

再審査報告書

平成 23 年 11 月 11 日
医薬品医療機器総合機構

販売名	レミケード点滴静注用 100
有効成分名	インフリキシマブ（遺伝子組換え）
申請者名	田辺三菱製薬株式会社
承認の効能・効果	①～④既存治療で効果不十分な下記疾患 ①関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む） ②ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎 ③尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症 ④強直性脊椎炎 ⑤次のいずれかの状態を示すクローン病の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る） 中等度から重度の活動期にある患者 外瘻を有する患者 ⑥中等症から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）
承認の 用法・用量	①関節リウマチ <u>通常、体重1kg当たり3mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。なお、6週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、投与量の増量や投与間隔の短縮が可能である。これらの投与量の増量や投与間隔の短縮は段階的に行う。1回の体重1kg当たりの投与量の上限は、8週間の間隔であれば10mg、投与間隔を短縮した場合であれば6mgとする。また、最短の投与間隔は4週間とする。本剤は、メトトレキサート製剤による治療に併用して用いること。</u> ②ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎 通常、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。 ③乾癬 通常、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。 ④強直性脊椎炎 通常、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後6～8週間の間隔で投与を行うこと。 ⑤クローン病 通常、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。なお、6週の投与以後、効果が減弱した場合には、体重1kg当たり10mgを1回の投与量とすることができる。 ⑥潰瘍性大腸炎 通常、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。 なお、本剤投与時には、1.2ミクロン以下のメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。
承認年月日 承認事項一部	1. 平成 14 年 1 月 17 日：「クローン病」の効能・効果での承認 2. 平成 15 年 7 月 17 日：「関節リウマチ」の効能追加

変更承認年月日	3. 平成 19 年 1 月 26 日：「ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎」の効能追加 4. 平成 19 年 11 月 13 日：「クローン病」の効能・効果について維持療法を追加する一部変更承認 5. 平成 21 年 7 月 7 日：「関節リウマチ」の効能・効果について関節の構造的損傷の防止並びに用法・用量について投与量の増量及び投与間隔の短縮を追加する一部変更承認 6. 平成 22 年 1 月 20 日：「尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症」の効能追加 7. 平成 22 年 4 月 16 日：「強直性脊椎炎」の効能追加 8. 平成 22 年 6 月 18 日：「潰瘍性大腸炎」の効能追加 9. 平成 23 年 8 月 17 日：「クローン病」の用法・用量について投与量の増量を追加する一部変更承認
再審査期間	1. 10 年間 2. <u>5 年 10 ヶ月</u> 3. 10 年間 4. 1. の残余期間（平成 19 年 11 月 13 日から平成 24 年 1 月 16 日） 5. 4 年間 6. 4 年間 7. 10 年間 8. 1. の残余期間（平成 22 年 4 月 16 日から平成 24 年 1 月 16 日） 9. 1. の残余期間（平成 23 年 8 月 17 日から平成 24 年 1 月 16 日）

下線部：今回の再審査対象

1. 製造販売後調査全般について

使用成績調査は、承認条件1に基づき（8. 承認条件の項参照）、関節リウマチの患者を対象とし、レミケード点滴静注用100（以下、「本剤」という。）の①使用患者の全例把握、②使用実態下における副作用の発現状況（発現頻度、発現時期、副作用の種類、重篤性等）、③未知の副作用の発現状況、④安全性、有効性に影響を与えられとされる要因、⑤結核等のハイリスクグループに対する結核等の発現状況、を把握することを目的として、平成15年7月から平成17年8月までの期間に全例中央登録方式にて実施された。評価期間は6ヵ月間とされ、評価期間中は投与中止後も観察が継続された。調査期間中、国内851施設から調査票7,889例が収集された。

特定使用成績調査は、承認条件2に基づき、本剤の長期使用時における感染症等の副作用の発現状況（発現頻度、発現時期、種類、程度等）の把握を行うとともに、長期使用時における有効性について検討することを目的として、平成17年11月から平成21年4月までの期間に中央登録方式にて実施された。評価期間は2年間（評価期間終了後1年間は悪性腫瘍に関する追跡調査を実施）とされ、評価期間中に投与が中止された場合は中止時点で観察は終了された。調査期間中、国内240施設から調査票1,557例が収集された。なお、製造販売後臨床試験は実施されていない。

2. 使用成績調査の概要

2-1 安全性

安全性については、収集された7,889例から、計367例（転院症例261例、契約違反92例等）を除外した7,522例が解析対象とされた。副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」という。）は24.6%（1,850/7,522例）であった。投与期間、患者背景等が異なるため直接比較は困難であるが、本調査における副作用発現率は承認時までの試験¹の副作用発現率89.1%（500/561例）を上回らなかった。器官別大分類別における主な副作用発現率は、「感染症及び寄生虫症」7.3%（550/7,522例）、「皮膚及び皮下組織障害」5.5%（412/7,522例）、「全身障害及び局所様態」5.1%（383/7,522例）。

¹ 承認時までの臨床試験における観察期間は4～54週間であった。

例)、「臨床検査」3.9% (290/7,522例)、「神経系障害」3.2% (243/7,522例) 等であり、発現した主な副作用は、発熱272例、発疹及び頭痛各187例、ほてり126例、肺炎121例等であった。これらの副作用は、承認時までの国内臨床試験においても多く認められた。重篤な副作用の発現率は5.3% (399/7,522例) であり、転帰は回復289件、軽快182件、未回復17件、死亡13件、不明3件であった。主な重篤副作用は、肺炎88例、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎35例、間質性肺疾患及び発熱各29例、帯状疱疹20例等であり、これらの副作用の発現率は、承認時までの国内臨床試験と大きく変わらなかった。転帰が死亡の13件 (11例) の内訳は、間質性肺疾患3件、肺炎、敗血症各2件、発熱、腹膜の悪性新生物、ヘルペス脳炎、細菌性髄膜炎、脳炎、動脈炎各1件であった。なお、安全性解析対象除外例の副作用発現率は15.8% (58/367例) であり、転帰は回復59件、軽快28件、未回復1件、後遺症あり1件であった。主な副作用は発疹及び発熱各8例、上気道の炎症5例等であり、副作用発現傾向は安全性解析対象と大きく異ならなかった。

国内外臨床試験成績等に基づき特に重要と考えられた副作用 (①投与時反応、②結核、③肺炎、④ニューモシスティス肺炎、⑤敗血症、⑥日和見感染症、⑦間質性肺炎、⑧ループス様症候群、⑨脱髄疾患、⑩悪性腫瘍) の発現率は、以下のとおりであった。

- ① 投与時反応²の発現率は9.1% (683/7,522例) であり、転帰は回復873件、軽快175件、不明1件であった。本調査における発現率は、承認時までの国内臨床試験における発現率25.7% (144/561例) を上回らなかった。重篤例の発現率は0.4% (33/7,522例) であり、承認時までの国内臨床試験における発現率0.2% (1/561例) よりもやや高かった。
- ② 結核 (結核疑い4例を含む) の発現率は0.3% (24/7,522例) であり、転帰は回復1件、軽快23件、未回復2件であった。24例中23例が重篤例であった (発現率0.3%)。承認時までの国内臨床試験においては、結核は認められなかった。本調査の安全性解析対象については、本剤投与前の結核スクリーニングにより結核感染歴有と判定された症例は5.4% (406/7,522例) であり、抗結核薬の予防投与は22.8% (1,717/7,521例) で行われたが、結核 (疑いを含む) 発現例24例中23例については本剤投与開始前に主治医により結核感染歴は無と判定され、抗結核薬の予防投与は行われなかった。残る1例 (結核疑い) については、本剤投与開始前の主治医による判定で結核感染歴有とされたが、抗結核薬の予防投与は行われなかった。
- ③ 肺炎の発現率は1.9% (143/7,522例) であり³、転帰は回復92件、軽快46件、未回復3件、死亡2件であった。本調査における発現率は、承認時までの国内臨床試験における発現率4.8% (27/561例) を上回らなかった。重篤例の発現率は1.4% (102/7,522例) であり、承認時までの国内臨床試験における発現率2.0% (11/561例) と同程度であった。
- ④ ニューモシスティス肺炎の発現率は0.5% (35/7,522例) であり、転帰は回復22件、軽快13件であった。全例が重篤例であり、本調査における発現率は承認時までの国内臨床試験における発現率0.4% (2/561例、2例とも重篤) と同程度であった。
- ⑤ 敗血症の発現率は0.2% (12/7,522例) であり、転帰は回復10件、死亡2件であった。全例が重篤例であり、本調査における発現率は承認時までの国内臨床試験における発現率0.2% (1/561例、重篤) と同程度であった。
- ⑥ 日和見感染症⁴の発現率は2.0% (149/7,522例) であり、転帰は回復83件、軽快62件、未回復4件、死亡1件 (副作用名は「細菌性髄膜炎」、不明1件) であった。本調査における発現率は、承認時までの国内臨床試験における発現率8.0% (45/561例) を上回らなかった。重篤例の発現率は0.6% (44/7,522例) であり、承認時までの国内臨床試験における発現率0.5% (3/561例) と同程度であった。
- ⑦ 間質性肺炎の発現率は0.5% (34/7,522例) であり、転帰は回復16件、軽快14件、未回復1件、

² 本剤の投与中あるいは投与終了後2時間以内に発現した副作用が投与時反応とされた。

³ 本項においては、副作用名「肺炎」、「細菌性肺炎」、「気管支肺炎」、「肺炎球菌性肺炎」及び「クラミジア性肺炎」として報告された副作用が「肺炎」として集計された。

⁴ 主な副作用の内訳は、帯状疱疹 82 例、単純ヘルペス 12 例、口腔ヘルペス 9 例、非定型マイコバクテリア感染 8 例、クリプトコッカス性肺炎 6 例等であった。

死亡3件であった。本調査における発現率は、承認時までの国内臨床試験における発現率0.5% (3/561例、3例とも重篤) と同程度であった。重篤例の発現率は0.4% (29/7,522例) であり、承認時までの国内臨床試験における発現率と同程度であった。

- ⑧ ループス様症候群⁵の発現率は0.03% (2/7,522例) であり、いずれも転帰は軽快であった。2例のうち1例が重篤例⁶であった (発現率0.01%、1/7,522例)。承認時までの国内臨床試験においては、ループス様症候群は認められなかった。
- ⑨ 脱髄疾患の発現率は0.04% (3/7,522例) であり、転帰は軽快が2件、未回復が1件であった。全例が重篤例であり、承認時までの国内臨床試験においては、脱髄疾患は認められなかった。
- ⑩ 悪性腫瘍の発現率は0.1% (11/7,522例) であり、そのうちリンパ腫⁷の発現率は0.07% (5/7,522例)、リンパ腫以外の悪性腫瘍⁸の発現率は0.08% (6/7,522例) であった。転帰は回復が2件、軽快が3件、未回復が4件、死亡が1件、不明が3件であり、11例全例が重篤例であった。本調査におけるリンパ腫以外の悪性腫瘍の発現率は、承認時までの国内臨床試験における発現率 (1.1%、6/561例、6例とも重篤) を上回らなかった。承認時までの国内臨床試験においては、リンパ腫は認められなかった。

承認時までの国内臨床試験より発現率が高かった副作用について、申請者は以下のように説明した。

重篤な投与時反応については、本調査においては治験参加例 (56例) が含まれており、治験参加例で重篤な投与時反応の発現率が高くなっていたことから (17.9%、10/56例)、このことが一因であると考えられた。重篤な投与時反応については、本剤の添付文書の「警告」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項にて注意喚起を行っており、また、本調査において治験経験者で重篤な投与時反応が多く認められたことより、長期間の中断や休薬の後の再投与時には特に注意深い観察を行うことが望ましいことを、学会ガイドライン⁹、企業作成の資材等により情報提供している。結核、ループス様症候群、脱髄疾患及びリンパ腫については、いずれも発現頻度が低く、観察人年が不足していたため承認時までの国内臨床試験においては認められなかったと考えられた。

医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」という。) は、投与時反応について治験参加例で重篤例の発現率が高い理由は不明であるものの、本剤投与経験のある患者には慎重に投与する旨を含め、投与時反応のリスクについては現行の添付文書で十分な注意喚起がなされており、添付文書改訂等の新たな対応は不要と判断したが、引き続き臨床現場への情報提供は必要と考える。また、その他の項目についても、現行の添付文書の「重大な副作用」等において注意喚起がなされており、現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢、Steinbrocker病期分類、Steinbrocker機能分類、罹病期間、合併症の有無 (肝機能障害、心疾患、糖尿病、呼吸器疾患、血液疾患)、体重、アレルギー歴の有無、結核感染歴の有無、メトトレキサート (MTX) 製剤の使用量、本剤投与前の血清クレアチニン値、併用療法 (手術療法) の有無、副腎皮質ホルモン使用の有無、MTX製剤以外の抗リウマチ薬 (以下、生物製剤以外の抗リウマチ薬を「DMARDs」という。) 使用の有無について検討された。その結果、Steinbrocker機能分類別、合併症の有無別 (肝機能障害、心疾患、呼吸器疾患) 及びアレルギー歴の有無別において副作用発現率に有意差が認められた。これらについて、申請者は以下のように説明した。

Steinbrocker機能分類については、副作用発現率はClass I が20.1% (140/698例)、Class II が24.3% (1,041/4,288例)、Class III が26.5% (601/2,265例)、Class IV が24.8% (67/270例) であり、Class間では、Class I と II、I と III、II と III の発現率に有意差が認められた。副作用の器官別大

⁵ 副作用の内訳は、全身性エリテマトーデス皮疹及び全身性エリテマトーデスが各1例であった。

⁶ 副作用は全身性エリテマトーデスであった。

⁷ 副作用の内訳は、リンパ腫が4例、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫が1例であった。

⁸ 副作用の内訳は、乳癌が2例、再発結腸癌、腹膜の悪性新生物、肺の悪性新生物が各1例、卵巣新生物、卵巣上皮癌及び卵巣顆粒卵胞膜細胞腫が発現した症例が1例であった。

⁹ 日本リウマチ学会：関節リウマチ (RA) に対する TNF 阻害療法施行ガイドライン (2010 年改訂版)

分類別に検討した結果、有意差が認められた項目は「感染症及び寄生虫症」、「代謝及び栄養障害」、「神経系障害」、「生殖系及び乳房障害」であった。これらの器官別大分類では、Class間の副作用発現率に有意差が認められたが、Classの重症化に伴い副作用発現率が増加する傾向は認められなかった。なお、Class I と Class II、III、IVの副作用発現率に1%以上の差が認められた器官別大分類は「感染症及び寄生虫症」であり、感染症については、添付文書の「警告」、「重大な副作用」に記載し、既に注意喚起している。

肝機能障害の有無別の副作用発現率は、肝機能障害合併有が32.3% (73/226例)、肝機能障害合併無が24.4% (1,777/7,295例)であった。肝機能障害の有無別で副作用発現率に有意差が認められた器官別大分類は「肝胆道系障害」であり、肝機能障害合併有での発現率4.0% (9/226例)は、肝機能障害合併無での発現率1.3% (98/7,295例)に比し有意に高かった。肝機能障害合併有9例で発現した副作用の内訳は、肝機能異常8例、肝障害1例であり、いずれも非重篤で、転帰はすべて軽快か回復であった。肝機能障害合併有で発現率が高かった理由は明らかではないが、本剤と併用して用いられるMTX製剤は、①副作用として肝機能障害が発現するおそれがあること、②慢性肝疾患のある患者では、副作用が強くあらわれるおそれがあることを添付文書にて注意喚起しており、MTX製剤の併用が一因であると考えられた。

心疾患の有無別の副作用発現率は、心疾患合併有が31.9% (75/235例)、心疾患合併無が24.4% (1,775/7,286例)であった。心疾患の有無別で副作用発現率に有意差が認められた器官別大分類は「心臓障害」、「内分泌障害」、「肝胆道系障害」、「感染症及び寄生虫症」であり、これらのうち、心疾患合併無と有の発現率に2倍以上の差が認められた器官別大分類は「心臓障害」及び「肝胆道系障害」であった。これらの器官別大分類で心疾患合併例に発現した副作用の内訳は、「心臓障害」では徐脈、心不全、動悸、上室性期外収縮、頻脈が各1例、「肝胆道系障害」では肝機能異常5例、肝障害3例、急性肝炎1例であった。心疾患合併例で「心臓障害」の副作用を発現した5例のうち1例は、本剤投与前よりうっ血性心不全を合併し、投与後に心不全が悪化した「禁忌」に該当する症例であり、また、この他の4例で認められた徐脈、動悸、上室性期外収縮、頻脈は、いずれも処置により回復した。これら4例の合併症は、それぞれ第3度房室ブロック、狭心症、心室性期外収縮、不整脈であり、調査担当医師の報告では、いずれの副作用も合併症との関連性が否定できないとされた。また、心疾患合併例のうち9例で認められた「肝胆道系障害」の副作用（肝機能異常、肝機能障害、急性肝炎）はいずれも使用上の注意から予測できる副作用であり、合併症の内訳は不整脈4例、狭心症、心筋梗塞、心室性期外収縮、陳旧性心筋梗塞、狭心症/不整脈各1例であり、特定の傾向は認められなかった。以上のことから、新たな対応は不要と考える。

呼吸器疾患の有無別の副作用発現率は、呼吸器疾患合併有が38.9% (132/339例)、呼吸器疾患合併無が23.9% (1,718/7,182例)であった。心疾患の有無別で副作用発現率に有意差が認められた器官別大分類は「全身障害及び投与局所様態」、「感染症及び寄生虫症」、「呼吸器、胸郭及び縦隔障害」であり、これらのうち、呼吸器疾患合併無と有の発現率に2倍以上の差が認められた器官別大分類は「感染症及び寄生虫症」及び「呼吸器、胸郭及び縦隔障害」であった。これらの器官別大分類で呼吸器疾患合併例に認められた副作用の内訳は、「感染症及び寄生虫症」では肺炎23例、带状疱疹6例、鼻咽頭炎、細菌性肺炎各4例、「呼吸器、胸郭及び縦隔障害」では間質性肺疾患8例、上気道の炎症6例等であった。呼吸器疾患合併有の症例で認められた「感染症及び寄生虫症」の種類では、上気道及び下気道感染等の呼吸器感染症が大半を占め、中でも肺炎の発現率が高かった。一般に呼吸器疾患の合併は細菌性肺炎のリスク因子であるとされており、このことが有意差の認められた一因であるものと考えられた。なお、感染症の発現については、既に添付文書の「警告」等に記載し、注意喚起している。また、「呼吸器、胸郭及び縦隔障害」で多く認められた間質性肺疾患、上気道の炎症は呼吸器疾患合併無でも多く認められており、このうち間質性肺炎の発現については、既に添付文書の「重大な副作用」等に記載し注意喚起している。以上のことから新たな対応は不要と考える。

アレルギー歴の有無別の副作用発現率は、アレルギー歴有が37.7% (280/743例)、アレルギー歴無が23.0% (1,524/6,635例)であり、アレルギー歴の有無別で副作用発現率に有意差が認めら

れた器官別大分類は「胃腸障害」、「全身障害及び投与局所様態」、「感染症及び寄生虫症」、「神経系障害」、「腎及び尿路障害」、「呼吸器、胸郭及び縦隔障害」、「皮膚及び皮下組織障害」であった。これらの器官別大分類でアレルギー歴有の症例に認められた主な副作用は、発熱41例、発疹32例、頭痛30例、蕁麻疹24例、肺炎14例、そう痒症12例、悪心12例等であり、投与時反応として報告されている事象が多く含まれていた。このため、アレルギー歴の有無と投与時反応の発現状況を検討したところ、投与時反応の発現率は、アレルギー歴有で15.2%（113/743例）、アレルギー歴無で8.4%（556/6,635例）とアレルギー歴有で発現率が高かったことから、投与時反応の発現率の差がアレルギー歴の有無で副作用発現率に有意差が認められた一因であると考えられた。なお、投与時反応有無別の主なアレルギー歴の種類は、どちらも薬剤（薬物）アレルギー、薬疹、花粉症、食物アレルギー等であり、種類に違いは認められなかった。投与時反応の発現については、既に添付文書の「警告」等に記載し、注意喚起しており、新たな対応は不要と考える。

機構は、安全性に影響を及ぼす背景因子について以下のように考える。アレルギー歴の有無により副作用発現率に有意差が認められたことについては引き続き注目が必要と考えるが、アレルギー歴有で多く認められた投与時反応については、緊急時に十分な対応のできる準備をした上で投与を開始し、投与終了後も十分な観察を行う旨「警告」等の項目に記載し、アレルギー歴の有無にかかわらず注意喚起がなされている。また、「慎重投与」の項に「本剤投与経験のある患者」を記載していることから、現時点で新たな対応は不要と考える。その他の項目については上記の申請者の説明を了承し、安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

2-2 有効性

有効性については、安全性解析対象症例から計751例（有効性評価が判定不能の症例746例等）を除いた6,771例が解析対象とされた。有効性の評価は、6、14、22週後及び最終判定時において担当医師により、本調査開始前と比較した症状改善の程度から「著効」、「有効」、「無効」、「判定不能」の4段階で評価された。有効性解析対象6,771例における全般改善度の有効率（著効＋有効の割合）は、6週が93.9%（6,329/6,739例）、14週が92.3%（5,151/5,578例）、22週が91.9%（4,310/4,692例）、最終判定時が90.7%（6,143/6,771例）であり、いずれの時点においても9割以上が有効と判定された。なお、承認時までの臨床試験では、ACR基準20%以上改善率¹⁰等を有効性評価指標としており、全般改善度による評価は行われなかった。

有効性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢、Steinbrocker 病期分類、Steinbrocker 機能分類、罹病期間、合併症内訳（肝機能障害、心疾患、糖尿病、呼吸器疾患、血液疾患）、体重、アレルギー歴の有無、MTX 製剤の使用量、本剤投与前の血清クレアチニン値、併用療法内訳（手術療法、リハビリテーション）、副腎皮質ホルモン使用有無、MTX 製剤以外の DMARDs 併用の有無について検討された。その結果、Steinbrocker 機能分類別、罹病期間別、副腎皮質ホルモン使用有無別、MTX 製剤以外の DMARDs 併用の有無別について有効率に有意差が認められた。これらについて申請者は、以下のように説明した。

Steinbrocker機能分類別での有効率は、Class I が92.7%（583/629例）、Class II が91.5%（3,511/3,836例）、Class III が88.8%（1,827/2,057例）、Class IV が89.1%（221/248例）であった。機能障害の程度が軽い症例は重い症例に比べ有効率がやや高く、病期が早期にある患者では抗リウマチ治療に対する反応性がよいとの報告があることから¹¹、自然な結果と思われる。いずれの群も90%前後の有効率が得られていることから、臨床的に特段の問題はないと考える。

罹病期間別での有効率は、3年未満が89.0%（1,132/1,272例）、3年以上5年未満が88.5%（739/835例）、5年以上10年未満が89.3%（1,504/1,685例）、10年以上15年未満が92.4%（1,069/1,157例）、15年以上が93.0%（1,372/1,475例）であり、罹病期間の長い症例では、短い症例に比べて有効率

¹⁰ ACR (American College of Rheumatology) コアセットのうち、総疼痛関節数及び総腫脹関節数がともに 20%以上改善し、かつ残りの 5 項目中 3 項目が 20%以上改善した症例の割合。

¹¹ Hisashi Y, et al. Mod Rheumatol 2007;17:28-32.

が高かった。病期が早期にある患者では抗リウマチ治療に対する反応性がよいとの報告があるものの、罹病期間は有効性に関係しなかったとの調査報告¹¹もあり、使用成績調査で罹病期間の長い症例の有効率が高かった理由は不明であるが、いずれの群も90%前後の有効率が得られていることから、臨床的に特段の問題はないと考える。

副腎皮質ホルモン使用有無別の有効率は、副腎皮質ホルモン使用有が90.4%(5,351/5,918例)、副腎皮質ホルモン使用無が92.9%(792/853例)であった。副腎皮質ホルモンの使用有における有効率が低かった理由としては、副腎皮質ホルモンの使用有の症例では、使用無の症例に比べ、Steinbrocker機能分類が重度の患者の割合が高かったことから、Steinbrocker機能分類の成績の影響を受けたことが一因と考えられた。また、いずれの群も90%以上の有効率が得られていることから、臨床的に特段の問題はないと考える。

MTX製剤以外のDMARDs併用有無別の有効率は、併用有が89.0%(2,001/2,251例)、併用無が91.6%(4,142/4,520例)であった。MTX製剤以外のDMARDsの併用有で有効率が低かった理由としては、リウマチ専門医を対象に行ったアンケート調査で、生物製剤投与開始後、効果が見られないあるいは途中から効果が減弱した場合の対応として、「生物製剤の処置(他剤への変更、増量等)」に続いて「DMARDsを追加又は増量する」が多かった¹²ことから、効果不十分例でDMARDsが併用され、併用有群の有効率の低下に繋がった可能性が考えられた。また、いずれの群も90%前後の有効率が得られていることから、臨床的に特段の問題はないと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、有効性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

2-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（小児、高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）について、それぞれ安全性及び有効性の検討が行われた。なお、妊産婦については症例がなく、長期使用患者については別途特定使用成績調査が実施され検討された（3. 特定使用成績調査の概要の項参照）。

小児（15歳未満）：11例（年齢内訳は、6歳が1例、10歳から14歳が10例）が安全性及び有効性解析対象とされた。副作用発現率は54.5%(6/11例)であり、全例が非重篤例であった。副作用の内訳は、発熱が3件、上気道の炎症、発疹が各2件、呼吸困難、ほてり、膿疱性皮疹、浮動性めまい、頭痛が各1件であり、ほとんどが成人（15歳以上）においても認められた副作用であった。また、有効性は11例全例が有効又は著効と判定された。

高齢者（65歳以上）：1,869例が安全性解析対象、1,648例が有効性解析対象とされた。高齢者の副作用発現率は24.1%(451/1,869例)であり、非高齢者の副作用発現率24.8%(1,399/5,652例)と同程度であった。器官別大分類別では、「感染症及び寄生虫症」の副作用発現率が9.8%

(184/1,869例)と非高齢者(6.5%、366/5,652例)よりも有意に高かった。高齢者での「感染症及び寄生虫症」の主な副作用は、肺炎50例、带状疱疹22例、ニューモシスティス肺炎17例等であり、非高齢者においても多く認められた副作用であった。また、高齢者の有効率は最終判定時において90.7%(1,495/1,648例)であり、非高齢者の有効率90.7%(4,648/5,123例)と同程度であった。

腎機能障害を有する患者：98例が安全性解析対象、88例が有効性解析対象とされた。腎機能障害合併有の副作用発現率は33.7%(33/98例)であり、腎機能障害合併無での副作用発現率24.5%

(1,817/7,423例)に比べて有意に高かった。器官別大分類別では、「感染症及び寄生虫症」の副作用発現率が14.3%(14/98例)であり、腎機能障害合併無での副作用発現率7.2%(536/7,423例)に比べて有意に高かった。腎機能障害合併有で認められた「感染症及び寄生虫症」の主な副作用は、肺炎が3例であり、この他は各1例ずつの発現であった。腎機能障害合併有の有効率については、最終判定時において89.8%(79/88例)であり、腎機能障害合併無の有効率90.7%

(6,063/6,682例)と同程度であった。

¹² 三森経世. Arthritis-運動器疾患と炎症- 2009;3:41-47.

肝機能障害を有する患者：226例が安全性解析対象、204例が有効性解析対象とされた。肝機能障害合併有の副作用発現率は32.3%（73/226例）であり、肝機能障害合併無での副作用発現率24.4%（1,777/7,295例）に比べて有意に高かった（2-1 安全性の項を参照）。肝機能障害合併有の有効率については、最終判定時において91.2%（186/204例）であり、肝機能障害合併無での有効率90.7%（5,956/6,566例）と同程度であった。

上記の特別な背景を有する患者において、副作用発現率に有意差が認められた要因について、申請者は以下のように説明した。

高齢者で「感染症及び寄生虫症」の副作用発現率が高かったことについては、添付文書の「高齢者への投与」の項に、「一般に高齢者では生理機能（免疫機能等）が低下しているので、感染症等の副作用の発現に留意し、十分な観察を行なうこと」と記載し、注意喚起していることから、新たな対応は必要ないと考える。腎機能障害を有する患者で副作用発現率が有意に高かった理由は明らかではないが、本剤と併用して用いられるMTX製剤は、①副作用として感染症が発現するおそれがあること、②腎障害のある患者では、副作用が強くあらわれるおそれがあることを添付文書にて注意喚起しており、このことが一因であると考えられた（肝機能障害を有する患者については、2-1 安全性の項参照）。

機構は、上記の特別な背景を有する患者の安全性及び有効性について、以下のように考える。小児において、副作用発現率が54.5%と成人も含む全体と比較して高い値となったが、本調査における小児の症例数は少なく、本剤の小児における安全性について確立した結果ではない。現時点で特段の対応は不要と考えるが、今後本剤の小児における使用について新たな情報が得られた際には、適切に対応を検討する必要があるとともに、医療ニーズが存在するのであれば、申請者において薬事開発を進めることが望ましい。高齢者において、「感染症及び寄生虫症」の副作用発現率が高かったことについては注意が必要と考えるが、高齢者に対する投与については添付文書の「慎重投与」、「高齢者への投与」の項にて注意喚起がなされており、現時点で新たな対応は不要と考えた。その他の項目については以上の申請者の説明を了承し、特別な背景を有する患者（高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）について、安全性及び有効性において現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

3. 特定使用成績調査の概要

3-1 長期使用に関する特定使用成績調査

3-1-1 安全性

長期使用に関する特定使用成績調査において収集された1,557例のうち、計102例（登録不可32例、契約違反15例等）を除外した1,455例が安全性解析対象とされた。なお、本調査においては調査予定症例数を確実に収集するため、レトロスペクティブ又はプロスペクティブに症例を収集する方法が取られ、安全性解析対象についてはレトロスペクティブ登録が956例、プロスペクティブ登録が499例であった。本調査の安全性解析対象の評価期間¹³は、606.4±179日（平均値±標準偏差）であった。本調査における副作用発現率は32.4%（471/1,455例）であり、器官別大分類別における主な副作用発現率は、「感染症及び寄生虫症」11.1%（161/1,455例）、「皮膚及び皮下組織障害」8.7%（127/1,455例）、「全身障害及び局所様態」8.0%（117/1,455例）、「臨床検査」4.7%（69/1,455例）、「呼吸器、胸郭及び縦隔障害」3.9%（57/1,455例）等であった。主な副作用は、発熱59例、発疹50例、蕁麻疹43例、注入に伴う反応32例、ほてり29例等であり、使用成績調査における主な副作用と大きくは異ならなかった。重篤な副作用の発現率は8.7%

（126/1,455例）であり、転帰は回復99件、軽快46件、未回復3件、後遺症あり2件、死亡5件、不明1件であった。主な重篤副作用は、肺炎19例、带状疱疹10例、細菌性肺炎6例、敗血症5例、発熱、注入に伴う反応、腎盂腎炎、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎及び間質性肺疾患各4例等であり、転帰が死亡の5件（5例）の内訳は、肺炎が2件、敗血症、再発胃癌、大動脈解離が

¹³ 本調査における評価期間は、初回投与日から最終投与日までの日数、ただし最終投与日以降に有害事象を発現した場合には有害事象発現日までの日数と定義された。

各1件であった。これらの副作用は、使用成績調査においても多く認められたものであった。承認時までの長期試験（観察期間36週間）における副作用発現率は96.9%、臨床検査値異常変動、免疫学的検査値異常変動、バイタルサイン異常変動を除いた副作用発現率は60.5%であり、本調査における副作用発現率は承認時までの長期試験における副作用発現率を上回らなかった。また、特定使用成績調査で認められた副作用は、承認時までの長期試験においても多く認められたものであった。なお、安全性解析対象除外例における副作用発現率は22.6%（23/102例）であり、発現した主な副作用は、発疹及び肺炎が各4例、注入に伴う反応及び帯状疱疹が各2例等であった。

発現時期別の副作用発現率は、発現時期が6ヵ月以下では20.3%（296/1,455例）、6ヵ月超1年以下では5.9%（82/1,388例）、1年超1年半以下では4.6%（58/1,253例）、1年半超2年以下では3.1%（34/1,100例）であり、長期投与により副作用発現率が上昇する傾向は認められなかった。重篤な副作用については、発現時期が6ヵ月以下では3.4%（50/1,455例）、6ヵ月超1年以下では2.1%（29/1,388例）、1年超1年半以下では2.2%（28/1,253例）、1年半超2年以下では1.7%（19/1,100例）であり、長期投与により重篤な副作用の発現率が上昇する傾向は認められなかった。

特に重要と考えられた副作用（①投与時反応、②結核、③肺炎、④ニューモシスティス肺炎、⑤敗血症、⑥日和見感染症、⑦間質性肺炎、⑧ループス様症候群、⑨脱髄疾患、⑩悪性腫瘍）の発現率は、以下のとおりであった。

- ① 投与時反応¹⁴の発現率は13.1%（191/1,455例）であり、転帰は回復262件、軽快36件であった。また重篤例の発現率は0.8%（12/1,455例）であり、全体の発現率、重篤例の発現率とも使用成績調査における発現率（それぞれ9.1%、0.44%）よりも高かった。また、承認時までの長期試験における全体の発現率は23.3%（30/129例）であり、観察期間や患者背景が異なるため厳密には比較できないが、本調査の発現率は承認時までの長期試験における発現率を上回らなかった。なお、承認時までの長期試験では重篤な投与時反応は認められなかった。
- ② 結核の発現率は0.1%（2/1,455例、2例とも重篤）であり、転帰は2例とも回復であった。1例は本剤投与開始前の検査により結核既往歴有と判定されたため、本剤投与開始時よりイソニアジド300mg/日による予防投与を行っており、本剤初回投与122日後に結核が発現した症例であった。残る1例は、本剤投与開始前のツベルクリン反応検査、胸部画像所見、問診の結果から結核既往歴無と判定され、抗結核薬の予防投与はなされておらず、本剤初回投与343日後に結核が発現した症例であった。本調査の安全性解析対象については、全例で本剤投与前の結核スクリーニングが行われ¹⁵、結核感染歴有と判定された症例は5.3%（77/1,455例）であり、そのうち、抗結核薬の予防投与は97.4%（75/77例）で行われた。なお、本調査における全体の発現率、重篤例の発現率とも使用成績調査における発現率（いずれも0.3%）を上回らなかった。また、承認時までの長期試験では結核は認められなかった。
- ③ 肺炎の発現率は2.2%（32/1,455例）であり¹⁶、転帰は回復22件、軽快9件、死亡2件であった。また重篤例の発現率は1.7%（25/1,455例）であり、全体の発現率、重篤例の発現率とも使用成績調査における発現率（それぞれ1.9%、1.4%）よりも高かった。一方、承認時までの長期試験における全体の発現率は3.1%（4/129例）であり、本調査の発現率は承認時までの長期試験における発現率を上回らなかった。また、承認時までの長期試験における重篤な肺炎の発現率は1.6%（2/129例）であり、本調査における発現率と同程度であった。
- ④ ニューモシスティス肺炎の発現率は0.3%（4/1,455例、4例とも重篤）であり、転帰は回復2件、軽快2件であった。本調査における発現率は使用成績調査における発現率（0.5%）及

¹⁴ 使用成績調査と同様、本剤の投与中あるいは投与終了後2時間以内に発現した副作用が投与時反応とされた。

¹⁵ 胸部レントゲン検査は1,423例、ツベルクリン反応検査は1,389例、胸部CT検査は915例で実施されており、インタビュー応答測定を実施したとの報告はなかった。

¹⁶ 本項においては、副作用名「肺炎」、「細菌性肺炎」、「気管支肺炎」、「肺炎球菌性肺炎」として報告された副作用が「肺炎」として集計された。

び承認時までの長期試験における発現率（0.8%、1/129例）を上回らなかった。

- ⑤ 敗血症の発現率は0.3%（5/1,455例、5例とも重篤）であり、転帰は回復3件、軽快1件、死亡1件であった。本調査における発現率は使用成績調査における発現率（0.2%）よりも高かった。なお、承認時までの長期試験においては敗血症は認められなかった。
- ⑥ 日和見感染症¹⁷の発現率は3.4%（50/1,455例）であり、転帰は回復33件、軽快17件であった。また重篤例の発現率は1.0%（15/1,455例）であり、全体の発現率、重篤例の発現率とも使用成績調査における発現率（それぞれ2.0%、0.6%）よりも高かった。また、承認時までの長期試験における全体の発現率は7.0%（9/129例）、重篤例の発現率は0.8%（1/129例）であり、本調査における発現率と同程度であった。
- ⑦ 間質性肺炎の発現率は0.4%（6/1,455例）であり、転帰は回復4件、軽快2件であった。また重篤例の発現率は0.3%（5/1,455例）であり、全体の発現率、重篤例の発現率とも使用成績調査における発現率（それぞれ0.5%、0.4%）を上回らなかった。なお、承認時までの長期試験では間質性肺炎は認められなかった。
- ⑧ ループス様症候群¹⁸の発現率は0.07%（1/1,455例）であり、重篤性は非重篤、転帰は軽快であった。使用成績調査における発現率は0.03%であり、本調査における発現率と同程度であった。なお、承認時までの長期試験ではループス様症候群は認められなかった。
- ⑨ 脱髄疾患は認められなかった。
- ⑩ 悪性腫瘍については、2年間の評価期間終了後、1年間の追跡調査が実施されており、計3年間の調査結果は以下のとおりであった。悪性腫瘍の有害事象発現率は1.0%（14/1,455例）、副作用発現率は0.8%（11/1,455例）であった。このうち、リンパ腫¹⁹の発現率は有害事象、副作用とも0.2%（3/1,455例）であり、リンパ腫以外の悪性腫瘍の発現率は有害事象²⁰が0.8%（11/1,455例）、副作用²¹が0.5%（8/1,455例）であった。有害事象14例について、重篤性は全例が重篤、転帰は回復4件、軽快5件、未回復3件、死亡1件、不明1件であり、平均年齢は55.3歳であった。本調査におけるリンパ腫の副作用発現率、リンパ腫以外の悪性腫瘍の副作用発現率とも、使用成績調査における副作用発現率（それぞれ0.07%、0.08%）よりも高かった。また、承認時までの長期試験においてはリンパ腫は認められず、リンパ腫以外の悪性腫瘍の副作用発現率は承認時までの長期試験の発現率を上回らなかった。発現時期別の副作用発現率は、リンパ腫については6ヵ月以下で0%（0/1,455例）、6ヵ月超1年以下で0.07%（1/1,431例）、1年超1年半以下で0.07%（1/1,387例）、1年半超2年以下で0%（0/1,281例）、2年超2年半以下で0%（0/1,130例）、2年半超3年以下で0.1%（1/1,016例）であった。リンパ腫以外の悪性腫瘍については、6ヵ月以下で0%（0/1,455例）、6ヵ月超1年以下で0.1%（2/1,431例）、1年超1年半以下で0.07%（1/1,387例）、1年半超2年以下で0.23%（3/1,281例）、2年超2年半以下で0%（0/1,130例）、2年半超3年以下で0.2%（2/1,016例）であり、いずれについても長期投与により副作用発現率が上昇する傾向は認められなかった。

上記のうち、使用成績調査又は承認時までの長期試験よりも発現率が高かった副作用について、申請者は以下のように説明した。

投与時反応、肺炎、敗血症、日和見感染症、悪性腫瘍（リンパ腫及びリンパ腫以外）については、本調査における発現率が使用成績調査における発現率よりも高かったが、いずれも本調査の評価期間6ヵ月以下での発現率は使用成績調査における発現率を上回らなかったため、本調査の評価期間が使用成績調査の評価期間（6ヵ月以下）より長いことが発現率の高くなった一因と考えられた。また、本調査で認められた副作用のうち、重篤な投与時反応、結核、敗血症、

¹⁷ 主な副作用名の内訳は、帯状疱疹27例、非定型マイコバクテリア感染6例、口腔ヘルペス3例、単純ヘルペス、ヘルペスウイルス感染、食道カンジダ症及び白癬感染が各2例等であった。

¹⁸ 副作用名は、ループス様症候群/DNA抗体陽性であった。

¹⁹ 有害事象の内訳は、ホジキン病2例、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫1例であった。

²⁰ 有害事象の内訳は、乳癌4例、胃癌2例、多発性骨髄腫、肺の悪性新生物、悪性胸水、前立腺癌、舌の悪性新生物各1例であった。

²¹ 有害事象11例のうち、乳癌2例、胃癌1例については本剤との因果関係が否定された。

間質性肺炎、ループス症候群、リンパ腫については承認時までの長期試験では認められなかったが、これらの発現頻度が低く観察人年が不足したことが承認時までの長期試験で認められなかった一因と考えられた。

機構は、申請者の説明を了承した。また、上記の副作用については現行の添付文書の「重大な副作用」等において注意喚起がなされており、新たな対応を要するような特段の問題はないと判断した。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢、Steinbrocker病期分類、Steinbrocker機能分類、罹病期間、結核感染歴の有無、結核予防投与の有無、合併症の有無（呼吸器疾患、糖尿病、肝機能障害、腎機能障害、心疾患）、併用薬の有無、併用薬の内訳（副腎皮質ホルモン、DMARDs、NSAIDs）、アレルギー歴の有無について検討された。その結果、副腎皮質ホルモンの併用有無別、アレルギー歴の有無別で副作用発現率に有意差が認められた。これら有意差が認められた項目について、申請者は以下のように説明した。

副腎皮質ホルモンの併用有無別の副作用発現率は、副腎皮質ホルモン併用有が33.7%

（421/1,248例）、併用無が24.2%（50/207例）であった。副腎皮質ホルモンの併用有無別で副作用発現率に有意差が認められた器官別大分類は「皮膚及び皮下組織障害」であり、副作用発現率は副腎皮質ホルモン併用有が9.4%（117/1,248例）、併用無が4.8%（10/207例）であった。副腎皮質ホルモン併用有において2例以上認められた「皮膚及び皮下組織障害」の副作用は、発疹44例、蕁麻疹40例、そう痒症19例、紅斑11例、湿疹6例、全身性そう痒症5例、多汗症4例、皮膚炎、薬疹各2例であり、その多くは発疹、蕁麻疹、そう痒症、紅斑等の投与時反応であった。このうち、重篤な副作用は発疹3例、皮膚潰瘍、血管炎性皮疹各1例であり、多くは非重篤な副作用であった。副腎皮質ホルモンの使用理由として、原疾患の治療以外に本剤による投与時反応の予防及び治療目的に使用された薬剤が含まれていることから、これらの使用目的の薬剤を除いて副腎皮質ホルモン併用有無別で検討を行った結果、「皮膚及び皮下組織障害」の副作用発現率は、併用有が9.0%（110/1,220例）、併用無が7.2%（17/235例）であり、有意差は認められなかった。副腎皮質ホルモン併用有の副作用発現症例率が高くなった一因として、投与時反応の予防並びに治療目的に使用された薬剤の影響が考えられたことから、現時点で新たな対応は不要と考える。

アレルギー歴の有無については、副作用発現率はアレルギー歴有が42.5%（51/120例）、アレルギー歴無が31.4%（414/1,318例）であった。副作用の器官別大分類別で有意差が認められたのは「感染症及び寄生虫症」であり、副作用発現率は、アレルギー歴有が17.5%（21/120例）、アレルギー歴無が10.5%（138/1,318例）であった。アレルギー歴有の副作用の内訳は、带状疱疹5例、肺炎、細菌性肺炎、非定型マイコバクテリア感染、口腔ヘルペス各2例、気管支炎、単純ヘルペス、インフルエンザ、鼻咽頭炎、腎盂腎炎、急性腎盂腎炎、敗血症、皮下組織膿瘍、尿路感染、腹部膿瘍、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎各1例であり、特段の発現傾向は認められなかった。また、一般的にアレルギー歴のある患者では免疫反応が出やすくなる可能性があることから、アレルギー歴の有無と投与時反応の発現状況を検討した。その結果、投与時反応の発現症例率は、アレルギー歴有で18.3%（22/120例）、アレルギー歴無で12.7%（167/1,318例）とアレルギー歴有で発現率が高かったことから、投与時反応の発現率の差がアレルギー歴の有無で副作用発現率に有意差が認められた一因であると考えられた。なお、アレルギー歴有で投与時反応を発現した22例のアレルギーの内訳はサラゾスルファピリジン、ブシラミンが各2例等であり、特定のアレルギー歴は認められなかった。以上のこと、並びに感染症の発現及び投与時反応の発現については、既に添付文書の「警告」等に記載し、注意喚起していることから、新たな対応は不要と考える。

機構は、上記の有意差が認められた項目について、以下のように考える。副腎皮質ホルモン併用有無により副作用発現率に有意差が認められたことについては、申請者は「副腎皮質ホルモンの使用理由として、原疾患の治療以外に本剤による投与時反応の予防並びに治療目的に使用された薬剤が含まれていたこと」を理由として挙げているが、副腎皮質ホルモン併用有の症例1,248例中、原疾患の治療以外に副腎皮質ホルモンが使用された例は28例と少なく、有意差

が認められた理由としては考えにくい。しかし、器官別大分類別で有意差が認められた「皮膚及び皮下組織障害」の副作用は、多くは既知、非重篤の副作用であるため、現時点で新たな対応は不要と考える。アレルギー歴の有無により副作用発現率に有意差が認められたことについては「2. 使用成績調査の概要」に記載した内容と同様、引き続き注目が必要と考えるが、現時点で新たな対応は不要と考える。

3-1-2 有効性

有効性については、安全性解析対象症例から計11例（判定不能又は不明・未記載）を除いた1,444例（レトロスペクティブ登録：954例、プロスペクティブ登録：490例）が解析対象とされた。有効性の評価は、6ヵ月、1年、1年半、2年及び最終判定時において担当医師により、本剤投与前と比較した症状改善の程度から「著効」、「有効」、「無効」、「判定不能」の4段階で評価された。有効性解析対象1,444例における全般改善度の有効率（著効＋有効の割合）は、6ヵ月が88.0%（1,226/1,394例）、1年が87.5%（1,104/1,262例）、1年半が90.6%（976/1,077例）、2年が93.2%（901/967例）、最終判定時が84.1%（1,214/1,444例）であり、いずれの時点においても9割程度が有効と判定された。また、有効性解析対象症例のうち640例については日常診療範囲内でACR基準が評価され、ACR基準20%以上改善率は6ヵ月後で65.7%（400/609例）、1年後で65.8%

（343/521例）、1年半後では72.1%（303/420例）、2年後では71.9%（274/381例）、最終判定時では65.9%（422/640例）であり、いずれの時点においても、6割以上であった。承認時までの長期投与試験（第Ⅱ/Ⅲ相試験に引き続きオープンラベルにて本剤を3mg/kg投与）においては、第Ⅱ/Ⅲ相試験での3mg/kg群及び10mg/kg群の試験開始後36週までのACR基準20%改善率はそれぞれ46.7%～71.1%、51.2%～61.0%で推移しており、本調査はこれらの試験と条件が異なることから厳密には比較できないものの、同程度以上の有効性が認められた。

有効性に影響を及ぼす背景因子として、安全性と同様の項目について検討されたが、有効率に有意差が認められた項目はなかった。

機構は、有効性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

3-1-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（小児、高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）について、それぞれ安全性及び有効性の検討が行われた。なお、妊産婦については症例がなかった。

小児（15歳未満）：6例（年齢は、10歳から14歳）が安全性及び有効性解析対象とされた。副作用発現率は66.7%（4/6例）であり、うち2例が重篤例であった。副作用の内訳は、発熱2例、アナフィラキシー様反応、ほてり、呼吸困難、消化性潰瘍、上気道の炎症、発疹が各1例であり、このうちアナフィラキシー様反応と消化性潰瘍が重篤例であった。これらの副作用はいずれも成人（15歳以上）においても認められた副作用であった。また、有効性については最終評価時の全般改善度が著効3例、無効3例と判定された。

高齢者（65歳以上）：357例が安全性解析対象、354例が有効性解析対象とされた。高齢者の副作用発現率は30.5%（109/357例）であり、非高齢者の副作用発現率33.0%（362/1,098例）に対して有意差は認められなかった。有効性については、高齢者の最終判定時における全般改善度の有効率は83.9%（297/354例）であり、非高齢者での有効率84.1%（917/1,090例）に対し有意差は認められなかった。

腎機能障害を有する患者：17例が安全性及び有効性解析対象とされた。腎機能障害合併有の副作用発現率は35.3%（6/17例）であり、腎機能障害合併無での発現症例率32.3%（465/1,438例）に対して有意差は認められなかった。有効性については、腎機能障害合併有の最終判定時における全般改善度の有効率は76.5%（13/17例）であり、腎機能障害合併無での有効率84.2%（1,201/1,427例）に対し有意差は認められなかった。

肝機能障害を有する患者：34例が安全性及び有効性解析対象とされた。肝機能障害合併有の副作用発現率は44.1%（15/34例）であり、肝機能障害合併無での発現症例率32.1%（465/1,421

例) に対して有意差は認められなかった。有効性については、肝機能障害合併有の最終判定時における全般改善度の有効率は82.4% (28/34例) であり、肝機能障害合併無での有効率84.1% (1,186/1,410例) に対し有意差は認められなかった。

機構は、上記の特別な背景を有する患者の安全性及び有効性について、以下のように考える。小児に対する長期使用については、本調査における小児の症例数が少なく確立した結果ではないものの、成人と比較し無効症例の割合が大きく副作用発現率が高い値となったことに留意し、今後も情報収集を行う必要がある。使用成績調査の結果も踏まえ (2-3 特別な背景を有する患者参照)、今後、本剤の小児における使用について、新たな情報が得られた際には適切に対応を検討する必要があると判断した。その他の項目については、現時点で新たな対応が必要となるような問題点は認められなかったと判断した。

4. 副作用及び感染症

再審査期間中に厚生労働省又は機構に報告された副作用は、1,595例2,088件 (内訳：使用成績調査1,103件、特定使用成績調査152件、自発報告833件) であり、感染症報告はなかった。このうち、使用上の注意から予測できる (既知の) 重篤な副作用は1,367例1,757件であり、主な副作用は肺炎198例205件、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎130例130件、間質性肺疾患83例83件、発熱62例64件等であった。転帰の内訳は回復又は軽快1,588件、未回復54件、後遺症あり13件、死亡70件、不明32件であり、転帰が死亡の副作用の主な内訳は、間質性肺疾患15件、肺炎13件、敗血症12件、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎11件等であった。なお、本剤との因果関係が否定できない重篤な症例の集積を受け、平成16年5月に間質性肺炎について「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項目、ニューモシスティス肺炎について「重大な副作用」の項目にそれぞれ注意喚起が追記された²²。また、本剤のCCDS (Company Core Data Sheet：企業中核データシート) の改訂及び本剤との因果関係の否定できない肝機能障害の重篤症例の集積を受け、平成17年4月に肝機能障害及びB型肝炎の再燃について「重大な副作用」の項目に注意喚起が追記された²³。

厚生労働省又は機構へ報告が行われた使用上の注意から予測できない (未知の) 重篤な副作用は232例261件であり、主な副作用は悪性腫瘍91例97件²⁴、虫垂炎7例7件、骨髄炎6例6件、髄膜炎4例4件等であった。転帰の内訳は回復又は軽快186件、未回復24件、後遺症あり8件、死亡28件、不明15件であり、転帰が死亡の副作用の主な内訳は、リンパ腫4件、肛門癌及び細菌性髄膜炎各2件等であった。

本剤の関節リウマチの効能追加承認以降データカットオフ日 (平成23年5月31日) までに機構に報告された副作用は、2,242例2,880件 (再審査期間中の報告を含む) であり、感染症報告はなかった。

このうち、既知の重篤な副作用は1,926例2,449件であり、主な副作用は肺炎245例253件、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎192例192件、間質性肺疾患117例117件、注入に伴う反応100例110件、発熱78例79件等であった。転帰の内訳は回復又は軽快2,157件、未回復70件、後遺症あり24件、死亡94件、不明102件、未記載2件であり、転帰が死亡の副作用の主な内訳は、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎21件、間質性肺疾患20件、肺炎16件、敗血症14件等であった。未知の重篤な副作用は332例363件であり、主な副作用は悪性腫瘍158例166件²⁴、虫垂炎及び骨髄炎各8例8件、髄膜炎5例5件等であった。転帰の内訳は回復又は軽快238件、未回復39件、後遺症あり11件、死亡52件、不明23件であり、転帰が死亡の副作用の主な内訳は、リンパ腫6件、食細胞性組織球症3件、膵癌、肛門癌、細菌性髄膜炎及び死亡各2件等であった。また、未知の

²² 平成16年5月12日付薬食安発第0512001号による。

²³ 平成17年4月1日付事務連絡による。B型肝炎の再燃については、本剤及び類薬で国内におけるB型肝炎の再燃の症例が集積したことから平成19年7月、「重大な副作用」の項目から「重要な基本的注意」の項目に変更され、より詳細な注意喚起が追記された (平成19年7月6日付事務連絡)。

²⁴ 器官別大分類が「良性、悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む)」として報告された症例のうち、悪性が疑われた副作用の総計。

非重篤な副作用は161例178件であり、主な副作用は耳下腺炎9例9件、眼出血5例5件等であった。転帰の内訳は回復又は軽快159件、未回復8件、不明11件であった。集積が多く認められた未知の重篤な副作用について、申請者は以下のように説明した。

悪性腫瘍については、発現症例の患者背景は各効能（関節リウマチ、クローン病）における使用成績調査と比較して年齢が高く、原疾患の罹病期間が長い傾向²⁵が認められた。また、ほとんどの症例において、MTX、メルカプトプリン、アザチオプリン等の免疫抑制剤が併用投与されていた。悪性腫瘍については、「警告」において「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。」と記載し注意喚起を行っていることから、現時点では新たな措置は講じず、今後も適正使用推進に努める。

虫垂炎については、免疫抑制作用よりむしろ偶発的な発現の可能性や、原疾患（クローン病）によるものが考えられたことから、現時点では新たな措置は講じず、今後も適正使用の推進に努める。

骨髄炎及び髄膜炎については、いずれも感染症によるものと考えられたが、部位の特異性と重篤性を考慮し、使用上の注意から予測できない副作用と評価して集計した。使用成績調査、特定使用成績調査及び副作用・感染症報告にて収集した安全性情報を種類、頻度、発生状況、重篤性、転帰、及び使用上の注意の記載状況から総合的に検討した結果、使用上の注意の改訂を行った²⁶。

また、集積が多く認められた未知の非重篤な副作用について申請者は、耳下腺炎については、ほとんどが感染症によると考えられる症例や情報不足の症例であり、眼出血についてはいずれも投与時反応の症状と考えられる症例であったことから、現時点では新たな措置は講じず、今後も適正使用推進に努める旨説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

5. 相互作用

再審査期間中に相互作用に関する報告はなかった。

6. 重大な措置、海外からの情報

本剤は平成 21 年 2 月時点で本邦の他、米国、英国等を含む世界 88 ケ国において関節リウマチ、強直性脊椎炎、クローン病、潰瘍性大腸炎等の効能で販売されている。再審査期間中に報告された海外における措置報告は 14 件であり、いずれも安全性に関する報告であった（表 1）。

表 1 再審査期間中の海外措置報告一覧

No	公表元	報告年月	措置報告の概要
1	欧州	平成 14 年 2 月	CPMP（欧州医薬品委員会）より、クローン病の適応患者についての記載 ²⁷ 、結核を含む感染症についての注意喚起及び心不全を有する患者への使用に対する注意喚起等を SPC（Summary of Product Characteristics：添付文書）に追記し、新たな Patient Alert Card を作成する旨公表された。
2	欧州	平成 14 年 2 月	（No. 1）と同様の内容について EMEA（欧州医薬品庁）より公表された。
3	フランス	平成 14 年 3 月	（No. 1）、（No. 2）と同様の内容についてフランスにおいても対応が取られる旨フランス当局より公表された。
4	米国	平成 14 年 3 月	米国において、中等度から重度のうっ血性心不全患者を禁忌とし、軽度の心不全患者には注意して投与する旨等が USPI（United States Package Inserts：米国添付文書）に追記された。
5	米国	平成 16 年 9 月	米国において、重篤な血液障害に関する記載が USPI の Warnings の項目に追記され、

²⁵ 副作用報告における悪性腫瘍発現症例の平均年齢及び平均罹病期間は、関節リウマチでは平均年齢63.0±10.0歳、平均罹病期間12.0±8.9年、クローン病では平均年齢46.5±15.9歳、平均罹病期間13.9±8.2年であった。使用成績調査における悪性腫瘍発現症例の平均年齢及び平均罹病期間は、関節リウマチでは平均年齢55.4±13.0歳、平均罹病期間9.8±8.3年、クローン病では平均年齢32.1±10.6歳、平均罹病期間8.8±6.4年であった。

²⁶ 平成 23 年 10 月改訂。

²⁷ 活動性のクローン病に対する適応は他の治療薬が無効の場合とされていたが、他の治療薬に不耐の場合や、他の治療薬が禁忌である場合も適応とする旨等が追記された。

			同項目の神経系の事象の記載が一部変更された。
6	米国	平成 16 年 10 月	米国において、USPI の Warnings の項目に悪性腫瘍に関する記載が追記され、Adverse Reactions の項目の悪性腫瘍に関する記載が一部変更された。
7	米国	平成 16 年 12 月	米国において、USPI の Warnings 及び Adverse Reactions の項目に重篤な肝機能障害及び B 型肝炎の再燃についての注意喚起が追記され、Boxed Warnings の項目に肺炎についての注意喚起が追記された。
8	米国	平成 17 年 4 月	米国において、USPI の Boxed Warnings の項目にツベルクリン反応陰性の患者においても本剤投与後に活動性結核の発現が認められている旨が追記され、Warnings の項目の悪性腫瘍に関する記載が一部変更された。
9	米国	平成 17 年 10 月	米国において、潰瘍性大腸炎の効能追加に伴い、USPI の Warnings 及び Adverse Reactions の項目の悪性腫瘍に関する記載が一部変更された。
10	米国	平成 18 年 5 月	米国において、小児クローン病の効能追加に伴い CCDS が改訂されたことを受け、USPI の Boxed Warnings の項目に青年及び若年成人において肝脾 T 細胞リンパ腫が報告されている旨が追記された。
11	米国	平成 18 年 10 月	米国において、乾癬の効能追加に伴い、USPI の Boxed Warnings の項目の感染症に関する記載が一部変更された。
12	CCDS	平成 19 年 4 月	CCDS の Special Warnings and Special Precautions for Use の項目に結核に関する注意喚起が追記され、Undesirable Effects の項目に致命的な転帰に至った有害事象並びに膿疱性乾癬を含む乾癬、皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死融解症及び多形紅斑に関する記載が追記された。
13	米国	平成 20 年 9 月	米国において、本剤を含む抗 TNF 製剤について、ヒストプラズマ症及びその他の日和見感染症に関する注意喚起を強める旨公表され、それを受けて USPI の Boxed Warnings 及び Warnings の項目の感染症に関する記載が一部変更された。
14	CCDS	平成 20 年 12 月	CCDS の Special Warnings and Special Precautions for Use の項目に風土病として知られる感染症に関する注意喚起が追記され、同項目の肝脾 T 細胞リンパ腫に関する記載が一部変更された。

これらのうち、No. 3 及び 7 の 2 件については国内にて対応が取られ、申請者は No. 3 に対する対応として添付文書の「禁忌」の「重度のうっ血性心不全の患者」を「NYHA 心機能分類Ⅲ～Ⅳ度のうっ血性心不全の患者」に変更し、No. 7 に対する対応として「重要な基本的注意」の項目に B 型肝炎の再燃、「重大な副作用」の項目に肝機能障害についての注意喚起を追記した²⁸。なお No. 7 に関し、肺炎を含む重篤な感染症については「警告」、「重大な副作用」等の項目にて注意喚起がなされていたため、国内における対応は取られなかった。また、「禁忌」のうっ血性心不全の記載については、上記対応後に承認事項一部変更承認が行われた際に「うっ血性心不全の患者」と変更された。その他については、既に添付文書にて注意喚起済みであるか、因果関係不明の事象であることから申請者は国内における対応は不要と判断した。

再審査期間終了以降データカットオフ日までに報告された海外における措置報告は 5 件であり、いずれも安全性に関する報告であった（表 2）。

表 2 再審査期間終了以降の海外措置報告一覧

No	公表元	報告年月	措置報告の概要
15	米国	平成 21 年 8 月	米国において、致死的な数例を含むリンパ腫及びその他の悪性腫瘍が本剤を含む抗 TNF 製剤を使用した小児及び青少年において報告されている旨を Boxed Warning の項目に追記する等の USPI の改訂が行われた。
16	米国	平成 22 年 5 月	米国において、抗 TNF 製剤のクラスラベルとして USPI の Boxed Warning 及び Warnings and Precautions の項目の脱髄疾患の記載の変更等が行われた。
17	米国	平成 23 年 1 月	米国において、USPI の Warnings and Precautions 及び Adverse Reactions の項目に、休薬期間後に本剤を再投与した場合、通常の維持投与に比し投与時反応の発現率が高くなる旨が追記された。
18	米国	平成 23 年 3 月	米国において、USPI の Warnings and Precautions 及び Drug Interactions の項目にアバセプトとの併用は推奨されない旨が追記され、また Drug Interactions の項目にトシリズマブとの併用は避けるべきである旨等が追記された。
19	米国	平成 23 年 4 月	米国において、抗 TNF 製剤、アザチオプリン及びメルカプトプリンによる治療を受けたクローン病及び潰瘍性大腸炎の青年及び若年成人患者について肝脾 T 細胞リンパ腫の報告が継続している旨、FDA により公表された。

これらのうち、No. 15、16 及び 18 の 3 件については国内にて対応が取られ、申請者は No. 15 に対する対応として添付文書の「重要な基本的注意」の項目に「本剤を含む抗 TNF 製剤を使用

²⁸ 平成 17 年 4 月 1 日付事務連絡及び平成 19 年 7 月 6 日付事務連絡による。

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」旨を追記し²⁹、No. 16 に対する対応として「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項目の脱髄疾患に関する記載を改訂した³⁰。また、No. 18 に対する対応として添付文書の「効能又は効果に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項目に「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」と追記した。その他については、既に添付文書にて注意喚起済みであることから申請者は国内における対応は不要と判断した。

再審査期間中及び再審査期間終了以降データカットオフ日まで、国内においては緊急安全性情報、回収、出荷停止等の措置はとられなかった。

機構は以上の措置報告について、今後も同様の報告、関連する副作用等について留意する必要があると考えるが、現時点で必要な注意喚起はなされており、新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

7. 研究報告

再審査期間中に、厚生労働省又は機構に報告された安全性に関する研究報告は4件であり、内容は以下のとおりであった。なお、品質及び有効性に関する研究報告はなかった。

1件は、本剤投与開始後、筋炎を発症し死亡した関節リウマチ患者より、筋炎の病原体として、蚊によって媒介される *Microsporidian Brachiola algerae* が初めて同定されたとする報告であった³¹。他の1件は、無作為化試験のメタアナリシスにより、抗TNF製剤の使用により悪性腫瘍及び重篤な感染症のリスクが増大することが示唆されたとする報告であった³²。他の1件は、ケース・コントロールスタディにおいて、本剤の術前使用が潰瘍性大腸炎患者の結腸切除術後の術後合併症リスクを増大させることが示唆されたとする報告であり³³、他の1件は、ケース・コントロールスタディにおいて、本剤の使用が帯状疱疹の感染リスクを増大させることが示唆されたとする報告であった³⁴。

申請者は、悪性腫瘍及び感染症については本剤の添付文書にて注意喚起済みであり現時点で新たな対応は必要なく、潰瘍性大腸炎患者の結腸切除術後の術後合併症リスクに関する報告については、一般にケース・コントロールスタディから得られる情報は限定的とされており、また術後合併症の具体的な内容、詳細も不明であることから、現時点で新たな対応は行わず、今後より信頼性の高い知見が得られた際に検討を行うと説明した。

再審査期間終了以降データカットオフ日までに報告された研究報告は10件であり、内容はそれぞれ、米国における本剤の製造販売業者が本剤を投与した小児、青年、若年成人患者の悪性腫瘍発現率を算出したとの報告、整形外科手術後の関節リウマチ患者の抗TNF製剤による手術部位感染及び深部静脈血栓症のリスクの増大に関する報告³⁵、炎症性腸疾患患者の本剤による総合併症及び感染性合併症のリスクの増大に関する報告³⁶、関節リウマチ患者においてMTXと比較して本剤による入院のリスクが高かったとする報告³⁷、アミロイドAアミロイドーシス患者において非アミロイドAアミロイドーシス患者と比較し、本剤による感染症の有害事象発現率が高かったとする報告³⁸、関節リウマチ患者において本剤投与群の敗血症性関節炎の発現率がコントロール群と比較して高かったとする報告³⁹、関節リウマチ患者における本剤投与後の非黒色腫皮膚癌のリスクの増大に関する報告⁴⁰、関節リウマチ患者における本剤による肝機能検

²⁹ 平成 22 年 4 月 27 日付薬食安発 0427 第 1 号による。

³⁰ 平成 22 年 9 月 28 日付事務連絡による。

³¹ Christina M, et al. N Engl J Med 2004;351:42-47.

³² Tim B, et al. JAMA 2006;295:2275-2285.

³³ Mor I, et al. Dis Colon Rectum 2007;50:734-734.

³⁴ Anja S, et al. JAMA 2009;301:737-744.

³⁵ Kawakami K, et al. Rheumatology 2010;49:341-347.

³⁶ Subramanian V, et al. Gut 2009;58:A177.

³⁷ Grijalva C G, et al. Arthritis Care Res 2010;62:730-734.

³⁸ Fernandez-Nebro A, et al. Am J Med. 2010;123:454-461.

³⁹ Galloway J, et al. Rheumatology 2010;49:i21.

⁴⁰ Mercer L K, et al. Rheumatology 2010;49:i21.

査値上昇のリスクの増大に関する報告⁴¹、B型肝炎ウイルスキャリア・既往感染患者に対する抗ウイルス薬の予防投与により、抗TNF製剤の使用によるウイルスの再活性化を予防できる可能性に関する報告⁴²、関節リウマチ患者におけるFcγ受容体Ⅲb遺伝子多型及びグルコシルチコイド使用の有無と本剤による投与時反応との関連についての報告であった⁴³。

申請者は、小児、青年及び若年成人患者の悪性腫瘍、感染症、肝機能障害、投与時反応については添付文書にて注意喚起済みであり、B型肝炎ウイルスキャリア・既往感染患者に対する抗ウイルス薬の予防投与については明確なエビデンスに基づくものではなく、その他の報告については患者背景等の影響が考慮されていないこと、解析例数が少ないこと等により明確な因果関係が示されたとは言えず、いずれの報告についても新たな対応は不要と判断したと説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

8. 承認条件

再審査対象の効能・効果の承認時において、以下の承認条件が付されている。

1. 市販後の一定期間については、投与症例について全例を登録して、本剤の安全性及び有効性を調査するとともに、集積された結果については、定期的に報告すること。
2. 大規模な市販後調査を実施し、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、結核をはじめとする感染症等の発現については、より重点的に検討すること。

承認条件1については、平成17年8月5日付で解除の通知が発出されている。

承認条件2について機構は、特定使用成績調査の結果により、一定の長期期間における本剤投与時の感染症、悪性腫瘍等を含む副作用の発現状況について把握がなされ、現時点で新たな対応が必要となる問題点が認められていないことから、これを満たしたものと判断した。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1（薬事法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上

⁴¹ Sokolove J, et al. Ann Rheum Dis 2010;69:1612-1617.

⁴² Ramos-Casals M, et al. Nat Rev Rheumatol 2010;6:618-620.

⁴³ Ayumi O, et al. Nat Rev Rheumatol 2011;70:299-304.