

## 再審査報告書

平成 28 年 2 月 10 日  
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	①アクテムラ点滴静注用 80mg ②アクテムラ点滴静注用 200mg* ③アクテムラ点滴静注用 400mg
有 効 成 分 名	トシリズマブ（遺伝子組換え）
申 請 者 名	中外製薬株式会社
承認の効能・効果	○既存治療で効果不十分な下記疾患 <u>関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎、全身型若年性特発性関節炎</u> ○キャッスルマン病に伴う諸症状及び検査所見（C 反応性タンパク高値、フィブリノーゲン高値、赤血球沈降速度亢進、ヘモグロビン低値、アルブミン低値、全身倦怠感）の改善。ただし、リンパ節の摘除が適応とならない患者に限る。
承認の用法・用量	○ <u>関節リウマチ、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎</u> <u>通常、トシリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 8mg/kg を 4 週間隔で点滴静注する。</u> ○ <u>全身型若年性特発性関節炎、キャッスルマン病</u> <u>通常、トシリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 8mg/kg を 2 週間隔で点滴静注する。なお、症状により 1 週間まで投与間隔を短縮できる。</u>
承認年月日	キャッスルマン病 ②平成 17 年 4 月 11 日 ①③平成 20 年 4 月 16 日 <u>関節リウマチ、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎、全身型若年性特発性関節炎</u> ①②③平成 20 年 4 月 16 日
再 審 査 期 間	キャッスルマン病 ②10 年間（平成 17 年 4 月 11 日～平成 27 年 4 月 10 日） ①③上記の残余期間（平成 20 年 4 月 16 日～平成 27 年 4 月 10 日） <u>関節リウマチ、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎、全身型若年性特発性関節炎</u> ①②③5 年 10 カ月（平成 20 年 4 月 16 日～平成 26 年 2 月 15 日）
備 考	*「アクテムラ点滴静注用 200」は、平成 19 年 9 月 10 日付けで、医療事故防止対策としての販売名変更に係る医薬品製造販売承認取得により、「アクテムラ点滴静注用 200mg」に変更された。

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及び製造販売後臨床試験が実施された。使用成績調査は実施されていない。なお、関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎及び全身型若年性特発性関節炎の承認取得時に、承認条件として、「1. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。」及び「2. 大規模な製造販売後調査を実施し、本剤の安全性について十分に検討するとともに、長期投与時の安全性、感染症等の発現につ

いて検討すること。」が付されたことを踏まえて、特定使用成績調査1及び3は本剤が使用された患者全例を対象として実施された。なお、関節リウマチ患者及び多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者については、全例調査の中間解析成績が厚生労働省医薬食品局審査管理課に提出され、当該効能について承認条件「1. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。」は満たしたものと判断されている（平成22年8月3日付け事務連絡）。

なお、以下の記載では、トシリズマブ（遺伝子組換え）を「本薬」、アクテムラ点滴静注用80mg、同200mg及び同400mgを「本剤」、関節リウマチを「RA」、並びに多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎を「pJIA」及び全身型若年性特発性関節炎を「sJIA」と略す。

特定使用成績調査1					
目的	RA患者及びpJIA患者を対象として、使用実態下における副作用の発現状況、安全性及び有効性に影響を与えると考えられる要因について把握、検討する。				
調査方式	中央登録方式 (全例調査)	調査期間	平成20年4月～ 平成24年1月	観察期間	6カ月間
施設数	992施設	収集症例数	8,303例 (RA 8,112例、 pJIA 190例、その他1例)	目標例数	未定 <sup>a)</sup>
特定使用成績調査2（長期使用に関する調査）					
目的	本剤を1回以上投与されたRA患者を対象として、長期における悪性腫瘍、心機能障害、消化管穿孔、重篤な感染症及び死亡の発現を把握、検討する。				
調査方式	中央登録方式	調査期間	平成20年4月～ 平成25年4月	観察期間	3年間
施設数	707施設	収集症例数	5,620例	目標例数	3,000例
特定使用成績調査3					
目的	sJIA患者を対象として、使用実態下における副作用の発現状況、安全性及び有効性に影響を与えると考えられる要因について把握、検討する。				
調査方式	中央登録方式 (全例調査)	調査期間	平成20年4月～ 平成26年2月	観察期間	12カ月間
施設数	147施設	収集症例数	474例	目標例数	未定 <sup>b)</sup>
特定使用成績調査4					
目的	生物製剤の投与経験のないRA患者を対象として、臨床的寛解及び機能的寛解の達成と維持の状況、臨床的寛解に対する罹病期間の影響、及び長期使用実態下における副作用発現状況の把握。				
調査方式	中央登録方式	調査期間	平成24年1月～ 平成26年9月	観察期間	12カ月間
施設数	298施設	収集症例数	843例	目標例数	700例
製造販売後臨床試験1～6（RA）					
目的	RA患者を対象に、本剤の継続提供を目的として実施された。				
製造販売後臨床試験1					
施設数	4施設	試験期間	平成20年4月～ 平成20年8月	収集例数	7例
製造販売後臨床試験2					
施設数	26施設	試験期間	平成20年4月～ 平成20年10月	収集例数	89例
製造販売後臨床試験3					
施設数	24施設	試験期間	平成20年4月～	収集例数	191例

			平成 20 年 8 月		
<b>製造販売後臨床試験 4</b>					
施設数	24 施設	試験期間	平成 20 年 4 月～ 平成 20 年 8 月	収集例数	81 例
<b>製造販売後臨床試験 5</b>					
施設数	4 施設	試験期間	平成 20 年 4 月～ 平成 20 年 8 月	収集例数	33 例
<b>製造販売後臨床試験 6</b>					
施設数	15 施設	試験期間	平成 20 年 4 月～ 平成 20 年 7 月	収集例数	22 例
<b>製造販売後臨床試験 7 (pJIA)</b>					
目的	pJIA 患者を対象に、本剤の継続提供を目的として実施された。				
施設数	5 施設	試験期間	平成 20 年 4 月～ 平成 20 年 7 月	収集例数	15 例
<b>製造販売後臨床試験 8 及び 9 (sJIA)</b>					
目的	sJIA 患者を対象に、本剤の継続提供を目的として実施された。				
<b>製造販売後臨床試験 8</b>					
施設数	7 施設	試験期間	平成 20 年 4 月～ 平成 20 年 9 月	収集例数	54 例
<b>製造販売後臨床試験 9</b>					
施設数	11 施設	試験期間	平成 20 年 4 月～ 平成 20 年 9 月	収集例数	74 例
<p>a) RA 患者 3,000 例を収集した時点において、RA 及び pJIA についてそれぞれ収集された症例の中間解析を実施することとされた。</p> <p>b) 調査開始から 2 年間に収集された症例の中間解析を実施し、調査例数を含めた調査の継続の可否（調査期間の変更）及び実施方法を再検討することとされた。</p>					

## 2. 特定使用成績調査

### 2-1 特定使用成績調査 1

RA 患者及び pJIA 患者を対象として、本剤の使用実態下における副作用の発現状況、安全性及び有効性に影響を与えられようとする要因について把握、検討する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、RA 患者 3,000 例を収集した時点において、RA 及び pJIA についてそれぞれ収集された症例の中間解析を実施することとされ、観察期間を 6 カ月間として、本剤が使用された全症例を対象として中央登録方式により平成 20 年 4 月から平成 24 年 1 月まで実施され、992 施設から 8,303 例（RA 8,112 例、pJIA 190 例、その他 1 例<sup>1)</sup>）が収集された。このうち転院による同一症例と判断された 209 例（RA 198 例、pJIA 11 例）を除外した 8,094 例（RA 7,914 例、pJIA 179 例、その他 1 例）が解析対象症例とされた。

解析対象症例 8,094 例から計 7 例（RA 6 例、pJIA 1 例）（理由：契約条件不適合 6 例＜RA 5 例、pJIA 1 例＞、登録条件不適合 1 例＜RA 1 例＞）を除外した 8,087 例（RA 7,908 例、pJIA 178 例、その他 1 例）が安全性解析対象とされた。また、安全性解析対象症例から計 1,345 例（RA 1,311 例、pJIA 33 例、その他 1 例）（理由：有効性評価不能 756 例＜RA 745 例、pJIA 11 例＞、治験参加<sup>2)</sup>404 例＜RA 388 例、pJIA 16 例＞、他施設で投与<sup>3)</sup>184 例＜RA 178 例、pJIA 6 例＞等）を除いた 6,742 例（RA 6,597 例、pJIA 145 例）が有効性解析対象とされた。

<sup>1)</sup> RA として登録されたが、本剤投与開始時に成人発症スチル病と診断された。

<sup>2)</sup> 治験において本剤が投与された症例。

<sup>3)</sup> 以前に他施設において本剤が投与されていた症例。

## 2-1-1 RA

### 2-1-1-1 安全性

RA 患者の安全性解析対象症例 7,908 例における副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」）は 38.5%（3,043 例 5,228 件）であった。発現した器官別大分類別の主な副作用と発現率は、「臨床検査」11.9%（939 例 1,407 件）、「感染症および寄生虫症」10.5%（829 例 1,016 件）、「肝胆道系障害」5.6%（445 例 460 件）及び「代謝および栄養障害」5.5%（432 例 457 件）であり、発現した主な基本語別の事象は、肝機能異常 4.4%（348 例 357 件）、白血球数減少 3.7%（289 例 328 件）、血中コレステロール増加 2.5%（201 例 205 件）、並びに高コレステロール血症及び高脂血症各 2.3%（各 182 例 184 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<sup>4</sup>における副作用発現率 97.3%（585/601 例）を上回る傾向は認められなかった。承認時までの臨床試験と比較して発現率が高い傾向が認められた副作用は、肝機能異常 4.4%（承認時までの臨床試験 0.5% < 3/601 例 >）、高コレステロール血症 2.3%（同 1.7% < 10/601 例 >）、及び白血球減少症 0.4%（32 例 38 件）（同 0%）であった。また、本調査における重篤な副作用の発現率は 7.7%（605 例 810 件）であった。器官別大分類別の主な重篤な副作用と発現率は、「感染症および寄生虫症」3.6%（287 例 331 件）、「臨床検査」1.0%（77 例 97 件）、「胃腸障害」0.7%（52 例 66 件）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」0.6%（46 例 49 件）及び「血液およびリンパ系障害」0.5%（40 例 45 件）であり、発現した主な重篤な事象は、肺炎 0.7%（58 例 63 件）、白血球数減少 0.4%（33 例 36 件）、間質性肺疾患 0.4%（32 例 32 件）、蜂巣炎 0.4%（31 例 31 件）、好中球数減少 0.3%（26 例 31 件）、帯状疱疹 0.2%（18 例 18 件）、細菌性関節炎 0.2%（16 例 17 件）及び非定型マイコバクテリア感染症（以下、「非定型抗酸菌症」）0.2%（16 例 16 件）であった。重篤な副作用の転帰は、回復又は軽快 652 件、後遺症 8 件（眼窩蜂巣炎、心内膜炎、四肢膿瘍及び脳出血等各 1 件）、未回復 65 件（白血球数減少 10 件、非定型抗酸菌症、白血球減少症、好中球数減少及び血小板数減少各 3 件等）、死亡 55 件及び不明 30 件であった。死亡の内訳は、器官別大分類別では「感染症および寄生虫症」16 件、「心臓障害」及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」各 8 件、「一般・全身障害および投与部位の状態」6 件等であり、基本語別では間質性肺疾患 6 件、貪食細胞性組織球症及び多臓器不全各 3 件等であった。なお、安全性解析対象除外症例 6 例のうち 3 例において副作用が認められた。内訳は、いずれも非重篤の高血圧、咳嗽、呼吸困難、肝機能異常及び血小板数減少各 1 件であり、咳嗽、呼吸困難及び血小板数減少は同一症例に発現した。転帰は、血小板数減少の未回復を除きいずれも回復であった。

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、Steinbrocker の病期分類、Steinbrocker の機能分類、既往歴の有無、合併症の有無、合併症（肝機能障害、腎機能障害）の有無、投与開始時の投与量（メトトレキサート < 以下、「MTX」 >、副腎皮質ステロイド剤）及び併用薬（副腎皮質ステロイド剤）の有無において、部分集団間で副作用発現率が異なる傾向が認められ、これらについて、申請者は以下のように説明した。

表 1. 患者背景別副作用発現状況（RA）

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		7,908	3,043	38.5
性別	男	1,454	551	37.9
	女	6,454	2,492	38.6
体重 (kg)	40 未満	425	178	41.9
	40 以上	7,459	2,856	38.3
	不明	24	9	37.5

<sup>4</sup> 第Ⅱ相試験（用法・用量及び投与期間：4 又は 8mg/kg/4 週、12 週間）、第Ⅲ相試験（同：8mg/kg/4 週、52 週間）及び第Ⅲ相試験（同：8mg/kg/4 週、24 週間）、並びに上記 3 試験の継続投与試験等。

患者背景因子		症例数	副作用発現症 例数	副作用発現率 (%)
年齢 (歳)	65 未満	5,000	1,925	38.5
	65 以上	2,906	1,116	38.4
	不明	2	2	100
罹病期間 (年)	2 未満	1,037	393	37.9
	2 以上 5 未満	1,519	595	39.2
	5 以上 10 未満	1,905	718	37.7
	10 以上	2,978	1,206	40.5
	不明	469	131	27.9
Steinbrocker の病期分類 (Stage)	I	638	249	39.0
	II	2,144	785	36.6
	III	2,589	940	36.3
	IV	2,537	1,069	42.1
Steinbrocker の機能分類 (Class)	1	947	316	33.4
	2	4,893	1,870	38.2
	3	1,996	832	41.7
	4	71	25	35.2
	不明	1	0	0
	既往歴	有	2,787	1,229
	無	5,121	1,814	35.4
合併症	有	5,586	2,326	41.6
	無	2,322	717	30.9
合併症 (肝機能障害)	有	565	260	46.0
	無	7,343	2,783	37.9
合併症 (腎機能障害)	有	447	203	45.4
	無	7,461	2,840	38.1
生物製剤の前治療	有	4,969	1,948	39.2
	無	2,939	1,095	37.3
投与開始時の投与量 (MTX、mg/週)	0	3,633	1,371	37.7
	0 超 8 以下	3,641	1,394	38.3
	8 超	630	276	43.8
	不明	4	2	50.0
投与開始時の投与量 (副腎皮質ステロイド剤 <sup>a)</sup> 、mg/日)	0	2,083	759	36.4
	0 超 5 以下	3,703	1,395	37.7
	5 超	2,121	889	41.9
	不明	1	0	0
併用薬 (MTX を含む DMARDs <sup>b)</sup> )	有	5,705	2,228	39.1
	無	2,203	815	37.0
併用薬 (MTX)	有	4,403	1,729	39.3
	無	3,505	1,314	37.5
併用薬 (副腎皮質ステロイド剤 <sup>a)</sup> )	有	5,927	2,331	39.3
	無	1,981	712	35.9

<sup>a)</sup> 経口剤及び注射剤。 <sup>b)</sup> Disease modified anti-rheumatic drugs (抗リウマチ薬)

Steinbrocker の病期分類別において、StageIVの副作用発現率は、Stage I、II及びIIIと比較して高い傾向が認められた。また、Steinbrocker の機能分類別において、Class3 の副作用発現率は、Class1、2及び4と比較して高い傾向が認められた。StageIVの症例ではRAの疾患活動性が高いことにより全身状態が悪化している症例が多いために、またClass3の症例では日常生活動作が低下していることにより、それぞれ副作用発現のリスクが高くなった可能性が考えられた。Class4の副作用発現率がClass3と比べて低かったが、この要因としてClass4においては症例数が少ないことによる影響も考えられた。

既往歴の有無別及び合併症の有無別において、それぞれ有の副作用発現率は無と比較して高い傾向が認められた。これらの要因として、後述する重点調査項目の「感染症」及び「心機能障害」の副作用発現に影響を及ぼす背景因子の解析の結果<sup>5</sup>から、既往歴 (感染症、心

<sup>5</sup> 「感染症」、「心機能障害」及び「脂質関連検査値異常」で解析された患者背景因子は、表1の因子より既往歴及び合併症が除かれ、「感染症」では、喫煙歴、投与開始時リンパ球数、既往歴 (感染症)、合併

機能障害)及び合併症(呼吸器系疾患、腎機能障害、糖尿病、心機能障害)の影響が考えられた。「感染症」の副作用発現率は、既往歴(感染症)の有無別で有 16.6% (149/900 例)及び無 9.7% (680/7,008 例)で、また「心機能障害」の副作用発現率は、既往歴(心機能障害)の有無別で有 5.2% (13/248 例)及び無 0.9% (65/7,660 例)であり、いずれも無と比較して有において高い傾向が認められた。さらに、「感染症」の副作用発現率は、合併症の呼吸器系疾患、腎機能障害及び糖尿病の有無別において、有及び無の順に、16.2% (195/1,203 例)及び 9.5% (634/6,705 例)、15.4% (69/447 例)及び 10.2% (760/7,461 例)、並びに 14.6% (116/792 例)及び 10.0% (713/7,116 例)であり、それぞれ無と比較して有において高い傾向が認められた。また、「心機能障害」の副作用発現率は、合併症の心機能障害、腎機能障害及び糖尿病の有無別において、有及び無の順に、3.7% (19/515 例)及び 0.8% (59/7,393 例)、2.5% (11/447 例)及び 0.9% (67/7,461 例)、並びに 1.6% (13/792 例)及び 0.9% (65/7,116 例)であった。感染症の既往歴を有する症例では感染症を再発しやすいことが、また、感染症の部位別では、呼吸器感染が感染症全体の 46.6% (473/1,016 例)と最も多かったことから、呼吸器系疾患の合併により呼吸器の感染症リスクが高くなった結果、感染症の発現率が高くなった可能性が考えられた。また、一般的に慢性腎臓病患者では免疫能が低下し感染症発現リスクが高いことが知られており<sup>6</sup>、腎機能低下により感染症発現のリスクが高くなった可能性が考えられた。さらに、糖尿病は一般的に易感染の要因となることが知られており、糖尿病の合併により感染症発現のリスクが高くなった可能性が考えられた。心機能障害の既往歴を有する症例では再発を起しやすく、また心機能障害の合併症を有する症例においては合併している心機能障害の悪化を含めて、心機能障害の発現リスクが高くなった可能性が考えられた。さらに、一般的に慢性腎臓病が心血管系事象のリスク因子であること<sup>6</sup>、及び糖尿病では全身の動脈硬化が亢進し心筋梗塞の原因になることが知られていること<sup>7</sup>から、腎機能障害及び糖尿病を合併する症例では心機能障害の発現リスクが高くなった可能性が考えられた。

合併症(肝機能障害、腎機能障害)の有無別において、合併症有の副作用発現率は無と比較して高い傾向が認められた。後述する重点調査項目の「脂質検査値異常」の副作用発現率は、合併症(肝機能障害)の有無別において有の 11.9% (67/565 例)は無の 8.5% (624/7,343 例)と比較して高い傾向が認められ、合併症(肝機能障害)有では「脂質検査値異常」の発現リスクが高くなった可能性が考えられた。また、前述のとおり、合併症(腎機能障害)有では無と比べて、「感染症」及び「心機能障害」の副作用発現率が高い傾向が認められた。

投与開始時の投与量(MTX、副腎皮質ステロイド剤)別において、集団間で副作用発現率が異なる傾向が認められたが、症例数の影響も考えられた。また、併用薬(副腎皮質ステロイド剤)の有無別において、併用薬有の副作用発現率は無と比較して高い傾向が認められた。副腎皮質ステロイド剤を併用している症例では RA の疾患活動性が高いために、副作用発現率が高くなった可能性が考えられた。

承認時までの臨床試験と比較して肝機能異常等の副作用発現率に高い傾向が認められたこと、及び重篤な副作用の転帰について、申請者は以下のように説明した。

承認時までの臨床試験と比較して、肝機能異常、高コレステロール血症及び白血球減少症の副作用発現率が高かったものの、アラニンアミノトランスフェラーゼ(以下、「ALT」)増

---

症(呼吸器系疾患、糖尿病)、手術及び透析が、「心機能障害」では、既往歴(心機能障害)及び合併症(心機能障害、糖尿病)がそれぞれ追加された。解析の結果、「感染症」及び「心機能障害」では、体重、年齢、Steinbrocker の病期分類、Steinbrocker の機能分類、合併症(腎機能障害、糖尿病)、併用薬(副腎皮質ステロイド剤)において、さらに「感染症」では、罹病期間、既往歴(感染症)、合併症(呼吸器系疾患)、手術及び投与開始時の投与量(副腎皮質ステロイド剤)において、及び「心機能障害」では、既往歴(心機能障害)及び合併症(心機能障害)において、また「脂質関連検査値異常」では Steinbrocker の病期分類及び合併症(肝機能障害)において、それぞれ集団間で異なる傾向が認められた。

<sup>6</sup> CKD 診療ガイド 2012

<sup>7</sup> 科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 2013

加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）増加、血中ビリルビン増加、血中コレステロール増加及び白血球数減少の副作用発現率は低かった（本調査<7,908例>及び承認時までの臨床試験<601例>の順:ALT増加;1.3%<100例>及び14.5%<87例>、AST増加;1.2%<92例>及び10.3%<62例>、血中ビリルビン増加;0.1%<9例>及び4.8%<29例>、血中コレステロール増加;2.5%<201例>及び45.1%<271例>、白血球数減少;3.7%<289例>及び10.3%<62例>）。これらより、本調査と承認時までの臨床試験との相違は、安全性プロファイルの相違ではなく、担当医師が記載した副作用名の相違によるものと考えられた。

重篤な副作用のうち転帰死亡が多く認められた感染症については、現行添付文書の「警告」、「禁忌」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項において注意喚起を行っている。また、心障害については「重要な基本的注意」の項において、心不全については「重大な副作用」の項においてそれぞれ注意喚起を行っている。さらに、後述するように、間質性肺炎については「慎重投与」及び「重大な副作用」の項において、また、転帰未回復が多く認められた白血球減少、好中球減少及び血小板減少については「重大な副作用」の項において、「無顆粒球症、白血球減少、好中球減少、血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。」を記載して注意喚起を行っている（「4. 副作用及び感染症」の項参照）。

以上より、現時点において新たな対応は不要と判断したが、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。

### 2-1-1-2 重点調査項目

本調査において、重点調査項目として、「感染症」<sup>8</sup>、「消化管穿孔」<sup>9</sup>、「心機能障害」<sup>10</sup>、「悪性腫瘍」<sup>11</sup>、「アナフィラキシーショック・アナフィラキシー様症状」<sup>12</sup>、「Infusion Reaction」<sup>13</sup>、及び「脂質検査値異常」<sup>14</sup>の発現状況について調査・検討が行われた。なお、「重篤な感染症」、「消化管穿孔」、「心機能障害」、「悪性腫瘍」及び「死亡」の発現状況は、本調査の一部の症例を対象に追跡調査により観察期間を初回投与より3年間として検討された（「2-2 特定使用成績調査2」の項参照）。

#### 2-1-1-2-1 感染症

「感染症」の副作用発現率は10.5%であった。また、重篤な「感染症」の副作用発現率は3.6%であり、転帰は回復又は軽快287件、後遺症3件（眼窩蜂巣炎、心内膜炎及び四肢膿瘍各1件）、未回復18件（非定型抗酸菌症3件、肺結核及び細菌性関節炎各2件等）、死亡16件（肺炎、ブドウ球菌性肺炎、敗血症性ショック及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎各2件等）及び不明7件であった。

類薬の情報及び事象の重篤度等を考慮して、「細菌性肺炎」、「非定型抗酸菌症」、「ニューモシスティス肺炎」、「結核」、「蜂巣炎」及び「敗血症」の発現が検討された。その結果、副

<sup>8</sup> 「感染症」は、MedDRA 器官別大分類「感染症および寄生虫症」に分類される事象と定義された。

<sup>9</sup> 「消化管穿孔」は、MedDRA 標準検索式（以下、「SMQ」）「消化管の穿孔（狭域）」に含まれる事象と定義された。

<sup>10</sup> 「心機能障害」は、器官別大分類「心臓障害」、SMQ「虚血性心疾患（広域）」、SMQ「心不全（広域）」、SMQ「不整脈（広域）」のいずれかに含まれる事象と定義された。また、虚血性心疾患及び心不全は、SMQ「虚血性心疾患（狭域）」及びSMQ「心不全（狭域）」に該当する事象と定義された。

<sup>11</sup> 「悪性腫瘍」は、SMQ「悪性および詳細不明の腫瘍（狭域）」に該当する事象と定義された。

<sup>12</sup> 「アナフィラキシーショック・アナフィラキシー様症状」は、SMQ「アナフィラキシー反応（狭域）」に該当する事象と定義された。

<sup>13</sup> 「Infusion Reaction」は、本剤点滴中～24時間以内に発現した事象のうち基本語名からアレルギー反応である可能性が否定できない事象と定義され、「アナフィラキシーショック・アナフィラキシー様症状」も含まれる。

<sup>14</sup> 「脂質検査値異常」は、SMQ「脂質異常症（狭域）」に該当する事象と定義された。

作用として肺炎 1.0% (83 例 90 件)、蜂巣炎 0.7% (54 例 55 件)、細菌性肺炎 0.2% (17 例 17 件)、非定型抗酸菌症 0.2% (16 例 16 件)、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎 0.2% (14 例 14 件)、敗血症 0.2% (12 例 12 件) 等が、重篤な副作用として肺炎 0.7%、蜂巣炎 0.4%、非定型抗酸菌症 0.2%、細菌性肺炎 0.2% (14 例 14 件)、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎 0.2% (13 例 13 件)、敗血症 0.2% (12 例 12 件) 等が認められた。

#### 2-1-1-2-2 消化管穿孔

「消化管穿孔」の副作用発現率は 0.2% (19/7,908 例、25 件) であった。また、重篤な「消化管穿孔」の副作用発現率は 0.2% (17 例 23 件) であり、転帰は回復又は軽快 20 件、並びに後遺症 (憩室穿孔)、未回復 (後腹膜膿瘍) 及び死亡 (腹膜炎) 各 1 件であった。

#### 2-1-1-2-3 心機能障害

「心機能障害」の副作用発現率は 1.0% (78/7,908 例、84 件) であった。また、重篤な「心機能障害」の副作用発現率は 0.4% (30 例 33 件) であり、転帰は回復又は軽快 21 件、未回復 2 件 (右脚ブロック、末梢性浮腫)、死亡 9 件 (急性心筋梗塞、心不全及び急性心不全各 2 件等) 及び不明 1 件であった。発現した主な副作用は、末梢性浮腫 0.2% (14 例 14 件)、動悸 0.1% (11 例 12 件)、急性心筋梗塞及び心不全各 0.1% (各 5 例 5 件)、並びに狭心症 0.1% (4 例 4 件) であり、主な重篤な副作用は、急性心筋梗塞及び心不全各 0.1% (各 5 例 5 件)、並びに狭心症 0.04% (3 例 3 件) であった。

#### 2-1-1-2-4 悪性腫瘍

「悪性腫瘍」の副作用発現率は 0.2% (18/7,908 例、18 件) であった。全例が重篤であり、「悪性腫瘍」の原発部位に偏りは認められなかった。「悪性腫瘍」の転帰は、回復又は軽快 10 件、未回復 4 件 (結腸癌、リンパ腫、非ホジキンリンパ腫及び肺の悪性新生物各 1 件)、死亡 1 件 (胃癌第 4 期) 及び不明 3 件であった。

#### 2-1-1-2-5 Infusion Reaction

「アナフィラキシーショック・アナフィラキシー様症状」を含む「Infusion Reaction」の副作用発現率は 3.3% (263/7,908 例、425 件) であり、発現した主な事象は、発熱 0.3% (26 例 33 件)、注入に伴う反応 0.3% (24 例 26 件)、発疹 0.3% (22 例 28 件) 及び蕁麻疹 0.2% (17 例 18 件) であった。また、「Infusion Reaction」の重篤な副作用発現率は 0.3% (20 例 23 件) であった。発現した主な重篤な事象はアナフィラキシー反応及びアナフィラキシーショック各 0.1% (各 4 例 4 件) であり、転帰はいずれも回復又は軽快であった。なお、「Infusion Reaction」425 件の発現は初回投与時が最も多く、2 回目以降、投与回数が増加とともに発現件数が減るものの、本剤投与 5 回目以降にも認められた (初回 35.3% <150 件>、2 回目 24.0% <102 件>、3 回目 11.3% <48 件>、4 回目 9.2% <39 件>、5 回目以降 20.2% <86 件>)。

#### 2-1-1-2-6 脂質検査値異常

「脂質検査値異常」の副作用発現率は 8.7% (691/7,908 例、764 件) であり、発現した主な事象は、血中コレステロール増加 2.5%、高コレステロール血症及び高脂血症各 2.3% であった。また、重篤な「脂質検査値異常」の副作用発現率は 0.1% (4 例 4 件) で、主な重篤な事象は高脂血症 0.04% (3 例 3 件) であり、転帰はいずれも回復又は軽快であった。

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。

「感染症」及び本調査において注目して検討した「細菌性肺炎」等の感染症の副作用発現率は、類薬である抗腫瘍壊死因子製剤 (インフリキシマブ (遺伝子組換え)、エタネルセプト (遺伝子組換え)、アダリムマブ (遺伝子組換え)) の RA 患者を対象として国内で実施さ



れた製造販売後調査（全例調査）における副作用発現率と同等であった<sup>15</sup>。感染症については、前述のとおり、添付文書の「警告」等の項において注意喚起を行っている（「2-1-1-1 安全性」の項参照）。

腸管憩室のある患者については添付文書の「慎重投与」の項に規定し、腸管穿孔については「重大な副作用」の項において、「本剤投与により、憩室炎等の急性腹症の症状（腹痛、発熱等）が抑制され、発見が遅れて穿孔に至る可能性があるため、異常が認められた場合には、腹部 X 線、CT 等の検査を実施するなど十分に観察し、適切な処置を行うこと。」を記載して注意喚起を行っている。また、心障害及び心不全については、前述のとおり「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項において、さらに、アナフィラキシーショック・アナフィラキシー様症状及び Infusion Reaction については「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項において、総コレステロール値の増加等の脂質検査値異常については「重要な基本的注意」及び「その他の副作用」項において、それぞれ注意喚起を行っている。

以上より、現時点において安全対策上新たな対応が必要な特段の問題は認められないと判断したが、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。

### 2-1-1-3 有効性

有効性については、担当医師により本剤の投与開始 6 カ月後に、全般改善度が「著効、有効、無効」の 3 段階で評価された<sup>16</sup>。有効性解析対象症例のうち全般改善度が評価された 6,211 例における奏効率（「有効」以上の割合）は 92.0%（5,713 例）であった。

### 2-1-1-4 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）については、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が行われた。本調査において、小児（15 歳未満）の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 2,906 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。しかしながら、重点調査項目の「感染症」及び「心機能障害」において、高齢者（2,906 例）の副作用発現率が非高齢者（5,000 例）の副作用発現率と比較して高い傾向が認められた（「感染症」：高齢者 11.7% < 341 例>、非高齢者 9.8% < 488 例>。「心機能障害」：高齢者 1.5% < 44 例>、非高齢者 0.7% < 34 例>）。また、有効性解析対象症例として 2,281 例が収集された。高齢者における全般改善度による奏効率は 91.7%（2,092 例）であった。一方、非高齢者（年齢不明 2 例を除く）における奏効率は 92.2%（3,620/3,928 例）であった。

**妊産婦：**安全性解析対象症例のうち 5 例に妊娠が認められ、このうち 2 例に副作用が発現した。1 例は MTX（4mg/週）併用例で、本剤の 7 回目投与後に妊娠のために投与が中止された。その後不正出血があり自然流産となった。副作用の自然流産に対して、本剤以外に考えられる要因として MTX があげられている。他の 1 例は、本剤の 5 回目投与後に妊娠のために投与が中止された。妊娠確認前に背部痛及び異常感（2 件）の副作用を発現した。なお、妊娠の転帰についての情報は収集されなかった。また、いずれの症例においても、妊娠後に本剤の投与が中止され、有効性は評価されなかった。

<sup>15</sup> Takeuchi T, et al., Ann Rheum Dis 2008; 67: 189-94、Koike T, et al., Mod Rheumatol 2011; 21: 343-51、Koike T, et al., J Rheumatol 2009; 36: 898-906、Koike T, et al., Mod Rheumatol 2014; 24: 390-98.

<sup>16</sup> データが欠損している場合は、LOCF（Last observation carried forward）法によりそれ以前の観察期間中の最終時点のデータにより補完され、本剤投与を中止した症例については、最終投与日から 4 週後以降のデータは解析から除外された。

**腎機能障害を有する患者**：安全性解析対象症例として 447 例が収集された。前述のとおり、全副作用、並びに重点調査項目の「感染症」及び「心機能障害」において、腎機能障害を有する患者の副作用発現率が腎機能障害を有しない患者の副作用発現率と比較して高い傾向が認められた（「2-1-1-1 安全性」の項参照）。また、有効性解析対象症例として 346 例が収集された。腎機能障害を有する患者の全般改善度による奏効率は 94.2%（326 例）であった。一方、腎機能障害を有しない患者における奏効率は 91.8%（5,387/5,865 例）であった。

**肝機能障害を有する患者**：安全性解析対象症例として 565 例が収集された。前述のとおり、全副作用及び重点調査項目の「脂質検査値異常」において、肝機能障害を有する患者の副作用発現率が肝機能障害を有しない患者の副作用発現率と比較して高い傾向が認められた（「2-1-1-1 安全性」の項参照）。また、有効性解析対象症例として 452 例が収集された。肝機能障害を有する患者の全般改善度による奏効率は 94.2%（426 例）であった。一方、肝機能障害を有しない患者における奏効率は 91.8%（5,287/5,759 例）であった。

本調査結果より、申請者は、RA 患者において本剤の安全性及び有効性に新たな問題点は認められないと判断した旨を説明した。

## 2-1-2 pJIA

### 2-1-2-1 安全性

pJIA 患者の安全性解析対象症例 178 例における副作用発現率は 38.8%（69 例 141 件）であった。発現した器官別大分類別の主な副作用と発現率は、「感染症および寄生虫症」19.7%（35 例 51 件）、「臨床検査」8.4%（15 例 19 件）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」6.7%（12 例 17 件）、「胃腸障害」5.6%（10 例 11 件）及び「一般・全身障害および投与部位の状態」5.6%（10 例 10 件）であり、発現した主な基本語別の事象は、鼻咽頭炎 5.6%（10 例 14 件）、上気道の炎症 3.4%（6 例 8 件）、発熱 3.4%（6 例 6 件）、白血球数減少 2.8%（5 例 7 件）、口内炎 2.2%（4 例 5 件）、並びに気管支炎及び肝機能異常各 2.2%（各 4 例 4 件）であった。また、本調査における重篤な副作用の発現率は 7.3%（13 例 18 件）であり、発現した主な基本語別の事象は、感染性腸炎 1.1%（2 例 3 件）及び発熱 1.1%（2 例 2 件）であった。重篤な副作用の転帰は、いずれも回復又は軽快であった。なお、承認時までの臨床試験<sup>17</sup>における対象例数（19 例）は少なく、本調査と比較することは困難であった。また、安全性解析対象除外例 1 例において非重篤の高コレステロール血症が認められ、転帰は未回復であった。

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 2 のとおり、部分集団解析が実施された。その結果、合併症の有無及び併用薬（DMARDs）の有無において、部分集団間で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 2. 患者背景別副作用発現状況（pJIA）

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		178	69	38.8
性別	男	31	12	38.7
	女	147	57	38.8
体重 (kg)	25 未満	31	14	45.2
	25 以上	147	55	37.4
身長 (m)	1.3 未満	31	12	38.7
	1.3 以上	125	48	38.4
	不明	22	9	40.9
体表面積 (m <sup>2</sup> )	1.0 未満	33	13	39.4

<sup>17</sup> pJIA 患者における薬物動態試験（用法・用量及び投与回数：8mg/kg/4 週、3 回投与）。

患者背景因子		症例数	副作用発現症 例数	副作用発現率 (%)
	1.0 以上	123	47	38.2
	不明	22	9	40.9
年齢 (歳)	15 未満	87	39	44.8
	15 以上	91	30	33.0
罹病期間 (年)	5 未満	96	40	41.7
	5 以上	82	29	35.4
既往歴	有	25	11	44.0
	無	153	58	37.9
合併症	有	60	31	51.7
	無	118	38	32.2
合併症 (肝機能障害)	有	2	1	50.0
	無	176	68	38.6
合併症 (腎機能障害)	有	1	0	0
	無	177	69	39.0
生物製剤の前治療	有	55	19	34.5
	無	123	50	40.7
投与開始時の投与量 (副腎皮質ステロイド剤 <sup>a)</sup> 、mg/日)	0	42	12	28.6
	0 超 5 以下	65	32	49.2
	5 超	71	25	35.2
併用薬 (MTX を含む DMARDs)	有	144	61	42.4
	無	34	8	23.5
併用薬 (MTX)	有	136	58	42.6
	無	42	11	26.2
併用薬 (副腎皮質ステロイド剤 <sup>a)</sup> )	有	138	58	42.0
	無	40	11	27.5

<sup>a)</sup> 経口剤及び注射剤。

### 2-1-2-2 重点調査項目

本調査において、重点調査項目として、「2-1-1-2 重点調査項目」の項と同様の項目の発現状況について調査・検討が行われた。なお、本調査において「心機能障害」、「悪性腫瘍」及び「アナフィラキシーショック・アナフィラキシー様症状」について副作用の発現は認められなかった。

#### 2-1-2-2-1 感染症

「感染症」<sup>8)</sup>の副作用発現率は19.7%であった。また、重篤な「感染症」の副作用発現率は3.4% (6例8件) であり、転帰はいずれも回復であった。

「細菌性肺炎」、「非定型抗酸菌症」、「ニューモシスティス肺炎」、「結核」、「蜂巣炎」及び「敗血症」について検討された結果、蜂巣炎1.7% (3例3件)、並びにマイコプラズマ性肺炎及び敗血症性ショック各0.6% (各1例1件) が認められ、非重篤の蜂巣炎2例を除きいずれも重篤であった。

#### 2-1-2-2-2 消化管穿孔

「消化管穿孔」<sup>9)</sup>の副作用発現率は0.6% (1/178例) であった。発現した事象は胃穿孔 (重篤) であり、転帰は軽快であった。

#### 2-1-2-2-3 Infusion Reaction

「Infusion Reaction」<sup>13)</sup>の副作用発現率は2.8% (5/178例、11件) であった。発現した事象は悪心1.1% (2例2件)、血圧低下及び発疹各0.6% (各1例2件) 等で、いずれも非重篤であり、転帰は回復であった。なお、「Infusion Reaction」11件の発現は初回投与時が最も多く、本剤投与5回目以降にも認められた (初回63.6% <7件>、2回目、3回目、4回目及び5回目以降各9.1% <各1件>)。

#### 2-1-2-2-4 脂質検査値異常

「脂質検査値異常」<sup>14</sup>の副作用発現率は3.9% (7/178例、7件)であった。発現した事象は、血中コレステロール増加、高コレステロール血症及び高脂血症各1.1% (各2例2件)等で、いずれも非重篤であり、転帰は回復4件及び未回復3件 (血中コレステロール増加、高コレステロール血症及び高脂血症各1件)であった。

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認められた重篤な副作用の転帰はいずれも回復であった。前述のとおり、重点調査項目の感染症等については添付文書において注意喚起を行っており (「2-1-1-2 重点調査項目」の項参照)、新たな対応の必要はないと判断した。

#### 2-1-2-3 有効性

有効性については、RAと同様に評価された (「2-1-1-3 有効性」の項参照)<sup>16</sup>。全般改善度による奏効率 (「有効」以上の割合) は96.6% (140/145例)であった。

#### 2-1-2-4 特別な背景を有する患者

本調査において、高齢者 (65歳以上) 及び妊産婦の症例は収集されなかった。

**小児 (15歳未満) :** 安全性解析対象症例として87例が収集された。表2のとおり、小児の副作用発現率は、成人 (15歳以上) と比較して大きな違いは認められなかった。しかしながら、重点調査項目の「感染症」の副作用発現率において小児では成人と比較して高い傾向が認められた (小児26.4% <23例31件>、成人13.2% <12例20件>)。小児において発現した主な事象は、鼻咽頭炎6.9% (6例7件) 及び気管支炎4.6% (4例4件) であり、転帰は回復又は軽快30件及び未回復1件 (鼻咽頭炎) であった。一方、成人において発現した事象は、鼻咽頭炎4.4% (4例7件)、感染性腸炎2.2% (2例3件) 及び蜂巣炎2.2% (2例2件) であり、転帰はいずれも回復又は軽快であった。また、有効性解析対象症例として78例が収集された。小児における全般改善度による奏効率は97.4% (76例) であった。一方、成人における奏効率は95.5% (64/67例) であった。

**腎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1例が収集された。本症例に副作用は認められず、また、全般改善度は「有効」と評価された。

**肝機能障害を有する患者 :** 安全性解析対象症例として2例が収集された。このうち1例に非重篤の肝機能障害及び下痢が認められた。また、有効性解析対象症例として1例が収集され、全般改善度は「有効」と評価された。

本調査について、申請者は以下のように説明した。

小児における感染症の副作用発現率が成人と比較して高い傾向が認められたが、その要因として、一般的に低年齢の小児において感染症のリスクが高いことが考えられた。

以上より、pJIA患者において本剤の安全性及び有効性に新たな問題点は認められないと判断した。

## 2-2 特定使用成績調査 2

特定使用成績調査1 (全例調査) において、本剤を1回以上投与されたRA患者を対象として、長期における「悪性腫瘍」、「心機能障害」、「消化管穿孔」、「重篤な感染症」及び「死亡」の発現を把握、検討する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、目標例数を 3,000 例、観察期間を 3 年間<sup>18</sup>として中央登録方式により平成 20 年 4 月から平成 25 年 4 月まで実施され、707 施設から 5,620 例が収集された。なお、本調査において有効性の検討は調査目的とされなかった。

### 2-2-1 安全性

収集された 5,620 例から計 47 例（安全性未確認<sup>19</sup>42 例、契約条件不適格 2 例等）を除外した 5,573 例が安全性解析対象とされ、「悪性腫瘍」<sup>11</sup>、「心機能障害」<sup>10</sup>、「消化管穿孔」<sup>9</sup>、「重篤な感染症」<sup>20</sup>及び「死亡」<sup>21</sup>の 5 項目について調査・検討が行われた。なお、本剤の平均投与期間及び平均投与回数（平均値±標準偏差）は 109.86±56.10（中央値 151.57 [最小値 0.14, 最大値 156.43]）週及び 25.16±12.95（同 30.0 [1, 128]）回であり、3 年以上観察された症例は 81.2%（4,527 例）であった。

「悪性腫瘍」の観察期間中の発現率は 1.6%（91 例 93 件）であった。発現した主な事象は乳癌 0.2%（10 例 11 件）、胃癌 0.2%（10 例 10 件）、結腸癌 0.1%（7 例 7 件）、肺の悪性新生物 0.1%（6 例 6 件）及び前立腺癌 0.1%（5 例 5 件）であった。いずれも重篤であり、転帰は回復又は軽快 49 件、後遺症 1 件（結腸癌）、未回復 16 件（結腸癌、乳癌及び前立腺癌各 2 件等）、死亡 17 件（胃癌、結腸癌、膵癌及び肺の悪性新生物各 2 件等）及び不明 10 件であった。観察期間別における「悪性腫瘍」の発現率は、0～12 カ月 0.3%（16/5,573 例）、12 カ月超 24 カ月 0.7%（34/5,168 例）及び 24 カ月超 36 カ月 0.5%（25/4,721 例）であり、経時的に上昇する傾向は認められなかった。観察期間中の「悪性腫瘍」に該当する有害事象を発現した症例より再発及び転移癌を除いた 117 例について、全国年齢階級別罹患率<sup>22</sup>を用いて悪性腫瘍の標準化罹患比（以下、「SIR」）が算出された。一般人口における悪性腫瘍発症率と比較した結果、全体 0.79 [95%信頼区間：0.66, 0.95]、男性 0.85 [同：0.61, 1.18]、女性 0.98 [同：0.79, 1.21] であり、一般人口を上回る傾向は認められなかった。

「心機能障害」の観察期間中の副作用発現率は 1.4%（80 例 87 件）であった。また、重篤な副作用発現率は 0.7%（40 例 44 件）であり、転帰は回復又は軽快 27 件、未回復 4 件（心不全、肺水腫、右脚ブロック及び心嚢液貯留各 1 件）、死亡 11 件（急性心筋梗塞、心不全及び急性心不全各 2 件等）及び不明 2 件であった。発現した主な事象は末梢性浮腫 0.2%（12 例 12 件）、心不全 0.2%（9 例 9 件）、動悸 0.1%（6 例 7 件）、急性心筋梗塞及び浮腫各 0.1%（各 6 例 6 件）、並びに狭心症 0.1%（4 例 4 件）であり、主な重篤な事象は心不全 0.2%、急性心筋梗塞 0.1%、並びに狭心症及び心筋梗塞各 0.1%（各 3 例 3 件）であった。観察期間別における「心機能障害」の副作用発現率は、0～12 カ月 1.1%（61/5,573 例）、12 カ月超 24 カ月 0.3%（14/5,168 例）及び 24 カ月超 36 カ月 0.04%（2/4,721 例）であり、経時的に上昇する傾向は認められなかった。

「消化管穿孔」の観察期間中の副作用発現率は 0.6%（33 例 43 件）であった。発現した主な事象は腹膜炎 0.2%（12 例 12 件）及び大腸穿孔 0.1%（5 例 5 件）であった。また、重篤な副作用発現率は 0.6%（31 例 41 件）であった。発現した主な重篤な事象は、腹膜炎 0.2% 及び大腸穿孔 0.1% であり、転帰は回復又は軽快 38 件、後遺症 1 件（憩室穿孔）及び死亡 2 件（腹膜炎及び細菌性腹膜炎各 1 件）であった。観察期間別における「消化管穿孔」の副作用発現率は、0～12 カ月 0.3%（18/5,573 例）、12 カ月超 24 カ月 0.1%（7/5,168 例）及び 24 カ月超 36 カ月 0.1%（6/4,721 例）であり、経時的に上昇する傾向は認められなかった。

「重篤な感染症」の観察期間中の副作用発現率は 9.0%（504 例 649 件）であり、転帰は

<sup>18</sup> 特定使用成績調査 2 の観察項目について、本剤の初回投与から 6 カ月間は特定使用成績調査 1 の情報が利用された。

<sup>19</sup> 観察期間中における観察項目の有無が判断できなかった症例。

<sup>20</sup> 「重篤な感染症」は、器官別大分類「感染症および寄生虫症」かつ重篤な事象と定義された。

<sup>21</sup> 「死亡」は、転帰において死亡が確認されている事象と定義された。

<sup>22</sup> 独立研究開発法人国立がん研究センターがん対策情報センター 全国がん罹患数・率推定値 1975-2008 年

回復又は軽快 563 件、後遺症 9 件（蜂巣炎、眼窩蜂巣炎、敗血症及び心内膜炎等各 1 件）、未回復 28 件（非定型抗酸菌症 9 件、マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染、肺結核、感染性関節炎及び処置後感染各 2 件等）、死亡 41 件（肺炎 8 件、敗血症 5 件、敗血症性ショック 4 件及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎 3 件等）及び不明 8 件であった。「細菌性肺炎」、「非定型抗酸菌症」、「ニューモシスティス肺炎」、「結核」、「蜂巣炎」及び「敗血症」について検討された結果、発現した主な事象は肺炎 1.8%（101 例 109 件）、蜂巣炎 1.2%（65 例 73 件）、細菌性肺炎 0.5%（28 例 29 件）、非定型抗酸菌症 0.4%（24 例 24 件）、敗血症 0.4%（21 例 21 件）及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎 0.3%（17 例 17 件）であった。観察期間別における「重篤な感染症」の副作用発現率は、0～12 カ月 5.3%（293/5,573 例）、12 カ月超 24 カ月 2.7%（141/5,168 例）及び 24 カ月超 36 カ月 1.9%（89/4,721 例）であり、経時的に上昇する傾向は認められなかった。

「死亡」の観察期間中の発現率は 1.5%（86 例 86 件）であった。「死亡」における主な副作用は、間質性肺疾患 0.1%（8 例 8 件）、肺炎 0.1%（6 例 6 件）、敗血症及び死亡各 0.1%（各 5 例 5 件）であった。観察期間別における「死亡」の発現率は、0～12 カ月 0.8%（46/5,573 例）、12 カ月超 24 カ月 0.4%（21/5,168 例）及び 24 カ月超 36 カ月 0.2%（9/4,721 例）であり、経時的に上昇する傾向は認められなかった。観察期間中に「死亡」に該当する有害事象を発現した症例を対象として、年齢及び性別で調整した一般の本邦における死亡率と比較した標準化死亡比（以下、「SMR」）は 1.27 [95%信頼区間：1.08, 1.50] であったが、本邦 RA 患者の SMR の範囲（1.46～1.90）<sup>23</sup>及び本邦における生物製剤未使用の RA 患者の SMR 1.28 [同：1.17, 1.41] <sup>24</sup>を上回る傾向は認められなかった。

なお、安全性解析対象除外症例 3 例（契約条件不適格 2 例、登録条件不適格 1 例）に観察項目 5 項目の副作用の発現は認められなかった。

### 2-2-2 特別な背景を有する患者

本調査において、小児（15 歳未満）の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 2,019 例が収集された。観察項目 5 項目の副作用発現率は、それぞれ「悪性腫瘍」2.5%（50 例）、「心機能障害」2.2%（44 例）、「消化管穿孔」0.6%（13 例）、「重篤な感染症」12.7%（257 例）及び「死亡」3.1%（62 例）であった。一方、非高齢者（65 歳未満）3,552 例における副作用発現率は、「悪性腫瘍」1.2%（41 例）、「心機能障害」1.0%（36 例）、「消化管穿孔」0.6%（20 例）、「重篤な感染症」7.0%（247 例）及び「死亡」0.7%（25 例）であり、高齢者における「消化管穿孔」を除く 4 項目の副作用発現率は、非高齢者と比較して高い傾向が認められた。

**腎機能障害を有する患者：**安全性解析対象症例として 313 例が収集された。観察項目 5 項目の副作用発現率は、それぞれ「悪性腫瘍」1.6%（5 例）、「心機能障害」2.9%（9 例）、「消化管穿孔」2.2%（7 例）、「重篤な感染症」15.0%（47 例）及び「死亡」5.1%（16 例）であった。一方、腎機能障害を有しない患者 5,260 例における副作用発現率は、「悪性腫瘍」1.6%（86 例）、「心機能障害」1.3%（71 例）、「消化管穿孔」0.5%（26 例）、「重篤な感染症」8.7%（457 例）及び「死亡」1.3%（71 例）であり、腎機能障害を有する患者における「悪性腫瘍」を除く 4 項目の副作用発現率は、腎機能障害を有しない患者と比較して高い傾向が認められた。

**肝機能障害を有する患者：**安全性解析対象症例として 401 例が収集された。観察項目 5 項目の副作用発現率は、それぞれ「悪性腫瘍」1.0%（4 例）、「心機能障害」1.2%（5 例）、「消化管穿孔」0.7%（3 例）、「重篤な感染症」9.0%（36 例）及び「死亡」2.0%（8 例）であった。

<sup>23</sup> Nakajima A, et al., Scand J Rheumatol 2010; 39: 360-67.

<sup>24</sup> Nakajima A, et al., Mod Rheumatol 2013; 23: 945-52.

一方、肝機能障害を有しない患者 5,172 例における副作用発現率は、「悪性腫瘍」1.7% (87 例)、「心機能障害」1.5% (75 例)、「消化管穿孔」0.6% (30 例)、「重篤な感染症」9.0% (468 例) 及び「死亡」1.5% (79 例) であり、肝機能障害を有する患者と比較して大きな違いは認められなかった。

**妊産婦**：妊娠が確認された症例 4 例が収集されたが、観察項目 5 項目の副作用は認められなかった。

本調査結果について、申請者は、以下のように説明した。

観察項目 5 項目のいずれにおいても、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。また、「悪性腫瘍」及び「死亡」に関して、悪性腫瘍の SIR が一般人口の SIR、並びに SMR が本邦の一般、RA 患者及び生物製剤未使用の RA 患者の SMR を上回る傾向は認められなかった。高齢者において、非高齢者と比較して「消化管穿孔」を除く 4 項目の副作用発現率が高い傾向が認められた。その要因として、RA の疾患進行、加齢による生理機能の低下等が考えられた。また、腎機能障害を有する患者において、腎機能障害を有しない患者と比較して「悪性腫瘍」を除く 4 項目の副作用発現率に高い傾向が認められた。その要因として、前述のとおり、慢性腎臓病が心血管系事象のリスク因子であること<sup>6</sup>、及び腎機能障害を有する患者においては免疫能が低下し感染症の発現リスクが高いこと<sup>6</sup>が考えられ、これらにより心機能障害及び感染症の発現リスクが高くなり、その結果死亡リスクが上昇した可能性が考えられた。

以上より、RA 患者における長期投与において、本剤の安全性に新たな問題点は認められないと判断した。

### 2-3 特定使用成績調査 3

sJIA 患者を対象として、使用実態下における副作用の発現状況、安全性及び有効性に影響を与えると考えられる要因について把握、検討する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、観察期間を 12 カ月間として、本剤が使用された全症例を対象として中央登録方式により平成 20 年 4 月から平成 26 年 2 月まで実施され、147 施設から 474 例が収集された。このうち転院による同一症例と判断された 55 例を除く 419 例が解析対象症例とされた。

#### 2-3-1 安全性

解析対象 419 例から計 2 例（契約条件不適合及び登録条件不適合各 1 例）を除外した 417 例が安全性解析対象とされた。安全性解析対象症例 417 例における副作用発現率は 61.2% (255 例 688 件) であった。本調査において発現した器官別大分類別の主な副作用と発現率は「感染症および寄生虫症」36.9% (154 例 250 件) 及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」16.1% (67 例 113 件) であった。発現した主な事象は、上気道の炎症 14.9% (62 例 103 件)、インフルエンザ 6.5% (27 例 29 件)、肝機能異常 6.2% (26 例 29 件)、胃腸炎 6.0% (25 例 27 件)、気管支炎 5.5% (23 例 33 件) 及び食食細胞性組織球症（本調査における重点調査項目のマクロファージ活性化症候群<以下、「MAS」>と定義された）5.5% (23 例 25 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<sup>25</sup>における副作用発現率 89.8% (115/128 例) を上回る傾向は認められなかった。承認時までの臨床試験と比較して発現率が高い傾向が認められた副作用は、肝機能異常 6.2% (承認時までの臨床試験 1.6% <2 例>)、MAS 5.5% (同 1.6% <2 例>) 及び高脂血症 1.2% (5 例 5 件) (同 0%) であった。また、本調査における重篤な副作用発現率は 23.7% (99 例 177 件)

<sup>25</sup> 第Ⅱ相試験（用法・用量及び投与期間：2, 4 又は 8mg/kg/2 週、6～10 週間）及び第Ⅲ相試験（同：8mg/kg/2 週、18 週間）等。

で、器官別大分類別の主な副作用と発現率は「感染症および寄生虫症」11.5%（48例 64件）及び「血液およびリンパ系障害」7.7%（32例 38件）であり、発現した主な事象はMAS 5.5%、肺炎 1.9%（8例 9件）、胃腸炎 1.7%（7例 8件）、肝機能異常 1.4%（6例 6件）、好中球数減少及び注入に伴う反応各 1.2%（各 5例 7件）であった。重篤な副作用の転帰は、回復又は軽快 163件、未回復 10件（MAS 2件等）、死亡（心不全及び血管炎各 1件）及び不明各 2件であった。なお、安全性解析対象除外症例 2例のうち 1例において、気管支炎、胃腸炎、貧血、高脂血症、上気道の炎症、胃炎、肝機能異常、リンパ球数減少、血小板数減少及び白血球数減少の発現が認められ、このうち胃腸炎、血小板数減少及び白血球数減少は重篤であり、転帰は高脂血症の未回復を除きいずれも回復であった。

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 3 のとおり、部分集団解析が実施された。その結果、身長、体表面積、年齢、合併症の有無、合併症（肝機能障害）の有無及び投与開始時の投与量（副腎皮質ステロイド剤）において、部分集団間で副作用発現率が異なる傾向が認められ、これらについて、申請者は以下のように説明した。

表 3. 患者背景別副作用発現状況（sJIA）

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		417	255	61.2
性別	男	217	136	62.7
	女	200	119	59.5
体重 (kg)	25 未満	144	96	66.7
	25 以上	270	156	57.8
	不明	3	3	100
身長 (m)	1.3 未満	192	132	68.8
	1.3 以上	166	92	55.4
	不明	59	31	52.5
体表面積 (m <sup>2</sup> )	1.0 未満	162	111	68.5
	1.0 以上	195	112	57.4
	不明	60	32	53.3
年齢 (歳)	15 未満	308	197	64.0
	15 以上	109	58	53.2
罹病期間 (年)	5 未満	221	144	65.2
	5 以上	177	100	56.5
	不明	19	11	57.9
Systemic feature score <sup>a)</sup>	0	255	156	61.2
	1	35	18	51.4
	2	53	34	64.2
	3 以上	73	47	64.4
	不明	1	0	0
既往歴	有	127	83	65.4
	無	290	172	59.3
合併症	有	237	159	67.1
	無	180	96	53.3
合併症（肝機能障害）	有	44	33	75.0
	無	373	222	59.5
合併症（腎機能障害）	有	13	9	69.2
	無	404	246	60.9
生物製剤の前治療	有	13	10	76.9
	無	404	245	60.6
投与開始時の投与量（副腎皮質ステロイド剤 <sup>b)</sup> 、mg/kg/日）	0	48	23	47.9
	0 超 0.4 以下	172	99	57.6
	0.4 超	194	130	67.0
	不明	3	3	100
併用薬（MTX を含む DMARDs）	有	204	128	62.7
	無	213	127	59.6
併用薬（副腎皮質ステロイド剤 <sup>b)</sup> ）	有	376	235	62.5
	無	41	20	48.8



患者背景因子		症例数	副作用発現症 例数	副作用発現率 (%)
投与間隔短縮 <sup>c)</sup>	有	51	35	68.6
	無	366	220	60.1

<sup>a)</sup> sJIA の随伴症状 8 項目（発熱、皮疹、頸部リンパ節腫脹、腋窩リンパ節腫脹、鼠径部リンパ節腫脹、肝腫大、脾腫大及び漿膜炎）について、有 1 点及び無 0 点として点数を付し、合計点数で病態を評価する指標。

<sup>b)</sup> 経口剤及び注射剤。

<sup>c)</sup> 2 回以上連続で投与間隔が 10 日以下に短縮された症例。

身長別において、1.3m 未満の副作用発現率は 1.3m 以上と比較して高い傾向が認められた。また、年齢別において、15 歳未満の副作用発現率は 15 歳以上と比較して高い傾向が認められた。一般的に身長が低い患者は低年齢であると考えられ、低年齢小児では免疫系の発達も不十分であることが知られている<sup>26</sup>。このため、身長の低い低年齢の集団では、本調査において副作用全体の 60.4%（154/255 例）を占めた感染症の罹患リスクが高くなり、副作用全体の発現率が高くなった可能性が考えられた（感染症の副作用発現率：身長 1.3m 未満 46.4% <89/192 例>、1.3m 以上 28.9% <48/166 例>。年齢 15 歳未満 39.3% <121/308 例>、15 歳以上 30.3% <33/109 例>）。また、低身長の患者において、sJIA の疾患活動性が高いことにより、成長障害の影響を受けている可能性も考えられた。体表面積別において、体表面積 1.0m<sup>2</sup> 未満の副作用発現率は 1.0m<sup>2</sup> 以上と比較して高い傾向が認められた。体表面積は身長と体重から算出されており<sup>27</sup>、前述のとおり、要因として身長の影響も考えられた。

合併症の有無別において、有の副作用発現率は無と比較して高い傾向が認められた。合併症有における主な合併症は、骨粗鬆症 17.5%（73 例）、高血圧 11.5%（48 例）、緑内障 7.2%（30 例）、白内障 6.7%（28 例）及び便秘 6.2%（26 例）であり特定の合併症が多い傾向は認められなかった。また、合併症（肝機能障害）の有無別において、合併症有の副作用発現率は無と比較して高い傾向が認められた。合併症の有無別及び合併症（肝機能障害）の有無別において集団間で副作用発現率に異なる傾向が認められたが、その要因を特定することはできなかった。

投与開始時の投与量（副腎皮質ステロイド剤）別では、投与量が多い集団において副作用発現率が高い傾向が認められた。副腎皮質ステロイド剤の投与量が多い症例において、免疫抑制による感染症等の副腎皮質ステロイド剤による副作用のリスクが副作用発現率に影響した可能性も考えられた。

本調査において、承認時までの臨床試験と比較して肝機能異常等の副作用発現率に高い傾向が認められた。これらについて、申請者は以下のように説明した。

本調査において、肝機能異常、MAS 及び高脂血症の副作用発現率が高かったものの、ALT 増加、AST 増加、血中ビリルビン増加及び血中コレステロール増加の副作用発現率は低かった（本調査 <417 例> 及び承認時までの臨床試験 <128 例> の順：ALT 増加；1.0% <4 例> 及び 21.1% <27 例>、AST 増加；0.7% <3 例> 及び 15.6% <20 例>、血中コレステロール増加；0.5% <2 例> 及び 13.3% <17 例>）。このため、本調査と承認時までの臨床試験との相違は、安全性プロファイルの相違ではなく、担当医師が記載した副作用名の相違によるものと考えられた。また、MAS に関して、医療関係者用情報提供資料において臨床症状を認めない場合においても、臨床検査値の変化から早期に発症の可能性を疑い処置を開始するよう注意喚起を行ってきた。その結果、本調査の副作用発現率が承認時までの臨床試験と比較して高い傾向が認められたものと考えられた。なお、MAS 25 件の転帰は、回復又は軽快 22 件、未回復 2 件及び不明 1 件であり、死亡例はなかった。

### 2-3-2 重点調査項目

本調査において、重点調査項目として、「2-1-1-2 重点調査項目」の項で検討された項目に

<sup>26</sup> 横山美貴, Lung perspectives 2004; 12: 25-9.

<sup>27</sup> 体表面積(BSA)=身長(cm)<sup>0.725</sup>×体重(kg)<sup>0.425</sup>×0.007184

加えて「MAS」の発現状況について調査・検討が行われた。なお、本調査において、「悪性腫瘍」の発現は認められなかった。

#### 2-3-2-1 感染症

「感染症」<sup>8</sup>の副作用発現率は36.9%であった。重篤な「感染症」の副作用発現率は11.5%であり、転帰はいずれも回復又は軽快であった。

「細菌性肺炎」、「非定型抗酸菌症」、「ニューモシスティス肺炎」、「結核」、「蜂巣炎」及び「敗血症」の発現が検討された結果、主な副作用として肺炎1.9%（8例9件）、マイコプラズマ性肺炎及び蜂巣炎各0.7%（各3例3件）が、主な重篤な副作用として肺炎1.9%、蜂巣炎0.7%、ニューモシスティス・イロベチイ肺炎及び敗血症各0.5%（各2例2件）が認められた。

#### 2-3-2-2 MAS

「MAS」の副作用発現率は5.5%であった。いずれも重篤で、転帰は回復又は軽快22件、未回復2件及び不明1件であった。MAS発現に影響を及ぼす背景因子が表3の患者背景因子より既往歴及び合併症が除かれ解析された結果、Systemic feature score、併用薬（DMARDs）及び投与間隔短縮について、部分集団間で副作用発現率が異なる傾向が認められた（MAS副作用発現率：Systemic feature score 0；3.5%＜9/255例＞、1；2.9%＜1/35例＞、2；13.2%＜7/53例＞、3以上；8.2%＜6/73例＞、併用薬（DMARDs）有9.8%＜20/204例＞、無1.4%＜3/213例＞、投与間隔短縮有11.8%＜6/51例＞、無4.6%＜17/366例＞）。

#### 2-3-2-3 消化管穿孔

「消化管穿孔」<sup>9</sup>の副作用発現率は0.2%（1/417例）であった。発現した事象は重篤な腹膜炎1件であり、転帰は回復であった。

#### 2-3-2-4 心機能障害

「心機能障害」<sup>10</sup>の副作用発現率は0.7%（3/417例、4件）であった。内訳は、心不全、心電図異常、頻脈及び心障害各0.2%（各1例1件）であった。このうち心不全が重篤であり、転帰は死亡であった。

#### 2-3-2-5 Infusion Reaction

「アナフィラキシーショック・アナフィラキシー様症状」<sup>12</sup>を含む「Infusion Reaction」<sup>13</sup>の副作用発現率は7.0%（29/417例、45件）であった。発現した主な事象は、注入に伴う反応1.9%（8例10件）及び潮紅1.0%（4例4件）であった。重篤な「Infusion Reaction」の副作用発現率は1.9%（8例14件）であった。発現した主な重篤な事象は、注入に伴う反応1.2%であり、転帰はいずれも回復又は軽快であった。なお、「Infusion Reaction」45件の発現は初回投与時が最も多く、投与5回目以降も認められた（初回24.4%＜11件＞、2回目17.8%＜8件＞、3回目15.6%＜7件＞、4回目13.3%＜6件＞、5回目以上28.9%＜13件＞）。

#### 2-3-2-6 脂質検査値異常

「脂質検査値異常」<sup>14</sup>の副作用発現率は2.2%（9/417例、11件）であった。発現した主な事象は、高脂血症1.2%、血中コレステロール増加及び高コレステロール血症各0.5%（各2例2件）であった。いずれも非重篤であり、転帰は回復又は軽快7件及び未回復4件（高コレステロール血症2件等）であった。

#### 2-3-3 有効性

安全性解析対象症例から計164例（治験参加127例<sup>2</sup>、他施設で投与され情報が得られな

かった症例 37 例<sup>28)</sup>を除いた 253 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の投与開始 12 カ月後に、全般改善度が「著効、有効、無効」の 3 段階で評価された<sup>16)</sup>。有効性解析対象症例のうち全般改善度の情報が得られなかった 28 例を除く 225 例における奏効率（「有効」以上の割合）は 96.4%（217 例）であった。

#### 2-3-4 特別な背景を有する患者

本調査において、高齢者（65 歳以上）及び妊産婦の症例は収集されなかった。

**小児（15 歳未満）：**安全性解析対象症例として 308 例が収集された。表 3 及び前述のとおり、小児の副作用発現率は、成人（15 歳以上）と比較して高い傾向が認められた。また、有効性解析対象症例として 179 例が収集された。小児における全般改善度による奏効率は 96.1%（172 例）であった。一方、成人における奏効率は 97.8%（45/46 例）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 13 例が収集された。表 3 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違いは認められなかった。また、有効性解析対象症例として 5 例が収集された。腎機能障害を有する患者における全般改善度による奏効率は 100%（5 例）であった。一方、腎機能障害を有しない患者における奏効率は 96.4%（212/220 例）であった。

**肝機能障害を有する患者：**安全性解析対象症例として 44 例が収集された。表 3 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高い傾向が認められた。さらに、重点調査項目の「Infusion Reaction」において、肝機能障害を有する患者の副作用発現率 15.9%（7 例）が肝機能障害を有しない患者の 5.9%（22/373 例）と比較して高い傾向が認められた。また、有効性解析対象症例として 24 例が収集された。肝機能障害を有する患者における全般改善度による奏効率は 100%（24 例）であった。一方、肝機能障害を有しない患者における奏効率は 96.0%（193/201 例）であった。

本調査結果について、申請者は以下のように説明した。

重点調査項目の調査・検討結果について、前述のとおり、重点調査項目の感染症等については添付文書において注意喚起を行っている（「2-1-1-2 重点調査項目」の項参照）。しかしながら、「感染症」の発現には低年齢及び低身長症例が、また「MAS」の発現には Systemic feature score が高く随伴症状が多い症例、DMARDs 併用例及び本剤の投与間隔が短縮された症例、即ち sJIA の疾患活動性の高いと考えられる症例が、さらに「Infusion Reaction」の発現には、要因を特定できなかったものの肝機能障害の合併が、それぞれ影響している可能性が示唆され、これらの患者に対しては慎重に投与する必要があると考え、引き続き添付文書、医療関係者用情報提供資料等により注意喚起する。

以上より、現時点において、sJIA 患者に対する本剤の安全性及び有効性に新たな問題点は認められないと判断した。

#### 2-4 特定使用成績調査 4

ACR/EULAR RA 分類基準<sup>29)</sup>を用いて診断され、生物製剤の投与経験のない RA 患者を対象として、臨床的寛解及び機能的寛解の達成と維持の状況、臨床的寛解に対する罹病期間の影響、及び長期使用実態下における副作用発現状況を把握する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、目標例数を 700 例、観察期間を 12 カ月として中央登録方式により平成 24 年 1 月から平成 26 年 9 月まで実施され、298 施設から 843 例が収集さ

<sup>28)</sup> 他施設で本剤を投与され転院した症例で、転院前の調査票を特定できず情報を連結できなかった症例。

<sup>29)</sup> American College of Rheumatology (ACR)/European League Against Rheumatism (EULAR)分類基準（2010 年）

れた。

#### 2-4-1 安全性

収集された 843 例から登録条件不適格 4 例を除外した 839 例が安全性解析対象とされた。安全性解析対象症例 839 例における副作用発現率は 29.7% (249 例 416 件) であった。本調査において発現した器官別大分類別の主な副作用と発現率は、「感染症および寄生虫症」11.8% (99 例 124 件)、「臨床検査」6.6% (55 例 80 件) 及び「肝胆道系障害」5.7% (48 例 51 件) であった。発現した主な事象は、肝機能異常 4.4% (37 例 38 件)、白血球数減少 3.5% (29 例 36 件)、気管支炎 1.9% (16 例 16 件) 及び上気道の炎症 1.5% (13 例 13 件) であった。また、本調査における重篤な副作用発現率は 9.3% (78 例 97 件) であった。器官別大分類別の主な重篤な副作用と発現率は、「感染症および寄生虫症」4.5% (38 例 42 件)、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」1.2% (10 例 10 件)、「肝胆道系障害」1.1% (9 例 10 件) 及び「臨床検査」1.0% (8 例 8 件) であった。発現した主な重篤な事象は、間質性肺疾患 1.0% (8 例 8 件)、肺炎 0.8% (7 例 7 件)、及び白血球数減少 0.6% (5 例 5 件) であった。重篤な副作用の転帰は、回復又は軽快 78 件、後遺症 2 件 (帯状疱疹及び脳梗塞各 1 件)、未回復 7 件 (感染、敗血症及び汎血球減少症各 1 件等)、死亡 6 件 (死亡 2 件、敗血症、出血性ショック、大動脈破裂及び間質性肺疾患各 1 件) 及び不明 4 件であった。なお、安全性解析対象除外症例のうち 1 例に副作用が認められた。発現した事象は出血性腸憩室及び肩回旋筋腱板症候群で、このうち出血性腸憩室は重篤であり、転帰はいずれも回復であった。

#### 2-4-2 有効性

安全性解析対象症例から有効性評価不能 76 例<sup>30</sup>を除いた 763 例が解析対象とされた。Boolean 基準による寛解<sup>31</sup>が評価された 743 例において、投与開始 12 週、24 週、36 週及び 52 週の寛解率は 17.5% (123/704 例)、27.7% (205/741 例)、28.7% (213/743 例) 及び 33.1% (246/743 例) であった。

以上より、申請者は、本調査において安全性及び有効性に新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した旨を説明した。

#### 2-5 併用薬 (DMARDs) 有無別の安全性及び有効性

特定使用成績調査 1 及び 3 について、併用薬 (DMARDs) 有無別の安全性が検討された。RA 患者において、併用薬 (DMARDs) 有無別の副作用発現率は、表 1 のとおり、部分集団間で異なる傾向は認められなかった。発現した主な事象は、有 (5,705 例) では肝機能異常 4.6% (265 例 272 件)、白血球数減少 4.2% (240 例 277 件) 及び血中コレステロール増加 2.6% (146 例 149 件) であり、また無 (2,203 例) では肝機能異常 3.8% (83 例 85 件)、高脂血症 2.9% (63 例 63 件)、並びに高コレステロール血症及び血中コレステロール増加各 2.5% (各 55 例 56 件) であった。また、併用薬 (DMARDs) 有無別の重篤な副作用の発現率は、有では 7.2% (412 例 544 件) であり、無では 8.8% (193 例 266 件) であった。発現した主な重篤な事象は、有では肺炎 0.8% (43 例 47 件)、白血球数減少 0.5% (26 例 29 件)、蜂巣炎 0.4% (24 例 24 件)、間質性肺疾患 0.4% (22 例 22 件) 及び好中球数減少 0.4% (20 例 25 件) であり、また無では肺炎 0.7% (15 例 16 件)、間質性肺疾患 0.5% (10 例 10 件)、並びに蜂巣炎及び白血球数減少各 0.3% (各 7 例 7 件) であった。

pJIA 患者において、併用薬 (DMARDs) 有無別の副作用発現率は、表 2 のとおり、部分集団間で異なる傾向が認められた。発現した主な事象は、有 (144 例) では鼻咽頭炎 6.3%

<sup>30</sup> 有効性評価指標 (Boolean 基準寛解率、Disease activity score<sub>28</sub>、Clinical disease activity index 等) のすべてが不明の症例。

<sup>31</sup> 圧痛関節数 (個)、腫脹関節数 (個)、患者による疾患活動性評価 (cm) 及び CRP (mg/dL) の各指標がすべて 1 以下の場合に「寛解」と定義された。

(9例12件)、上気道の炎症4.2% (6例8件) 及び発熱4.2% (6例6件) であり、また無(34例)では血中コレステロール増加5.9% (2例2件)であった。また、併用薬(DMARDs)有無別の重篤な副作用の発現率は、有では8.3% (12例17件)であり、無では2.9% (1例1件)であった。発現した重篤な事象は、有では感染性腸炎1.4% (2例3件) 及び発熱1.4% (2例2件) 等であり、また無では流行性耳下腺炎2.9% (1例1件)であった。

sJIA患者において、併用薬(DMARDs)有無別の副作用発現率は、表3のとおり、部分集団間で異なる傾向は認められなかった。発現した主な事象は、有(204例)では上気道の炎症14.2% (29例43件)、MAS9.8% (20例21件)、肝機能異常7.8% (16例18件) 及びインフルエンザ5.4% (11例12件) であり、また無(213例)では上気道の炎症15.5% (33例60件)、胃腸炎8.5% (18例20件)、インフルエンザ7.5% (16例17件) 及び気管支炎6.6% (14例21件) であった。また、併用薬(DMARDs)有無別の重篤な副作用の発現率は、有では28.4% (58例95件) であり、無では19.2% (41例82件) であった。発現した主な重篤な事象は、有ではMAS9.8% 及び肺炎2.9% (6例7件) であり、また無では胃腸炎2.3% (5例6件)、気管支炎1.9% (4例6件)、並びにリンパ節炎及び肝機能異常各1.9% (各4例4件) であった。

特定使用成績調査1及び3について、併用薬(DMARDs)有無別の有効性が検討された。

併用薬(DMARDs)有無別の全般改善度による奏効率(「有効」以上の割合)は、RA患者では有91.8% (4,302/4,686例) 及び無92.5% (1,411/1,525例)、pJIA患者では有96.8% (121/125例) 及び無95.0% (19/20例)、sJIA患者では有94.9% (131/138例) 及び無98.9% (86/87例) であった。

これらについて、申請者は、以下のように説明した。

RA患者において、併用薬(DMARDs)有無別で副作用発現率に異なる傾向は認められなかった。しかしながら、肝機能異常等の副作用発現率は有で無と比較して高い傾向が認められた(有<5,705例>及び無<2,203例>の順:肝機能異常;4.6%及び3.8%、肝障害;1.2%<68例>及び0.5%<12例>、ALT増加;1.4%<80例>及び0.9%<20例>、AST増加;1.3%<72例>及び0.9%<20例>)。併用薬(DMARDs)有のうちMTXが最も多く併用されており(77.2%<4,403/5,705例>)、肝機能異常等の発現に併用薬の影響も考えられた。添付文書の「重要な基本的注意」及び「その他の注意」の項において、肝障害を起こす可能性のある薬剤との併用には注意喚起を行っている。重篤な副作用の発現率において、併用薬(DMARDs)有無別で異なる傾向は認められなかった。以上より、RA患者において、DMARDsとの併用に関して新たな対応の必要はないと考えた。

pJIA患者において、併用薬(DMARDs)有無別に副作用発現率に異なる傾向が認められた。しかしながら、前述のとおり、その要因を特定することはできなかった(「2-1-2-1 安全性」の項参照)。

sJIA患者において、併用薬(DMARDs)有無別に副作用発現率に異なる傾向は認められなかった。しかしながら、前述のとおり、有におけるMASの副作用発現率は無と比較して高い傾向が認められた(有9.8%、無1.4%) (「2-3-2-2 MAS」の項参照)。併用薬(DMARDs)有無別の患者背景を検討したところ、有(204例)では無(213例)と比較して、罹病期間(平均±標準偏差)(有及び無の順<以下同>、5.30±5.94年及び6.19±5.79年)、Systemic feature score 3以上(23.0%<47例>及び12.2%<26例>)、併用薬(副腎皮質ステロイド剤)有(97.1%<198例>及び83.6%<178例>)、投与開始時の投与量(副腎皮質ステロイド剤)0.4mg/日以上(57.8%<118例>及び35.7%<76例>)、並びに投与間隔短縮有(16.2%<33例>及び8.5%<18例>)に異なる傾向が認められた。これらより、併用薬(DMARDs)有においてMASの発現率が高く認められた要因として、罹病期間が短く、随伴症状を有する症例が多く、また副腎皮質ステロイドをより多く使用し、sJIAの疾患活動性の高い症例が多いことが影響している可能性が考えられた。併用薬(DMARDs)有無別に、副作用、重篤な副作用及び転帰について検討したところ、MAS以外に異なる傾向は認められなかった。

以上より、sJIA 患者において、DMARDs との併用に関して新たな対応の必要はないと考えた。

また、有効性について、いずれの疾患においても特段の問題は認められず、新たな対応の必要はないと考えた。

以上より、今回の調査において本剤と DMARDs との併用下での安全性及び有効性に新たな対応が必要となる問題は認められなかった。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）は、承認条件を踏まえて実施された以上の特定使用成績調査の結果について、以下のように判断した。

今般実施された特定使用成績調査において、RA 及び pJIA 患者における本剤の安全性、重点調査項目として調査された感染症等についての発現状況、及び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。また、RA 患者における長期投与時の本剤の安全性、悪性腫瘍等の発現状況に特段の問題は示唆されておらず、新たな対応は不要と判断した。さらに、sJIA 患者において、本剤の安全性、重点調査項目として調査された感染症等の発現状況、及び有効性について特段の問題は示唆されておらず、新たな対応の必要性はないと判断した。また、本剤と MTX を含む DMARDs との併用投与について、今回の調査結果より現時点において特段の問題は認められていないと判断した。

実施された調査において認められた肝機能異常、脂質検査値異常、感染症、MAS 等に関しては、今後の発現状況に留意するとともに、添付文書、情報提供資材等を用いて今後も注意喚起を継続していく必要があると考える。

### 3. 製造販売後臨床試験

本剤承認後から各施設に本剤が納入されるまでの期間、治験参加患者に対する本剤の投与機会を継続することを主目的として、RA（製造販売後臨床試験 1～6）、pJIA（同 7）及び sJIA（同 8、9）患者を対象とする製造販売後臨床試験が実施された。本試験において、安全性に影響を及ぼす背景別要因及び有効性は検討されなかった。いずれの試験においても収集された全例が安全性解析対象とされ、副作用発現率及び主な副作用は表 4 のとおりであった。

表 4. 製造販売後臨床試験

番号	対象	安全性解析対象症例数 (施設数)	副作用発現率 (例数件数)	主な副作用（器官別大分類別、基本語別）
1	RA	7 例 (4)	57.1% (4 例 4 件)	「感染症および寄生虫症」42.9% (3 例) 鼻咽頭炎 42.9% (3 例)
2	RA	89 例 (26)	16.9% (15 例 17 件)	「感染症および寄生虫症」14.6% (13 例) 鼻咽頭炎 10.1% (9 例) 及び帯状疱疹 2.2% (2 例)
3	RA	191 例 (24)	15.7% (30 例 35 件)	「感染症および寄生虫症」9.9% (19 例) 鼻咽頭炎 5.2% (10 例)、並びに中耳炎及び上気道の炎症各 1.0% (各 2 例)
4	RA	81 例 (24)	18.5% (15 例 21 件)	「感染症および寄生虫症」12.3% (10 例) 鼻咽頭炎 7.4% (6 例) 及び嘔吐 2.5% (2 例)
5	RA	33 例 (4)	18.2% (6 例 7 件)	「呼吸器、胸郭および縦隔障害」9.1% (3 例) 及び「皮膚および皮下組織障害」6.1% (2 例) 上気道の炎症 9.1% (3 例)
6	RA	22 例 (15)	27.3% (6 例 11 件)	「臨床検査」13.6% (3 例) 及び「感染症および寄生虫症」9.1% (2 例) 血中コレステロール増加及び低比重リポ蛋白増加各 9.1% (各 2 例)
7	pJIA	15 例 (5)	26.7% (4 例 4 件)	「感染症および寄生虫症」20.0% (3 例) 鼻咽頭炎 13.3% (2 例)

番号	対象	安全性解析対象症例数 (施設数)	副作用発現率 (例数/件数)	主な副作用（器官別大分類別、基本語別）
8	sJIA	54 例 (7)	24.1% (13 例 17 件)	「感染症および寄生虫症」18.5% (10 例) 上気道感染 7.4% (4 例)、鼻咽頭炎 5.6% (3 例) 及び胃腸炎 3.7% (2 例)
9	sJIA	74 例 (11)	43.2% (32 例 49 件)	「感染症および寄生虫症」35.1% (26 例) 鼻咽頭炎 9.5% (7 例)、上気道感染 8.1% (6 例)、並びに気管支炎及び咽頭炎各 5.4% (各 4 例)

製造販売後臨床試験は、いずれも平成 20 年 4 月から、同年 7 月まで（番号 6、7）、同年 8 月まで（同 1、3、4、5）、同年 9 月まで（同 8、9）、及び同年 10 月まで（同 2）の試験期間に実施された。

以上の RA、pJIA 及び sJIA 患者を対象とした製造販売後臨床試験について、申請者は、投与期間が短いため本試験のみでの評価は困難であるものの、治験期間を含めた本剤の長期継続投与による安全性は許容できると考えられた旨を説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

#### 4. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集された重篤な副作用は 2,220 例 3,629 件（特定使用成績調査 1,432 例 2,334 件、製造販売後臨床試験 8 例 12 件、自発報告 780 例 1,283 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（以下、「既知」）の副作用は 1,634 例 2,362 件であった。その内訳は肺炎 245 件、蜂巣炎 150 件、敗血症 74 件、白血球数減少 68 件、帯状疱疹 58 件、好中球数減少 55 件、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎 51 件、非定型抗酸菌症及び腹膜炎各 47 件等であり、転帰は回復又は軽快 1,752 件、後遺症 27 件、未回復 158 件、死亡 127 件及び不明 298 件であった。また、再審査期間中に、「使用上の注意」から予測できない未知（以下、「未知」）の副作用が 1,589 例 2,126 件収集され、このうち 927 例 1,267 件が重篤であった。その内訳は間質性肺疾患 118 件、MAS 61 件、播種性血管内凝固 51 件等であり、転帰は回復又は軽快 651 件、後遺症 22 件、未回復 108 件、死亡 216 件（間質性肺疾患 24 件、播種性血管内凝固 17 件、死亡 16 件、多臓器不全 13 件、呼吸不全 10 件等）及び不明 270 件であった。

再審査期間中に、死亡に至った副作用が 199 例 343 件収集された。死亡例の使用理由別の内訳は、RA 319 件及び sJIA 7 件であり、pJIA では認められなかった。残りの 17 件はいずれも本剤が適応外使用された症例であり、成人発症スチル病 6 件、サルコイドーシス 5 件、結節性多発動脈炎 3 件、並びに肺癌悪液質、続発性アミロイドーシス及び TAFRO 症候群各 1 件であった。また、器官別大分類別の内訳は、「感染症および寄生虫症」107 件、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」56 件、「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）」34 件等であった。既知の副作用による死亡は 93 例 127 件であり、内訳は、肺炎 24 件、敗血症 16 件、敗血症性ショック 10 件、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎 7 件等であった。また、未知の副作用による死亡は 151 例 216 件であり、内訳は、間質性肺疾患 24 件、播種性血管内凝固 17 件、死亡 16 件、多臓器不全 13 件、呼吸不全 10 件、MAS 及び出血性ショック各 6 件等であった。死亡として報告された症例では、いずれも明確な死因は特定できなかったが、合併症等本剤以外の要因が考えられ、本剤との直接的な因果関係は示唆されなかった。また、播種性血管内凝固及び多臓器不全は先行して発現した事象の経過中に死亡へと至った症例であった。

これらについて、申請者は以下のように説明した。

平成 20 年 4 月 16 日～平成 21 年 1 月 29 日までに死亡例 22 例（本剤との因果関係が否定できない症例 13 例を含む）が収集されたため、平成 21 年 2 月に医療機関に対して、「呼吸器疾患及び心疾患の合併症等を有する患者への投与の際には、患者の状態を十分考慮し、本

剤投与前に必要な検査を実施し状態を十分に観察する」旨の注意喚起を行った。表5のとおり、注意喚起を実施した以降、死亡例の著しい増加は認められなかった。また、RA患者を対象とした3年間の長期投与による特定使用成績調査における死亡86例の死因の内訳は、感染症29例、悪性腫瘍16例及び呼吸器障害12例の順であり、死亡例343件の器官別大分類の内訳とはほぼ同様であった。さらに、本調査において、一般人口と比較したSMRは死亡のリスクが上昇していたと推測されるものの、本邦におけるRA患者での報告及び生物製剤未使用のRA患者での報告を超えるものではなかった（「2-2-1 安全性」の項参照）。なお、平成25年4月、平成26年4月及び平成27年4月の安全性定期報告において、本薬の点滴静注用製剤・全適応の推定使用患者数（累計）は約■■■■、■■■■及び■■■■例であり、死亡例数（累計）は221、232及び232例であった。

表5. 投与開始月別の登録患者数、推定使用患者数及び死亡例数（再審査期間）

主な投与開始月	登録患者数 (月別)	登録患者数 (累計)	推定使用患者数 <sup>a)</sup> (累計)	死亡例数 <sup>b)</sup> (投与開始月別)	死亡例数 (累積)
平成20年4月 <sup>c)</sup>	94	94	—	0	2 <sup>d)</sup>
平成20年10月	526	3,940	—	7	57
平成21年2月 <sup>e)</sup>	386	5,482	—	2	82
平成21年4月	393	6,280	—	8	93
平成21年10月	454	8,861	—	2	117
平成22年4月	531	11,512	—	4	135
平成22年9月 <sup>f)</sup>	15	13,559	—	0	145
平成22年10月	3	13,562	—	5	150
平成23年4月	9	13,600	■■■■	4	162
平成23年10月	1	13,630	■■■■	1	170
平成24年4月	5	13,665	■■■■	1	177
平成24年10月	7	13,701	■■■■	1	186
平成25年4月	6	13,734	■■■■	0	186
平成25年10月	1	13,759	■■■■	0	191
平成26年2月 <sup>g)</sup>	1	13,768	—	0	191
不明	—	—	—	7	198

a) 安全性定期報告時における本薬の点滴静注用製剤・全適応の推定使用患者数。

b) 主な投与開始月別における本剤（RA、pJIA及びsJIA）の死亡例数。

c) RA、pJIA及びsJIAの効能追加の承認。

d) 本剤の治験参加例における死亡例。

e) 注意喚起実施。

f) 平成22年8月にRA及びpJIAの全例登録終了。

g) 平成26年2月にsJIAの全例登録終了。

以上より、注意喚起後に死亡例の著しい増加が認められていないこと、及び長期投与による死亡率の上昇並びに特定の死亡事象の増加が認められなかったことから、現時点では死亡例に特化して添付文書改訂等の新たな安全確保措置の必要はないと判断し、通常的安全性監視活動を継続する。

機構は、申請者の説明を了承し新たな対応を要する問題は認められないと考えるが、適正使用が徹底されるよう注意喚起を継続していく必要があると考える。

申請者は、再審査期間中における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、以下のとおり添付文書を改訂し注意喚起を行った。

平成21年2月13日付け課長通知第0213001号に基づき、添付文書の「慎重投与」の項に間質性肺炎の既往歴のある患者を規定するとともに、「重大な副作用」の項に間質性肺炎の項を新設し、呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には速やかに胸部X線等の検査を実施し、本剤の投与を中止するとともに適切な処置を行う旨等を記載し注意喚起を



行った<sup>32</sup>。平成 22 年 8 月 10 日付け事務連絡に基づき、「慎重投与」の項に白血球減少、好中球減少、血小板減少のある患者を規定し、「重大な副作用」の項に無顆粒球症、白血球減少及び血小板減少を追記した。また、平成 23 年 7 月 5 日付け事務連絡に基づき、「禁忌」の項に活動性結核の患者を記載するとともに、「重要な基本的注意」の項に本剤の投与開始前に結核に関する十分な問診（結核の既往歴等）を行うとともに胸部 X 線検査等の実施により結核感染の有無を確認し、投与中は適切な検査を定期的実施し結核症の発現に十分に注意する旨等を追記した。平成 24 年 9 月 25 日付け課長通知薬食安発 0925 第 1 号に基づき、「重要な基本的注意」の項に 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等により、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旨を記載した。さらに、平成 25 年 3 月に、「重要な基本的注意」の項に本剤と他の抗リウマチ生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないため併用を避ける旨を、また、他の抗リウマチ生物製剤から本剤に切り替える際には、感染症の徴候について患者の状態を十分に観察する旨を追記した。

また、再審査期間中に未知・重篤な副作用 927 例 1,267 件のうち報告数の多かった（2%以上）、間質性肺疾患<sup>33</sup>、MAS 及び播種性血管内凝固に関して検討するとともに、未知・非重篤な副作用 743 例 859 件のうち類似事象も含めて 15 件以上収集された、RA、関節炎等（関節炎、多発性関節炎）、若年性特発性関節炎、関節腫脹、注射部位漏出等（注射部位漏出、注入部位血管外漏出）、呼吸困難等（呼吸困難、労作性呼吸困難）、異常感、治癒不良、補体因子減少等（低補体血症、補体成分 C4 減少、補体因子減少）及び疼痛に関して、一部の事象については既知・重篤な副作用も含めて検討を行った。

間質性肺疾患について、発現した症例では高齢、間質性肺疾患の既往・合併、喫煙歴、原疾患、併用薬の影響が考えられた。MAS について、発現した症例の多くは sJIA 患者であり原疾患の影響が考えられ、感染症を契機に発現している症例も多かった。また、sJIA 患者については、回復又は軽快後に本剤が再投与されている症例も多かった。MAS は、sJIA の最も重大な合併症であり、本剤投与の影響を検証することが難しい事象であるが、累積した症例において本剤の直接的関与を示唆する情報は得られなかった。播種性血管内凝固を発現したほとんどの症例において、感染症等の何らかの事象の経過の中に播種性血管内凝固を発現しており、本剤との直接的な因果関係は示唆されなかった。感染症については、先述のとおり、添付文書に記載し注意喚起を行っていることから、現時点では添付文書改訂等の特段の対応は不要と考えられた。

RA、関節炎等、若年性特発性関節炎及び関節腫脹は、原疾患である RA、sJIA 或いは pJIA に対して本剤が投与された症例における報告であり、いずれも原疾患の治療中に病勢コントロールの不良によって症状の発現、増悪・再燃が認められたと考えられ、本剤との因果関係を強く示唆する症例は含まれなかった。関節痛及び若年性関節炎増悪については、既に添付文書の「その他の副作用」の項に記載し注意喚起を行っている。注射部位漏出等として報告された症例の多くにおいて詳細情報は不明であるものの、漏出事象発現後に重大な副作用を発現した症例は認められなかった。呼吸困難等として報告された症例には、本剤投与によるアナフィラキシー様症状の可能性が否定できない症例、既往歴・合併症に呼吸器疾患（間質性肺疾患、肺線維症、肺結核等）を有する症例、並びに感染症及び呼吸器疾患（敗血症、間質性肺疾患、胸膜炎、上気道の炎症）に伴う症状として報告された症例が多く、要因として本剤投与以外に患者背景や他の有害事象の影響が考えられた。アナフィラキシー、感染症、間質性肺炎及び胸膜炎については、既に添付文書の「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に記載し注意喚起を行っている。異常感について、報告された症例の多く

<sup>32</sup> 間質性肺炎に対する注意喚起（平成 21 年 2 月）以降、間質性肺疾患の発現件数、及び本剤投与開始時点における間質性肺疾患の既往・合併の有無別での間質性肺疾患の発現件数に増加傾向は認められなかった。

<sup>33</sup> 使用上の注意の「重大な副作用」に記載済みではあるものの、添付文書の記載は全適応ではなく関節リウマチにおいてのみの記載であることから予測できない副作用として集計された。

が本剤投与当日に発現しており **Infusion Reaction** の可能性が考えられた。**Infusion Reaction** については、添付文書の「重要な基本的注意」の項に記載し注意喚起を行っている。治癒不良、補体因子減少等については、詳細情報が不明の症例が多く本剤との関連性の評価が困難であったものの、情報が得られた症例において、治癒不良では併用薬、補体因子減少では合併症（全身性エリテマトーデス、腎機能障害、慢性腎不全等）の影響も考えられた。疼痛として報告された症例の多くは原疾患の病勢コントロール不良により症状が認められた症例、並びに神経性疼痛及び注射部位疼痛の症例と考えられた。背部痛、筋痛、関節痛、四肢痛、頸部痛、末梢性ニューロパチー及び注射部位反応（紅斑、腫脹、血腫、疼痛、静脈炎、発疹等）については、既に添付文書の「その他の副作用」の項に記載し注意喚起を行っている。

以上より、いずれの副作用においても原疾患、合併症等の要因が疑われる症例、先行する有害事象（感染症、間質性肺炎等）を契機に発症している事象が多く、本剤との関連性が明確な事象はなかった。このため、現時点において現行の添付文書改訂等の新たな安全確保措置を講じる必要はないと判断し、今後とも通常的安全性監視活動を継続し、同様の副作用発現状況に留意する。

機構は、申請者の説明を了承した。

## 5. 相互作用

再審査期間中に薬物相互作用によると推定される副作用が3例3件報告された。内訳は、リュープロレリン酢酸塩との相互作用が疑われた**RA**の悪化（報告1）、**MTX**との相互作用が疑われた**AST**増加（同2）、及びエトドラクとの相互作用が疑われた肝機能異常（同3）の各1例1件であった。これらについて、申請者は以下のように説明した。

報告1は、本剤の投与開始167日目に子宮筋腫に対してリュープロレリン酢酸塩の投与が開始され、本剤投与開始183日目に**RA**の悪化（非重篤）が認められた旨の報告であった。リュープロレリン酢酸塩により本剤の効果が減弱した可能性は否定できないものの、発現機序が不明であり、原疾患の影響も考えられた。報告2は、**MTX**が3カ月以上前から投与されている患者に本剤の投与が開始され、本剤投与開始29日目に**AST**増加（非重篤）が認められた旨の報告であった。また、報告3は、本剤の投与開始29日目に肝機能異常が認められた旨の報告であった。エトドラクは本剤の投与開始前より投与され、本剤投与開始158日目に投与中止された。肝機能異常は発現198日目（本剤投与開始226日目）に回復し、本剤の投与は肝機能異常発現から回復以降も継続された。**MTX**及びエトドラクの添付文書において肝機能障害が注意喚起されており、本剤と**MTX**及びエトドラクのそれぞれの影響は否定できないものの、併用による影響かは不明であると考えられた。

再審査期間終了以降（平成26年2月16日～平成27年1月15日）に、薬物相互作用によると思われる副作用が1例1件報告された。本報告は、本剤とエソメプラゾールマグネシウム水和物を併用中に無力症が発現した旨の報告であり、投与期間等の詳細情報は不明であった。

以上より、現時点では薬物相互作用について新たな対応が必要な問題はないと判断した。

機構は、以上の申請者の説明を了承するものの、今後も同様の報告に留意すべきと考える。

## 6. 重大な措置、海外からの情報

本剤は平成27年4月現在、米国、欧州を含む世界100カ国以上において承認されている。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報、回収、出荷停止等の措置はなかった。

再審査期間中に機構に報告された海外における措置報告は、表6のとおり、**Core Data Sheet**（以下、「**CDS**」）、海外添付文書（米国添付文書＜以下、「**USPI**」＞、**EU Summary of Product**

Characteristics<以下、「EU-SPC」>)、及び EU Patient information leaflets (以下、「EU-PIL」)の重要な使用上の注意の変更等に係る 19 報 (番号 1~19)、及びその他の 4 報 (同 20~23)、並びに回収に係る 1 報 (同 24) の計 24 報であった。また、再審査期間終了以降 (平成 26 年 2 月 16 日~平成 27 年 1 月 15 日) に 5 報 (表 6、番号 25~29) が報告された。

表 6. 海外措置報告一覧

番号	報告年月	概要
1-1 <sup>a)</sup>	平成 21 年 2 月	EU-SPC 作成: EU における本剤の RA に対する承認取得に伴う作成。
2	平成 21 年 4 月	CDS 改訂(Ver.2.0): 臨床検査値異常 (好中球、血小板、肝機能) が観察された場合の減量・休薬・中止等の規定、並びに肝機能、好中球数及び血小板数等のモニタリングに関する改訂。
3	平成 21 年 9 月	CDS 改訂(Ver.3.0): 体重 100kg 超の患者における投与量制限、並びにウイルスの再活性化及び脱髄障害等に関する改訂。
4	平成 21 年 11 月	EU-PIL 作成: EU 内で本剤が投与される患者に配布される PIL の作成。
5-1 <sup>a)</sup>	平成 22 年 1 月	USPI 作成: 米国における本剤の RA に対する承認取得に伴う作成。
6	平成 22 年 9 月	CDS 改訂(Ver.4.0): 死亡に至る重篤な感染症及びアナフィラキシー反応の報告に伴う改訂。
7	平成 22 年 10 月	CDS 改訂(Ver.5.0): 欧米における本剤の sJIA に対する承認申請に伴う改訂。
5-2	平成 23 年 1 月	USPI 改訂(Ver.2.0): RA の「関節の構造的損傷」に対する有効性及び安全性に関する情報等が追記された。
1-2	平成 23 年 1 月	EU-SPC/PIL 改訂(Ver.5.0): CDS 改訂(Ver.4.0)に基づく改訂。
1-3	平成 23 年 4 月	EU-SPC/PIL 改訂(Ver.6.0): 本剤の定期的安全性最新報告 (以下、「PSUR」) の内容を踏まえた欧州医薬品審査庁 (以下、「EMA」) の指示による改訂。
5-3	平成 23 年 4 月	USPI 改訂(Ver.3.0): 米国における本剤の sJIA に対する承認取得、及び海外製造販売後におけるアナフィラキシーによる死亡例発生に伴う改訂。
1-4	平成 23 年 8 月	EU-SPC/PIL 改訂(Ver.7.0): 欧州における本剤の sJIA に対する承認取得に伴う改訂。
8	平成 23 年 12 月	CDS 改訂(Ver.6.0): 海外製造販売後におけるアナフィラキシーによる死亡例が複数認められたことによる改訂。
9	平成 24 年 6 月	CDS 改訂(Ver.7.0): 欧米における本剤の pJIA に対する承認申請に伴う改訂。
10	平成 24 年 6 月	EU-SPC/PIL 改訂(Ver.8.0): EMA による PSUR に対する照会への対応として、間質性肺炎合併患者における感染症発現のリスクの増加及び間質性肺炎の発生に関して追記された。
11	平成 24 年 7 月	EU-SPC/PIL 改訂(Ver.9.0): 好中球減少と感染症の関連性に関する記述が削除された。
12	平成 24 年 8 月	CDS 改訂(Ver. 8.0): Roche 社が海外で実施した本剤とアダリムマブの単剤投与を比較した二重盲検並行群間比較試験の結果が追記された。
5-4	平成 24 年 10 月	USPI 改訂(Ver.4.0): 米国における本剤の DMARDs に対して効果不十分な成人の RA 患者に対する承認取得に伴う改訂。
13	平成 24 年 12 月	EU-SPC/PIL 改訂(Ver.10.0): 結核に関する記述が追記された。
14	平成 24 年 12 月	CDS 改訂(Ver.9.0): RA を適応とした皮下注射剤の剤型追加の承認申請に伴う改訂。
15	平成 25 年 5 月	USPI 改訂(Ver.5.0): 米国における本剤の pJIA に対する承認取得に伴う改訂。
16	平成 25 年 5 月	CDS 改訂(Ver.10.0): Roche 社が海外で実施した本剤の臨床試験に基づき、ワクチン接種への影響に関する結果、並びに早期 RA 患者における安全性及び有効性の結果が追記された。
17	平成 25 年 6 月	EU-SPC/PIL 改訂(Ver.11.0): 欧州における本剤の pJIA に対する承認取得に伴う改訂。
18	平成 25 年 10 月	EU-SPC/PIL 改訂(Ver.12.0): 自動車の運転及び機械の操作に関する記載変更、並びに副作用報告に関する記載追加等に関する改訂。
19	平成 25 年 11 月	USPI 改訂(Ver.6.0): 米国における皮下注射剤の RA に対する承認取得に伴う改訂。
20	平成 22 年 9 月	米国における致命的なアナフィラキシー反応の発現を踏まえて、Roche 社により Dear investigator letter (以下、「DIL」) 及び Dear healthcare provider letter (以下、「DHPL」) が作成され、各国の医師に注意喚起された。
21	平成 23 年 10 月	強直性脊椎炎患者を対象とした海外臨床試験において、アナフィラキシーの発現頻度が RA を対象とした臨床試験と比較して高いことから、薬剤提供の中止が決定された。
22	平成 24 年 1 月	米国においてアナフィラキシーによる 2 例目の死亡例が認められたことを踏まえて、オーストラリアにおいて DHPL が発出された。
23	平成 24 年 9 月	RA 患者を対象とした皮下注射剤の海外臨床試験において感染症による死亡例が報告されたことを踏まえて、当該試験を含む 2 試験の治験責任医師に対して DIL が発出された。
24	平成 24 年 6 月	デンマークにおいて、本剤を保管していた保冷庫が故障し、保管されていた本剤が誤って出荷されたため回収が行われた。
25	平成 26 年 3 月	EU-SPC/PIL 改訂(Ver.13.0): Roche 社が海外で実施した RA 患者における本剤のワクチン接種への影響を検討した臨床試験の結果に基づく改訂。
26	平成 26 年 3 月	CDS 改訂(Ver.11.0): 本剤投与によりスティーブンス・ジョンソン症候群 (以下、「SJS」) の発現が報告された旨が新たに追記された。

番号	報告年月	概要
27	平成 26 年 5 月	EU-SPC/PIL 改訂(Ver14.0)：欧州において皮下注射剤が承認されたことに伴う改訂。
28	平成 26 年 10 月	EU-SPC/PIL 改訂(Ver15.0)：欧州における本剤の成人早期 RA に対する承認取得、並びに CDS 改訂(Ver.11.0)(SJS の追記)の反映。
29	平成 26 年 12 月	USPI 改訂(Ver.7.0)：CDS(Ver.11.0)改訂 (SJS の追記) の反映。

<sup>a)</sup> EU-SPC については平成 23 年 8 月まで、USPI については平成 24 年 10 月まで、同一識別管理番号にて報告され、枝番号が付された。

これらの報告のうち、体重 100kg 超の患者への投与量制限及び脱髄障害に関する報告（番号 3）に対応して添付文書が改訂され注意喚起が行われ、申請者は以下のように説明した。

本報告は、集積されたデータを体重別に解析した結果、体重 100kg 以上の患者において 8mg/kg の投与時に重篤な感染症の発現頻度が高く、投与量の上限を 800mg とした場合の有効性に対する影響は軽微であったことから、100kg 超の患者に 800mg 超の 1 回投与量は推奨されない旨が、また脱髄障害の可能性のある有害事象が認められ、本剤との関連性は不明であるが脱髄障害の発現に注意する旨が、それぞれ CDS に記載されたものであった。これらに対して、平成 22 年 8 月に、添付文書の「その他の注意」の項に海外臨床試験において体重 100kg を超える RA 患者群では重篤な感染症の発現頻度が高い傾向が認められたため、海外における 1 回投与量の上限が 800mg とされている旨を、また海外における RA を対象とした臨床試験において、本剤との因果関係は不明であるが脱髄関連疾患が認められたとの報告がある旨を、それぞれ記載して注意喚起を行った。この他の感染症（番号 6、10、11、23）、アナフィラキシー反応（同 6、5-3、8、20～22）、間質性肺炎（同 10）、好中球減少（同 11）、結核（同 13）及びワクチン接種（同 16、25）に関する報告については、いずれも既に国内添付文書に記載し注意喚起を行っている。自動車の運転及び機械の操作に関する記載変更（番号 18）は、「眩暈」が報告されたことにより改訂された旨の報告であった。自動車運転及び機械操作に関して、国内添付文書に記載はないものの、添付文書の「その他の副作用」の項に浮動性めまいを記載し注意喚起を行っている。なお、本邦において現時点で自動車の運転や機械の操作に影響を与えた浮動性めまいは報告されていない。また、副作用が発生した場合の報告については、法令（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 68 条の 2）並びに医療関係者・患者向けの情報提供資材を用いて注意喚起を行っている。SJS に関する報告（番号 26、28、29）については、国内外で集積された症例では SJS の発症に併用薬の影響等も考えられることから、現時点において国内添付文書の改訂は不要と判断した。また、その他の報告については、新たな安全性上の懸念につながる情報ではないと考えた。

以上より、現時点において新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

機構は、申請者の説明を了承するが、引き続き関連する報告に留意する必要があると考える。

## 7. 研究報告

再審査期間中に本剤の安全性に関する研究報告 1 報が機構に報告された。

本報告は、Roche 社が、英国の医薬品・医療製品規制庁（MHRA）のファーマコビジランス査察で指摘された事項（製造販売後の非介入プログラムで集積された情報が適切に収集されず、安全性データベースに登録されていなかったことに対する指摘等）について、社内調査結果及び本剤のベネフィットリスクプロファイルに対する影響の評価結果を報告したものであった。これらに対して、申請者は、再評価した結果によっても本剤の安全性プロファイルに変更はないと結論付けられていること、追加された情報によっても本剤の安全性プロファイル評価及びベネフィットリスク評価への影響はないと考えられたことから、特段の対応は不要と判断した旨を説明した。

再審査期間終了日以降に、安全性及び有効性に関する研究報告はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

#### **8. 承認条件**

機構は、「2. 特定使用成績調査」の項に記載のとおり、特定使用成績調査結果に基づき、承認条件「1. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。」及び「2. 大規模な製造販売後調査を実施し、本剤の安全性について十分に検討するとともに、長期投与時の安全性、感染症等の発現について検討すること。」について、それぞれ満たされたものと判断した。

#### **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－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