

(新聞発表用)

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	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。
6	効能・効果	関節リウマチ (既存治療で効果不十分な場合に限る)
7	備考	本剤はヒト型抗ヒト TNF α モノクローナル抗体の抗リウマチ薬である。 別紙：添付文書案

(案)

承認番号：

薬価収載：

販売開始：

国際誕生：2002年12月

生物由来製品
劇薬
指定医薬品
処方せん医薬品¹⁾ヒト型抗ヒト TNF α モノクローナル抗体製剤**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(ゾボット ラボラトリーズ所有)

HUMIRA[®]

■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。結核菌感染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。
- 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。

■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
	リン酸三水素ナトリウム	0.688mg
	塩化ナトリウム	4.932mg
	ホウソルベート80	0.8mg
	水酸化ナトリウム	適量
剤形	注射剤（フレフアルドシリンジ）	
性状	無色透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

関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限り）

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

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。

■用法・用量

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。

<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）には注射しないこと（「適用上の注意」の項参照）。
- (3) 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。

■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線結核治療所見のある患者）〔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を有する患者〔症状が悪化するおそれがある（「副作用」の項参照）。〕
- (5) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
- (6) 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）。
- (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偽陰性となる可能性があるため注意すること。また、本剤の適用にあたっては本剤投与のリスクベネフィットを慎重に検討すること。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) 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。
- (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（国内臨床試験での40mg隔週投与における産生率44.0%）。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。
- (11) 1) 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。
- (12) 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タンブ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

承認時までの副作用の発現状況は、以下のとおりである。

＜国内臨床試験＞

国内の臨床試験において、安全性評価対象 382 例中 366 例 (95.8%) に副作用が認められ、その主なものは、鼻咽頭炎 146 例 (38.2%)、注射部位紅斑 83 例 (21.7%)、発疹 61 例 (16.0%)、注射部位反応 46 例 (12.0%)、そう痒症 43 例 (11.3%)、気管支炎 39 例 (10.2%) 等であった。

＜海外臨床試験＞

海外における本剤単独投与による臨床試験において、本剤総症例数 1214 例中 927 例 (76.4%) に認められた主な副作用は、鼻咽頭炎 154 例 (12.7%)、頭痛 114 例 (9.4%)、そう痒症 82 例 (6.8%)、悪心 72 例 (5.9%)、発疹 69 例 (5.7%)、咳嗽 65 例 (5.4%)、気管支炎 64 例 (5.3%)、インフルエンザ 61 例 (5.0%)、注射部位紅斑 58 例 (4.8%) 等であった。

(1) 重大な副作用

- 敗血症 (0.5%)、肺炎 (3.4%) 等の重篤な感染症：重篤な感染症(敗血症、肺炎等)や真菌感染症等の各種日和見感染症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 (0.5%)：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。結核菌感染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^②)：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^②)：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^②)：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。十分に観察を行い、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^②)：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 (0.8%)：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。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。

^② 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 ^(①)
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、頸動脈、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、横痃、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	気分障害、神経過敏、激越、落ち着きのなさ、神経感覚障害 (錯感覚を含む)、失神、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)、リンパ球数減少、貧血	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、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、リンパ管癌移	特発性血小板減少性紫斑病 (ITP)、APTT 延長
代謝・栄養	血中コレステロール上昇、血中トリグリセリド上昇	乳酸脱水素酵素 (LDH) 上昇、体重増加、高血糖、CK (CPK) 上昇、CRP 上昇、体重減少、血中尿酸増加、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	
感覚器		耳鳴、結膜炎、眼の異常感、白内障、眼瞼浮腫、中耳炎、麦粒腫、外耳炎、聴覚	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、角膜混濁、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、真菌性	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、緑内障、耳介腫脹、耳痛、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、T波逆転、フィブリン D ダイマー増加、肺梗塞、血栓性静脈炎、動脈硬化症、出血、ほてり、不安定血圧、未梢動脈瘤、静脈炎、壊死性血管炎、血管拡張	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	気管支肺炎、喉頭気管炎、気管支炎、インフルエンザ性肺炎、鼻出血、喘息、原因不明の器質性肺炎、発声障害、呼吸困難、中絶症候群、吐血、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	肺水腫、咽頭浮腫

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注1)}
消化器	下痢, 便秘, 腹痛, 歯周病	悪心, 口内炎, 腸炎, 嚔歯, 嘔吐, 胃炎, 胃不快感, 口唇炎, 痔核, 食道炎, 腹部腫満, 胃潰瘍, 歯痛 (歯知覚過敏を含む), 口腔ヘルペス, 口腔カンジダ症, ウイルス性胃腸炎	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, 憩室炎, 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, 腹部腫満, 胃腸感染, ヘリコバクター感染, 耳下腺炎, 歯膿瘍, 歯感染, 胃炎, 大腸炎, 悪性腹水	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	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, 皮膚炎 (接触性皮膚炎, アレルギー性皮膚炎を含む)	爪趾炎, 毛包炎, 皮膚真菌感染, 皮下組織膿瘍, 皮膚乳頭腫, 蕁麻疹, 皮下出血, 皮膚潰瘍, 過角化, 紫斑, 脱毛症	感染性表皮膿疱, 伝染性軟腫, 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, 脂溶性角化症, 脂肪腫, 皮膚の新生物, 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, ざ瘡, 水疱, 褥瘡性潰瘍, 皮膚萎縮, 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	血管浮腫, 斑状出血, 脂肪織炎, 血管神経性浮腫, 皮膚血管炎
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, 筋萎縮, 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	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	甲状腺障害
泌尿器・生殖器	血尿	膀胱炎, 女性生殖系感染, 蛋白尿, 尿中白血球エステラーゼ陽性, 血中尿酸増加, 尿沈渣陽性, 尿中ブドウ糖陽性, 尿中ケトン体陽性, 夜間頻尿, 不正子宮出血, 腎・尿路結石, 卵巣新生物	腎臓腫瘍, 血中クレアチニン増加, 尿中細菌検出, 子宮平滑筋腫, 腎機能障害, 頻尿, 慢性腎不全, 水腎症, 腎梗塞, 膀胱炎, 性器出血, 月経過多, 前立腺炎, 陰部そう痒症, 陰分泌, 卵巣癌	膀胱及び尿道症状, 腎臓腫瘍, 月経周期障害

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注1)}
全身症状	発熱	倦怠感, 末梢性浮腫, 胸痛, 胸部不快感, 悪寒, 冷感, 季節性アレルギー, 化膿	口温, 疲労, 異常感, 腫痛, 顔面浮腫, 熱感, 低体温, 治療不良, 異物感, 潰瘍, 食物アレルギー, ウイルス感染, 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, 単純ヘルペス感染	無力症, 浮腫, インフルエンザ様疾患
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カ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) 投与时：
 - 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) 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112週間まで、海外では10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していない。
- (2) 本邦において、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) 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さらに、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。
- (4) 本剤は、マウス及びラット等げっ歯類に投与すると、中和抗体陽性化と薬理的活性の消失が認められ、十分な曝露量が得られない。このため、がん原性試験は実施されていない。
- (5) 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。

■薬物動態

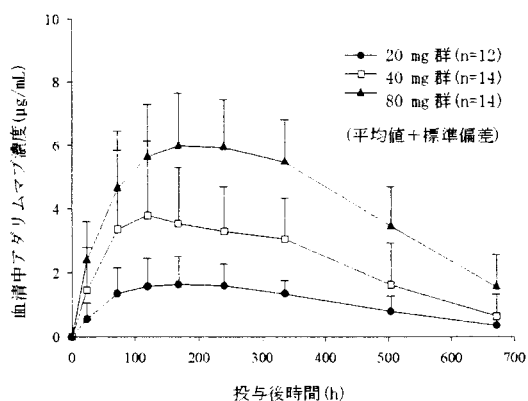
1. 薬物動態

(1) 血中濃度

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} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	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_{0-36h} ($\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$)	465.8 ± 217.8 (n=12)	1039.1 ± 530.7 (n=14)	1697.2 ± 455.8 (n=14)
AUC_{0-672h} ($\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$)	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 40 mg を単回皮下投与したときの C_{max} 及び T_{max} は、それぞれ $4.7 \pm 1.6 \mu\text{g}/\text{mL}$ 及び 131 ± 56 時間であった。アダリムマブ 40 mg 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 $3 \mu\text{g}/\text{mL}$ 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) 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. 国内臨床試験

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³⁾

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

3. 悪性腫瘍発現頻度(海外臨床試験)^{2)~11)}

海外における関節リウマチ、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 4,843 例、延べ投与 13,000 人年以上)において、リンパ腫の発現は、約 0.12/100 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 3.5 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 0.8/100 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。

(関節症性乾癬、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

1. 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 (IC_{50} 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 (IC_{50} 値: $1.4-3.5 \times 10^{-11}$ mol/L)。

2. 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¹²⁾。

■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分子からなる糖タンパク質

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）が含有されているため、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

- 1) 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ずること。
- 2) 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。
- 3) 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。

■包装

ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.8mL：40mg×1シリンジ

■主要文献

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



■文献請求先

アボット ジャパン株式会社 くすり相談室
〒540-0001 大阪市中央区城見2-2-53
TEL (06) 6942-2065

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室
☎ 0120 (419) 497

 **Abbott**
アボット ジャパン株式会社
製造販売(輸入)元
大阪市中央区城見2-2-53
 **Eisai**
エーザイ株式会社
販売元
東京都文京区小石川4-6-10