

再審査報告書

平成 27 年 3 月 26 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	既存治療で効果不十分な下記疾患 関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む） ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎 <u>尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症</u> 強直性脊椎炎 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 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	関節リウマチ 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。 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。 <u>乾癬</u> <u>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。</u> 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。 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。 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	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 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（平成14年1月17日～平成24年1月16日） 2. 5年10ヵ月（平成15年7月17日～平成21年5月16日） 3. 10年間（平成19年1月26日～平成29年1月25日） 4. 1. の残余期間（平成19年11月13日～平成24年1月16日） 5. 4年間（平成21年7月7日～平成25年7月6日） 6. <u>4年間（平成22年1月20日～平成26年1月19日）</u> 7. 10年間（平成22年4月16日～平成32年4月15日） 8. 1. の残余期間（平成22年6月18日～平成24年1月16日） 9. 1. の残余期間（平成23年8月17日～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

下表に示す特定使用成績調査が実施された。使用成績調査及び製造販売後臨床試験は実施されていない。以下の記載では、レミケード点滴静注用100を「本剤」と略す。

なお、本剤の尋常性乾癬等の効能・効果の承認時に、承認条件「製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。」が付されたことを踏まえて、特定使用成績調査は本剤が使用された乾癬患者全例を対象として実施された（「2. 特定使用成績調査」の項参照）。評価期間（6ヵ月間）が終了した500例が収集された時点で安全性及び有効性に関する中間集計・解析が行われ、当該成績に基づき、平成24年4月厚生労働省薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会において承認条件は満たしたものと判断されている。

特定使用成績調査（その他の特定使用成績調査）					
目的	使用実態下における副作用、特に重篤な投与時反応（アナフィラキシー等）や結核等の重篤な感染症等の発現状況、安全性及び有効性に影響を与えられとされる要因の把握、並びに悪性腫瘍の発現に関する追跡調査を行う。				
調査方式	登録票を用いる全例調査方式	調査期間	平成22年1月～平成24年10月	観察期間	6ヵ月間（悪性腫瘍の追跡調査は2年間）
施設数	269施設	収集症例数	768例	目標症例数	500例

2. 特定使用成績調査

本剤の使用実態下における副作用、特に重篤な投与時反応（アナフィラキシー等）や結核等の重篤な感染症等の発現状況、安全性及び有効性に影響を与えられとされる要因の把握、並びに悪性腫瘍の発現に関する追跡調査を行うことを主目的とした特定使用成績調査が実施された。当該調査は、既存治療で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症の患者を対象に、目標症例数を 500 例、観察期間を 6 ヶ月（悪性腫瘍の追跡調査は初回投与開始より 2 年間）として、本剤が使用された乾癬患者全例を対象として全例調査方式により平成 22 年 1 月から平成 24 年 10 月まで実施され、269 施設から 768 例が収集された。

2-1 安全性

収集された 768 例から転院による重複登録症例 4 例を除外した 764 例が安全性解析対象とされた。患者背景について、本剤投与開始前 6 ヶ月間の乾癬治療の有無別の内訳は、「有」及び「無」の順に、生物製剤（本剤を除く）32 例及び 732 例、エトレチナート 142 例及び 620 例（不明・未記載 2 例を除く）、シクロスポリン 338 例及び 424 例（同 2 例を除く）、並びに外用剤 665 例及び 97 例であり（同 2 例を除く）、乾癬発症後から本剤投与開始時点までの光線療法の実施の有無別では、「有」309 例及び「無」453 例であった（不明・未記載の 2 例を除く）。また、病型別の内訳は、尋常性乾癬 363 例（47.5%）、関節症性乾癬 177 例（23.2%）、膿疱性乾癬 115 例（15.1%）、乾癬性紅皮症 33 例（4.3%）及び複数病型 76 例（9.9%）¹であった。安全性解析対象 764 例における副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」）は 22.5%（172 例 274 件）であった。投与期間、患者背景等が異なるが、本調査における副作用発現率は承認時までの臨床試験²の副作用発現率 94.7%（108/114 例）を上回る傾向は認められなかった。本調査において発現した器官別大分類別における主な副作用と発現率は、「感染症および寄生虫症」及び「皮膚および皮下組織障害」各 5.1%（各 39 例）、「傷害、中毒および処置合併症」3.9%（30 例）、「一般・全身障害および投与部位の状態」3.8%（29 例）及び「臨床検査」3.5%（27 例）で、発現した主な基本語別の事象は、注入に伴う反応 3.9%（30 例 35 件）、発熱 2.5%（19 例 23 件）、関節痛 1.7%（13 例 14 件）、肝機能異常 1.4%（11 例 11 件）及び帯状疱疹 1.2%（9 例 9 件）であり、転帰は回復又は軽快 249 件、後遺症あり 3 件（帯状疱疹、関節痛、発疹）、未回復 16 件、死亡 2 件（結腸癌、貪食細胞性組織球症）及び不明・未記載 4 件であった。

承認時までの臨床試験における器官別大分類別の副作用では、「感染症および寄生虫症」（48.2%＜55 例＞）及び「皮膚および皮下組織障害」（20.2%＜23 例＞）が本調査と同様に高率に認められ、「傷害、中毒および処置合併症」は本調査（3.9%）において高率に認められた（承認時までの臨床試験；0%＜0 例＞）。また、投与時反応³の発現率は、本調査では 6.2%（47 例）であり、承認時までの臨床試験の 18.4%（21 例）を上回る傾向は認められなかった。

病型別の副作用発現率は、尋常性乾癬 20.7%（75 例）、関節症性乾癬 23.2%（41 例）、膿

¹ 複数病型の内訳は、尋常性乾癬・関節症性乾癬 21 例、尋常性乾癬・膿疱性乾癬 2 例、尋常性乾癬・乾癬性紅皮症 1 例、関節症性乾癬・膿疱性乾癬 36 例、関節症性乾癬・乾癬性紅皮症 5 例、膿疱性乾癬・乾癬性紅皮症 4 例、尋常性乾癬・関節症性乾癬・膿疱性乾癬 5 例、及び関節症性乾癬・膿疱性乾癬・乾癬性紅皮症 2 例であった。

² 検証的試験、継続投与試験及び長期投与試験（0、2、6 週に投与後、8 週間隔で投与された）。

³ 投与時反応は、「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」と定義された。投与時反応には、「傷害、中毒および処置合併症」に分類される注入に伴う反応のほか、基本語別の悪心、胸部不快感、発熱、アナフィラキシー反応、菌血症、血圧低下、頭痛、呼吸困難、多汗症、そう痒症、蕁麻疹、全身紅斑及びほてりが含まれる。

疱性乾癬 26.1% (30 例) 及び乾癬性紅皮症 18.2% (6 例) であり、また、器官別大分類別における主な副作用と発現率は、尋常性乾癬では「皮膚および皮下組織障害」5.2% (19 例)、「一般・全身障害および投与部位の状態」4.7% (17 例)、「臨床検査」4.1% (15 例)、並びに「感染症および寄生虫症」及び「傷害、中毒および処置合併症」各 3.3% (各 12 例)、関節症性乾癬では「感染症および寄生虫症」及び「傷害、中毒および処置合併症」各 6.2% (各 11 例)、並びに「皮膚および皮下組織障害」4.5% (8 例)、膿疱性乾癬では「皮膚および皮下組織障害」5.2% (6 例)、並びに「感染症および寄生虫症」及び「傷害、中毒および処置合併症」各 4.3% (各 5 例)、乾癬性紅皮症では「感染症および寄生虫症」9.1% (3 例)、並びに「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「皮膚および皮下組織障害」各 6.1% (各 2 例) であり、病型別で大きく異なる傾向は認められなかった。

重篤な副作用の発現率は 6.9% (53 例 73 件) であり、承認時までの臨床試験における重篤な副作用の発現率 5.3% (6 例) と比較して大きく異なる傾向は認められなかった。器官別大分類別における主な重篤な副作用と発現率は、「感染症および寄生虫症」2.5% (19 例)、「一般・全身障害および投与部位の状態」1.0% (8 例)、「傷害、中毒および処置合併症」0.9% (7 例)、「臨床検査」0.8% (6 例) 及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」0.7% (5 例) であり、主な事象は、発熱及び注入に伴う反応各 0.9% (各 7 例 8 件)、蜂巣炎 0.4% (3 例 4 件)、並びに肝機能異常及び細菌性肺炎各 0.4% (各 3 例 3 件) であった。一方、承認時までの臨床試験においては、「感染症および寄生虫症」及び「良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)」各 1.8% (各 2 例) 等であり、注入に伴う反応が分類される「傷害、中毒および処置合併症」は本調査のみに認められた。しかしながら、重篤な投与時反応の発現率は、本調査では 1.3% (10 例 12 件) であり、承認時までの臨床試験の 0.9% (1 例) と比較して大きく異なる傾向は認められなかった。重篤な副作用の転帰は、回復又は軽快 68 件、死亡 2 件 (結腸癌、食食細胞性組織球症)、並びに後遺症あり (帯状疱疹)、未回復 (発熱) 及び不明各 1 件であった。

病型別の重篤な副作用発現率は、尋常性乾癬 5.2% (19 例)、関節症性乾癬 5.6% (10 例)、膿疱性乾癬 10.4% (12 例) 及び乾癬性紅皮症 6.1% (2 例) であった。また、発現した主な重篤な副作用は、尋常性乾癬では注入に伴う反応 0.8% (3 例)、発熱、肝機能異常及び細菌性肺炎各 0.6% (各 2 例)、関節症性乾癬ではニューモシスチス・イロベチイ肺炎 1.1% (2 例)、膿疱性乾癬では注入に伴う反応 2.6% (3 例)、乾癬性紅皮症では発熱及び気管支肺炎各 3.0% (各 1 例) であり、病型別に大きく異なる傾向は認められなかった。

安全性に影響を及ぼす背景因子について検討するため、表 1 のとおり、部分集団解析が実施された。その結果、性別、医薬品副作用歴の有無、呼吸器疾患の既往歴の有無及び併用薬の有無において副作用発現率が異なる傾向が認められたが、副作用の発現に影響を及ぼすと考えられる特定の要因は見出されなかった。

表 1. 患者背景因子別の副作用発現率

患者背景因子		症例数	副作用発現症例数	副作用発現率 (%)
合計		764	172	22.5
性別	男	549	111	20.2
	女	215	61	28.4
年齢 1	15 歳未満	0	0	—
	15 歳以上 25 歳未満	12	1	8.3
	25 歳以上 35 歳未満	75	11	14.7
	35 歳以上 45 歳未満	210	52	24.8
	45 歳以上 55 歳未満	190	36	18.9
	55 歳以上 65 歳未満	160	42	26.3
	65 歳以上	117	30	25.6
年齢 2	65 歳未満	647	142	21.9
	65 歳以上	117	30	25.6

患者背景因子		症例数	副作用発現症 例数	副作用発現率 (%)
B 型肝炎の感染歴	無	721	161	22.3
	有	33	7	21.2
	不明	10	4	40.0
結核の感染歴	無	742	167	22.5
	有	22	5	22.7
	不明	0	0	—
結核予防投与	無	476	116	24.4
	有	288	56	19.4
乾癬の罹病期間	5 年未満	90	20	22.2
	5 年以上 10 年未満	116	20	17.2
	10 年以上 15 年未満	136	30	22.1
	15 年以上 20 年未満	121	29	24.0
	20 年以上 25 年未満	108	27	25.0
	25 年以上 30 年未満	50	10	20.0
	30 年以上	74	19	25.7
	不明・未記載	69	17	24.6
受診区分	外来	692	155	22.4
	入院	72	17	23.6
BMI	25 未満	389	90	23.1
	25 以上 30 未満	178	39	21.9
	30 以上	80	22	27.5
	不明・未記載	117	21	17.9
医薬品副作用歴	無	695	146	21.0
	有	62	22	35.5
	不明・未記載	7	4	57.1
アレルギー歴	無	738	165	22.4
	有	12	1	8.3
	不明・未記載	14	6	42.9
本剤の使用歴	無	735	164	22.3
	有	29	8	27.6
合併症	無	358	71	19.8
	有	406	101	24.9
呼吸器疾患	無	745	165	22.1
	有	19	7	36.8
肝機能障害	無	707	160	22.6
	有	57	12	21.1
心疾患	無	689	153	22.2
	有	75	19	25.3
腎機能障害	無	717	160	22.3
	有	47	12	25.5
高脂血症	無	645	144	22.3
	有	119	28	23.5
糖尿病	無	676	147	21.7
	有	88	25	28.4
悪性腫瘍・呼吸器疾患の既往歴	無	734	161	21.9
	有	30	11	36.7
悪性腫瘍	無	749	170	22.7
	有	15	2	13.3
呼吸器疾患	無	749	163	21.8
	有	15	9	60.0
光線療法の併用	無	732	165	22.5
	有	31	7	22.6
	不明・未記載	1	0	0
PUVA 療法の実施	無	760	172	22.6
	有	3	0	0
	不明・未記載	1	0	0
UVB 療法の実施	無	735	165	22.4
	有	28	7	25.0

患者背景因子		症例数	副作用発現症 例数	副作用発現率 (%)
併用薬	不明・未記載	1	0	0
	無	37	0	0
	有	726	172	23.7
	不明・未記載	1	0	0
外用剤の使用	無	174	24	13.8
	有	588	148	25.2
	不明・未記載	2	0	0
	不明・未記載	2	0	0
外用剤（ステロイド）の使用	無	223	31	13.9
	有	539	141	26.2
	不明・未記載	2	0	0
	不明・未記載	2	0	0
外用剤（ビタミン D ₃ ）の使用	無	345	67	19.4
	有	417	105	25.2
	不明・未記載	2	0	0
	不明・未記載	2	0	0
エトレチナートの使用*	無	722	160	22.2
	有	41	7	17.1
	不明・未記載	1	0	0
	不明・未記載	1	0	0
シクロスポリンの使用*	無	710	151	21.3
	有	53	9	17.0
	不明・未記載	1	0	0
	不明・未記載	1	0	0

*観察期間に使用された症例であり、本剤からの切替えと考えられる症例も含まれる。なお、「有」集団において、併用薬の使用開始前に副作用を発現した症例は副作用発現症例から除かれた。

以上より、申請者は、本調査において、本剤の安全性に新たな問題は認められなかった旨を説明した。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）は、以上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 重点調査項目

本調査における重点調査項目とされた重篤な感染症（結核、ニューモシスティス肺炎、サイトメガロウイルス感染症等を含む）、投与時反応、血球減少、悪性腫瘍、間質性肺炎、脱髄性疾患、心不全、ループス様症状及び死亡例について検討された。なお、悪性腫瘍及び死亡例については本剤との因果関係の有無にかかわらず検討された。

2-2-1 重篤な感染症

前述のとおり、重篤な感染症⁴の副作用発現率は 2.5%（19/764 例）であり、承認時までの臨床試験における 1.8%（2/114 例）と比べて大きな相違は認められなかった。病型別における重篤な感染症の副作用発現率は、尋常性乾癬 1.7%（6/363 例）、関節症性乾癬 2.3%（4/177 例）、膿疱性乾癬 3.5%（4/115 例）及び乾癬性紅皮症 3.0%（1/33 例）であり、病型により大きく異なる傾向は認められなかった。発現した主な重篤な事象は、蜂巣炎 0.4%（3 例 4 件）、細菌性肺炎 0.4%（3 例 3 件）、並びに帯状疱疹、肺炎及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎各 0.3%（各 2 例 2 件）であった。

感染症の重点調査項目として、結核、ニューモシスティス肺炎、サイトメガロウイルス感染症、肺炎及び蜂巣炎⁵について検討された。その結果、本調査において結核は認められず、重篤な事象として、蜂巣炎及び細菌性肺炎各 3 例、肺炎及びニューモシスチス・イロベチイ

⁴ 器官別大分類別の「感染症および寄生虫症」に分類される副作用で、かつ重篤な副作用と定義された。

⁵ 結核、サイトメガロウイルス感染症、ニューモシスティス肺炎、肺炎及び蜂巣炎は、それぞれ「用語として結核を含む事象（基本語）」、「用語としてサイトメガロウイルスを含む事象（基本語）」、「ニューモシスチス・イロベチイ肺炎（基本語）」、「肺炎、細菌性肺炎、気管支肺炎及びレジオネラ菌性肺炎」及び「蜂巣炎（基本語）」と定義された。

肺炎各 2 例、並びにサイトメガロウイルス感染症、気管支肺炎及びレジオネラ菌性肺炎各 1 例が認められた。これらの転帰はいずれも回復又は軽快であった。一方、承認時までの臨床試験において、結核、サイトメガロウイルス感染症、ニューモシスティス肺炎及び重篤な蜂巣炎は認められず、肺炎の副作用発現率は 1.8%（2 例）であった。

2-2-2 投与時反応

前述のとおり、投与時反応³の発現率は 6.2%（47/764 例）であり、承認時までの臨床試験における 18.4%（21/114 例）を上回る傾向は認められなかった。病型別における投与時反応の発現率は、尋常性乾癬 5.0%（18/363 例）、関節症性乾癬 9.0%（16/177 例）、膿疱性乾癬 7.8%（9/115 例）及び乾癬性紅皮症 0%（0/33 例）であった。また、投与時反応（非重篤+重篤）の投与回数別発現率は 1 回 1.6%（12/764 例）、2 回 1.3%（10/756 例）、3 回 1.1%（8/733 例）、4 回 2.1%（14/675 例）及び 5 回 1.7%（10/597 例）であった。なお、重篤な投与時反応 10 例 12 件の転帰はいずれも回復又は軽快であった。

2-2-3 血球減少

血球減少⁶の発現率は 0.7%（5/764 例、7 件）であった。内訳は白血球数減少 0.4%（3 例 4 件）及び血小板数減少 0.4%（3 例 3 件）であり、このうち重篤な事象は血小板数減少 0.3%（2 例 2 件）及び白血球数減少 0.1%（1 例 1 件）であった。血球減少の転帰は、いずれも回復又は軽快であった。病型別では、膿疱性乾癬及び関節症性乾癬の各 1 例に血小板数減少が発現し、この他は複数の乾癬病型を有する症例における発現であった。一方、血球減少は承認時までの臨床試験においては認められなかった。

2-2-4 悪性腫瘍

悪性腫瘍⁷の調査が初回投与開始日から 2 年間実施された。悪性腫瘍の発現率は 1.7%（13/764 例）であり、特定の癌腫への偏りは認められなかった⁸。病型別における悪性腫瘍の発現率は、尋常性乾癬 2.5%（9/363 例）、関節症性乾癬 1.1%（2/177 例）及び膿疱性乾癬 1.7%（2/115 例）であった。本剤との因果関係が否定できない悪性腫瘍の発現率は 1.6%（12/764 例）であり、承認時までの臨床試験（本剤群の平均観察期間 427.5 日）における発現率 0.9%（1/114 例）と比較して大きく異なる傾向は認められなかった。

本邦において生物製剤を投与されていない乾癬患者における悪性腫瘍の発現頻度のデータが入手できなかったため、一般集団と比較された。本邦の一般集団における悪性腫瘍発現状況を調査した全国がん罹患モニタリング集計（MCIJ: Monitoring of Cancer Incidence in Japan）を用い、性別及び年齢で調整した本調査における標準化罹患比（SIR: Standardized Incidence Rate）が推定された結果、表 2 のとおり、本剤投与時の全悪性腫瘍及び悪性リンパ腫の発現率は一般集団と比較して高い傾向が認められた。

表 2. 悪性腫瘍発現状況

	観察患者数	期待罹患数	SIR [95%信頼区間]
全悪性腫瘍	13*	8.13	1.6 [0.89, 2.81]
悪性リンパ腫	1	0.26	3.9 [0.25, 25.36]

*肝転移、肺転移、膀胱癌（再発）及び癌性胸膜炎は、MCIJ の多重がんの登録ルールに従い罹患数に含まれていない。

⁶ 血球減少、脱髄性疾患、心不全及びループス様症状は、それぞれ MedDRASMMQ の造血障害による血球減少症、脱髄並びにギラン・バレー症候群、心不全及び全身性エリテマトーデス（いずれも狭義）に該当する事象（基本語）と定義された。

⁷ 悪性腫瘍は、器官別大分類の「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」及び基本語の「食食細胞性組織球症」として報告された事象のうち、医学専門家により悪性と疑われた腫瘍と定義された。

⁸ 胃癌及び膀胱癌各 2 例、B 細胞性リンパ腫、結腸癌、結腸癌（肝及び肺転移）、喉頭癌、食道癌、肺の悪性新生物、扁平上皮癌、肺腺癌（悪性胸水）及び膵癌各 1 例。

2-2-5 間質性肺炎

間質性肺炎⁹の発現率は0.3% (2/764 例、2 件) であり、発現した事象は間質性肺疾患及び肺臓炎各 1 例 1 件であった。いずれも重篤であり、転帰は回復であった。病型別では、尋常性乾癬に間質性肺疾患が、関節症性乾癬に尋常性乾癬の皮疹を伴う症例に肺臓炎が認められた。一方、承認時までの臨床試験において間質性肺炎は認められなかった。

2-2-6 脱髄性疾患

本調査及び承認時までの臨床試験のいずれにおいても、脱髄性疾患⁶は認められなかった。

2-2-7 心不全

本調査及び承認時までの臨床試験のいずれにおいても、心不全⁶は認められなかった。

2-2-8 ループス様症状

ループス様症状⁶として抗核抗体増加及び抗核抗体陽性各 1 例 1 件が認められた。いずれも非重篤で、臨床検査値の変動のみであり、ループス様症状を示唆する臨床所見は報告されなかった。一方、承認時までの臨床試験において認められた副作用は非重篤の抗核抗体¹⁰陽性 36.8% (42/114 例) であった。

2-2-9 死亡例

死亡例は、結腸癌・肝転移・肺転移、食食細胞性組織球症¹¹、小脳出血及び誤嚥性肺炎の各 1 例であった。このうち結腸癌及び食食細胞性組織球症は、本剤との因果関係が否定されなかった。一方、承認時までの臨床試験において、因果関係の有無に関わらず死亡例は認められなかった。

以上の重点調査項目の調査・検討結果について、申請者は、以下のように説明した。

重点調査項目として検討した、重篤な感染症（結核、ニューモシスティス肺炎、サイトメガロウイルス感染症等を含む）、投与時反応、血球減少、悪性腫瘍、間質性肺炎、脱髄性疾患、心不全及びループス様症状について、承認時までの臨床試験と比較して副作用発現率が大きく上回る傾向は認められなかった。また、いずれの調査項目においても発現率が特に高い傾向が認められた特定の疾患はなかった。本調査における悪性腫瘍の発現率は、一般集団と比べて高い傾向が認められたが、乾癬患者における発現状況が明らかでなく、乾癬患者の背景因子が悪性腫瘍の発現に影響を及ぼしている可能性も考えられた。悪性リンパ腫については 1 例のみの発現で、一般集団との発現率の比較について十分な検討は困難と考えるが、乾癬患者においてリンパ腫の発現リスクが高いとの報告¹²があることから、添付文書の「警告」の項における悪性腫瘍の発現も報告され、致命的な経過をたどることがある旨の現行の注意喚起を引き続き継続することが適当であると判断した。

機構は、申請者の説明を了承するが、今後も引き続き通常の安全監視体制下で情報を収集する必要があると考える。

2-3 有効性

有効性については、安全性解析対象症例から有効性の評価が行われていない症例 18 例を除く 746 例が有効性解析対象とされた。本調査において、有効性は、担当医師により本剤投

⁹ 間質性肺炎は、「間質性肺疾患ならびに肺臓炎（基本語）」と定義された。

¹⁰ 抗核抗体は、承認時までの臨床試験において必須評価項目とされた。

¹¹ 食食細胞性組織球症の 1 例は重症感染症に合併して発症した。

¹² Gelfand, JM, et al., J. Invest. Dermatol. 126, 2194-2201, 2006.

与時及び最終評価時に、乾癬症状を本剤初回投与前と比較して全般改善度が「消失、改善、不変、悪化、判定不能」の5段階で評価された。有効性解析対象症例のうち全般改善度が評価された744例より判定不能13例を除く731例における最終評価時点の全般改善度による有効率（「改善」以上の割合）は88.0%（643例）であった。また、病型別の全般改善度による有効率は、尋常性乾癬89.4%（311/348例）、関節症性乾癬86.4%（146/169例）、膿疱性乾癬87.3%（96/110例）及び乾癬性紅皮症81.8%（27/33例）であった。一方、承認時までの臨床試験（長期投与試験）における全般改善度は「消失、改善、不変、悪化」の4段階で評価され、患者背景及び評価方法等が異なるが、最終評価時の全般改善度による有効率（「改善」以上の割合）は、尋常性乾癬89.2%（33/37例）、関節症性乾癬83.3%（10/12例）、膿疱性乾癬57.1%（4/7例）及び乾癬性紅皮症87.5%（7/8例）であった。

また、PASIスコア¹³が評価された606例において、最終評価時のPASIスコア75%改善率は60.1%（363/604例¹⁴）で、病型別では尋常性乾癬59.9%（179/299例）、関節症性乾癬58.9%（76/129例¹⁴）、膿疱性乾癬61.4%（54/88例¹⁴）及び乾癬性紅皮症59.4%（19/32例）であった。一方、承認時までの臨床試験における最終評価時のPASIスコア75%改善率は、尋常性乾癬患者を対象とした長期投与試験では54.1%（20/37例）、尋常性乾癬患者及び関節症性乾癬患者を対象とした継続投与試験では75.0%（24/32例）であった。

以上より、申請者は、本調査において本剤の有効性に新たな問題点は認められなかった旨を説明した。

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。

2-4 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、妊産婦、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）は、特定使用成績調査として収集された症例より抽出され、それぞれ安全性及び有効性について検討された。なお、本調査において小児（15歳未満）及び妊産婦症例は収集されなかった。

高齢者（65歳以上）：安全性解析対象症例として117例、有効性解析対象症例として115例が収集された。表1のとおり、高齢者の副作用発現率は、非高齢者と比較して大きな相違は認められなかった。発現した主な事象は、高齢者では注入に伴う反応5.1%（6例6件）、倦怠感及び帯状疱疹各2.6%（各3例3件）で、非高齢者（647例）では注入に伴う反応3.7%（24例29件）、発熱2.6%（17例21件）及び関節痛1.7%（11例12件）であった。また、主な重篤な副作用は、高齢者では肺炎及び注入に伴う反応各1.7%（各2例2件）で、非高齢者では発熱0.9%（6例7件）及び注入に伴う反応0.8%（5例6件）であった。高齢者に発現した副作用の転帰は、回復又は軽快38件、後遺症あり2件（関節痛、発疹）及び未回復1件（細胞マーカー増加）であった。また、高齢者における全般改善度による有効率は83.8%（93/111例）（判定不能4例を除く）であり、一方、非高齢者における有効率は88.7%（550/620例）（同9例を除く）であった。

腎機能障害を有する患者：安全性解析対象症例として47例、有効性解析対象症例として46

¹³ 身体を頭部、上肢、体躯及び下肢の4部位に区分し、それぞれについて紅斑、浸潤及び落屑の症状を5段階で評価しスコア化後、症状スコアに乾癬の面積スコア及び各部位の体表面積の占有割合（頭部10%、上肢20%、体躯30%及び下肢40%）を乗じて総和したスコア（最大値72.0）。75%改善率は、PASIスコアが75%以上改善した症例の割合。

¹⁴ 投与開始前のPASIスコア0の症例として、全体2例、並びに関節症性乾癬及び膿疱性乾癬各1例が除かれた。

例が収集された。表 1 のとおり、腎機能障害を有する患者の副作用発現率は、腎機能障害を有しない患者と比較して大きな相違は認められなかった。発現した主な事象は、腎機能障害を有する患者では注入に伴う反応 6.4% (3 例 3 件) 及び肝機能異常 4.3% (2 例 2 件) で、腎機能障害を有しない患者 (717 例) では注入に伴う反応 3.8% (27 例 32 件)、発熱 2.5% (18 例 22 件) 及び関節痛 1.8% (13 例 14 件) であった。また、主な重篤な副作用は、腎機能障害を有する患者では肝機能異常 4.3% (2 例 2 件) で、腎機能障害を有しない患者では発熱及び注入に伴う反応各 1.0% (各 7 例 8 件) であった。腎機能障害を有する患者に発現した副作用の転帰は、回復又は軽快 18 件及び未回復 1 件 (紅斑) であった。また、腎機能障害を有する患者における全般改善度による有効率は 85.7% (36/42 例) (判定不能 4 例を除く) であり、一方、腎機能障害を有しない患者の有効率は 88.1% (607/689 例) (同 9 例を除く) であった。

肝機能障害を有する患者：安全性及び有効性解析対象症例として 57 例が収集された。表 1 のとおり、肝機能障害を有する患者の副作用発現率は、肝機能障害を有しない患者と比較して大きな相違は認められなかった。発現した主な事象は、肝機能障害を有する患者では注入に伴う反応 5.3% (3 例 4 件) 及び発熱 3.5% (2 例 3 件) で、肝機能障害を有しない患者 (707 例) では注入に伴う反応 3.8% (27 例 31 件)、発熱 2.4% (17 例 20 件) 及び関節痛 1.8% (13 例 14 件) であった。また、主な重篤な副作用は、肝機能障害を有する患者では注入に伴う反応 3.5% (2 例 3 件) で、肝機能障害を有しない患者では発熱 0.8% (6 例 7 件) 及び注入に伴う反応 0.7% (5 例 5 件) であった。肝機能障害を有する患者に発現した副作用の転帰は、回復又は軽快 24 件、未回復 (発熱) 及び死亡 (食食細胞性組織球症) 各 1 件であった。また、肝機能障害を有する患者における全般改善度による有効率は 85.7% (48/56 例) (判定不能 1 例を除く) であり、一方、肝機能障害を有しない患者の有効率は 88.1% (595/675 例) (同 12 例を除く) であった。

以上より、申請者は、特別な背景を有する患者について、本剤の安全性及び有効性について新たな問題は認められなかった旨を説明した。

機構は、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. 副作用及び感染症

再審査期間中に機構に報告された重篤な副作用は 1,282 例 1,636 件 (使用成績調査 38 例 48 件¹⁵、特定使用成績調査 144 例 185 件¹⁶、自発報告 1,075 例 1,360 件、医薬品等安全性情報報告 3 例 8 件、その他 23 例 36 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副作用は 1,055 例 1,319 件であった。内訳は間質性肺疾患 106 例 106 件、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎 98 例 98 件、注入に伴う反応 91 例 99 件及び肺炎 79 例 80 件等であり、転帰は回復又は軽快 1,032 件、後遺症あり 19 件、未回復 54 件、死亡 59 件及び不明 155 件であった。また「使用上の注意」から予測できない未知の副作用は 283 例 318 件であった。内訳はリンパ腫 25 例 25 件、胃癌 12 例 12 件、リンパ増殖性障害 10 例 11 件、並びにびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫及び肺の悪性新生物各 8 例 8 件等であり、転帰は回復又は軽快 180 件、後遺症あり 6 件、未回復 34 件、死亡 37 件¹⁷及び不

¹⁵ クロウン病、関節リウマチ及びベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎の調査より、それぞれ 9 例 11 件、6 例 10 件及び 23 例 27 件が収集された。

¹⁶ クロウン病、関節リウマチ、乾癬、強直性脊椎炎及び潰瘍性大腸炎の調査より、それぞれ 26 例 35 件、22 例 24 件、60 例 85 件、11 例 14 件及び 25 例 27 件が収集された。

¹⁷ 主な内訳は、死亡 4 件、肛門直腸の悪性新生物、肛門癌、直腸癌及び肝不全各 2 件等であった。

明 61 件であった。

再審査期間終了日以降（平成 26 年 1 月 20 日～平成 26 年 7 月 17 日）に、重篤な副作用 123 例 154 件（特定使用成績調査 4 例 4 件、自発報告 111 例 138 件、その他 8 例 12 件）が収集された。このうち「使用上の注意」から予測できる既知の副作用は 104 例 127 件であった。内訳はニューモシスチス・イロベチイ肺炎 12 例 12 件、並びに結核及び間質性肺疾患各 10 例 10 件等であり、転帰は回復又は軽快 63 件、後遺症あり 3 件、未回復及び死亡各 6 件、並びに不明 49 件¹⁸であった。また、「使用上の注意」から予測できない未知の副作用は 26 例 27 件であった。内訳は肺の悪性新生物、リンパ腫及びホジキン病各 2 例 2 件等であり、転帰は回復又は軽快 12 件、未回復 2 件、死亡 6 件¹⁹及び不明 7 件であった。

申請者は、再審査期間及びそれ以降における未知の副作用の集積状況を踏まえ、本剤の安全対策について以下のように説明した。

再審査期間中に、重篤な血液障害、間質性肺炎、脱髄疾患、脳炎・髄膜炎・骨髄炎、多発性筋炎、サルコイドーシス、皮膚筋炎及び血管炎について検討し、以下の措置を講じた。

重篤な血液障害については、平成 22 年 1 月に、添付文書の「慎重投与」の項に「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」を規定し、「重大な副作用」の項の「白血球減少、好中球減少」を「重篤な血液障害」の項に改訂するとともに、「その他の副作用」の項にヘマトクリット減少を追記して注意喚起を行った。また、添付文書の「重篤な血液障害」の項に、平成 24 年 4 月に血球貪食症候群、及び平成 25 年 12 月に血小板減少性紫斑病をそれぞれ追記して注意喚起を行った。間質性肺炎については、平成 23 年 4 月に、添付文書の「重要な基本的注意」の項にメトトレキサート（以下、「MTX」）製剤併用時において、間質性肺炎を発現し致命的な経過をたどった症例が報告されている旨を追記し注意喚起を行った。また、脱髄疾患については、平成 22 年 9 月に、添付文書の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に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旨等を追記し注意喚起を行った。脳炎・髄膜炎・骨髄炎については、平成 23 年 10 月に、添付文書の「重大な副作用」の項にこれらの具体的な副作用名を追記し、多発性筋炎については、平成 24 年 11 月に、添付文書の「その他の副作用」の項に追記し注意喚起を行った。さらに、サルコイドーシス、皮膚筋炎及び血管炎（ヘノッホ・シェーンライン紫斑病）については、平成 25 年 12 月に、添付文書の「その他の副作用」の項にこれらの副作用名を追記し注意喚起を行った。

また、再審査期間終了時の使用上の注意から予測できない副作用のうち、初回承認日（平成 14 年 1 月 17 日）以降本再審査期間終了時まで、5 例以上集積した副作用として、悪性腫瘍、血管炎、播種性血管内凝固、紫斑、眼充血、好酸球性肺炎、肺障害、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病、壊疽性膿皮症、視力低下、痙攣、心房細動及び腎機能障害について、並びに 5 例未満であるが重要と判断した副作用として、肝不全²⁰、低血糖症、横紋筋融解症、ネフローゼ症候群及び急性腎不全についてそれぞれ検討し、以下の措置を講じた。

Infusion reaction の随伴症状として痙攣を発現した症例が集積したため、平成 26 年 8 月に、添付文書の「警告」及び「重大な副作用」の項に痙攣を追記し注意喚起を行った。また、B 型肝炎ウイルス再活性化について、添付文書の「重要な基本的注意」の項に B 型肝炎ウイルス既往感染者においては本剤投与開始前に B 型肝炎ウイルス感染の有無を確認する旨を追記し、さらに、横紋筋融解症の副作用症例が集積したことより「重大な副作用」の項に横紋筋融解症を追記し、それぞれ注意喚起を行った。

¹⁸ 転帰不明は、平成 26 年 12 月 1 日時点において、回復 2 件、軽快 5 件及び不明 38 件であった。残り 4 件は、追加情報により副作用名が以下のように変更された（カッコ内は転帰）：肺炎が肺結核に（軽快）、倦怠感・発熱がニューモシスチス・イロベチイ肺炎に（回復）、発熱が肺炎に（回復）。

¹⁹ 気管支肺炎アスペルギルス症、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、リステリア症、貪食細胞性組織球症、リステリア性敗血症及び敗血症各 1 件であった。

²⁰ 肝不全を発現した 3 例のうち 1 例は、HBs 抗原が陰性化した既往感染者であり、B 型肝炎ウイルス再活性化後に遅発性肝不全を発現した死亡例であった。

悪性腫瘍は初回承認日から再審査期間終了日以降（平成 26 年 1 月 20 日～平成 26 年 7 月 17 日）に 14 例 14 件入手し、内訳はホジキン病、リンパ腫及び肺の悪性新生物各 2 例 2 件等であった。悪性腫瘍を発現した症例では、関節リウマチ（以下、「RA」）及びクローン病（以下、「CD」）等の原疾患の罹病期間が長く、原疾患治療のために投与された免疫抑制剤等との関連が否定できないことから、本剤との因果関係は明確でないと考えられた。なお、悪性腫瘍に関して、前述のとおり、添付文書の「警告」の項において注意喚起を行っており、今後とも情報収集に努める。その他の事象については、集積例数が少なく、併用薬の関連が否定できない等、本剤との因果関係が明確な症例はなかったことから、現時点において添付文書の「使用上の注意」の改訂等の安全確保措置を講じる必要はないと判断した。

機構は、申請者の説明を了承した。

4. 相互作用

再審査期間中及び再審査期間以降に相互作用の報告はなかった。

5. 重大な措置、海外からの情報

本剤は平成 25 年 8 月現在、米国、欧州を含む世界 105 カ国において承認されている。

再審査期間中に、国内における緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の措置はなかった。安全性に関する措置報告として、再審査期間中に 9 報（表 3、番号 1～9）及び再審査期間終了日以降（平成 26 年 1 月 20 日～平成 26 年 7 月 17 日）に 1 報（表 3、番号 10）が機構に報告された。

表 3. 外国措置報告

番号	内 容
1	米国食品医薬品局（以下、「FDA」）は、すべての抗 TNF 製剤の米国添付文書（以下、「USPI」）の脱髄疾患に関する改訂を要請。米国における医薬品市販承認取得者である Centocor Ortho Biotec 社は、「脱髄疾患等の神経学的事象」の他に「結核のモニタリング」及び「小児悪性腫瘍」についても改訂した。
2	USPI の WARNINGS AND PRECAUTIONS の項に、本剤の休薬期間後に再投与した場合、通常の維持投与と比較して infusion reaction の発現率が高くなる旨が追記された。
3	抗 TNF 製剤とアバタセプト（以下、「ABA」）あるいはトシリズマブ（以下、「TCZ」）との併用により感染症のリスクが増大することに関して USPI が改訂され、WARNINGS AND PRECAUTIONS の項に本剤と ABA の併用は推奨されない旨が追記された。
4	抗 TNF 製剤、アザチオプリン及び／又はメルカプトプリンで治療中の CD 及び潰瘍性大腸炎（以下、「UC」）の思春期及び若年患者において肝脾 T 細胞リンパ腫の報告が増えているため、FDA が患者及び医療専門家に対する安全性情報を追加した。また、ドイツ当局より脾臓 T 細胞リンパ腫に関する情報提供が行われた。
5	FDA は、2 つの病原体（レジオネラ及びリステリア）による感染症のリスクの情報を含めるため、抗 TNF 製剤の全クラスの Boxed WARNINGS を更新することを医療専門家に通知した。
6	医学文献において、本剤と ABA、エタネルセプト（以下、「ETN」）、アナキンラ、TCZ 等の生物製剤との併用により、臨床的なベネフィットの増加は得られず、重篤な感染症を含む感染症リスクが上昇するとの結果が報告されたことから、他の生物製剤との併用を避けることが企業中核データシート（以下、「CCDS」）に追記された。また、生物製剤から他の生物製剤への切り替え時にモニタリングを継続するとの CCDS の記載がより詳細な内容に改訂された。これを受けて USPI 及び欧州製品概要（以下、「SmPC」）が改訂された。
7	USPI の WARNINGS AND PRECAUTIONS の項に、黒色腫及びメルケル細胞癌に関して追記された。
8	SmPC の Warnings and precautions の項に、生ワクチン及び治療用感染性病原体と本剤との併用に関して追記され注意喚起が行われた。その後、同様に USPI の WARNINGS AND PRECAUTIONS の項が改訂された。
9	SmPC の Undesirable effects の項に皮膚筋炎の増悪が追記され、併せて患者向け医薬品情報書が更新された。
10	Centro de Vigilancia Sanitaria は、抗 TNF 製剤治療に伴う結核のリスクに関する Alerta Terapeutico em Farmacovigilancia を公表した。また、Janssen-Cilag Farmaceutica Ltda. から医師宛に本剤及びゴリムマブ治療に伴う結核のリスクについて書簡が出された。

これらの報告に対する対応について、申請者は以下のように説明した。

脱髄疾患（番号 1）に関しては、前述のとおり、平成 22 年 9 月に添付文書を改訂し注意喚起を行った（「3. 副作用及び感染症」の項参照）。抗 TNF 製剤と ABA あるいは本剤との併用による感染症のリスク増大に関する報告（番号 3）に対して、平成 23 年 8 月に、添付文書の「効能・効果に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項に本剤と ABA の併用は行わない旨、また、他の生物製剤との併用及び生物製剤から他の生物製剤への切り替え時のモニタリングに関する報告（同 6）に対して、平成 25 年 5 月に、添付文書の「重要な基本的注意」の項に他の生物製剤への切り替えの際に注意する旨、及び本剤と他の生物製剤との併用を避ける旨、さらに、皮膚筋炎の増悪に関する報告（同 9）に対して、平成 25 年 12 月に、添付文書の「その他の副作用」の項に皮膚筋炎を、それぞれ追記し注意喚起を行った。その他の Infusion reaction（番号 2）、悪性腫瘍（同 4、7）及び感染症（同 5、8、10）については、既に添付文書の「警告」及び「使用上の注意」の項に記載し注意喚起を行っているため、新たな対応は不要と判断した。

機構は、以上の措置報告について、現時点で必要な注意喚起はなされていると考えるが、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。

6. 研究報告

安全性に関する研究報告が、再審査期間中に 52 報（番号 1～52）及び再審査期間終了日以降（平成 26 年 1 月 20 日～平成 26 年 7 月 17 日）に 8 報（番号 53～60）が機構に報告された。これらの研究報告のうち 41 報は本審査申請対象効能である「尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症」以外の効能に関する報告（RA 患者に関する報告 28 報、炎症性腸疾患患者に関する報告 14 報等、重複有り）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。

表 4. 研究報告

番号	内 容
1	RA 患者に対して、抗 TNF 製剤治療は、整形外科手術後の手術部位感染（SSI）及び深部静脈血栓症（DVT）のリスクを増大させた。
2	炎症性腸疾患（以下、「IBD」）患者において、本剤投与は総合併症及び感染性合併症のリスクを増加させた。層別解析の結果、UC 患者ではリスクの増加が認められたが、CD 患者では認められなかった。
3	RA 患者の PEI（Persistent exposure ignored）解析において、本剤は MTX と比較して入院リスクを 1.5 倍高めた。
4	抗 TNF 製剤で治療したアミロイド A アミロイドーシス患者で発現した有害事象は、非アミロイド A アミロイドーシス患者と類似していたが、感染症の発現率は 3 倍であった。
5	RA 患者において、抗 TNF 製剤治療による敗血症性関節炎（SA）発現のリスクは、対照群の約 2 倍であった。
6	RA 患者に対して、本剤は非黒色腫皮膚癌（NMSC）のリスクを約 3 倍増加させた。
7	RA 患者に対する抗 TNF 製剤による肝機能検査値上昇を検討した結果、本剤投与により正常値上限（ULN）1 倍超の調整オッズ比が 1.6 [95%信頼区間 1.35-1.86]、ULN2 倍超の調整オッズ比が 2.4 [95%信頼区間 1.53-3.76] に上昇した。
8	B 型肝炎ウイルス（HBV）キャリア及び既往感染患者（HBs 抗原陽性）に対して、抗 TNF 製剤治療は HBV の再活性化のリスクを増加させた。
9	RA 患者における本剤による infusion reaction に、Fcγ 受容体 IIIb 遺伝子多型、グルコシルチコイド投与及び本剤に対する抗体の 3 要因が相加的に関わる。
10	RA 及び炎症性腸炎等の患者に対して、本剤治療は ETN と比べて日和見感染（OI）のリスクを増加させた。
11	RA 患者の退役軍人に関する後向きコホート研究の結果、本剤投与は ETN と比較して感染による入院のリスクを増加させた。
12	RA 患者に対して、本剤は生物製剤以外の疾患修飾抗リウマチ薬（以下、「DMARDs」）と比較して、化膿性関節炎（SA）のリスクを増加させた。
13	IBD 患者において、チオプリン併用に関わらず抗 TNF 製剤を投与された患者若しくは投与している患者、及びチオプリンを現在投与している患者ではリンパ腫発現のリスクが増加した。
14	関節形成術を施行した RA 患者に対して、生物製剤治療は非生物製剤治療と比べて手術部位感染（SSI）の発症率を増加させた。

番号	内 容
15	RA 患者に対して、本剤は ETN 及びアダリムマブ（以下、「ADA」）と比べて、重篤な感染症を増加させた。
16	RA 患者に対して、本剤は生物製剤（ABA、ADA、ETN、リツキシマブ）のほとんどの薬剤と比較して入院治療を要する感染症の発現率を増加させた。
17	尋常性乾癬患者に対して、本剤は生物製剤（ETN、エファリズマブ）と比較して重篤な有害事象による治療中止の発生率を増加させた。
18	65 歳未満の患者群において、本剤は ETN と比較して重篤な感染症のリスクを増加させた。
19	疾患活動性の高い乾癬性関節炎患者において、本剤を含む抗 TNF 製剤は脂肪肝悪化のリスクを増加させた。
20	原発性 RA 患者において、本剤を含む抗 TNF 製剤は末梢性ニューロパチーの発現率を増加させた。
21	RA 患者に対して、本剤群の infusion reaction の発現率は他の生物製剤と比較して高かった。
22	膀胱癌のリスクの可能性のある医薬品を探索するため、JAPIC AERS データを用いて PRR 法によるシグナル検出を実施した結果、シグナルとして検出された医薬品で、他の医薬品の影響でない、あるいは相互に影響を与えていると思われる医薬品のひとつとして本剤が挙げられた。
23	RA 患者に対して、抗 TNF 製剤（本剤又は ETN）は、非投与群と比べて重篤な感染症発生リスクを増加させた。
24	CD 患者における本剤及び他の治療法の長期安全性に関する調査として、5 年以上追跡した TREAT 登録データを前向きに評価した研究において、多変量解析の結果、重篤な感染症と関連した独立因子のひとつとして、本剤投与が挙げられた。
25	本剤を含む抗 TNF 製剤を投与された患者でメルケル細胞癌（MCC）及び黒色腫のシグナルスコアが増加した。
26	本剤投与後に発現したサルコイド様反応症例の累積レビューを実施した結果、サルコイド様反応は本剤の有害薬物反応（ADR）と考えられた。
27	RA 患者に対して、本剤は重篤な感染症のリスクを増加させた。
28	RA 患者に対して、本剤は ETN 及び ADA と比較して重篤な感染症のリスクを増加させた。
29	IBD 患者において、本剤に対する抗体の産生患者で、infusion reaction 発現のリスクが高かった。
30	本剤の子宮内暴露による新生児の感染症リスク及び生ワクチン投与時の感染リスクが認められた。
31	抗 TNF 製剤及び本剤投与は、生物製剤以外の DMARDs 投与と比較して、重篤な感染症のリスクを増加させた。
32	RA 患者に対して、抗 TNF 製剤投与は、生物製剤未治療と比較して悪性黒色腫発現のリスクを増加させた。
33	RA 患者に対して、本剤は生物製剤以外の DMARDs と比較して、带状疱疹発現のリスクを増加させた。
34	抗 TNF 製剤で治療中の患者に対して、生ワクチン及び弱毒性細菌等の治療上の感染因子を併用した場合に、感染症の原因となる可能性がある。
35	IBD 患者に対して、抗 TNF 製剤は、男性と比べて女性において副作用発現リスクを増加させた。
36	RA 患者に対して、本剤は MTX と比較して、悪性腫瘍及び重篤な感染症のリスクを増加させた。
37	RA 患者に対して、抗 TNF 製剤は非投与と比べて、浸潤性黒色腫発現のリスクを増加させた。
38	爪病変を有する乾癬患者に対して、本剤投与は生物製剤非投与と比較して、爪の真菌感染リスクを増加させた。
39	CD 患者に対する本剤の腹部手術前投与は、術後の感染性合併症のリスクを増加させた。
40	慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者において、本剤は対照群と比較して悪性腫瘍の発現率を増加させた。
41	乾癬患者において、本剤は体格指数（BMI）増加の独立した予測因子であった。
42	乾癬患者において、本剤は AST 及び ALT 正常値上限の 2 倍以上となるリスクと関連していた。
43	RA 患者において、本剤は重篤な感染症のリスクを増加させた。
44	CD 患者において、本剤投与は非投与と比較して、重篤な感染症のリスクを増加させた。
45	RA 患者に対して、本剤は過敏症に起因する中止率を増加させた。
46	RA 患者において、第一選択薬の抗 TNF 製剤から本剤への切り替えによる感染症及び重篤な感染症のリスクは、リツキシマブへの切り替えと比べて高かった。
47	尋常性乾癬成人患者において、本剤群では ADA 及び ETN 群と比較して有害事象による中止率が高く、ETN 群との間に有意差が認められた。
48	本剤は、レジオネラ症発現のリスクを増加させた。
49	抗 TNF 製剤は、一般集団と比較して、性別、年齢で調整した結核の発現率を増加させた。
50	IBD 患者において、抗 TNF 製剤単剤療法は、全感染症及び重篤な感染症発現のリスクを増加させた。
51	抗 TNF 製剤は、IBD 患者に対して術後感染症及び術後合併症発現のリスクを増加させ、CD 患者集団においても術後感染症及び術後合併症発現のリスクを増加させた。
52	生物製剤投与群において、肛門温存大腸切除術後の骨盤内敗血症発現率が高かった。
53	RA 患者の本剤投与群において、皮膚関連の有害事象発現率が高かった。
54	IBD 患者において、本剤投与はアザチオプリン併用の有無にかかわらず、アザチオプリン単独投与又は 5-アミノサリチル酸投与と比較して EBV DNA 陽性率が高かった。
55	RA 患者において、本剤投与群では ADA 及び ETN 投与群と比べて重篤感染及び悪性腫瘍の発現率が高かった。
56	CD 患者に対する本剤の術前投与は、術後の全合併症、感染性及び非感染性合併症のリスクを増加させた。
57	IBD 患者において、本剤に対する抗体産生患者では infusion reaction の発現リスクが高かった。

番号	内 容
58	MTX に応答不十分な RA 患者に対する本剤投与は、ADA 及び ABA と比較して重篤な有害事象及び感染症のリスクを増加させた。
59	RA、強直性脊椎炎及び乾癬性関節炎の患者に対して、本剤投与は皮膚有害事象の発現率を増加させた。
60	CD 患者における本剤投与による腹腔内膿瘍発現の独立リスク因子は、投与 14 週の CRP 濃度上昇と 6 ヶ月以内の本剤に対する応答消失であった。

これらの報告に対する対応について、申請者は以下のように説明した。

サルコイド様反応に関する報告（番号 26）に対して、本報告に加えて国内においてもサルコイドーシスが 2 例集積したことから、前述のとおり、平成 25 年 12 月に添付文書の「その他の副作用」の項にサルコイドーシスを追記した（「3. 副作用及び感染症」の項参照）。また、子宮内暴露による新生児の感染症リスク及び生ワクチン投与時の感染リスクに関する報告（番号 30）に対して、CCDS に本剤の胎盤通過性、出生児の感染リスクを増加させる可能性、及び生ワクチン接種時の注意が追記されたため、平成 25 年 5 月に添付文書の「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項に同内容を追記し注意喚起を行った。

感染症（番号 4、18、31、38、48 及び 59 ほか 25 報）、敗血症（同 5 及び 52 の 2 報）、結核（同 34 及び 49 の 2 報）、Infusion reaction（同 17 及び 59 ほか 5 報）、過敏症（同 59 ほか 2 報）、悪性腫瘍（同 22 及び 25 ほか 8 報）、肝機能障害（同 7 及び 42 の 2 報）、B 型肝炎（同 8）及び体重増加（同 41）等（重複有り）については、既に添付文書にて注意喚起済みであり、類薬との副作用発現率の比較、本剤の副作用のリスク因子に関する報告等については現有の情報では十分な根拠が得られていないと考え、現時点で新たな対応は不要と判断した。

機構は、以上の研究報告について、現時点で必要な注意喚起はなされていると考えるが、今後も同様の報告、関連する報告等について留意する必要があると考える。

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－1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 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