

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

| |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>ヒト型抗ヒト TNFαモノクローナル抗体製剤 アダリムマブ（遺伝子組換え） [アダリムマブ後続1] 製剤</p> <p>アダリムマブ BS 皮下注 20mg シリンジ 0.4mL 「FKB」 アダリムマブ BS 皮下注 40mg シリンジ 0.8mL 「FKB」 アダリムマブ BS 皮下注 40mg ペン 0.8mL 「FKB」</p> <p>Adalimumab BS Subcutaneous Injection 20mg Syringe 0.4mL [FKB] Adalimumab BS Subcutaneous Injection 40mg Syringe 0.8mL [FKB] Adalimumab BS Subcutaneous Injection 40mg Pen 0.8mL [FKB]</p> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

| | |
|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 剤形 | 注射剤（プレフィルドシリンジ又はペン） |
| 製剤の規制区分 | 生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品 ^注 注）注意－医師等の処方箋により使用すること |
| 規格・含量 | アダリムマブBS皮下注20mgシリンジ0.4mL「FKB」：アダリムマブ（遺伝子組換え） [アダリムマブ後続1] 20mg含有 アダリムマブBS皮下注40mgシリンジ0.8mL「FKB」：アダリムマブ（遺伝子組換え） [アダリムマブ後続1] 40mg含有 アダリムマブBS皮下注40mgペン0.8mL「FKB」：アダリムマブ（遺伝子組換え） [アダリムマブ後続1] 40mg含有 |
| 一般名 | 和名：アダリムマブ（遺伝子組換え） [アダリムマブ後続1]（JAN） 洋名：Adalimumab (Genetical Recombination) [Adalimumab Biosimilar 1]（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：2020年6月29日 薬価基準収載年月日：2020年11月25日 販売開始年月日：2021年2月15日 |
| 製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名 | 製造販売元：協和キリン富士フイルムバイオロジクス株式会社 販売元：マイランEPD合同会社 |
| 医薬情報担当者の連絡先 | |
| 問い合わせ窓口 | マイランEPD合同会社 くすり相談室 フリーダイヤル 0120-938-837 医療関係者向けホームページ http://www.mylan.co.jp |

本IFは2022年5月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

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

添付文書閲覧アプリ「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。

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て、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「X II. 参考資料」, 「X III. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

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

目次

| | | | |
|--------------------------|----|------------------------------|----|
| I. 概要に関する項目 | 1 | V. 治療に関する項目 | 13 |
| 1. 開発の経緯 | 1 | 1. 効能又は効果 | 13 |
| 2. 製品の治療学的特性 | 2 | 2. 効能又は効果に関連する注意 | 14 |
| 3. 製品の製剤学的特性 | 3 | 3. 用法及び用量 | 15 |
| 4. 適正使用に関して周知すべき特性 | 3 | 4. 用法及び用量に関連する注意 | 16 |
| 5. 承認条件及び流通・使用上の 制限事項 | 4 | 5. 臨床成績 | 18 |
| 6. RMP の概要 | 4 | VI. 薬効薬理に関する項目 | 26 |
| II. 名称に関する項目 | 5 | 1. 薬理学的に関連ある化合物 又は化合物群 | 26 |
| 1. 販売名 | 5 | 2. 薬理作用 | 26 |
| 2. 一般名 | 5 | VII. 薬物動態に関する項目 | 32 |
| 3. 構造式又は示性式 | 6 | 1. 血中濃度の推移 | 32 |
| 4. 分子式及び分子量 | 7 | 2. 薬物速度論的パラメータ | 35 |
| 5. 化学名（命名法）又は本質 | 7 | 3. 母集団（ポピュレーション）解析 | 35 |
| 6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号 | 7 | 4. 吸収 | 35 |
| III. 有効成分に関する項目 | 8 | 5. 分布 | 35 |
| 1. 物理化学的性質 | 8 | 6. 代謝 | 36 |
| 2. 有効成分の各種条件下における 安定性 | 8 | 7. 排泄 | 36 |
| 3. 有効成分の確認試験法, 定量法 | 8 | 8. トランスポーターに関する情報 | 36 |
| IV. 製剤に関する項目 | 9 | 9. 透析等による除去率 | 36 |
| 1. 剤形 | 9 | 10. 特定の背景を有する患者 | 36 |
| 2. 製剤の組成 | 10 | 11. その他 | 36 |
| 3. 添付溶解液の組成及び容量 | 10 | VIII. 安全性（使用上の注意等）に 関する項目 | 37 |
| 4. 力価 | 10 | 1. 警告内容とその理由 | 37 |
| 5. 混入する可能性のある夾雑物 | 11 | 2. 禁忌内容とその理由 | 38 |
| 6. 製剤の各種条件下における安定性 | 11 | 3. 効能又は効果に関連する注意と その理由 | 38 |
| 7. 調製法及び溶解後の安定性 | 11 | 4. 用法及び用量に関連する注意と その理由 | 39 |
| 8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） | 11 | 5. 重要な基本的注意とその理由 | 39 |
| 9. 溶出性 | 11 | 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 | 41 |
| 10. 容器・包装 | 12 | 7. 相互作用 | 43 |
| 11. 別途提供される資材類 | 12 | | |
| 12. その他 | 12 | | |

| | | | |
|----------------------------------------------------|----|-------------------------------------------|----|
| 8. 副作用 | 43 | XII. 備考 | 62 |
| 9. 臨床検査結果に及ぼす影響 | 50 | 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 | 62 |
| 10. 過量投与 | 50 | 2. その他の関連資料 | 62 |
| 11. 適用上の注意 | 51 | | |
| 12. その他の注意 | 51 | | |
| | | | |
| IX. 非臨床試験に関する項目 | 53 | | |
| 1. 薬理試験 | 53 | | |
| 2. 毒性試験 | 53 | | |
| | | | |
| X. 管理的事項に関する項目 | 54 | | |
| 1. 規制区分 | 54 | | |
| 2. 有効期間 | 54 | | |
| 3. 包装状態での貯法 | 54 | | |
| 4. 取扱い上の注意 | 54 | | |
| 5. 患者向け資材 | 54 | | |
| 6. 同一成分・同効薬 | 54 | | |
| 7. 国際誕生年月日 | 54 | | |
| 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 | 55 | | |
| 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 .. | 55 | | |
| 10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日 及びその内容 | 55 | | |
| 11. 再審査期間 | 55 | | |
| 12. 投薬期間制限に関する情報 | 55 | | |
| 13. 各種コード | 56 | | |
| 14. 保険給付上の注意 | 56 | | |
| | | | |
| XI. 文献 | 57 | | |
| 1. 引用文献 | 57 | | |
| 2. その他の参考文献 | 57 | | |
| | | | |
| XII. 参考資料 | 58 | | |
| 1. 主な外国での発売状況 | 58 | | |
| 2. 海外における臨床支援情報 | 58 | | |

略語表

| 略語/用語 | 英語 | 日本語 |
|-------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------|
| ACR | American College of Rheumatology | 米国リウマチ学会 |
| ACR20/50/70 | - | ACR 基準評価が投与前値からそれぞれ 20%、50%、70%以上改善した被験者の割合 |
| ADCC | Antibody-Dependent-Cellular-Cytotoxicity | 抗体依存性細胞傷害 |
| BS | Biosimilar | バイオシミラー/バイオ後続品 |
| CI | Confidence Interval | 信頼区間 |
| CDC | Complement-Dependent Cytotoxicity | 補体依存性細胞傷害 |
| CRP | C-Reactive Protein | C-反応性蛋白 |
| DAS | Disease Activity Score | 疾患活動性スコア |
| DAS28-CRP | - | CRP を用いた 28 関節疾患活動スコア |
| ELISA | Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay | 酵素免疫測定法 |
| FAS | Full Analysis Set | 最大の解析対象集団 |
| Ig | Immunoglobulin | 免疫グロブリン |
| LSM | Least Squares Mean | 最小二乗平均 |
| MTX | Methotrexate | メトトレキサート |
| PK | Pharmacokinetics | 薬物動態 |
| PT | Preferred term | 基本語 |
| RP | Reference Product | 先行バイオ医薬品 |
| SOC | System Organ Class | 器官別大分類 |
| SPR | Surface Plasmon Resonance | 表面プラズモン共鳴法 |
| TNF- α | Tumor Necrosis Factor alpha | 腫瘍壊死因子 α |
| TTg | Human TNF- α transgenic | ヒト TNF- α トランスジェニック |
| 先行バイオ 医薬品 (US) | | 米国で承認されたアダリムマブ (遺伝子組換え) 製剤 |
| 先行バイオ 医薬品 (EU) | | 欧州で承認されたアダリムマブ (遺伝子組換え) 製剤 |
| 先行バイオ 医薬品 (JP) | | 国内で承認されたアダリムマブ (遺伝子組換え) 製剤 |

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アダリムマブは、ヒト型の抗ヒト腫瘍壊死因子 α (Tumor Necrosis Factor- α :TNF- α)モノクローナル抗体で、ヒトTNF- α に対して高い親和性を有する。TNF- α は、生体内において正常な炎症反応及び免疫応答の中心的役割を担うサイトカインで、種々の炎症性疾患でTNF- α の過剰発現との関連が知られている。アダリムマブはヒトTNF- α に特異的に結合し、TNF- α とTNF受容体との結合を阻害することによってTNFの生物学的機能を中和し、種々の炎症性疾患において免疫プロセスを抑制する。アダリムマブ先行バイオ医薬品ヒュミラ（以下「先行バイオ医薬品」）は、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、「関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）」、「化膿性汗腺炎」、「壊疽性膿皮症」、既存治療で効果不十分な「尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬」、「強直性脊椎炎」、「多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎」、「腸管型ベーチェット病」、「非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎」、「中等症又は重症の活動期にあるクローン病の寛解導入及び維持療法」、「中等症又は重症の潰瘍性大腸炎の治療」の効能又は効果で承認されている。アダリムマブBS皮下注20mgシリンジ0.4mL「FKB」、アダリムマブBS皮下注40mgシリンジ0.8mL「FKB」及びアダリムマブBS皮下注40mgペン0.8mL「FKB」（以下、本剤）は、協和キリン富士ファイルムバイオロジクス株式会社（FKB）が先行バイオ医薬品（一般名：アダリムマブ（遺伝子組換え））（以下、先行バイオ医薬品）のバイオ後続品として開発した薬剤である。

本剤の臨床試験は、日米欧のバイオ後続品に関するガイドラインに基づき、本剤の先行バイオ医薬品との薬物動態、有効性、安全性及び免疫原性の同等性/同質性を評価する目的で国内外で実施計画した。薬物動態の同等性/同質性を評価する臨床試験としては、健康成人男女を対象とした海外第I相試験（FKB327-001試験¹⁾）、日本人健康成人男性を対象とした国内第I相試験（FKB327-006試験²⁾）を実施した。また、海外第I相試験終了後、本剤と先行バイオ医薬品の有効性、安全性及び免疫原性の同等性/同質性を確認する目的で、関節リウマチ患者を対象に海外第III相試験（FKB327-002二重盲検比較試験³⁾及びFKB327-003継続投与試験⁴⁾）を実施した。更に第III相試験と並行して、健康成人男女を対象に3製剤（バイアル製剤、シリンジ製剤及びペン製剤）使用時の相対的生物学的利用率を評価する目的で海外第I相生物薬剤学試験（FKB327-005試験⁵⁾）を実施した。

本邦のバイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針に従い計画・実施した品質特性解析、非臨床試験及び臨床試験結果より、本剤と先行バイオ医薬品の同等性/同質性が確認されたことから、本邦では2019年10月に製造販売承認申請し、2020年6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、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」、「中等症又は重症の活動期にあるクローン病の寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限り）」を効能又は効果として承認を得た。その後、2021年8月に「中等症又は重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限り）」、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」の効能又は効果の追加について、一部変更承認を得た。また、その後2022年5月に潰瘍性大腸炎（成人）の用法及び用量（初回投与4週間後以降の40mgを毎週投与又は80mgを2週に1回投与に関する設定）の承認事項について、一部変更承認を取得した。

効能又は効果

アダリムマブ BS 皮下注 20mg シリンジ 0.4mL 「FKB」

アダリムマブ BS 皮下注 40mg シリンジ 0.8mL 「FKB」

アダリムマブ BS 皮下注 40mg ペン 0.8mL 「FKB」

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 「FKB」

アダリムマブ BS 皮下注 40mg ペン 0.8mL 「FKB」

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

2. 製品の治療学的特性

(1) 本剤は日本初のアダリムマブのバイオ後続品である。（「I-1. 開発の経緯」の項参照）

(2) 本剤は、先行バイオ医薬品の有効成分のアダリムマブと同一のアミノ酸配列（一次構造）を有している（「II-3. 構造式又は示性式」の項参照）。物理化学的特性、生物活性に関する一連の比較試験で先行バイオ医薬品との同等性/同質性が示された（「V-1. 効能又は効果」の項参照）。

- (3) 健康成人を対象とした国内及び海外第Ⅰ相試験において、本剤と先行バイオ医薬品の薬物動態の同等性が示された（「Ⅶ-1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）。
- (4) 関節リウマチ患者を対象とした海外第Ⅲ相試験において、本剤と先行バイオ医薬品の有効性の同等性が確認された（「Ⅴ-5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照）。
本剤投与時の安全性及び免疫原性は、先行バイオ医薬品と同等であることが確認され、本剤の長期使用（最長 2 年間）及び本剤と先行バイオ医薬品の切替えによっても安全性及び免疫原性に影響を与えないことが確認された（「Ⅴ-5. (4) 2) 安全性試験」の項参照）。
- (5) 本剤の 20mg、40mg シリンジ製剤、及び 40mg ペン製剤は、針刺し事故防止目的のセーフティーガード付きの製剤であり、医療従事者及び患者の安全性に配慮した製剤である。本剤のペン製剤は、キャップを外して、押し込むだけの 2 ステップ注射が可能な製剤である（「Ⅳ-1. (1) 剤形の区別」の項参照）
- (6) 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、肝不全が認められている。（「Ⅷ-8. 副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

本剤はアダリムマブ（遺伝子組換え）〔アダリムマブ後続 1〕を 20mg 又は 40mg 含有する製剤であり、以下の特徴を有する。（「Ⅳ. 製剤に関する項目」の項参照）

- (1) プレフィルドシリンジを採用
投与時に注射針を付け替える必要がない 1 回使い切りの製剤である。
- (2) 安全装置を採用
投与後の針刺し防止を目的とした安全装置を採用している。
- (3) ペン型オートインジェクターを採用（40mg 製剤のみ）
キャップを外して投与部位に押し付けるだけの 2 ステップで投与可能である。

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 |
|--------------------------|----|------------------------------------------------------------------------------------|
| RMP | 有 | （「Ⅰ-6. RMP の概要」の項参照） |
| 追加のリスク最小化活動として作成されている資料 | 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 2 年 11 月 24 日付保医発 1124 第 1 号） （「Ⅹ-14. 保険給付上の注意」の項参照） |

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。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

| | | |
|-------------------|----------------|-----------|
| 安全性検討事項 | | |
| 【重要な特定されたリスク】 | 【重要な潜在的リスク】 | 【重要な不足情報】 |
| 重篤な感染症 | 悪性腫瘍 | 該当なし |
| 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 | | |
| 有効性に関する検討事項 | | |
| 該当なし | | |

↓上記に基づく安全性監視のための活動

| |
|------------------------------------------------|
| 医薬品安全性監視計画の概要 |
| 通常の医薬品安全性監視活動 |
| 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行） |
| 追加の医薬品安全性監視活動 |
| 製造販売後データベース調査（重篤な感染症） |
| 有効性に関する調査・試験の計画の概要 |
| 該当なし |

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

| |
|-------------------------------|
| リスク最小化計画の概要 |
| 通常のリスク最小化活動 |
| 電子添文、及び患者向医薬品ガイドの作成・改訂による情報提供 |
| 追加のリスク最小化活動 |
| 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 「FKB」

アダリムマブ BS 皮下注 40mg シリンジ 0.8mL 「FKB」

アダリムマブ BS 皮下注 40mg ペン 0.8mL 「FKB」

(2) 洋名

Adalimumab BS Subcutaneous Injection 20mg Syringe 0.4mL [FKB]

Adalimumab BS Subcutaneous Injection 40mg Syringe 0.8mL [FKB]

Adalimumab BS Subcutaneous Injection 40mg Pen 0.8mL [FKB]

(3) 名称の由来

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

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

アダリムマブ（遺伝子組換え） [アダリムマブ後続 1] (JAN)

(2) 洋名（命名法）

Adalimumab (Genetical Recombination) [Adalimumab Biosimilar 1] (JAN)

adalimumab (INN)

(3) ステム (stem)

免疫調整薬：-lim-

ヒト型モノクローナル抗体：-umab

3. 構造式又は示性式

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L鎖

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

H鎖

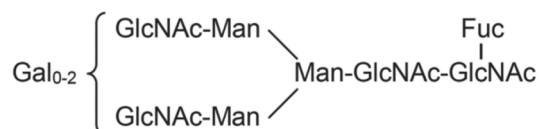
| | | | | |
|------------|------------|-------------|------------|------------|
| EVQLVESGGG | LVQPGRSLRL | SCAASGFTFD | DYAMHWVRQA | PGKLEWVSA |
| ITWNSGHIDY | ADSVEGRFTI | SRDNAKNSLY | LQMNSLRAED | TAVYYCAKVS |
| YLSTASSLDY | WGQGTLVTVS | SASTKGPSVF | PLAPSSKSTS | GGTAALGCLV |
| KDYFPEPVTV | SWNSGALTSG | VHTFPAVLQS | SGLYSLSSVV | TVPSSSLGTQ |
| TYICNVNHKP | SNTKVDKKVE | PKSCDKTHTC | PPCPAPELLG | GPSVFLFPPK |
| PKDTLMISRT | PEVTCVVVDV | SHEDPEVKFN | WYVDGVEVHN | AKTKPREEQY |
| NSTYRVSVL | TVLHQDWLNG | KEYKCKVSNK | ALPAPIEKTI | SKAKGQPREP |
| QVYTLPPSRD | ELTKNQVSLT | CLVKGFPYPSD | IAVEWESNGQ | PENNYKTTTP |
| VLDSGDSFFL | YSKLTVDKSR | WQQGNVFSCS | VMHEALHNHY | TQKSLSLSPG |

K

H鎖 E1 : 部分的ピログルタミン酸 ; H鎖 N301 : 糖鎖結合 ; H鎖 K451 : 部分的プロセッシング

L鎖 C214-H鎖 C224, H鎖 C230-H鎖 C230, H鎖 C233-H鎖 C233 : ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



4. 分子式及び分子量

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

H鎖 C₂₁₉₇H₃₃₉₆N₅₈₄O₆₇₈S₁₅

L鎖 C₁₀₂₇H₁₆₀₆N₂₈₂O₃₃₂S₆

分子量：約 148,000

5. 化学名（命名法）又は本質

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

6. 慣用名，別名，略号，記号番号

開発番号：FKB327

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色～微黄褐色の澄明又は僅かに白濁した液

(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

該当しない

(6) 分配係数

該当しない

(7) その他の主な示性値

pH：4.9～5.5

2. 有効成分の各種条件下における安定性

| | 保存条件 | 保存期間 | 保存形態 | 結果 |
|--------|------|-------|-----------|--------------------|
| 長期保存試験 | -40℃ | 36 ヶ月 | プラスチック製容器 | 規格内 |
| 加速試験 | 5℃ | 6 ヶ月 | プラスチック製容器 | 規格内 |
| 苛酷試験 | 25℃ | 6 ヶ月 | プラスチック製容器 | 3 ヶ月以降、類縁物質の増加を認めた |

試験項目：性状、pH、純度試験、生物学的活性

3. 有効成分の確認試験法，定量法

ELISA、ペプチドマップ（確認試験法）

紫外可視吸光度測定法（定量法）

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

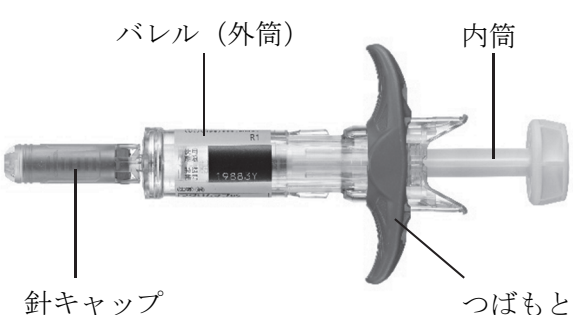
(1) 剤形の区別

| 販売名 | 剤形 |
|-------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| アダリムマブ BS 皮下注 20mg シリンジ 0.4mL 「FKB」 | 針付きプラスチック製シリンジに薬液を充填・施栓した単回使用の注射剤で、安全装置付きシリンジ製剤（コンビネーション製品） |
| アダリムマブ BS 皮下注 40mg シリンジ 0.8mL 「FKB」 | 針付きプラスチック製シリンジに薬液を充填・施栓した単回使用の注射剤で、安全装置付きシリンジ製剤（コンビネーション製品） |
| アダリムマブ BS 皮下注 40mg ペン 0.8mL 「FKB」 | 針付きプラスチック製シリンジに薬液を充填・施栓した単回使用の注射剤で、安全装置付きペン型オートインジェクター製剤（コンビネーション製品） |

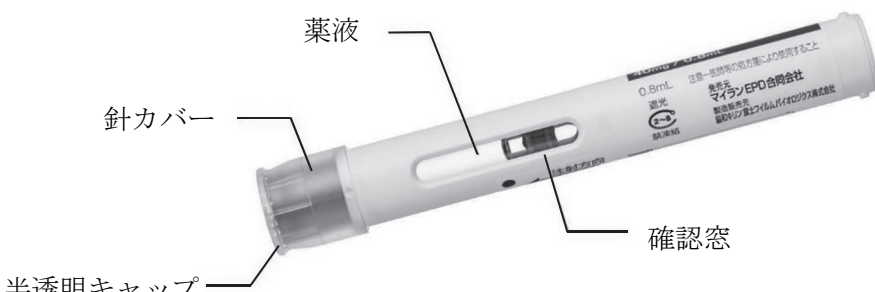
(2) 製剤の外観及び性状

アダリムマブ BS 皮下注 20mg シリンジ 0.4mL 「FKB」

アダリムマブ BS 皮下注 40mg シリンジ 0.8mL 「FKB」

| | |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 外観 |  |
| 性状 | 無色～微黄褐色の澄明又は僅かに白濁した液 |

アダリムマブ BS 皮下注 40mg ペン 0.8mL 「FKB」

| | |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 外観 |  |
| 性状 | 無色～微黄褐色の澄明又は僅かに白濁した液 |

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH : 4.9~5.5

浸透圧比 : 0.9~1.2

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

| 販売名 | | アダリムマブ BS 皮下注 20mg シリンジ 0.4mL「FKB」 | アダリムマブ BS 皮下注 40mg シリンジ 0.8mL「FKB」 |
|-------|-------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| | | アダリムマブ BS 皮下注 40mg ペン 0.8mL「FKB」 | |
| 有効成分※ | アダリムマブ（遺伝子組換え） [アダリムマブ後続1] | 20mg | 40mg |
| 添加剤※ | L-グルタミン酸ナトリウム水和物 | 0.75mg | 1.50mg |
| | D-ソルビトール | 19.1mg | 38.2mg |
| | L-メチオニン | 0.30mg | 0.60mg |
| | ポリソルベート 80 | 0.40mg | 0.80mg |
| | 希塩酸 | 適量 | 適量 |

※シリンジ又はペン 1 本中

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

重合体、切断体 等

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 「FKB」 ・ 40mg シリンジ 0.8mL 「FKB」

アダリムマブ BS 皮下注 40mg ペン 0.8mL 「FKB」

(共通)

| | | 保存条件 | 保存期間 | 保存形態 | 結果 |
|--------|----|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|------------------------|---------------------|
| 長期保存試験 | | 5±3°C 暗所 | 3、6、9、12、18、 24、36 ヶ月 | 充填済みシリンジ | 規格内 |
| 加速試験 | | 25±2°C 60±5%RH 暗所 | 1、3、6 ヶ月 | 充填済みシリンジ | 6 ヶ月経過後、類縁物質の増加を認めた |
| 苛酷試験 | 温度 | 40±2°C 75±5%RH 暗所 | 1、2、3 ヶ月 | 充填済みシリンジ | 1 ヶ月以降、類縁物質の増加を認めた |
| 苛酷試験 | 光 | 5±3°C 白色蛍光ランプ + 近紫外蛍光ランプ | 総照度として 120 万 lx·h + 総近紫外放射エネルギーとして 200 W·h/m ² | 充填済みシリンジ | 曝光後、類縁物質の増加を認めた |
| | | | | 充填済みシリンジ/ 二次包装 (遮光) | 変化なし |

試験項目：性状、pH、純度試験、生物学的活性、不溶性微粒子、無菌、タンパク質含量等

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当しない

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装，外観が特殊な容器・包装に関する情報
該当しない

(2) 包装

〈アダリムマブ BS 皮下注 20mg シリンジ 0.4mL 「FKB」〉：

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 「FKB」〉：

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 「FKB」〉：

ペン×1本（ゲージ：29G）

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

針付シリンジ：

外筒：環状オレフィンポリマー

針管：ステンレススチール、シリコーン

針キャップ：クロロブチル/ジエンブレンドポリマー、ポリプロピレン

ゴム栓：クロロブチルゴム

オートインジェクター部分（ペン）：

ポリカーボネート、ポリオキシメチレン、ポリカーボネート/アクリルニトリル・ブタジエン・スチレン共重合体、ステンレススチール、ポリブチレンテレフタレート、ポリアミド

安全装置部分（シリンジ）：

ポリカーボネート、ポリプロピレン、ステンレススチール

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

特になし

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 「FKB」

アダリムマブ BS 皮下注 40mg シリンジ 0.8mL 「FKB」

アダリムマブ BS 皮下注 40mg ペン 0.8mL 「FKB」

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 「FKB」

アダリムマブ BS 皮下注 40mg ペン 0.8mL 「FKB」

○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「FKB」 | アダリムマブ BS 皮下注 40mg シリンジ 0.8mL「FKB」 |
|--------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| | | アダリムマブ BS 皮下注 40mg ペン 0.8mL 「FKB」 |
| 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 | — | ○ |

（解説）

本剤は、構造・物理化学的性質及び生物活性に関する同等性/同質性評価から、その品質において、本剤の先行バイオ医薬品と同等/同質であることが確認されている。次に、日本人健康成人男性を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験（FKB327-006 試験²⁾）の結果より、本剤と先行バイオ医薬品（US）の薬物動態の同等性/同質性が検証された。また、メトトレキサートに不応な関節リウマチ患者を対象とした本剤の海外第Ⅲ相臨床試験（FKB327-002 試験³⁾）の結果よ

り、有効性において本剤と先行バイオ医薬品の同等性/同質性が検証された。安全性について、全般的な有害事象の両投与群間の発現に大きな差異はなかった。さらに、FKB327-002 試験の継続投与試験（FKB327-003 試験⁴⁾）の結果から、長期投与時の安全性についても同等/同質であることが確認された。以上のことから、先行バイオ医薬品が取得する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が、先行バイオ医薬品の再審査期間、及び物質特許も踏まえ、本剤の効能又は効果は「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（多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎、尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、強直性脊椎炎、腸管型ベーチェット病、非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎）、中等症又は重症の活動期にあるクローン病の寛解導入及び維持療法（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）」で承認されている。

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

〈関節リウマチ〉

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

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬〉

- 5.2 少なくとも1種類の既存の全身療法（紫外線療法を含む）で十分な効果が得られず、皮疹が体表面積（BSA）の10%以上に及ぶ場合に投与すること。 [1.4、1.5、1.7 参照]
- 5.3 難治性の皮疹、関節症状又は膿疱を有する場合に投与すること。

〈強直性脊椎炎〉

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

〈多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

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

〈腸管型ベーチェット病〉

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

〈クローン病〉

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

〈潰瘍性大腸炎〉

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

5.9 維持投与は漫然と行わず経過を観察しながら行うこと。

〈非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎〉

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

（解説）

効能又は効果に関連する注意については、先行バイオ医薬品がこれら適応症に対し設定している上記の記載とした。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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1]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1]として初回到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1]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1]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1]として初回到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1〕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1〕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1〕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

メトトレキサートに不応な関節リウマチ患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（FKB327-002試験³⁾）では、本剤又は先行バイオ医薬品（US）を40mgを2週に1回、皮下注射し、有効性及び安全性の同等性/同質性の検証及び確認を行った。1回40mgを超える本剤の投与経験はないが、前項の「効能又は効果」及びその設定根拠で記載したとおり、本剤は先行バイオ医薬品（US）と臨床的に同等/同質であることが検証されていることから、用法及び用量については、各効能又は効果に対する先行バイオ医薬品の用法及び用量に準じて設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

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

〈関節リウマチ、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

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

〈関節リウマチ〉

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

〈強直性脊椎炎〉

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

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬〉

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

〈多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

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

〈腸管型ベーチェット病〉

7.8 12 週以内に臨床症状や内視鏡所見等による治療反応が得られない場合は、本剤の継続投与の必要性を慎重に再考すること。

〈クローン病〉

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

〈潰瘍性大腸炎〉

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

(解説)

本剤と先行バイオ医薬品の安全性プロファイルは類似していることから、各効能又は効果に対する用法及び用量に関連する注意については、先行バイオ医薬品に準じて設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

| 試験の種類 試験番号 | 目的 | 対象 | 試験デザイン | 薬剤、用法及び用量 投与期間 |
|-------------------------------|----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 国内第 I 相 FKB327-006 2) | 薬物動態 安全性 免疫原性 | 健康成人男性（日本人） 合計 130 例 | 実薬対照（先行バイオ医薬品（US））、 無作為化、単盲検、並行群間比較、 多施設共同 | 本剤又は先行バイオ医薬品 （US）を 40mg 皮下注射 単回 |
| 海外第 I 相 FKB327-001 1) | 安全性 薬物動態 免疫原性 | 健康成人男性 妊娠の可能性のない健康 成人女性 合計 180 例 | 実薬対照（先行バイオ医薬品（US）及 び（EU））、無作為化、二重盲検、 並行群間比較、単施設 | 本剤、先行バイオ医薬品（US） 又は先行バイオ医薬品（EU）を 40mg 皮下注射 単回 |
| 海外第 III 相 FKB327-002 3) | 有効性 安全性 免疫原性 薬物動態 | メトトレキサートで効果 不十分な中等度・重度の活 動性関節リウマチ患者 合計 728 例 | 実薬対照（先行バイオ医薬品（US））、 無作為化、二重盲検、並行群間比較、 多施設共同 | 本剤又は先行バイオ医薬品 （US）を 1 回 40mg 2 週に 1 回 皮下注射 24 週間 |
| 海外第 III 相 FKB327-003 4) | 安全性 免疫原性 有効性 薬物動態 | ランダム化期（第 I 期） 002 試験を完了し継続投与 の選択基準を満たした関 節リウマチ患者 合計 645 例 継続投与期（第 II 期） 上記ランダム化期から継続 合計 572 例 | ランダム化期（第 I 期） 実薬対照（先行バイオ医薬品（US））、 ランダム化、非盲検、並行群間比較、 多施設共同 継続投与期（第 II 期） 非対照、多施設共同 | 本剤又は先行バイオ医薬品 （US）を 1 回 40mg 2 週に 1 回 皮下注射 30 週間 本剤を 1 回 40mg 2 週に 1 回 皮下注射 50 週間 |
| 海外第 I 相 FKB327-005 5) | 相対的生 物学的利 用率 安全性 | 健康成人男女 合計 195 例 | ランダム化、非盲検、並行群間比較、 単施設 | 本剤（バイアル製剤、プレフィ ルドシリンジ製剤又はペン製 剤）を 40mg 皮下注射 単回 |

(2) 臨床薬理試験

国内第 I 相試験（単回皮下投与試験：FKB327-006）²⁾

日本人健康成人男性を対象に本剤 40mg 及び先行バイオ医薬品（US）40mg を単回皮下投与後の両剤の薬物動態、安全性及び免疫原性を比較した。130 例（両投与群とも 65 例）に治験薬が投与され、全ての被験者が治験を完了した。

薬物動態：「VII-1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

安全性：本治験期間中に、死亡に至った有害事象及び重篤な副作用は発現しなかった。副作用は本剤群及び先行バイオ医薬品（US）群でそれぞれ 17 例（26.2%）及び 26 例（40.0%）に発現した。事象（PT）別の集計では両投与群合計で多い順に「注射部位反応」（9 例（13.8%）、13 例（20.0%））、「上咽頭炎」（3 例（4.6%）、5 例（7.7%））であった。

臨床検査、バイタルサイン及び心電図についても臨床上問題となるような変動は認められなかった。

免疫原性を含む安全性プロファイルについては両剤とも同様であり、注射部位の忍容性も良好であった。

海外第 I 相試験（単回皮下投与試験：FKB327-001）（外国人データ）¹⁾

外国人健康成人男女を対象に本剤 40mg、先行バイオ医薬品 (US) 及び先行バイオ医薬品 (EU) 40mg を単回皮下投与後の両剤の薬物動態、安全性及び免疫原性を比較した。180 例（各投与群とも 60 例）に治験薬が投与され、179 例の被験者が治験を完了した。

薬物動態： t_{max} の中央値は本剤及び先行バイオ医薬品 (US) では 144 時間、先行バイオ医薬品 (EU) では 192 時間であった。その後、血清中アダリムマブ濃度は低下し、本剤、先行バイオ医薬品 (US)、先行バイオ医薬品 (EU) の $t_{1/2}$ の幾何平均値は、それぞれ 324、366、345 時間であった。また、本剤、先行バイオ医薬品 (US)、先行バイオ医薬品 (EU) の $AUC_{0-\infty}$ の幾何変動係数 (CV) は、それぞれ 35.8%、45.8%、38.8% であった。

ANCOVA による解析から、主要な薬物動態パラメータである $AUC_{0-\infty}$ 、 AUC_{0-t} 、 C_{max} については、本剤、先行バイオ医薬品 (US) 及び先行バイオ医薬品 (EU) 間の同等性/同質性が示された。

本剤/先行バイオ医薬品 (US)/先行バイオ医薬品 (EU) の
同等性/同質性評価（主要薬物動態パラメータ）

| 薬物動態 パラメータ | 本剤/先行バイオ 医薬品 (US) (90% CI) | 本剤/先行バイオ 医薬品 (EU) (90% CI) | 先行バイオ医薬品 (EU) /先行バイオ医薬品 (US) (90% CI) |
|-------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------------|
| $AUC_{0-\infty}$ (h・ng/mL) | 0.98 (0.88, 1.10) | 1.06 (0.94, 1.18) | 0.93 (0.83, 1.04) |
| AUC_{0-t} (h・ng/mL) | 1.01 (0.91, 1.12) | 1.08 (0.97, 1.20) | 0.93 (0.84, 1.03) |
| C_{max} (ng/mL) | 1.07 (0.98, 1.17) | 1.13 (1.03, 1.23) | 0.95 (0.87, 1.04) |

CI = 信頼区間

安全性：本治験期間中に、死亡に至った有害事象は発現しなかった。重篤な副作用は本剤群で「意識消失」が 1 例 (1.7%)、先行バイオ医薬品 (US) で「精神病性障害」が 1 例 (1.7%) に発現した。本剤、先行バイオ医薬品 (US)、先行バイオ医薬品 (EU) の副作用はそれぞれ 30 例 (50.0%)、32 例 (53.3%)、35 例 (58.3%) に発現した。事象別には、3 群合計で多い順に「頭痛」(12 例 (20.0%)、9 例 (15.0%)、10 例 (16.7%))、「上気道感染」(5 例 (8.3%)、4 例 (6.7%)、5 例 (8.3%))、「口腔咽頭痛」(4 例 (6.7%)、3 例 (5.0%)、2 例 (3.3%)) であった。

臨床検査、バイタルサイン及び心電図についても臨床上問題となるような変動は認められなかった。

免疫原性を含む安全性プロファイルについては 3 製剤とも同様であり、注射部位の忍容性も良好であった。

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

海外二重盲検比較試験 (FKB327-002 試験) (外国人データ)³⁾

メトトレキサート (以下、「MTX」) で効果不十分な関節リウマチ患者 728 例を対象とし、MTX 併用下で本剤又は先行バイオ医薬品 (US) 40mg を 2 週に 1 回 24 週間反復投与した。FAS (721 例) を対象として評価した、主要評価項目である「24 週時点での ACR20 到達被験者の割合 (95% CI)」は、本剤群が 74.1% (69.3%~78.5%)、先行バイオ医薬品 (US) 群が 75.7% (70.9%~80.1%) であり、両投与群でほぼ同様であった。ACR20 到達被験者の割合の差の 95%CI は -7.9%~4.7% であり、予め設定した同等性許容域 (-13%~+13%) の範囲内で、両剤の同等性が確認された。

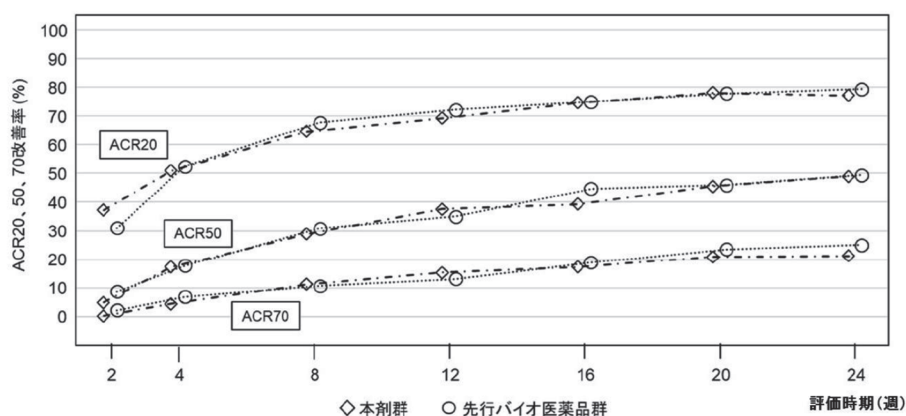
24 週時点における ACR20 到達被験者の割合

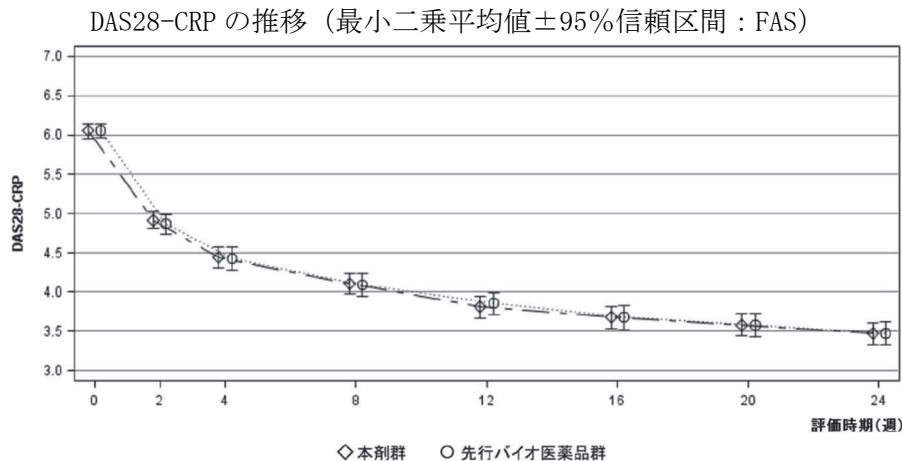
| | 例数 | ACR20 到達被験者* | 群間差 [95%信頼区間] |
|---------------|-----|-------------------|------------------|
| 本剤 | 363 | 74.1% (269/363 例) | -1.6 [-7.9, 4.7] |
| 先行バイオ医薬品 (US) | 358 | 75.7% (271/358 例) | |

*欠測理由により補完する Root Cause Imputation 法を用いて解析

重要な副次評価項目である 24 週時点における CRP に基づく DAS28 (DAS28-CRP) スコアの平均値は両投与群とも同様に推移した。24 週時点での DAS28-CRP スコアの LSM (95%CI) は本剤群が 3.43 (3.29~3.57)、先行バイオ医薬品 (US) 群が 3.42 (3.28~3.56) であり、両投与群でほぼ同様であった。DAS28-CRP スコアの LSM の差の 95%CI は -0.16~0.18 であり、同等性許容域 (-0.6~+0.6) の範囲内であった。その他、主な有効性の副次評価項目である ACR20、ACR50、ACR70 到達被験者の割合、及び DAS28-CRP の推移は、いずれも本剤群と先行バイオ医薬品群 (US) で同様であった。

ACR20、ACR50 及び ACR70 改善率の推移 (改善率 : FAS)





安全性評価対象 (本剤群 366 例、先行バイオ医薬品 (US) 群 362 例) における有害事象の発現頻度は、本剤群 203 例 (55.5%)、先行バイオ医薬品 (US) 群 223 例 (61.6%) であった。主な有害事象は、本剤及び先行バイオ医薬品 (US) 群でそれぞれ、上咽頭炎 (26 例 (7.1%)、29 例 (8.0%))、上気道感染 (13 例 (3.6%)、18 例 (5.0%))、尿路感染 (17 例 (4.6%)、11 例 (3.0%))、高コレステロール血症 (15 例 (4.1%)、11 例 (3.0%)) であった。副作用は本剤群では 74 例 (20.2%)、先行バイオ医薬品 (US) 群では 84 例 (23.2%) に発現した。両投与群合計で最も発現割合の高かった副作用は「注射部位紅斑」(本剤群が 1.4%、先行バイオ医薬品 (US) 群が 2.2% : 以下同順) 及び「高コレステロール血症」(1.6%、1.9%) であり、次いで「上咽頭炎」(1.6%、1.7%)、「気管支炎」(0.3%、2.2%)、「貧血」(0.5%、1.7%) であった。

重篤な有害事象の発現割合は、本剤群では 4.1%、先行バイオ医薬品 (US) 群では 5.2% であり、投与群間に大きな差は認められなかった。SOC 別の集計では、「感染症および寄生虫症」に属する有害事象の発現率が最も高かった。

本剤群に 1 例、死亡に至った副作用が認められた。22 週時点で本剤の最終投与を受けたあと、治験実施計画書で規定された検査にて「播種性結核」と診断され、最終投与から約 2 週間後に死亡した。治験薬との因果関係は、治験担当医師及び治験依頼者とも「関連あるかもしれない」と判断した。

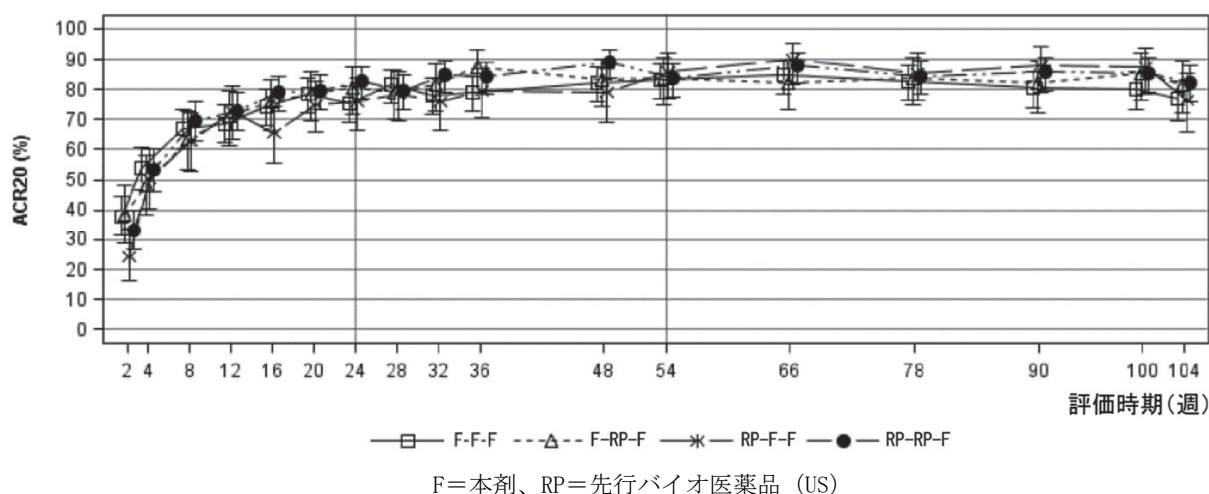
2) 安全性試験

海外継続投与試験 (FKB327-003 試験) (外国人データ) ⁴⁾

FKB327-002 試験 ³⁾ を完了した適格被験者について、FKB327-002 試験にて本剤群であった被験者は本剤群又は先行バイオ医薬品 (US) 群に 2:1 の割合で、先行バイオ医薬品 (US) 群であった被験者は先行バイオ医薬品 (US) 群又は本剤群に 2:1 の割合で再割付けを行い、MTX 併用下で 0 週から 28 週までそれぞれ 40mg を 2 週に 1 回皮下投与した (第 I 期)。本試験の第 II 期は、第 I 期から継続する全ての被験者に対して MTX 併用下で 30 週から 76 週まで本剤 40mg を 2 週に 1 回皮下投与した。第 I 期 (本剤/先行バイオ医薬品 (US) 相互の切替え、30 週間) 及び第 II 期 (本剤への再切替え、50 週間) より構成され、FKB327-002 試験と併せて最長で 102 週の投与を実施した。第 II 期を開始した被験者は 572 例であった。

FAS (645 例) を対象として評価した有効性評価項目である「002 試験ベースライン時からの ACR20、ACR50 及び ACR70 到達被験者の割合」のうち、全被験者における ACR20 到達被験者の割合は、本試験開始時 (0 週) では 78.7% (507 例/644 例) であったのに対して 30 週時点では 83.9% (473 例/564 例) であった。30 週以降はおおむね一定であり、76 週時点では 84.0% (435 例/518 例) であった。第 I 期 (治験薬別) の推移について、本剤投与被験者においては 0 週時点では 75.6% (245 例/324 例)、30 週時点では 84.1% (233 例/277 例)、先行バイオ医薬品 (US) 投与被験者においては 0 週時点では 81.9% (262 例/320 例)、30 週時点では 83.6% (240 例/287 例) であり、両治験薬間に大きな差は認められなかった。第 I 期 (治療群別) の 0~30 週での推移 (範囲) は、F-F-F 群では 75.5%~83.2% であったのに対して F-RP-F 群では 79.0%~87.3% であった。一方、RP-RP-F 群では 79.3%~88.9% であったのに対して RP-F-F 群では 75.9%~85.9% であった。全体としては治験薬の切替えによる大きな影響は認められなかった。また、第 II 期 (治療群別) の 42 週~76 週での推移 (範囲) は、F-F-F 群では 80.0%~84.8%、F-RP-F 群では 82.0%~85.6%、RP-RP-F 群では 84.4%~87.7%、RP-F-F 群では 85.6%~90.0% であり、30 週における本剤への再切替えによる大きな影響は認められなかった。

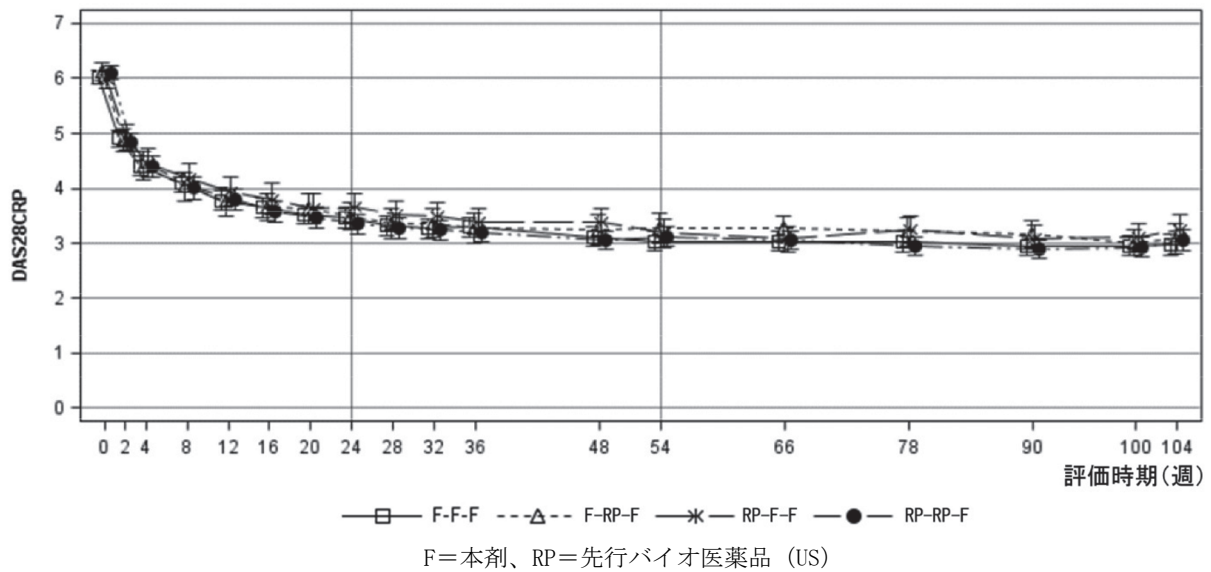
併合解析：ACR20 到達被験者の割合の推移 (平均値±95%CI)



副次評価項目である「CRP に基づく DAS28 (DAS28-CRP) スコア」について、第 I 期に本剤及び先行バイオ医薬品 (US) が投与された被験者の 002 試験開始時の DAS28-CRP スコア (平均値) はそれぞれ 6.01 及び 6.11 であった。第 I 期 (治験薬別) の推移について、本剤投与被験者においては本治験開始時 (0 週) では 3.53、30 週時点では 3.09、先行バイオ医薬品 (US) 投与被験者においては 0 週時点では 3.40、30 週時点では 3.18 であり、両薬剤群ともわずかにスコアの平均値が低下した。また、両治験薬間に大きな差は認められなかった。

第 I 期 (治療群別) の 0 週時点及び 30 週時点での DAS28-CRP スコア (平均値) は、F-F-F 群はそれぞれ 3.46 及び 3.04 であったのに対して、F-RP-F 群はそれぞれ 3.49 及び 3.28 であった。一方、RP-RP-F 群はそれぞれ 3.36 及び 3.13 であったのに対して、RP-F-F 群はそれぞれ 3.65 及び 3.20 であった。全体としては治験薬の切替えによる影響は認められなかった。また、第 II 期 (治療群別) の 42 週~76 週での推移 (範囲) は、F-F-F 群は 2.96~3.05、F-RP-F 群は 3.02~3.28、RP-RP-F 群は 2.91~3.07、RP-F-F 群は 3.08~3.26 であり、本剤への再切替えによる影響は認められなかった。

併合解析：DAS28-CRP スコアの推移（平均値±95%CI）



- ・F-F-F 群：002 試験及び 003 試験（第Ⅰ期）で本剤が投与された、本剤の治療継続群。003 試験（第Ⅱ期）は本剤投与継続。
- ・F-RP-F 群：002 試験で本剤投与、003 試験（第Ⅰ期）で先行バイオ医薬品 (US) が投与された、本剤から先行バイオ医薬品 (US) への治療切替え群。003 試験（第Ⅱ期）は本剤投与に切替え。
- ・RP-F-F 群：002 試験で先行バイオ医薬品 (US) 投与、003 試験（第Ⅰ期）で本剤が投与された、先行バイオ医薬品 (US) から本剤への治療切替え群。003 試験（第Ⅱ期）は本剤投与継続。
- ・RP-RP-F 群：002 試験及び 003 試験（第Ⅰ期）で先行バイオ医薬品 (US) が投与された、先行バイオ医薬品 (US) の治療継続群。003 試験（第Ⅱ期）は本剤投与に切替え。

第Ⅰ期の副作用の発現割合は、F-F 群が 18.1% に対して F-RP 群は 19.4%、RP-RP 群が 23.0% に対して RP-F 群は 25.0% と治療群間に差は認められなかった。副作用の SOC 別の集計では、いずれの治療群でも「感染症および寄生虫症」に属する事象の発現割合が最も高く、F-F 群が 9.3% に対して F-RP 群は 8.3%、RP-RP 群が 13.1% に対して RP-F 群は 10.2% と大きな差は認められなかった。副作用の事象 (PT) 別の集計では、「気管支炎」(F-F 群：2.3%、F-RP 群：1.9%、RP-F 群：1.9%、RP-RP 群：1.9% (以下同順))、「上咽頭炎」(1.9%、1.9%、0.9%、1.4%)、「結核菌群検査陽性」(0.9%、0.9%、1.9%、2.3%) の発現割合が高かった。

第Ⅱ期の副作用の発現割合は、22.0% (126 例/572 例) であった。SOC 別の集計では、「感染症および寄生虫症」に属する事象の発現割合が 14.0% と最も高かった。事象 (PT) 別の集計では、「尿路感染」(2.6%)、「気管支炎」(2.1%)、「上気道感染」(1.9%) の発現割合が高かった。

4例（本剤投与時に3例、先行バイオ医薬品（US）投与時に1例）に死亡に至った有害事象が認められた。本剤投与時では「肺炎」及び「敗血症」（RP-F-F群）、「突然死」（RP-F-F群）、「死亡」（RP-RP-F群）、先行バイオ医薬品（US）投与時では「脳血管発作」（RP-RP-F群）が各1例に認められたが、「死亡」及び「脳血管発作」は治験薬との因果関係が否定された。

その他の重篤な有害事象について、本剤と先行バイオ医薬品（US）の切替え及び再切替えを行っても、重篤な有害事象の発現状況に、臨床的に意味のある変化は認められなかった。免疫原性のプロファイルについて、切替えによって臨床的に問題となるような影響は認められなかった。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

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

実施予定の調査：関節リウマチ以外の本剤の適応症を対象に重篤な感染症について、本剤と先行バイオ医薬品（JP）ヒュミラ®の発現状況の違いを検討する製造販売後データベース調査

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

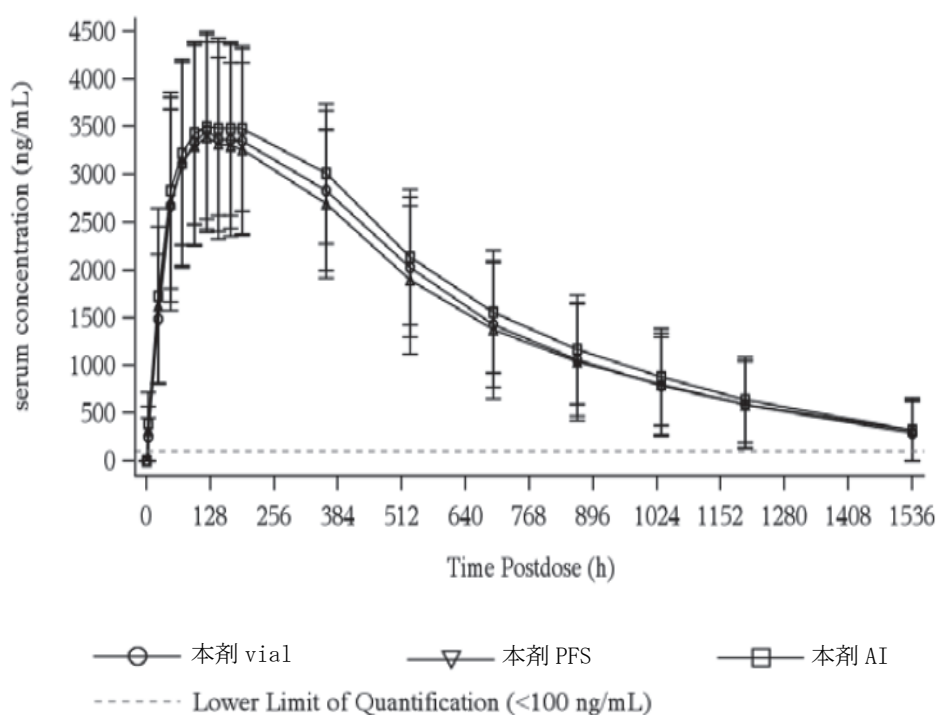
海外第I相試験（単回皮下投与試験：FKB327-005）（外国人データ）⁵⁾

外国人健康成人男女を対象に本剤40mgをバイアル（vial）、プレフィルドシリンジ（PFS）、又はオートインジェクター（AI）のいずれかの製剤を単回皮下投与したときの薬物動態及び安全性を比較した。195例（vial群66例、PFS群63例、AI群66例各投与群とも65例）に治験薬が投与され、189例の被験者が治験を完了した。

薬物動態：本剤vial、PFS、AI投与後の t_{max} の中央値は、それぞれ120時間、120時間、144時間であった。その後、血清中アダリムマブ濃度は低下し、 $t_{1/2}$ の幾何平均値は、それぞれ305、3078、306時間であり、製剤間に差は認められなかった。

本剤vial及びPFS投与後の主要な薬物動態パラメータ（ $AUC_{0-\infty}$ 、 AUC_{0-t} 、 C_{max} ）の幾何最小二乗平均の比の90% CIは、事前に設定した生物学的同等性の判定基準の範囲内（0.80～1.25）であった。AIと他製剤との比較では、 AUC_{0-t} は基準をわずかに外れていたが、 $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} は生物学同等性の判定基準の範囲内であった。

本剤バイアル（vial）、プレフィルドシリンジ（PFS）又はオートインジェクター（AI）投与後の血清中アダリムマブ濃度の推移（平均値±SD）



本剤バイアル (vial) /プレフィルドシリンジ (PFS) /オートインジェクター (AI) の相対的生物学的利用率の評価 (主要薬物動態パラメータ)

| 薬物動態パラメータ | 本剤 PFS/本剤 vial (90% CI) | 本剤 AI/本剤 vial (90% CI) | 本剤 AI/本剤 PFS (90% CI) |
|------------------------------|----------------------------|---------------------------|--------------------------|
| AUC _{0-t} (h・ng/mL) | 0.99 (0.88, 1.13) | 1.11 (0.98, 1.25) | 1.11 (0.98, 1.26) |
| AUC _{0-∞} (h・ng/mL) | 0.97 (0.86, 1.09) | 1.04 (0.93, 1.16) | 1.07 (0.95, 1.20) |
| C _{max} (ng/mL) | 1.00 (0.92, 1.09) | 1.04 (0.96, 1.13) | 1.04 (0.96, 1.13) |

CI = 信頼区間

安全性: 本治験期間中に、死亡及びその他重篤な有害事象は発現しなかった。本剤 vial、PFS、AI の副作用はそれぞれ 34 例 (51.5%)、30 例 (47.6%)、42 例 (63.6%) に発現した。事象別には、3 群合計で多い順に「上咽頭炎」(14 名 (21.2%)、14 名 (22.2%)、20 名 (30.3%))、「頭痛」(5 名 (7.6%)、8 名 (12.7%)、1 名 (1.5%)) であった。ほとんどの事象が軽度と判断され、高度と判断された副作用は認められなかった。

臨床検査値異常の発現について、製剤群間に顕著な差は認められなかった。バイタルサイン及び心電図についても臨床上問題となるような異常は認められなかった。

免疫原性のプロファイルについても製剤群間で差は認められなかった。

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

ヒト型抗ヒト TNF α モノクローナル抗体製剤

一般名：ゴリムマブ（遺伝子組換え）

TNF α 阻害薬（ペグヒト化抗ヒト TNF α モノクローナル抗体 Fab' 断片製剤）

一般名：セルトリズマブ ペゴル（遺伝子組換え）

抗ヒト TNF α モノクローナル抗体製剤

一般名：インフリキシマブ（遺伝子組換え）

完全ヒト型可溶性 TNF α /LT α レセプター製剤

一般名：エタネルセプト（遺伝子組換え）

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

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 受容体と TNF 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。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 可溶性 TNF- α 結合活性 (ELISA) ⁶⁾

本剤（製剤）、先行バイオ医薬品（JP）及び先行バイオ医薬品（US）につき、ELISA 法を用いて可溶性 TNF- α への結合活性を評価した。その結果、本剤（製剤）は先行バイオ医薬品（JP）と比較して、相対活性値にほとんど差は認められなかった。また、先行バイオ医薬品（JP）と先行バイオ医薬品（US）については、相対活性値にほとんど差は認められなかった。

本剤（製剤）、先行バイオ医薬品（JP）及び先行バイオ医薬品（US）の可溶性 TNF- α 結合活性
（相対活性値：％）

| 試料 | N | 平均値 | SD |
|--------------|----|------|-----|
| 本剤 | 22 | 96.8 | 2.2 |
| 先行バイオ医薬品（JP） | 3 | 97.2 | 0.6 |
| 先行バイオ医薬品（US） | 15 | 98.2 | 3.3 |

N=ロット数、SD=標準偏差

2) 膜型TNF- α 結合活性⁶⁾

本剤（原薬）、先行バイオ医薬品（JP）及び先行バイオ医薬品（US）につき、セルソーターを用いてTNF- α を発現した細胞に対する各試料の膜型TNF- α への結合活性を評価した。その結果、本剤（原薬）は先行バイオ医薬品（JP）と比較して、相対活性値にほとんど差は認められなかった。また、先行バイオ医薬品（JP）と先行バイオ医薬品（US）については、相対活性値にほとんど差は認められなかった。

本剤（原薬）、先行バイオ医薬品（JP）及び先行バイオ医薬品（US）の膜型TNF- α 結合活性
(相対活性値：%)

| 試料 | N | 平均値 | SD |
|--------------|----|------|-----|
| 本剤 | 10 | 97.6 | 6.3 |
| 先行バイオ医薬品（JP） | 3 | 94.9 | 1.5 |
| 先行バイオ医薬品（US） | 10 | 97.5 | 6.1 |

N=ロット数、SD=標準偏差

3) 細胞傷害中和活性⁶⁾

本剤（製剤）、先行バイオ医薬品（JP）及び先行バイオ医薬品（US）につき、マウス繊維芽細胞L929を用いてTNF- α による細胞傷害に対する中和活性を評価した。その結果、本剤（製剤）は先行バイオ医薬品（JP）と比較して、相対活性値に差は認められなかった。また、先行バイオ医薬品（JP）と先行バイオ医薬品（US）についても、相対活性値に差は認められなかった。

本剤（製剤）、先行バイオ医薬品（JP）及び先行バイオ医薬品（US）の細胞傷害中和活性
(相対活性値：%)

| 試料 | N | 平均値 | SD |
|--------------|----|-------|-----|
| 本剤 | 22 | 100.8 | 2.9 |
| 先行バイオ医薬品（JP） | 3 | 102.0 | 4.6 |
| 先行バイオ医薬品（US） | 15 | 101.4 | 3.3 |

N=ロット数、SD=標準偏差

4) アポトーシス活性⁶⁾

本剤（製剤）、先行バイオ医薬品（JP）及び先行バイオ医薬品（US）につき、TNF- α を発現した細胞に対する各試料のアポトーシス活性を評価した。その結果、本剤（製剤）は先行バイオ医薬品（JP）と比較して、相対活性値に差は認められなかった。また、先行バイオ医薬品（JP）と先行バイオ医薬品（US）についても、相対活性値に差は認められなかった。

本剤（製剤）、先行バイオ医薬品（JP）及び先行バイオ医薬品（US）のアポトーシス活性
（相対活性値：％）

| 試料 | N | 平均値 | SD |
|--------------|----|-------|-----|
| 本剤 | 9 | 100.1 | 4.1 |
| 先行バイオ医薬品（JP） | 3 | 97.8 | 2.7 |
| 先行バイオ医薬品（US） | 13 | 95.5 | 4.2 |

N=ロット数、SD=標準偏差

5) 抗体依存性細胞傷害（ADCC）活性及び補体依存性細胞傷害（CDC）活性⁶⁾

本剤（製剤）、先行バイオ医薬品（JP）及び先行バイオ医薬品（US）につき、TNF- α を発現した細胞に対する各試料のADCC活性とCDC活性を評価した。その結果、本剤（製剤）は先行バイオ医薬品（JP）と比較して、ADCC活性の相対活性値に差は認められなかった。CDC活性については本剤（製剤）は先行バイオ医薬品（JP）と比較して、相対活性値がわずかに低かったが、先行バイオ医薬品（JP）の試験結果のばらつきは試験法の性能、並びに本剤（製剤）及び先行バイオ医薬品（US）の試験結果のばらつきと比較して小さく、本試験法の性能を考慮すると、両者の活性にほとんど差はないと考えられた。また、先行バイオ医薬品（JP）と先行バイオ医薬品（US）については、ADCC活性の相対活性値に差は認められなかった。CDC活性の相対活性値にほとんど差は認められなかった。

本剤（製剤）、先行バイオ医薬品（JP）及び先行バイオ医薬品（US）のADCC活性
（相対活性値：％）

| 試料 | N | 平均値 | SD |
|--------------|----|-------|------|
| 本剤 | 9 | 102.3 | 9.5 |
| 先行バイオ医薬品（JP） | 3 | 102.9 | 12.6 |
| 先行バイオ医薬品（US） | 10 | 108.9 | 6.9 |

N=ロット数、SD=標準偏差

本剤（製剤）、先行バイオ医薬品（JP）及び先行バイオ医薬品（US）のCDC活性
（相対活性値：％）

| 試料 | N | 平均値 | SD |
|--------------|----|-------|-----|
| 本剤 | 9 | 98.1 | 3.1 |
| 先行バイオ医薬品（JP） | 3 | 106.1 | 0.8 |
| 先行バイオ医薬品（US） | 14 | 98.6 | 3.2 |

N=ロット数、SD=標準偏差

6) 受容体結合活性⁶⁾

本剤（原薬）、先行バイオ医薬品（JP）及び先行バイオ医薬品（US）につき、SPR法を用いて各試料の FcγI 受容体、FcγIIa 受容体、FcγIIb 受容体、FcγIIIa(F) 受容体、FcγIIIa(V) 受容体、FcRn への結合活性を評価した。その結果、本剤（原薬）、先行バイオ医薬品（JP）及び先行バイオ医薬品（US）の Fc 受容体結合活性は以下の通りであり、本剤（原薬）と先行バイオ医薬品（JP）の FcγI 受容体、FcγIIa 受容体、FcγIIb 受容体、FcγIIIa(V) 受容体に対する解離定数に差は認められなかった。また、FcRn に対する解離定数にほとんど差は認められなかった。FcγIIIa(F) 受容体については、本剤（原薬）は先行バイオ医薬品（JP）と比較して、わずかに解離定数が小さかった。

本剤（原薬）、先行バイオ医薬品（JP）及び先行バイオ医薬品（US）の Fcγ I 受容体結合活性
(解離定数：(×10⁻¹⁰ M))

| 試料 | N | 平均値 | SD |
|--------------|----|------|------|
| 本剤 | 10 | 4.05 | 0.20 |
| 先行バイオ医薬品（JP） | 3 | 4.12 | 0.35 |
| 先行バイオ医薬品（US） | 10 | 4.12 | 0.36 |

N=ロット数、SD=標準偏差

本剤（原薬）、先行バイオ医薬品（JP）及び先行バイオ医薬品（US）の Fcγ IIa 受容体結合活性
(解離定数：(×10⁻⁶ M))

| 試料 | N | 平均値 | SD |
|--------------|----|------|------|
| 本剤 | 10 | 7.99 | 0.30 |
| 先行バイオ医薬品（JP） | 3 | 8.25 | 0.26 |
| 先行バイオ医薬品（US） | 10 | 8.28 | 0.29 |

N=ロット数、SD=標準偏差

本剤（原薬）、先行バイオ医薬品（JP）及び先行バイオ医薬品（US）の Fcγ IIb 受容体結合活性
(解離定数：(×10⁻⁵ M))

| 試料 | N | 平均値 | SD |
|--------------|----|------|------|
| 本剤 | 10 | 1.48 | 0.07 |
| 先行バイオ医薬品（JP） | 3 | 1.59 | 0.04 |
| 先行バイオ医薬品（US） | 10 | 1.61 | 0.07 |

N=ロット数、SD=標準偏差

本剤（原薬）、先行バイオ医薬品（JP）及び先行バイオ医薬品（US）の Fcγ IIIa(F) 受容体結合活性
(解離定数：(×10⁻⁵ M))

| 試料 | N | 平均値 | SD |
|--------------|----|------|------|
| 本剤 | 10 | 0.96 | 0.02 |
| 先行バイオ医薬品（JP） | 3 | 1.02 | 0.01 |
| 先行バイオ医薬品（US） | 10 | 1.01 | 0.01 |

N=ロット数、SD=標準偏差

本剤（原薬）、先行バイオ医薬品（JP）及び先行バイオ医薬品（US）の Fc γ IIIa(V) 受容体結合活性
 （解離定数：（ $\times 10^{-6}$ M））

| 試料 | N | 平均値 | SD |
|--------------|----|------|------|
| 本剤 | 10 | 4.90 | 0.11 |
| 先行バイオ医薬品（JP） | 3 | 5.15 | 0.16 |
| 先行バイオ医薬品（US） | 10 | 5.02 | 0.07 |

N=ロット数、SD=標準偏差

本剤（原薬）、先行バイオ医薬品（JP）及び先行バイオ医薬品（US）の FcRn 結合活性
 （解離定数：（ $\times 10^{-8}$ M））

| 試料 | N | 平均値 | SD |
|--------------|----|------|------|
| 本剤 | 10 | 7.08 | 0.34 |
| 先行バイオ医薬品（JP） | 3 | 7.18 | 0.13 |
| 先行バイオ医薬品（US） | 10 | 7.33 | 0.49 |

N=ロット数、SD=標準偏差

7) その他の生物活性⁶⁾

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。

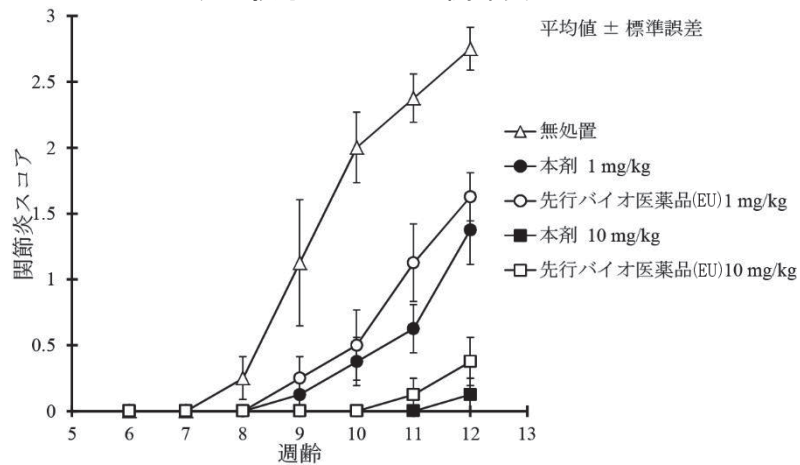
| 試験項目 | 結果 |
|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| C1q 結合活性 | 本剤（原薬）、先行バイオ医薬品（JP）及び先行バイオ医薬品（US）につき、ELISA 法を用いて各試料の C1q への結合活性を評価した。その結果、本剤（原薬）は先行バイオ医薬品（JP）と比較して、相対活性値に差は認められなかった。また、先行バイオ医薬品（JP）と先行バイオ医薬品（US）についても、相対活性値にほとんど差は認められなかった。 |
| Fc γ IIIb-NA1 受容体 | 本剤（原薬）、先行バイオ医薬品（JP）及び先行バイオ医薬品（US）につき、SPR 法を用いて各試料の Fc γ IIIb-NA1 受容体への結合活性を評価した。その結果、本剤（原薬）は先行バイオ医薬品（JP）と比較して、解離定数にほとんど差は認められなかった。また、先行バイオ医薬品（JP）と先行バイオ医薬品（US）については、解離定数に差は認められなかった。 |
| Fc γ IIIb-NA2 受容体 | 本剤（原薬）、先行バイオ医薬品（JP）及び先行バイオ医薬品（US）につき、SPR 法を用いて各試料の Fc γ IIIb-NA2 受容体への結合活性を評価した。その結果、本剤（原薬）は先行バイオ医薬品（JP）と比較して、わずかに解離定数が小さいと考えられた。また、先行バイオ医薬品（JP）と先行バイオ医薬品（US）については、解離定数に差は認められなかった。 |

8) 関節炎抑制作用（マウス）

本剤は *in vivo* 試験において、ヒト TNF- α トランスジェニック（TTg）マウスモデルにおける関節炎の発症を抑制し、その抑制は先行バイオ医薬品と同程度であった⁷⁾。

| 試験名 | 試験系 | 投与方法 | 用量 | 試験結果 |
|-----------------------------------|---------|---------------------------------------------|-------------------------------|------------------------------------------------------|
| <i>In vivo</i> トランスジェニックマウス関節炎モデル | TTg マウス | 皮下投与 週 1 回、5 週間（合計 5 回投与、7 週齢から 11 週齢まで） | 本剤及び先行バイオ医薬品（EU）：1 及び 10mg/kg | 関節炎の症状は、無処置群に比較して、本剤及び先行バイオ医薬品（EU）投与群で用量に従い同程度に改善した。 |

TTg マウスに週 1 回 5 週間（7 週齢～11 週齢まで）本剤及び先行バイオ医薬品（EU）を皮下投与したときの関節炎スコア



(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

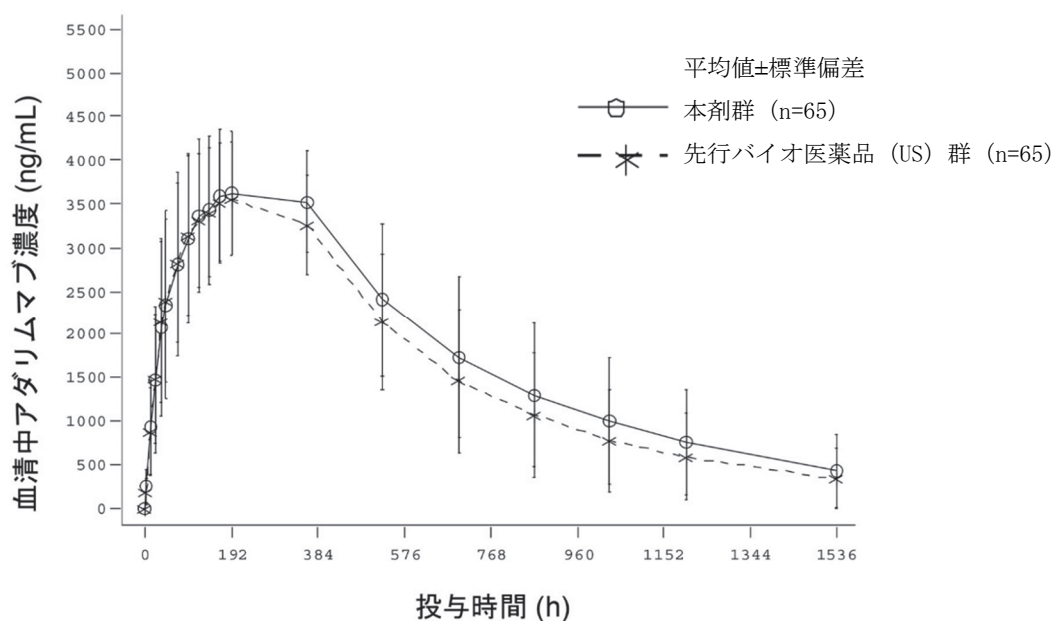
1) 健康成人

単回投与

国内第 I 相試験 (FKB327-006) ²⁾

日本人健康成人男性被験者を対象に、本剤 (n=65) と先行バイオ医薬品 (US) (n=65) を 40mg 単回皮下投与したときの薬物動態の同等性を検証した。本剤/先行バイオ医薬品 (US) を 40mg 単回皮下投与後の血清中アダリムマブ濃度の推移 (平均値±SD)、薬物動態パラメータを以下に示す。

最高血中濃度 (C_{max}) 及び 0 時間から最終測定時点 (投与後 65 日時点) までの濃度-時間曲線下面積 (AUC_{0-t}) の先行バイオ医薬品 (US) 群に対する本剤群の差 (幾何平均値の比) の 90% 信頼区間は、同等性の判定基準である 0.80~1.25 の範囲内であり、本剤と先行バイオ医薬品 (US) は薬物動態学的に同等であることが確認された。



本剤又は先行バイオ医薬品 (US) 40mg 単回皮下投与時の血清中濃度推移

本剤又は先行バイオ医薬品 (US) 40mg 単回皮下投与時の
主要薬物動態パラメータ (幾何平均値 (変動係数%))

| | 例数 | AUC_{0-t} (h·ng/mL) | C_{max} (ng/mL) |
|---------------|----|--------------------------|----------------------|
| 本剤 | 65 | 2570000 (38.5) | 3840 (19.1) |
| 先行バイオ医薬品 (US) | 65 | 2350000 (33.7) | 3710 (17.5) |

主要薬物動態パラメータの同等性評価

| | AUC _{0-t} | C _{max} |
|-------------------------------|----------------------|----------------------|
| 本剤/先行バイオ医薬品 (US) (90%信頼区間) | 1.09 (0.99, 1.21) | 1.03 (0.99, 1.08) |

2) 関節リウマチ患者

反復投与

第Ⅲ相ランダム化二重盲検比較試験 (FKB327-002) (外国人データ)³⁾

MTX で効果不十分な関節リウマチ患者 (728 例) を対象とし、MTX 併用下で本剤と先行バイオ医薬品 (US) 40mg を 2 週に 1 回 24 週間反復投与した。722 例 (本剤群 364 例、先行バイオ医薬品 (US) 群 358 例) を本試験の PK 解析対象集団とした。

本剤及び先行バイオ医薬品 (US) の血清中トラフ濃度は、両投与群とも 12 週目でほぼプラトーに達し、20 週から 24 週において定常状態に達していると考えられた。血清中トラフ濃度は、試験期間を通じて先行バイオ医薬品 (US) より本剤でわずかに高かったが、定常状態 (20 週及び 24 週) における血清中トラフ濃度の幾何 LSM の比 (比の 90%CI) は、1.11 (0.97, 1.28) であり両群で顕著な差はないものと考えられた。

血清中トラフ濃度の比較 (PK 解析対象集団)

| 週 (日) | 幾何 LSM (95%CI) | | 幾何 LSM の比 (90%CI) |
|-------------------|-------------------------|-------------------------|----------------------|
| | 本剤 | 先行バイオ医薬品 (US) | 本剤/先行バイオ 医薬品 (US) |
| Week 2 (Day 15) | 2434.6 (2321.4, 2553.2) | 2089.1 (1990.9, 2192.2) | 1.17 (1.10, 1.23) |
| Week 4 (Day 29) | 3450.6 (3223.2, 3694.1) | 2932.1 (2737.0, 3141.1) | 1.18 (1.08, 1.28) |
| Week 12 (Day 85) | 4316.4 (3919.7, 4753.2) | 3851.5 (3493.9, 4245.7) | 1.12 (1.00, 1.26) |
| Week 20 (Day 141) | 4369.8 (3892.2, 4905.9) | 3872.9 (3445.8, 4352.9) | 1.13 (0.98, 1.30) |
| Week 24 (Day 169) | 4124.3 (3643.7, 4668.2) | 3761.7 (3320.0, 4262.1) | 1.10 (0.95, 1.27) |
| 定常状態* | 4245.3 (3774.1, 4775.2) | 3816.9 (3389.5, 4298.1) | 1.11 (0.97, 1.28) |

単位 : ng/mL

CI = 信頼区間、LSM = 最小二乗平均

* Week 20 及び Week 24 の平均値

第Ⅲ相ランダム化二重盲検比較試験 (FKB327-002 試験)³⁾ 及び FKB327-002 試験に引続き実施した第Ⅲ相長期継続投与試験 (FKB327-003 試験)⁴⁾ の併合解析 (外国人データ)

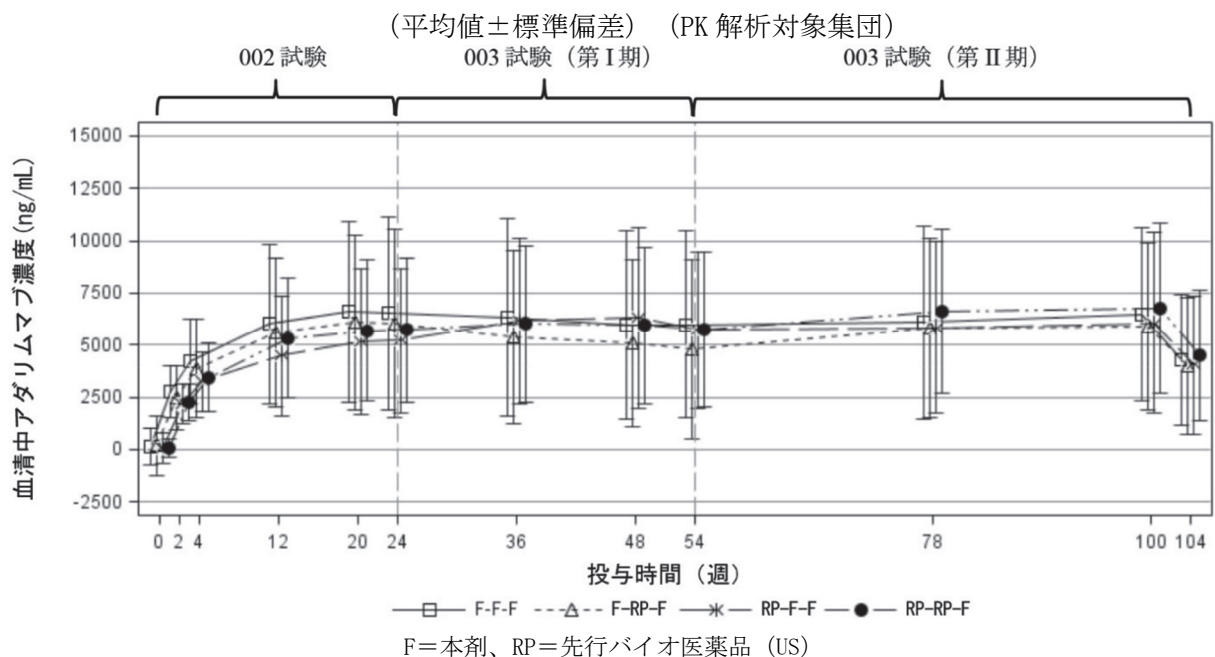
関節リウマチ患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験 (FKB327-002 試験 (以下、002 試験) 及び FKB327-003 試験 (以下、003 試験)) において、本剤 (F) 又は先行バイオ医薬品 (US) (RP) を 1 回 40mg、2 週に 1 回反復皮下投与した際の 630 例の薬物動態に関する併合解析を実施した。第Ⅲ相臨床試験に登録された患者は、002 試験 (0 週から 24 週) で本剤又は先行バイオ医薬品 (US) が投与され、003 試験の第 I 期 (24 週以降 54 週) では本剤又は先行バイオ医薬品 (US) の治療継続あるいは治療の切替えに再割り付けされ、003 試験の第 II 期 (54 週以降 104 週) では全ての患者で本剤が投与された。このことから、治療群別に血清中トラフ濃

度の推移を比較した（F-F-F 群 208 例、F-RP-F 群 105 例、RP-F-F 群 107 例、RP-RP-F 群 210 例）。

この結果、002 試験から 003 試験（第 I 期）で本剤又は先行バイオ医薬品（US）の治療を 1 年間（0 週～54 週）反復皮下投与継続した患者（F-F-F 群及び RP-RP-F 群）の血清中トラフ濃度は、両群間で類似していた。また、002 試験と 003 試験で治験薬を切替えた被験者（F-RP-F 群及び RP-F-F 群）及び 003 試験の第 I 期から第 II 期で治験薬を切替えた被験者（F-RP-F 群又は RP-RP-F 群）では、いずれの投与シーケンスにおいても、血清中トラフ濃度推移は概ね一定であった。

- ・F-F-F 群：002 試験及び 003 試験（第 I 期）で本剤が投与された、本剤の治療継続群。003 試験（第 II 期）は本剤投与継続。
- ・F-RP-F 群：002 試験で本剤投与、003 試験（第 I 期）で先行バイオ医薬品（US）が投与された、本剤から先行バイオ医薬品（US）への治療切替え群。003 試験（第 II 期）は本剤投与に切替え。
- ・RP-F-F 群：002 試験で先行バイオ医薬品（US）投与、003 試験（第 I 期）で本剤が投与された、先行バイオ医薬品（US）から本剤への治療切替え群。003 試験（第 II 期）は本剤投与継続。
- ・RP-RP-F 群：002 試験及び 003 試験（第 I 期）で先行バイオ医薬品（US）が投与された、先行バイオ医薬品（US）の治療継続群。003 試験（第 II 期）は本剤投与に切替え。

本剤又は先行バイオ医薬品（US）を反復皮下投与したときの血清中トラフ濃度推移



(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はノンコンパートメント法を用いて算出した。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

日本人健康成人男性に、本剤 40mg を単回皮下投与したとき、 k_{el} (幾何平均値 (変動係数%)) は、 $0.002466 (60.8) \text{ hr}^{-1}$ ($n=56$) であった²⁾。

外国人健康成人被験者に、本剤 40mg を単回皮下投与したとき、 k_{el} (幾何平均値 (変動係数%)) は、 $0.00214 (47) \text{ hr}^{-1}$ ($n=58$) であった (外国人データ)¹⁾。

(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

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

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

モノクローナル抗体は、主に血液中に分布するため、非臨床試験を含め分布に関する試験は実施しなかった。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

アダリムマブは、分子量が大きいいため、体内で異化されることにより消失することから^{8,9)}、非臨床を含め代謝試験は実施しなかった。

(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

腎排泄は、モノクローナル抗体の主要な消失経路ではない¹⁰⁾と考えられるため、非臨床を含め排泄に関する試験は実施しなかった。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

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)

本剤はバイオ後続品であることから、先行バイオ医薬品の添付文書の警告の項に準じ設定した。なお、本剤の承認された効能又は効果は「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（多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎、尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、強直性脊椎炎、腸管型ベーチェット病、非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎）、中等症又は重症の活動期にあるクローン病の寛解導入及び維持療法（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）」としていることから、先行バイオ医薬品の警告のうち、アダリムマブ製剤に共通のもの、及び「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（多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎、尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、強直性脊椎炎、腸管型ベーチェット病、非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎）、中等症又は重症の活動期にあるクローン病の寛解導入及び維持療法（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）」の適応症に関連するものの記載とし、先行バイオ医薬品が承認を取得している他の適応症に関する警告については設定しなかった。なお、本剤の国内における臨床試験（FKB327-006 試験²⁾）、海外における臨床試験（FKB327-001 試験¹⁾、FKB327-002 試験³⁾、FKB327-003 試験⁴⁾、及びFKB327-005 試験⁵⁾）の安全性に関する結果より、警告として追記し注意喚起すべき事項はないと判断した。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

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

(解説)

本剤はバイオ後続品であることから、先行バイオ医薬品の添付文書の禁忌の項に準じ設定した。なお、本剤の国内における臨床試験（FKB327-006 試験²⁾）、海外における臨床試験（FKB327-001 試験¹⁾、FKB327-002 試験³⁾、FKB327-003 試験⁴⁾、及びFKB327-005 試験⁵⁾）の安全性に関する結果より、禁忌として追記し注意喚起すべき事項はないと判断した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤は、細胞性免疫反応を調節する TNF α （腫瘍壊死因子 α ）の生理活性を抑制するので、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼす可能性がある。そのため本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発現や増悪に注意すること。他の生物製剤との切替えの際も注意すること。また、患者に対しても、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。[1.1、1.2.1、2.1、9.1.1、11.1.1 参照]
- 8.2 本剤を含む抗 TNF 製剤の臨床試験で、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現頻度が対照群に比し、高かったとの報告がある。また、関節リウマチのような慢性炎症性疾患のある患者に免疫抑制剤を長期間投与した場合、感染症や悪性リンパ腫等のリスクが高まることが報告されている。また、抗 TNF 製剤を使用した小児や若年成人においても、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍が報告されている。本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること。本剤投与に先立って全ての患者（特に、免疫抑制剤の長期間投与経験がある患者又は PUVA 療法を行った経験のある乾癬患者）において、非黒色腫皮膚癌の有無を検査し、投与中も監視を継続すること。[1.1、15.1.5 参照]
- 8.3 結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤の投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部 X 線検査に加え、インターフェロン- γ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。特に、重篤な疾患もしくは易感染状態の患者においては、ツベルクリン反応で偽陰性となる可能性があるので注意すること。また、本剤の適用にあたっては本剤投与のリスクベネフィットを慎重に検討すること。本剤投与前にツベルクリン反応等の検査が陰性の患者においても、投与後活動性結核があらわれることがあるため、本剤投与中は胸部 X 線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現に十分注意すること。患者に対し、結核の症状が疑われる場合（持続する咳、体重減少、発熱等）は速やかに主治医に連絡するよう説明すること。[1.1、1.2.2、2.2、9.1.2、11.1.2 参照]
- 8.4 本剤を含む抗 TNF 製剤による B 型肝炎ウイルスの再活性化が認められているので、本剤投与に先立って、B 型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。[9.1.3、11.1.8 参照]
- 8.5 本剤投与において、生ワクチンの接種に起因する感染症を発現したとの報告はないが、感染症発現のリスクを否定できないので、生ワクチン接種は行わないこと。
[9.5.2、9.7.1 参照]
- 8.6 注射部位において紅斑、発赤、疼痛、腫脹、そう痒、出血等が多数認められているので、本剤を慎重に投与するとともに、発現に注意し、必要に応じて適切な処置を行うこと。

- 8.7 本剤を含む抗 TNF 療法において、新たな自己抗体（抗核抗体）の発現が報告されている。[11.1.3、15.1.3 参照]
- 8.8 本剤を含む抗 TNF 療法において、既存の乾癬の悪化もしくは新規発現（膿疱性乾癬を含む）が報告されている。これらの多くは、他の免疫抑制作用を有する薬剤を併用した患者において報告されている。多くの症例は抗 TNF 製剤の投与中止によって回復したが、他の抗 TNF 製剤の再投与によって再度発現した例もある。症状が重度の場合及び局所療法により改善しない場合は本剤の中止を考慮すること。
- 8.9 本剤において、サルコイドーシスの悪化（皮膚、肺又は眼症状）が報告されている。サルコイドーシス患者に本剤を投与する場合には、十分な観察を行い、サルコイドーシスの悪化に注意すること。サルコイドーシス症状が悪化した場合には、適切な処置を行うこと。
- 8.10 本剤の投与により、本剤に対する抗体が産生されることがある。臨床試験における日本人での産生率は、関節リウマチ 44.0%（メトトレキサート併用下では 19.3%）、尋常性乾癬 11.6%、膿疱性乾癬 30.0%、強直性脊椎炎 16.0%、若年性特発性関節炎 20.0%（メトトレキサート併用下では 15.0%）、腸管型ベーチェット病 5.0%、クローン病 6.1%、潰瘍性大腸炎 7.8% 及び非感染性ぶどう膜炎 12.5% であった。臨床試験において本剤に対する抗体の産生が確認された患者においては、本剤の血中濃度が低下する傾向がみられた。血中濃度が低下した患者では効果減弱のおそれがある。
- 8.11 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、感染症等本剤による副作用が疑われる場合や、自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。シリンジ又はペンの安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、使用済みのシリンジ又はペンを廃棄する容器を提供すること。

（解説）

本剤はバイオ後続品であることから、先行バイオ医薬品の添付文書の使用上の注意の項の記載と同一とした。なお、重要な基本的注意における記述のうち、本剤の承認された効能又は効果「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（多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎、尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、強直性脊椎炎、腸管型ベーチェット病、非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎）、中等症又は重症の活動期にあるクローン病の寛解導入及び維持療法（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）」に関連しない記述については、記載しなかった。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症（重篤な感染症を除く）の患者又は感染症が疑われる患者

[1.1、1.2.1、2.1、8.1、11.1.1 参照]

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

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

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

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

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

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

9.1.4 脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者及び家族歴のある患者

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

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

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

血液疾患が悪化するおそれがある。[11.1.6 参照]

9.1.6 間質性肺炎の既往歴のある患者

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

(解説)

本剤はバイオ後続品であることから、先行バイオ医薬品の添付文書の使用上の注意の項の記載と同一とした。

(2) 腎機能障害患者
設定されていない

(3) 肝機能障害患者
設定されていない

(4) 生殖能を有する者
設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

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

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

(解説)

本剤はバイオ後続品であることから、先行バイオ医薬品の添付文書の使用上の注意の項の記載と同一とした。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

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

(解説)

本剤はバイオ後続品であることから、先行バイオ医薬品の添付文書の使用上の注意の項の記載と同一とした。

(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)

本剤はバイオ後続品であることから、先行バイオ医薬品の添付文書の使用上の注意の項の記載に基づき、本剤が取得している効能又は効果、用法及び用量に基づいて設定した。

(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)

本剤はバイオ後続品であることから、先行バイオ医薬品の添付文書の使用上の注意の項の記載と同一とした。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

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

(解説)

本剤はバイオ後続品であることから、先行バイオ医薬品の添付文書の使用上の注意の項の記載と同一とした。

8. 副作用

11. 副作用

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

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な感染症

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

[1.1、1.2.1、2.1、8.1、9.1.1 参照]

11.1.2 結核 (0.3%)

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

11.1.3 ループス様症候群 (0.1%)

[8.7、15.1.3 参照]

11.1.4 脱髄疾患（頻度不明）

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

11.1.5 重篤なアレルギー反応（頻度不明）

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

11.1.6 重篤な血液障害（頻度不明）

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

11.1.7 間質性肺炎 (0.8%)

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

11.1.8 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全（頻度不明）

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

（解説）

本剤はバイオ後続品であることから、先行バイオ医薬品の添付文書の使用上の注意の項の記載と同一とした。なお、本剤の国内における臨床試験（FKB327-006 試験²⁾）、海外における臨床試験（FKB327-001 試験¹⁾、FKB327-002 試験³⁾、FKB327-003 試験⁴⁾、及びFKB327-005 試験⁵⁾）の安全性に関する結果より、使用上の注意として追記し注意喚起すべき事項はないと判断した。

(2) その他の副作用

| 11.2 その他の副作用 | | | | |
|--------------|--------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| | 5%以上 | 1~5%未満 | 1%未満 | 頻度不明 |
| 精神神経系 | 頭痛 | 不眠症、回轉性めまい、浮動性めまい、感覚減退 | 脳出血、脳梗塞、味覚異常、ラクナ梗塞、神経痛、健忘、筋萎縮性側索硬化症、脳虚血、頸髄症、頭蓋内動脈瘤、頭蓋内圧上昇、片頭痛、腓骨神経麻痺、神経根障害、傾眠、くも膜下出血、振戦、三叉神経痛、迷走神経障害、不安障害、譫妄、摂食障害、神経症、良性神経鞘腫、意識消失、脳炎、錯覚、末梢性ニューロパチー、気分変化、体位性めまい、うつ病、感情障害、構音障害 | 気分障害、神経過敏、激越、落ち着きのなさ、神経感覚障害（錯覚を含む）、睡眠障害 |
| 血液・リンパ | 自己抗体陽性（抗DNA抗体陽性、抗核抗体陽性）（14.7%） | 貧血、リンパ球数減少、好酸球数増加、白血球百分率数異常（白血球数増加を含む） | リンパ球形態異常、血小板数増加、リンパ節症、リンパ節炎、脾臓出血、脾臓梗塞、リンパ管炎、リウマトイド因子（RF）増加、血中β-D-グルカン増加、リンパ球百分率異常（百分率増加を含む）、単球数異常（百分率増加及び減少を含む）、大小不同赤血球陽性、赤血球連鎖形成、赤血球数増加、好中球数増加、血中免疫グロブリンE増加、リンパ球数増加、トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加、血中アミラーゼ増加、血中トリプシン増加 | 特発性血小板減少性紫斑病（ITP）、APTT延長 |

| | 5%以上 | 1~5%未満 | 1%未満 | 頻度不明 |
|-------|------|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| 代謝・栄養 | — | 血中トリグリセリド上昇、血中尿酸増加、血中コレステロール上昇、乳酸脱水素酵素 (LDH) 上昇、体重増加、高血糖、CK 上昇、CRP 上昇、高脂血症、糖尿病 | 体重減少、血中リン減少、食欲不振、血中アルブミン減少、総蛋白増加、血中カリウム減少、血中カルシウム減少、血中カルシウム増加、血中クロール減少、血中コレステロール減少、血中ナトリウム減少、血中トリグリセリド減少、CK 減少、総蛋白減少、脱水、高カリウム血症、痛風、食欲亢進、肥満、低血糖、血中マグネシウム増加、血中リン増加、グリコヘモグロビン増加 | — |
| 感覚器 | — | 結膜炎、眼の異常感 | 麦粒腫、難聴、中耳炎、耳鳴、眼瞼浮腫、外耳炎、白内障、耳不快感、耳出血、結膜出血、眼脂、乾性角結膜炎、乱視、眼瞼炎、霰粒腫、複視、角膜炎、角膜症、高眼圧症、光視症、網膜変性、網膜静脈閉塞、高血圧性網膜症、強膜出血、強膜炎、真珠腫、緑内障、耳痛、角膜損傷、耳垢栓塞、角膜びらん、眼出血、硝子体浮遊物、耳感染、聴覚刺激検査異常、流涙増加、霧視、一過性視力低下、網膜出血、眼圧上昇 | 眼の刺激又は炎症、視覚障害、眼球感覚障害、全眼球炎、虹彩炎、耳介腫脹、耳そう痒症 |
| 循環器 | — | 高血圧 | 動悸、期外収縮、低血圧、心房細動、狭心症、心弁膜疾患、不整脈、心房頻脈、心不全、心タンポナーデ、心血管障害、冠動脈疾患、心室拡張、左房拡張、フィブリンDダイマー増加、頻脈、血栓性静脈炎、動脈硬化症、出血、ほてり、不安定血圧、末梢動脈瘤、静脈炎、壊死性血管炎、血管拡張、急性心筋梗塞、心電図異常、レイノー現象 | 心停止、冠動脈不全、心嚢液貯留、血腫、血管閉塞、大動脈狭窄、大動脈瘤 |

| | 5%以上 | 1~5%未満 | 1%未満 | 頻度不明 |
|-----|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| 呼吸器 | 上気道感染 (鼻咽頭炎 等) (50.0%)、 咳嗽 | インフルエンザ、鼻炎、 鼻漏、鼻閉 | 慢性気管支炎、喘息、気管支肺炎、喉頭気管気管支炎、インフルエンザ性肺炎、鼻出血、特発性器質化肺炎、発声障害、呼吸困難、中葉症候群、咽頭紅斑、くしゃみ、気管支狭窄、過換気、胸水、胸膜線維症、胸膜炎、気胸、喘鳴、声帯ポリープ、百日咳、喀血、下気道の炎症、肺塞栓症、扁桃肥大 | 肺水腫、咽頭浮腫 |
| 消化器 | — | 下痢、腹痛、 歯周病、便秘、 悪心、口内炎、腸炎、 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、癒痕ヘルニア、単径ヘルニア、胃酸過多、膵腫大、急性膵炎、直腸腺腫、胃腸異形成、口唇痛、唾液腺炎 | 憩室炎、口腔内潰瘍形成、直腸出血、大腸炎、小腸炎 |

| | 5%以上 | 1~5%未満 | 1%未満 | 頻度不明 |
|----|------------|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| 肝臓 | 肝酵素上昇 | 脂肪肝、血中ビリルビン増加 | 胆石症、アルコール性肝疾患、原発性胆汁性肝硬変、胆嚢ポリープ、肝臓うっ血、肝機能検査値異常、ALP減少、胆嚢炎、胆管炎 | 肝壊死、肝炎、B型肝炎の再燃 |
| 皮膚 | 発疹、そう痒症、湿疹 | 白癬感染、紅斑、蕁麻疹、毛包炎、皮膚炎（接触性皮膚炎、アレルギー性皮膚炎を含む）、皮膚乳頭腫、帯状疱疹、ざ瘡 | 皮膚真菌感染、爪囲炎、皮下出血、脱毛症、皮膚潰瘍、皮膚乾燥、過角化、皮下組織膿瘍、紫斑、感染性表皮嚢胞、伝染性軟属腫、皮膚細菌感染、手足口病、膿痂疹、膿皮症、挫傷、結核菌皮膚テスト陽性、メラノサイト性母斑、脂漏性角化症、脂肪腫、黄色腫、紅色汗疹、ヘノッホ・シェンライン紫斑病、膿疱性乾癬、多汗症、嵌入爪、乾癬、水疱、褥瘡性潰瘍、皮膚嚢腫、発汗障害、皮膚疼痛、光線過敏性反応、脂漏、皮膚びらん、皮膚剥脱、皮膚硬結、顔面腫脹、乾皮症、黄色爪症候群、せつ、冷汗、面皰、皮膚エリテマトーデス、痂皮、皮膚小結節、肉芽腫、肥厚性癬痕、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 |

| | 5%以上 | 1~5%未満 | 1%未満 | 頻度不明 |
|---------|------|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| 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、峯径部腫瘍、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 |
| 泌尿器・生殖器 | — | 血尿、膀胱炎、女性生殖器系感染、蛋白尿、尿沈渣陽性 | 血中尿素増加、尿中白血球エステラーゼ陽性、尿中ブドウ糖陽性、尿中ケトン体陽性、尿中細菌検出、夜間頻尿、不正子宮出血、腎・尿路結石、腎膿瘍、血中クレアチニン増加、子宮平滑筋腫、腎機能障害、頻尿、慢性腎不全、水腎症、腎梗塞、腺筋症、性器出血、月経過多、前立腺炎、陰部そう痒症、膣分泌物、尿 pH 上昇、陰嚢水腫、尖圭コンジローマ、淋疾、尿道炎、尿中結晶陽性、排尿困難、尿意切迫、腎血管障害、良性前立腺肥大症、精巣上体炎、陰腫脹、前立腺特異性抗原増加、緊張性膀胱、無月経、不規則月経、閉経期症状 | 膀胱及び尿道症状、腎臓痛、月経周期障害 |

| | 5%以上 | 1~5%未満 | 1%未満 | 頻度不明 |
|-------------|--------------------------------------------------------|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| 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、さう痒感、発疹、出血、腫脹、硬結等) (23.7%) | — | — | — |

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

(解説)

本剤はバイオ後続品であることから、先行バイオ医薬品の添付文書の使用上の注意の項の記載と同一とした。なお、本剤の国内における臨床試験 (FKB327-006 試験²⁾)、海外における臨床試験 (FKB327-001 試験¹⁾、FKB327-002 試験³⁾、FKB327-003 試験⁴⁾、及びFKB327-005 試験⁵⁾)の安全性に関する結果より、使用上の注意として追記し注意喚起すべき事項はないと判断した。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 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）

本剤はバイオ後続品であることから、先行バイオ医薬品の添付文書の適用上の注意の項の記載と同一とした。なお、本剤の国内における臨床試験（FKB327-006 試験²⁾）、海外における臨床試験（FKB327-001 試験¹⁾、FKB327-002 試験³⁾、FKB327-003 試験⁴⁾、及びFKB327-005 試験⁵⁾）の安全性に関する結果より、適用上の注意として追記し注意喚起すべき事項はないと判断した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

- 15.1.1 本剤の臨床試験は、国内で299週間まで、海外では13年間までの期間で実施されており、これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立されていない。
- 15.1.2 尋常性乾癬、関節症性乾癬及び膿疱性乾癬患者において、本剤と紫外線療法又は既存の全身療法との併用について、有効性及び安全性は確立されていない。
- 15.1.3 海外の臨床試験において、抗核抗体（ANA）陽性化が認められた本剤投与患者の割合は、プラセボ群と比較して増加した。これらの患者においてまれに、新たにループス様症候群を示唆する徴候が認められたが、投与中止後に改善した。[8.7、11.1.3 参照]
- 15.1.4 本剤はうっ血性心不全患者を対象とした臨床試験を実施していないが、本剤投与下でうっ血性心不全の悪化が報告されている。また、他の抗TNF製剤におけるうっ血性心不全を対象とした臨床試験では、心不全症状の悪化、死亡率の上昇が報告されている。[2.5 参照]
- 15.1.5 海外における関節リウマチ、関節症性乾癬、強直性脊椎炎、クローン病、潰瘍性大腸炎及び尋常性乾癬を対象とした比較対照試験及びオープン試験（曝露期間中央値約0.6年、被験者数23,036例、延べ投与34,000人年以上）において、リンパ腫の発現は、約0.11/100人年であった。この発現率は、一般集団から推測される例数の3倍であった。関節リウマチ患者及び慢性炎症性疾患の患者（特に活動性の高い患者、免疫抑制剤治療の慢性曝露の患者）では、リンパ腫のリスクが高かった。非黒色腫皮膚癌については、約0.7/100人年であった。リンパ腫及び非黒色腫皮膚癌以外の悪性腫瘍としては、乳癌、大腸癌、前立腺癌、肺癌、黒色腫皮膚癌が多く報告されている。これらの発現率と癌種は、一般人口から予想されるものと類似していた^{11)~20)}。[1.1、8.2 参照]

(解説)

本剤はバイオ後続品であることから、先行バイオ医薬品の添付文書の使用上の注意の項の記載と同一とした。なお、本剤の国内における臨床試験（FKB327-006 試験²⁾）、海外における臨床試験（FKB327-001 試験¹⁾、FKB327-002 試験³⁾、FKB327-003 試験⁴⁾、及びFKB327-005 試験⁵⁾）の安全性に関する結果より、使用上の注意として追記し注意喚起すべき事項はないと判断した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 本剤は、マウス及びラット等げっ歯類に投与すると、中和抗体陽性化と薬理学的活性の消失が認められ、十分な曝露量が得られない。このため、がん原性試験は実施されていない。

(解説)

本剤はバイオ後続品であることから、先行バイオ医薬品の添付文書の使用上の注意の項の記載と同一とした。なお、本剤の国内における臨床試験（FKB327-006 試験²⁾）、海外における臨床試験（FKB327-001 試験¹⁾、FKB327-002 試験³⁾、FKB327-003 試験⁴⁾、及びFKB327-005 試験⁵⁾）の安全性に関する結果より、使用上の注意として追記し注意喚起すべき事項はないと判断した。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

本剤又は先行バイオ医薬品 (EU) をカニクイザル (n=5) に 30mg/kg で反復皮下投与した結果、安全性に関わる所見は認められなかった。

| 動物種 | 投与期間 (頻度) | 投与経路 | 投与量 (mg/kg/週) | 主な所見 |
|--------|-----------------|------|------------------|------|
| カニクイザル | 4 週間 (週 1 回) | 皮下 | 30 | なし |

(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

本剤又は先行バイオ医薬品 (EU) をカニクイザルに週 1 回、4 週間投与した反復投与毒性試験において、本剤投与群において投与部位にわずかな単核細胞浸潤が確認されたが、この反応は回復期間の終了時点までに回復した。

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：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：アダリムマブ（遺伝子組換え） [アダリムマブ後続1] 劇薬

2. 有効期間

有効期間：36 ヶ月

3. 包装状態での貯法

貯法：2～8℃で保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：アダリムマブ（遺伝子組換え）

先行バイオ医薬品：ヒュミラ 20mg シリンジ 0.2mL

40mg シリンジ 0.4mL

80mg シリンジ 0.8mL

40mg ペン 0.4mL

80mg ペン 0.8mL

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

7. 国際誕生年月日

2018年9月17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 | 承認番号 | 薬価基準収載 年月日 | 販売開始 年月日 |
|--------------------------------------------|--------------------|------------------|---------------------|--------------------|
| アダリムマブ BS 皮下注 20mg シリ ンジ 0.4mL 「FKB」 | 2020 年 6 月 29 日 | 30200AMX00468000 | 2020 年 11 月 25 日 | 2021 年 2 月 15 日 |
| アダリムマブ BS 皮下注 40mg シリ ンジ 0.8mL 「FKB」 | 2020 年 6 月 29 日 | 30200AMX00466000 | 2020 年 11 月 25 日 | 2021 年 2 月 15 日 |
| アダリムマブ BS 皮下注 40mg ペン 0.8mL 「FKB」 | 2020 年 6 月 29 日 | 30200AMX00467000 | 2020 年 11 月 25 日 | 2021 年 2 月 15 日 |

9. 効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

アダリムマブ BS 皮下注 40mg シリンジ 0.8mL 「FKB」

アダリムマブ BS 皮下注 40mg ペン 0.8mL 「FKB」

「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：2021 年 8 月 25 日

既存治療で効果不十分な「非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎」の効能又は効果、
用法及び用量の追加：2022 年 2 月 16 日

「中等症又は重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）」の用法
及び用量の追加（下線部を追加）：2022 年 5 月 25 日

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 1]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。

10. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

| 販売名 | 厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード | 個別医薬品コード (YJ コード) | HOT (9 桁) 番号 | レセプト電算処理 システム用コード |
|-------------------------------------------|-----------------------|----------------------|--------------|----------------------|
| アダリムマブ BS 皮下注 20mg シリ ンジ 0.4mL「FKB」 | 3999457G1020 | 3999457G1020 | 199112301 | 629911201 |
| アダリムマブ BS 皮下注 40mg シリ ンジ 0.8mL「FKB」 | 3999457G2026 | 3999457G2026 | 199113001 | 629911301 |
| アダリムマブ BS 皮下注 40mg ペン 0.8mL「FKB」 | 3999457G3022 | 3999457G3022 | 199114701 | 629911401 |

14. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

- ①本製剤はアダリムマブ製剤であり、本製剤の自己注射を行っている患者に対して指導管理を行った場合は、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。（令和 2 年 11 月 24 日付保医発 1124 第 1 号）
- 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 2 年 11 月 24 日付保医発 1124 第 1 号）

XI . 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：健康成人を対象とした海外第 I 相臨床試験 (FKB327-001 試験)
- 2) 社内資料：健康成人を対象とした第 I 相/臨床薬理試験 (FKB327-006 試験)
- 3) 社内資料：リウマチ患者を対象とした第 III 相臨床試験 (FKB327-002 試験)
- 4) 社内資料：関節リウマチ患者を対象とした第 III 相継続投与試験 (FKB327-003 試験)
- 5) 社内資料：健康成人を対象とした海外第 I 相臨床試験 (FKB327-005 試験)
- 6) 社内資料： *in vitro* 薬効薬理試験_IF・製品概要版
- 7) 社内資料： *in vivo* 薬効薬理試験
- 8) Lobo et al. : J Pharm Sci. 2004; 93(11) : 2645-2468 (PMID : 15389672)
- 9) Lynch et al. : mAbs. 2009; 1(1) : 2-11 (PMID : 20046568)
- 10) Wang et al. : Clin Pharmacol Ther. 2008; 84(5) : 548-558 (PMID : 18784655)
- 11) Breedveld FC, et al. : Arthritis Rheum., 2006; 54 : 26-37 (PMID : 16385520)
- 12) Keystone EC, et al. : Arthritis Rheum., 2004; 50 : 1400-1411 (PMID : 15146409)
- 13) van der Heijde D, et al. : Arthritis Rheum., 2006; 54 : 2136-2146 (PMID : 16802350)
- 14) Colombel JF, et al. : Gastroenterology, 2007; 132 : 52-65 (PMID : 17241859)
- 15) Weinblatt ME, et al. : Arthritis Rheum., 2003; 48 : 35-45 (PMID : 12528101)
- 16) Furst DE, et al. : J. Rheumatol., 2003; 30 : 2563-2571 (PMID : 14719195)
- 17) Gladman DD, et al. : Ann. Rheum. Dis., 2007; 66 : 163-168 (PMID : 17046964)
- 18) Gladman DD, et al. : Arthritis Rheum., 2007; 56 : 476-488 (PMID : 17265483)
- 19) Hanauer SB, et al. : Gastroenterology, 2006; 130 : 323-333 (PMID : 16472588)
- 20) Sandborn WJ, et al. : Gut, 2007; 56 : 1232-1239 (PMID : 17299059)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は欧州連合（EU）で2018年9月17日に中央審査方式による承認を得た。承認製剤、効能又は効果等は以下の通りであり、2018年10月以降順次各国販売を開始した。

本邦における効能又は効果、用法及び用量、剤形は「V-1. 効能又は効果」及び「V-3. 用法及び用量」のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

EUでの承認情報（2021年6月時点）

| | |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 国名 | EU |
| 会社名 | Mylan S. A. S. |
| 販売名 | Hulio |
| 剤形・規格 | 40mg/0.8mL プレフィルドシリンジ（PFS）製剤 40mg/0.8mL ペン型オートインジェクター（AI）製剤 40mg/0.8mL バイアル製剤（小児用） 20mg/0.4mL プレフィルドシリンジ（PFS）製剤（小児用） |
| 発売年月 | 2018年10月 |
| 効能又は効果 用法及び用量 | EUで承認されている先行バイオ医薬品（EU）Humira®と同一である。 成人：慢性関節リウマチ、強直性脊椎炎、強直性脊椎炎の証拠となるX線像が認められない体軸性脊椎関節炎、関節症性乾癬、乾癬、化膿性汗腺炎、クローン病、潰瘍性大腸炎、ぶどう膜炎 小児：多関節型若年性特発性関節炎（2歳以上）、腱付着部炎関連関節炎（6歳以上）、尋常性乾癬（4歳以上）、クローン病（6歳以上）、化膿性汗腺炎（12歳以上）、ぶどう膜炎（2歳以上）、潰瘍性大腸炎（6歳以上） |

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

| 出典 | 記載内容 |
|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| EUの添付文書 (2021年6月) | <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 Hulio treatment.</p> <p><u>Pregnancy</u></p> <p>A large number (approximately 2,100) of prospectively collected pregnancies exposed to adalimumab resulting in live birth with known outcomes, including more than 1,500 exposed during the first trimester, does not</p> |

| 出典 | 記載内容 |
|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>EU の添付文書 (つづき) (2021 年 6 月)</p> | <p>indicate an increase in the rate of malformation in the newborn.</p> <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-randomized design.</p> <p>In a developmental toxicity study conducted in monkeys, there was no indication of maternal toxicity, embryo toxicity or teratogenicity. Preclinical data on postnatal toxicity of adalimumab are not available. Due to its inhibition of TNFα, adalimumab administered during pregnancy could affect normal immune responses in the newborn. Adalimumab should only be used during pregnancy if clearly needed.</p> <p>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.</p> |

| 出典 | 記載内容 |
|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| EU の添付文書（つづき） （2021年6月） | <p><u>Breast-feeding</u></p> <p>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 breastfed newborns/infants are anticipated. Consequently, adalimumab can be used during breastfeeding.</p> <p><u>Fertility</u></p> <p>Preclinical data on fertility effects of adalimumab are not available.</p> |

(2) 妊婦等に関する記載

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりである。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

(3) 小児等に関する記載

小児等に関する海外情報は下表のとおりである。

| 出典 | 記載内容 |
|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| EU の添付文書 (2021年6月) | <p>4.4 Special warnings and precautions for use</p> <p><u>Vaccinations</u></p> <p>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.</p> <p>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 adalimumab therapy. Patients on adalimumab may receive concurrent vaccinations, except for live vaccines. 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.</p> <p>4.8 Undesirable effects</p> <p><u>Paediatric population</u></p> <p>In general, the adverse events in paediatric patients were similar in frequency and type to those seen in adult patients.</p> |

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりである。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

該当資料なし

文献請求先

マイランEPD合同会社 くすり相談室

フリーダイヤル 0120-938-837

医療関係者向けホームページ <http://www.mylan.co.jp>

アダリムマブ BS 皮下注「FKB」製品サイト：<https://www.adalimumabbs-fkb.com>

