合しないこと。
- ・本剤は 1 回の使用量（20mg、40mg）を予め充填したプレフィルド製剤であるため、1 回に全量を使用し、再使用しないこと。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本剤の臨床試験は、国内で 299 週間まで、海外では 13 年間までの期間で実施されており、これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立されていない。

15.1.2 尋常性乾癬、関節症性乾癬及び膿疱性乾癬患者において、本剤と紫外線療法又は既存の全身療法との併用について、有効性及び安全性は確立されていない。

15.1.3 海外の臨床試験において、抗核抗体（ANA）陽性化が認められた本剤投与患者の割合は、プラセボ群と比較して増加した。これらの患者においてまれに、新たにループス様症候群を示唆する徴候が認められたが、投与中止後に改善した。[8.7、11.1.3 参照]

15.1.4 本剤はうつ血性心不全患者を対象とした臨床試験を実施していないが、本剤投与下でうつ血性心不全の悪化が報告されている。また、他の抗 TNF 製剤におけるうつ血性心不全を対象とした臨床試験では、心不全症状の悪化、死亡率の上昇が報告されている。[2.5 参照]

15.1.5 海外における関節リウマチ、関節症性乾癬、強直性脊椎炎、クローン病、潰瘍性大腸炎及び尋常性乾癬を対象とした比較対照試験及びオープン試験（曝露期間中央値約 0.6 年、被験者数 23,036 例、延べ

投与 34,000 人年以上) において、リンパ腫の発現は、約 0.11/100 人年であった。この発現率は、一般集団から推測される例数の 3 倍であった。関節リウマチ患者及び慢性炎症性疾患の患者（特に活動性の高い患者、免疫抑制剤治療の慢性曝露の患者）では、リンパ腫のリスクが高かった。非黒色腫皮膚癌については、約 0.7/100 人年であった。リンパ腫及び非黒色腫皮膚癌以外の悪性腫瘍としては、乳癌、大腸癌、前立腺癌、肺癌、黒色腫皮膚癌が多く報告されている。これらの発現率と癌種は、一般人口から予想されるものと類似していた⁹⁻¹⁸⁾。 [1.1、8.2 参照]

解説：

15.1.1 先行バイオ医薬品の国内外の臨床試験において最長のものは関節リウマチを対象としたもので、本邦では 2009 年 4 月現在で最大 299 週間、海外では 2010 年 3 月現在で 13 年間であった。

15.1.2 本剤と紫外線療法又は全身療法との併用については、国内外において臨床試験を行っていない。

15.1.3 先行バイオ医薬品の海外の臨床試験で、ベースラインにおいて抗核抗体陰性であった先行バイオ医薬品投与患者の 11.9%及びプラセボ投与患者の 8.1%において、24 週の時点において抗核抗体陽性となったとの報告がある。また、先行バイオ医薬品の海外臨床試験においてループス様症候群を示唆する臨床徴候の報告がある。

抗核抗体陽性（抗 dsDNA 抗体）を伴うループス様症候群を発現した場合は本剤を中止し、適切な処置を行うこと。

15.1.4 うっ血性心不全の患者を対象とした類薬の臨床試験において、心不全の悪化が認められている。

15.1.5 本剤を含む抗TNF製剤において悪性腫瘍の発現が報告されている。

(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：

15.2.1 先行バイオ医薬品で、マウスにおいて中和抗体が発現し、マウス及びラットにおいては先行バイオ医薬品の TNF α の中和活性が低く、薬理作用を発現しない。このため通常がん原性試験に用いられるげっ歯動物においてがん原性の評価を行うことができない。

また、先行バイオ医薬品でサルのリバース毒性試験、遺伝毒性試験においてはがん原性を示唆する所見は認められていない。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1)薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」参照

(2)安全性薬理試験（サル）

独立した安全性薬理試験は実施していない。

カニクイザルの反復投与毒性試験において、カニクイザル（雌雄、各群 n=3）に本剤又は先行バイオ医薬品（US）157mg/kg を週 1 回 1 ヶ月（4 回）皮下投与したとき、中枢神経系（一般状態観察）、呼吸器系（呼吸数）及び心血管系機能（心電図及び心拍数）への影響は認められなかった。

(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

①雄カニクイザルの 1 ヶ月皮下投与試験（低用量）

カニクイザル（雄 5 例／群）に本剤又は先行バイオ医薬品（US）を 32mg/kg の用量で週 1 回皮下投与し、1 ヶ月投与を予定していたが、溶媒対照群及び高用量群の設定を求めた FDA の推奨により、2 回投与後に早期終了した。投与は 2 回実施したが、トキシコキネティクス（TK）用の血液試料は試験 1 日目の投与前から第 2 週投与前の投与 168 時間後までの採取としたため、本剤及び先行バイオ医薬品（US）の TK の単回投与後のプロファイルとして解析した。その結果、Tmax の中央値は、本剤群及び先行バイオ医薬品（US）群ともに投与 48 時間後であり、平均 Cmax は本剤群で 244µg/mL、先行バイオ医薬品（US）で 280µg/mL、AUClast は、本剤群で 34,100µg・h/mL、先行バイオ医薬品（US）群で 38,300µg/mL だった。一般状態、体重、血液学的検査、生化学検査及び凝固検査において、本剤又は先行バイオ医薬品（US）の投与に関連した変化はみられなかった。

本試験での無毒性用量は、32mg/kg と判断された。

②雄雌カニクイザルの 1 ヶ月皮下投与試験（高用量）

カニクイザル（雌雄各 3 例／群）に本剤又は先行バイオ医薬品（US）を 157mg/kg の用量で週 1 回、1 ヶ月（4 回）皮下投与した。また、対照群（雌雄各 3 例／群）に溶媒を同様に投与し、リンパ系細胞に対する薬力学的作用を評価した。本剤群及び先行バイオ医薬品（US）群の TK プロファイルは以下のとおりで、性差はみられなかった。

本剤及び先行バイオ医薬品（US）を皮下投与した後の平均全身曝露量（雌雄合算）

被験物質及び用量	Cmax (µg/mL)		AUClast (µg・h/mL)	
	試験 1 日目	試験 22 日目	試験 1 日目	試験 22 日目
本剤、157mg/kg	1030	2660	145,000	380,000
先行バイオ医薬品（US）、157mg/kg	1130	2640	154,000	380,000

6 例（雄 3 例+雌 3 例）／群

AUClast = 定量可能な最終時点までの血清中濃度-時間曲線下面積、Cmax = 最高血清中濃度

本剤及び先行バイオ医薬品（US）を皮下投与した後の病理組織学的検査で腋窩リンパ節、腸間膜リンパ節、扁桃、脾臓の胚中心のサイズ及び数が減少した頻度は以下のとおりであった。

本剤及び先行バイオ医薬品（US）を皮下投与した後に病理組織学的検査で認められた胚中心のサイズ及び数の減少の発現頻度（雌雄合算）

用量及び被験物質	溶媒対照 0mg/kg	本剤 157mg/kg	先行バイオ医薬品（US） 157mg/kg
腋窩リンパ節			
変化なし	5	3	2
軽度	1	2	2
中等度	0	1	2
腸間膜リンパ節			
変化なし	5	2	1
軽度	1	2	0
中等度	0	2	5
扁桃			
変化なし	6	4	4
軽度	0	2	1
中等度	0	0	1
脾臓			
変化なし	4	3	2
軽度	1	1	2
中等度	1	2	2

6例（雄3例+雌3例）／群

脾臓リンパ濾胞の免疫組織化学的検査結果は以下のとおりであった。

用量及び被験物質	溶媒対照 0mg/kg	本剤 157mg/kg	先行バイオ医薬品（US） 157mg/kg
CD20 陽性強度			
軽度	0	0	1
中等度	6	6	5
CD20 陽性頻度			
低頻度	0	1	0
中間頻度	1	2	3
高頻度	5	3	3
CD21 陽性強度			
軽度	0	1	3
中等度	6	5	3
CD21 陽性頻度			
低頻度	0	1	0
中間頻度	1	5	4
高頻度	5	0	2

6例（雄3例+雌3例）／群

本剤及び先行バイオ医薬品（US）を皮下投与した後の脾臓組織のフローサイトメトリーにおける CD3 陰性／CD20 陽性／CD21 陽性 B リンパ球の相対パーセントは以下のとおりであった。

本剤及び先行バイオ医薬品（US）を皮下投与した後の脾臓のフローサイトメトリー検査結果

CD3 陰性/CD20 陽性/CD21 陽性 B リンパ球の相対パーセント	溶媒対照 0mg/kg	本剤 157mg/kg	先行バイオ医薬品 (US) 157mg/kg
雄	90.87 ± 4.77	73.60 ± 4.20	81.37 ± 5.38
雌	84.30 ± 2.41	80.17 ± 5.37	82.77 ± 3.61

3 例、平均値±標準偏差

これらの結果から、本試験での無毒性用量は、157mg/kg と判断された。

(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（サル）

雌雄カニクイザルの 1 ヶ月皮下反復毒性試験の一部として、病理組織学的検査により皮下投与時の局所刺激性を評価した。投与部位の変化（限局性線維増殖／線維化及び限局性の単核細胞浸潤又は混合性細胞浸潤）が認められたが、これらは投与部位で通常認められる所見であり、対照群、本剤群、及び先行バイオ医薬品（US）投与群で共通して低頻度で認められているため、皮下注射処置に関連した二次的変化と考えられた。製剤処方異なる本剤及び先行バイオ医薬品（US）の両製剤間で、局所刺激性に差異はみられなかった。

(7)その他の特殊毒性（サル）

依存性試験、代謝物の毒性試験、及び不純物の毒性試験は実施しなかった。

雌雄カニクイザルの 1 ヶ月皮下投与毒性試験の一部として、本剤及び先行バイオ医薬品（US）の免疫原性を比較検討した。本剤群及び先行バイオ医薬品（US）投与群で抗薬物抗体は検出されなかったが、循環血中の薬物濃度が高いために抗薬物抗体の検出が妨害された可能性がある。溶媒対照群では試験 29 日目の雄 1 例に低濃度の抗薬物抗体が検出された。TK 試料中に本剤及び先行バイオ医薬品（US）は検出されていないことから、この対照群 1 例で抗薬物抗体が認められた理由は不明である。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：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
有効成分：劇薬

2. 有効期間

36 箇月（安定性試験結果に基づく）

3. 包装状態での貯法

2～8℃で保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

解説：「IV.6.製剤の各種条件下における安定性」参照

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：有り くすりのしおり：有り

その他の患者向け資料：「XIII.2.その他の関連資料」参照

（第一三共 医療関係者向けホームページ：<https://www.medicalcommunity.jp>）

6. 同一成分・同効薬

先行バイオ医薬品：ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.2mL、ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL、ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL、ヒュミラ皮下注 40mg ペン 0.4mL、ヒュミラ皮下注 80mg ペン 0.8mL

7. 国際誕生年月日

2016 年 9 月 23 日

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

製造販売承認年月日：2021 年 1 月 22 日

承認番号：アダリムマブ BS 皮下注 20mg シリンジ 0.4mL 「第一三共」：30300AMX00019

アダリムマブ BS 皮下注 40mg シリンジ 0.8mL 「第一三共」：30300AMX00017

アダリムマブ BS 皮下注 40mg ペン 0.8mL 「第一三共」：30300AMX00018

薬価基準収載年月日：2021 年 5 月 26 日

販売開始年月日：2021 年 5 月 26 日

X. 管理的事項に関する項目

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

2021年8月25日

内容：「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）」及び「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）」の効能又は効果、用法及び用量の追加

2022年2月16日

内容：「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5月11日

内容：「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）」の用法及び用量に「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。」の追加

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

該当しない

13. 各種コード

販売名	HOT (13桁) 番号	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)	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 0.4mL 「第一三共」	1991352010101	3999459G1029	3999459G1029	629913501
アダリムマブ BS 皮下注 40mg シリンジ 0.8mL 「第一三共」	1991369010101	3999459G2025	3999459G2025	629913601
アダリムマブ BS 皮下注 40mg ペン 0.8mL 「第一三共」	1991376010101	3999459G3021	3999459G3021	629913701

14. 保険給付上の注意

- 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、診療報酬の算定方法（平成20年厚生労働省告示第59号）別表第一医科診療報酬点数表（以下「医科点数表」という。）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5月25日付 保医発0525第1号）

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：海外第Ⅲ相比較試験（関節リウマチ）
- 2) Cohen S, et al. : *Ann Rheum Dis* 2017;76(10):1679-1687 (PMID:28584187)
- 3) Papp K, et al.: *J Am Acad Dermatol* 2017;76(6):1093-1102 (PMID:28291552)
- 4) 社内資料：海外第Ⅲ相比較試験長期安全性（尋常性乾癬）
- 5) Kaur P, et al. : *Ann Rheum Dis* 2017;76(3): 526-533 (PMID:27466231)
- 6) Markus R, et al.: *Adv Ther* 2019;36(8):1833-1850 (PMID:31183781)
- 7) Velayudhan J, et al. : *BioDrugs* 2016;30(4):339-351 (PMID:27422671)
- 8) 社内資料：単回投与時の薬物動態（日本人）
- 9) Breedveld FC, et al. : *Arthritis Rheum* 2006;54(1):26-37 (PMID:16385520)
- 10) Keystone EC, et al. : *Arthritis Rheum* 2004;50(5):1400-1411 (PMID:15146409)
- 11) van der Heijde D, et al. : *Arthritis Rheum* 2006;54(7):2136-2146 (PMID:16802350)
- 12) Colombel JF, et al. : *Gastroenterology* 2007;132(1):52-65 (PMID:17241859)
- 13) Weinblatt ME, et al. : *Arthritis Rheum* 2003;48(1):35-45 (PMID:12528101)
- 14) Furst DE, et al. : *J. Rheumatol* 2003;30(12):2563-2571 (PMID:14719195)
- 15) Gladman DD, et al. : *Ann Rheum Dis* 2007;66(6):163-168 (PMID:17046964)
- 16) Gladman DD, et al. : *Arthritis Rheum* 2007;56(2):476-488 (PMID:17265483)
- 17) Hanauer SB, et al. : *Gastroenterology* 2006;130(2):323-333 (PMID:16472588)
- 18) Sandborn WJ, et al. : *Gut* 2007;56(9):1232-1239 (PMID:17299059)

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

米国及び欧州連合を含む 70 以上の国又は地域で承認を取得している。

(2021 年 12 月現在)

主な外国での効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

出典	記載内容
<p>英国の SPC (Amgevita 20mg solution for injection in pre-filled syringe, Amgen Ltd, 2022 年 4 月)</p>	<p>4. Clinical particulars</p> <p>4.1 Therapeutic indications</p> <p><u>Rheumatoid arthritis</u> AMGEVITA in combination with methotrexate, is indicated for:</p> <ul style="list-style-type: none"> • the treatment of moderate to severe, active rheumatoid arthritis in adult patients when the response to disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) including methotrexate has been inadequate. • the treatment of severe, active and progressive rheumatoid arthritis in adults not previously treated with methotrexate. <p>AMGEVITA can be given as monotherapy in case of intolerance to methotrexate or when continued treatment with methotrexate is inappropriate.</p> <p>AMGEVITA reduces the rate of progression of joint damage as measured by x-ray and improves physical function, when given in combination with methotrexate.</p> <p><u>Juvenile idiopathic arthritis</u> <i>Polyarticular juvenile idiopathic arthritis</i> AMGEVITA in combination with methotrexate is indicated for the treatment of active polyarticular juvenile idiopathic arthritis, in patients from the age of 2 years who have had an inadequate response to one or more DMARDs. AMGEVITA can be given as monotherapy in case of intolerance to methotrexate or when continued treatment with methotrexate is inappropriate (for the efficacy in monotherapy see section 5.1). Adalimumab has not been studied in patients aged less than 2 years.</p> <p><i>Enthesitis-related arthritis</i> AMGEVITA is indicated for the treatment of active enthesitis-related arthritis in patients, 6 years of age and older, who have had an inadequate response to, or who are intolerant of, conventional therapy (see section 5.1).</p> <p><u>Axial spondyloarthritis</u> <i>Ankylosing spondylitis (AS)</i> AMGEVITA is indicated for the treatment of adults with severe active ankylosing spondylitis who have had an inadequate response to conventional therapy.</p> <p><i>Axial spondyloarthritis without radiographic evidence of AS</i> AMGEVITA is indicated for the treatment of adults with severe axial spondyloarthritis without radiographic evidence of AS but with objective signs of inflammation by elevated CRP and/or MRI, who have had an inadequate response to, or are intolerant to non-steroidal anti-inflammatory drugs.</p>

Psoriatic arthritis

AMGEVITA is indicated for the treatment of active and progressive psoriatic arthritis in adults when the response to previous DMARD therapy has been inadequate. AMGEVITA reduces the rate of progression of peripheral joint damage as measured by x-ray in patients with polyarticular symmetrical subtypes of the disease (see section 5.1) and improves physical function.

Psoriasis

AMGEVITA is indicated for the treatment of moderate to severe chronic plaque psoriasis in adult patients who are candidates for systemic therapy.

Paediatric plaque psoriasis

AMGEVITA is indicated for the treatment of severe chronic plaque psoriasis in children and adolescents from 4 years of age who have had an inadequate response to or are inappropriate candidates for topical therapy and phototherapies.

Hidradenitis suppurativa (HS)

AMGEVITA is indicated for the treatment of active moderate to severe hidradenitis suppurativa (acne inversa) in adults and adolescents from 12 years of age with an inadequate response to conventional systemic HS therapy (see sections 5.1 and 5.2).

Crohn's disease

AMGEVITA is indicated for treatment of moderately to severely active Crohn's disease, in adult patients who have not responded despite a full and adequate course of therapy with a corticosteroid and/or an immunosuppressant; or who are intolerant to or have medical contraindications for such therapies.

Paediatric Crohn's disease

AMGEVITA is indicated for the treatment of moderately to severely active Crohn's disease in paediatric patients (from 6 years of age) who have had an inadequate response to conventional therapy including primary nutrition therapy and a corticosteroid and/or an immunomodulator, or who are intolerant to or have contraindications for such therapies.

Ulcerative colitis

AMGEVITA is indicated for treatment of moderately to severely active ulcerative colitis in adult patients who have had an inadequate response to conventional therapy including corticosteroids and 6-mercaptopurine (6-MP) or azathioprine (AZA), or who are intolerant to or have medical contraindications for such therapies.

Paediatric ulcerative colitis

AMGEVITA is indicated for the treatment of moderately to severely active ulcerative colitis in paediatric patients (from 6 years of age) who have had an inadequate response to conventional therapy including corticosteroids and/or 6-mercaptopurine (6-MP) or azathioprine (AZA), or who are intolerant to or have medical contraindications for such therapies.

Uveitis

AMGEVITA is indicated for the treatment of non-infectious intermediate, posterior and panuveitis in adult patients who have had an inadequate response to corticosteroids, in patients in need of corticosteroid-sparing, or in whom corticosteroid treatment is inappropriate.

Paediatric uveitis

AMGEVITA is indicated for the treatment of paediatric chronic non-infectious anterior uveitis in patients from 2 years of age who have had an inadequate response to or are intolerant to conventional therapy, or in whom conventional therapy is inappropriate.

4.2 Posology and method of administration

AMGEVITA treatment should be initiated and supervised by specialist physicians experienced in the diagnosis and treatment of conditions for which AMGEVITA is indicated. Ophthalmologists are advised to consult with an appropriate specialist before initiation of treatment with AMGEVITA (see section 4.4). Patients treated with AMGEVITA should be given the Patient Reminder Card.

After proper training in injection technique, patients may self-inject with AMGEVITA if their physician determines that it is appropriate and with medical follow-up as necessary.

During treatment with AMGEVITA, other concomitant therapies (e.g. corticosteroids and/or immunomodulatory agents) should be optimised.

Posology*Rheumatoid arthritis*

The recommended dose of AMGEVITA for adult patients with rheumatoid arthritis is 40 mg adalimumab administered every other week as a single dose via subcutaneous injection. Methotrexate should be continued during treatment with AMGEVITA.

Glucocorticoids, salicylates, non-steroidal anti-inflammatory drugs, or analgesics can be continued during treatment with AMGEVITA. Regarding combination with disease-modifying anti-rheumatic drugs other than methotrexate see sections 4.4 and 5.1.

In monotherapy, some patients who experience a decrease in their response to AMGEVITA 40 mg every other week may benefit from an increase in dose to 40 mg adalimumab every week or 80 mg every other week.

Available adalimumab data suggest that the clinical response is usually achieved within 12 weeks of treatment. Continued therapy should be reconsidered in a patient not responding within this time period.

Dose interruption

There may be a need for dose interruption, for instance before surgery or if a serious infection occurs.

Available data suggest that re-introduction of adalimumab after discontinuation for 70 days or longer resulted in the same magnitudes of clinical response and similar safety profile as before dose interruption.

Ankylosing spondylitis, axial spondyloarthritis without radiographic evidence of AS and psoriatic arthritis

The recommended dose of AMGEVITA for patients with ankylosing spondylitis, axial spondyloarthritis without radiographic evidence of AS and for patients with psoriatic arthritis is 40 mg adalimumab administered every other week as a single dose via subcutaneous injection.

Available data suggest that the clinical response is usually achieved within 12 weeks of treatment. Continued therapy should be reconsidered in a patient not responding within this time period.

Psoriasis

The recommended dose of AMGEVITA for adult patients is an initial dose of 80 mg administered subcutaneously, followed by 40 mg subcutaneously given every other week starting one week after the initial dose.

Continued therapy beyond 16 weeks should be carefully reconsidered in a patient not responding within this time period.

Beyond 16 weeks, patients with inadequate response to AMGEVITA 40 mg every other week may benefit from an increase in dose to 40 mg every week or 80 mg every other week. The benefits and risks of continued 40 mg weekly or 80 mg every other week therapy should be carefully reconsidered in a patient with an inadequate response after the increase in dose (see section 5.1). If adequate response is achieved with 40 mg every week or 80 mg every other week, the dose may subsequently be reduced to 40 mg every other week.

Hidradenitis suppurativa

The recommended AMGEVITA dose regimen for adult patients with hidradenitis suppurativa (HS) is 160 mg initially at day 1 (given as four 40 mg injections in one day or as two 40 mg injections per day for two consecutive days), followed by 80 mg two weeks later at day 15 (given as two 40 mg injections in one day). Two weeks later (day 29) continue with a dose of 40 mg every week or 80 mg every other week (given as two 40 mg injections in one day). Antibiotics may be continued during treatment with AMGEVITA if necessary. It is recommended that the patient should use a topical antiseptic wash on their HS lesions on a daily basis during treatment with AMGEVITA.

Continued therapy beyond 12 weeks should be carefully reconsidered in a patient with no improvement within this time period.

Should treatment be interrupted, AMGEVITA 40 mg every week or 80 mg every other week may be re-introduced (see section 5.1).

The benefit and risk of continued long-term treatment should be periodically evaluated (see section 5.1).

Crohn's disease

The recommended AMGEVITA induction dose regimen for adult patients with moderately to severely active Crohn's disease is 80 mg at week 0 followed by 40 mg at week 2. In case there is a need for a more rapid response to therapy, the regimen 160 mg at week 0 (given as four 40 mg injections in one day or as two 40 mg injections per day for two consecutive days), followed by 80 mg at week 2 (given as two 40 mg injections in one day), can be used with the awareness that the risk for adverse events is higher during induction.

After induction treatment, the recommended dose is 40 mg every other week via subcutaneous injection. Alternatively, if a patient has stopped AMGEVITA and signs and symptoms of disease recur, AMGEVITA may be re-administered. There

is little experience from re-administration after more than 8 weeks since the previous dose.

During maintenance treatment, corticosteroids may be tapered in accordance with clinical practice guidelines.

Some patients who experience decrease in their response to AMGEVITA 40 mg every other week may benefit from an increase in dose to 40 mg AMGEVITA every week or 80 mg every other week.

Some patients who have not responded by week 4 may benefit from continued maintenance therapy through week 12. Continued therapy should be carefully reconsidered in a patient not responding within this time period.

Ulcerative colitis

The recommended AMGEVITA induction dose regimen for adult patients with moderate to severe ulcerative colitis is 160 mg at week 0 (given as four 40 mg injections in one day or as two 40 mg injections per day for two consecutive days) and 80 mg at week 2 (given as two 40 mg injections in one day). After induction treatment, the recommended dose is 40 mg every other week via subcutaneous injection.

During maintenance treatment, corticosteroids may be tapered in accordance with clinical practice guidelines.

Some patients who experience decrease in their response to AMGEVITA 40 mg every other week may benefit from an increase in dose to 40 mg AMGEVITA every week or 80 mg every other week.

Available data suggest that clinical response is usually achieved within 2-8 weeks of treatment. AMGEVITA therapy should not be continued in patients failing to respond within this time period.

Uveitis

The recommended dose of AMGEVITA for adult patients with uveitis is an initial dose of 80 mg, followed by 40 mg given every other week starting one week after the initial dose. There is limited experience in the initiation of treatment with adalimumab alone. Treatment with AMGEVITA can be initiated in combination with corticosteroids and/or with other non-biologic immunomodulatory agents. Concomitant corticosteroids may be tapered in accordance with clinical practice starting two weeks after initiating treatment with AMGEVITA.

It is recommended that the benefit and risk of continued long-term treatment should be evaluated on a yearly basis (see section 5.1).

Special populations

Elderly

No dose adjustment is required.

Renal and/or hepatic impairment

Adalimumab has not been studied in these patient populations. No dose recommendations can be made.

Paediatric population

Juvenile idiopathic arthritis

Polyarticular juvenile idiopathic arthritis from 2 years of age

The recommended dose of AMGEVITA for patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis, from 2 years of age is based on body weight (table 1).

AMGEVITA is administered every other week via subcutaneous injection.

Table 1. AMGEVITA dose for patients with Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis

Patient weight	Dosing regimen
10 kg to < 30 kg	20 mg every other week
≥ 30 kg	40 mg every other week

Available clinical data suggest that clinical response is usually achieved within 12 weeks of treatment. Continued therapy should be carefully reconsidered in a patient not responding within this time period.

There is no relevant use of adalimumab in patients aged less than 2 years for this indication.

Enthesitis-related arthritis

The recommended dose of AMGEVITA for patients with enthesitis-related arthritis from 6 years of age is based on body weight (table 2). AMGEVITA is administered every other week via subcutaneous injection.

Table 2. AMGEVITA dose for patients with Enthesitis-Related Arthritis

Patient weight	Dosing regimen
15 kg to < 30 kg	20 mg every other week
≥ 30 kg	40 mg every other week

Adalimumab has not been studied in patients with enthesitis-related arthritis aged less than 6 years.

Psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis

There is no relevant use of adalimumab in the paediatric population for the indications of ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis.

Paediatric plaque psoriasis

The recommended AMGEVITA dose for patients with plaque psoriasis from 4 to 17 years of age is based on body weight (table 3). AMGEVITA is administered via subcutaneous injection.

Table 3. AMGEVITA dose for paediatric patients with Plaque Psoriasis

Patient weight	Dosing regimen
15 kg to < 30 kg	Initial dose of 20 mg, followed by 20 mg given every other week starting one week after the initial dose
≥ 30 kg	Initial dose of 40 mg, followed by 40 mg given every other week starting one week after the initial dose

Continued therapy beyond 16 weeks should be carefully considered in a patient not responding within this time period.

If retreatment with AMGEVITA is indicated, the above guidance on dose and treatment duration should be followed.

The safety of adalimumab in paediatric patients with plaque psoriasis has been assessed for a mean of 13 months.

There is no relevant use of adalimumab in children aged less than 4 years for this indication.

Adolescent hidradenitis suppurativa (from 12 years of age, weighing at least 30 kg)

There are no clinical trials with adalimumab in adolescent patients with HS. The posology of AMGEVITA in these patients has been determined from pharmacokinetic modelling and simulation (see section 5.2).

The recommended AMGEVITA dose is 80 mg at week 0 followed by 40 mg every other week starting at week 1 via subcutaneous injection.

In adolescent patients with inadequate response to AMGEVITA 40 mg every other week, an increase in dose to 40 mg every week or 80 mg every other week may be considered.

Antibiotics may be continued during treatment with AMGEVITA if necessary. It is recommended that the patient should use a topical antiseptic wash on their HS lesions on a daily basis during treatment with AMGEVITA.

Continued therapy beyond 12 weeks should be carefully reconsidered in a patient with no improvement within this time period.

Should treatment be interrupted, AMGEVITA may be re-introduced as appropriate.

The benefit and risk of continued long-term treatment should be periodically evaluated (see adult data in section 5.1).

There is no relevant use of AMGEVITA in children aged less than 12 years in this indication.

Paediatric Crohn's disease

The recommended dose of AMGEVITA for patients with Crohn's disease from 6 to 17 years of age is based on body weight (table 4). AMGEVITA is administered via subcutaneous injection.

Table 4. AMGEVITA dose for paediatric patients with Crohn's disease

Patient weight	Induction dose	Maintenance dose starting at week 4
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> • 40 mg at week 0 and 20 mg at week 2 <p>In case there is a need for a more rapid response to therapy with the awareness that the risk for adverse events may be higher with use of the higher induction dose, the following dose may be used:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 80 mg at week 0 and 40 mg at week 2 	20 mg every other week
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> • 80 mg at week 0 and 40 mg at week 2 <p>In case there is a need for a more rapid response to therapy with the awareness that the risk for adverse events may be higher with use of the higher induction dose, the following dose may be used:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 160 mg at week 0 and 80 mg at week 2 	40 mg every other week

Patients who experience insufficient response may benefit from an increase in dose:

- < 40 kg: 20 mg every week
- ≥ 40 kg: 40 mg every week or 80 mg every other week

Continued therapy should be carefully considered in a subject not responding by week 12.

There is no relevant use of adalimumab in children aged less than 6 years for this indication.

Paediatric ulcerative colitis

The recommended dose of AMGEVITA for patients from 6 to 17 years of age with ulcerative colitis is based on body weight (table 5). AMGEVITA is administered via subcutaneous injection.

Table 5. AMGEVITA dose for paediatric patients with Ulcerative Colitis

Patient weight	Induction dose	Maintenance dose starting at week 4*
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> • 80 mg at week 0 (given as two 40 mg injections in one day) and • 40 mg at week 2 (given as one 40 mg injection) 	40 mg every other week
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> • 160 mg at week 0 (given as four 40 mg injections in one day or two 40 mg injections per day for two consecutive days) and • 80 mg at week 2 (given as two 40 mg injections in one day) 	80 mg every other week

* Paediatric patients who turn 18 years of age while on AMGEVITA should continue their prescribed maintenance dose.

Continued therapy beyond 8 weeks should be carefully considered in patients not showing signs of response within this time period.

There is no relevant use of AMGEVITA in children aged less than 6 years in this indication.

Paediatric uveitis

The recommended dose of AMGEVITA for paediatric patients with uveitis from 2 years of age is based on body weight (table 6). AMGEVITA is administered via subcutaneous injection.

In paediatric uveitis, there is no experience in the treatment with AMGEVITA without concomitant treatment with methotrexate.

Table 6. AMGEVITA dose for paediatric patients with Uveitis

Patient weight	Dosing regimen
< 30 kg	20 mg every other week in combination with methotrexate
≥ 30 kg	40 mg every other week in combination with methotrexate

	<p>When AMGEVITA therapy is initiated, a loading dose of 40 mg for patients < 30 kg or 80 mg for patients ≥ 30 kg may be administered one week prior to the start of maintenance therapy. No clinical data are available on the use of a AMGEVITA loading dose in children < 6 years of age (see section 5.2). There is no relevant use of AMGEVITA in children aged less than 2 years in this indication.</p> <p>It is recommended that the benefit and risk of continued long-term treatment should be evaluated on a yearly basis (see section 5.1).</p> <p><u>Method of administration</u></p> <p>AMGEVITA is administered by subcutaneous injection. Full instructions for use are provided in the package leaflet.</p>
--	--

本邦における本剤の効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

<p>4. 効能又は効果</p> <p>アダリムマブ BS 皮下注 20mg シリンジ 0.4mL 「第一三共」</p> <p>アダリムマブ BS 皮下注 40mg シリンジ 0.8mL 「第一三共」</p> <p>アダリムマブ BS 皮下注 40mg ペン 0.8mL 「第一三共」</p> <p>既存治療で効果不十分な下記疾患</p> <ul style="list-style-type: none"> ○多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎 <p>アダリムマブ BS 皮下注 40mg シリンジ 0.8mL 「第一三共」</p> <p>アダリムマブ BS 皮下注 40mg ペン 0.8mL 「第一三共」</p> <ul style="list-style-type: none"> ○関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む） <p>既存治療で効果不十分な下記疾患</p> <ul style="list-style-type: none"> ○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 <ul style="list-style-type: none"> ○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） <p>（参考）</p>			
	アダリムマブ BS 皮下注		
	20mg シリンジ 0.4mL	40mg シリンジ 0.8mL	40mg ペン 0.8mL
関節リウマチ	—	○	○
尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬	—	○	○
強直性脊椎炎	—	○	○
多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎	○	○	○
腸管型ベーチェット病	—	○	○
クローン病	—	○	○
潰瘍性大腸炎	—	○	○
非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎	—	○	○

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、17.1.9 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ロステロイド剤等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。[1.4、1.5、1.8 参照]

6. 用法及び用量

〈関節リウマチ〉

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

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 メトトレキサート等の抗リウマチ薬と併用する場合は、80mg 隔週投与への増量はしないこと。

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

〈関節リウマチ、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

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

〈関節リウマチ〉

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

〈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。

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

	分類	参考：分類の概要
オーストラリア分類	C (AMGEVITA® (ADALIMUMAB) SOLUTION FOR SUBCUTANEOUS INJECTION, Amgen Australia Pty Ltd, 2021 年 8 月)	Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

妊婦、授乳婦等に関する記載

出典	記載内容
英国の SPC (Amgevita 20mg solution for injection in pre-filled syringe, Amgen Ltd, 2022 年 4 月)	<p>4. Clinical particulars</p> <p>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</p> <p><u>Women of child bearing potential</u></p> <p>Women of childbearing potential should consider the use of adequate contraception to prevent pregnancy and continue its use for at least five months after the last AMGEVITA treatment.</p> <p><u>Pregnancy</u></p> <p>A large number (approximately 2100) of prospectively collected pregnancies exposed to adalimumab resulting in live birth with known outcomes, including more than 1500 exposed during the first trimester, does not indicate an increase in the rate of malformation in the newborn.</p>

In a prospective cohort registry, 257 women with rheumatoid arthritis (RA) or Crohn's disease (CD) treated with adalimumab at least during the first trimester and 120 women with RA or CD not treated with adalimumab were enrolled. The primary endpoint was the birth prevalence of major birth defects. The rate of pregnancies ending with at least one live born infant with a major birth defect was 6/69 (8.7%) in the adalimumab-treated women with RA and 5/74 (6.8%) in the untreated women with RA (unadjusted OR 1.31, 95% CI 0.38-4.52) and 16/152 (10.5%) in the adalimumab-treated women with CD and 3/32 (9.4%) in the untreated women with CD (unadjusted OR 1.14, 95% CI 0.31-4.16). The adjusted OR (accounting for baseline differences) was 1.10 (95% CI 0.45-2.73) with RA and CD combined. There were no distinct differences between adalimumab-treated and untreated women for the secondary endpoints spontaneous abortions, minor birth defects, preterm delivery, birth size and serious or opportunistic infections and no stillbirths or malignancies were reported. The interpretation of data may be impacted due to methodological limitations of the study, including small sample size and non-randomised design.

In a developmental toxicity study conducted in monkeys, there was no indication of maternal toxicity, embryotoxicity or teratogenicity. Preclinical data on postnatal toxicity of adalimumab are not available (see section 5.3).

Due to its inhibition of TNF α , adalimumab administered during pregnancy could affect normal immune responses in the new born. AMGEVITA should only be used during pregnancy if clearly needed.

Adalimumab may cross the placenta into the serum of infants born to women treated with adalimumab during pregnancy. Consequently, these infants may be at increased risk for infection. Administration of live vaccines (e.g., BCG vaccine) to infants exposed to adalimumab *in utero* is not recommended for 5 months following the mother's last adalimumab injection during pregnancy.

Breast-feeding

Limited information from the published literature indicates that adalimumab is excreted in breast milk at very low concentrations with the presence of adalimumab in human milk at concentrations of 0.1% to 1% of the maternal serum level. Given orally, immunoglobulin G proteins undergo intestinal proteolysis and have poor bioavailability. No effects on the breast-fed newborns/infants are anticipated. Consequently, AMGEVITA can be used during breast-feeding.

Fertility

Preclinical data on fertility effects of adalimumab are not available.

本邦における本剤の使用上の注意「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりである。

<p>9.5 妊婦</p> <p>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。</p> <p>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]</p> <p>9.6 授乳婦</p> <p>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]</p>

小児等に関する記載

出典	記載内容
<p>英国の SPC (Amgevita 20mg solution for injection in pre-filled syringe, Amgen Ltd, 2022 年 4 月)</p>	<p>4. Clinical particulars</p> <p>4.4 Special warnings and precautions for use</p> <p><u>Vaccinations</u> Similar antibody responses to the standard 23-valent pneumococcal vaccine and the influenza trivalent virus vaccination were observed in a study in 226 adult subjects with rheumatoid arthritis who were treated with adalimumab or placebo. No data are available on the secondary transmission of infection by live vaccines in patients receiving adalimumab. It is recommended that paediatric patients, if possible, be brought up to date with all immunisations in agreement with current immunisation guidelines prior to initiating AMGEVITA therapy. Patients on AMGEVITA may receive concurrent vaccinations, except for live vaccines. Administration of live vaccines (e.g., BCG vaccine) to infants exposed to AMGEVITA in utero is not recommended for 5 months following the mother's last AMGEVITA injection during pregnancy.</p> <p><u>Paediatric population</u> See Vaccinations above.</p>

本邦における本剤の使用上の注意「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりである。

<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>

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)粉砕

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

- ・その他の患者向け資材

第一三共 医療関係者向けホームページ : <https://www.medicalcommunity.jp>

〔文献請求先及び問い合わせ先〕
第一三共株式会社 製品情報センター
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町 3-5-1
TEL:0120-189-132