

再審査報告書

平成 29 年 8 月 8 日
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① エンブレル皮下注用 25 mg ② エンブレル皮下注 25 mg シリンジ 0.5 mL ③ エンブレル皮下注用 10 mg ④ エンブレル皮下注 50 mg シリンジ 1.0 mL
有 効 成 分 名	エタネルセプト（遺伝子組換え）
申 請 者 名	ファイザー株式会社
承認の効能・効果	①・③ <u>既存治療で効果不十分な下記疾患</u> <u>関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）</u> <u>多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎</u> ②・④ <u>既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）</u>
承認の用法・用量	①・③ 1. <u>関節リウマチ</u> <u>本剤を日本薬局方注射用水 1 mL で溶解し、通常、成人にはエタネルセプト（遺伝子組換え）として 10～25 mg を 1 日 1 回、週に 2 回、又は 25～50 mg を 1 日 1 回、週に 1 回、皮下注射する。</u> 2. <u>多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎</u> <u>本剤を日本薬局方注射用水 1 mL で溶解し、通常、小児にはエタネルセプト（遺伝子組換え）として 0.2～0.4 mg/kg を 1 日 1 回、週に 2 回、皮下注射する。（小児の 1 回投与量は成人の標準用量（1 回 25 mg）を上限とすること）</u> ②・④ <u>関節リウマチ</u> <u>本剤を、通常、成人にはエタネルセプト（遺伝子組換え）として 10～25 mg を 1 日 1 回、週に 2 回、又は 25～50 mg を 1 日 1 回、週に 1 回、皮下注射する。</u>
承認年月日 承認事項一部 変更承認年月日	1. <u>平成 17 年 1 月 19 日：「関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限る）」の効能・効果、「10～25 mg を 1 日 1 回、週に 2 回、皮下注射する」の用法・用量で承認（①）</u> 2. <u>平成 20 年 3 月 14 日：25 mg プレフィルドシリンジ製剤を追加（②）</u> 3. <u>平成 21 年 7 月 7 日：10 mg 製剤を追加（③）</u> 4. <u>平成 21 年 7 月 7 日：「多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎（既存治療で効果不十分な場合に限る）」に係る効能・効果及び用法・用量追加（①・③）</u> 5. <u>平成 22 年 2 月 5 日：50 mg プレフィルドシリンジ製剤を追加（④）</u> 6. <u>平成 22 年 2 月 5 日：「関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限る）」の効能・効果に、「25～50 mg を 1 日 1 回、週に 1 回、皮下注射する」用法・用量を追加（①・②・③・④）</u> 7. <u>平成 24 年 3 月 21 日：「関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限る）」の効能・効果を「既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）」に変更（①・②・③・④）</u>
再 審 査 期 間	1. <u>関節リウマチ</u> ① <u>8 年間※（平成 17 年 1 月 19 日～平成 25 年 1 月 18 日）</u> ② <u>平成 20 年 3 月 14 日～平成 25 年 1 月 18 日</u> ③ <u>平成 21 年 7 月 7 日～平成 25 年 1 月 18 日</u>

	④ 平成 22 年 2 月 5 日～平成 25 年 1 月 18 日 2. 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎 ① 4 年間（平成 21 年 7 月 7 日～平成 25 年 7 月 6 日） ③ 平成 21 年 7 月 7 日～平成 25 年 7 月 6 日
備 考	※「新有効成分含有医薬品の再審査期間について」（平成 19 年 4 月 1 日付け薬食発第 0401001 号）に基づき、再審査期間が延長された。

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

以下の使用成績調査及び特定使用成績調査が実施された。製造販売後臨床試験は実施されていない。

使用成績調査					
目 的	関節リウマチ患者（既存治療で効果不十分な場合に限る）を対象として、①未知の有害事象、②有害事象の発生状況、③安全性に影響を及ぼすと考えられる要因、④有効性等を把握する。				
調 査 方 式	中央登録方式 （全例調査）	調 査 期 間	平成 17 年 3 月～ 平成 20 年 4 月	観 察 期 間	24 週間
施 設 数	1,250 施設	収 集 例 数	14,391 例		
特定使用成績調査（長期使用に関する調査）					
目 的	使用実態下における長期使用時の悪性腫瘍の発現状況を含む安全性及び有効性を検討する。				
調 査 方 式	中央登録方式	調 査 期 間	平成 19 年 6 月～ 平成 23 年 9 月	観 察 期 間	安全性：3 年間 有効性：2 年間
施 設 数	87 施設	収 集 例 数	680 例	目 標 数	600 例
その他の特定使用成績調査 （10 mg 週 2 回投与から 25 mg 週 1 回投与への変更に関する調査）					
目 的	10 mg 週 2 回投与から 25 mg 週 1 回投与へ変更した場合の 25 mg 週 1 回投与時における安全性、有効性を使用実態下にて検討する。				
調 査 方 式	中央登録方式	調 査 期 間	平成 22 年 8 月～ 平成 23 年 12 月	観 察 期 間	12 週間
施 設 数	1 施設	収 集 例 数	3 例 ^{a)}	目 標 数	30 例
^{a)} 症例登録期間は、平成 23 年 6 月 30 日までの予定であったが、10 mg 週 2 回投与の症例は極めて少数であり、登録期間終了時の登録症例数は 1 例であった。そのため登録期間を平成 23 年 9 月 30 日まで延長し、登録症例数は 3 例となった。しかしながら、その後の登録も見込めないことから、平成 23 年 9 月 30 日で登録終了とされた。					

エンブレル皮下注 25 mg の初回承認時に、下記の承認条件が付された。なお、エンブレル皮下注 25 mg シリンジ 0.5 mL、同皮下注用 10 mg 及び同皮下注 50 mg シリンジ 1.0 mL の承認時には承認条件 2、3 及び 4 が付されている。

初回承認時の承認条件

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. 本剤 10 mg 及び 25 mg 投与時の関節破壊の進展防止効果、安全性等を確認するため、適切な対照群をおいた長期（1 年以上）にわたる二重盲検比較臨床試験を実施して、その結果を速やかに報告し、用法・用量の適切性について検討すること。
3. 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。
4. 自己投与については、有効性が確認され、安全性上も問題がないと判断できる患者に対してのみ実施されるよう、適切な措置を講じること。

「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。」について、

使用成績調査は本剤が使用された全例を対象として実施され（「2. 使用成績調査の概要」の項参照）、中間集計結果¹⁾に基づき、平成 19 年 4 月 27 日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡にて、承認条件を満たしたものと判断された。「本剤 10 mg 及び 25 mg 投与時の関節破壊の進展防止効果、安全性等を確認するため、適切な対照群をおいた長期（1 年以上）にわたる二重盲検比較臨床試験を実施して、その結果を速やかに報告し、用法・用量の適切性について検討すること。」については、平成 24 年 3 月 21 日に関節の構造的損傷の防止に係る効能又は効果の承認事項一部変更承認を取得し、承認条件は満たしたものと判断されている。なお、以下の記載では、エンブレル皮下注用 25 mg、同皮下注 25 mg シリンジ 0.5 mL、同皮下注用 10 mg、同皮下注 50 mg シリンジ 1.0 mL を「本剤」、関節リウマチを「RA」と略す。

2. 使用成績調査

2-1 安全性

収集された 14,391 例から、計 408 例（転院 404 例、投与後データなし 3 例、重複登録 1 例）を除外した 13,983 例が安全性解析対象とされた。

安全性解析対象症例 13,983 例における副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」）は 26.6%（3,721/13,983 例、5,554 件）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臨床試験における 92.4%（134/145 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主な副作用と発現率の概要は、表 1 のとおりであった。（使用上の注意から予測できない副作用については、「4. 副作用及び感染症」の項にて後述）

表 1. 使用成績調査で収集された主な副作用の概要

副作用の種類	発現例数	副作用の種類	発現例数
感染症および寄生虫症	1,209 (8.6)	呼吸器、胸郭および縦隔障害	532 (3.8)
鼻咽頭炎	243 (1.7)	上気道の炎症	203 (1.5)
気管支炎	151 (1.1)	胃腸障害	310 (2.2)
肺炎	132 (0.9)	臨床検査	290 (2.1)
带状疱疹	112 (0.8)	肝胆道系障害	269 (1.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	951 (6.8)	肝機能異常	228 (1.6)
注射部位反応	609 (4.4)	神経系障害	205 (1.5)
発熱	222 (1.6)		
皮膚および皮下組織障害	818 (5.8)		
発疹	307 (2.2)		
そう痒症	190 (1.4)		
紅斑	107 (0.8)		

例数 (%)

これらの副作用発現率は承認時までの臨床試験を上回らなかったが、「肝胆道系障害」の副作用は本調査でのみ認められた。

重篤な副作用の発現率は 4.6%（639/13,983 例、812 件）であり、承認時までの臨床試験における重篤な副作用発現率 13.1%（19/145 例）を上回らなかった。本調査において発現した主な重篤な副作用と発現率の概要は、表 2 のとおりであり、承認時までの臨床試験と大きく異なる傾向は認められなかった。転帰は、回復又は軽快 658 件、未回復 38 件、死亡 79 件、後遺症 8 件、悪化 1 件及び不明 28 件であった（転帰死亡症例については、特定使用成績調査も含めて「4. 副作用及び感染症」の項にて後述）。

なお、安全性解析対象除外症例 408 例のうち本剤が投与されたデータのある 404 例について、6 例に副作用が認められた。発現した事象は膀胱炎、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎、肺炎、带状疱疹、食欲減退及びそう痒症各 1 例であり、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎及び肺炎の各 1 例は重篤な副作用であった。副作用の転帰は、ニューモシスティスジ

¹⁾ 6 カ月間の観察期間が終了した 7,091 例が解析対象とされた。

ロヴェシ肺炎の1例の死亡を除き、回復又は軽快であった。これらはいずれも安全性解析対象症例にも発現した事象であった。

表2 使用成績調査で収集された主な重篤な副作用の概要

副作用の種類	発現例数	副作用の種類	発現例数
感染症および寄生虫症	335 (2.4)	呼吸器、胸郭および縦隔障害	105 (0.8)
肺炎	87 (0.6)	間質性肺疾患	73 (0.5)
敗血症	25 (0.2)	一般・全身障害および投与部位の状態	52 (0.4)
ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	24 (0.2)	発熱	34 (0.2)
带状疱疹	22 (0.2)	胃腸障害	38 (0.3)
尿路感染	16 (0.1)	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)	28 (0.2)
細菌性肺炎	16 (0.1)		
腎盂腎炎	14 (0.1)		

例数 (%)

安全性に影響を及ぼす背景要因について検討するため、以下に示す部分集団解析により検討した結果、性別（女性）、アレルギー歴、合併症（肝障害、腎障害、血液障害、心疾患、感染症、呼吸器疾患、糖尿病）、副腎皮質ホルモン剤の使用歴、罹病期間において背景因子を有する又は罹病期間が長い場合に副作用発現率が高くなる傾向が見られた。

検討した背景因子
性別、妊娠、年齢、体重、BMI、入院・外来の別、前治療の効果、Steinbrocker の Stage 分類、Steinbrocker の Class 分類、胸部 X 線検査実施の有無及び検査異常、ツベルクリン反応、アレルギー歴、既往歴、合併症、副腎皮質ホルモン剤の使用歴、罹病期間、手術歴、喫煙歴、疾患修飾性抗リウマチ薬（以下、「DMARDs」）及び生物学的製剤の使用、併用薬（副腎皮質ステロイド、DMARDs 及びその他の治療薬）、投与量、副作用発現時の投与量、本剤の用法・用量

副作用発現率に影響する理由として、合併症（糖尿病）は糖尿病患者が易感染性状態であることから感染症の罹患率が高いこと、副腎皮質ホルモン剤の使用歴は、同薬の併用による感染症に対する免疫能の低下が考えられたが、その他の要因が影響する理由は、明らかにはなかった。

なお、合併症（肝障害、腎障害、血液障害、心疾患、感染症、呼吸器疾患）、易感染性の状態の患者については、添付文書の「使用上の注意」の項に記載し、注意喚起を行っている。

2-2 重点調査項目

重点調査項目として、安全性解析対象症例（13,983 例）における「感染症²⁾」、「悪性腫瘍³⁾」、「うっ血性心不全⁴⁾」、「間質性肺疾患⁵⁾」、「注射部位反応⁶⁾」、「自己免疫疾患⁷⁾」、「汎血球減少症⁸⁾」、「脱髄疾患⁹⁾」、「再生不良性貧血¹⁰⁾」に関する副作用の発現状況が検討され、結果は、表3のとおりであった。

以上の重点調査項目の調査結果について、申請者は以下のように説明している。

重点調査項目として検討した感染症（日和見感染症等）、うっ血性心不全、間質性肺疾患及び汎血球減少症については、添付文書の「重大な副作用」の項に記載し注意喚起を行っている。悪性腫瘍については、添付文書の「警告」及び「重要な基本的注意」の項に記載し注

²⁾ 肺炎、真菌感染、結核、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎、サイトメガロウイルス感染、敗血症、非定型抗酸菌症

³⁾ 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）の事象のうち、良性腫瘍を除外した事象が対象とされた。

⁴⁾ 基本語で心不全を含む事象が対象とされた。

⁵⁾ 基本語で間質性肺疾患および器質性肺炎の事象が対象とされた。

⁶⁾ 基本語で注射部位を含む事象が対象とされた。

⁷⁾ 基本語で全身性エリテマトーデス及びループス様症候群が対象とされた。

⁸⁾ 汎血球減少症及び骨髄機能不全が対象とされた。

⁹⁾ 高位語で脱髄障害 NEC に該当する事象、基本語で多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎、ギラン・バレー症候群、進行性多巣性白質脳症、脱髄に該当する事象及び医師が記載する有害事象で脱髄を含む事象が対象とされた。

¹⁰⁾ 基本語で再生不良性貧血が対象とされた。

意喚起を行っている。感染症（結核）、注射部位反応及び自己免疫疾患については死亡及び後遺症に至る重篤な副作用の報告はなく、また注射部位反応は全例が非重篤で転帰が回復又は軽快の割合が高いことから、これらについても新たに安全性上特記すべき事項はないと考えられる。

表 3. 使用成績調査で収集された重点調査項目の副作用の概要

重点調査項目		発現例数	回復、軽快及び不明以外の転帰
感染症	肺炎 ^{a)}	180 (1.3)	死亡 12 例、後遺症 1 例
	真菌感染 ^{b)}	38 (0.3)	死亡 1 例、未回復 3 例
	敗血症 ^{c)}	26 (0.2)	死亡 5 例
	ニューモシスティスジロヴェシ肺炎 ^{d)}	25 (0.2)	死亡 6 例
	非定型抗酸菌症 ^{e)}	16 (0.1)	未回復 8 例
	結核 ^{f)}	12 (0.1)	未回復 1 例
	サイトメガロウイルス感染 ^{g)}	4 (<0.1)	死亡 1 例
悪性腫瘍		24 (0.2)	死亡 4 例、未回復 5 例
うっ血性心不全		7 (0.1)	死亡 1 例
間質性肺疾患		87 (0.6)	死亡 10 例、後遺症 1 例、未回復 5 例
注射部位反応		609 (4.4)	未回復 18 例
自己免疫疾患		5 (<0.1)	—
汎血球減少症		9 (0.1)	死亡 2 例、未回復 1 例
脱髄疾患／再生不良性貧血		0	—

例数 (%)

各項目の収集対象は MedDRA 基本語における以下の事象とされた。

- a) 肺炎、気管支肺炎、クラミジア性肺炎、ブドウ球菌性肺炎、カンジダ性肺炎、細菌性肺炎、真菌性肺炎、肺炎球菌性肺炎、ヘモフィルス性肺炎、インフルエンザ性肺炎、クリプトコッカス性肺炎及びマイコプラズマ性肺炎
- b) 肺真菌症、真菌性肺炎、皮膚真菌感染、アスペルギルス症、カンジダ症、カンジダ性肺炎、クリプトコッカス性肺炎、外陰部腔カンジダ症、気管支肺炎アスペルギルス症、口腔カンジダ症、食道カンジダ症、足部白癬、体部白癬、爪真菌症、爪カンジダ症及び白癬感染
- c) 敗血症を含む事象
- d) ニューモシスティスジロヴェシ肺炎
- e) マイコバクテリア又はマイコバクテリウムを含む事象
- f) 結核を含む事象
- g) サイトメガロウイルスを含む事象

2-3 有効性

有効性解析対象は、安全性解析対象症例から有効性解析除外症例 1,089 例（調査対象不適格 40 例¹¹⁾、判定不能 1,035 例、投与期間 2 週間未満 14 例）を除いた 12,894 例とされた。

有効性の評価は投与開始後 4、8、12、16、20 及び 24 週において、DAS28-ESR の改善値¹²⁾を EULAR 改善基準によって判定し、「Good response」及び「Moderate response」を有効例、「No response」を無効例とした有効率（有効例の割合）が評価された¹³⁾。有効率は投与開始後 4 週 77.2% (3,808/4,930 例)、8 週 80.6% (4,671/5,797 例)、12 週 81.7% (5,032/6,156 例)、16 週 82.0% (5,188/6,324 例)、20 週 82.6% (5,314/6,435 例) 及び 24 週 83.8% (6,124/7,310 例) であり、8 週以降の有効率は 80%以上であった。

以上、申請者は有効性に関する新たな問題点は認められなかった旨を説明している。

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）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、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」の項

¹¹⁾ 悪性 RA（リウマトイド血管炎）12 例、若年性 RA9 例、成人発症スチル病 6 例、乾癬性関節炎 3 例、混合性結合組織病、乾癬、再発性多発性軟骨炎、サルコイドーシス、高安静脈炎、高安静病、掌蹠膿疱症、尋常性乾癬、大動脈炎症候群、多中心性細網組織球症各 1 例。

¹²⁾ 28 関節評価（疼痛関節数、腫脹関節数）、VAS（患者による全般評価）及び ESR（血沈値）から算出される Disease Activity Score（疾患活動性スコア）について、投与前スコアから投与後スコアを減じて算出した値

¹³⁾ 欠測値は LOCF 法で補完された。

参照)。

小児 (15 歳未満) : 安全性解析対象症例として 11 例 (3~14 歳)、有効性解析対象症例として 6 例 (11~14 歳) が収集された。副作用は発熱 (非重篤) 1 例であった。また、DAS28-ESR が検討可能な 5 例に関しては、投与開始後 4 週目から 24 週目における有効例は 4 例又は 5 例であった。

高齢者 (65 歳以上) : 安全性解析対象症例として 4,756 例、有効性解析対象症例として 4,287 例が収集され、副作用発現率 28.1% (1,335 例) は、非高齢者 (15 歳以上 65 歳未満、9,216 例) の 25.9% (2,385 例) と比較して高かった。高齢者で副作用発現率が高かった主な副作用の器官別大分類は「感染症および寄生虫症」9.9% (469 例)、「胃腸障害」2.6% (123 例) 等であった (非高齢者 : 8.0% [740 例]、2.0% [187 例])。また、重篤な副作用の発現率は 6.9% (326 例) であり、非高齢者の 3.4% (313 例) よりも高かった。高齢者で副作用発現率が高かった主な重篤な副作用は、肺炎 1.1% (53 例)、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎 0.3% (15 例)、敗血症 0.3% (14 例) 等であった (非高齢者 : 0.4% [34 例]、0.1% [9 例]、0.1% [11 例])。副作用の転帰は、回復又は軽快 1,809 件、悪化 1 件、未回復 87 件、死亡 53 件、後遺症 5 件及び不明 35 件であった。また、DAS28-ESR に基づく有効率は 74.4~81.5% で推移した (非高齢者 : 78.5~84.8% で推移)。

妊産婦 : 登録時の妊娠例はなかったが、本調査登録後、妊娠として切迫流産 (重篤) を起こした 1 例が収集された。妊娠時期等の詳細は不明であるが、本剤は継続投与され、転帰は回復であった。

腎機能障害を有する患者 : 安全性解析対象症例として 556 例、有効性解析対象症例として 503 例が収集され、副作用発現率 34.4% (191 例) は、正常腎機能患者 (13,427 例) の 26.3% (3,530 例) と比較して高かった。腎機能障害を有する患者で副作用発現率が高かった主な副作用の器官別大分類は、「感染症および寄生虫症」12.4% (69 例)、「腎および尿路障害」2.2% (12 例) であった (正常腎機能患者 : 8.5% [1,140 例]、0.2% [21 例])。重篤な副作用の発現率は、10.6% (59 例) であり、正常腎機能患者の 4.3% (580 例) よりも高かったが、傾向が大きく異なるものはなかった。発現した副作用の転帰は、回復又は軽快 254 件、未回復 18 件、死亡 16 件、後遺症 1 件及び不明 4 件であった。また、DAS28-ESR に基づく有効率は 70.7~74.6% で推移した (正常腎機能患者 : 77.5~84.2% で推移)。

肝機能障害を有する患者 : 安全性解析対象症例として 655 例、有効性解析対象症例として 584 例が収集され、副作用発現率 40.3% (264 例) は、正常肝機能患者 (13,328 例) の 25.9% (3,457 例) より高かった。発現した副作用の転帰は、回復又は軽快 365 件、未回復 25 件、死亡 11 件、後遺症 3 件及び不明 9 件であった。また、DAS28-ESR に基づく有効率は 71.3~82.7% で推移した (正常肝機能患者 : 77.5~83.9% で推移)。

上記の特別な背景を有する患者において、申請者は以下のように説明している。

高齢者において「感染症および寄生虫症」の発現率が高かったことについては、高齢者への投与に対する注意は添付文書の「警告」及び「使用上の注意」に記載済みであり、引き続き注意喚起を継続することが重要と考えられる。

腎機能障害を有する患者で副作用発現率、重篤な副作用発現率が高かったことについては、感染症発現に関しては添付文書の「警告」及び「使用上の注意」、腎機能障害については「重大な副作用」の項に記載済みであり、今後も経過観察を慎重に行うことが重要と考える。当該患者において有効率が低かった理由は、腎機能障害を有する患者は正常腎機能患者よりも投与前の DAS28-ESR の平均値が低く、投与前と投与 24 週後の DAS28-ESR の変化量

が小さいことが考えられる。

肝機能障害を有する患者で副作用発現率、重篤な副作用発現率がいずれも高かったことについて、肝機能障害に対する注意は既に添付文書の「警告」や「使用上の注意」に記載済みであり、当該患者への本剤の投与は、今後も経過観察を慎重に行うことが重要と考える。

以上より、申請者は、本調査において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及び肝機能障害を有する患者）について、新たな対応が必要となる特段の問題は認められていないと考えると説明している。

2-5 自己投与

安全性解析対象例 13,983 例のうち、自己投与例は 55.6% (7,768 例)、非自己投与例は 44.4% (6,215 例) であった。自己投与例の内訳は、医師投与から自己投与への移行例 97.7% (7,586 例)、自己投与のみ¹⁴⁾1.4% (110 例) 及びその他¹⁵⁾0.9% (72 例) であった。副作用発現率は医師投与から自己投与への移行例 24.1% (1,831/7,586 例) 及び自己投与のみ 20.0% (22/110 例) であり、非自己投与例の 29.4% (1,829/6,215 例) を上回らなかった。投与開始 24 週後における DAS28-ESR に基づく有効率は、非自己投与例 80.3% (2,392/2,980 例) 及び自己投与例 86.1% (3,695/4,291 例) であった。なお、自己投与のみの 110 例のうち、使用成績調査中に初回から自己投与を行った 21 例は、いずれも医師が自己投与可能と判断した患者であることが確認されている。

申請者は、自己投与症例について、副作用発現率は医師による投与症例と同程度であり、特段の問題は認められていないと説明している。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）は、以上の使用成績調査に関する申請者の説明を了承した。

3. 特定使用成績調査

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 680 例から、調査対象外である悪性腫瘍の既往又は合併のある 5 例を除外¹⁶⁾した 675 例が安全性解析対象とされた。

安全性解析対象症例における本剤投与期間の中央値は 940 日（最小 2 日、最大 1,299 日）であり、6 カ月未満 17.0% (115 例)、6 カ月以上 12 カ月未満 12.6% (85 例)、12 カ月以上 24 カ月未満 15.3% (103 例)、24 カ月以上 36 カ月未満 29.0% (196 例)、及び 36 カ月以上 26.1% (176 例) であった。1 回当たりの平均投与量は 25 mg が 92.6% (625 例)、25 mg 超が 7.0% (47 例) 及び 12.5 mg 以上 25 mg 未満が 0.4% (3 例) であり、1 週当たりの平均投与量は 50 mg が 60.7% (410 例)、25 mg 以上 50 mg 未満が 25.0% (169 例)、25 mg が 11.3% (76 例) 及び 25mg 未満が 3.0% (20 例) であった。副作用発現率 37.9% (256 例) は、承認時までの長期投与の臨床試験の副作用発現率 95.6% (129/135 例) を上回らなかった。本調査において発現した主な副作用と発現率の概要は、表 4 のとおりであった。

また、本調査において発現した重篤な副作用の発現率は 8.9% (60 例 75 件) であり、主な重篤な副作用と発現率の概要は、表 5 のとおりであった。

転帰は回復又は軽快 48 件、未回復 6 件、死亡 2 件（代謝性アシドーシス及び間質性肺疾患各 1 件）及び不明 4 件であった。副作用の発現状況について、使用成績調査と異なる傾向は認められなかった。

¹⁴⁾ 調査前から自己投与実施 83 例、初回から自己投与 21 例（患者又はその家族が医療従事者 11 例及び医師の判断による 10 例）、不明 6 例

¹⁵⁾ 自己投与に移行後に医師による投与に再移行した症例 44 例及び医師による投与と自己投与を繰り返した症例 28 例

¹⁶⁾ 本特定使用成績調査の目的の 1 つである、長期使用時の悪性腫瘍の発現に影響を及ぼすと考えられたため、安全性解析対象から除外された。

表 4. 長期使用に関する特定使用成績調査で収集された主な副作用の概要

副作用の種類	発現例数	副作用の種類	発現例数
感染症および寄生虫症	106 (15.7)	一般・全身障害および投与部位の状態	43 (6.4)
鼻咽頭炎	22 (3.3)	注射部位反応	30 (4.4)
気管支炎	20 (3.0)	発熱	8 (1.2)
肺炎	13 (1.9)	呼吸器、胸郭および縦隔障害	42 (6.2)
带状疱疹	13 (1.9)	上気道の炎症	20 (3.0)
咽頭炎	8 (1.2)	間質性肺疾患	10 (1.5)
皮膚および皮下組織障害	47 (7.0)	臨床検査	27 (4.0)
発疹	12 (1.8)	胃腸障害	23 (3.4)
そう痒症	10 (1.5)	良性、悪性および詳細不明の新生物 (膿胞およびポリープを含む)	14 (2.1)
湿疹	8 (1.2)		
紅斑	8 (1.2)		

例数 (%)

表 5. 長期使用に関する特定使用成績調査で収集された主な重篤な副作用の概要

副作用の種類	発現例数	副作用の種類	発現例数
感染症および寄生虫症	30 (4.4)	良性、悪性および詳細不明の新生物 (膿胞およびポリープを含む)	13 (1.9)
肺炎	8 (1.2)	乳癌	3 (0.4)
気管支炎	3 (0.4)	胃癌	3 (0.4)
带状疱疹	3 (0.4)	呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (1.5)
		間質性肺疾患	6 (0.9)

例数 (%)

発現時期別の副作用発現率は、1年以内 27.3% (184/675 例)、1年超 2年以内 18.9% (90/475 例)、2年超 3年以内 11.6% (43/372 例) であり、長期使用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、1年以内 4.3% (29/675 例)、1年超 2年以内 5.1% (24/475 例)、2年超 3年以内 3.5% (13/372 例) であり、使用成績調査と比べて長期使用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。なお、安全性解析対象除外症例 5 例のうち 2 例に 4 件の副作用が認められた。1 例は発熱及び硬膜下血腫 (いずれも重篤) が認められ、本剤の投与を中止後死亡した¹⁷⁾。もう 1 例は胸部 X 線異常 (非重篤) が 2 件認められたが、いずれも休薬後軽快した。

長期使用に関する特定使用成績調査における悪性腫瘍の副作用発現率は 1.8% (12 例) であり、申請者は、本剤の承認時までの長期投与と試験の悪性腫瘍発現率 3.0% (4/135 例) と同程度であり、悪性腫瘍発現率が高いとは考えられないと説明している。なお、その他「2-2 重点調査項目」の項に示す副作用の発現状況及び自己投与の有無別の副作用発現状況についても使用成績調査と異なる傾向は見出されなかった。

特別な背景を有する患者 (小児 [収集されなかった。]、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、妊産婦) について、それぞれ安全性及び有効性の検討が行われ、高齢者、腎機能又は肝機能障害を有する患者について、使用成績調査における検討結果と異なる傾向は認められなかった。なお、本剤投与開始時の妊娠例は収集されなかったが、本剤中止症例のうち、中止理由が妊娠であった症例が 6 例認められた。これらのうち 4 例は、本剤投与中に妊娠が確認され中止した。本剤中止時における妊娠期間はそれぞれ 5 週、6 週、11 週、3 カ月であり、いずれの症例も本剤投与中の有害事象の発現は認められなかった。分娩までの詳細調査が可能であった 2 例はいずれも自然分娩で先天性異常は認められなかった。

¹⁷⁾ 乳癌及びブドウ球菌感染症の既往があり、高血圧、細菌性関節炎等、多数の合併症を有する症例であり、転倒後に硬膜下血腫が確認され、手術処置後に発熱を併発し、死亡に至った。

3-1-2 有効性

安全性解析対象症例から、有効性判定不能 93 例¹⁸⁾を除外した 582 例が有効性解析対象とされた。有効性は、使用成績調査と同様に評価された（「2-3 有効性」の項参照）。有効性解析対象症例における有効率は、6 カ月後で 84.2% (448/532 例)、1 年後で 82.7% (467/565 例)、1 年 6 カ月後で 79.8% (459/575 例) 及び 2 年後で 82.1% (473/576 例) とほぼ一定に推移し、使用成績調査と異なる傾向は見出されなかった。

3-1-3 用法・用量変更の影響

本調査開始 2 年後の平成 22 年 2 月に、週 1 回 50 mg の用法・用量が承認され、本調査において 50 mg 週 1 回投与時の安全性についても検討された。50 mg 週 1 回投与に切り替えた症例（以下、「切替え例」）は、安全性解析対象症例 675 例中 47 例（7.0%）であった。これらの症例の総投与期間（平均値±標準偏差）は 1,079.0±41.2 日であり、そのうち 25 mg 週 2 回投与等の投与期間は 924.6±118.2 日、50 mg 週 1 回投与の投与期間は 154.4±116.1 日であった。また、50 mg 週 1 回投与への切替えを行わなかった症例（以下、「非切替え例」）は 628 例（93.0%）で、その総投与期間は 677.4±416.8 日と切替え例の総投与期間と比較して短期間であった。切替え例の副作用発現状況は、非切替え例の 32.8 件/100 人・年よりも高い 43.9 件/100 人・年であったが、50 mg 週 1 回投与時に発現した副作用は 3 例 4 件であり、副作用発現状況は 20.1 件/100 人・年と、切替え前の副作用発現状況 48.7 件/100 人・年を上回らなかった。

なお、申請者は、切替え例の副作用発現状況が非切替え例を上回った結果に関して、合併症あり（切替え例 68.1% [32/47 例]、非切替え例 57.8% [363/628 例]、以下同順）、結核以外の既往歴あり（31.9% [15/47 例]、24.2% [152/628 例]）等、副作用の発現状況に影響を与える可能性のある背景を有する患者の割合が高いことが要因であると考えられると説明した。以上を踏まえ、用法・用量の変更に関して、新たに安全性上特記すべき事項はないと考えられると説明している。

機構は、以上の長期使用に関する特定使用成績調査における申請者の説明を了承した。

3-2 10 mg 週 2 回投与から 25 mg 週 1 回投与への変更に関する特定使用成績調査

3-2-1 安全性

収集された 3 例全例が安全性解析対象とされた。このうち 2 例 3 件の副作用が発現した。内訳は、注射部位反応（非重篤）2 件、肺炎（重篤）1 件で、転帰は全て軽快であった。

3-2-2 有効性

安全性解析対象症例の全 3 例が有効性解析対象とされた。本剤の有効性は、担当医師が調査開始 12 週後又は中止時に、RA の症状及び検査値を本調査開始前（10 mg 週 2 回投与から 25 mg 週 1 回投与への切替え時）と比較して、有効又は無効で評価された¹⁹⁾。

有効性解析対象症例の 3 例が「有効」と評価され、申請者は本剤の 10 mg 週 2 回投与から 25 mg 週 1 回投与切替え後の有効性について、収集した症例に関しては特記すべき事項はないと説明している。

機構は、10 mg 週 2 回投与から 25 mg 週 1 回投与への変更に関する特定使用成績調査における、以上の申請者の説明を了承した。

¹⁸⁾ 投与前又は投与後のデータがない症例であり、うち 4 例は除外基準（本剤の投与が 2 週間未満）にも該当した。

¹⁹⁾ RA 症状及び検査値の変化が調査開始前と比較され、「改善、変化なし（維持）、悪化」で評価された。調査開始時点において、RA のコントロール良の場合は「変化なし」以上が、RA のコントロール不十分の場合は「改善」が、それぞれ「有効」と評価された。

4. 副作用及び感染症

再審査期間中、機構に報告された本剤による副作用は 8,456 例 13,228 件であり、重篤な副作用は、2,062 例 2,698 件（内訳：使用成績調査 819 例 1,066 件、使用成績調査〔若年性特発性関節炎〕1 例 1 件、特定使用成績調査 61 例 78 件、その他の調査 2 例 2 件、自発報告 1,179 例 1,551 件）であった。使用上の注意から予測できる主な重篤な副作用の概要は、表 6 のとおりであった。転帰は、回復又は軽快 1,453 件、後遺症 20 件、未回復 163 件、死亡 201 件及び不明 260 件であった。使用上の注意から予測できない重篤な副作用の転帰は、回復又は軽快 354 件、後遺症 6 件、未回復 37 件、悪化 1 件、死亡 71 件及び不明 132 件であった。

表 6. 再審査期間中に収集された主な重篤な副作用の概要

重篤な副作用の種類	件数
使用上の注意から予測できる重篤な副作用（1,746 例）	2,097（100）
肺炎	251（12.0）
間質性肺疾患	250（11.9）
ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	107（5.1）
発熱	63（3.0）
带状疱疹／敗血症	各 55（2.6）
使用上の注意から予測できない重篤な副作用（466 例）	601（100）
胸水／下痢	各 14（2.3）
サルコイドーシス／胸膜炎 ^{a)}	各 11（1.8）
播種性血管内凝固	10（1.7）
呼吸不全／心筋梗塞／大腸穿孔／突然死	各 9（1.5）
肺障害 ^{b)} ／嘔吐／血圧上昇	各 8（1.3）
死亡／脳出血／脳梗塞／ヘノッホ・シェーンライン紫斑病／白血球破砕性血管炎／急速進行性糸球体腎炎／末梢性浮腫	各 7（1.2）

件数（％）

a) 21 件報告されたが、11 件は感染による発現であるため、使用上の注意から予測できる副作用と判断された。

b) 10 件報告されたが、2 件は間質性肺疾患による発現であるため、使用上の注意から予測できる副作用と判断された。

使用上の注意から予測できない重篤な副作用のうち、集積が多く認められた副作用について、申請者は表 7 に示す対応内容を説明した。

表 7. 追加対応を検討した副作用とその対応内容

検討した副作用	対応内容
胸水	平成 25 年 6 月に添付文書の「その他の副作用」の項に胸水を追記し、注意喚起を行った。
下痢、嘔吐、血圧上昇、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病、白血球破砕性血管炎、末梢性浮腫・浮腫 ^{a)}	副作用発現に対する新たな傾向は認められないことから、現時点では特別な対応は不要と判断した。
心筋梗塞関連、脳梗塞、脳出血	発現症例の多くは複数のリスクファクターを有しており、本剤が直接の要因として特定し得る新たな知見は認められなかったことから、現時点では特別な対応は不要と判断した。
サルコイドーシス	平成 26 年 7 月に添付文書の「その他の副作用」にサルコイドーシスを追記し、注意喚起を行った。
胸膜炎、播種性血管内凝固、呼吸不全関連、消化管穿孔関連、突然死・死亡、急速進行性糸球体腎炎	本剤が副作用発現の直接要因として特定し得る新たな知見は認められなかったことから、現時点では特別な対応は不要と判断した。
肺障害	内訳は、添付文書の「重大な副作用」で注意喚起されている間質性肺炎（6 件）及び抗好中球細胞質抗体陽性血管炎に関連する肺症状（1 件）と、詳細情報未入手（3 件）であったため、対応は不要と判断した。

a) いずれも添付文書の「その他の副作用」の項に記載されているが、重篤な症例の発現は予測できないため、使用上の注意から予測できない副作用と評価された。

再審査期間中に報告された転帰が死亡となった副作用 214 例 272 件の概要は、表 8 のとおりであり、申請者は以下の安全対策及び監視活動の実施により、現時点で安全確保のための追加の措置を講じる必要はないと説明している。

- ✓ 本剤の作用機序から考えて、重篤な感染症、間質性肺疾患、悪性腫瘍等の死亡に至る副作用の発現が想定されたため、関連医学会にて策定されたガイドラインにて医療関係者に情報提供することで、本剤の適正使用を促進していること。
- ✓ 本剤の使用成績調査等の情報を安全性情報冊子としてまとめ、医療関係者に情報提供することで、注意喚起を継続していること。
- ✓ 平成 22 年 9 月に死亡症例を含む重篤な副作用の国内集積及び出荷数量の推移の監視活動を開始して以降、死亡症例の発現に増加傾向は認められていないこと。

表 8. 再審査期間中に報告された転帰が死亡の主な副作用の概要

重篤な副作用の種類		件数	重篤な副作用の種類		件数
感染症および寄生虫症	肺炎	109 (40.1)	良性、悪性および詳細不明の新生物 (膿瘍およびボリブを含む)		30 (11.0)
	ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	31 (11.4)		胃瘍	5 (1.8)
	敗血症	17 (6.3)	一般・全身障害および投与部位の状態		22 (8.1)
	細菌性肺炎	14 (5.1)		突然死	9 (3.3)
		8 (2.9)		死亡	7 (2.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		50 (18.4)	心臓障害		12 (4.4)
	間質性肺疾患	38 (14.0)			
	呼吸不全	5 (1.8)			

件数 (%)

なお、再審査期間中に外国の感染症例が 1 件報告されており、申請者は同報告について以下のように説明している。

当該症例は、本剤使用患者におけるクロイツフェルトヤコブ病（以下、「CJD」）の報告であるが、ウシ海綿状脳症との関係が指摘されている変異型 CJD ではないとされている。なお、本剤は平成 21 年に米国産ウシ原料を用いない製造方法への承認事項一部変更承認されていることから、本剤による変異型 CJD 発生の懸念はないと考える。

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

再審査期間中及び再審査期間終了以降（平成 25 年 1 月 19 日～平成 29 年 7 月 7 日）、他の薬剤との相互作用が疑われた症例が 2 件収集され、申請者は以下のように説明した。

1 件は、サラゾスルファピリジンとの併用により、白血球数減少（重篤）が発現したとの報告であった。サラゾスルファピリジンとの併用については、「使用上の注意」の「相互作用」の「併用注意」の項で、併用による白血球数減少を注意喚起していることから、新たな注意喚起は不要と判断した。

もう 1 件は、フェンタニル貼布剤との併用後、傾眠及び視力障害（いずれも非重篤）が認められた症例であった。本剤投与を継続したままフェンタニルの投与を中止したところ、回復し、フェンタニル中止後の発現がないことから、同薬による可能性が考えられたが、本剤との相互作用は完全には否定できなかった。本剤とフェンタニルとの相互作用が疑われる国内症例の集積は本症例 1 件のみであり、現時点では新たな注意喚起は不要と判断した。

機構は、申請者の説明を了承した。

6. 重大な措置、海外からの情報

本剤は平成 29 年 2 月現在、世界 119 カ国において承認され、110 カ国において販売されている。再審査期間中及び再審査期間終了以降（平成 25 年 1 月 19 日～平成 29 年 7 月 7 日）

に、国内外において安全性に関する重大な措置はなかった。本剤に関する海外の措置報告が再審査期間及び再審査期間終了以降に 22 報（表 9、番号 1～22）報告された。

表 9. 海外措置報告一覧

番号	概要
1	ウェゲナー肉芽腫症への投与を推奨しないこと及び悪性腫瘍に関する記載が Company Core Data Sheet（以下、「CCDS」）に追記された。
2	注射針のプラスチック製ケースに亀裂があることが判明したため、英国で回収が行われた。
3	B 型肝炎の再活性化に関する記載が CCDS に追記された。
4	添付の溶解液シリンジのゴム栓が外れる等の可能性があり、無菌性を保証できず、北米で回収が行われた。
5	敗血症、結核を含む感染及び結核の再活性化、スティーブンス・ジョンソン症候群、多形紅斑、中毒性表皮壊死融解症に関する記載が CCDS に追記された。
6	CCDS 及び USPI（United States Package Inserts：米国添付文書）に乾癬の発症又は増悪、糖尿病患者の低血糖及び小児や若年成人における悪性リンパ腫を含む悪性腫瘍の発現に関する記載が追記された。
7	侵襲性の真菌感染を含む日和見感染、非黒色腫皮膚癌の発生、アルコール性肝炎患者への投与に関する記載が CCDS に追記された。
8	黒色腫及びメルケル細胞癌に関する記載が CCDS に追記された。
9	若年性特発性関節炎患者での炎症性腸疾患に関する記載が CCDS に追記された。
10	抗好中球細胞質抗体陽性血管炎を含む全身性血管炎に関する記載が CCDS に追記された。
11	若年性特発性関節炎患者での炎症性腸疾患に関する記載が USPI に追記された。
12	黒色腫及びメルケル細胞癌に関する記載が USPI に追記された。
13	シリンジ破損の可能性があり、無菌性を保証できず、北米で回収が行われた。
14	米国食品医薬品局（以下、「FDA」）は、本剤を含む抗 TNF 製剤、アザチオプリン又はメルカプトプリンで治療している小児及び若年成人患者における肝脾 T 細胞リンパ腫の報告に関する安全性レビューを更新した。
15	レジオネラ及びリステリアによる重篤な感染症及び結核の定期検査推奨に関する記載が CCDS に追記された。
16	FDA は、本剤を含む抗 TNF 製剤と小児及び若年成人（30 歳以下）患者における悪性腫瘍に関する安全性レビュー通知を更新し、安全性サーベイランスの強化を要請した。
17	副作用として強膜炎が CCDS に追記された。
18	若年性特発性関節炎の適応、投与量、ヒト母乳への移行、B 型肝炎再燃関連の記載が CCDS に追記された。
19	胎盤通過性に伴う新生児の感染症リスク増加及び生ワクチン接種に対する注意が CCDS に追記された。
20	抗 TNF 製剤使用患者で白血病の発現が報告されていることが CCDS に追記された。
21	HealthCanada の安全性レビューの結果、妊娠期間中に本剤の投与を受けた出生児では、未投与の出生児と比べ、先天性欠損を起こす可能性がわずかに上昇したことが報告された。
22	イスラエル国内流通過程で保管温度の逸脱のため、製剤が回収された。

これらの報告に対する対応として、申請者は以下表 10 に示す添付文書の改訂を行っている。

表 10. 海外措置報告に伴う添付文書の改訂

対応する報告の番号	改訂時期	改訂内容
1,6,8,12,14,16,20	平成 22 年 5 月	「重要な基本的注意」の項に、本剤を含む抗 TNF 製剤を使用した小児や若年成人においても、リンパ腫等の悪性腫瘍が報告されている旨を追記。
3	平成 19 年 7 月	「使用上の注意」の項について、B 型肝炎の再活性化に関する改訂を行った。
5	平成 21 年 1 月	「使用上の注意」の項について、「スティーブンス・ジョンソン症候群」、「多形紅斑」及び「中毒性表皮壊死融解症」に関する改訂を行った。
10	平成 23 年 12 月	「その他の副作用」の項に、「ヘノッホ・シェーンライン紫斑病」等を追記。
15	平成 23 年 12 月	「重要な基本的注意」の項に、結核感染の検査法としてインターフェロン γ 応答測定（クオンティフェロン）を追記するとともに、抗結核薬を投与する患者を明記した。
17	平成 24 年 9 月	「その他の副作用」の項に、「強膜炎」を追記。
18	平成 25 年 6 月	「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項に、ヒト母乳中へ移行することが報告されている旨を追記。
19	平成 26 年 7 月	本剤が胎盤を通過し、出生児の血清から検出されたとの報告があることから、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項に、胎盤透過性及び生ワクチンの接種に関する追記。

また、以下の報告については、対応が不要な旨を説明している。

- ✓ ウェゲナー肉芽腫症への投与が推奨されないこと（番号 1）：本邦において、本剤は当該疾患の適応を有していない。

- ✓ 外国における回収情報（番号 2、4、13 及び 22）：本事例は日本に輸入されていない製剤であり、国内流通製品には影響がない。
- ✓ 日和見感染症（番号 7）：添付文書の「使用上の注意」の項で既に注意喚起済みである。
- ✓ アルコール性肝炎患者への投与（番号 7）：現時点では国内の使用経験が少ない。
- ✓ 非黒色腫皮膚癌（番号 7）：本剤承認時より添付文書の「警告」、「使用上の注意」及び臨床成績の項に記載し、注意喚起を行っている。
- ✓ 若年性特発性関節炎患者の炎症性腸疾患（番号 9 及び 11）：国内においては若年性特発性関節炎患者での潰瘍性大腸炎、クローン病等の炎症性腸疾患の報告はない。
- ✓ 出生児の先天性欠損（番号 21）：症例の多くは本剤投与中に他の薬剤も投与しており、本剤の先天性欠損への影響を結論づけることはできない。

以上より、現時点で新たな対応は必要ないと判断するが、今後も注意喚起の必要性等を検討し、必要に応じて対応を行う。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

7. 研究報告

再審査期間中及び再審査期間終了以降（平成 25 年 1 月 19 日～平成 29 年 7 月 7 日）に 17 報（表 11、番号 1～17）の研究報告があり、全て安全性に関する報告であった。

表 11. 研究報告一覧

番号	概 要
1	ウェゲナー肉芽腫症患者において、本剤の寛解維持に対する効果をプラセボ対照群と比較検討した結果、疾患再燃の相対リスクについて、両群間に有意な差はなかった。また、本剤投与群でのみ 6 件の固形癌が発現した。
2	北米及び欧州で、RA 患者を対象に重篤な有害事象、感染症、悪性腫瘍及び死亡について、一般的なデータと比較検討した結果、本剤長期投与では、当該各事項の発現の増加は認められなかったものの、リンパ腫については、一般的な発現頻度を上回った。
3	抗 TNF 製剤投与症例における後向きの症例評価が行われ、本剤投与症例で 2 例の死亡例があった。
4	抗 TNF 製剤が投与された 117 例の後向きの症例評価が行われ、本剤投与症例で 3 例が敗血症で死亡していた。
5	本剤投与症例における後向きの症例評価が行われ、6 例が死亡しており、死因は大動脈瘤修復術後の合併症、肺癌、後腹膜出血、うっ血性心不全、呼吸不全、脳動脈瘤破裂であった。
6	海外のプラセボを対照試験において、本剤を含む抗 TNF 製剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用により、効果の増強は見られず、かつ抗 TNF 製剤単独治療に比べ重篤な感染症を含む副作用発現率が高かった。
7	データベースを用い、米国における本剤、インフリキシマブ（遺伝子組換え）及びアダリムマブ（遺伝子組換え）が関連するブドウ膜炎発現症例を比較したところ、本剤投与患者に有意に多く認められた。
8	トルコにおいて、RA 患者に対する抗 TNF 製剤療法と新生物発現の関連を検討した結果、15 例の悪性腫瘍（固形癌 13 例、リンパ増殖性疾患 2 例）が認められ、うち 10 例が本剤投与症例であった。
9	無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同臨床試験によりアルコール性肝炎患者に対する本剤の安全性と有効性を検討した結果、投与開始後 6 カ月時点での死亡率は、本剤投与群で有意に高かった。中等度から重度のアルコール性肝炎患者において、本剤は 6 カ月後の死亡率の有意な上昇に関連しており、アルコール性肝炎治療には有効でないことが示された。重篤な有害事象発生率は本剤投与群で高かった。
10	強直性脊椎炎患者 13 例を対象に、抗ブドウ膜炎薬の候補である本剤長期使用による網膜への毒性作用を、電気生理学的検査によって検討した。桿体応答の b 波伝導時間、標準的な混合応答の b 波伝導時間、錐体応答の N1 波伝導時間は、本剤の使用で有意な増加を示したが、桿体応答、標準的な混合応答、錐体応答振幅に対する本剤の有意な作用を立証することはできなかった。
11	同種幹細胞移植を受けたステロイド抵抗性の急性移植片対宿主病の小児患者に対するコホート研究を比較検討した結果、本剤投与群は本剤非投与群と比較して重症の細菌感染症及び真菌感染症の発現率が高かった。
12	抗 TNF 製剤を投与している全身性リウマチ疾患患者のコレステロール値及びトリグリセリド値が増加する傾向にあることを発見した。コレステロール値は 6 カ月間インフリキシマブ（遺伝子組換え）を投与している患者と比較すると、本剤及びアダリムマブ（遺伝子組換え）を投与している患者で特に増加していた。
13	人工関節置換術もしくは同術を行った RA 患者を対象に生物製剤が周術期手術部位感染（SSI）に与える影響を検討した結果、インフリキシマブ（遺伝子組換え）及び本剤投与が有意に SSI と関連した。
14	FDA の研究者らは、FDA の薬物有害事象報告システムを調査し、小児患者における悪性腫瘍の発現と抗 TNF 製剤が関連している可能性を報告した。しかし、患者の多くで基礎疾患に伴う悪性腫瘍発現の潜在的リスクがあったこと、免疫抑制剤の併用等から、抗 TNF 製剤との明確な因果関係は確立されていない。
15	前向き観察研究として、抗 TNF 製剤投与患者と化学合成 DMARDs 投与患者の化膿性関節炎（SA）のリスクを比較した結果、SA の発症率は、化学合成 DMARDs 投与群に比し、抗 TNF 製剤投与群で有意に高く、RA に使用される抗 TNF 製剤は SA のリスク倍増に関連していた。

番号	概 要
16	抗 TNF 製剤治療を受けた RA 患者では、生物製剤未治療の患者と比べ、黒色腫のリスクの上昇が認められた。
17	0～17 歳の本剤投与患者における悪性疾患報告率が米国一般集団より高く、ホジキンリンパ腫の割合に起因するものと考えられた。

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。

抗 TNF 製剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用（番号 6）について、アバタセプト（遺伝子組換え）承認後の平成 23 年 12 月に、「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」の項に同薬との併用を行わない旨を記載し、注意喚起を行った。

小児又は若年成人における悪性腫瘍の発現（番号 14）について、「使用上の注意」の「重要な基本的注意」の項において注意喚起を行った（「6. 重大な措置、海外からの情報」の項参照）。その他については新たな注意喚起は不要と判断したが、今後も同様の情報の収集に努め、必要に応じて安全性確保措置を検討する。

機構は、申請者の説明を了承した。

8. 承認条件

機構は、「2. 使用成績調査」及び「3. 特定使用成績調査」の項に記載のとおり、使用成績調査及び特定使用成績調査結果に基づき、承認条件「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。」について、満たされたものと判断した。

「自己投与については、有効性が確認され、安全性上も問題がないと判断できる患者に対してのみ実施されるよう、適切な措置を講じること。」については、自己投与の有無により有効性及び安全性に異なる傾向は認められておらず、承認条件に係る適正使用の啓発²⁰⁾は適切に実施されていると考えられることから、承認条件は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づれにも該当しない。）と判断した。

以上

²⁰⁾ 投与の煩雑さを軽減するための取組み（ペン製剤の開発〔2013 年承認〕、可動関節に制限のある RA 患者向け補助具の提供）、自己投与に関する情報提供（医療関係者及び患者向け資材の配布、医療関係者に対する自己注射指導の実施及び自己注射手技に関する 24 時間の問合せ窓口の開設）が実施された。また、当該取組みは今後も継続して実施される。