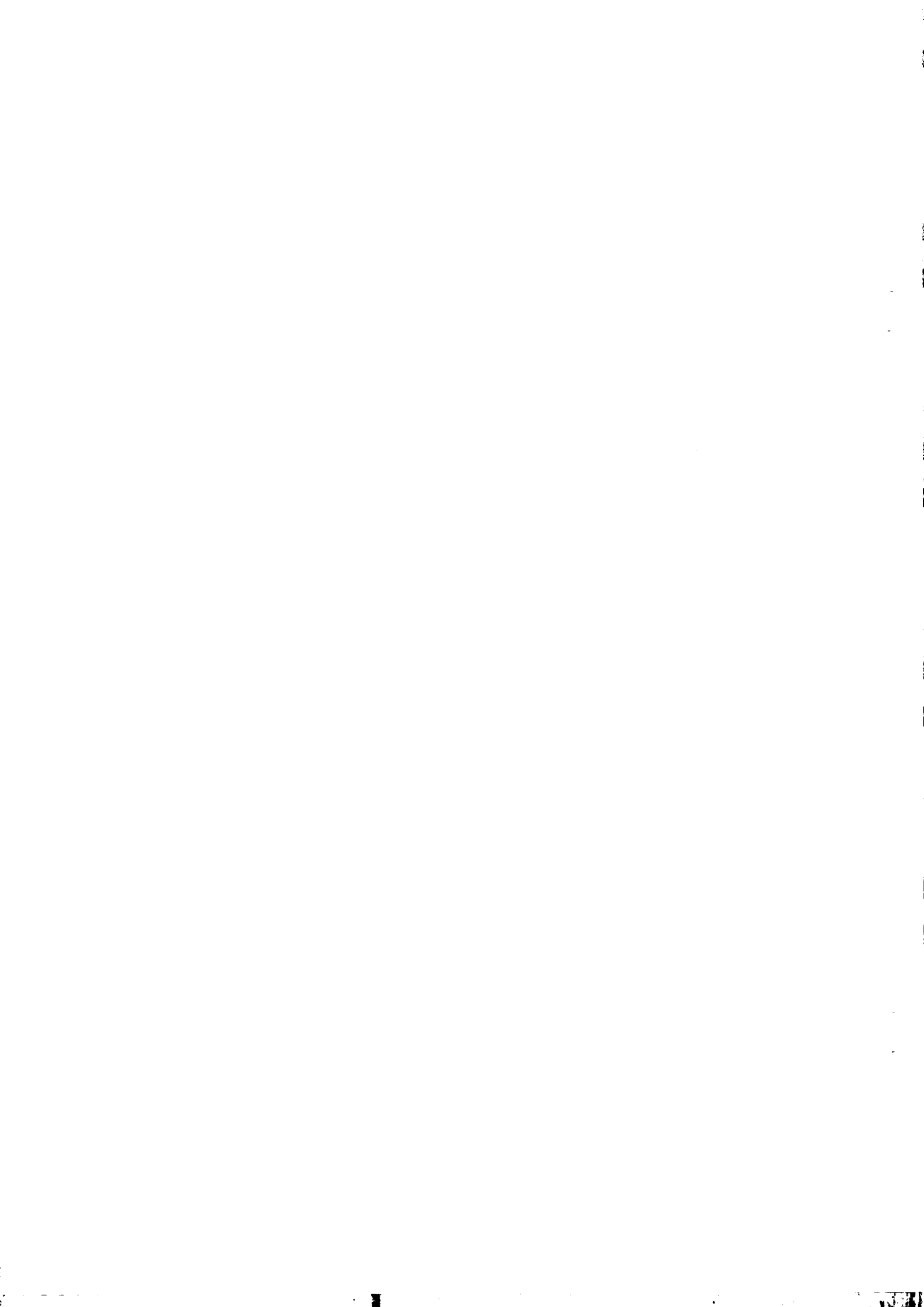


様式 7
(報道発表用)

1	販売名	ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL
2	一般名	アダリムマブ (遺伝子組換え)
3	申請者名	アボット ジャパン株式会社
4	成分・分量	ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL (1 シリンジ 0.8mL 中アダリムマブ (遺伝子組換え) 40mg 含有)
5	用法・用量	関節リウマチ 通常、成人にはアダリムマブ (遺伝子組換え) として 40mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。なお、効果不十分な場合、1 回 80mg まで増量できる。 <u>尋常性乾癬及び関節症性乾癬</u> <u>通常、成人にはアダリムマブ (遺伝子組換え)として初回に 80mg を皮下注射し、以後 2 週に 1 回、40mg を皮下注射する。なお、効果不十分な場合には 1 回 80mg まで増量できる。</u>
6	効能・効果	<u>既存治療で効果不十分な下記疾患</u> 関節リウマチ <u>尋常性乾癬、関節症性乾癬</u>
7	備考	本剤はヒト型抗ヒト TNF α モノクローナル抗体製剤であり、既存治療で効果不十分な尋常性乾癬及び関節症性乾癬に関する効能・効果及び用法・用量追加について申請したものである。 別紙：添付文書案



(2009年7月改訂版を基に作成)
2009年●月作成(第○版)
貯法: 遮光, 凍結を避け2~8°Cで保存
使用期限: 製造後2年(最終使用年月をラベル, 外箱に表示)

日本標準商品分類番号

873999

承認番号: 22000AMX01598000
薬価収載: 2008年6月
販売開始: 2008年6月
国際誕生: 2002年12月

(案)

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
処方せん医薬品^甲

ヒュミラ[®] 皮下注40mg
シリンジ0.8mL

〈皮下注射用アダリムマブ(遺伝子組換え)製剤〉

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

®登録商標(アボット ラボラトリーズ所有)

■警告

- 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。
- 感染症
 - 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。
 - 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、致命的な例も報告されている。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、胸部X線検査及び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。
- 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。
- 関節リウマチ患者では、本剤の治療を行う前に、少なくとも1剤の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用し、自己投与の場合もその管理指導のもとで使用すること。
- 尋常性乾癬及び関節症性乾癬の患者では、本剤の治療を行う前に、既存の全身療法(紫外線療法を含む)の適用を十分に勘案すること。乾癬の治療経験を持つ医師と本剤の副作用への対応について十分な知識を有する医師との連携のもとで使用すること。自己投与の場合もこれらの医師の管理指導のもとで使用すること。

■禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 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。〕
- 活動性結核の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 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。〕
- うっ血性心不全の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕

■組成・性状

販売名	ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.8mL
有効成分	アダリムマブ(遺伝子組換え)
含量 (1シリンジ中)	40mg
添加物 (1シリンジ中)	D-マンニトール 9.6mg クエン酸水和物 1.044mg クエン酸ナトリウム水和物 0.244mg リン酸水素二ナトリウム二水和物 1.224mg リン酸二水素ナトリウム 0.688mg 塩化ナトリウム 4.932mg ポリソルベート80 0.8mg 水酸化ナトリウム 適量
剤形	注射剤(プレフィルドシリンジ)
性状	無色澄明又はわずかにたん白質特有の乳白光を呈する液
pH:	4.9~5.5

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

■効能・効果

既存治療で効果不十分な下記疾患

- 関節リウマチ
- 尋常性乾癬、関節症性乾癬

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

関節リウマチ

過去の治療において、少なくとも1剤の抗リウマチ薬(生物学的製剤を除く)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症状が残る場合に投与すること。

尋常性乾癬及び関節症性乾癬

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

(2) 難治性の皮疹又は関節症状を有する場合に投与すること。

■用法・用量

関節リウマチ

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

尋常性乾癬及び関節症性乾癬

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

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

(1) 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。本剤による治療開始後、医師により適用が妥当と判断された患者については、自己投与も可能である(「重要な基本的注意」の項参照)。

(2) 投与毎に注射部位を変えること。また、皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位(傷、発疹、発赤、硬結等の部位)、乾癬の部位には注射しないこと(「適用上の注意」の項参照)。

(3) 関節リウマチにおいて、本剤による治療反応は、通常投

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

- (4) 尋常性乾癬及び関節症性乾癬において、本剤による治療反応は、通常投与開始から 16 週以内に得られる。16 週以内に治療反応が得られない場合は、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。また、増量を行っても効果が得られない場合、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。

■使用上の注意

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 感染症の患者又は感染症が疑われる患者〔本剤は免疫反応を減弱する作用を有し、正常な免疫応答に影響を与える可能性があるため、適切な処置と十分な観察が必要である（「重要な基本的注意」の項参照）。〕
- (2) 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部 X 線結核治癒所見のある患者）〔結核を活動化させるおそれがあるので、胸部 X 線検査等を定期的に行うなど、結核症状の発現に十分注意すること（「重要な基本的注意」の項参照）。〕
- (3) 脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者及び家族歴のある患者〔脱髄疾患発現のおそれがあるため、適宜画像診断等の検査を実施し、十分注意すること（「重要な基本的注意」の項参照）。〕
- (4) 重篤な血液疾患（汎血球減少、再生不良性貧血等）の患者又はその既往歴のある患者〔血液疾患が悪化するおそれがある（「副作用」の項参照）。〕
- (5) 間質性肺炎の既往歴のある患者〔間質性肺炎が増悪又は再発することがある（「副作用」の項参照）。〕
- (6) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
- (7) 小児等（「小児等への投与」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は、細胞性免疫反応を調節する TNF α （腫瘍壊死因子 α ）の生理活性を抑制するので、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼす可能性がある。そのため本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発現や増悪に注意すること。また、投与中に重篤な感染症を発現した場合は、速やかに適切な処置を行い、感染症がコントロールできるようになるまでは投与を中止すること。また、患者に対しても、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。
- (2) 本剤を含む抗 TNF 製剤の臨床試験で、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現頻度が対照群に比し、高かったとの報告がある。また、関節リウマチのような慢性炎症性疾患のある患者に免疫抑制剤を長期間投与した場合、感染症や悪性リンパ腫等のリスクが高まることが報告されており、本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること（「臨床成績」の項参照）。本剤投与に先立って全ての患者（特に、免疫抑制剤の長期間投与経験がある患者又は PUVA 療法を行った経験のある乾癬患者）において、非黒色腫皮膚癌の有無を検査し、投与中も監視を継続すること。
- (3) 結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤の投与に先立って結核に関する十分な問診、胸部 X 線検査及び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。特に結核感染が疑われる患者には、複数の検査により、適切に感染の有無を確認し、結核の診療経験がある医師に相談すること。活動性結核と診断された場合は本剤を投与しないこと。結核の既感染者及び検査により結核が疑われる患者には、本剤の開始前に適切な抗結核薬を投与すること。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、本剤投与中は結核の症状の発現に十分注意すること。なお、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。
- (4) 本剤を含む抗 TNF 製剤を投与された B 型肝炎ウイルスキャリアの患者において、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。B 型肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。なお、これらの報告の多くは、他の免疫抑制作用をもつ薬剤を併用投与した患者に起きている。
- (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。
- (6) 本剤を含む抗 TNF 療法において、中枢神経系の新たな脱髄疾患（多発性硬化症等）の発現や悪化が報告されている。そのため脱髄疾患及びその既往歴のある患者へは本剤を投与しないこと。脱髄疾患が疑われる患者については、各患者で神経学的評価や画像診断等の検査を行い、慎重に危険性と有益性を評価した上で本剤適用の妥当性を検討し、投与後は十分に観察を行うこと。
- (7) 本剤に関連したアナフィラキシーを含む重篤なアレルギー反応が報告されている。アレルギー反応が発現した場合は、速やかに投与を中止し適切な処置を行うこと。また、注射部位において紅斑、発赤、疼痛、腫脹、そう痒、出血等が多数認められているので、本剤を慎重に投与するとともに、発現に注意し、必要に応じて適切な処置を行うこと（「副作用」の項参照）。
- (8) 本剤を含む抗 TNF 療法において、新たな自己抗体（抗核抗体）の発現が報告されている。本剤投与後に抗核抗体陽性のループス様症候群を発現した場合は、投与を中止すること（本剤投与により、まれにループス様症候群を疑わせる症状が発現したとの報告がある。）（「その他の注意」の項参照）。
- (9) 本剤を含む抗 TNF 療法において、既存の乾癬の悪化もしくは新規発現（膿疱性乾癬を含む）が報告されている。これらの多くは、他の免疫抑制作用を有する薬剤を併用した患者において報告されている。多くの症例は抗 TNF 製剤の投与中止によって回復したが、他の抗 TNF 製剤の再投与によって再度発現した例もある。症状が重度の場合及び局所療法により改善しない場合は本剤の中止を考慮すること。
- (10) メトトレキサート等の抗リウマチ薬を併用する場合は、80mg 隔週投与への増量は行わないこと。
- (11) 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（関節リウマチを対象とした国内臨床試験での 40mg 隔週投与における産生率 44.0%、尋常性乾癬を対象とした国内臨床試験での初回負荷投与あり 40mg 隔週投与における産生率 11.6%）。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。
- (12) 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、感染症等本剤による副作用が疑われる場合や、自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。
- 2) シリンジ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を廃棄する容器を提供すること。
- (13) 本剤の生産培養工程には、ウシ由来成分を含まない培養液を使用しているが、本剤のマスター・セル・バンクの保存培養液中に、ウシの脾臓及び血液由来成分が用いられている。この成分は、米国農務省により食用可能とされた米国産ウシからの由来成分であり、伝達性海綿状脳症（TSE）回避のための欧州連合（EU）基準に適合している。なお、本剤はマスター・セル・バンクの作製時に使用した培養液成分の一部として組換えヒトインスリンを使用している。この組換えヒトインスリンは製造工程の極めて初期の段階で、培地成分の一部としてカナダ産及び米国産のウシ由来成分を使用しているが、これらウシ由来成分は使用した組換えヒトインスリンの成分としては含まれていない。本剤の製造工程には、これら成分を洗い流す工程を含んでおり、TSE

伝播の原因であるプリオンたん白を除去できることをウエストンプロット法で確認している。従って、本剤の投与により TSE 伝播のリスクは極めて低いものと考えられるが、理論的にリスクは完全には否定し得ないため、その旨を患者へ説明することを考慮すること。なお、本剤の投与により TSE をヒトに伝播したとの報告はない。

3. 相互作用

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

4. 副作用

本剤の臨床試験における副作用の発現状況は、以下のとおりである。(尋常性乾癬及び関節症性乾癬効能追加時)

<国内臨床試験>

関節リウマチ、尋常性乾癬及び関節症性乾癬の国内の臨床試験において、安全性評価対象 545 例中 523 例 (96.0%) に副作用が認められ、その主なものは、鼻咽頭炎 227 例 (41.7%)、注射部位紅斑 104 例 (19.1%)、発疹 63 例 (11.6%)、上気道感染 54 例 (9.9%)、注射部位反応 54 例 (9.9%)、下痢 51 例 (9.4%)、そう痒症 49 例 (9.0%) 等であった。

<海外臨床試験>

海外における関節リウマチ (本剤単独投与)、尋常性乾癬及び関節症性乾癬の臨床試験において、本剤総症例数 2,910 例中 1,436 例 (49.3%) に認められた主な副作用は、鼻咽頭炎 174 例 (6.0%)、頭痛 151 例 (5.2%)、注射部位反応 127 例 (4.4%)、そう痒症 102 例 (3.5%)、上気道感染 95 例 (3.3%)、悪心 87 例 (3.0%) 等であった。

(1) 重大な副作用

- 敗血症 (0.4%)、肺炎 (3.1%) 等の重篤な感染症：敗血症、肺炎等の重篤な感染症 (細菌、真菌 (ニューモシスティス等)、ウイルス等の日和見感染によるもの) があらわれることがあるので、治療中は十分に観察を行い、異常が認められた場合には投与を中止する等の適切な処置を行うこと。なお、感染症により死亡に至った症例が報告されている。
- 結核 (0.6%)：結核 (肺外結核 (胸膜、リンパ節等)、播種性結核を含む) があらわれることがある。ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核があらわれることもある。結核の既感染者では、症状が顕在化するおそれがあるため、投与開始前に、結核菌感染の診断を行い、抗結核薬を投与すること。結核の既感染者には、問診及び胸部 X 線検査等を定期的に行うことにより、結核症状の発現に十分に注意すること。また、肺外結核 (胸膜、リンパ節等) もあらわれることがあることから、その可能性も十分考慮した観察を行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- ループス様症候群 (頻度不明^{注1)})：ループス様症候群があらわれることがある。このような場合には、投与を中止すること。
- 脱髄疾患 (頻度不明^{注1)})：まれに脱髄疾患 (多発性硬化症、ギラン・バレー症候群等) の臨床症状・画像診断上の新たな発生もしくは悪化があらわれることがある。異常が認められた場合には、投与を中止する等の適切な処置を行うこと。
- 重篤なアレルギー反応 (頻度不明^{注1)})：アナフィラキシー様症状等の重篤なアレルギー反応があらわれることがある。分に観察を行い、このような反応が認められた場合には速やかに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 重篤な血液障害 (汎血球減少症、血小板減少症、白血球減少症、顆粒球減少症) (頻度不明^{注1)})：再生不良性貧血を含む汎血球減少症、血球減少症 (血小板減少症、白血球減少症、顆粒球減少症等) があらわれることがある。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 間質性肺炎 (0.6%)：肺線維症を含む間質性肺炎があらわれ

ることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部 X 線検査、胸部 CT 検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤投与を中止するとともにニューモシスティス肺炎と鑑別診断 (β-D グルカンの測定等) を考慮に入れ適切な処置を行うこと。なお、間質性肺炎の既往歴のある患者には、定期的に問診を行うなど、注意すること。

^{注1} 海外のみで認められた副作用のため、頻度は不明。

(2) その他の副作用

次のような症状があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注1)}
精神神経系	頭痛	不眠症、回転性めまい、浮動性めまい、感覚減退	脳出血、脳梗塞、味覚異常、ラクナ梗塞、神経痛、健忘、筋萎縮性側索硬化症、脳出血、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、良性神経腫瘍、意識消失、脳炎、錯覚	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)、貧血	リンパ球数減少、白血球数増加、好酸球数増加	リンパ節症、リンパ節炎、脾臓出血、脾臓梗塞、リンパ管炎、リウマチ因子 (RF) 増加、血中 β-D-グルカン増加、リンパ球形態異常、血小板数増加、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	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、血糖、CK (CPK) 上昇、CRP 上昇、体重減少、血中リン減少、高脂血症、糖尿病、食欲不振、血中アルブミン減少	総蛋白増加、血中カリウム減少、血中カルシウム減少、血中カルシウム増加、血中クロール減少、血中コレステロール減少、血中ナトリウム減少、血中トリグリセリド減少、CK (CPK) 減少、総蛋白減少、脱水、高カリウム血症、痛風、食欲亢進、肥満、低血糖、血中マグネシウム増加、血中リン増加、グリコヘモグロビン増加	
感覚器		耳鳴、結膜炎、眼の異常感、眼瞼浮腫、中耳炎、麦粒腫、難聴	白内障、外耳炎、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	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

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注1)}
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、T波逆転、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)、咳嗽	インフルエンザ、鼻炎、鼻漏、鼻閉、慢性気管支炎、喘息	気管支肺炎、喉頭気管支炎、インフルエンザ性肺炎、鼻出血、特発性器質性肺炎、発声障害、呼吸困難、中薬症候群、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、齦歯、嘔吐、胃炎、胃不快感、口唇炎、痔核、食道炎、腹部膨満、歯痛(歯知覚過敏を含む)、口腔ヘルペス、ウイルス性胃腸炎	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、腹部腫痛、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、麻痺性イレウス、過敏性腸症候群、食道潰瘍、腹膜炎、肛門周囲痛、小腸穿孔、顎下腺腫大、舌苔、歯の脱落、食道静脈瘤、腹部腫瘍、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、脾臓の良性新生物	憩室炎、口腔内潰瘍形成、直腸出血、腸管狭窄、大腸炎、小腸炎、腸管穿孔
肝臓	肝酵素上昇	肝機能異常、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	肝壊死、肝炎、B型肝炎の再燃
皮膚	発疹、そう痒症、紅斑、湿疹、白癬感染、毛包炎、蕁麻疹	皮膚炎(接触性皮膚炎、アレルギー性皮膚炎を含む)、爪囲炎、皮膚真菌感染、皮膚乳頭腫、皮下出血、皮膚潰瘍、過角化、脱毛症、帯状疱疹、ざ瘡	皮下組織膿瘍、紫斑、感染性表皮膿瘍、伝染性軟属腫、皮膚細菌感染、手足口病、膿疱疹、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、嵌り爪、乾癬、水疱、褥瘡性潰瘍、皮膚膿腫、皮膚乾燥、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	血管浮腫、斑状出血、脂肪織炎、血管神経性浮腫、皮膚血管炎

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注1)}
筋骨格系			骨折、背部痛、骨粗鬆症、関節痛、四肢痛、筋痛	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、腰部脊椎管狭窄、筋痙攣、筋力低下、頸部痛、骨関節炎、肩回旋筋腱板症候群、筋肉減少症、関節炎、関節障害、四肢の結節、脊椎すべり症、腎部痛、椎間板変性症、関節周囲炎、肩痛
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
泌尿生殖器	血尿		膀胱炎、女性生殖器系感染、蛋白尿、尿中白血球、エストレーゼ陽性、血中尿素増加、尿沈渣陽性、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、尿管症、性器出血、月経過多、前立腺炎、陰部そう痒症、陰分泌、尿pH上昇、陰囊水腫、尖圭コンジローマ、淋炎、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
全身症状	発熱		倦怠感、浮腫、胸痛、季節性アレルギー、異常感、単純ヘルペス感染	胸部不快感、悪寒、冷感、化膿、口渇、疲労、腫痛、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、ウイルス感染、抗酸桿菌感染、クリプトコッカス症、感染、転倒、背部損傷、創傷、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
投与部位	注射部位反応 ^{注2)} (紅斑、そう痒感、発疹、出血、腫脹、硬結等)			

(頻度は国内の臨床試験の集計結果による)

注1) 海外臨床試験もしくは自発報告で認められている。

注2) 注射部位反応は投与開始から1ヵ月の間に高頻度で発現し、その後減少している。

5. 高齢者への投与

高齢者において重篤な有害事象の発現率の上昇が認められている。また、一般に高齢者では生理機能(免疫機能等)が低下しているため、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。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、使用上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない〕。
- (2) 授乳中の投与に関する安全性は確立していない。授乳中の婦人には授乳を中止させること〔本剤のヒト乳汁への移行は不明である。他の抗TNF製剤では動物実験で乳汁への移行が報告されている〕。

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。(使用経験がない。)

8. 過量投与

ヒトにおける本剤の最大耐量は確立されていない。臨床試験において、関節リウマチ患者に本剤を最大 10mg/kg まで反復投与した検討では、用量制限毒性は認められていない。過量投与の場合は、有害事象の徴候や症状を注意深く観察し、速やかに適切な対症療法を行うこと。

9. 適用上の注意

(1) 投与経路：皮下にのみ投与すること。

(2) 投与時：

- 1) 注射部位は大腿部、腹部又は上腕部を選び、順番に場所を変更し、短期間に同一部位へ繰り返し注射は行わないこと。新たな注射部位は、前回の注射部位から少なくとも 3cm 離すこと。
- 2) 乾癬の部位又は皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位(傷、発疹、発赤、硬結等の部位)には注射しないこと。
- 3) 他の薬剤と混合しないこと。

10. その他の注意

- (1) 本剤の臨床試験は、国内で 299 週間まで、海外では 12 年間までの期間で実施されており、これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立されていない。
- (2) 本邦の関節リウマチ患者において、本剤と他の抗リウマチ薬との併用について、有効性及び安全性は確立されていない。
- (3) 尋常性乾癬及び関節症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。
- (4) 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。
- (5) 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。
- (6) 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。

■薬物動態

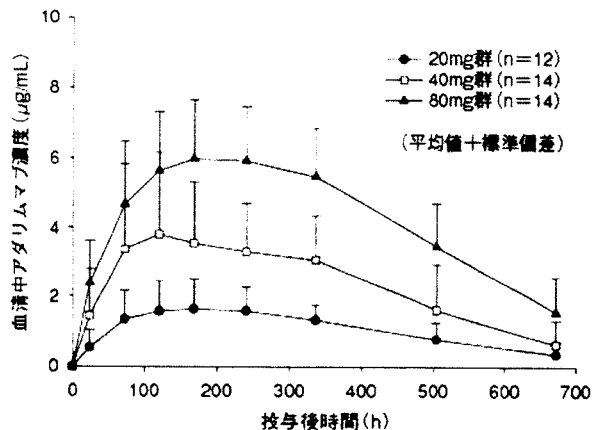
1. 血中濃度

(1) 関節リウマチ

1) 単回投与

(日本人における成績)

日本人関節リウマチ患者にアダリムマブ 20mg、40mg 及び 80mg を単回皮下投与したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。血清中濃度は用量に比例して増加し、アダリムマブの薬物動態は 20mg~80mg の用量範囲で線形性を示した。また、日本人関節リウマチ患者における血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは欧米人関節リウマチ患者と類似していた。



	20mg 群	40mg 群	80mg 群
C _{max} (µg/mL)	1.805±0.833 (n=12)	4.265±2.411 (n=14)	6.390±1.504 (n=14)
T _{max} (h)	206±92 (n=12)	204±82 (n=14)	210±85 (n=14)
AUC _{0-336h} (µg·h/mL)	465.8±217.8 (n=12)	1039.1±530.7 (n=14)	1697.2±455.8 (n=14)
AUC _{0-672h} (µg·h/mL)	740.0±324.7 (n=12)	1620.8±814.9 (n=14)	2864.1±735.4 (n=14)
t _{1/2} (h)	339.3±186.6 (n=7)	298.0±88.9 (n=9)	265.6±64.0 (n=9)
CL/F (mL/h)	18.0±6.2 (n=7)	22.1±13.9 (n=9)	24.1±8.7 (n=9)

(平均値 ± 標準偏差)

(外国人における成績)

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

2) 反復投与 (日本人における成績)

日本人関節リウマチ患者にアダリムマブ 40mg を隔週皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約 3 µg/mL であった。20mg、40mg 及び 80mg の用量で隔週皮下投与したときの定常状態における血清中トラフ濃度は用量にほぼ比例して増加した。

(2) 尋常性乾癬及び関節症性乾癬

1) 反復投与 (日本人における成績)

日本人乾癬患者にアダリムマブ 80mg を初回投与し、2 週目以降に 40mg を隔週皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約 4 µg/mL であった。

2. 分布 (外国人における成績)

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

3. 代謝・排泄 (参考:サル)

アダリムマブは、ヒト IgG₁ 骨格を持つ抗体であることから、他の免疫グロブリンと同様に異化されると推察される。サルにアダリムマブ 214.8mg/kg を反復静脈内投与したとき、尿中にアダリムマブ又はアダリムマブ由来断片は検出されなかった。

■臨床成績

1. 関節リウマチ

(1) 国内臨床試験¹⁾

1 剤以上の DMARD に効果不十分な関節リウマチ患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における 24 週後の「ACR 改善基準における有効率」を下表に示す。24 週後の ACR20 は、本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた (p<0.05)。

投与量	プラセボ	40mg 隔週	80mg 隔週
ACR20	14% (12/87 例)	44% [§] (40/91 例)	51% [§] (44/87 例)

[§] p<0.05 対プラセボ群

(2) 海外臨床試験

1) 第Ⅲ相試験二重盲検比較試験²⁾

1剤以上のDMARDに効果不十分な関節リウマチ患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における26週後の「ACR改善基準における有効率」を下表に示す。26週後のACR20は、本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた (p<0.05)。

投与量	プラセボ	40mg 隔週	40mg 毎週
ACR20	19% (21/110 例)	46% [§] (52/113 例)	53% [§] (55/103 例)

[§] p<0.05 対プラセボ群

2. 尋常性乾癬及び関節症性乾癬

(1) 国内臨床試験

中等症又は重症の尋常性乾癬患者(慢性局面型皮疹が体表面積(BSA)の10%以上、かつPASI(Psoriasis Area and Severity Index)スコアが12以上)を対象とした24週間投与二重盲検試験におけるPASI反応率(16週)結果を下表に示す。本剤投与群のPASI75反応率はプラセボ群に比べて有意に優れていた (p<0.001)。

投与量	プラセボ	40 mg	40 mg+L ^a	80 mg
PASI 75	4.3% (2/46 例)	57.9% [§] (22/38 例)	62.8% [§] (27/43 例)	81.0% [§] (34/42 例)

[§] p<0.001 対プラセボ群

a: 80mg 初回負荷投与あり

(2) 海外臨床試験 (参考)

中等症又は重症の活動性関節症性乾癬患者(腫脹関節数が3関節以上、疼痛関節数が3関節以上かつ非ステロイド系炎症薬療法で効果が不十分な場合)を対象とした24週間投与二重盲検試験における「ACR改善基準における有効率」(12週)を下表に示す。(患者の約50%はメトトレキサートを併用。)本剤投与群のACR20はプラセボ群に比べて有意に優れていた (p<0.001)。

投与量	プラセボ	40mg 隔週
ACR20	14% (23/162 例)	58% [§] (87/151 例)

[§] p<0.001 対プラセボ群

また、24週の関節破壊進展を手及び足のX線スコア(Modified Sharp Score)で評価した結果、本剤投与群のベースラインからの変化量はプラセボ群に比べて有意に少なかった (p<0.001)。

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

[§] p<0.001 対プラセボ群

3. 悪性腫瘍発現頻度 (海外臨床試験)^{3)~12)}

海外における関節リウマチ、乾癬、関節症性乾癬、強直性脊椎炎及びクローン病を対象とした比較対照試験及びオープン試験(平均曝露期間約2年、被験者数6,539例、延べ投与16,000人年)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(特に活動性の高い患者)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0.9/100人年であった。一般集団のデータから推測はできない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、子宮癌が報告されている。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。

(強直性脊椎炎、クローン病は本邦承認外の効能である。)

■薬効薬理

- アダリムマブは *in vitro* 試験において、TNF α に選択的に結合し以下の作用を示した。
 - ヒトTNF α に対して高い親和性を示した。
 - TNF α 受容体(TNF RI及びTNF RII)に対するTNF α の結合を阻害した(IC₅₀値: 1.26~1.47 $\times 10^{-9}$ mol/L)。
 - L929細胞に対するヒトTNF α 誘発細胞傷害において細胞死を中和した(IC₅₀値: 1.4~3.5 $\times 10^{-11}$ mol/L)。
- アダリムマブは *in vivo* 試験において、ヒトTNF α トランスジェニックマウスモデルにおける関節炎の発症を抑制した¹³⁾。

■有効成分に関する理化学的知見

一般名: アダリムマブ (遺伝子組換え)

Adalimumab (Genetical Recombination)

本質: ヒト抗ヒトTNF α モノクローナル抗体であるIgG₁の重鎖(γ 1鎖)及び軽鎖(κ 鎖)をコードするcDNAの発現によりチャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される451個のアミノ酸残基(C₂₁₉₇H₃₃₉₆N₅₈₄O₆₇₈S₁₅;分子量: 49,318.95, C末端のリジン残基が欠落しているものC₂₁₉₁H₃₃₈₄N₅₈₂O₆₇₇S₁₅;分子量: 49,190.78を含む)からなる重鎖2分子と214個のアミノ酸残基(C₁₀₂₇H₁₆₀₆N₂₈₂O₃₃₂S₆;分子量: 23,407.82)からなる軽鎖2分子からなる糖たん白質

分子量: 約148,000

■取扱い上の注意

本剤のシリンジ注射針カバーは天然ゴム(ラテックス)が含まれているため、まれにかゆみ、発赤、蕁麻疹、むくみ、発熱、呼吸困難、喘息様症状、血圧低下、ショック等のアレルギー性症状を起こすことがあるので注意すること。また、このような症状が発現した場合は速やかに医療機関を受診すること。

■承認条件

関節リウマチ

- 製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
- 大規模な製造販売後調査を実施し、本剤の安全性について十分に検討するとともに、長期投与時の安全性、感染症等の発現について検討すること。
- 本剤の有効性(関節破壊の進展防止に関する評価を含む)及び安全性等を確認するため、適切な対照群をおいた長期(1年以上)にわたる二重盲検比較臨床試験を製造販売後に実施すること。

尋常性乾癬及び関節症性乾癬

製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

■包装

ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL: 40mg \times 1 シリンジ

■主要文献


- 1) Miyasaka N. The CHANGE Study Investigator. : Mod Rheum., Online published Mar (2008)
- 2) van de Putte LBA, et al. : Ann Rheum Dis. , 63 : 508 (2004)
- 3) Weinblatt ME, et al. : Arthritis Rheum. , 48 : 35 (2003)
- 4) Furst DE, et al. : J Rheumatol. , 30 : 2563 (2003)
- 5) Keystone EC, et al. : Arthritis Rheum. , 50 : 1400 (2004)
- 6) Breedveld FC, et al. : Arthritis Rheum. , 54 : 26 (2006)
- 7) Gladman DD, et al. : Ann Rheum Dis. , 66 : 163 (2007)
- 8) Gladman DD, et al. : Arthritis Rheum. , 56 : 476 (2007)
- 9) van der heijge D, et al. : Arthritis Rheum. , 54 : 2136 (2006)
- 10) Hanauer SB, et al. : Gastroenterology. , 130 : 323 (2006)
- 11) Sanborn WJ, et al. : Gut. , 56 : 1232 (2007)
- 12) Colombel JF, et al. : Gastroenterology. , 132 : 52 (2007)
- 13) Salfeld J, et al. : Arthritis Rheum. , 41 : S57 (1998)

■文献請求先

エーザイ株式会社 安全管理部
FAX 03 (3811) 2710

■商品情報お問い合わせ先

エーザイ株式会社 お客様ホットライン
フリーダイヤル 0120 (419) 497

 **Abbott**
製造販売(輸入)元 **アボット ジャパン株式会社**
東京都港区三田3-5-27

販売元  **エーザイ株式会社**
東京都文京区小石川4-6-10

提携 アボット ラボラトリーズ

