

日本標準商品分類番号 873999

医薬品リスク管理計画製品

## 総合製品情報概要

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品<sup>注</sup>

ヒト型抗ヒトTNF $\alpha$ モノクローナル抗体製剤

薬価基準収載

### アダリムマブBS皮下注

40mgシリンジ0.8mL〔FKB〕  
40mgペン0.8mL〔FKB〕  
20mgシリンジ0.4mL〔FKB〕

Adalimumab BS Subcutaneous Injection 〔FKB〕

アダリムマブ(遺伝子組換え)〔アダリムマブ後続1〕製剤

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

効能又は効果  
追加



#### 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- $\gamma$ 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〕

#### 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〕

## 目次

<b>I. 開発の経緯</b> .....	4
<b>II. 特性</b> .....	5
<b>III. 製品情報(ドラッグインフォメーション)</b> .....	6
1. 警告 .....	6
2. 禁忌 .....	7
3. 組成・性状 .....	7
4. 効能又は効果 .....	8
5. 効能又は効果に関連する注意 .....	9
6. 用法及び用量 .....	10
7. 用法及び用量に関連する注意 .....	11
8. 重要な基本的注意 .....	12
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 .....	13
10. 相互作用 .....	14
11. 副作用 .....	15
14. 適用上の注意 .....	18
15. その他の注意 .....	18
<b>IV. 効能又は効果の解説</b> .....	19
<b>V. 臨床成績</b> .....	20
1. 臨床データパッケージ .....	20
2. 有効性の同等性／同質性評価試験(海外二重盲検比較試験:FKB327-002試験) .....	21
3. 長期有効性・安全性の同等性／同質性評価試験(海外継続投与試験:FKB327-003試験) .....	24

<b>VI. 薬物動態</b> .....	38
1. 血中濃度 .....	38
2. 分布 .....	41
3. 代謝・排泄 .....	41
<b>VII. 薬効薬理</b> .....	42
1. 作用機序 .....	42
2. 臨床薬理試験 .....	42
<b>VIII. 非臨床試験に関わる事項</b> .....	44
1. 薬効薬理 .....	44
2. 安全性薬理試験 .....	45
3. 毒性試験 .....	45
<b>IX. 有効成分に関する理化学的知見／製剤学的事項／ 取扱い上の注意／包装</b> .....	46
1. 有効成分に関する理化学的知見 .....	46
2. 製剤学的事項 .....	47
3. 取扱い上の注意 .....	47
4. 包装 .....	47
<b>X. 関連情報／主要文献／製造販売業者の名称及び住所／ 文献請求先・製品情報お問い合わせ先</b> .....	48
1. 関連情報 .....	48
2. 主要文献 .....	48
3. 製造販売業者の名称及び住所 .....	49
4. 文献請求先・製品情報お問い合わせ先 .....	49

## I. 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 $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ : TNF- $\alpha$ )モノクローナル抗体で、ヒトTNF- $\alpha$ に対して高い親和性を有します。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、協和キリン富士フィ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す。

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において実施計画しました。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)、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)を実施しました。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及びFKB327-003継続投与試験)を実施しました。さらに、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)を実施しました。

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月に承認を得ました。また、2021年8月及び2022年2月に効能・効果追加の承認を得ました。

### 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)

## II. 特性

- 1 本剤は日本初のアダリムマブのバイオ後続品です。
- 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)を有しています。(p46参照)  
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／同質性が示されました。(p19、44参照)
- 3 健康成人を対象とした国内第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ました。(p38参照)
- 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ました。(p21～23参照)  
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り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ました。(p24～37参照)
- 5 本剤の20mgと40mgシリンジ製剤は、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す。本剤の40mgペン製剤は、キャップを外して、押し込むだけの2ステップ自己注射が可能な製剤です。
- 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ます。

主な副作用(発現頻度5%以上)は、頭痛、自己抗体陽性(抗DNA抗体陽性、抗核抗体陽性)、上気道感染(鼻咽頭炎等)、咳嗽、肝酵素上昇、発疹、そう痒症、湿疹、発熱、注射部位反応(紅斑、そう痒感、発疹、出血、腫脹、硬結等)などでした(電子添文の副作用及び臨床成績の安全性の結果をご参照ください)。



「警告・禁忌を含む使用上の注意」の改訂には十分ご注意ください。

## Ⅲ. 製品情報(ドラッグインフォメーション)

2022年2月改訂(第4版、効能変更、用量変更)

### 1. 警告

#### 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- $\gamma$ 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]

## 2. 禁忌

### 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]

## 3. 組成・性状

### 3.1 組成

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

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。

※シリンジ又はペン1本中

### 3.2 製剤の性状

販売名	アダリムマブBS皮下注【FKB】〈全製品共通〉
剤形	注射剤(プレフィルドシリンジ又はペン)
性状	無色～微黄褐色の澄明又は僅かに白濁した液
pH	4.9～5.5
浸透圧比	0.9～1.2

## Ⅲ. 製品情報(ドラッグインフォメーション)

### 4. 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	—	●



## 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 寛解維持効果は確認されていないため、漫然と投与しないこと。

### 〈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]

### Ⅲ. 製品情報(ドラッグインフォメーション)

#### 6. 用法及び用量

##### 〈関節リウマチ〉

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

##### 〈強直性脊椎炎〉

通常、成人にはアダリムマブ(遺伝子組換え)[アダリムマブ後続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]として初回に160mgを、初回投与2週間後に80mgを皮下注射する。初回投与4週間後以降は、40mgを2週に1回、皮下注射する。

##### 〈クローン病〉

通常、成人にはアダリムマブ(遺伝子組換え)[アダリムマブ後続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。

##### 〈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。

## 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。

### Ⅲ. 製品情報(ドラッグインフォメーション)

#### 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 $\alpha$ (腫瘍壊死因子 $\alpha$ )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と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- $\gamma$ 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%及び非感染性びどう膜炎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。

## 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- $\gamma$ 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。

## III. 製品情報(ドラッグインフォメーション)

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

血液疾患が悪化するおそれがある。[11.1.6 参照]

### 9.1.6 間質性肺炎の既往歴のある患者

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

### 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]

### 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。

### 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。

## 10. 相互作用

### 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



## 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。

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 重篤な感染症

敗血症(0.3%)、肺炎(2.6%)等の重篤な感染症(細菌、真菌(ニューモシスティス等)、ウイルス等の日和見感染によるもの)があらわれることがある。なお、感染症により死亡に至った症例が報告されている。投与中に重篤な感染症を発現した場合は、感染症がコントロールできるようになるまでは投与を中止すること。[1.1、1.2.1、2.1、8.1、9.1.1 参照]

#### 11.1.2 結核(0.3%)

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

#### 11.1.3 ループス様症候群(0.1%)

[8.7、15.1.3 参照]

#### 11.1.4 脱髄疾患(頻度不明)

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

#### 11.1.5 重篤なアレルギー反応(頻度不明)

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

#### 11.1.6 重篤な血液障害(頻度不明)

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

#### 11.1.7 間質性肺炎(0.8%)

肺線維症を含む間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部X線検査、胸部CT検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤投与を中止するとともにニューモシスティス肺炎と鑑別診断( $\beta$ -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]

## III. 製品情報(ドラッグインフォメーション)

### 11.2 その他の副作用

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
精神神経系	頭痛	不眠症、回転性めまい、浮動性めまい、感覚減退	脳出血、脳梗塞、味覚異常、ラクナ梗塞、神経痛、健忘、筋萎縮性側索硬化症、脳虚血、頸髄症、頭蓋内動脈瘤、頭蓋内圧上昇、片頭痛、腓骨神経麻痺、神経根障害、傾眠、くも膜下出血、振戦、三叉神経痛、迷走神経障害、不安障害、譫妄、摂食障害、神経症、良性神経鞘腫、意識消失、脳炎、錯覚、末梢性ニューロパチー、気分変化、体位性めまい、うつ病、感情障害、構音障害	気分障害、神経過敏、激越、落ち着きのなさ、神経感覚障害(錯覚を含む)、睡眠障害
血液・リンパ	自己抗体陽性(抗DNA抗体陽性、抗核抗体陽性)(14.7%)	貧血、リンパ球数減少、好酸球数増加、白血球百分率数異常(白血球数増加を含む)	リンパ球形態異常、血小板数増加、リンパ節症、リンパ節炎、脾臓出血、脾臓梗塞、リンパ管炎、リウマトイド因子(RF)増加、血中β-D-グルカン増加、リンパ球百分率異常(百分率増加を含む)、単球数異常(百分率増加及び減少を含む)、大小不同赤血球陽性、赤血球連鎖形成、赤血球数増加、好中球数増加、血中免疫グロブリンE増加、リンパ球数増加、トロンピン・アンチトロンピンⅢ複合体増加、血中アミラーゼ増加、血中トリプシン増加	特発性血小板減少性紫斑病(ITP)、APTT延長
代謝・栄養	—	血中トリグリセリド上昇、血中尿酸増加、血中コレステロール上昇、乳酸脱水素酵素(LDH)上昇、体重増加、高血糖、CK上昇、CRP上昇、高脂血症、糖尿病	体重減少、血中リン減少、食欲不振、血中アルブミン減少、総蛋白増加、血中カリウム減少、血中カルシウム減少、血中カルシウム増加、血中クロール減少、血中コレステロール減少、血中ナトリウム減少、血中トリグリセリド減少、CK減少、総蛋白減少、脱水、高カリウム血症、痛風、食欲亢進、肥満、低血糖、血中マグネシウム増加、血中リン増加、グリコヘモグロビン増加	—
感覚器	—	結膜炎、眼の異常感	麦粒腫、難聴、中耳炎、耳鳴、眼瞼浮腫、外耳炎、白内障、耳不快感、耳出血、結膜出血、眼脂、乾性角結膜炎、乱視、眼瞼炎、霰粒腫、複視、角膜炎、角膜症、高眼圧症、光視症、網膜変性、網膜静脈閉塞、高血圧性網膜症、強膜出血、強膜炎、真珠腫、緑内障、耳痛、角膜損傷、耳垢栓塞、角膜びらん、眼出血、硝子体浮遊物、耳感染、聴覚刺激検査異常、流涙増加、霧視、一過性視力低下、網膜出血、眼圧上昇	眼の刺激又は炎症、視覚障害、眼球感覚障害、全眼球炎、虹彩炎、耳介腫脹、耳そ痒症
循環器	—	高血圧	動悸、期外収縮、低血圧、心房細動、狭心症、心弁膜疾患、不整脈、心房頻脈、心不全、心タンポナーデ、心血管障害、冠動脈疾患、心室拡張、左房拡張、フィブリンDダイマー増加、頻脈、血栓性静脈炎、動脈硬化症、出血、ほてり、不安定血圧、末梢動脈瘤、静脈炎、壊死性血管炎、血管拡張、急性心筋梗塞、心電図異常、レイノー現象	心停止、冠動脈不全、心嚢液貯留、血腫、血管閉塞、大動脈狭窄、大動脈瘤
呼吸器	上気道感染(鼻咽頭炎等)(50.0%)、咳嗽	インフルエンザ、鼻炎、鼻漏、鼻閉	慢性気管支炎、喘息、気管支肺炎、喉頭気管支炎、インフルエンザ性肺炎、鼻出血、特発性器質化肺炎、発声障害、呼吸困難、中葉症候群、咽頭紅斑、くしゃみ、気管支狭窄、過換気、胸水、胸膜線維症、胸膜炎、気胸、喘鳴、声帯ポリープ、百日咳、喀血、下気道の炎症、肺塞栓症、扁桃肥大	肺水腫、咽頭浮腫
消化器	—	下痢、腹痛、歯周病、便秘、悪心、口内炎、腸炎、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、腹部腫脹、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、歯髓炎、脾臓の良性新生物、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、崟径ヘルニア、胃酸過多、脾腫大、急性脾炎、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
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、崟径部腫瘍、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、腔分泌物、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、腔腫脹、前立腺特異性抗原増加、緊張性膀胱、無月経、不規則月経、閉経期症状	膀胱及び尿道症状、腎臓痛、月経周期障害
全身症状	発熱	倦怠感、浮腫、胸痛、季節性アレルギー、単純ヘルペス感染	異常感、胸部不快感、ウイルス感染、悪寒、冷感、化膿、口渇、疲労、腫瘍、顔面浮腫、熱感、低体温、治癒不良、異物感、潰瘍、食物アレルギー、抗酸性桿菌感染、クリプトコッカス症、感染、転倒、背部損傷、創腐敗、CT異常、胸部X線異常、免疫学的検査異常、全身性エリテマトーデス、線維腺腫、乳房の良性新生物、乳房痛、乳頭痛、側腹部痛、真菌感染、腋窩痛、細菌感染、疼痛、圧迫感、腫脹、金属アレルギー、大腸菌感染、無力症、成長遅延	インフルエンザ様疾患、サルコイドーシス
投与部位	注射部位反応 <sup>注)</sup> (紅斑、そう痒感、発疹、出血、腫脹、硬結等)(23.7%)	-	-	-

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

## Ⅲ. 製品情報(ドラッグインフォメーション)

### 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。

### 15. その他の注意

#### 15.1 臨床使用に基づく情報

- 15.1.1 本剤の臨床試験は、国内で299週間まで、海外では13年間までの期間で実施されており、これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立されていない。
- 15.1.2 尋常性乾癬、関節症性乾癬及び膿疱性乾癬患者において、本剤と紫外線療法又は既存の全身療法との併用について、有効性及び安全性は確立されていない。
- 15.1.3 海外の臨床試験において、抗核抗体(ANA)陽性化が認められた本剤投与患者の割合は、プラセボ群と比較して増加した。これらの患者においてまれに、新たにループス様症候群を示唆する徴候が認められたが、投与中止後に改善した。[8.7、11.1.3 参照]
- 15.1.4 本剤はうつ血性心不全患者を対象とした臨床試験を実施していないが、本剤投与下でうつ血性心不全の悪化が報告されている。また、他の抗TNF製剤におけるうつ血性心不全を対象とした臨床試験では、心不全症状の悪化、死亡率の上昇が報告されている。[2.5 参照]
- 15.1.5 海外における関節リウマチ、関節症性乾癬、強直性脊椎炎、クローン病、潰瘍性大腸炎及び尋常性乾癬を対象とした比較対照試験及びオープン試験(曝露期間中央値約0.6年、被験者数23,036例、延べ投与34,000人年以上)において、リンパ腫の発現は、約0.11/100人年であった。この発現率は、一般集団から推測される例数の3倍であった。関節リウマチ患者及び慢性炎症性疾患の患者(特に活動性の高い患者、免疫抑制剤治療の慢性曝露の患者)では、リンパ腫のリスクが高かった。非黒色腫皮膚癌については、約0.7/100人年であった。リンパ腫及び非黒色腫皮膚癌以外の悪性腫瘍としては、乳癌、大腸癌、前立腺癌、肺癌、黒色腫皮膚癌が多く報告されている。これらの発現率と癌種は、一般人口から予想されるものと類似していた<sup>1)~10)</sup>。[1.1、8.2 参照]

#### 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。

# IV. 効能又は効果の解説

## 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ます。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）<sup>11)</sup>の結果より、本剤と先行バイオ医薬品<sup>2)</sup>の薬物動態の同等性／同質性が検証されました。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）<sup>13)</sup>の結果より、有効性において本剤と先行バイオ医薬品<sup>2)</sup>の同等性／同質性が検証されました。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ありませんでした。さらに、FKB327-002試験の継続投与試験（FKB327-003試験）<sup>14)</sup>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ました。以上のことから、先行バイオ医薬品が取得する効能・効果を本剤に外挿することは可能と考えられましたが、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）」で承認を取得しました。

注)米国で承認されたアダリムマブ（遺伝子組換え）製剤



# V. 臨床成績

「禁忌を含む使用上の注意」等はp8～16をご参照ください。

## 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・用量 投与期間
国内第I相 FKB327-006 <sup>11)</sup>	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 <sup>注1)</sup> )、 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 <sup>注1)</sup> を 40mg 皮下注射 単回
海外第I相 FKB327-001 <sup>12)</sup>	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 <sup>注1)</sup> ) <sup>注2)</sup> 、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(米国品) 又は先行バイオ医薬品(欧州品)を 40mg 皮下注射 単回
海外第III相 FKB327-002 <sup>13)</sup>	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 <sup>注1)</sup> )、 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 <sup>注1)</sup> を 1回40mg 2週に1回皮下注射 24週間
海外第III相 FKB327-003 <sup>14)</sup>	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 <sup>注1)</sup> )、 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 <sup>注1)</sup> 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 <sup>15)</sup>	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

注1) 米国で承認されたアダリムマブ(遺伝子組換え)製剤

注2) EUで承認されたアダリムマブ(遺伝子組換え)製剤

### 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。アメリカリウマチ学会(ACR)が提唱する評価基準では、8項目のコアセット(①疼痛(圧痛)関節数、②腫脹関節数、③患者による疼痛度の評価、④患者による疾患活動性の全般的評価、⑤医師による疾患活動性の全般的評価、⑥患者による身体機能の評価(AIMS、HAQ等)、⑦急性期炎症反応物質(赤沈値又はCRP濃度)、⑧X線所見等の画像診断法)でリウマチの活動性を評価し、①及び②がともに20%(50%、70%)以上改善し、かつ、③～⑦の5項目のうち、いずれか3項目で20%(50%、70%)以上の改善がみられたとき改善したと判定します。

### DAS28-CRP

CRP(C-反応性蛋白)を用いた28関節疾患活動スコア。DAS(Disease Activity Score)は、特定の関節における圧痛や腫れの有無、炎症反応をみる血液検査(CRP等)、患者の身体機能評価をもとに算出します。DASのスコアは、関節リウマチの現在の活動性や症状の程度をあらわし、治療効果を判断するための指標になります。28関節を用いる方法が一般的で、現在の患者の活動性評価として、DAS28 $\leq$ 3.2を低活動性、3.2<DAS28 $\leq$ 5.1を中等度活動性、DAS28>5.1を高度活動性と規定し、治療前後のDASスコアの変化で治療の反応性を判定し、DAS2.6未満にすることを目標に薬物療法を行います。

### アダリムマブBS「FKB」電子添文より抜粋

#### 6. 用法及び用量(関節リウマチ)

通常、成人にはアダリムマブ(遺伝子組換え)[アダリムマブ後続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。

#### 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。

#### 10. 相互作用

##### 10.2 併用注意(併用に注意すること)

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)



## 2 有効性の同等性／同質性評価試験

### 海外二重盲検比較試験：FKB327-002試験(外国人データ)

13) 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)

#### ①試験概要

**目的:**本剤と先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>の有効性・安全性の同等性／同質性を評価する。

**試験デザイン:**多施設共同、実薬対照、ランダム化、二重盲検、並行群間、同等性評価試験

**対象:**メトトレキサート(MTX)で効果不十分な中等度又は重度の関節リウマチ患者728例

**主な除外基準:**過去にアダリムマブの投与を受けた患者、関節リウマチの治療薬としてJAK阻害剤の投与を受けた患者

**投与方法:**対象を無作為に本剤投与群(本剤群)366例と先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>群362例の2群に割り付け、MTX併用下で本剤又は先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>40mgを2週に1回24週間反復投与した。

**評価項目:**

【主要評価項目】投与開始後24週時点でのACR20到達被験者の割合

【重要な副次評価項目】24週時点におけるCRPに基づくDAS28(DAS28-CRP)スコアの平均値

【安全性】有害事象

【解析計画】最大の解析対象集団(FAS)を対象とし、24週時のACR20到達被験者の割合の両群間の差の95%信頼区間(CI)が事前に設定した同等性許容域-13%から13%の範囲内であるとき同等であるとした。また、重要な副次評価項目DAS28-CRPについても、同等性許容域(24週時の差が-0.6~0.6の範囲内)を設定して評価した。

#### ②患者背景

対象患者の平均年齢は本剤群53.0歳、先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>群53.6歳でした。

#### 患者背景

	本剤群 N=366	先行バイオ医薬品 <sup>注)</sup> 群 N=362	合計 N=728
年齢(歳)			
平均年齢(SD)	53.0(12.04)	53.6(12.32)	53.3(12.18)
65歳未満:被験者数(%)	302(82.5)	299(82.6)	601(82.6)
65歳以上:被験者数(%)	64(17.5)	63(17.4)	127(17.4)
性別、被験者数(%)			
男性	85(23.2)	78(21.5)	163(22.4)
女性	281(76.8)	284(78.5)	565(77.6)
人種、被験者数(%)			
白人	311(85.0)	308(85.1)	619(85.0)
黒人及びアフリカ系アメリカ人	2(0.5)	4(1.1)	6(0.8)
アメリカインディアン及びアラスカ先住民	1(0.3)	1(0.3)	2(0.3)
アジア人	1(0.3)	1(0.3)	2(0.3)
その他	51(13.9)	48(13.3)	99(13.6)
平均身長 cm(SD)	163.6(9.72)	163.0(8.86)	163.3(9.30)
平均体重 kg(SD) <sup>a</sup>	73.3(15.98)	73.6(15.61)	73.5(15.79)

<sup>a</sup>事前検査時のデータ

SD:標準偏差

注)米国で承認されたアダリムマブ(遺伝子組換え)製剤

## V. 臨床成績

### ③結果概要

#### 1) 主要評価項目: 24週時点でのACR20到達被験者の割合

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74.1%(69.3~78.5%)、先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>群75.7%(70.9~80.1%)で、両群はほぼ同様でした。ACR20到達被験者の割合の差の95%CIは-7.9~4.7%で、あらかじ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ました。

#### 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%CI]
本剤群	363	74.1%(269/363例)	-1.6[-7.9, 4.7]
先行バイオ医薬品 <sup>注)</sup> 群	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

#### 2) 重要な副次評価項目: 24週時点におけるCRPに基づくDAS28(DAS28-CRP)スコアの平均値

24週時点でのDAS28-CRPスコアの最小二乗平均(LSM)は、本剤群3.43(95%CI:3.29~3.57)、先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>群3.42(95%CI:3.28~3.56)で、両群はほぼ同様でした。DAS28-CRPスコアのLSMの差の95%CIは-0.16~0.18で、同等性許容域(-0.6~+0.6)の範囲内でした。なお、治験実施計画書に適合した解析対象集団では、24週時点でのDAS28-CRPスコアのLSMは、本剤群3.38、先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>群3.41で、DAS28-CRPスコアのLSMの差の95%CIは-0.21~0.15と、同等性許容域(-0.6~+0.6)の範囲内でした。

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<sup>注)</sup>群で同様でした。

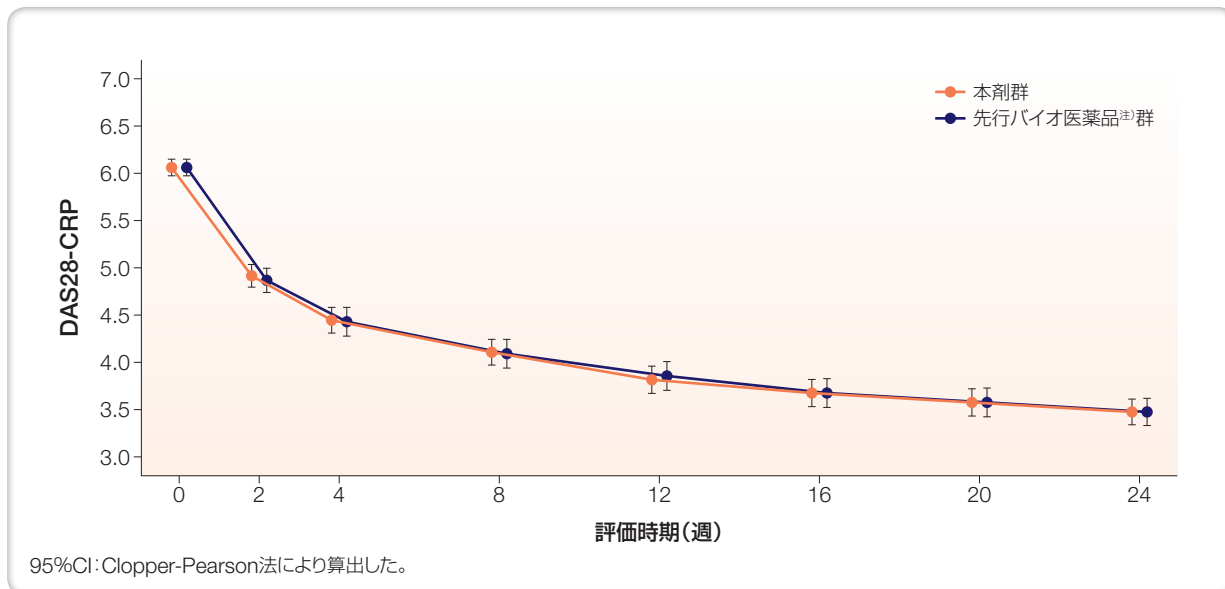
#### CRP値に基づくDAS28(DAS28-CRP)スコア(FAS)

	本剤群 N=363	先行バイオ医薬品 <sup>注)</sup> 群 N=358
24週時点 評価対象被験者数	340	339
LSM	3.43	3.42
95%CI	3.29, 3.57	3.28, 3.56
24週時点でのLSMの差(本剤 - 先行バイオ医薬品 <sup>注)</sup> 群)	0.01	
95%CI	-0.16, 0.18	
95%CIは同等性許容域(-6%~+6%)の範囲内か?	Yes	

関節リウマチに対する過去の生物学的製剤の使用、地域、ベースライン時のDAS28-CRPスコア、週、投与群及び週×投与群の交互作用に対し固定効果項をもつ反復測定解析モデルから推定されたLSM及びCI

注) 米国で承認されたアダリムマブ(遺伝子組換え)製剤

### CRP値に基づくDAS28(DAS28-CRP)スコアの平均値(95%CI)の推移(FAS)



### 3) 安全性

安全性評価対象(本剤群366例、先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>群362例)に発現した有害事象は、本剤群203例(55.5%)、先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>群223例(61.6%)でした。主な有害事象は、本剤群及び先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>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%)でした。

副作用は、本剤群で74例(20.2%)、先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>群で84例(23.2%)に発現しました。両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1.4%、先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>群2.2%、以下同順)及び高コレステロール血症(1.6%、1.9%)で、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%)でした。

重篤な有害事象の発現割合は、本剤群4.1%、先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>群5.2%で、両群間に大きな差は認められませんでした。器官別大分類(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値でした。

本剤群で1例、死亡に至った副作用が認められました。これは、投与開始後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週間後に死亡した症例で、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」と判断しました。

注)米国で承認されたアダリムマブ(遺伝子組換え)製剤

#### アダリムマブBS「FKB」電子添文より抜粋

##### 6. 用法及び用量(関節リウマチ)

通常、成人にはアダリムマブ(遺伝子組換え)[アダリムマブ後続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。

##### 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。

##### 10. 相互作用

##### 10.2 併用注意(併用に注意すること)

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)

## V. 臨床成績

### 3 長期有効性・安全性の同等性／同質性評価試験

#### 海外継続投与試験：FKB327-003試験（外国人データ）

14) 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）

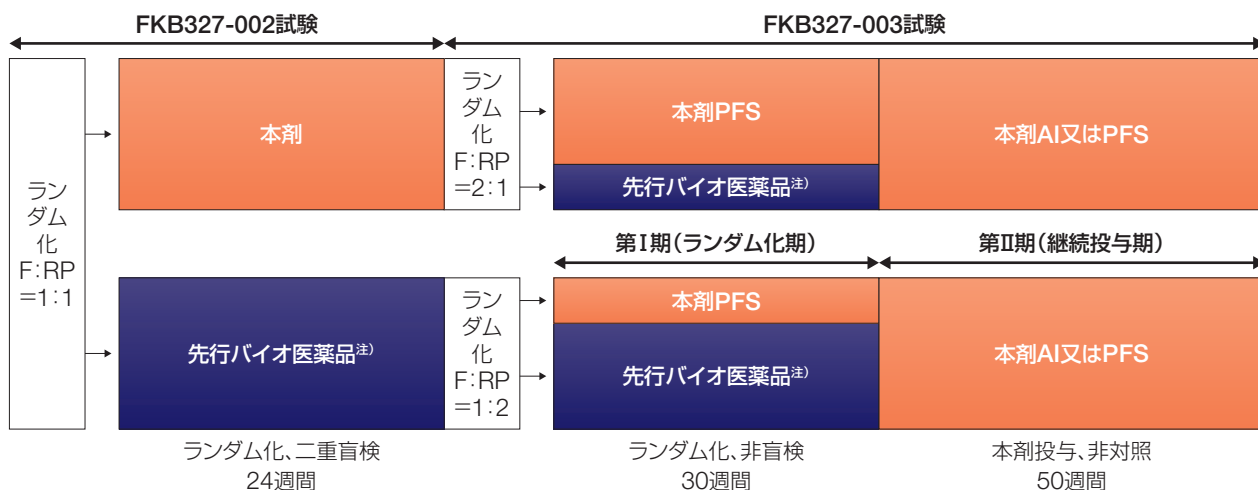
##### ①試験概要

**目的：**本剤と先行バイオ医薬品<sup>注</sup>の長期投与における安全性、免疫原性、有効性、薬物動態を評価する。

**試験デザイン：**本試験は、第Ⅰ期（本剤／先行バイオ医薬品<sup>注</sup>相互の切り替え、30週間）及び第Ⅱ期（本剤への再切り替え、50週間）から構成され、第Ⅰ期（ランダム化期）は多施設共同、実薬対照、ランダム化、非盲検、並行群間比較試験、第Ⅱ期（継続投与期）は非対照試験とした。

**対象：**第Ⅰ期：FKB327-002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645例。  
第Ⅱ期：第Ⅰ期から継続した572例。

**投与方法：**FKB327-002試験で本剤投与群であった被験者を本剤投与群（本剤群）又は先行バイオ医薬品<sup>注</sup>投与群（先行バイオ医薬品<sup>注</sup>群）に、また先行バイオ医薬品<sup>注</sup>群であった被験者を先行バイオ医薬品<sup>注</sup>群又は本剤群に、それぞれ2：1の割合で再割り付けし、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）。その後、すべての被験者に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Ⅱ期）。なお、本剤は第Ⅰ期ではプレフィルドシリンジ製剤（PFS）を、第Ⅱ期は米国以外の患者ではオートインジェクター製剤（AI）を使用した。



F：本剤群、RP：先行バイオ医薬品<sup>注</sup>群

AI：オートインジェクター製剤（ペン）、PFS：プレフィルドシリンジ製剤

##### 評価項目：

【主要評価項目】安全性

【副次評価項目】ACR20/50/70、CRPに基づくDAS28（DAS28-CRP）スコアの変化量

【その他の評価項目】免疫原性、薬物動態

【解析計画】最大の解析対象集団（FAS）を対象とし、本試験開始時に行われた再割り付けに基づく被験者群別に評価した。

注）米国で承認されたアダリムマブ（遺伝子組換え）製剤

## ②患者背景

対象患者の平均年齢は52.9(18～93)歳、平均体重±標準偏差は74.6±15.8kgで、女性及び白人が大多数(女性77.7%、白人85.6%)を占めていました。65歳以上の割合は、先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>群→先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>群→本剤群(RP-RP-F群)で20.7%と、他の群(11.1～15.3%)より高かったものの、平均年齢ではRP-RP-F群が54.0歳であったのに対し、他の群では52.1～52.7歳で、大きな差は認められませんでした。

### 患者背景

	F-F-F N=216	F-RP-F N=108	RP-F-F N=108	RP-RP-F N=213	合計 N=645
年齢(歳)					
平均年齢(SD)	52.7(12.35)	52.1(11.35)	52.3(11.93)	54.0(12.60)	52.9(12.20)
65歳未満:被験者数(%)	183(84.7)	92(85.2)	96(88.9)	169(79.3)	540(83.7)
65歳以上:被験者数(%)	33(15.3)	16(14.8)	12(11.1)	44(20.7)	105(16.3)
性別、被験者数(%)					
男性	54(25.0)	23(21.3)	25(23.1)	42(19.7)	144(22.3)
女性	162(75.0)	85(78.7)	83(76.9)	171(80.3)	501(77.7)
人種、被験者数(%)					
白人	187(86.6)	90(83.3)	90(83.3)	185(86.9)	552(85.6)
黒人及びアフリカ系アメリカ人	1(0.5)	1(0.9)	2(1.9)	2(0.9)	6(0.9)
アメリカインディアン及びアラスカ先住民	1(0.5)	0	0	1(0.5)	2(0.3)
アジア人	1(0.5)	0	1(0.9)	0	2(0.3)
その他	26(12.0)	17(15.7)	15(13.9)	25(11.7)	83(12.9)
平均身長 cm(SD)	164.2 (10.29)	163.3 (9.20)	163.7 (8.36)	162.3 (9.07)	163.3 (9.42)
平均体重 kg(SD)	74.3 (15.99)	74.9 (15.86)	75.3 (16.55)	74.3 (15.42)	74.6 (15.85)

F:本剤群、RP:先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>群、SD:標準偏差

体重はFKB327-002試験の投与開始後24週時点の数字であるが、その他はFKB327-003試験の事前検査時のデータである。

注)米国で承認されたアダリムマブ(遺伝子組換え)製剤

#### アダリムマブBS「FKB」電子添文より抜粋

##### 6. 用法及び用量(関節リウマチ)

通常、成人にはアダリムマブ(遺伝子組換え)[アダリムマブ後続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。

##### 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。

##### 10. 相互作用

##### 10.2 併用注意(併用に注意すること)

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)

## V. 臨床成績

### ③結果概要

#### 1) 主要評価項目: 安全性

第I期(治験薬別)における副作用の発現割合は、本剤→本剤群(F-F群)が18.1%であったのに対して本剤群→先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>群(F-RP群)は19.4%、また、先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>群→先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>群(RP-RP群)が23.0%であったのに対して先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>群→本剤群(RP-F群)は25.0%と、両群間に差を認めませんでした。副作用の器官別大分類(SOC)別の集計では、いずれの群でも「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%であったのに対してF-RP群は8.3%、RP-RP群が13.1%であったのに対してRP-F群は10.2%と、大きな差は認められませんでした。事象(PT)別にみた主な副作用は、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%)などでした。

第II期(治療群別)における副作用の発現割合は、22.0%(126例/572例)でした。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%と最も高く、事象別にみた主な副作用は、尿路感染(2.6%)、気管支炎(2.1%)、上気道感染(1.9%)などでした。

4例(本剤投与時に3例、先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>投与時に1例)に死亡に至った有害事象が認められました。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)が、先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>投与時では脳血管発作(RP-RP-F群)が各1例に認められましたが、死亡及び脳血管発作は治験薬との因果関係が否定されました。

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<sup>注)</sup>の切り替え及び再切り替えを行っても、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ませんでした。

免疫原性のプロファイルについては、切り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ませんでした。

#### FKB327-003試験(第I期): 有害事象の要約

	F-F N=216 n(%)	F-RP N=108 n(%)	RP-F N=108 n(%)	RP-RP N=213 n(%)	合計 N=645 n(%)
有害事象を1件以上発現した被験者	103(47.7)	59(54.6)	59(54.6)	117(54.9)	338(52.4)
副作用を1件以上発現した被験者	39(18.1)	21(19.4)	27(25.0)	49(23.0)	136(21.1)
重症度が高度と判断された有害事象を1件以上発現した被験者	5(2.3)	2(1.9)	3(2.8)	2(0.9)	12(1.9)
死亡した被験者	0	0	1(0.9)	1(0.5)	2(0.3)
死亡に至った有害事象を発現した被験者	0	0	1(0.9)	1(0.5)	2(0.3)
重篤な有害事象の件数	7	9	9	7	32
重篤な有害事象を1件以上発現した被験者	5(2.3)	7(6.5)	5(4.6)	7(3.3)	24(3.7)
治験中止に至った有害事象を発現した被験者	10(4.6)	0	4(3.7)	11(5.2)	25(3.9)
治験中止に至った重篤な有害事象を発現した被験者	0	0	0	2(0.9)	2(0.3)
休薬に至った有害事象を1件以上発現した被験者	19(8.8)	9(8.3)	14(13.0)	20(9.4)	62(9.6)
休薬に至った重篤な有害事象を1件以上発現した被験者	3(1.4)	2(1.9)	4(3.7)	2(0.9)	11(1.7)

F: 本剤群, RP: 先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>群

注) 米国で承認されたアダリムマブ(遺伝子組換え)製剤



## FKB327-003試験(第II期):有害事象の要約

	F-F-F N=189 n(%)	F-RP-F N=100 n(%)	RP-F-F N=93 n(%)	RP-RP-F N=190 n(%)	合計 N=572 n(%)
有害事象を1件以上発現した被験者	114(60.3)	61(61.0)	51(54.8)	114(60.0)	340(59.4)
副作用を1件以上発現した被験者	43(22.8)	24(24.0)	22(23.7)	37(19.5)	126(22.0)
重症度が高度と判断された有害事象を1件以上発現した被験者	2(1.1)	8(8.0)	4(4.3)	5(2.6)	19(3.3)
死亡した被験者	0	0	1(1.1)	1(0.5)	2(0.3)
死亡に至った有害事象を発現した被験者	0	0	1(1.1)	1(0.5)	2(0.3)
重篤な有害事象の件数	8	11	11	15	45
重篤な有害事象を1件以上発現した被験者	8(4.2)	8(8.0)	6(6.5)	11(5.8)	33(5.8)
治験中止に至った有害事象を発現した被験者	4(2.1)	5(5.0)	6(6.5)	10(5.3)	25(4.4)
治験中止に至った重篤な有害事象を発現した被験者	2(1.1)	2(2.0)	3(3.2)	3(1.6)	10(1.7)
休薬に至った有害事象を1件以上発現した被験者	14(7.4)	5(5.0)	8(8.6)	9(4.7)	36(6.3)
休薬に至った重篤な有害事象を1件以上発現した被験者	2(1.1)	0	2(2.2)	2(1.1)	6(1.0)

F: 本剤群, RP: 先行バイオ医薬品<sup>(注)</sup>群

注) 米国で承認されたアダリムマブ(遺伝子組換え)製剤

## FKB327-003試験(全期間):

## 本剤 オートインジェクター製剤(AI) / プレフィルドシリンジ製剤(PFS)別の有害事象の要約

	本剤 AI 使用時 N=507 440.8953 人年		本剤 PFS 使用時 N=359 232.8542 人年	
	n(%)	件数 (件/人年)	n(%)	件数 (件/人年)
有害事象を1件以上発現した被験者	298(58.8)	666(1.511)	193(53.8)	484(2.079)
副作用を1件以上発現した被験者	112(22.1)	200(0.454)	76(21.2)	144(0.618)
重症度が高度と判断された有害事象を1件以上発現した被験者	16(3.2)	26(0.059)	11(3.1)	20(0.086)
死亡に至った有害事象を発現した被験者	2(0.4)	3(0.007)	1(0.3)	1(0.004)
重篤な有害事象を1件以上発現した被験者	30(5.9)	39(0.088)	13(3.6)	22(0.094)
治験中止に至った有害事象を発現した被験者	24(4.7)	38(0.086)	15(4.2)	23(0.099)
治験中止に至った重篤な有害事象を発現した被験者	10(2.0)	17(0.039)	0	0
休薬に至った有害事象を1件以上発現した被験者	29(5.7)	32(0.073)	39(10.9)	55(0.236)
休薬に至った重篤な有害事象を1件以上発現した被験者	4(0.8)	4(0.009)	9(2.5)	12(0.052)

## アダリムマブBS「FKB」電子添文より抜粋

## 6. 用法及び用量(関節リウマチ)

通常、成人にはアダリムマブ(遺伝子組換え)[アダリムマブ後続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。

## 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。

## 10. 相互作用

## 10.2 併用注意(併用に注意すること)

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)

## V. 臨床成績

### 第Ⅲ相臨床試験の併合解析:有害事象の要約(治験薬別)(FKB327-002試験~FKB327-003試験の全期間)

	本剤投与時 N=664 837.26 人年		先行バイオ医薬品 <sup>注</sup> 投与時 N=470 336.01 人年		合計 N=728
	n(%)	件/人年(95%CI) 件数	n(%)	件/人年(95%CI) 件数	n(%)
有害事象を1件以上発現した被験者	481(72.4)	2.00(1.91-2.10) 1675件	311(66.2)	2.69(2.52-2.87) 905件	595(81.7)
副作用を1件以上発現した被験者	207(31.2)	0.56(0.51-0.61) 467件	132(28.1)	0.74(0.66-0.84) 250件	286(39.3)
重症度が高度と判断された有害事象を1件以上発現した被験者	36(5.4)	0.073(NC) 61件	12(2.6)	0.039(NC) 13件	47(6.5)
死亡に至った有害事象を発現した被験者	4(0.6)	0.006(NC) 5件	1(0.2)	0.003(NC) 1件	5(0.7)
重篤な有害事象を1件以上発現した被験者	58(8.7)	0.10(0.08-0.12) 80件	34(7.2)	0.11(0.08-0.15) 37件	88(12.1)
治験中止に至った有害事象を発現した被験者	53(8.0)	0.09(0.08-0.12) 79件	21(4.5)	0.07(0.04-0.10) 22件	74(10.2)
治験中止に至った重篤な有害事象を発現した被験者	18(2.7)	0.030(NC) 25件	9(1.9)	0.027(NC) 9件	27(3.7)
休薬に至った有害事象を1件以上発現した被験者	86(13.0)	0.142(NC) 119件	62(13.2)	0.256(NC) 86件	137(18.8)
休薬に至った重篤な有害事象を1件以上発現した被験者	18(2.7)	0.026(NC) 22件	9(1.9)	0.027(NC) 9件	26(3.6)

NC:未算出

### 治療群別の併合解析:有害事象の要約(FKB327-002試験~FKB327-003試験(第I期))

	F-F N=216 n(%)	F-RP N=108 n(%)	RP-F N=108 n(%)	RP-RP N=213 n(%)
有害事象を1件以上発現した被験者	144(66.7)	80(74.1)	87(80.6)	159(74.6)
副作用を1件以上発現した被験者	59(27.3)	32(29.6)	40(37.0)	73(34.3)
重篤な有害事象を1件以上発現した被験者	8(3.7)	7(6.5)	12(11.1)	11(5.2)
治験中止に至った有害事象を発現した被験者	10(4.6)	0	4(3.7)	11(5.2)

F:本剤, RP:先行バイオ医薬品<sup>注</sup>

注)米国で承認されたアダリムマブ(遺伝子組換え)製剤

## FKB327-003試験(第I期):比較的よく見られる有害事象及び副作用の発現状況(いずれかの群で2%以上)

SOC PT	有害事象				副作用			
	F-F N=216 n(%)	F-RP N=108 n(%)	RP-F N=108 n(%)	RP-RP N=213 n(%)	F-F N=216 n(%)	F-RP N=108 n(%)	RP-F N=108 n(%)	RP-RP N=213 n(%)
有害事象を1件以上 発現した被験者	103(47.7)	59(54.6)	59(54.6)	117(54.9)	39(18.1)	21(19.4)	27(25.0)	49(23.0)
感染症および寄生虫症	45(20.8)	27(25.0)	27(25.0)	63(29.6)	20(9.3)	9(8.3)	11(10.2)	28(13.1)
上咽頭炎	7(3.2)	9(8.3)	6(5.6)	13(6.1)	4(1.9)	2(1.9)	1(0.9)	3(1.4)
気管支炎	10(4.6)	3(2.8)	2(1.9)	11(5.2)	5(2.3)	2(1.9)	2(1.9)	4(1.9)
上気道感染	3(1.4)	2(1.9)	3(2.8)	7(3.3)	1(0.5)	0	0	4(1.9)
咽頭炎	6(2.8)	3(2.8)	3(2.8)	4(1.9)	4(1.9)	1(0.9)	1(0.9)	0
尿路感染	6(2.8)	3(2.8)	3(2.8)	4(1.9)	0	1(0.9)	3(2.8)	2(0.9)
潜伏結核	3(1.4)	0	4(3.7)	4(1.9)	0	0	1(0.9)	3(1.4)
臨床検査	23(10.6)	6(5.6)	7(6.5)	15(7.0)	8(3.7)	3(2.8)	4(3.7)	9(4.2)
結核菌群検査陽性	7(3.2)	2(1.9)	2(1.9)	6(2.8)	2(0.9)	1(0.9)	2(1.9)	5(2.3)
代謝および栄養障害	4(1.9)	6(5.6)	3(2.8)	8(3.8)	2(0.9)	1(0.9)	0	1(0.5)
高コレステロール血症	3(1.4)	3(2.8)	2(1.9)	3(1.4)	2(0.9)	0	0	1(0.5)
筋骨格系および結合組織障害	28(13.0)	15(13.9)	17(15.7)	16(7.5)	3(1.4)	2(1.9)	5(4.6)	4(1.9)
関節リウマチ	12(5.6)	7(6.5)	5(4.6)	8(3.8)	3(1.4)	1(0.9)	2(1.9)	3(1.4)
関節痛	2(0.9)	0	3(2.8)	1(0.5)	0	0	1(0.9)	0
血管障害	3(1.4)	4(3.7)	4(3.7)	8(3.8)	0	0	2(1.9)	1(0.5)
高血圧	2(0.9)	3(2.8)	3(2.8)	4(1.9)	0	0	1(0.9)	1(0.5)

MedDRA/J ver. 21.0

F:本剤、RP:先行バイオ医薬品<sup>※</sup>

注)米国で承認されたアダリムマブ(遺伝子組換え)製剤

## アダリムマブBS「FKB」電子添文より抜粋

## 6. 用法及び用量(関節リウマチ)

通常、成人にはアダリムマブ(遺伝子組換え)[アダリムマブ後続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。

## 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。

## 10. 相互作用

## 10.2 併用注意(併用に注意すること)

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)

## V. 臨床成績

### FKB327-003試験(第II期): 比較的良好に見られる有害事象及び副作用の発現状況(いずれかの群で2%以上)

SOC PT	有害事象					副作用
	F-F-F N=189 n(%)	F-RP-F N=100 n(%)	RP-F-F N=93 n(%)	RP-RP-F N=190 n(%)	合計 N=572 n(%)	合計 N=572 n(%)
有害事象を1件以上発現した被験者	114(60.3)	61(61.0)	51(54.8)	114(60.0)	340(59.4)	126(22.0)
血液およびリンパ系障害 貧血	5(2.6) 1(0.5)	5(5.0) 4(4.0)	1(1.1) 0	7(3.7) 6(3.2)	18(3.1) 11(1.9)	4(0.7) 0
内分泌障害 甲状腺機能低下症	0 0	2(2.0) 2(2.0)	0 0	0 0	2(0.3) 2(0.3)	0 0
胃腸障害 悪心 裂孔ヘルニア	8(4.2) 1(0.5) 0	1(1.0) 0 0	3(3.2) 2(2.2) 2(2.2)	9(4.7) 0 0	21(3.7) 3(0.5) 2(0.3)	2(0.3) 1(0.2) 0
感染症および寄生虫症	68(36.0)	26(26.0)	34(36.6)	61(32.1)	189(33.0)	80(14.0)
上咽頭炎	23(12.2)	8(8.0)	11(11.8)	18(9.5)	60(10.5)	10(1.7)
上気道感染	14(7.4)	1(1.0)	3(3.2)	6(3.2)	24(4.2)	11(1.9)
尿路感染	9(4.8)	3(3.0)	5(5.4)	7(3.7)	24(4.2)	15(2.6)
気管支炎	5(2.6)	3(3.0)	5(5.4)	8(4.2)	21(3.7)	12(2.1)
咽頭炎	5(2.6)	2(2.0)	6(6.5)	4(2.1)	17(3.0)	5(0.9)
潜伏結核	3(1.6)	1(1.0)	2(2.2)	4(2.1)	10(1.7)	8(1.4)
肺炎	0	2(2.0)	3(3.2)	2(1.1)	7(1.2)	4(0.7)
副鼻腔炎	1(0.5)	2(2.0)	1(1.1)	2(1.1)	6(1.0)	5(0.9)
胃腸炎	0	2(2.0)	1(1.1)	2(1.1)	5(0.9)	2(0.3)
傷害、中毒および処置合併症 挫傷	8(4.2) 1(0.5)	7(7.0) 1(1.0)	6(6.5) 2(2.2)	15(7.9) 2(1.1)	36(6.3) 6(1.0)	1(0.2) 0
臨床検査	11(5.8)	11(11.0)	6(6.5)	13(6.8)	41(7.2)	17(3.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5(2.6)	2(2.0)	2(2.2)	1(0.5)	10(1.7)	7(1.2)
C-反応性蛋白増加	0	4(4.0)	0	4(2.1)	8(1.4)	2(0.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5(2.6)	1(1.0)	0	1(0.5)	7(1.2)	5(0.9)
結核菌群検査陽性	0	2(2.0)	0	2(1.1)	4(0.7)	2(0.3)
血中クレアチニン増加	1(0.5)	2(2.0)	0	0	3(0.5)	1(0.2)
トランスアミナーゼ上昇	1(0.5)	0	2(2.2)	0	3(0.5)	2(0.3)
代謝および栄養障害 脂質異常症	6(3.2) 3(1.6)	8(8.0) 4(4.0)	1(1.1) 0	8(4.2) 1(0.5)	23(4.0) 8(1.4)	6(1.0) 3(0.5)
筋骨格系および結合組織障害	22(11.6)	21(21.0)	10(10.8)	21(11.1)	74(12.9)	8(1.4)
関節リウマチ	7(3.7)	6(6.0)	4(4.3)	8(4.2)	25(4.4)	4(0.7)
背部痛	7(3.7)	2(2.0)	0	4(2.1)	13(2.3)	1(0.2)
関節痛	0	3(3.0)	0	2(1.1)	5(0.9)	0
変形性関節症	0	3(3.0)	1(1.1)	0	4(0.7)	0
肋軟骨炎	0	2(2.0)	0	0	2(0.3)	0
神経系障害	11(5.8)	8(8.0)	2(2.2)	11(5.8)	32(5.6)	3(0.5)
頭痛	7(3.7)	2(2.0)	1(1.1)	8(4.2)	18(3.1)	2(0.3)
坐骨神経痛	1(0.5)	3(3.0)	0	1(0.5)	5(0.9)	0
腎および尿路障害 血尿	1(0.5) 0	2(2.0) 2(2.0)	2(2.2) 0	2(1.1) 0	7(1.2) 2(0.3)	0 0
血管障害 高血圧	4(2.1) 2(1.1)	4(4.0) 2(2.0)	4(4.3) 3(3.2)	1(0.5) 1(0.5)	13(2.3) 8(1.4)	1(0.2) 0

MedDRA/J ver. 21.0

F: 本剤, RP: 先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>

注) 米国で承認されたアダリムマブ(遺伝子組換え)製剤

## 本剤 AI/PFS製剤別の有害事象発現状況(全期間:いずれかの製剤使用時に5名以上)

SOC PT	本剤 AI 使用時 N=507 440.8953 人年		本剤 PFS 使用時 N=359 232.8542 人年	
	n(%)	件数 (件/人年)	n(%)	件数 (件/人年)
有害事象を1件以上発現した被験者	298(58.8)	666(1.511)	193(53.8)	484(2.079)
血液およびリンパ系障害	16(3.2)	16(0.036)	12(3.3)	15(0.064)
貧血	10(2.0)	10(0.023)	6(1.7)	6(0.026)
感染症および寄生虫症	164(32.3)	235(0.533)	93(25.9)	140(0.601)
上咽頭炎	57(11.2)	61(0.138)	16(4.5)	16(0.069)
気管支炎	19(3.7)	20(0.045)	14(3.9)	15(0.064)
尿路感染	19(3.7)	23(0.052)	12(3.3)	20(0.086)
上気道感染	13(2.6)	14(0.032)	16(4.5)	17(0.073)
咽頭炎	17(3.4)	18(0.041)	9(2.5)	14(0.060)
潜伏結核	10(2.0)	10(0.023)	7(1.9)	7(0.030)
副鼻腔炎	5(1.0)	5(0.011)	6(1.7)	6(0.026)
膀胱炎	6(1.2)	6(0.014)	1(0.3)	1(0.004)
肺炎	6(1.2)	6(0.014)	3(0.8)	3(0.013)
胃腸炎	5(1.0)	5(0.011)	2(0.6)	2(0.009)
傷害、中毒および処置合併症	30(5.9)	37(0.084)	22(6.1)	26(0.112)
挫傷	5(1.0)	7(0.016)	5(1.4)	5(0.021)
臨床検査	40(7.9)	67(0.152)	31(8.6)	36(0.155)
結核菌群検査陽性	4(0.8)	4(0.009)	9(2.5)	9(0.039)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	10(2.0)	10(0.023)	3(0.8)	3(0.013)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7(1.4)	8(0.018)	3(0.8)	3(0.013)
C-反応性蛋白増加	8(1.6)	8(0.018)	0	0
代謝および栄養障害	19(3.7)	27(0.061)	11(3.1)	15(0.064)
脂質異常症	7(1.4)	7(0.016)	3(0.8)	3(0.013)
高コレステロール血症	2(0.4)	2(0.005)	5(1.4)	5(0.021)
筋骨格系および結合組織障害	68(13.4)	84(0.191)	49(13.6)	71(0.305)
関節リウマチ	25(4.9)	32(0.073)	17(4.7)	22(0.094)
背部痛	10(2.0)	11(0.025)	7(1.9)	7(0.030)
関節痛	5(1.0)	5(0.011)	5(1.4)	6(0.026)
神経系障害	31(6.1)	43(0.098)	13(3.6)	17(0.073)
頭痛	17(3.4)	28(0.064)	6(1.7)	7(0.030)
坐骨神経痛	5(1.0)	5(0.011)	3(0.8)	3(0.013)
腎および尿路障害	5(1.0)	5(0.011)	15(4.2)	20(0.086)
腎結石症	0	0	5(1.4)	6(0.026)
血管障害	10(2.0)	11(0.025)	10(2.8)	11(0.047)
高血圧	6(1.2)	7(0.016)	7(1.9)	8(0.034)

MedDRA/J ver. 21.0

## アダリムマブBS「FKB」電子添文より抜粋

## 6. 用法及び用量(関節リウマチ)

通常、成人にはアダリムマブ(遺伝子組換え)[アダリムマブ後続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。

## 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。

## 10. 相互作用

## 10.2 併用注意(併用に注意すること)

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)

## V. 臨床成績

### 本剤 AI/PFS製剤別の副作用発現状況(全期間:合計5名以上)

SOC PT	本剤 AI 使用時 N=507 440.8953 人年		本剤 PFS 使用時 N=359 232.8542 人年	
	n(%)	件数 (件/人年)	n(%)	件数 (件/人年)
副作用を1件以上発現した被験者	112(22.1)	200(0.454)	76(21.2)	144(0.618)
血液およびリンパ系障害	4(0.8)	4(0.009)	6(1.7)	9(0.039)
好中球減少症	2(0.4)	2(0.005)	3(0.8)	4(0.017)
一般・全身障害および投与部位の状態	7(1.4)	25(0.057)	7(1.9)	19(0.082)
注射部位紅斑	4(0.8)	21(0.048)	3(0.8)	14(0.060)
感染症および寄生虫症	69(13.6)	95(0.215)	40(11.1)	59(0.253)
上咽頭炎	10(2.0)	10(0.023)	5(1.4)	5(0.021)
気管支炎	10(2.0)	10(0.023)	9(2.5)	9(0.039)
尿路感染	12(2.4)	14(0.032)	4(1.1)	11(0.047)
上気道感染	5(1.0)	6(0.014)	7(1.9)	7(0.030)
咽頭炎	5(1.0)	5(0.011)	5(1.4)	6(0.026)
潜伏結核	8(1.6)	8(0.018)	1(0.3)	1(0.004)
副鼻腔炎	4(0.8)	4(0.009)	3(0.8)	3(0.013)
肺炎	3(0.6)	3(0.007)	2(0.6)	2(0.009)
臨床検査	17(3.4)	25(0.057)	12(3.3)	14(0.060)
結核菌群検査陽性	2(0.4)	2(0.005)	4(1.1)	4(0.017)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7(1.4)	7(0.016)	1(0.3)	1(0.004)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5(1.0)	5(0.011)	2(0.6)	2(0.009)
筋骨格系および結合組織障害	7(1.4)	7(0.016)	9(2.5)	11(0.047)
関節リウマチ	4(0.8)	4(0.009)	5(1.4)	5(0.021)

MedDRA/J ver. 21.0

アダリムマブBS「FKB」電子添文より抜粋

#### 6. 用法及び用量(関節リウマチ)

通常、成人にはアダリムマブ(遺伝子組換え)[アダリムマブ後続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。

#### 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。

#### 10. 相互作用

##### 10.2 併用注意(併用に注意すること)

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)



第Ⅲ相臨床試験の併合解析:比較的好く見られる有害事象の発現状況(いずれかの治験薬投与時に2%以上)

SOC PT	本剤投与時 N=664 837.26 人年			先行バイオ医薬品 <sup>(注)</sup> 投与時 N=470 336.01 人年		
	n(%)	件数	件/人年(95%CI)	n(%)	件数	件/人年(95%CI)
有害事象を1件以上発現した被験者	481(72.4)	1675	2.00(1.91-2.10)	311(66.2)	905	2.69(2.52-2.87)
血液およびリンパ系障害	41(6.2)	48	0.06(0.04-0.08)	25(5.3)	32	0.10(0.07-0.13)
貧血	24(3.6)	25	0.03(0.02-0.04)	13(2.8)	15	0.04(0.03-0.07)
胃腸障害	66(9.9)	93	0.11(0.09-0.14)	55(11.7)	69	0.21(0.16-0.26)
下痢	13(2.0)	16	0.02(0.01-0.03)	18(3.8)	22	0.07(0.04-0.10)
悪心	13(2.0)	15	0.02(0.01-0.03)	5(1.1)	6	0.02(0.01-0.04)
一般・全身障害および投与部位の状態	44(6.6)	89	0.11(0.09-0.13)	32(6.8)	51	0.15(0.12-0.20)
注射部位紅斑	10(1.5)	43	0.05(0.04-0.07)	10(2.1)	20	0.06(0.04-0.09)
感染症および寄生虫症	279(42.0)	528	0.63(0.58-0.69)	170(36.2)	270	0.80(0.71-0.91)
気管支炎	35(5.3)	39	0.05(0.03-0.06)	27(5.7)	30	0.09(0.06-0.13)
潜伏結核	25(3.8)	25	0.03(0.02-0.04)	8(1.7)	8	0.02(0.01-0.05)
上咽頭炎	86(13.0)	109	0.13(0.11-0.16)	46(9.8)	55	0.16(0.13-0.21)
口腔ヘルペス	7(1.1)	7	0.01(0.00-0.02)	11(2.3)	12	0.04(0.02-0.06)
咽頭炎	29(4.4)	37	0.04(0.03-0.06)	15(3.2)	16	0.05(0.03-0.08)
肺炎	13(2.0)	14	0.02(0.01-0.03)	4(0.9)	4	0.01(0.00-0.03)
副鼻腔炎	13(2.0)	14	0.02(0.01-0.03)	2(0.4)	3	0.01(0.00-0.03)
上気道感染	38(5.7)	46	0.05(0.04-0.07)	26(5.5)	28	0.08(0.06-0.12)
尿路感染	44(6.6)	62	0.07(0.06-0.09)	17(3.6)	25	0.07(0.05-0.11)
臨床検査	85(12.8)	149	0.18(0.15-0.21)	40(8.5)	57	0.17(0.13-0.22)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	13(2.0)	16	0.02(0.01-0.03)	9(1.9)	10	0.03(0.02-0.06)
結核菌群検査陽性	16(2.4)	16	0.02(0.01-0.03)	10(2.1)	10	0.03(0.02-0.06)
代謝および栄養障害	59(8.9)	82	0.10(0.08-0.12)	35(7.4)	47	0.14(0.11-0.19)
高コレステロール血症	21(3.2)	24	0.03(0.02-0.04)	16(3.4)	18	0.05(0.03-0.09)
脂質異常症	14(2.1)	17	0.02(0.01-0.03)	5(1.1)	6	0.02(0.01-0.04)
筋骨格系および結合組織障害	125(18.8)	197	0.24(0.20-0.27)	65(13.8)	94	0.28(0.23-0.34)
関節痛	13(2.0)	16	0.02(0.01-0.03)	5(1.1)	9	0.03(0.01-0.05)
背部痛	26(3.9)	27	0.03(0.02-0.05)	7(1.5)	8	0.02(0.01-0.05)
関節リウマチ	45(6.8)	67	0.08(0.06-0.10)	23(4.9)	29	0.09(0.06-0.12)
神経系障害	55(8.3)	80	0.10(0.08-0.12)	34(7.2)	42	0.12(0.09-0.17)
頭痛	25(3.8)	41	0.05(0.04-0.07)	12(2.6)	17	0.05(0.03-0.08)
血管障害	36(5.4)	39	0.05(0.03-0.06)	27(5.7)	32	0.10(0.07-0.13)
高血圧	20(3.0)	22	0.03(0.02-0.04)	21(4.5)	22	0.07(0.04-0.10)

MedDRA/J ver. 21.0

(注)米国で承認されたアダリムマブ(遺伝子組換え)製剤

## V. 臨床成績

### 第Ⅲ相臨床試験の併合解析: 比較的良好に見られる副作用の発現状況(いずれかの治験薬投与時に1%以上)

SOC PT	本剤投与時 N=664 837.26 人年			先行バイオ医薬品 <sup>注)</sup> 投与時 N=470 336.01 人年		
	n(%)	件数	件/人年(95%CI)	n(%)	件数	件/人年(95%CI)
副作用を1件以上発現した被験者	207(31.2)	467	0.56(0.51-0.61)	132(28.1)	250	0.74(0.66-0.84)
血液およびリンパ系障害	12(1.8)	16	0.02(0.01-0.03)	11(2.3)	12	0.04(0.02-0.06)
貧血	5(0.8)	5	0.01(0.00-0.01)	7(1.5)	7	0.02(0.01-0.04)
一般・全身障害および投与部位の状態	22(3.3)	62	0.07(0.06-0.09)	20(4.3)	37	0.11(0.08-0.15)
注射部位紅斑	10(1.5)	43	0.05(0.04-0.07)	10(2.1)	20	0.06(0.04-0.09)
注射部位反応	4(0.6)	6	0.01(0.00-0.02)	7(1.5)	11	0.03(0.02-0.06)
感染症および寄生虫症	120(18.1)	200	0.24(0.21-0.27)	63(13.4)	93	0.28(0.23-0.34)
気管支炎	20(3.0)	20	0.02(0.02-0.04)	14(3.0)	16	0.05(0.03-0.08)
潜伏結核	14(2.1)	14	0.02(0.01-0.03)	4(0.9)	4	0.01(0.00-0.03)
上咽頭炎	18(2.7)	21	0.03(0.02-0.04)	10(2.1)	12	0.04(0.02-0.06)
口腔ヘルペス	3(0.5)	3	0.00(0.00-0.01)	5(1.1)	6	0.02(0.01-0.04)
咽頭炎	9(1.4)	11	0.01(0.01-0.02)	4(0.9)	4	0.01(0.00-0.03)
肺炎	9(1.4)	10	0.01(0.01-0.02)	3(0.6)	3	0.01(0.00-0.03)
副鼻腔炎	7(1.1)	8	0.01(0.00-0.02)	0	0	0
上気道感染	13(2.0)	15	0.02(0.01-0.03)	7(1.5)	7	0.02(0.01-0.04)
尿路感染	19(2.9)	28	0.03(0.02-0.05)	7(1.5)	10	0.03(0.02-0.06)
臨床検査	37(5.6)	49	0.06(0.04-0.08)	19(4.0)	23	0.07(0.05-0.10)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8(1.2)	9	0.01(0.01-0.02)	3(0.6)	4	0.01(0.00-0.03)
結核菌群検査陽性	9(1.4)	9	0.01(0.01-0.02)	8(1.7)	8	0.02(0.01-0.05)
代謝および栄養障害	13(2.0)	17	0.02(0.01-0.03)	9(1.9)	12	0.04(0.02-0.06)
高コレステロール血症	10(1.5)	11	0.01(0.01-0.02)	7(1.5)	8	0.02(0.01-0.05)
筋骨格系および結合組織障害	16(2.4)	20	0.02(0.02-0.04)	8(1.7)	9	0.03(0.01-0.05)
関節リウマチ	7(1.1)	9	0.01(0.01-0.02)	4(0.9)	5	0.01(0.01-0.04)
神経系障害	9(1.4)	21	0.03(0.02-0.04)	9(1.9)	9	0.03(0.01-0.05)
頭痛	4(0.6)	13	0.02(0.01-0.03)	6(1.3)	6	0.02(0.01-0.04)

MedDRA/J ver. 21.0

注) 米国で承認されたアダリムマブ(遺伝子組換え)製剤

#### アダリムマブBS「FKB」電子添文より抜粋

#### 6. 用法及び用量(関節リウマチ)

通常、成人にはアダリムマブ(遺伝子組換え)[アダリムマブ後続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。

#### 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。

#### 10. 相互作用

#### 10.2 併用注意(併用に注意すること)

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)

第Ⅲ相臨床試験の併合解析：長期投与時（FKB327-002試験～FKB327-003試験（第Ⅰ期））に比較的好く見られる有害事象及び副作用の発現状況（いずれかの群で2%以上）

SOC PT	有害事象		副作用	
	F-F N=216 n(%)	RP-RP N=213 n(%)	F-F N=216 n(%)	RP-RP N=213 n(%)
有害事象を1件以上発現した被験者	144(66.7)	159(74.6)	59(27.3)	73(34.3)
血液およびリンパ系障害 貧血	16(7.4) 6(2.8)	16(7.5) 7(3.3)	5(2.3) 2(0.9)	7(3.3) 3(1.4)
胃腸障害 下痢 悪心	29(13.4) 8(3.7) 6(2.8)	32(15.0) 11(5.2) 4(1.9)	4(1.9) 0 1(0.5)	4(1.9) 2(0.9) 0
一般・全身障害および投与部位の状態 注射部位紅斑	15(6.9) 4(1.9)	13(6.1) 7(3.3)	8(3.7) 4(1.9)	9(4.2) 7(3.3)
感染症および寄生虫症 上咽頭炎 上気道感染 気管支炎 尿路感染 咽頭炎 潜伏結核 口腔ヘルペス 带状疱疹 副鼻腔炎	78(36.1) 23(10.6) 8(3.7) 13(6.0) 15(6.9) 9(4.2) 7(3.2) 4(1.9) 3(1.4) 5(2.3)	94(44.1) 27(12.7) 17(8.0) 19(8.9) 10(4.7) 4(1.9) 6(2.8) 9(4.2) 5(2.3) 2(0.9)	29(13.4) 6(2.8) 2(0.9) 6(2.8) 1(0.5) 4(1.9) 3(1.4) 2(0.9) 2(0.9) 2(0.9)	39(18.3) 7(3.3) 4(1.9) 9(4.2) 3(1.4) 0 3(1.4) 5(2.3) 3(1.4) 0
臨床検査 結核菌群検査陽性 アラニアミノトランスフェラーゼ増加 γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	33(15.3) 7(3.2) 4(1.9) 5(2.3)	27(12.7) 7(3.3) 5(2.3) 1(0.5)	12(5.6) 2(0.9) 2(0.9) 2(0.9)	12(5.6) 6(2.8) 0 1(0.5)
代謝および栄養障害 高コレステロール血症	20(9.3) 11(5.1)	19(8.9) 11(5.2)	6(2.8) 6(2.8)	5(2.3) 5(2.3)
筋骨格系および結合組織障害 関節リウマチ 背部痛	35(16.2) 16(7.4) 6(2.8)	31(14.6) 13(6.1) 2(0.9)	4(1.9) 3(1.4) 1(0.5)	5(2.3) 3(1.4) 0
神経系障害 頭痛	19(8.8) 8(3.7)	17(8.0) 6(2.8)	6(2.8) 3(1.4)	5(2.3) 3(1.4)
腎および尿路障害 血尿	11(5.1) 1(0.5)	16(7.5) 5(2.3)	2(0.9) 1(0.5)	3(1.4) 2(0.9)
皮膚および皮下組織障害 発疹	27(12.5) 7(3.2)	22(10.3) 1(0.5)	10(4.6) 3(1.4)	11(5.2) 0
血管障害 高血圧	10(4.6) 7(3.2)	19(8.9) 15(7.0)	0 0	1(0.5) 1(0.5)

MedDRA/J ver. 21.0  
F: 本剤, RP: 先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>

注) 米国で承認されたアダリムマブ(遺伝子組換え)製剤

## V. 臨床成績

### 2) 副次評価項目:

#### ① FKB327-002試験ベースライン時からのACR20到達被験者の割合

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、30週時点では83.9%(473例/564例)でした。30週以降はおおむね一定で、76週時点では84.0%(435例/518例)でした。

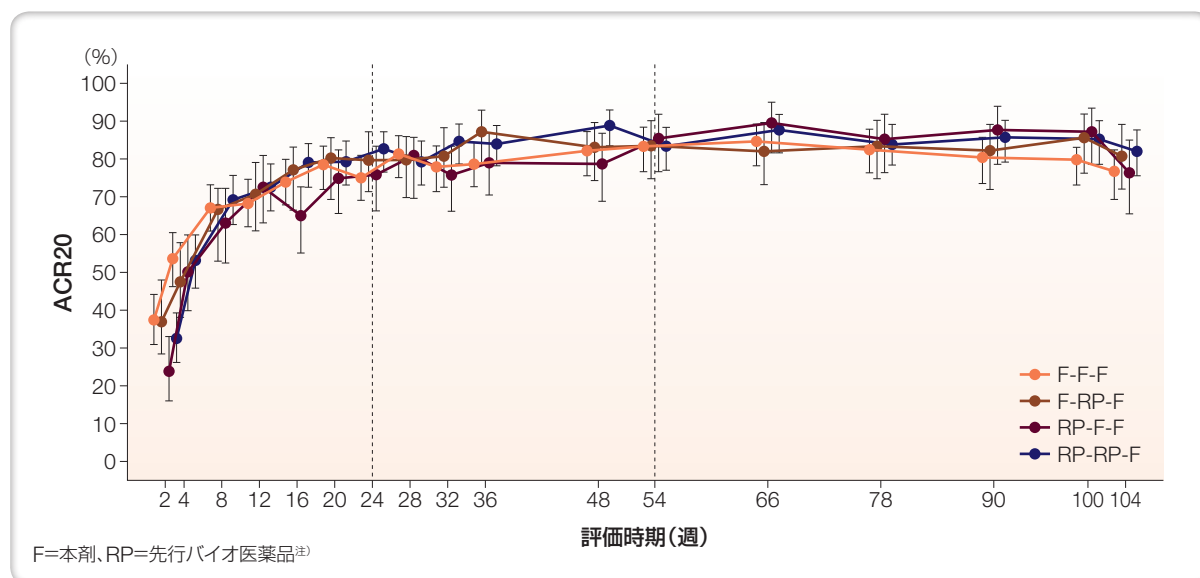
第I期(治験薬別)における推移では、本剤投与被験者は0週時点で75.6%(245例/324例)、30週時点で84.1%(233例/277例)、先行バイオ医薬品<sup>注</sup>投与被験者では0週時点で81.9%(262例/320例)、30週時点で83.6%(240例/287例)で、両治験薬間に大きな差は認められませんでした。

第I期(治療群別)における0~30週での推移(範囲)は、本剤群→本剤群→本剤群(F-F-F群)では75.5~83.2%であったのに対し、本剤群→先行バイオ医薬品<sup>注</sup>群→本剤群(F-RP-F群)では79.0~87.3%でした。一方、先行バイオ医薬品<sup>注</sup>群→先行バイオ医薬品<sup>注</sup>群→本剤群(RP-RP-F群)では79.3~88.9%であったのに対し、先行バイオ医薬品<sup>注</sup>群→本剤群→本剤群(RP-F-F群)では75.9~85.9%でした。全体として、治験薬の切り替えによる大きな影響は認められませんでした。

また、第II期(治療群別)における42~76週での推移(範囲)は、F-F-F群80.0~84.8%、F-RP-F群82.0~85.6%、RP-RP-F群84.4~87.7%、RP-F-F群85.6~90.0%で、30週における本剤への再切り替えによる大きな影響は認められませんでした。

注) 米国で承認されたアダリムマブ(遺伝子組換え)製剤

#### 併合解析: ACR20到達被験者の割合の推移(平均値±95%CI)



#### アダリムマブBS「FKB」電子添文より抜粋

##### 6. 用法及び用量(関節リウマチ)

通常、成人にはアダリムマブ(遺伝子組換え)[アダリムマブ後続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。

##### 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。

##### 10. 相互作用

##### 10.2 併用注意(併用に注意すること)

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)

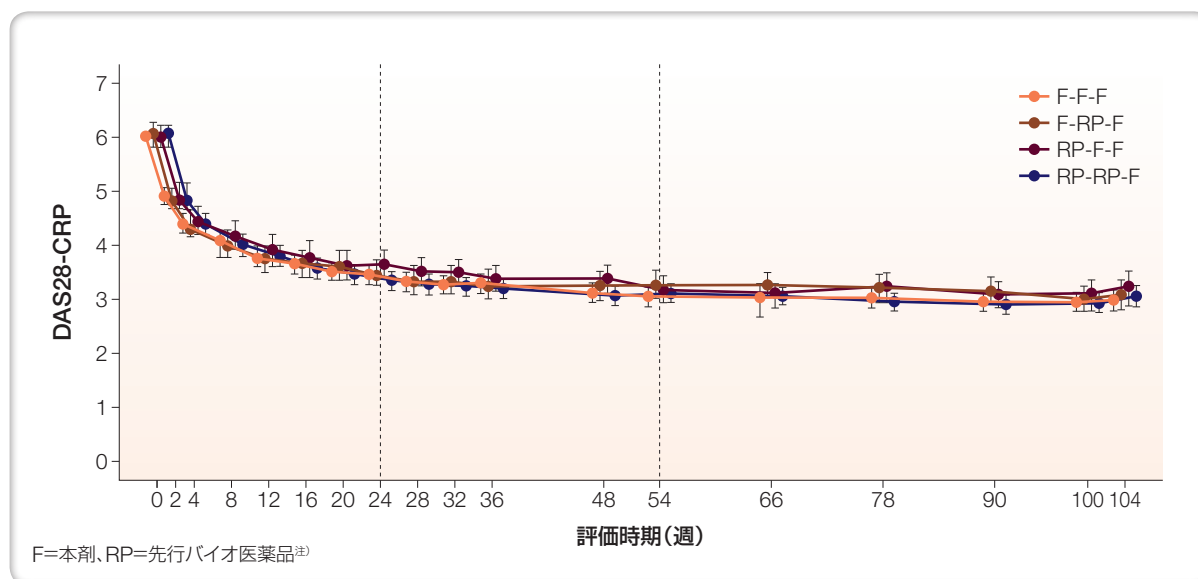
## ②CRP値に基づくDAS28(DAS28-CRP)スコア

第Ⅰ期に本剤及び先行バイオ医薬品<sup>注</sup>が投与された被験者のFKB327-002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でした。第Ⅰ期(治験薬別)における推移は、本剤投与被験者では本治験開始時(0週)3.53、30週時点3.09、先行バイオ医薬品<sup>注</sup>投与被験者では0週時点3.40、30週時点3.18で、両薬剤群ともわずかにスコアの平均値が低下しました。また、両薬剤群間に大きな差は認められませんでした。

第Ⅰ期(治療群別)における0週時点及び30週時点でのDAS28-CRPスコア(平均値)は、F-F-F群ではそれぞれ3.46及び3.04であったのに対して、F-RP-F群ではそれぞれ3.49及び3.28でした。一方、RP-RP-F群ではそれぞれ3.36及び3.13であったのに対して、RP-F-F群ではそれぞれ3.65及び3.20でした。全体として治験薬の切り替えによる影響は認められませんでした。

また、第Ⅱ期(治療群別)における42～76週での推移(範囲)は、F-F-F群2.96～3.05、F-RP-F群3.02～3.28、RP-RP-F群2.91～3.07、RP-F-F群3.08～3.26で、本剤への再切り替えによる影響は認められませんでした。

### 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<sup>注</sup>が投与された、本剤から先行バイオ医薬品<sup>注</sup>への治療切り替え群。003試験(第Ⅱ期)は本剤投与に切り替え。
- ・ RP-F-F群:002試験で先行バイオ医薬品<sup>注</sup>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<sup>注</sup>から本剤への治療切り替え群。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<sup>注</sup>が投与された、先行バイオ医薬品<sup>注</sup>の治療継続群。003試験(第Ⅱ期)は本剤投与に切り替え。

注)米国で承認されたアダリムマブ(遺伝子組換え)製剤



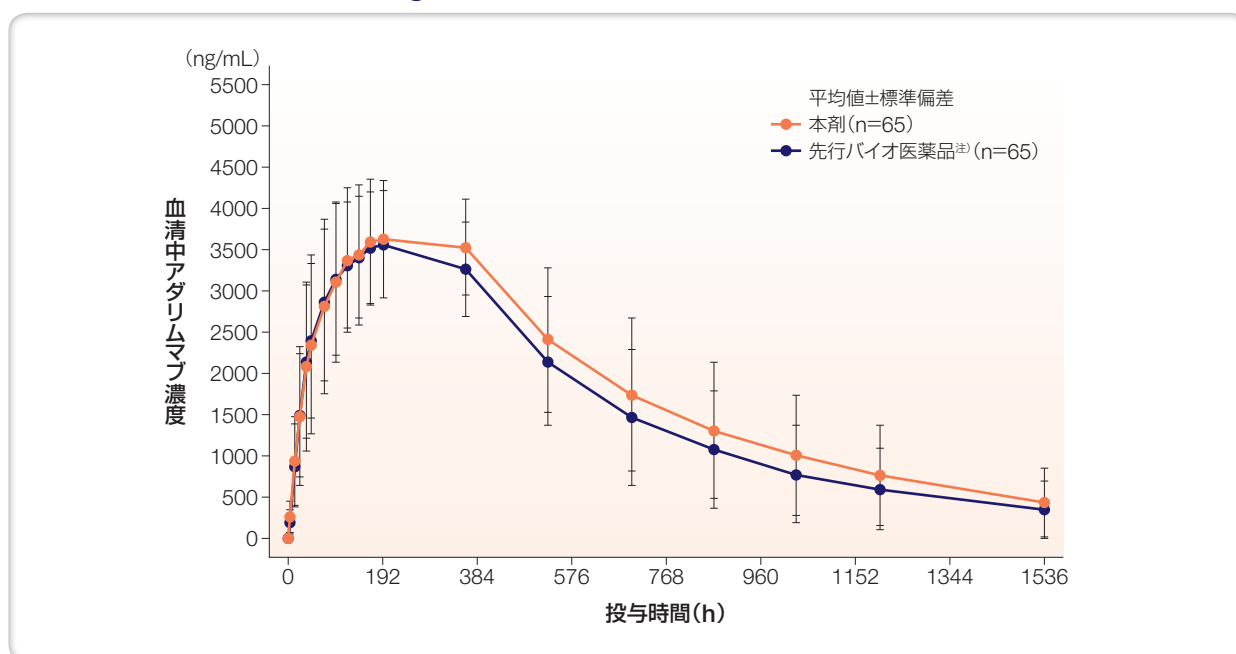
## VI. 薬物動態

### 1. 血中濃度

#### (1) 単回投与時の血清中濃度(健康成人男性:日本人データ)<sup>11)</sup>

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<sup>注)</sup>(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ところ、先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>群に対する本剤群の最高血中濃度(C<sub>max</sub>)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<sub>0-t</sub>)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、本剤と先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>は薬物動態学的に同等であることが確認されました。

#### 本剤又は先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>40mg単回皮下投与時の血清中濃度推移(薬物動態解析対象集団)<sup>11)</sup>



#### 本剤又は先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>40mg単回皮下投与時の薬物動態パラメータ(ANCOVA)(薬物動態解析対象集団)<sup>11)</sup>

PKパラメータ		本剤 幾何LSM	先行バイオ医薬品 <sup>注)</sup> 幾何LSM	本剤/先行バイオ医薬品 <sup>注)</sup> (90%CI) <sup>a)</sup>
主要	C <sub>max</sub> (ng/mL)	3900 (n=65)	3780 (n=65)	1.03 (0.99, 1.08) <sup>b)</sup>
	AUC <sub>0-t</sub> (h*ng/mL)	2570000 (n=65)	2350000 (n=65)	1.09 (0.99, 1.21) <sup>b)</sup>
副次	AUC <sub>0-∞</sub> (h*ng/mL)	2790000 (n=56)	2550000 (n=58)	1.10 (0.98, 1.23) <sup>b)</sup>
	AUC <sub>0-360h</sub> (h*ng/mL)	1130000 (n=65)	1110000 (n=65)	1.02 (0.97, 1.08) <sup>b)</sup>
	t <sub>1/2</sub> (h)	276.45 (n=56)	271.28 (n=58)	1.02 (0.85, 1.22) <sup>b)</sup>

CI=信頼区間、n=被験者数、LSM=最小二乗平均

<sup>a)</sup>比のCIは、個別のPKパラメータの対数変換値より算出した差のCIから逆変換により求めた。

<sup>b)</sup>同等性/同質性の判定基準:幾何LSMの比の90%CIが0.80~1.25の範囲内

注)米国で承認されたアダリムマブ(遺伝子組換え)製剤

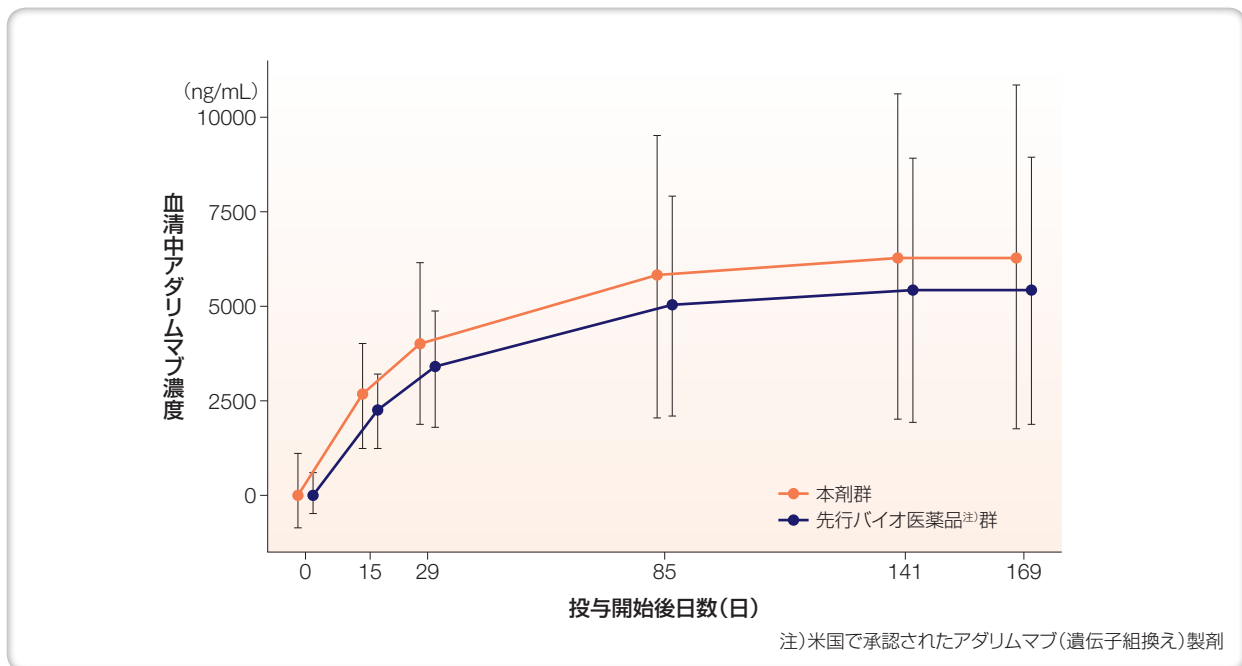
## (2) 反復投与時の血清中濃度

### ① 第Ⅲ相ランダム化二重盲検比較試験(FKB327-002試験)(外国人データ)<sup>13)</sup>

メトトレキサート(MTX)で効果不十分な関節リウマチ患者(728例)を対象に、MTX併用下で本剤と先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>40mgを2週に1回24週間反復投与し、722例(本剤群364例、先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>群358例)を本試験の解析対象集団として血清中トラフ濃度を比較したところ、本剤及び先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>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ました。

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<sup>注)</sup>より本剤でわずかに高値でしたが、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最小二乗平均(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ました。

### 本剤又は先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>を反復皮下投与したときの血清中トラフ濃度推移(平均値±標準偏差) (薬物動態解析対象集団)<sup>13)</sup>



#### アダリムマブBS「FKB」電子添文より抜粋

##### 6. 用法及び用量(関節リウマチ)

通常、成人にはアダリムマブ(遺伝子組換え)[アダリムマブ後続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。

##### 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。

##### 10. 相互作用

##### 10.2 併用注意(併用に注意すること)

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)

## VI. 薬物動態

### 血清中トラフ濃度の比較(薬物動態解析対象集団)<sup>13)</sup>

週(日)	幾何LSM(95%CI)		幾何LSMの比(90%CI)
	本剤	先行バイオ医薬品 <sup>注)</sup>	本剤/先行バイオ医薬品 <sup>注)</sup>
2週(15日)	2434.6(2321.4-2553.2)	2089.1(1990.9-2192.2)	1.17(1.10-1.23)
4週(29日)	3450.6(3223.2-3694.1)	2932.1(2737.0-3141.1)	1.18(1.08-1.28)
12週(85日)	4316.4(3919.7-4753.2)	3851.5(3493.9-4245.7)	1.12(1.00-1.26)
20週(141日)	4369.8(3892.2-4905.9)	3872.9(3445.8-4352.9)	1.13(0.98-1.30)
24週(169日)	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

\*:20週及び24週の平均値

注)米国で承認されたアダリムマブ(遺伝子組換え)製剤

### ②第Ⅲ相ランダム化二重盲検比較試験(FKB327-002試験)及びFKB327-002試験に引き続き実施した第Ⅲ相長期継続投与試験(FKB327-003試験)の併合解析(外国人データ)<sup>13,14)</sup>

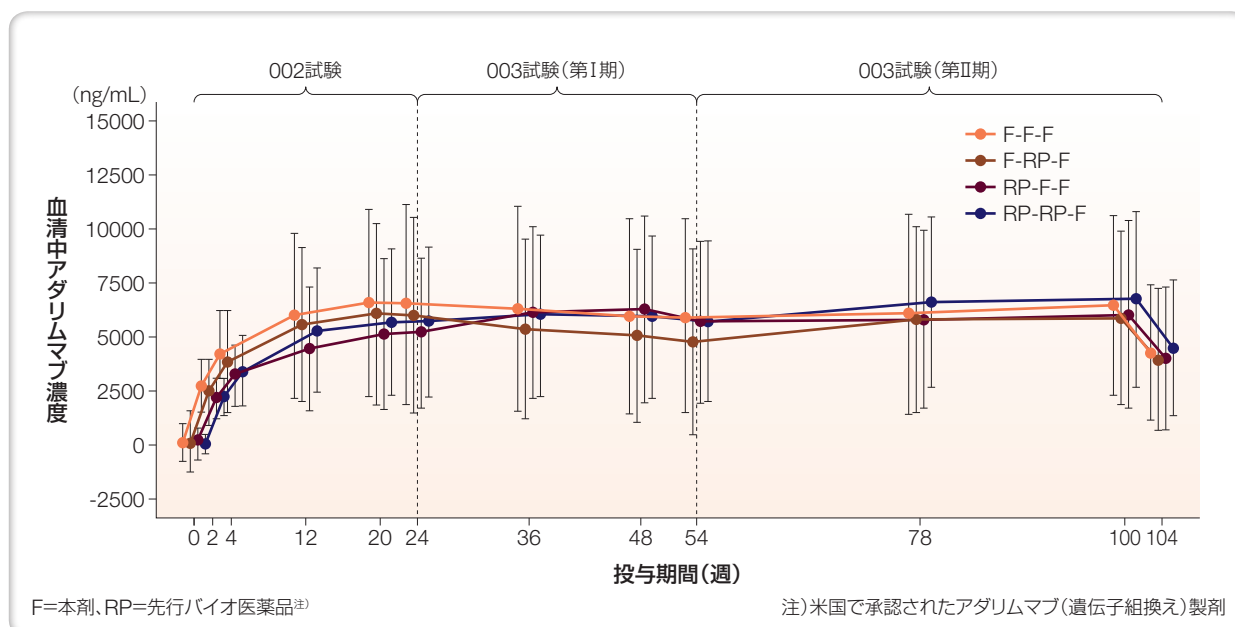
関節リウマチ患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験〔FKB327-002試験(以下、002試験)及びFKB327-003試験(以下、003試験)〕において、本剤(F)又は先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>(RP)を1回40mg、2週に1回反復皮下投与した際の630例(F-F-F群208例、F-RP-F群105例、RP-F-F群107例、RP-RP-F群210例)を薬物動態に関する併合解析の対象として、治療群別に血清中トラフ濃度の推移を比較しました。なお、第Ⅲ相臨床試験に登録された患者は、002試験(0週から24週)で本剤又は先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>が投与され、003試験の第Ⅰ期(24週以降54週)では本剤又は先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>の治療継続あるいは治療の切り替えに再割り付けられ、003試験の第Ⅱ期(54週以降104週)ではすべての患者で本剤が投与されました。

その結果、002試験から003試験(第Ⅰ期)で本剤又は先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>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ました。また、002試験と003試験で治験薬を切り替えた被験者(F-RP-F群及びRP-F-F群)及び003試験の第Ⅰ期から第Ⅱ期で治験薬を切り替えた被験者(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した。

- ・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<sup>注)</sup>が投与された、本剤から先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>への治療切り替え群。003試験(第Ⅱ期)は本剤投与に切り替え。
- ・RP-F-F群:002試験で先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>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<sup>注)</sup>から本剤への治療切り替え群。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<sup>注)</sup>が投与された、先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>の治療継続群。003試験(第Ⅱ期)は本剤投与に切り替え。

注)米国で承認されたアダリムマブ(遺伝子組換え)製剤

本剤又は先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>を反復皮下投与したときの血清中トラフ濃度推移(平均値±標準偏差)  
(薬物動態解析対象集団)<sup>13,14)</sup>



## 2. 分布

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ませんでした。

## 3. 代謝・排泄

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ため、非臨床を含め、代謝試験は実施しませんでした。

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ませんでした。

アダリムマブBS「FKB」電子添文より抜粋

### 6. 用法及び用量〈関節リウマチ〉

通常、成人にはアダリムマブ(遺伝子組換え)[アダリムマブ後続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。

### 7. 用法及び用量に関連する注意(効能共通)

7.1 メ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。

### 10. 相互作用

#### 10.2 併用注意(併用に注意すること)

メトレキサート: 本剤のクリアランスが低下するおそれがある。(機序不明)

## Ⅶ. 薬効薬理

### 1. 作用機序

アダリムマブは腫瘍壊死因子(TNF)に特異的に結合し、細胞表面のp55及びp75TNF受容体とTNFの相互作用を阻害することでTNFの生物活性を中和し、炎症反応を抑制します。

### 2. 臨床薬理試験

#### (1) 国内健康成人における薬物動態の同等性／同質性検証試験(FKB327-006試験)<sup>11)</sup>

日本人健康成人130例(本剤群65例、先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>群65例)を対象としたFKB327-006試験において、両薬剤の主要薬物動態(PK)パラメータ( $C_{max}$ 及び $AUC_{0-4}$ )及び副次PKパラメータ( $AUC_{0-\infty}$ 、 $AUC_{0-360h}$ 及び $t_{1/2}$ )はいずれも同等性／同質性の判定基準内であり、日本人において本剤と先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>のPKの同等性／同質性が検証されました。

注)米国で承認されたアダリムマブ(遺伝子組換え)製剤

国内健康成人における薬物動態の同等性／同質性検証試験(FKB327-006試験)の詳細は、「Ⅵ. 薬物動態 1. 血中濃度」(p38)をご参照ください。

#### (2) 関節リウマチ患者における本剤と先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>の薬物動態の比較

##### 1) FKB327-002試験(外国人データ)

一定量のメトトレキサート(MTX)を併用する追加治療が必要な活動性の関節リウマチ患者728名を対象としたFKB327-002試験において、本剤又は先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>40mgを2週に1回22週反復皮下投与したときの両薬剤の血清中トラフ濃度を比較した結果、両薬剤の血清中トラフ濃度には顕著な差はないものと考えられました。

注)米国で承認されたアダリムマブ(遺伝子組換え)製剤

FKB327-002試験の詳細は、「Ⅴ. 臨床成績 2. 有効性の同等性／同質性評価試験」(p21)をご参照ください。

##### 2) FKB327-002試験及びFKB327-003試験の併合解析(外国人データ)<sup>13,14)</sup>

FKB327-002試験及びFKB327-003試験を完了した関節リウマチ患者645例(本剤群324例、先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>群321例)を対象に、MTX併用下で本剤と先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>40mgを2週に1回反復投与して、両薬剤の血清中トラフ濃度の推移を比較しました。その結果、FKB327-002試験からFKB327-003試験の第I期に治験薬の切り替えを行わず本剤又は先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>を1年間反復投与したときの血清中トラフ濃度は類似していました。また、FKB327-002試験からFKB327-003試験で治験薬を切り替えた被験者及びFKB327-003試験の第I期から第II期で治験薬を切り替えた被験者では、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、本剤から先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>又は先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>から本剤に切り替えたときの薬物動態への影響は小さいと考えられました。

注)米国で承認されたアダリムマブ(遺伝子組換え)製剤

FKB327-002試験及びFKB327-003試験の併合解析の詳細は、「Ⅵ. 薬物動態 ②第Ⅲ相ランダム化二重盲検比較試験(FKB327-002試験)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)の併合解析」(p40)をご参照ください。



### (3)免疫原性

#### 1)健康成人における免疫原性<sup>11,12,15)</sup>

健康成人を対象とした海外第I相試験(FKB327-001試験)及び国内第I相試験(FKB327-006試験)において、投与群間で抗薬物抗体の経時的な発現割合に差は認めませんでした。また、外国人被験者を対象としたFKB327-005試験と日本人被験者を対象としたFKB327-006試験において、抗薬物抗体の発現及び抗体価に明らかな民族差は認めませんでした。

#### 2)関節リウマチ患者における免疫原性<sup>13,14)</sup>

関節リウマチ患者を対象とした海外第Ⅲ相試験(FKB327-002試験及びFKB327-003試験)において、本剤を長期(最大100週間)反復皮下投与(治験薬の切り替え前後を含む)したときの免疫原性は、先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>投与と顕著な差を認めず、本剤と先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>の免疫原性は類似していることが確認されました。

注)米国で承認されたアダリムマブ(遺伝子組換え)製剤

FKB327-002試験及びFKB327-003試験の併合解析の詳細は、「VI. 薬物動態 ②第Ⅲ相ランダム化二重盲検比較試験(FKB327-002試験)及びFKB327-002試験に引き続き実施した第Ⅲ相長期継続投与試験(FKB327-003試験)の併合解析」(p40)をご参照ください。

アダリムマブBS「FKB」電子添文より抜粋

#### 6. 用法及び用量(関節リウマチ)

通常、成人にはアダリムマブ(遺伝子組換え)[アダリムマブ後続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。

#### 7. 用法及び用量に関連する注意(効能共通)

7.1 メ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。

#### 10. 相互作用

##### 10.2 併用注意(併用に注意すること)

メトレキサート: 本剤のクリアランスが低下するおそれがある。(機序不明)

## VIII. 非臨床試験に関わる事項

### 1. 薬効薬理

#### 抗TNF作用

(1) 本剤は *in vitro* 試験において、TNF- $\alpha$  に選択的に結合し、以下の作用を示しました<sup>16)</sup>。

- ・ヒトTNF- $\alpha$  に対して先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>と同程度の親和性を示しました。
- ・マウス線維芽細胞L929細胞に対するヒトTNF- $\alpha$  誘発細胞傷害において細胞死を抑制し、TNF- $\alpha$  の中和による細胞死抑制作用(細胞傷害中和活性)は先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>と同程度でした。

#### 品質における同等性／同質性の評価に用いられた *in vitro* 薬理試験の結果<sup>16)</sup>

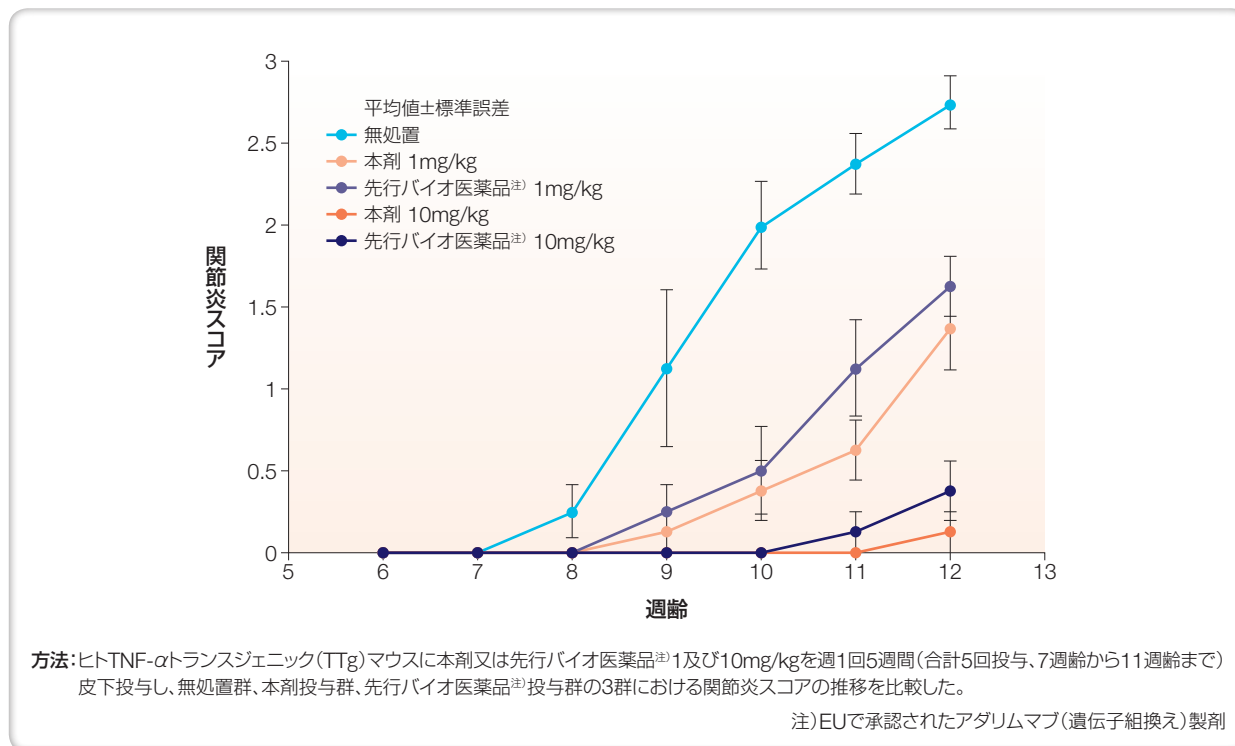
試験名	評価方法	本剤	先行バイオ医薬品 <sup>注)</sup> (日本品)	先行バイオ医薬品 <sup>注)</sup> (US品)
可溶性TNF- $\alpha$ 結合活性(ELISA法)	標準品に対する活性比(%)	96.8 $\pm$ 2.2(22)	97.2 $\pm$ 0.6(3)	98.2 $\pm$ 3.3(15)
可溶性TNF- $\alpha$ 結合活性(SPR)	解離定数( $\times 10^{-10}$ M)	1.14 $\pm$ 0.09(10)	1.10 $\pm$ 0.05(3)	1.13 $\pm$ 0.12(10)
膜型 TNF- $\alpha$ 結合活性	標準品に対する活性比(%)	97.6 $\pm$ 6.3(10)	94.9 $\pm$ 1.5(3)	97.5 $\pm$ 6.1(10)
細胞傷害中和活性	標準品に対する活性比(%)	100.8 $\pm$ 2.9(22)	102.0 $\pm$ 4.6(3)	101.4 $\pm$ 3.3(15)
アポトーシス活性	標準品に対する活性比(%)	100.1 $\pm$ 4.1(9)	97.8 $\pm$ 2.7(3)	95.5 $\pm$ 4.2(15)
ADCC活性	標準品に対する活性比(%)	102.3 $\pm$ 9.5(9)	102.9 $\pm$ 12.6(3)	108.9 $\pm$ 6.9(10)
CDC活性	標準品に対する活性比(%)	98.1 $\pm$ 3.1(9)	106.1 $\pm$ 0.8(3)	98.6 $\pm$ 3.2(14)
Fc $\gamma$ I 受容体結合活性	解離定数( $\times 10^{-10}$ M)	4.05 $\pm$ 0.20(10)	4.12 $\pm$ 0.35(3)	4.12 $\pm$ 0.36(10)
Fc $\gamma$ IIa 受容体結合活性	解離定数( $\times 10^{-6}$ M)	7.99 $\pm$ 0.30(10)	8.25 $\pm$ 0.26(3)	8.28 $\pm$ 0.29(10)
Fc $\gamma$ IIb 受容体結合活性	解離定数( $\times 10^{-5}$ M)	1.48 $\pm$ 0.07(10)	1.59 $\pm$ 0.04(3)	1.61 $\pm$ 0.07(10)
Fc $\gamma$ IIIa(F) 受容体結合活性	解離定数( $\times 10^{-5}$ M)	0.96 $\pm$ 0.02(10)	1.02 $\pm$ 0.01(3)	1.01 $\pm$ 0.01(10)
Fc $\gamma$ IIIa(V) 受容体結合活性	解離定数( $\times 10^{-6}$ M)	4.90 $\pm$ 0.11(10)	5.15 $\pm$ 0.16(3)	5.02 $\pm$ 0.07(10)
Fc $\gamma$ IIIb-NA1 受容体結合活性	解離定数( $\times 10^{-5}$ M)	0.98 $\pm$ 0.05(10)	1.13 $\pm$ 0.04(3)	1.10 $\pm$ 0.06(10)
Fc $\gamma$ IIIb-NA2 受容体結合活性	解離定数( $\times 10^{-5}$ M)	0.92 $\pm$ 0.05(10)	1.06 $\pm$ 0.04(3)	0.99 $\pm$ 0.02(10)
FcRn 結合活性	解離定数( $\times 10^{-8}$ M)	7.08 $\pm$ 0.34(10)	7.18 $\pm$ 0.13(3)	7.33 $\pm$ 0.49(10)
C1q 結合活性	標準品に対する活性比(%)	97.3 $\pm$ 2.4(10)	94.7 $\pm$ 3.4(3)	89.8 $\pm$ 3.4(15)

表中の値は、平均値 $\pm$ 標準偏差を示す。カッコ内の値は評価に用いたロット数を示す。

(2) 本剤は *in vivo* 試験において、ヒトTNF- $\alpha$  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<sup>注)</sup>と同程度でした<sup>17)</sup>。

注) アダリムマブ(遺伝子組み換え)製剤

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<sup>注)</sup>を皮下投与したときの関節炎スコア<sup>17)</sup>



## 2. 安全性薬理試験

バイオシミラー／後続品の開発に必要なため、実施していません。

## 3. 毒性試験

### ① 反復毒性試験

本剤又は先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>をカニクイザル(n=5)に30mg/kgで反復皮下投与したところ、安全性に関わる所見は認められませんでした。

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

注) EUで承認されたアダリムマブ(遺伝子組換え)製剤

### ② 局所刺激性試験

本剤又は先行バイオ医薬品<sup>注)</sup>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ましたが、この反応は回復期間の終了時点までに回復しました。

注) EUで承認されたアダリムマブ(遺伝子組換え)製剤

## IX. 有効成分に関する理化学的知見 / 製剤学的事項 / 取扱い上の注意 / 包装

### 1. 有効成分に関する理化学的知見

一般の名称: アダリムマブ(遺伝子組換え) [アダリムマブ後続1] (JAN)  
 Adalimumab (Genetical Recombination) [Adalimumab Biosimilar 1] (JAN)  
 adalimumab (INN)

分子式: C<sub>6448</sub>H<sub>9996</sub>N<sub>1732</sub>O<sub>2020</sub>S<sub>42</sub> (タンパク質部分、4本鎖)

H鎖 C<sub>2197</sub>H<sub>3396</sub>N<sub>584</sub>O<sub>678</sub>S<sub>15</sub>

L鎖 C<sub>1027</sub>H<sub>1606</sub>N<sub>282</sub>O<sub>332</sub>S<sub>6</sub>

分子量: 約148,000

化学構造式: 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			

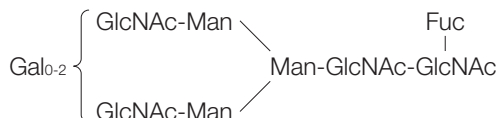
#### H鎖

EVQLVESGGG	LVQPGRSLRL	SCAASGFTFD	DYAMHWVRQA	PGKGLEWVSA
ITWNSGHIDY	ADSVEGRFTI	SRDNAKNSLY	LQMNSLRAED	TAVYYCAKVS
YLSTASSLDY	WGQGLTVTVS	SASTKGPSVF	PLAPSSKSTS	GGTAALGCLV
KDYFPEPVTV	SWNSGALTSG	VHTFPAVLQS	SGLYSLSSVV	TVPSSSLGTQ
TYICNVNHKPK	SNTKVDKKVE	PKSCDKHTC	PPCPAPPELLG	GPSVFLFPPK
PKDTLMISRT	PEVTCVVVDV	SHEDPEVKFN	WYVDGVEVHN	AKTKPREEQY
NSTYRVVSVL	TVLHQDWLNG	KEYKCKVSNK	ALPAPIEKTI	SKAKGQRPEP
QVYTLPPSRD	ELTKNQVSLT	CLVKGFYPSD	IAVEWESNGQ	PENNYKTPP
VLDSGDGSFFL	YSKLTVDKSR	WQQGNVFCSS	VMHEALHNHY	TQKSLSLPG

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



外観・性状: 無色～微黄褐色の澄明又は僅かに白濁した液  
pH: 4.9～5.5

## 2. 製剤学的事項

### 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		5±3℃ 暗所	3、6、9、12、18、24、36ヵ月	充填済みシリンジ	規格内
加速試験		25±2℃ 60±5%RH 暗所	1、3、6ヵ月	充填済みシリンジ	6ヵ月経過後、類縁物質の増加を認めた
苛酷試験	温度	40±2℃ 75±5%RH 暗所	1、2、3ヵ月	充填済みシリンジ	1ヵ月以降、類縁物質の増加を認めた
苛酷試験	光	5±3℃ 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 200W・h/m <sup>2</sup>	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

IX 有効成分に関する理化学的知見 / 製剤学的事項 / 取扱い上の注意 / 包装

## 3. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

規制区分: 生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品(注意—医師等の処方箋により使用すること)

貯法: 2～8℃で保存

有効期間: 36ヵ月

## 4. 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)



## X. 関連情報／主要文献／製造販売業者の名称及び住所／文献請求先・製品情報お問い合わせ先

### 1. 関連情報

承認番号: アダリムマブBS 皮下注20mgシリンジ0.4mL〔FKB〕:30200AMX00468000

アダリムマブBS 皮下注40mgシリンジ0.8mL〔FKB〕:30200AMX00466000

アダリムマブBS 皮下注40mgペン0.8mL〔FKB〕:30200AMX00467000

承認年月:2020年6月

薬価基準収載年月:2020年11月

販売開始年月:2021年2月

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。

国際誕生年月日:2018年9月17日

### 2. 主要文献

- 1) Breedveld FC, et al.: Arthritis Rheum., 2006; 54: 26-37 (PMID: 16385520)
- 2) Keystone EC, et al.: Arthritis Rheum., 2004; 50: 1400-1411 (PMID: 15146409)
- 3) van der Heijde D, et al.: Arthritis Rheum., 2006; 54: 2136-2146 (PMID: 16802350)
- 4) Colombel JF, et al.: Gastroenterology, 2007; 132: 52-65 (PMID: 17241859)
- 5) Weinblatt ME, et al.: Arthritis Rheum., 2003; 48: 35-45 (PMID: 12528101)
- 6) Furst DE, et al.: J. Rheumatol., 2003; 30: 2563-2571 (PMID: 14719195)
- 7) Gladman DD, et al.: Ann. Rheum. Dis., 2007; 66: 163-168 (PMID: 17046964)
- 8) Gladman DD, et al.: Arthritis Rheum., 2007; 56: 476-488 (PMID: 17265483)
- 9) Hanauer SB, et al.: Gastroenterology, 2006; 130: 323-333 (PMID: 16472588)
- 10) Sandborn WJ, et al.: Gut, 2007; 56: 1232-1239 (PMID: 17299059)
- 11) 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)
- 12) 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)
- 13) 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)
- 14) 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)
- 15) 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)
- 16) 社内資料: *in vitro*薬効薬理試験\_IF・製品概要版
- 17) 社内資料: *in vivo*薬効薬理試験

### 3. 製造販売業者の名称及び住所

製造販売元:協和キリン富士フィルムバイオロジクス株式会社  
〒100-0004 東京都千代田区大手町1-6-1

販売元:マイランEPD合同会社  
〒105-0001 東京都港区虎ノ門5丁目11番2号

### 4. 文献請求先・製品情報お問い合わせ先

マイランEPD合同会社 くすり相談室  
〒105-0001 東京都港区虎ノ門5丁目11番2号  
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>





〈販売元〉

**マイランEPD合同会社**

東京都港区虎ノ門5-11-2 オランダヒルズ森タワー

〈製造販売元〉

**協和キリン富士フィルムバイオロジクス株式会社**

東京都千代田区大手町一丁目6番1号(大手町ビル)