

- (3) 肝中心静脈閉塞(症)、結節性再生性過形成等の所見を認めたとの報告がある^{13), 14)}。
- (4) TPMTが遺伝的に欠損している患者においては、骨髄抑制があらわれやすいとの報告がある(「薬物動態」の項参照)。
- (5) TPMT活性が遺伝的に欠損している患者にTPMTを阻害する薬剤(アミノサリチル酸誘導体等)と本剤を併用する場合には、骨髄抑制が増強される可能性がある(「相互作用」の項参照)。
- (6) 本剤の活性代謝物である6-MPと細胞毒性のある薬剤を併用した場合、TPMT活性の低い患者では、二次性白血病や骨髄異形成症候群の発現リスクが上昇するとの報告がある(「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照)。
- (7) 副腎皮質ステロイド剤を含む免疫抑制治療を受けている臓器移植患者において大腸炎、憩室炎ならびに腸管穿孔等の重篤な消化器症状の発現が報告されている。

【薬物動態】^{注1)}

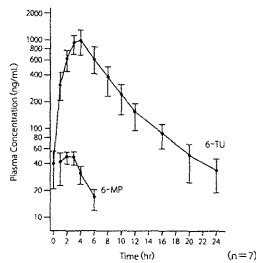
1. 吸収

白血病患者に経口投与された³⁵S標識アザチオプリンは、胃腸管から速やかに吸収される^{15), 17)}。

7名の腎移植患者にアザチオプリンを1.3~2.8mg/kgの投与量で1日1回反復経口投与した時の6-MP及び6-チオ尿酸(6-TU)の薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移は以下のとおりであった¹⁶⁾。

	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)
6-MP	73.7±23.7	1.8±1.1	1.9±0.6	—
6-TU	1210±785	3.5±0.6	3.4±1.0	7860±5210

(n=6)



※ 2. 代謝・排泄

アザチオプリンは生体内ですみやかに6-MPに分解され、さらにキサンチンオキシダーゼ及びTPMTによって代謝された後、尿中に排泄される。³⁵S標識アザチオプリン(100mg)を3名の白血病患者に経口投与したとき、24時間尿中に投与量の約50%、48時間尿中に約70%の放射能がおもに6-TU及び無機硫酸塩として排泄された^{15), 17)}。

一方、細胞内に入った6-MPはヒポキサンチン-グアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ(HGPRT)によってチオイノシン酸に代謝された後、6-TGNあるいはmeTIMPに変換される¹⁷⁾。6-MP及びチオイノシン酸のメチル化反応に関与するTPMTには遺伝多型が報告されている。38名の腎又は心移植患者にアザチオプリンを投与したとき、赤血球中TPMT活性と6-TGN濃度の間に有意な負の相関性が認められた($r = -0.785, p < 0.01$)¹⁸⁾。

- 注1) 外国人における成績である。
注2) イムラン錠は白血病の適応は有していない。

【臨床成績】

1. 腎移植における拒絶反応の抑制

1983年から1994年に施行された腎移植症例についての日本移植学会による集計より¹⁹⁾

- (1) 生体腎移植(3,508例)
導入免疫抑制剤として本剤投与(1,088例)、本剤とミゾリピンとの併用(32例)又は本剤とシクロスポリンとの併用(339例)が実施された3群における5年生着率はそれぞれ69.5%、69.8%、68.7%、10年生着率はそれぞれ45.6%、36.3%、65.1%であった。
- (2) 死体腎移植(1,588例)
導入免疫抑制剤として本剤投与(395例)、本剤とミゾリピンとの併用(9例)又は本剤とシクロスポリンとの併用(96例)が実施された3群における5年生着率はそれぞれ40.4%、88.8%、71.1%、10年生着率はそれぞれ32.4%、88.8%、60.2%であり、併用群で有意に高い成績が得られた。

2. 肝移植における拒絶反応の抑制

1985年から1989年までに肝移植術を受けた164例における成績^{20), 21)} アザチオプリン(2 mg/kg)にシクロスポリン及びプレドニゾンを併用した三剤併用群(98例)とシクロスポリンとプレドニゾンを併用した二剤併用群(66例)を比較検討した。慢性拒絶反応である胆管の脱落率は、二剤併用群(21%)に比し三剤併用群(1%)で有意に低く、本剤の有用性が示された($p = 0.0005$)。

3. 心移植における拒絶反応の抑制

1983年から1988年までに心移植術を受けた77例における成績^{21), 22)} アザチオプリン(2 mg/kg/日)にシクロスポリン及びプレドニゾンを併用した三剤併用群(23例)とシクロスポリンとプレドニゾンを併用した二剤併用群(54例)を比較検討した結果、2年生存率はそれぞれ92%、75%であった。また、二剤併用群に比べ、三剤併用群では、移植後早期(3ヵ月以内)の拒絶反応発現率は有意に低かった($p = 0.05$)。移植後早期(3ヵ月以内)の感染症発症率は三剤併用群の方が二剤併用群よりも有意に高かった($p = 0.05$)が、重篤なものではなく、移植後3ヵ月以降では有意差は認められなかった。

4. 肺移植における拒絶反応の抑制

1988年から1992年までに一側肺移植73例、両側肺移植58例の計131例に対し、アザチオプリン(2mg/kg)とシクロスポリン及びプレドニゾンの併用を中心とした免疫抑制療法が実施された結果、1年生存率82%、2年生存率81%の成績であった。^{22), 23), 24)}

5. クロウン病

公表論文の成績より^{23), 24)}

アザチオプリン(2.5mg/kg)にプレドニゾロン(初期用量として60mg)を併用投与した群(21例)とプレドニゾロン単独投与群(21例)を比較検討した。16週後の緩解率はアザチオプリン併用群(76%)がプレドニゾロン単独投与群(38%)に比べ有意に高く($p = 0.03$)、また試験期間中の平均プレドニゾロン投与量も有意な低値を示した($p = 0.02$)。アザチオプリン併用群では嘔気・嘔吐及び血清リパーゼ濃度の上昇が各1例でみられたが、前者は投与中止により、また後者は投与継続中にそれぞれ消失した。

6. 潰瘍性大腸炎

公表論文の成績より^{24), 25)}

重度の初発患者を対象にステロイドの非経口投与及び経口投与によって緩解導入し、サラゾスルファピリジンにアザチオプリン(2.5mg/kg/日)を併用した群(17例)とサラゾスルファピリジンのみ(18例)でアザチオプリンの緩解維持効果と比較検討した。その結果、1年後までの再燃率はアザチオプリン併用群では23.5%、サラゾスルファピリジン単独投与群では55.6%であり、アザチオプリン併用群で有意に低い再燃を示した($p = 0.05$)。

- 注1) 外国人における成績である。
注2) 注射剤を用いた成績である。

【薬効薬理】

1. 薬理作用

アザチオプリンは生体内で6-MPに変換されて作用するが、マウスにおけるアザチオプリンの抗体産生抑制作用の強さは、6-MPの約4倍である²⁶⁾。

アカゲザル腎移植モデルを用いた検討において、シクロスポリン(10mg/kg/日又は25mg/kg/日)にアザチオプリン(2 mg/kg/日)及びプレドニゾロン(1 mg/kg)の併用投与群はシクロスポリン(10mg/kg/日又は25mg/kg/日)の単独投与群に比し、移植腎の生着期間は同程度以上であり、腎毒性或いは易感染性の徴候は観察されなかった²⁶⁾。

イヌ同種肺移植モデルにアザチオプリン(2 mg/kg/日)及びシクロスポリン(17mg/kg/日)をそれぞれ14日間及び35日間経口投与し、その後シクロスポリンを漸減したところ、5頭の内2頭はそれぞれ13ヵ月及び6ヵ月生存し、正常な肺機能を維持すると共に明確な拒絶反応を示さず、3頭は拒絶反応を示したもののメチルプレドニゾロンのパルス療法により回復し、5ヵ月以上生存した²⁷⁾。

モルモット免疫性大腸炎モデルにおいて、アザチオプリン(100mg/kg/日の腹腔内投与)は下痢、直腸出血等の発生率を低下させ、結腸における炎症性病変及び浮腫の形成を抑制した²⁸⁾。ラット免疫複合体・ホルムアルデヒド誘発大腸炎モデルにおいて、アザチオプリン(1 mg/kg/日の腹腔内投与)は結腸での血漿滲出、好中球浸潤及び浮腫形成を抑制した²⁹⁾。

2. 作用機序^{17), 25)}

生体内で6-MPに分解され、核酸合成を阻害することにより免疫抑制作用をあらわす。細胞内に取り込まれた6-MPは、チオイノシン酸から6-TGNに変換され、DNAへ取り込まれて細胞障害作用を発揮すると考えられている。また、チオイノシン酸及びそのメチル化体は、5-ホスホリボシル-1-ピロリン酸

(PRPP)から5-ホスホリボシルアミンへの形成反応等プリンヌクレオチド合成に不可欠な反応を阻害する。

【有効成分に関する理化学的知見】

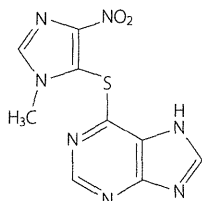
一般名：アザチオプリン (Azathioprine)

化学名：6-(1-Methyl-4-nitro-1*H*-imidazol-5-ylthio) purine

分子式：C₈H₇N₅O₂S

分子量：277.26

構造式：



性状：淡黄色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。プリン又はN,N-ジメチルホルムアミドにやや溶けにくく、水又はエタノール(99.5)に極めて溶けにくく、ジエチルエーテル又はクロロホルムにほとんど溶けない。水酸化ナトリウム試液又はアンモニア試液に溶ける。

光によって徐々に着色する。

融点：約240℃(分解)

【包装】

イムラン錠50mg：100錠(10錠×10)PTP

※【主要文献】

- 1) Tuchmann-Duplessis H, et al. : Compt Rend Soc Biol, **158**, 1984-1990(1964)
- 2) Rosenkrantz JG, et al. : Am J Obstet Gynecol, **97**, 387-394(1967)
- 3) 藤井建男ほか：応用薬理, **2**, 401-410(1968)
- 4) Penn I. : Drug Safety, **23**(2), 101-113(2000)
- 5) Euvrard S, et al. : N Engl J Med, **348**, 1681-1691(2003)
- 6) Szumlanski CL, et al. : Br J Clin Pharmacol, **39**, 456-459(1995)
- 7) Lowry PW, et al. : Gut, **49**, 656-664(2001)
- 8) Balis FM, et al. : Clinical Pharmacol Ther, **41**, 384-387(1987)
- 9) Keystone EC, et al. : Arthritis Rheum, **24**, 1453-1454(1981)
- 10) Schusziarra V, et al. : Int J Clin Pharmacol Biopharm, **14**, 298-302(1976)
- 11) Cohen SM, et al. : Cancer Res, **43**, 2768-2771(1983)
- 12) Dalton A, et al. : Cancer Genet Cytogenet, **45**, 93-99(1990)
- 13) Gane E, et al. : Hepatology, **20**, 88-94(1994)
- 14) Gerlag PGG, et al. : Transplant Proc, **19**, 3699-3703(1987)
- 15) Elion GB. : Proc R Soc Med, **65**, 257-260(1972)
- 16) Chan GL, et al. : J Clin Pharmacol, **30**, 358-363(1990)
- 17) Bergan S. : BioDrugs, **8**, 446-456(1997)
- 18) Schütz E, et al. : Eur J Clin Chem Clin Biochem, **34**, 199-205(1996)
- 19) 日本移植学会：移植, **30**, 428-449(1994)
- 20) van Hoek B, et al. : Transplant Proc, **23**, 1403-1405(1991)
- 21) Casale AS, et al. : J Thorac Cardiovasc Surg, **98**, 951-955(1989)
- 22) Cooper JD, et al. : J Thorac Cardiovasc Surg, **107**, 460-471(1994)
- 23) Ewe K, et al. : Gastroenterology, **105**, 367-371(1993)
- 24) Sood A, et al. : J Gastroenterol, **37**, 270-274(2002)
- 25) Elion, GB. : Fed Proc, **26**, 898-903(1967)
- 26) Borleffs JCC, et al. : Transplantation, **32**, 161-162(1981)
- 27) Veith FJ, et al. : Transplantation, **32**, 474-481(1981)
- 28) Norris AA, et al. : Agents Actions, **12**, 239-242(1982)
- 29) Murthy SNS, et al. : Agents Actions, **34**, 244-246(1991)

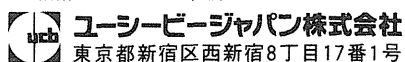
※※【資料請求先】

グラクソ・スミスクライン株式会社
〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15
カスタマー・ケア・センター
TEL : 0120-561-007(9:00~18:00/土日祝日及び当社休業日を除く)
FAX : 0120-561-047(24時間受付)



製造販売元(輸入)
グラクソ・スミスクライン株式会社
東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15
<http://www.glaxosmithkline.co.jp>

※※プロモーション提携



®登録商標

* 2012年11月改訂 (第14版)

* 2012年8月改訂

貯法: 遮光、凍結を避け2~8℃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

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^(注)

ヒュミラ® 皮下注20mg
シリンジ0.4mL

生物由来製品
劇薬
処方せん医薬品^(注)

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)

承認番号

20mg: 22300AMX00614000

40mg: 22000AMX01598000

薬価収載

20mg: 2011年9月

40mg: 2008年6月

販売開始

20mg: 2011年9月

40mg: 2008年6月

* 効能追加

2012年8月

国際誕生

2002年12月

(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)

HUMIRA®

■警告

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。

2. 感染症

(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。

(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、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。

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。

4. 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。

5. 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。

6. 強直性脊椎炎では、本剤の治療を行う前に、既存治療薬(非ステロイド性抗炎症薬等)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強直性脊椎炎の診断及び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。

7. 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎の患者では、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若年性特発性関節炎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(「小児等への投与」の項参照)。

8. クローン病では、本剤の治療を行う前に、栄養療法、ステロイド、免疫調節剤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クローン病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)

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。]
2. 活動性結核の患者[症状を悪化させるおそれがある。]
3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
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。]
5. 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	20mgシリンジ0.4mL	40mgシリンジ0.8mL
有効成分含量(1シリンジ中)	アダリムマブ(遺伝子組換え)	20mg	40mg
添加物(1シリンジ中)	D-マンニトール	4.8mg	9.6mg
	クエン酸水和物	0.522mg	1.044mg
	クエン酸ナトリウム水和物	0.122mg	0.244mg
	リン酸水素二ナトリウム二水和物	0.612mg	1.224mg
	リン酸二水素ナトリウム	0.344mg	0.688mg
	塩化ナトリウム	2.466mg	4.932mg
	ポリソルベート80	0.4mg	0.8mg
	水酸化ナトリウム	適量	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		
浸透圧比	約1(生理食塩液に対する比)		

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*

ヒュミラ皮下注20mgシリンジ0.4mL

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

ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.8mL

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

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

中等症又は重症の活動期にあるクローン病の寛解導入及び維持療法(既存治療で効果不十分な場合に限り)

(参考)

	ヒュミラ皮下注20mg シリンジ0.4mL	ヒュミラ皮下注40mg シリンジ0.8mL
関節リウマチ	-	○
尋常性乾癬、 関節症性乾癬	-	○
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	○	○
クローン病	-	○

<効能・効果に関連する使用上の注意>*

関節リウマチ

(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。

(2)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(「重要な基本的注意」の項参照)。

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。

強直性脊椎炎

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。

○多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

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。

クローン病

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。

■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。

強直性脊椎炎

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。

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)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。

クローン病

通常、成人にはアダリムマブ(遺伝子組換え)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。

<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)関節リウマチ及び強直性脊椎炎において、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。

(5)多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎において、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。

(6)クローン病において、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、また、寛解維持投与中に効果不十分となった場合は、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。

(7)本剤は1回に全量を使用すること。

■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(「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、インターフェロンγ応答測定(クオンティフェロン)等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、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)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
 - 2)結核の治療歴(肺外結核を含む)を有する患者
 - 3)ツベルクリン反応検査やインターフェロンγ応答測定(クオンティフェロン)等の検査により、既感染が強く疑われる患者
 - 4)結核患者との濃厚接触歴を有する患者
- 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の注意すること。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。なお、活動性結核と診断された場合は本剤を投与しないこと。
- (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(「副作用」の項参照)。
- (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。小児患者には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。
- (6)本剤を含む抗TNF療法において、中枢神経系(多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎等)及び末梢神経系(ギラン・バレー症候群等)の脱髄疾患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、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。国内臨床試験における産生率は、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%、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%)及びクローン病6.1%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。
- (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)本剤とアバセプト(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。
- (14)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。

(15)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、ラテックス過敏症の既往歴あるいは可能性のある場合はアレルギー反応を起こすことがあるので注意すること。

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。

<国内臨床試験>

関節リウマチ、尋常性乾癬、関節症性乾癬、強直性脊椎炎、若年性特発性関節炎及びクローン病の国内の臨床試験において、安全性評価対象1,027例中925例(90.1%)に副作用が認められ、その主なものは、鼻咽頭炎357例(34.8%)、注射部位紅斑123例(12.0%)、注射部位反応95例(9.3%)、発疹92例(9.0%)、上気道感染77例(7.5%)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、関節症性乾癬、強直性脊椎炎、若年性特発性関節炎及びクローン病の臨床試験において、本剤総症例数5,135例中2,660例(51.8%)に認められた主な副作用は、注射部位反応276例(5.4%)、頭痛269例(5.2%)、鼻咽頭炎243例(4.7%)、注射部位疼痛212例(4.1%)、注射部位刺激感176例(3.4%)等であった。

(1)重大な副作用

- 敗血症(0.3%)、肺炎(2.9%)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(0.3%)：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。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(0.1%)：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))：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。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))：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^(注))：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。

7)間質性肺炎(0.9%)：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。

8)劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全(頻度不明^(注))：劇症肝炎、著しいAST(GOT)、ALT(GPT)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ので、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し、適切な処置を行うこと。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。

^(注)海外又は自発報告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)
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	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)血球数増加(20.4%)、貧血	リンパ球数減少、好酸球数増加、白血球百分率異常(白血球数増加を含む)	リンパ球形態異常、血小板数増加、リンパ節症、リンパ節炎、脾臓出血、脾臓梗塞、リンパ管炎、リウマトイド因子(RF)増加、血中 β -D-グルカン増加、リンパ球百分率異常(百分率増加を含む)、単球数異常(百分率増加及び減少を含む)、大小不同赤血球陽性、赤血球連鎖形成、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、血中アマラーゼ増加、血中トリプシン増加	特発性血小板減少性紫斑病(ITP)、APTT延長

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ³¹⁾
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(CPK)上昇, CRP上昇, 体重減少, 高脂血症, 糖尿病	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, 血中クロール減少, 血中コレステロール減少, 血中ナトリウム増加, 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		結膜炎, 眼の異常感, 麦粒腫, 難聴	耳鳴, 眼瞼浮腫, 中耳炎, 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	眼の刺激又は炎症, 視覚障害, 眼球感覚障害, 全眼球炎, 虹彩炎, 耳介腫脹, 耳そう痒症
循環器	高血圧		動悸, 期外収縮, 低血圧, 心房細動, 狭心症, 心弁膜疾患, 不整脈, 心房頻脈, 心不全, 心タンポナーデ, 心血管障害, 冠動脈疾患, 心室拡張, 左房拡張, フィブリンDダイマー増加, 頸脈, 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	心停止, 冠動脈不全, 心嚢液貯留, 血腫, 血管閉塞, 大動脈狭窄, 大動脈瘤

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ³¹⁾
呼吸器	上気道感染(鼻咽頭炎等)(65.7%), 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, 咯血, 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, 胃不快感, 胃口唇炎, 腹部膨満, 口腔ヘルペス, ウイルス性胃腸炎, イレウス	痔核, 食道炎, 菌痛(菌知覚過敏を含む), 胃潰瘍, 口腔カンジダ症, 口内乾燥, 消化不良, 菌肉腫脹, 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, 菌の脱落, 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, 菌膿瘍, 菌感染, 血便, 便通不規則, 菌不快感, 口唇乾燥, 耳下腺腫大, 舌腫脹, 菌の障害, カンピロバクター腸感染, 肛門周囲膿瘍, 菌髄炎, 膝臓の良性新生物, 腸管穿孔, 肛門性器疣贅, 肛門狭窄, 横隔膜下膿瘍, 癭痕ヘルニア, 鼠径ヘルニア, 胃酸過多, 膝腫大, 急性膀胱炎	憩室炎, 口腔内潰瘍形成, 直腸出血, 大腸炎, 小腸炎
肝臓	肝酵素上昇	脂肪肝, 血中ビリルビン増加	胆石症, アルコール性肝疾患, 原発性胆汁性肝硬変, 胆嚢ポリープ, 肝臓うっ血, 肝機能検査値異常, ALP減少, 胆嚢炎, 胆管炎	肝壊死, 肝炎, B型肝炎の再燃

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ^(注1)
皮膚	発疹、そう痒症、紅斑、湿疹、白癬感染	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)、皮膚真菌感染、皮膚乳頭腫、皮下出血、帯状疱疹、ざ瘡、爪囲炎	皮膚潰瘍、脱毛症、皮膚乾燥、過角化、皮下組織膿瘍、紫斑、感染性表皮膿胞、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、皮膚膿腫、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	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、関節痛、四肢痛、筋痛	骨粗鬆症、滑液囊腫、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、椎間板突出、関節腫脹、四肢不快感、腰部脊椎管狭窄、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、頸部腫痛、筋炎、手根管症候群	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	甲状腺障害

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ^(注1)
泌尿器・生殖器		血尿、膀胱炎、女性生殖器系感染、蛋白尿、尿中白血球、エステラーゼ陽性、血尿、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、腺筋症、性器出血、月経過多、前立腺炎、陰部そう痒症、陰分泌物、尿pH上昇、陰囊水腫、尖圭コンジローマ、淋疾、尿道炎、尿中結晶陽性、排尿困難、尿意切迫、腎血管障害、良性前立腺肥大症、精巣上体炎、陰腫脹、前立腺特異性抗原増加、緊張性膀胱、無月経、不規則月経、閉経期症状	膀胱及び尿道症状、腎臓痛、月経周期障害
全身症状	発熱	倦怠感、浮腫、胸痛、季節性アレルギー、単純ヘルペス感染	異常感、胸部不快感、ウイルス感染、悪寒、冷感、化膿、口渇、疲労、腫瘍、顔面浮腫、熱感、低体温、治癒不良、異物感、潰瘍、食物アレルギー、抗酸性桿菌感染、クリプトコッカス症、感染、転倒、背部損傷、創腐敗、CT異常、胸部X線異常、免疫学的検査異常、全身性エリテマトーデス、線維腺腫、乳房の良性新生物、乳房痛、乳頭痛、側腹部痛、真菌感染、腋窩痛、細菌感染、疼痛、圧迫感、腫脹、金属アレルギー、大腸菌感染、無力症、成長遅延	インフルエンザ様疾患、サルコイドーシス
投与部位	注射部位反応 ^(注2) (紅斑、そう痒感、発疹、出血、腫脹、硬結等)(29.9%)			

(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)本剤は胎盤通過性があるとの報告がある。従って、本剤の投与を受けた患者からの出生児においては、感染のリスクが高まる可能性があるため、生ワクチンを投与する際には注意が必要である。
- (3)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

- (1)若年性特発性関節炎
4歳未満の幼児等に対する安全性は確立していない。(使用経験がない)
- (2)若年性特発性関節炎以外
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)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。
 - 4)本剤は1回使用の製剤であり、再使用しないこと。

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。
- (2)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。
- (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。
- (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. 血中濃度

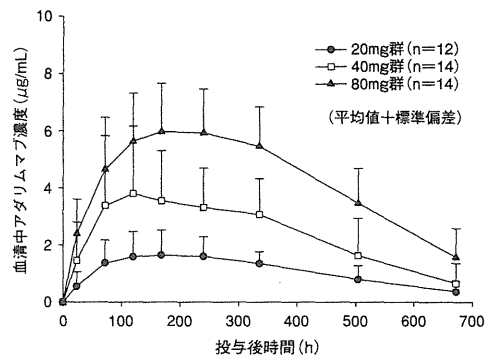
(1)関節リウマチ

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中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。血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 (n=12)	40mg群 (n=14)	80mg群 (n=14)
Cmax (µg/mL)	1.805 ± 0.833 (n=12)	4.265 ± 2.411 (n=14)	6.390 ± 1.504 (n=14)
Tmax (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Cmax及びTmax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(メトトレキサート非併用時)。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

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。

(3)強直性脊椎炎

反復投与(日本人における成績)

日本人強直性脊椎炎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、メトトレキサート併用時で約12 µg/mL、メトトレキサート非併用時で約8 µg/mLであった。

(4)若年性特発性関節炎

反復投与(日本人における成績)

日本人若年性関節リウマチ患者にメトトレキサート併用でアダリムマブ20mg及び40mgを隔週皮下投与したときのトラフ濃度は投与16週時で約7～10 µg/mLであった。

(5)クローン病

反復投与(日本人における成績)

日本人クローン病患者にアダリムマブ160mgを初回投与し、2週目に80mgを皮下投与したときのトラフ濃度は、4週目において約12 µg/mL、4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5～7 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)。

	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)国内臨床試験

関節破壊の進展防止

過去にメトトレキサート又はレフルノミドの使用経験がなく、罹病期間が2年以内の関節リウマチ患者を対象とし、基礎治療薬としてメトトレキサートを用いたプラセボ対照二重盲検比較試験における26週後のX線スコア(mTSS(modified Total Sharp Score))で評価した結果、ベースラインからの変化量は本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に少なく(p<0.001)、関節破壊の進展防止効果が確認された。

	メトトレキサート併用	
	プラセボ	40mg隔週
ベースライン(平均値)	13.76	14.22
26週時での変化量(平均値)	2.38±3.195	1.48±6.065 [§]

[§]p<0.001 対プラセボ群

また、26週後の「ACR改善基準における有効率」を下表に示す。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<0.001)。

	メトトレキサート併用	
	プラセボ	40mg隔週
ACR20	56.4% (92/163例)	75.4% [§] (129/171例)

[§]p<0.001 対プラセボ群

(3)海外臨床試験

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)。

	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

(4)海外臨床試験

関節破壊の進展防止^{3),4)}

過去にメトトレキサートの使用経験がなく、罹病期間が3年未満の関節リウマチ患者を対象とした、二重盲検比較試験における52週後のX線スコア(mTSS(modified Total Sharp Score))で評価した結果を下表に示す(試験Ⅰ)。また、メトトレキサート効果不十分な関節リウマチ患者を対象とした、メトトレキサート併用下のプラセボ対照二重盲検試験における52週後のX線スコア(mTSS)で評価した結果を下表に示す(試験Ⅱ)。いずれの試験においても、ベースラインからの変化量はメトトレキサートと本剤の併用群

が、メトトレキサート単独投与群に比べて有意に少なく(p<0.001)、関節破壊の進展防止効果が確認された。

試験Ⅰ:メトトレキサートの使用経験のない患者

	メトトレキサート併用		メトトレキサート非併用
	プラセボ	40mg隔週	40mg隔週
ベースライン(平均値)	21.8	18.1	18.8
52週時での変化量(平均値)	5.7±12.7	1.3±6.5 [§]	3.0±11.2

[§]p<0.001 対メトトレキサート併用 プラセボ群

試験Ⅱ:メトトレキサートで効果不十分な患者

	メトトレキサート併用	
	プラセボ	40mg隔週
ベースライン(平均値)	66.4	72.1
52週時での変化量(平均値)	2.7±6.8	0.1±4.8 [§]

[§]p<0.001 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⁵⁾

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)。

	プラセボ	40mg	40mg+L ^{a)}	80mg
PASI75	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)。

	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)。

	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. 強直性脊椎炎

(1)国内臨床試験

1剤以上のNSAIDsで効果不十分又は忍容性のない活動性強直性脊椎炎患者を対象とした非盲検試験における投与12週後の改善率(ASAS(Assessment of Spondylo Arthritis international Society)20)は、40mg隔週投与で73.2%(30/41例)を示した。

(2)海外臨床試験⁶⁾

活動性強直性脊椎炎患者(NSAIDsで効果不十分な患者)を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における12週後の改善率(ASAS 20)を下表に示す。本剤投与群はプラセボ投与群に比べてASAS 20に達した割合が有意に優れていた。

	プラセボ	40mg隔週
ASAS 20	21% (22/107例)	58% [§] (121/208例)

[§]p<0.001 対プラセボ群

4. 若年性特発性関節炎

(1) 国内臨床試験

既存治療で疾患活動性のコントロールが困難な多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者を対象とした非盲検試験における投与16週後改善率(ACR Pedi 30反応率)はメトトレキサート併用例90.0%(18/20例)、非併用例100%(5/5例)、全体では92.0%(23/25例)を示した。

(2) 海外臨床試験⁷⁾

既存治療で疾患活動性のコントロールが困難な多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者を対象とした非盲検導入期における投与16週後改善率(ACR Pedi 30反応率)はメトトレキサート併用例94.1%(80/85例)、非併用例74.4%(64/86例)、全体では84.2%(144/171例)を示した。

また、非盲検導入期(16週)でACR Pedi 30反応に達した患者を対象とした二重盲検期において、投与48週時までの疾患再燃率を下表に示す。

本剤投与群はプラセボ投与群に比べて疾患再燃率は有意に低かった。

	メトトレキサート非併用		メトトレキサート併用	
	プラセボ	本剤	プラセボ	本剤
疾患再燃率	71.4% (20/28例)	43.3% § (13/30例)	64.9% (24/37例)	36.8% § (14/38例)

§p<0.05 対プラセボ群

5. クロウン病

(1) 国内臨床試験⁸⁾

1) 導入療法

他の治療法(ステロイド、アザチオプリン、経腸栄養療法等)で効果不十分な中等症又は重症の活動期にあるクローン病患者(CDAI値：220~450)を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における4週後の寛解率(CDAI値が150未満)を下表に示す。4週後の寛解率は、本剤投与群がプラセボ投与群に比べ高かった。

	プラセボ	160mg(初回)/80mg(2週)
寛解率	13%(3/23例)	33%(11/33例)

2) 維持療法

国内導入療法の試験で、4週後にCR-70(CDAI値が70以上減少)を示したクローン病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、投与52週後の寛解率を下表に示す。52週後の寛解率は、本剤投与群がプラセボ投与群に比べ高かった。

	プラセボ	40mg隔週
寛解率	9%(2/22例)	38%(8/21例)

(2) 海外臨床試験

1) 導入療法⁹⁾

他の治療法(ステロイド、アザチオプリン等)で効果不十分な中等症又は重症の活動期にあるクローン病患者(CDAI値：220~450、抗TNF製剤未治療)を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における4週後の寛解率(CDAI値が150未満)を下表に示す(試験I)。また、インフリキシマブで効果が消失した又は不耐な中等症又は重症の活動期にあるクローン病患者(CDAI値：220~450、インフリキシマブ不応例を除く)を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における4週後の寛解率を下表に示す(試験II)。

いずれの試験においても、4週後の寛解率は、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<0.001)

	試験I		試験II	
	プラセボ	160/80mg	プラセボ	160/80mg
寛解率	12% (9/74例)	36% [§] (27/76例)	7% (12/166例)	21% [§] (34/159例)

§p<0.001 対プラセボ群

2) 維持療法¹⁰⁾

他の治療法(ステロイド、アザチオプリン等)で効果不十分な中等症又は重症の活動期にあるクローン病患者(CDAI値：220~450)に導入療法(初回80mg、2週後40mg)を行い、4週後にCR-70を示した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、56週後の寛解率を下表に示す。26週及び56週後の寛解率は、本剤40mg隔週投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた。(p<0.001)

寛解率	プラセボ		40mg隔週	
	26週	56週	26週	56週
	17%(29/170例)	12%(20/170例)	40% [§] (68/172例)	36% [§] (62/172例)

§p<0.001 対プラセボ群

6. 悪性腫瘍発現頻度(海外臨床試験)^{11), 12), 13), 14), 15), 16)}

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22,026例、延べ投与32,000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。

■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 R I及びTNF R II)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¹⁷⁾。

■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)(JAN)

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($\gamma 1$ 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(C₂₁₉₇H₃₃₉₆N₅₈₈O₆₇₈S₁₅；分子量：49,318.95、C末端のリジン残基が欠落しているものC₂₁₉₁H₃₃₈₁N₅₈₂O₆₇₇S₁₅；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

■承認条件**,*

関節リウマチ

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。

強直性脊椎炎

国内での治験症例が極めて限られていることから、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、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、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。

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

国内での治験症例が極めて限られていることから、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、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、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20mgシリンジ0.4mL：20mg×1シリンジ

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) Miyasaka N. The CHANGE Study Investigators : Mod Rheumatol, **18** : 252(2008)
- 2) van de Putte LBA, et al. : Ann Rheum Dis., **63** : 508(2004)
- 3) Breedveld FC, et al. : Arthritis Rheum., **54** : 26(2006)
- 4) Keystone EC, et al. : Arthritis Rheum., **50** : 1400(2004)
- 5) Asahina A, et al. : J Dermatol., **37** : 299(2010)
- 6) van der Heijde D, et al. : Arthritis Rheum., **54** : 2136(2006)
- 7) Lovell DJ, et al. : N Engl J Med., **359** : 810(2008)
- 8) Watanabe M, et al. : J Crohns Colitis., **6** : 160(2012)
- 9) Sandborn WJ, et al. : Ann Intern Med, **146** : 829(2007)
- 10) Colombel JF, et al. : Gastroenterology., **132** : 52(2007)
- 11) Weinblatt ME, et al. : Arthritis Rheum., **48** : 35(2003)
- 12) Furst DE, et al. : J Rheumatol., **30** : 2563(2003)
- 13) Gladman DD, et al. : Ann Rheum Dis., **66** : 163(2007)
- 14) Gladman DD, et al. : Arthritis Rheum., **56** : 476(2007)
- 15) Hanauer SB, et al. : Gastroenterology., **130** : 323(2006)
- 16) Sandborn WJ, et al. : Gut., **56** : 1232(2007)
- 17) Salfeld J, et al. : Arthritis Rheum., **41** : S57(1998)

■文献請求先・製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



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



貯法:

遮光し、凍結を避け、
2～8℃に保存

使用期限:

包装に表示の使用期限内に
使用すること

ヒト型抗ヒトIL-1βモノクローナル抗体

生物由来製品、劇薬、処方せん医薬品
(注意-医師等の処方せんにより使用すること)

イラリス®皮下注用150mg

ILARIS® for s.c. injection 150mg

カナキヌマブ(遺伝子組換え)凍結乾燥注射剤

承認番号	22300AMX01216000
薬価収載	2011年11月
販売開始	2011年12月
国際誕生	2009年6月



【警告】

1. 本剤投与により、敗血症を含む重篤な感染症等があらわれることがあり、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本剤を投与すること。また、本剤の投与において、重篤な感染症等の副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び医師のもとで投与し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者に注意を与えること。
2. 敗血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現に注意すること。
3. 本剤及びクリオピリン関連周期性症候群について十分な知識をもつ医師が使用すること。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 重篤な感染症の患者〔感染症が悪化するおそれがある。〕
2. 活動性結核の患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

イラリス皮下注用150mgは、1バイアル中に下記成分・分量を含有する凍結乾燥注射剤で、日局注射用水1.0mLで用時溶解して用いる。

有効成分・含量 (1バイアル中)	カナキヌマブ(遺伝子組換え)180.0mg ^(E1) 本剤の調製方法に基づき、日局注射用水1.0mLで溶解したとき、液量1.2mL、濃度150mg/mLとなる。
添加物 (1バイアル中)	白糖 110.8mg L-ヒスチジン 3.361mg L-ヒスチジン塩酸塩 2.008mg ポリソルベート80 0.720mg
性状	白色の塊又は粉末で、溶解後は無色～微黄褐色の澄明又は混濁した液
pH	6.2～6.8(溶解後)
浸透圧	390～490mOsm/kg(溶解後)

本剤の有効成分であるカナキヌマブ(遺伝子組換え)は、マウスハイブリドーマ細胞Sp2/0-Ag14から産生されるヒト型モノクローナル抗体である。マスターセルバンク及びワーキングセルバンク作製時の培地成分として、ヒト血清アルブミン(採血国:オランダ、採血方法:献血)及びヒト血清トランスフェリン(採血国:米国、採血方法:非献血)を使用している。

注1) 注射液吸引時の損失を考慮し、1バイアルから150mgを注射するに足る量を確保するために過量充填されている。

【効能又は効果】

○以下のクリオピリン関連周期性症候群

- ・家族性寒冷自己炎症症候群
- ・マックル・ウェルズ症候群
- ・新生児期発症多臓器系炎症性疾患

【用法及び用量】

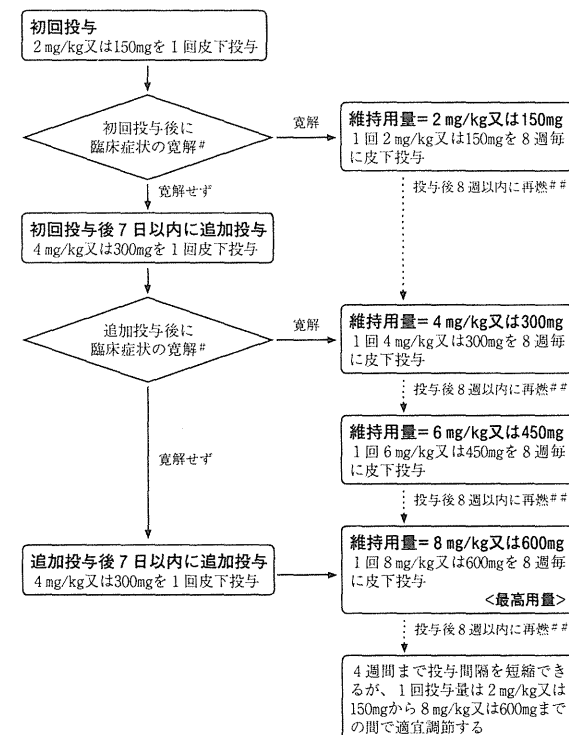
通常、体重40kg以下の患者にはカナキヌマブ(遺伝子組換え)として1回2mg/kgを、体重40kgを超える患者には1回150mgを8週毎に皮下投与する。

十分な臨床的効果(皮疹及び炎症症状の寛解)がみられない場合には適宜漸増するが、1回最高用量は体重40kg以下の患者では8mg/kg、体重40kgを超える患者では600mgとする。最高用量まで増量し、8週以内に再燃がみられた場合には、投与間隔を4週間まで短縮できる。なお、症状に応じて1回投与量の増減を検討すること。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

- (1) 本剤1バイアルを日局注射用水1.0mLに溶解した場合、溶液1.0mLがカナキヌマブ(遺伝子組換え)の投与量150mgに相当する。(「8. 適用上の注意」の項参照)
- (2) 本剤の至適用量は患者の体重及び臨床症状によって異なり、投与量は患者毎に設定する必要がある。投与は1回2mg/kg又は150mgの低用量から開始し、十分な効果がみられない、もしくは再燃がみられた場合に限り、投与量の増量を行うこと。

十分な臨床的効果がみられない場合の漸増方法



#: 国内臨床試験における寛解の基準(以下の1～3をすべて満たす場合)臨床的寛解

1. 医師による自己炎症性疾患活動性の総合評価^(E2)が軽微以下
2. 皮膚疾患の評価^(E2)が軽微以下

血清学的寛解

3. CRPが10mg/L (=1mg/dL)未満又はSAAが10mg/L (=10µg/mL)未満

##：国内臨床試験における再燃の基準（以下の1～2をすべて満たす場合）

臨床的再燃

1. 医師による自己炎症性疾患活動性の総合評価^{注2)}が軽度以上、又は医師による自己炎症性疾患活動性の総合評価^{注2)}が軽微かつ皮膚疾患の再燃^{注2)}が軽度以上

血清学的再燃

2. CRPが30mg/L (= 3mg/dL) 超又はSAAが30mg/L (= 30µg/mL) 超

注2) 評価基準：なし、軽微、軽度、中等度、重度の5段階

【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〔感染症が悪化するおそれがある。〕（「2. 重要な基本的注意」の項参照）
- (2) 結核の既往歴を有する患者又は結核感染が疑われる患者〔結核を活動化させるおそれがある。〕（「2. 重要な基本的注意」の項参照）
- (3) 再発性感染症の既往歴のある患者〔感染症が再発するおそれがある。〕（「2. 重要な基本的注意」の項参照）
- (4) 易感染性の状態にある患者〔感染症を誘発するおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 国内及び海外臨床試験において、上気道感染等の感染症が高頻度に報告されており、重篤な感染症も報告されているため、本剤投与中は感染症の発現、再発及び増悪に十分注意すること。（「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照）
- (2) 本剤により感染に対する炎症反応が抑制される可能性があるため、本剤投与中は患者の状態を十分に観察すること。
- (3) 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、インターフェロンγ応答測定（クオンティフェロン）等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、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、原則として抗結核薬を投与した上で、本剤を投与すること。

1) 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

2) 結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者

3) ツベルクリン反応検査やインターフェロンγ応答測定（クオンティフェロン）等の検査により、既感染が強く疑われる患者

4) 結核患者との濃厚接触歴を有する患者

また、本剤投与中も、胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核症の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状（持続する咳、体重減少、発熱等）が発現した場合には速やかに担当医に連絡するよう説明すること。なお、結核の活動性が確認された場合は結核の治療を優先し、本剤を投与しないこと。

*(4) 本剤投与により好中球減少があらわれることがあるので、初回投与前、概ね投与1ヵ月後、及びその後本剤投与中は定期的に好中球数を測定すること。（「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照）

- (5) 国内及び海外臨床試験において、アナフィラキシー様症状又はアナフィラキシーショックは報告されていないが、本剤の投与に対する過敏症反応が報告されているため、重篤な過敏症反応のリスクを除外することはできない。本剤を投与する際には過敏症反応の発現に注意し、必要に応じて適切な処置を行うこと。
- (6) 本剤を投与された患者において、悪性腫瘍が報告されている。本剤を含む抗IL-1製剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること。
- (7) 本剤投与中は、生ワクチン接種による感染症発現のリスクを否定できないため、生ワクチン接種は行わないこと。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) 本剤は、マスターセルバンク及びワーキングセルバンク作製時において、培地成分の一部としてヒト血清アルブミン及びヒト血清トランスフェリンを使用しているが、最終製品の成分としては含まれていない。これらヒト血液由来成分のうち、ヒト血清アルブミンの原血漿に対してC型肝炎ウイルス（HCV）に対する核酸増幅検査を実施している。原血漿を対象としたその他の核酸増幅検査は実施していないが、血清学的検査によりウイルスの抗原又はウイルスに対する抗体が陰性であることを確認している。更に、これらヒト血液由来成分及びカナキヌマブ（遺伝子組換え）の製造において、複数の工程によりウイルスの除去・不活化をしており、最終製品へのB型肝炎ウイルス（HBV）、C型肝炎ウイルス（HCV）及びヒト免疫不全ウイルス（HIV-1及びHIV-2）混入の可能性は極めて低い。また、ヒト血清アルブミンの製造にオランダで採血したヒト血液を用いているが、本剤の投与により伝達性海綿状脳症（TSE）がヒトに伝播したとの報告はなく、TSEに関する理論的なリスク評価値は、一定の安全性を確保する目安に達しており、本剤によるTSE伝播のリスクは極めて低い。本剤の投与に際しては、その旨の患者又はその保護者への説明を考慮すること。

3. 相互作用

本剤と他の薬剤との相互作用を検討した臨床試験は実施されていない。

代謝酵素チトクロームP450（CYP450）の発現は、IL-1β等の炎症性サイトカインにより抑制されているとの報告があり、本剤のIL-1β阻害作用により、CYP450の発現が増加する可能性がある。CYP450により代謝され、治療域が狭い薬剤と併用する場合には、これらの薬剤の効果や血中濃度に関するモニタリングを行い、必要に応じて投与量を調節すること。

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
抗TNF製剤	重篤な感染症発現のリスクが増大するおそれがある。また、他の抗IL-1製剤と抗TNF製剤との併用により、重篤な感染症の発現頻度増加が認められているため、本剤との併用は行わないことが望ましい。	共に免疫抑制作用を有するため。

4. 副作用

クリオピリン関連周期性症候群患者の国内臨床試験（D2308試験）において、19例中12例（63.2%）に副作用が認められた。主な副作用は鼻咽頭炎3例（15.8%）、口内炎2例（10.5%）等であった。

クリオピリン関連周期性症候群患者の海外臨床試験（A2102試験、D2304試験、D2306試験の併合解析）において、169例中68例（40.2%）に副作用が認められた。主な副作用は頭痛7例（4.1%）、体重増加7例（4.1%）、回転性めまい6例（3.6%）、気管支炎5例（3.0%）等であった。（承認時までの集計）

「重大な副作用」及び「その他の副作用」については、クリオピリン関連周期性症候群患者の国内臨床試験及び海外臨床試験で認められた副作用を、各々の発現頻度に基づき記載した。国内臨床試験及び海外臨床試験いずれにおいても認められた副作用については、発現頻度の高い試験の結果に基づき記載した。

(1) 重大な副作用

1) **重篤な感染症**^{注3)}（10.5%）：敗血症等の重篤な感染症があらわれることがあるので、本剤投与後は患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には感染症に対する治療を行い、本剤の投与は継続しないこと。

*2) 好中球減少（頻度不明）：好中球減少があらわれることがあるので、定期的に血液検査を実施するなど観察を十分にを行い、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。

(2) その他の副作用

	5%以上	5%未満
感染症	鼻咽頭炎 ^{注3)} 、上気道感染 ^{注3)}	尿路感染、気管支炎、ウイルス感染
神経系	-	回転性めまい、頭痛
過敏症	-	過敏症反応
皮膚	注射部位反応 ^{注3)}	-
消化器	口内炎 ^{注3)}	下痢
肝臓	-	AST (GOT)・ALT (GPT)上昇
その他	-	体重増加

注3) 国内臨床試験においても認められた副作用

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので注意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験（マーマセツト）で胎児への移行が認められている。〕
- 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。〔動物実験（マウス）でマウス抗マウスIL-1β抗体を母動物に授乳期まで投与した際、マウス新生児に同抗体が移行したとの報告がある。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児に対する安全性及び有効性は確立していない（使用経験がない）。

8. 適用上の注意

(1) 投与経路

本剤の投与は皮下投与のみとすること。

(2) 調製前の準備

巻末の投与・用量一覧表を参考に、必要数のバイアル、日局注射用水注入用注射筒（1 mL）、投与用注射筒（必要用量を正確に採取できる注射筒）及び注射針（21ゲージ及び27ゲージ）を用意すること。

(3) 調製方法

*1) 本剤は泡立ちやすいので、調製する際は、バイアルを振らない等、注意すること。

- 本剤の溶解には日局注射用水以外は使用しないこと。
- バイアルのゴム栓部分をアルコール綿等で消毒する。
- 21ゲージの注射針を装着した1 mLの注射筒を用いて、本剤1バイアルに日局注射用水1.0 mLをゆっくりと注入して溶解する（**液量は1.2 mLとなる**）。
- 約45°の角度でバイアルを約1分間ゆっくりと回転させた後、5分間静置する。
- バイアルをゆっくりと10回上下反転させる。可能であれば、指でゴム栓に触れないようにする。このときバイアルを振らないこと。
- 室温で約15分間静置する。
- バイアルの側面を軽く叩き、ゴム栓に付着している液体を下に移動させる。この溶液には肉眼で確認できる粒子はほとんど含まれておらず、澄明又は混濁している。
- 溶解後60分以内に使用しない場合は、冷蔵庫内（2～8℃）で保管し、24時間以内に使用すること。使用後の残液は使用しないこと。

(4) 投与时

- 溶液内に粒子がある場合等、外観に異常を認めた場合には使用しないこと。
- 本剤1バイアルを日局注射用水1.0 mLに溶解した場合、溶液1.0 mLがカナキヌマブ（遺伝子組換え）の投与量150 mgに相当する。投与量に応じて必要な液量を、21ゲージの注射針を装着した注射筒を用いて注意深く採取する。このとき、必要液量を正確に採取できる注射筒を用いること。

3) 採取後、27ゲージの注射針を用いて皮下投与する。

4) 瘢痕組織への投与を避けること。

5) 1回につき1.0 mLを超えて投与する場合には、1箇所あたり1.0 mLを超えないように部位を分けて投与すること。

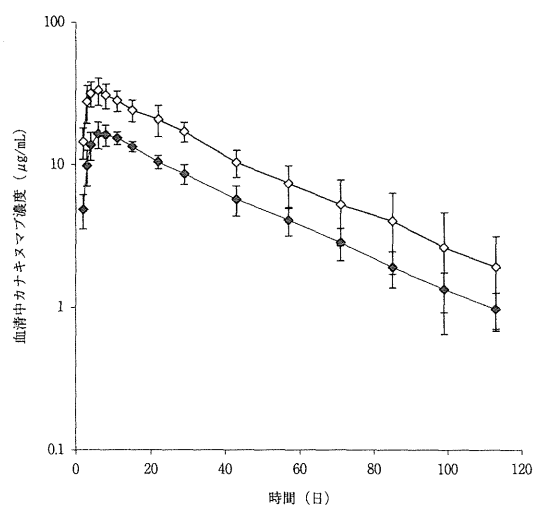
9. その他の注意

- * (1) 国内及び海外臨床試験において、白血球数及び血小板数の平均値が減少したが、これらの変動は炎症反応の低下による可能性がある。
- (2) 海外臨床試験において、トランスアミナーゼ上昇を伴わない、無症候性で軽度の血清ビリルビン上昇が報告されている。

【薬物動態】

1. 日本人における成績

日本人健康成人男子にカナキヌマブ（遺伝子組換え）150 mg又は300 mgを皮下投与したとき、血清中カナキヌマブ濃度は投与後5日目に最高となり、消失半減期は約26日であった。¹⁾



◆：150mg、◇：300mg（平均値±標準偏差）

日本人健康成人男子にカナキヌマブ（遺伝子組換え）150 mg又は300 mgを単回皮下投与したときの血清中濃度推移（n=6）

日本人健康成人男子にカナキヌマブ（遺伝子組換え）150 mg又は300 mgを単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ（n=6）

	150mg	300mg
C _{max} (µg/mL)	16.9±2.62	34.1±6.09
T _{max} (day)	5 [5~10]	5 [2~5]
AUC _{0-inf} (µg·day/mL)	663±79.6	1,300±275
T _{1/2} (day)	26.3±2.02	26.9±8.23
CL/F (L/day)	0.229±0.0319	0.238±0.0421
V _z /F (L)	8.70±1.34	8.92±1.64

平均値±標準偏差、T_{max}に関しては中央値 [最小~最大]

日本人健康成人男子にカナキヌマブ（遺伝子組換え）を静脈内投与したときのクリアランス（CL）は0.160～0.174 L/day、定常状態における分布容積（V_{ss}）は5.44～5.77 Lであった。カナキヌマブ（遺伝子組換え）150 mg～300 mgの皮下投与时又は0.30～10.0 mg/kgの静脈内投与时、AUC及びC_{max}は用量に比例して増加した。¹⁾（本剤の承認された用法及び用量は【用法及び用量】の項参照）

母集団薬物動態-薬学解析よりベイズ推定したD2308試験の日本人クリオピリン関連周期性症候群患者（平均体重：28.8 kg）のCL及びV_{ss}の平均値±標準偏差は0.0925±0.049 L/day及び2.48±1.20 Lであった。

* 2. 外国人における成績

外国人成人クリオピリン関連周期性症候群患者にカナキヌマブ（遺伝子組換え）150 mgを皮下投与したとき、血清中カナキヌマブ濃度は投与後約7日目に最高となり、消失半減期は約26日であった。また、皮下投与時のバイオアベイラビリティは約67%であった。4～17歳の外国人クリオピリン関連周期性症候群患者にカナキヌマブ（遺伝子組換え）2 mg/kg又は150 mgを皮下投与

したとき、血清中カナキマブ濃度は投与後2～7日目に最高となり、薬物動態パラメータの値は18歳以上の外国人で認められている値と同程度であった。²⁾母集団薬物動態-薬力学解析の結果、カナキマブ(遺伝子組換え)のクリアランス及び分布容積は体重に依存することが示された。

【臨床成績】

* 1. 国内臨床試験 (D2308試験)

クリオピリン関連周期性症候群(マックル・ウェルズ症候群又は新生児期発症多臓器系炎症性疾患)患者19例(2～14歳の患者11例を含む)を対象に体重40kg以下の患者には本剤1回2mg/kg、体重40kgを超える患者には本剤1回150mgを皮下投与し、寛解^{*)}が得られない場合又は投与後8週以内に再燃^{**)}がみられた場合は本剤1回2mg/kg又は150mgずつ増量して投与した。ただし、1回最高用量は本剤8mg/kg又は600mgとした。その結果、投与24週以内及び投与48週以内に寛解した患者の割合はそれぞれ94.7%(18/19例)及び100%(19/19例)、寛解した患者のうち投与24週後及び投与48週後の時点で再燃がみられなかった患者の割合はそれぞれ77.8%(14/18例)及び84.2%(16/19例)であった。また、初回投与後14日以内に炎症マーカーであるCRP及び血清アミロイドA蛋白(SAA)の低下がみられた。³⁾ #、##:〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉「十分な臨床的効果がみられない場合の漸増方法」の脚注参照

2. 海外臨床試験

* (1) クリオピリン関連周期性症候群 (A2102試験)

NALP3 (NLRP3) 変異を有するクリオピリン関連周期性症候群患者34例(4～17歳の患者7例を含む)を対象に、初回投与時及び再燃時に16歳未満の患者(5例)には本剤1回2mg/kg、16歳以上の患者には本剤1回150mgを皮下投与した。その結果、16歳未満の患者では初回投与後2～8日以内に5例全例、16歳以上の患者では初回投与後2～9日以内に96.6%(28/29例)の患者が寛解した。また、初回投与後1週間以内にCRP及びSAAの低下がみられた。²⁾

* (2) クリオピリン関連周期性症候群 (D2306試験)

本剤による治療未経験のクリオピリン関連周期性症候群患者109例(3～17歳の患者38例を含む)、A2102及びD2304試験からの移行例57例(5～17歳の患者9例を含む)、計166例を対象に実施した。治療未経験例には初回用量として体重40kg以下の患者には本剤1回2mg/kg、体重40kgを超える患者には本剤1回150mgを8週毎に皮下投与し、再燃がみられた場合には1回最高用量として本剤8mg/kg又は600mgまで漸増し、6ヵ月～最長2年間投与した。その結果、試験全体では投与終了時まで再燃が一度もみられなかった患者の割合は76.5%(127/166例)であった。また、治療未経験例では78.0%(85/109例)の患者が初回投与後21日以内に寛解した。⁴⁾

(3) マックル・ウェルズ症候群 (D2304試験)

マックル・ウェルズ症候群患者35例を対象とし、全例に初回用量として体重15～40kgの患者には本剤1回2mg/kg、体重40kgを超える患者には本剤1回150mgを皮下投与した。この初回投与で寛解した患者に対して、8週後以降は体重15～40kgの患者には本剤1回2mg/kg又はプラセボ、体重40kgを超える患者には本剤1回150mg又はプラセボを8週毎に再燃がみられるまで投与し(二重盲検期:最大24週間)、再燃後又は24週経過後は全例に体重15～40kgの患者には本剤1回2mg/kg、体重40kgを超える患者には本剤1回150mgを8週毎に投与した。その結果、初回投与後8週以内に97.1%(34/35例)の患者が寛解した。二重盲検期の24週以内に本剤投与群全例(15例)で再燃がみられなかったのに対し、プラセボ投与群では81.3%(13/16例)で再燃がみられた。24週後以降も投与を継続した31例中、再燃がみられたのは1例であった。また、初回投与後8日以内にCRP及びSAAの低下がみられた。⁵⁾

【薬効薬理】

カナキマブ(遺伝子組換え)は、ヒトIL-1 β に対する遺伝子組換えヒトIgG1モノクローナル抗体である。ヒトIL-1 β に結合し、IL-1 β が受容体に結合することを阻害することにより、その活性を中和する。

1. IL-1 β 阻害作用

カナキマブ(遺伝子組換え)は、ヒトIL-1 β に結合(解離定数:約40pM)し、ヒトIL-1 β とヒトIL-1受容体との結合を阻害した。^{6,7)}

2. *in vitro*における薬理活性

カナキマブ(遺伝子組換え)は、ヒトIL-1 β によるヒト皮膚線維芽細胞からのIL-6産生及びヒト黒色腫細胞におけるIL-8のプロモーター活性を抑制した。^{8,9)}

3. *in vivo*における薬理活性

カナキマブ(遺伝子組換え)は、ヒトIL-1 β 誘発マウス関節炎の腫脹を単回腹腔内投与で抑制した。¹⁰⁾ また、ヒトIL-1 β で誘発されるマウス空気嚢への好中球浸潤を単回腹腔内投与で抑制した。¹¹⁾ 更に、ヒトIL-1 β により誘発されるラットの発熱を単回静脈内投与で抑制した。¹²⁾

4. その他の作用

カナキマブ(遺伝子組換え)は、*in vitro*でヒト混合リンパ球反応におけるT細胞増殖を阻害しなかった。¹³⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名:カナキマブ(遺伝子組換え)

Canakinumab (Genetical Recombination)

分子量:約148,000

本質:ヒトIL-1 β に対する遺伝子組換えヒトIgG1モノクローナル抗体であり、マウスハイブリドーマ細胞Sp2/0-Ag14により産生される448個のアミノ酸残基からなる重鎖(C₂₁₉₆H₃₃₈₇N₅₈₁O₆₆₉S₁₆;分子量:49,227.96)2分子及び214個のアミノ酸残基からなる軽鎖(C₁₀₃₀H₁₃₆₈N₂₇₁O₃₃₆S₅;分子量:23,353.65)2分子で構成される糖蛋白質

【承認条件】

国内での治験症例が極めて限られていることから、再審査期間又は一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、本剤投与症例全例を登録して安全性及び有効性に関する製造販売後調査を実施すること。その中で、感染症等の発現を含めた長期投与時の安全性及び有効性について十分に検討すること。

【包装】

イラリス皮下注用150mg 1バイアル

【主要文献】

- 社内資料:日本人健康成人男子を対象とした単回投与試験(A1101) [ILA U00001]
- 社内資料:外国人クリオピリン関連周期性症候群患者を対象とした第I/IIa相試験(A2102) [ILA U00002]
- Imagawa, T. et al.: Clin. Exp. Rheumatol. (投稿中)
- Kuemmerle-Deschner, J. B. et al.: Ann. Rheum. Dis. 70(12), 2095, 2011 [ILAF00001]
- Lachmann, H. J. et al.: New Engl. J. Med. 360(23), 2416, 2009 [ILAM00009]
- 社内資料:ヒトIL-1 β に対する結合親和性 [ILA U00003]
- 社内資料:ヒトIL-1 β の受容体との結合に対する阻害作用 [ILA U00004]
- 社内資料:ヒトIL-1 β によるヒト皮膚線維芽細胞からのIL-6産生に対する抑制作用 [ILA U00005]
- 社内資料:ヒトIL-1 β によるヒト黒色腫細胞のIL-8プロモーター活性に対する抑制作用 [ILA U00006]



- 10) 社内資料：ヒトIL-1 β によるマウス膝関節の腫脹に対する抑制作用 [ILAU00007]
- 11) 社内資料：ヒトIL-1 β によるマウス空気嚢への好中球浸潤に対する抑制作用 [ILAU00008]
- 12) 社内資料：ヒトIL-1 β によるラット発熱に対する抑制作用 [ILAU00009]
- 13) 社内資料：ヒト混合リンパ球反応に対する作用 [ILAU00010]

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

ノバルティス ファーマ株式会社 ノバルティス ダイレクト
〒106-8618 東京都港区西麻布4-17-30



(04)

製造販売
ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区西麻布4-17-30

7415236-D00000

<参考>

イラリス®皮下注用150mg投与液量一覧表

体重40kg以下の患者に対する投与液量=用量レベル×患者の体重÷投与濃度

用量レベル= 1回 2 mg/kg (体重40kg以下の患者)
1回150mg (体重40kgを超える患者)

体重	カナキヌマブ (遺伝子組換え) 1回投与用量	投与液量	投与濃度*
8kg	16mg	0.11mL	150mg/mL
10kg	20mg	0.13mL	
12kg	24mg	0.16mL	
14kg	28mg	0.19mL	
16kg	32mg	0.21mL	
18kg	36mg	0.24mL	
20kg	40mg	0.27mL	
22kg	44mg	0.29mL	
24kg	48mg	0.32mL	
26kg	52mg	0.35mL	
28kg	56mg	0.37mL	
30kg	60mg	0.40mL	
32kg	64mg	0.43mL	
34kg	68mg	0.45mL	
36kg	72mg	0.48mL	
38kg	76mg	0.51mL	
40kg	80mg	0.53mL	
>40kg	150mg	1.0mL	

用量レベル= 1回 6 mg/kg (体重40kg以下の患者)
1回450mg (体重40kgを超える患者)

体重	カナキヌマブ (遺伝子組換え) 1回投与用量	投与液量	投与濃度*
8kg	48mg	0.32mL	150mg/mL
10kg	60mg	0.40mL	
12kg	72mg	0.48mL	
14kg	84mg	0.56mL	
16kg	96mg	0.64mL	
18kg	108mg	0.72mL	
20kg	120mg	0.80mL	
22kg	132mg	0.88mL	
24kg	144mg	0.96mL	
26kg	156mg	1.04mL	
28kg	168mg	1.12mL	
30kg	180mg	1.20mL	
32kg	192mg	1.28mL	
34kg	204mg	1.36mL	
36kg	216mg	1.44mL	
38kg	228mg	1.52mL	
40kg	240mg	1.60mL	
>40kg	450mg	3.0mL	

用量レベル= 1回 4 mg/kg (体重40kg以下の患者)
1回300mg (体重40kgを超える患者)

体重	カナキヌマブ (遺伝子組換え) 1回投与用量	投与液量	投与濃度*
8kg	32mg	0.21mL	150mg/mL
10kg	40mg	0.27mL	
12kg	48mg	0.32mL	
14kg	56mg	0.37mL	
16kg	64mg	0.43mL	
18kg	72mg	0.48mL	
20kg	80mg	0.53mL	
22kg	88mg	0.59mL	
24kg	96mg	0.64mL	
26kg	104mg	0.69mL	
28kg	112mg	0.75mL	
30kg	120mg	0.80mL	
32kg	128mg	0.85mL	
34kg	136mg	0.91mL	
36kg	144mg	0.96mL	
38kg	152mg	1.01mL	
40kg	160mg	1.07mL	
>40kg	300mg	2.0mL	

<最高用量>

用量レベル= 1回 8 mg/kg (体重40kg以下の患者)
1回600mg (体重40kgを超える患者)

体重	カナキヌマブ (遺伝子組換え) 1回投与用量	投与液量	投与濃度*
8kg	64mg	0.43mL	150mg/mL
10kg	80mg	0.53mL	
12kg	96mg	0.64mL	
14kg	112mg	0.75mL	
16kg	128mg	0.85mL	
18kg	144mg	0.96mL	
20kg	160mg	1.07mL	
22kg	176mg	1.17mL	
24kg	192mg	1.28mL	
26kg	208mg	1.39mL	
28kg	224mg	1.49mL	
30kg	240mg	1.60mL	
32kg	256mg	1.71mL	
34kg	272mg	1.81mL	
36kg	288mg	1.92mL	
38kg	304mg	2.03mL	
40kg	320mg	2.13mL	
>40kg	600mg	4.0mL	

※本剤は、注射液吸引時の損失を考慮し、1バイアルから150mgを注射するに足る量を確保するために過量充填されている。本剤1バイアルを日局注射用水1.0mLで溶解したとき、液量1.2mL、濃度150mg/mLとなる。

「小児歯科領域における適応外使用医薬品に関する研究」

研究分担者 日本小児歯科学会 井上美津子 昭和大学歯学部 小児成育歯科学講座
高木 裕三 東京医科歯科大学 小児歯科学分野

研究要旨

小児の歯科臨床において無痛的に処置を行うために局所麻酔注射は必要不可欠なものである。しかし、国内で供給されている歯科用局所麻酔剤は、小児に対する用法・用量が確立されていないため、適応外使用となっている現状である。

平成 22～23 年度は、小児歯科領域で適応外使用されている歯科用局所麻酔剤のうち、血管収縮薬や酸化防止剤・防腐剤などの添加物が含まれていないメピバカイン製剤について、大学病院小児歯科における使用状況と不快事項等に関するアンケートを行い、その有効性・安全性について検討した。平成 24 年度は、全国の大学病院小児歯科におけるアンケートを実施し、歯科用局所麻酔剤の使用状況や不快事項、アレルギーのある小児への対応について調査・分析を行い、安全性に関する検討を行った。

A. 研究目的

小児歯科領域では歯科疾患の治療に局所麻酔剤は不可欠であるが、国内で使用されている歯科用局所麻酔剤については、添付文書に小児での用法・用量が記載されておらず、適応外使用を余儀なくされている。日本小児歯科学会では、平成 15 年～16 年に全国大学病院小児歯科外来等における歯科用局所麻酔剤の使用実態と副作用の発現状況に関する調査を行い、結果として 4, 145 名の歯科用局所麻酔剤使用事例の情報が収集され、使用状況や不快事項についての分析が行われた。しかし、この研究では市販されて間もないメピバカイン製剤の症例数は少なく、有効性や安全性に関する評価が十分出来ていない状況であった。従来の歯科用局所麻酔剤（リドカイン製剤、プロピトカイン製剤）には血管収縮薬や酸化防止剤・防腐剤などが添加されており、それらに対するアレルギーの存在が知られている。メピバカイン製剤にはこれらの添加物が含まれていないことから、ア

レルギーのある小児への対応としても重要なものと考えられるが、小児の歯科治療での有用性の報告がみられないことから、大学病院小児歯科における調査を実施し、その有用性・安全性に関する検討を行うこととした。

さらに、最近の小児う蝕の減少やアレルギーを有する小児の増加に伴って、局所麻酔剤の使用実態にも変化が生じてきていることが推測されるため、全国の大学病院小児歯科外来における歯科用局所麻酔剤の使用実態とアレルギーのある小児への対応の現状を把握するために調査を行った。

B. 研究方法

メピバカイン製剤（スキヤンドネスト®）に関する調査は、東京医科歯科大学歯学部附属病院小児歯科外来において局所麻酔を用いて治療を行った 148 名に関して行ったアンケート結果から、有効性・安全性に関わると考えられる情報について分析を行った。

全国の歯科大学小児歯科に対する調査では、29校にアンケートを郵送し、外来で使用している歯科用局所麻酔剤の種類、1日の平均患者数に対する局所麻酔剤の使用状況、局所麻酔剤に関連した不快事項、アレルギーのある小児への対応などを調査した。29校中27校より回答が得られ、その結果を集計・分析した。

C. 結果

1. メピバカイン製剤に関する調査

外来で局所麻酔剤を用いて治療が行われた患児の年齢は1歳6か月から16歳8か月と幅広く、6～12歳児の割合が高かった。全身疾患やアレルギーなどのある者は22.3%を占めていた。

メピバカイン製剤（スキヤンドネスト®）は43.2%の患児に使用されており、使用量は他剤に比べてやや多めで（有意差はなし）、観血処置における止血効果は良好がやや少ない傾向にあった。術後の違和感はない者が他剤より多かった。麻酔効果や副作用に関する問題は認められなかった。

2. 大学病院小児歯科における歯科用局所麻酔剤の使用実態とアレルギーのある小児への対応の調査

複数の局所麻酔剤を常備している大学が多く、リドカイン製剤とプロピトカイン製剤、またはリドカイン製剤とメピバカイン製剤の組合せが多くみられた。1日の平均患者数や局所麻酔剤の使用量には大学により差がみられたが、全体では来院患者の約30%に局所麻酔を用いた歯科治療が行われていた。明らかに局所麻酔剤が原因と考えられる不快事項は、最近2年間では発生していなかった。アレルギーのある小児への対応としては、多くの大学で歯科麻酔科や医科（小児科や皮膚科）との連携のもとにアレルギー検査や歯科治療を実施していた。

D. 考察

メピバカイン製剤は血管収縮薬や酸化防止

剤・防腐剤が無添加のため、これらによる副作用、とくにアレルギーのリスクを排除できるが、また一方では麻酔効果の持続時間が短めであり、観血処置では止血時間が延長傾向にあることが問題とされるが、小児への応用では咬傷防止などの面で有利であるともいえる、麻酔効果には問題のないことが示された。

大学病院小児歯科では、リドカイン製剤の使用頻度が最も高かったが、エピネフリン以外の血管収縮薬が添加されたプロピトカイン製剤や無添加のメピバカイン製剤を常備している大学が多く、状況に応じて使い分けている様子が推察された。

小児う蝕が減少した現在でも、来院患者の約30%には局所麻酔剤を用いた治療が行われており、使用頻度はまだまだ高い状況であった。局所麻酔剤使用の安全性を確保する上では、アレルギーのある小児への対応が重要となるが、多くの大学で歯科麻酔科や医科と連携をとってアレルギー検査や歯科治療を行う体制がとられていた。小児に対する安全性が確保されていない現状では、副作用、とくにアレルギーへの慎重な対応が重要と考えられる。

E. 結論

血管収縮薬や酸化防止剤・防腐剤が無添加なメピバカイン製剤は、副作用の心配が少なく、小児の歯科治療において有用であることが示された。また局所麻酔剤使用の安全性を高めるために、大学病院小児歯科では、複数の種類の局所麻酔剤を常備したり、アレルギーのある小児へは他科と連携した検査や治療を行うことで安全を図っていた。

F. 参考文献

井上美津子、ほか：小児に対する歯科用局所麻酔剤の安全性に関する臨床的研究. 小児歯誌、2005；43：561-570.