

再審査報告書

令和2年2月7日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.8 mL ^{※1} ② ヒュミラ皮下注 20 mg シリンジ 0.4 mL ^{※2}
有 効 成 分 名	アダリムマブ（遺伝子組換え）
申 請 者 名	アッヴィ合同会社
再審査申請時の承認の 効能・効果 ^{※3}	1.① 関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む） ^{※4} 2. 既存治療で効果不十分な下記疾患 2a.① 尋常性乾癬、関節症性乾癬 2b.① 強直性脊椎炎 2c.①② 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎 2d.① 腸管型ベーチェット病 3.① 中等症又は重症の活動期にあるクローン病の寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る） 4.① 中等症又は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 ^{※5}	関節リウマチ 通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として 40 mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。なお、効果不十分な場合、1 回 80 mg まで増量できる。 尋常性乾癬、関節症性乾癬 通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 80 mg を皮下注射し、以後 2 週に 1 回、40 mg を皮下注射する。なお、効果不十分な場合には 1 回 80 mg まで増量できる。 強直性脊椎炎 通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として 40 mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。なお、効果不十分な場合、1 回 80 mg まで増量できる。 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎 通常、アダリムマブ（遺伝子組換え）として、体重 15 kg 以上 30 kg 未満の場合は 20 mg を、体重 30 kg 以上の場合は 40 mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。 クローン病 通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 160 mg を、初回投与 2 週間後に 80 mg を皮下注射する。初回投与 4 週間後以降は、40 mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。なお、効果が減弱した場合には 1 回 80 mg に増量できる。
承認年月日 ^{※3}	平成 20 年 4 月 16 日 ① ^{※4} 平成 22 年 1 月 20 日 ①（効能・効果 2a の追加） 平成 22 年 10 月 27 日 ①（効能・効果 2b の追加） 平成 22 年 10 月 27 日 ①（効能・効果 3 の追加） 平成 23 年 7 月 1 日 ①②（剤形追加、効能・効果 2c の追加） 平成 24 年 8 月 10 日 ①（効能・効果 1 を関節リウマチ「関節の構造的損傷の防止を含む」に変更） 平成 25 年 5 月 16 日 ①（効能・効果 2d の追加） 平成 25 年 6 月 14 日 ①（効能・効果 4 の追加） 平成 28 年 6 月 20 日 ①（効能・効果 3 の用法・用量を追加）

再審査期間※3	1 8 年 2a～2c, 3 1.の残余期間（各承認日～平成 28 年 4 月 15 日まで） 2d 4 年 4 2d.の残余期間（平成 25 年 6 月 14 日～平成 29 年 5 月 15 日まで）
承認条件※6	<u>関節リウマチ</u> <u>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。</u> <u>腸管型ベーチェット病</u> 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること
備 考	※1 ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.8 mL は、再審査申請後の平成 30 年 7 月 4 日付けで承認整理された。なお、本品目が有していた効能・効果について、平成 28 年 6 月 17 日付け承認の同皮下注 40 mg シリンジ 0.4 mL がすべてを、同皮下注 80 mg シリンジ 0.8 mL が 2c を除く効能・効果を取得している。 ※2 ヒュミラ皮下注 20 mg シリンジ 0.4 mL は、再審査申請後の令和 2 年 1 月 14 日付けで承認整理された。なお、本品目が有していた効能・効果については、平成 30 年 2 月 5 日付け承認の同皮下注 20 mg シリンジ 0.2 mL が取得している。 ※3 再審査申請時までの承認について記載している。 ※4 初回承認時の効能・効果は「関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限る）」 ※5 今回の再審査対象の効能・効果についてのみ、用法・用量を記載している。 ※6 承認時に付与された承認条件のうち、以下については、それぞれの審査の結果、承認条件を満たしたものと判断されている。 [関節リウマチ] ・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。（平成 22 年 10 月 27 日付け事務連絡） ・本剤の有効性（関節破壊の進展防止に関する評価を含む）及び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製造販売後に実施すること（平成 24 年 8 月 10 日付け一変承認） [尋常性乾癬、関節症性乾癬] ・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（平成 24 年 4 月 20 日付け事務連絡） [強直性脊椎炎] ・国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。（平成 27 年 5 月 28 日付け事務連絡） [多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎] ・国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。（平成 28 年 2 月 26 日付け事務連絡） [クローン病] ・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。（平成 24 年 10 月 29 日付け事務連絡）

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の再審査対象の効能・効果について、カテゴリー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（別紙参照）。

また、関節リウマチに係る承認条件については、大規模な使用成績調査及び長期使用に関する調査において、本剤の安全性等について適切に検討されたことから、承認条件は満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.8 mL 及び同皮下注 20 mg シリンジ 0.4 mL（以下、「本剤」）の今回の再審査対象の効能・効果については、医薬品リスク管理計画が策定される以前に承認された。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す使用成績調査、表 2～表 14 に示す特定使用成績調査及び表 15～表 17 に示す製造販売後臨床試験が実施された。

表 1 使用成績調査の概要

使用成績調査：関節リウマチ（以下、「RA」）に関する全例調査	
目的	本剤の未知の副作用（特に重要な副作用について）、使用実態下における副作用の発現状況及び安全性・有効性等に影響を与えと考えられる要因を把握する。
重点調査項目	感染症、結核、悪性腫瘍、投与部位反応、自己免疫疾患、汎血球減少、脱髄性疾患、うっ血性心不全、間質性肺炎の発現状況
調査方法	中央登録方式による全例調査
対象患者	RA 患者（既存治療で効果不十分な場合に限る）
実施期間	平成 20 年 6 月～平成 23 年 5 月
目標症例数	発売開始から本剤使用全例の登録を行い、3,000 例を収集した時点で解析し、当局に報告する。
観察期間	本剤の投与開始から 24 週間
実施施設数	1,421 施設
収集症例数	7,891 例
安全性解析対象症例数	7,738 例
有効性解析対象症例数	7,000 例
備考	

表 2 特定使用成績調査 I の概要

特定使用成績調査 I：RA 患者における長期使用に関する調査	
目的	RA 患者に本剤を長期使用した際の安全性（特に悪性腫瘍、感染症等の発現状況）、有効性に関する情報を収集し、安全性、有効性等に関わる要因を検討する。
重点調査項目	感染症、悪性腫瘍の発現状況
調査方法	中央登録方式
対象患者	使用成績調査（RA 全例調査）参加施設・症例のうち、本調査計画に合意が得られ、本剤が継続使用されている症例（ただし、DAS28-ESR(4) ¹⁾ で評価可能な症例、かつ、投与開始前（使用成績調査（RA 全例調査）の投与開始前）に health assessment questionnaire ²⁾ （以下、「HAQ」）又は modified HAQ（以下、「mHAQ」）を実施している症例）

¹⁾ DAS28：DAS（Disease Activity Score in Rheumatoid Arthritis）は欧州リウマチ連盟（EULAR）提唱の 44 関節を指標にする臨床評価法であるが、煩雑であるため、28 関節の評価を行う簡易版 DAS28 も用いられる。

DAS28-ESR(4)：DAS28-ESR(4)は $0.56 \times \sqrt{(TJC) + 0.28 \times \sqrt{(SJC)} + 0.7 \times \ln(ESR) + 0.014 \times (VAS)}$ の式で算出する（TJC：圧痛関節数、SJC：腫脹関節数、LN：自然対数、ESR：赤血球沈降速度(mm/hr)、VAS：患者による全般評価(0-100mm)）。

DAS28-CRP(4)：DAS28-CRP(4)は $0.56 \times \sqrt{(TJC) + 0.28 \times \sqrt{(SJC)} + 0.36 \times \ln((CRP) \times 10 + 1) + 0.014 \times (VAS) + 0.96}$ の式で算出する（CRP：mg/dl、）。

²⁾ HAQ は、患者自身が 20 の質問（着衣と身繕い、起立、食事、歩行、衛生、伸展、握力、活動の 8 つのカテゴリーからなる）に、それぞれ「簡単にひとりで行える：0 点」、「何とかひとりで行える：1 点」、「人に手伝ってもらえばできる：2 点」、「全くできない：3 点」のうち、自分の状態に一番近いものを選択し、各カテゴリーの最高得点の集計により、身体機能障害指数を評価する方法。mHAQ は 8 カテゴリー 8 質問からなる簡易版。

表 2 特定使用成績調査 I の概要（続き）

実施期間	平成 21 年 11 月～平成 25 年 12 月
目標症例数	300 例（登録症例として 600 例）
観察期間	本剤の投与開始 24 週後（使用成績調査（RA 全例調査）以降）～投与開始 3 年後まで
実施施設数	122 施設
収集症例数	545 例
安全性解析対象症例数	509 例
有効性解析対象症例数	433 例
備考	

表 3 特定使用成績調査 II の概要

特定使用成績調査 II：抗アダリムマブ抗体（以下、「AAA」）の測定に関する調査	
目的	本剤の使用実態下における有害事象発現時の AAA の発現状況を把握することを目的とする。なお、AAA 測定に際し、測定条件確認のために血中アダリムマブ濃度も測定する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	使用成績調査（RA 全例調査）参加施設・症例のうち、有害事象が発現し、調査担当医師が AAA の測定が必要と判断した患者
実施期間	平成 20 年 11 月～平成 21 年 12 月
目標症例数	設定せず
実施施設数	18 施設
収集症例数	45 例
調査症例数	40 例
備考	

表 4 特定使用成績調査 III の概要

特定使用成績調査 III：RA 患者における WPAI ³⁾ 調査	
目的	賃金労働就労及び家事等に従事する RA 患者を対象に、本剤使用実態下における、①WPAI を用いた仕事の生産性及び活動障害、②Health assessment questionnaire-Disability Index（HAQ-DI）を用いた機能障害、③EQ-5D ⁴⁾ を用いた患者の健康状態、④DAS28 の改善度、⑤CDAI ⁵⁾ を用いた改善度、⑥副作用の発現状況、を確認し、⑦安全性及び有効性等に影響を与えと考えられる要因を把握することを目的とした。
調査方法	中央登録方式
対象患者	RA 患者で、かつ、賃金労働就労者（週 35 時間以上の賃金労働就労をしている）若しくは家事等従事者（週 35 時間未満の賃金労働就労、家事、買い物、育児、運動、勉強等、日常生活活動をしている）。ただし、本剤の投与歴のある患者を除く
実施期間	平成 23 年 5 月～平成 27 年 1 月
目標症例数	1,700 例（賃金労働就労者：850 例、家事等従事者：850 例）
観察期間	本剤の投与開始から 48 週間

³⁾ WPAI（Work productivity and activity impairment）：仕事の生産性および日常の活動について関節リウマチによる障害状況を評価する指標であり、「Q1：現在の賃金労働の有無、Q2：過去 7 日間で、関節リウマチにより仕事を休んだ時間、Q3：過去 7 日間で、関節リウマチ以外の理由により仕事を休んだ時間、Q4：過去 7 日間で、実際に働いた時間、Q5：過去 7 日間で、仕事をしている間、関節リウマチが生産性に影響を及ぼした程度、Q6：過去 7 日間で、関節リウマチが仕事以外の日常の様々な活動に影響を及ぼした程度」の 6 項目からなる質問票より、関節リウマチが全体の仕事に影響を及ぼした割合等を算出する。

⁴⁾ EQ-5D（EuroQol Questionnaire 5 Dimensions）：健康状態に起因した生活の質を評価する指標であり、「移動の程度、身の回りの管理、ふだんの活動、痛み／不快感、不安／ふさぎ込み」の 5 項目について「日本語版 EQ-5D の効用値換算表」を用いてスコアを算出する。

⁵⁾ CDAI（Clinical disease activity index）：CDAI は圧痛関節数＋腫脹関節数＋患者による全般的評価（10cm の VAS）＋医師による全般的評価（10cm の VAS）で算出する。その寛解基準は Boolean 基準の腫脹関節数、圧痛関節数、患者全般評価のすべてが 1 以下及び疾患活動性指標の CDAI ≤ 2.8

表 4 特定使用成績調査 III の概要（続き）

実施施設数	607 施設
収集症例数	1,998 例
安全性解析対象症例数	1,967 例
有効性解析対象症例数	1,403～1,695 例（有効性指標によって異なる）
備考	

表 5 特定使用成績調査 IV の概要

特定使用成績調査 IV：RA 患者におけるメトトレキサート（以下、「MTX」）併用に関する調査	
目的	本剤と高用量 MTX（ $\geq 12\text{mg/週}$ ）の併用時における安全性及び有効性を把握する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤の投与開始時に、RA 罹病期間が 2 年以内、MTX の投与期間が 3 カ月以上、MTX の投与量が 12 mg/週 以上、DAS28-CRP(4)が 3.2 超の日本人 RA 患者
実施期間	平成 24 年 9 月～平成 29 年 3 月
目標症例数	350 例
観察期間	本剤の投与開始から 104 週間
実施施設数	128 施設
収集症例数	346 例
安全性解析対象症例数	300 例
有効性解析対象症例数	292 例
備考	

表 6 特定使用成績調査 V の概要

特定使用成績調査 V：関節の構造的損傷の進展の早い RA 患者（以下、「ERA」）を対象とした調査	
目的	ERA 患者における、本剤と MTX 併用時の実臨床下での安全性及び有効性を把握する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	疾患修飾性抗リウマチ薬（disease modifying anti-rheumatic drugs：DMARDs）及び生物学的製剤の使用経験がなく、本剤と MTX の使用を開始する ERA 患者
実施期間	平成 25 年 2 月～平成 27 年 4 月
目標症例数	150 例
観察期間	本剤の投与開始から 24 週間
実施施設数	84 施設
収集症例数	163 例
安全性解析対象症例数	157 例
有効性解析対象症例数	121～146 例（有効性指標によって異なる）
備考	

表 7 特定使用成績調査 VI の概要

特定使用成績調査 VI：ERA 臨床試験の追跡調査	
目的	ERA 臨床試験（M06-859）の治験終了時まで治験薬を継続投与した症例を対象とし、試験終了後 52 週間の有効性及び安全性を把握することにより、生物学的製剤による治療を中止した場合のリスクとベネフィットを検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	ERA 臨床試験にて、治験薬を継続投与した患者のうち、本調査への参加に同意し、治験終了時に本剤以外の生物学的製剤を投与しないとされた患者
実施期間	平成 22 年 1 月～平成 24 年 12 月
目標症例数	最大 300 例
観察期間	治験終了時から 52 週間
実施施設数	75 施設
収集症例数	220 例
安全性解析対象症例数	220 例（うち、本剤投与例は 116 例）
有効性解析対象症例数	186 例（DAS28-ESR(4)有効性解析対象症例数として）
備考	

表 8 特定使用成績調査 VII の概要

特定使用成績調査 VII：ERA 追跡調査の観察期間延長調査	
目的	ERA 追跡調査の観察を終了した症例を対象とし、さらに追加で 2 年間の経過観察を行い、「低疾患活動性達成後の本剤非投与下における低疾患活動性維持率」及び「本剤長期継続投与下における関節破壊進展防止効果」を検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	ERA 追跡調査で 1 年間の観察期間を満了した患者のうち、本調査への参加に同意し、追跡調査期間中に本剤以外の生物学的製剤を投与しない患者
実施期間	平成 23 年 3 月～平成 26 年 12 月
目標症例数	約 125 例
観察期間	ERA 追跡調査の終了時から 104 週間
実施施設数	75 施設
収集症例数	172 例
安全性解析対象症例数	75 例 ^{※1}
有効性解析対象症例数	162 例 ^{※2} (DAS28-ESR(4)有効性解析対象症例数として)
備考	^{※1} 調査票回収後に、97 例が未投与と判明したため、これらを除外した。 ^{※2} 一部の指標について、投与症例及び未投与症例に分けて解析した。

表 9 特定使用成績調査 VIII の概要

特定使用成績調査 VIII：尋常性乾癬及び関節症性乾癬（両者合わせて、以下、「Ps」）における全例調査	
目的	本剤を使用した Ps 患者における、未知の副作用（特に重要な副作用について）、使用実態下における副作用の発現状況及び安全性、有効性等に影響を与えると考えられる要因を把握する。
重点調査項目	感染症、結核、悪性腫瘍、投与部位反応、自己免疫疾患、汎血球減少、脱髄疾患、うつ血性心不全、間質性肺炎の発現状況
調査方法	中央登録方式による全例調査方式
対象患者	既存治療で効果不十分な Ps を有する患者〔(1) 少なくとも 1 種類の既存の全身療法（紫外線療法を含む）で十分な効果が得られず、皮疹が体表面積（BSA）の 10%以上に及ぶ患者、(2) 難治性の皮疹又は関節症状を有する患者〕
実施期間	平成 22 年 1 月～平成 26 年 12 月
目標症例数	本適応に使用する全例の登録を行い、500 例を収集した時点で集計・解析し、当局へ報告する。
観察期間	本剤の投与開始から 24 週間
実施施設数	204 施設
収集症例数	748 例
安全性解析対象症例数	740 例
有効性解析対象症例数	712 例
備考	

表 10 特定使用成績調査 IX の概要

特定使用成績調査 IX：関節症性乾癬（以下、「PsA」）における WPAI 調査	
目的	賃金労働就労に従事する PsA 患者を対象に、本剤使用実態下における、投与後 24 週時の労働生産性への影響、有効性及び安全性を把握する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	Classification for Psoriatic Arthritis (CASPAR) 基準 ⁶⁾ において、PsA と診断され、賃金労働就労者（パートタイムを含む）に該当する患者
実施期間	平成 26 年 12 月～平成 29 年 3 月
目標症例数	130 例
観察期間	本剤の投与開始から 24 週間

⁶⁾ CASPAR 基準：炎症性関節疾患（関節炎、脊椎炎、もしくは付着部炎）で、「現在乾癬にかかっている」を 2 点、その他「過去に乾癬があった」又は「兄弟姉妹や両親、祖父母が乾癬にかかっている」、「典型的な乾癬の爪病変（爪剥離症、陥凹、過角化）がある」、「リウマトイド因子という血液検査が陰性」、「指全体が腫れる指炎がある（あった）」、「手、足の X 線検査で特徴的な所見（関節近傍の新骨形成）がある」を各 1 点として、合計 3 点以上の場合に乾癬性関節炎と診断する。

表 10 特定使用成績調査 IX の概要（続き）

実施施設数	75 施設
収集症例数	148 例
安全性解析対象症例数	148 例
有効性解析対象症例数	106 例
備考	

表 11 特定使用成績調査 X の概要

特定使用成績調査 X：強直性脊椎炎（以下、「AS」）における全例調査	
目的	本剤を使用した AS 患者における、未知の副作用（特に重要な副作用について）、使用実態下における副作用の発現状況及び安全性、有効性等に影響を与えると考えられる要因を把握する。
重点調査項目	感染症、結核、悪性腫瘍、投与部位反応、自己免疫疾患、汎血球減少、脱髄疾患、うっ血性心不全、間質性肺炎の発現状況
調査方法	中央登録方式による全例調査方式
対象患者	既存治療で効果不十分な強直性脊椎炎で、本剤が投与されるすべての患者
実施期間	平成 22 年 10 月～平成 29 年 5 月
目標症例数	本適応症の承認後から、登録された 100 例（投与から 24 週時の評価を完了した症例）を収集した時点で集計・解析し、当局へ報告する。
観察期間	本剤の投与開始から 24 週間
実施施設数	195 施設
収集症例数	400 例
安全性解析対象症例数	396 例
有効性解析対象症例数	374 例
備考	

表 12 特定使用成績調査 XI の概要

特定使用成績調査 XI：若年性突発性関節炎（以下、「JIA」）における全例調査	
目的	本剤を使用した JIA 患者における、未知の副作用（特に重要な副作用について）、使用実態下における副作用の発現状況及び安全性、有効性等に影響を与えると考えられる要因を把握する。
重点調査項目	感染症、結核、悪性腫瘍、投与部位反応、自己免疫疾患、汎血球減少、脱髄疾患、うっ血性心不全、間質性肺炎の発現状況
調査方法	中央登録方式による全例調査方式
対象患者	既存治療で効果不十分な JIA 患者で、本剤が投与されるすべての患者
実施期間	平成 23 年 7 月～平成 30 年 2 月
目標症例数	本適応症の承認後から、登録を行い、100 例を収集した時点で集計・解析を行い、当局へ報告する。
観察期間	本剤の投与開始日から 24 週間
実施施設数	111 施設
収集症例数	368 例
安全性解析対象症例数	356 例
有効性解析対象症例数	207 例
備考	

表 13 特定使用成績調査 XII の概要

特定使用成績調査 XII：クローン病（以下、「CD」）における全例調査	
目的	本剤を使用した CD 患者における、未知の副作用（特に重要な副作用について）、使用実態下における副作用の発現状況及び安全性、有効性等に影響を与えると考えられる要因を把握する。
重点調査項目	感染症、結核、悪性腫瘍、投与部位反応、自己免疫疾患、汎血球減少、脱髄疾患、うっ血性心不全、間質性肺炎の発現状況
調査方法	中央登録方式による全例調査方式
対象患者	中等症又は重症の活動期にある CD 患者（既存治療で効果不十分な場合に限り）で、本剤を使用する患者

表 13 特定使用成績調査 XII の概要（続き）

実施期間	平成 22 年 10 月～平成 24 年 10 月
目標症例数	600 例
観察期間	本剤の投与開始から 24 週間
実施施設数	482 施設
収集症例数	1,695 例
安全性解析対象症例数	1,694 例
有効性解析対象症例数	1,552 例
備考	

表 14 特定使用成績調査 XIII の概要

特定使用成績調査 XIII：CD を対象とした長期使用に関する調査	
目的	本剤を CD 患者に長期使用した際の安全性（特に悪性腫瘍、重篤な感染症等の発現状況）及び有効性に関する情報を収集し、安全性、有効性についての確認、検討を行う。
重点調査項目	悪性腫瘍、重篤な感染症等の発現状況
調査方法	中央登録方式
対象患者	既存治療で効果不十分な中等症又は重症の活動期にある CD 患者で、本剤を使用する患者
実施期間	平成 23 年 11 月～平成 29 年 3 月
目標症例数	500 例
観察期間	本剤投与症例につき、3 年間。
実施施設数	98 施設
収集症例数	504 例
安全性解析対象症例数	389 例
有効性解析対象症例数	310 例
備考	

表 15 製造販売後臨床試験 I の概要

製造販売後臨床試験 I：RA 患者を対象とした長期継続投与試験の市販薬切り替えまでの延長試験	
目的	承認取得後、本剤の市販薬切り替えまで、長期継続皮下投与試験を延長し、その間、主に安全性を評価する。
試験デザイン	多施設、非無作為化、非盲検試験
対象患者	長期継続皮下投与試験に参加した患者のうち、本剤（治験薬）の継続投与を希望する患者
実施期間	平成 20 年 4 月 16 日（RA 承認日）～同年 11 月
用法・用量	本剤 40 mg を隔週皮下投与する。
観察期間	実施医療機関にて本剤（市販薬）の使用が可能となるまで
予定症例数	36 例（最大）
評価項目	有害事象、副作用
投与症例数	10 例
安全性解析対象症例数	10 例
備考	

表 16 製造販売後臨床試験 II の概要

製造販売後臨床試験 II：RA 患者を対象とした非盲検継続投与試験の市販薬切り替えまでの延長試験	
目的	承認取得後、本剤の市販薬切り替えまで、非盲検継続投与試験を延長し、その間、主に安全性を評価する。
試験デザイン	多施設、非盲検試験
対象患者	非盲検継続投与試験に参加した患者のうち、本剤（治験薬）の継続投与を希望する患者
実施期間	平成 20 年 4 月 16 日（RA 承認日）～平成 21 年 2 月
用法・用量	本剤 40 mg を隔週皮下投与する。ただし、十分な効果が得られないと判断され、実施計画書に規定された条件に該当した被験者には 80 mg 隔週皮下投与への増量を可能とする。
観察期間	実施医療機関にて本剤（市販薬）の使用が可能となるまで

表 16 製造販売後臨床試験 II の概要（続き）

予定症例数	320 例（最大）
評価項目	有害事象、副作用
投与症例数	78 例
安全性解析対象症例数	78 例
備考	

表 17 製造販売後臨床試験 III の概要

製造販売後臨床試験 III：RA 患者を対象とした本剤自己注射試験の市販薬切り替えまでの延長試験	
目的	承認取得後、本剤の市販薬切り替えまで、自己注射試験を延長し、その間、主に安全性を評価する。
試験デザイン	多施設、非盲検
対象患者	自己注射試験に参加した患者のうち、本剤（治験薬）の継続自己注射を希望する患者
実施期間	平成 20 年 4 月 16 日（RA 承認日）～同年 12 月
用法・用量	本剤 40 mg を隔週皮下投与する。ただし、十分な効果が得られないと判断され、実施計画書に規定された条件に該当した被験者には 80 mg 隔週皮下投与への増量を可能とする。
観察期間	実施医療機関にて本剤（市販薬）の使用が可能となるまで
予定症例数	312 例（最大）
評価項目	有害事象、副作用
投与症例数	69 例
安全性解析対象症例数	69 例
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤の今回の再審査対象の効能・効果については、医薬品リスク管理計画が策定される以前に承認された。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 使用成績調査（RA 全例調査）

4.1.1. 副作用発現状況

安全性解析対象症例における副作用発現割合は 23.9%（1,847/7,738 例、2,617 件）であり、国内治験の継続試験（M02-564、M03-651 及び M05-775 試験）における副作用発現割合 95.8%（366/382 例）を上回るものではなかった。また、副作用の種類及び発現傾向に著しい違いもなく、特徴的な副作用は認められなかったことから、安全性について新たな対応は不要と判断した。本調査で認められた主な副作用（基本語別で 30 件以上）の発現状況は表 18 のとおりであった。

表 18 使用成績調査における主な副作用・感染症の発現状況

副作用名	発現症例数・件数※（発現割合%）	
感染症および寄生虫症	544	(7.0)
気管支炎	53	(0.7)
帯状疱疹	54	(0.7)
鼻咽頭炎	70	(0.9)
肺炎	82	(1.1)
神経系障害	71	(0.9)
頭痛	30	(0.4)

表 18 使用成績調査における主な副作用・感染症の発現状況（続き）

呼吸器、胸郭および縦隔障害	205	(2.6)
間質性肺疾患	46	(0.6)
上気道の炎症	75	(1.0)
肝胆道系障害	94	(1.2)
肝機能異常	74	(1.0)
皮膚および皮下組織障害	554	(7.2)
湿疹	47	(0.6)
紅斑	46	(0.6)
そう痒症	74	(1.0)
発疹	240	(3.1)
蕁麻疹	46	(0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	453	(5.9)
注射部位紅斑	159	(2.1)
注射部位反応	108	(1.4)
発熱	102	(1.3)

MedDRA/J version 18.1

※：器官別大分類（SOC）は発現症例数、基本語（PT）は発現件数

4.1.2. 重点調査項目

重点調査項目⁷⁾とした副作用の発現状況は表 19 のとおりであり、添付文書の副作用の項に記載の発現頻度を超える事象がなかったことから、新たな対応は不要と判断した。

表 19 重点調査項目における副作用・感染症の発現状況

重点調査項目	発現割合%（発現症例数）
感染症	7.0%（544）
結核	0.1%（7）
悪性腫瘍	0.2%（13）
投与部位反応	4.1%（316）
自己免疫疾患	0.1%（11）
汎血球減少	0.05%（4）
脱髄性疾患	0.03%（2）
うっ血性心不全	0.03%（2）
間質性肺炎	0.7%（50）

MedDRA/J version 18.1

4.2. 特定使用成績調査 I（RA 長期調査）

4.2.1. 副作用発現状況

安全性解析対象症例における副作用発現割合は 34.2%（174/509 例、291 件）であり、主な副作

⁷⁾ 本再審査報告書における各重点調査項目の定義又は MedDRA 検索式は下記の通りである。なお、器官別大分類を SOC、基本語を PT、高位語を HLT、標準検索式を SMQ と略す。

感染症：SOC「感染症および寄生虫症」に含まれる副作用

結核：SOC「感染症および寄生虫症」中、PT に「結核」の文字が含まれる事象

悪性腫瘍：SMQ「悪性腫瘍 狭域」に該当する事象

投与部位反応：SOC「一般・全身障害および投与部位の状態」中、PT に注射部位、投与部位、適用部位、注入部位の文字が含まれる事象

自己免疫疾患：HLT「エリテマトーデスおよびその関連疾患」、「エリテマトーデス（亜型を含む）」に該当する事象、PT にサルコイドーシス、自己免疫、強皮症、多発性筋炎、皮膚筋炎、膠原病、シェーグレン症候群の文字が含まれる事象

汎血球減少：PT 汎血球減少症、再生不良性貧血に該当する事象

脱髄性疾患：SMQ「脱髄 狭域」に該当する事象

うっ血性心不全：PT に心不全の文字が含まれる事象

間質性肺炎：PT 間質性肺疾患に該当する事象

用（基本語別で5件以上）の発現状況は表20のとおりであった。また、3年の観察期間を投与開始から6カ月ごとに分けて副作用発現割合を検討した結果、それぞれ16.9%（86/509例）、9.8%（50/509例）、9.1%（42/462例）、6.5%（26/400例）、6.8%（24/353例）及び6.3%（19/300例）であり、投与開始から6カ月までの副作用発現割合が高く、それ以降の投与継続によっても特定の副作用が増大する傾向は認められなかった。

表20 特定使用成績調査Iにおける主な副作用・感染症の発現状況

副作用名	発現症例数・件数*（発現割合%）	
感染症および寄生虫症	84	(16.5)
気管支炎	18	(3.5)
带状疱疹	9	(1.8)
咽頭炎	6	(1.2)
肺炎	12	(2.4)
尿路感染	5	(1.0)
血管障害	7	(1.4)
高血圧	5	(1.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	35	(6.9)
間質性肺疾患	9	(1.8)
上気道の炎症	19	(3.7)
肝胆道系障害	17	(3.3)
肝機能異常	15	(2.9)
皮膚および皮下組織障害	29	(5.7)
発疹	12	(2.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	20	(3.9)
注射部位紅斑	9	(1.8)

*：SOCは発現例数、PTは発現件数

MedDRA/J version 18.1

4.2.2. 重点調査項目

本調査において重点調査項目とした感染症及び悪性腫瘍の副作用の発現割合は、それぞれ、16.5%（84/509例）及び1.2%（6/509例）であった。これらの発現割合は、同じくRA患者を対象とした観察期間24週間の使用成績調査（全例調査）の結果（それぞれ、7.0%（544/7,738例）及び0.2%（13/7,738例））より高かったが、本調査の観察期間は3年間であり、観察期間の差によるものと考えた。

4.3. 特定使用成績調査II（RA-AAA調査）

AAA測定用の検体が回収された45例中、有害事象を発現した症例は40例であった。血清中アダリムマブ濃度が2µg/mL以上の場合、AAAの測定が不可能であることから、血清中アダリムマブ濃度が2µg/mL未満（定量限界未満含む）の13例に関してAAAの測定を実施したところ、13例中6例にAAAが確認された。AAA陽性例で認められた有害事象は6例9件で、前立腺癌、肝機能異常、注射部位反応、ほてり、DNA抗体陽性、そう痒症、全身紅斑、間質性肺疾患及び上気道の炎症の各1件であったこと及びAAA陽性例のうちアレルギー歴を有するのは1例であり、本症例に発現した有害事象はアレルギー関連事象ではない前立腺癌であったことから、AAAの発現とアレルギーに関連する有害事象の発現の関連性は認められなかった。

4.4. 特定使用成績調査III（RA-WPAI調査）

安全性解析対象症例における副作用発現割合は22.9%（451/1,967例、597件）であった。主な

副作用（基本語別で 10 件以上）の発現状況は表 21 のとおりであり、RA 患者を対象とした他の製造販売後調査とほぼ同様の副作用発現状況であったことから、新たな対応は不要と判断した。

表 21 特定使用成績調査 III における主な副作用・感染症の発現状況

副作用名	発現症例数・件数※（発現割合%）
感染症および寄生虫症	168 (8.5)
気管支炎	24 (1.2)
帯状疱疹	18 (0.9)
鼻咽頭炎	24 (1.2)
咽頭炎	11 (0.6)
肺炎	25 (1.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	51 (2.6)
間質性肺疾患	10 (0.5)
上気道の炎症	25 (1.3)
肝胆道系障害	51 (2.6)
肝機能異常	41 (2.1)
皮膚および皮下組織障害	72 (3.7)
発疹	31 (1.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	69 (3.5)
注射部位紅斑	22 (1.1)
注射部位反応	15 (0.8)
臨床検査	48 (2.4)
白血球数減少	10 (0.5)

※：SOC は発現例数、PT は発現件数

MedDRA/J version 18.1

4.5. 特定使用成績調査 IV（RA-MTX 併用調査）

安全性解析対象症例における副作用発現割合は 30.7%（92/300 例、143 件）であり、主な副作用（基本語別で 3 件以上）の発現状況は表 22 のとおりであった。本調査で認められた副作用の種類及び発現割合等は、使用成績調査（全例調査）と類似したものであり、高用量 MTX 併用時においても本剤の安全性プロファイルに大きな違いはなかった。

表 22 特定使用成績調査 IV における主な副作用・感染症の発現状況

副作用名	発現症例数・件数※（発現割合%）
感染症および寄生虫症	33 (11.0)
気管支炎	5 (1.7)
帯状疱疹	4 (1.3)
上咽頭炎	7 (2.3)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	4 (1.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	13 (4.3)
上気道の炎症	5 (1.7)
肝胆道系障害	12 (4.0)
肝機能異常	8 (2.7)
皮膚および皮下組織障害	9 (3.0)
発疹	5 (1.7)
臨床検査	20 (6.7)
肝機能検査異常	3 (1.0)
白血球数減少	5 (1.7)
肝酵素上昇	4 (1.3)

※：SOC は発現例数、PT は発現件数

MedDRA/J version 20.1

4.6. 特定使用成績調査 V (ERA 調査)

安全性解析対象症例における副作用発現割合は 18.5% (29/157 例、37 件) であり、国内第 III 相試験 (M06-859 試験) における副作用発現割合 79.8% (260/326 例) を上回るものではなかった。本調査で認められた基本語別で 2 例以上の副作用は、肝機能検査異常 (3 例)、鼻咽頭炎、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び白血球数減少 (各 2 例) であり、安全性について新たな問題点は認められなかった。

4.7. 特定使用成績調査 VI (ERA 追跡調査)

安全性解析対象症例のうち、本剤投与症例における副作用発現割合は 35.3% (41/116 例、61 件) であり、主な副作用 (基本語別で 2 件以上) の発現状況は表 23 のとおりであった。なお、本調査において、本剤投与中および本剤投与終了後に発現した有害事象を確認したが、本剤投与中より投与終了後に多く発現した有害事象は頭痛 2 件 (投与中 1 件)、高コレステロール血症及び脂漏性皮膚炎各 1 件 (投与中 0 件) であり、いずれも非重篤であった。これらはいずれも添付文書に記載済みであり、投与終了後について、新たな問題点は認められなかった。

表 23 特定使用成績調査 VI における主な副作用・感染症の発現状況

副作用名	発現症例数・件数* (発現割合%)	
感染症および寄生虫症	25	(21.6)
気管支炎	4	(3.4)
胃腸炎	3	(2.6)
帯状疱疹	3	(2.6)
鼻咽頭炎	8	(6.9)
肺炎	3	(2.6)
口腔ヘルペス	2	(1.7)
神経系障害	3	(2.6)
頭痛	2	(1.7)
眼障害	2	(1.7)
白内障	2	(1.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6	(5.2)
上気道の炎症	4	(3.4)
胃腸障害	5	(4.3)
便秘	2	(1.7)
口内炎	3	(2.6)
臨床検査	2	(1.7)
白血球数減少	2	(1.7)

* : SOC は発現例数、PT は発現件数

MedDRA/J version 18.1

4.8. 特定使用成績調査 VII (ERA 追跡+延長調査)

安全性解析対象症例における副作用発現割合は 22.7% (17/75 例、30 件) であった。基本語別で 2 例以上の副作用は口腔ヘルペス、上気道の炎症 (各 3 例)、副鼻腔炎 (2 例) であり、ERA 調査の副作用発現割合 18.5% と大きな差はなく、RA 全例調査の副作用発現割合 23.9% を超えるものではなかったことから、安全性について新たな対応は不要と判断した。

4.9. 特定使用成績調査 VIII (Ps 全例調査)

4.9.1. 副作用発現状況

安全性解析対象症例における副作用発現割合は 25.5% (189/740 例、309 件) であり、国内長期

投与試験（M04-702 試験）における本剤投与群の副作用発現割合 96.3%（157/163 例）を上回るものではなかった。本調査で認められた主な副作用（基本語別で 5 件以上）の発現状況は表 24 のとおりであり、安全性について新たな対応は不要と判断した。

表 24 特定使用成績調査 VIII における主な副作用・感染症の発現状況

副作用名	発現症例数・件数※（発現割合%）	
感染症および寄生虫症	63	(8.5)
毛包炎	8	(1.1)
带状疱疹	8	(1.1)
鼻咽頭炎	12	(1.6)
咽頭炎	6	(0.8)
肺炎	5	(0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	19	(2.6)
咳嗽	5	(0.7)
上気道の炎症	7	(0.9)
肝胆道系障害	16	(2.2)
肝機能異常	12	(1.6)
皮膚および皮下組織障害	47	(6.4)
脱毛症	5	(0.7)
紅斑	5	(0.7)
そう痒症	5	(0.7)
乾癬	7	(0.9)
筋骨格系および結合組織障害	12	(1.6)
関節痛	5	(0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	43	(5.8)
注射部位紅斑	9	(1.2)
倦怠感	8	(1.1)
末梢性浮腫	6	(0.8)
発熱	16	(2.2)
臨床検査	26	(3.5)
C-反応性蛋白増加	6	(0.8)

※：SOC は発現例数、PT は発現件数

MedDRA/J version 18.1

4.9.2. 重点調査項目

重点調査項目とした副作用の発現割合は、感染症 8.5%（63/740 例）、結核 0.1%（1/740 例）、悪性腫瘍 0.1%（1/740 例）、投与部位反応 1.9%（14/740 例）及び間質性肺炎 0.1%（1/740 例）であり、いずれも添付文書の副作用の項に記載の発現頻度を超える事象はなく、新たな対応は不要と判断した。なお、重点調査項目とした自己免疫疾患、汎血球減少、脱髄性疾患及びうつ血性心不全は認められなかった。

4.10. 特定使用成績調査 IX（PsA-WPAI 調査）

安全性解析対象症例における副作用発現割合は 18.9%（28/148 例、33 件）であり、Ps 全例調査の副作用発現割合 25.5%を上回るものではなかった。主な副作用（基本語別で 2 件以上）はウイルス性上気道感染（3 件）、肝機能異常及び薬剤逆説反応（各 2 件）であった。

4.11. 特定使用成績調査 X（AS 全例調査）

4.11.1. 副作用発現状況

安全性解析対象症例における副作用発現割合は 25.5%（101/396 例、144 件）であり、国内第 III

相試験（M10-239 試験）における副作用発現割合 97.6%（40/41 例）を上回るものではなかった。本調査で認められた主な副作用（基本語別で 3 件以上）の発現状況は表 25 のとおりであり、安全性について新たな対応は不要と判断した。

表 25 特定使用成績調査 X における主な副作用・感染症の発現状況

副作用名	発現症例数・件数※（発現割合%）
感染症および寄生虫症	30 (7.6)
気管支炎	5 (1.3)
胃腸炎	3 (0.8)
上咽頭炎	9 (2.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (2.0)
上気道の炎症	5 (1.3)
肝胆道系障害	9 (2.3)
肝機能異常	7 (1.8)
皮膚および皮下組織障害	18 (4.6)
そう痒症	4 (1.0)
発疹	8 (2.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (3.3)
注射部位紅斑	4 (1.0)
注射部位反応	4 (1.0)
倦怠感	3 (0.8)
臨床検査	14 (3.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.8)
C-反応性蛋白増加	4 (1.0)

※：SOC は発現例数、PT は発現件数

MedDRA/J version 20.1

4.11.2. 重点調査項目

重点調査項目とした副作用の発現割合は、感染症 7.6%（30/396 例）、悪性腫瘍 0.3%（1/396 例）、投与部位反応 2.5%（10/396 例）及び自己免疫疾患 0.3%（1/396 例）であり、いずれも添付文書の副作用の項に記載の発現頻度を超える事象はなく、新たな対応は不要と判断した。なお、重点調査項目とした結核、汎血球減少、脱髄性疾患、うっ血性心不全及び間質性肺炎は認められなかった。

4.12. 特定使用成績調査 XI（JIA 全例調査）

4.12.1. 副作用発現状況

安全性解析対象症例における副作用発現割合は 29.8%（106/356 例、174 件）であり、承認時までの国内第 III 相試験における副作用発現割合 92%（23/25 例）を上回るものではなかった。本調査で認められた主な副作用（基本語別で 3 件以上）の発現状況は表 26 のとおりであり、安全性について新たな対応は不要と判断した。

表 26 特定使用成績調査 XI における主な副作用・感染症の発現状況

副作用名	発現症例数・件数* (発現割合%)	
感染症および寄生虫症	41	(11.5)
気管支炎	7	(2.0)
胃腸炎	5	(1.4)
インフルエンザ	4	(1.1)
上咽頭炎	4	(1.1)
咽頭炎	4	(1.1)
上気道感染	4	(1.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	20	(5.6)
上気道の炎症	15	(4.2)
胃腸障害	14	(3.9)
下痢	3	(0.8)
口内炎	4	(1.1)
嘔吐	3	(0.8)
肝胆道系障害	7	(2.0)
肝機能異常	6	(1.7)
皮膚および皮下組織障害	14	(3.9)
発疹	3	(0.8)
蕁麻疹	4	(1.1)
筋骨格系および結合組織障害	8	(2.2)
関節痛	3	(0.8)
関節炎	3	(0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	23	(6.5)
注射部位紅斑	8	(2.2)
注射部位そう痒感	4	(1.1)
発熱	4	(1.1)
注射部位腫脹	3	(0.8)

*: SOC は発現例数、PT は発現件数

MedDRA/J version 20.1

4.12.2. 重点調査項目

重点調査項目とした副作用の発現割合は、感染症 11.5% (41/356 例)、結核 0.3% (1/356 例) 及び投与部位反応 3.9% (14/356 例) であり、いずれも添付文書の副作用の項に記載の発現頻度を超える事象はなく、新たな対応は不要と判断した。なお、悪性腫瘍、自己免疫疾患、汎血球減少、脱髄性疾患、うっ血性心不全及び間質性肺炎は認められなかった。

4.13. 特定使用成績調査 XII (CD 全例調査)

4.13.1. 副作用発現状況

安全性解析対象症例における副作用発現割合は 21.1% (357/1,694 例、518 件) であり、国内治験の継続試験 (M06-837 試験) における副作用発現割合 87.8% (79/90 例) を上回るものではなかった。本調査で認められた主な副作用 (基本語別で 10 件以上) の発現状況は表 27 のとおりであり、安全性について新たな対応は不要と判断した。

表 27 特定使用成績調査 XII における主な副作用・感染症の発現状況

副作用名	発現症例数・件数* (発現割合%)	
感染症および寄生虫症	126	(7.4)
帯状疱疹	10	(0.6)
鼻咽頭炎	18	(1.1)
咽頭炎	13	(0.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	22	(1.3)
上気道の炎症	10	(0.6)

表 27 特定使用成績調査 XII における主な副作用・感染症の発現状況（続き）

皮膚および皮下組織障害	64	(3.8)
発疹	24	(1.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	83	(4.9)
注射部位紅斑	10	(0.6)
注射部位反応	24	(1.4)
発熱	18	(1.1)

※：SOC は発現例数、PT は発現件数、

MedDRA/J version 18.1

4.13.2. 重点調査項目

重点調査項目とした副作用の発現割合は、感染症 7.4% (126/1,694 例)、結核 0.1% (1/1,694 例)、悪性腫瘍 0.2% (4/1,694 例)、投与部位反応 2.9% (49/1,694 例)、自己免疫疾患 0.1% (2/1,694 例) 及び汎血球減少 0.1% (2/1,694 例) であり、いずれも添付文書の副作用の項に記載の発現頻度を超えるものではなく、新たな対応は不要と判断した。なお、重点調査項目とした脱髄性疾患、うっ血性心不全及び間質性肺炎は認められなかった。

4.14. 特定使用成績調査 XIII（CD 長期調査）

4.14.1. 副作用発現状況

安全性解析対象症例における副作用発現割合は 27.0% (105/389 例、157 件) であり、主な副作用（基本語別で 3 件以上）の発現状況は表 28 のとおりであった。なお、本調査の観察期間後半（投与開始 1 年 6 カ月後以降）でのみ 2 件以上発現した副作用は、インフルエンザ及びそう痒症（各 2 件）であり、うちインフルエンザは流行期と合致していたこと、そう痒症については発現割合（0.5%、2/389 例）も低く、他の要因も考えられること等から、これらの副作用が長期使用によって増加するとは考えなかった。

表 28 特定使用成績調査 XIII における主な副作用・感染症の発現状況

副作用名	発現症例数・件数※（発現割合%）	
感染症および寄生虫症	37	(9.5)
帯状疱疹	4	(1.0)
上咽頭炎	6	(1.5)
肺炎	3	(0.8)
肛門膿瘍	4	(1.0)
血液およびリンパ系障害	4	(1.0)
鉄欠乏性貧血	3	(0.8)
胃腸障害	27	(6.9)
クローン病	10	(2.6)
回腸狭窄	3	(0.8)
イレウス	3	(0.8)
腸管狭窄	4	(1.0)
小腸狭窄	3	(0.8)
皮膚および皮下組織障害	14	(3.6)
発疹	4	(1.0)
筋骨格系および結合組織障害	6	(1.5)
関節痛	3	(0.8)

表 28 特定使用成績調査 XIII における主な副作用・感染症の発現状況（続き）

一般・全身障害および投与部位の状態	15	(3.9)
発熱	6	(1.5)
注射部位腫脹	3	(0.8)
臨床検査	14	(3.6)
C-反応性蛋白増加	6	(1.5)

※：SOC は発現例数、PT は発現件数、

MedDRA/J version 20.1

4.14.2. 重点調査項目

重点調査項目とした感染症及び悪性腫瘍の副作用の発現割合は、それぞれ、9.5%（37/389 例）及び 0.5%（2/389 例）であった。これらの発現割合は、同じく CD 患者を対照とした観察期間 24 週間の特定使用成績調査 XII の結果（それぞれ、7.4%（126/1,694 例）及び 0.3%（5/1,694 例））より高かったが、本調査の観察期間は 3 年間であり、観察期間の差によるものと考えた。

4.15 製造販売後臨床試験 I（長期試験延長試験）

承認日以降の継続投与期間において、安全性解析対象症例における副作用発現割合は 60%（6/10 例）であり、RA 承認時の副作用発現症例率 95.8%（366/382 例）を上回ることにはなかった。また、複数症例に認められた副作用（基本語別）はなかった。

4.16. 製造販売後臨床試験 II（継続試験延長試験）

承認日以降の継続投与期間において、安全性解析対象症例における副作用発現割合は 39.7%（31/78 例）であり、3 例以上に認められた副作用（基本語別）は鼻咽頭炎 8 例、気管支炎及び膀胱炎、各 3 例であった。

4.17. 製造販売後臨床試験 III（自己注射試験延長試験）

承認日以降の継続投与期間において、安全性解析対象症例における副作用発現割合は 44.9%（31/69 例）であり、3 例以上に認められた副作用（基本語別）は鼻咽頭炎 9 例、気管支炎 3 例であった。

4.18. 副作用及び感染症

再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した副作用は、未知・重篤 258 例 316 件、既知・重篤 1,580 例 2,036 件、未知・非重篤 198 例 220 件であった。これらのうち、本剤との因果関係が否定できない劇症肝炎、肝機能障害、肝不全及び黄疸について検討した結果、使用上の注意の重大な副作用に追加記載（平成 22 年 9 月）を行い、その他の副作用に記載されていた肝機能異常を削除した。

転帰死亡の副作用は 143 例 205 件であり、うち 96 例 133 件は使用上の注意から予測できない副作用であり、基本語で 5 件以上の重篤な副作用による死亡は間質性肺疾患 22 例 22 件、死亡（「突然死」を含む）14 例 14 件、呼吸不全（急性呼吸不全、呼吸困難を含む）8 例 8 件、多臓器不全 5 例 5 件であった。間質性肺疾患については、高齢者（86.4%、19/22 例）およびメトトレキサートの併用割合（59.1%、13/22 例）が高く、また、別の呼吸器感染症又は悪性腫瘍等が併発（50.0%、11/22 例）しており、本剤との関連性を強く示唆するものではなかった。死亡（「突然死」を含む）

については、詳細情報がなく、本剤との因果関係を考察することは困難であった。呼吸不全（急性呼吸不全、呼吸困難を含む）については、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎（3例）の経過中の発現、間質性肺疾患（2例）の経過中の発現、肺炎及び大動脈弁狭窄（各1例）の経過中の発現であったことより、本剤が呼吸不全の発現に直接関与したものではないと考えられる。多臓器不全については、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎（2例）の経過中の発現、敗血症、レジオネラ菌性肺炎及び骨髓異形成症候群（各1例）の経過中の発現であり、本剤が多臓器不全の発現に直接関与していないと考えた。これらのことから、現時点での安全対策は不要であると判断した。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、主な副作用（基本語別で総数5件以上）は表29のとおりであった。いずれも原疾患、細菌感染、併用薬、合併症等の影響が考えられるか又は情報が不十分であり、本剤との関連性を強く示唆する副作用は集積していないことから、「使用上の注意」への追記は行わなかった。

表29 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	450	540	260	320	198	220
胃腸障害	73	81	36	38	38	43
クローン病	21	21	12	12	9	9
舌炎	6	8	0	0	6	8
潰瘍性大腸炎	22	22	12	12	10	10
一般・全身障害および投与部位の状態	35	35	22	22	13	13
死亡	10	10	10	10	0	0
多臓器不全	6	6	6	6	0	0
歩行障害	5	5	0	0	5	5
眼障害	16	16	5	5	11	11
ぶどう膜炎	5	5	2	2	3	3
筋骨格系および結合組織障害	33	35	10	11	23	24
関節リウマチ	11	12	4	4	7	8
血液およびリンパ系障害	23	24	20	21	3	3
播種性血管内凝固	7	7	7	7	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	45	48	36	39	9	9
間質性肺疾患	22	22	22	22	0	0
呼吸不全	7	7	7	7	0	0
神経系障害	39	43	19	21	20	22
嗅覚錯誤	6	6	0	0	6	6
皮膚および皮下組織障害	41	42	11	12	30	30
皮膚筋炎	6	6	5	5	1	1

MedDRA/J version 20.1

再審査期間終了後、令和1年6月30日までに医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）へ報告した添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は599例753件、予測できない重篤な副作用は154例184件であった。本剤の安全対策について検討した結果、新たに注意喚起すべき事項はなく、現時点では、今後も同様の情報収集に努めることとした。

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1. 使用成績調査 (RA 全例調査)

有効性解析対象症例における最終観察時の全般改善度⁸⁾は著効 30.6% (2,141/7,000 例)、有効 48.7% (3,406/7,000 例)、無効 20.8% (1,453/7,000 例)であり、有効率は 79.2% (5,547/7,000 例)であった。承認時までの国内第 II/III 相試験における有効性指標は ACR20⁹⁾ 反応率を用いており、直接比較はできないものの、今回の調査において有効率が約 80%であったことより、本剤の有効性に特段の問題はないと判断した。

5.2. 特定使用成績調査 I (RA 長期調査)

有効性解析対象症例 433 例における疾患活動性の推移は表 30 のとおりであり、本剤の長期投与における有効性に特段の問題はないと判断した。

表 30 疾患活動性 (DAS28-ESR(4)) の推移

評価時期	症例数	測定値 (平均値±標準偏差)	変化量 (平均値±標準偏差)
投与開始前	433	5.03±1.21	-
4 週後	305	3.64±1.16	-1.35±1.07
12 週後	294	3.44±1.17	-1.60±1.23
24 週後	291	3.13±1.11	-1.88±1.27
1 年後	332	3.01±1.07	-2.02±1.31
1.5 年後	276	2.91±1.12	-2.09±1.32
2 年後	238	2.84±1.10	-2.14±1.38
2.5 年後	194	2.76±1.02	-2.18±1.38
3 年後	182	2.73±1.03	-2.19±1.38
最終評価時 ¹⁰⁾	433	3.11±1.27	-1.91±1.46

5.3. 特定使用成績調査 IV (RA-MTX 併用調査)

有効性解析対象症例 268 例における疾患活動性の推移は表 31 のとおりであり、投与開始 12 週後から改善する傾向が示唆された。

表 31 疾患活動性 (DAS28-ESR(4)) の推移

評価時期	症例数	測定値 (平均値±標準偏差)	変化量 (平均値±標準偏差)
投与開始前	268	5.13±1.03	-
12 週後	247	2.91±1.17	-2.22±1.12
24 週後	226	2.70±1.17	-2.40±1.16
52 週後	193	2.35±1.01	-2.77±1.08
76 週後	148	2.20±0.98	-2.89±1.18
104 週後	120	2.07±0.83	-3.11±1.08
最終評価時 ¹⁰⁾	268	2.62±1.39	-2.51±1.40

⁸⁾ 全般改善度は主治医により、「著効」、「有効」、「無効」、「悪化」、「判定不能」で評価され、その有効率は「著効」及び「有効」の症例が全症例に占める割合とした。

⁹⁾ ACR20：米国リウマチ学会 (ACR) 提唱の臨床評価法であり、疼痛関節数、腫脹関節数、及び以下の 5 項目中 3 項目における 20%以上の改善

a 医師による疾患活動性評価 (視覚アナログ尺度、以下「VAS」)

b 患者による疾患活動性評価 (VAS)

c 患者による疼痛度評価 (VAS)

d 患者による身体機能評価 (健康状態評価質問票)

e CRP

¹⁰⁾ 登録された症例ごとの最終時の評価データを集計した。

5.4. 特定使用成績調査 V (ERA 調査)

有効性解析対象症例 121 例における疾患活動性の推移は表 32 のとおりであり、投与開始 4 週後から改善する傾向が示唆された。承認時の国内第 III 相試験における有効性指標は modified Total Sharp Score (mTSS¹¹⁾) の変化量を用いており、直接比較はできないものの、今回得られた本剤の有効性に特段の問題はないと判断した。

表 32 疾患活動性 (DAS28-ESR(4)) の推移

評価時期	症例数	測定値 (平均値±標準偏差)	症例数※	変化量 (平均値±標準偏差)
投与開始前	121	5.61±1.39		-
4 週後	107	3.57±1.52	101	-2.09±1.38
12 週後	90	2.96±1.35	85	-2.81±1.59
24 週後	79	2.41±1.06	72	-3.20±1.58
最終評価時 ¹⁰⁾	131	2.77±1.40	121	-2.80±1.70

※ 投与開始前と当該評価時期の双方の測定値が揃っている症例数

5.5. 特定使用成績調査 VI (ERA 追跡調査)

本剤投与継続症例 91 例及び非投与症例 (ERA 長期投与試験終了後、本剤を中止した症例) 95 例における疾患活動性の推移は表 33 のとおりであった。

表 33 疾患活動性 (DAS28-ESR(4)) の推移

評価時期	本剤投与症例※ ¹		本剤非投与症例※ ²	
評価時期	症例数	測定値 (平均値±標準偏差)	症例数	測定値 (平均値±標準偏差)
臨床試験開始時	91	6.57±0.94	95	6.53±0.99
調査開始時※ ³	91	2.93±1.05	95	2.73±1.04
26 週後※ ⁴	75	2.59±0.96	68	3.23±1.13
52 週後※ ⁴	60	2.52±0.92	67	2.96±1.09
最終評価時 ¹⁰⁾	91	2.70±1.08	95	3.20±1.24

※¹ 本剤投与症例は本調査登録時に本剤を使用するとされた患者

※² 本剤非投与症例は本調査登録時に本剤を使用しないとされた患者

※³ 本調査開始時である臨床試験 (ERA 長期投与試験) の終了時 (52 週時) のデータ

※⁴ 26 週後及び 52 週後は、臨床試験開始時から起算すると、それぞれ 78 週後及び 104 週後に該当する。

5.6. 特定使用成績調査 VII (ERA 追跡+延長調査)

本延長調査の有効性解析対象症例 162 例における疾患活動性の推移は表 34 のとおりであり、本剤の長期投与における有効性に特段の問題はないと判断した。

¹¹⁾ mTSS : 手足の単純 X 線写真を用いて RA 患者の関節破壊を評価する方法。

表 34 疾患活動性 (DAS28-ESR(4)) の推移

評価時期※ ¹	試験調査 の略称	追跡調査開始時 本剤投与あり		左記症例のうち 本調査期間中 投与継続例		追跡調査開始時 本剤投与なし		左記症例のうち 本調査期間中 本剤非投与例	
		症例数	測定値※ ²	症例数	測定値※ ²	症例数	測定値※ ²	症例数	測定値※ ²
0 週	臨床試験	74	6.62±1.00	31	6.70±1.11	88	6.53±0.93	67	6.58±0.86
26 週後		74	3.76±1.40	31	4.08±1.58	87	3.52±1.48	66	3.52±1.48
52 週後		74	2.78±0.99	31	2.94±1.18	88	2.64±1.00	67	2.56±0.91
78 週後	追跡調査	64	2.53±0.99	28	2.83±1.19	58	3.17±1.10	42	2.95±0.87
104 週後		57	2.52±0.94	27	2.64±1.02	61	2.94±1.09	51	2.91±1.06
130 週後	延長調査	39	2.50±0.79	25	2.42±0.85	50	2.98±1.18	42	2.79±0.95
156 週後		37	2.60±1.01	26	2.49±0.88	55	2.84±1.03	52	2.84±1.02
182 週後		34	2.38±0.75	28	2.35±0.73	41	2.61±1.05	40	2.55±0.98
208 週後		31	2.59±1.25	26	2.65±1.32	44	2.76±0.78	44	2.76±0.78
最終評価時 ¹⁰⁾		74	2.45±1.01	31	2.56±1.25	88	3.19±1.39	67	2.79±0.94

※¹ プラセボ対照臨床試験 (M06-859) の開始日を 0 週とした。

※² 平均値±標準偏差

5.7. 特定使用成績調査 VIII (Ps 全例調査)

有効性解析対象症例における最終観察時の全般改善度は著効 58.2% (365/712 例)、有効 41.8% (262/712 例)、無効 9.7% (69/712 例)、悪化 2.2% (16/712 例) であり、有効率³⁾ は 88.1% (627/712 例) であった。承認時の国内第 II/III 相試験における有効性指標は Psoriasis Area and Severity Index (PASI¹²⁾) の変化率を用いており、直接比較はできないものの、今回の調査において高い有効率が認められたことより、本剤の有効性に特段の問題はないと判断した。

5.8. 特定使用成績調査 X (AS 全例調査)

有効性解析対象症例における最終観察時の全般改善度は著効 42.0% (157/374 例)、有効 47.1% (176/374 例)、無効 11.0% (41/374 例) であり、有効率³⁾ は 89.0% (333/374 例) であった。承認時の国内第 III 相試験における有効性指標は Assessment in Ankylosing Spondylitis (ASAS 20¹³⁾) の反応率を用いており、直接比較はできないものの、今回の調査において高い有効率が認められたことより、本剤の有効性に特段の問題はないと判断した。

5.9. 特定使用成績調査 XI (JIA 全例調査)

有効性解析対象症例 170 例における疾患活動性 (DAS28-ESR(4)) は表 35 のとおりであり、投与開始 4 週後から改善する傾向が示唆された。承認時の国内第 III 相試験における有効性指標は ACR Pedi 30¹⁴⁾ の反応率を用いており、直接比較はできないものの、今回得られた本剤の有効性に特段の問題はないと判断した。

¹²⁾ PASI : 身体を頭部、上肢、体幹、下肢に 4 部位に区分し、それぞれについて紅斑、浸潤、落屑の症状を 5 段階でスコア化した後、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を乗じて総和したスコア。

¹³⁾ ASAS 20 : 症状軽減効果の評価指標であり、4 つの構成項目 (患者による疾患活動性評価、疼痛、機能、炎症) のうち 3 項目が 20%以上かつ VAS で 10 mm 以上改善し、残りの 1 項目も悪化をしていない症例の割合。

¹⁴⁾ ACR Pedi 30 : ACR pediatric コアセット基準の 6 項目 (医師による被験者の疾患活動性に関する総合評価、家族又は実施可能な被験者による被験者の全身状態に関する総合評価、活動性の関節数 (変形によらない腫脹関節、あるいは圧痛、他動運動痛又はその両者を伴う可動域制限のある関節)、可動域制限のある関節数、小児の健康評価に関する質問票 (CHAQ)、CRP) のうち、少なくとも 3 項目で 30%以上の改善が認められ、かつ 30%以上の悪化が 1 項目以内。ACR Pedi 30 反応率 : ACR Pedi 30 に達した被験者の割合。

表 35 疾患活動性 (DAS28-ESR(4)) の推移

評価時期	症例数	測定値 (平均値±標準偏差)	変化量 (平均値±標準偏差)
投与開始前	170	3.70±1.48	-
4 週後	145	2.66±1.20	-1.01±1.08
8 週後	123	2.42±1.20	-1.39±1.26
12 週後	127	2.34±1.26	-1.39±1.28
16 週後	134	2.22±1.23	-1.46±1.40
24 週後	128	1.98±1.14	-1.64±1.52
最終評価時 ¹⁰⁾	170	2.15±1.22	-1.54±1.53

5.10. 特定使用成績調査 XII (CD 全例調査)

有効性解析対象症例における最終観察時の全般改善度は著効 27.3% (338/1,523 例)、有効 72.7% (900/1,523 例)、無効 18.7% (285/1,523 例) であり、有効率³⁾は 81.4% (1,263/1,552 例) であった。承認時の国内寛解導入試験における有効性指標は投与 4 週後の寛解率 (33.3% (11/33 例)、160/80 mg 群) を用いており、直接比較はできないものの、今回の調査において高い有効率が認められたことより、本剤の有効性に特段の問題はないと判断した。

5.11. 特定使用成績調査 XIII (CD 長期調査)

有効性解析対象症例における CDAI 寛解率は表 36 のとおりであり、いずれの評価時点においても、本剤投与開始時と比較して高い寛解率が認められ、本剤の長期投与における有効性に特段の問題はないと判断した。

表 36 CDAI 寛解率

評価時期	症例数	寛解症例数 (CDAI<150)	寛解率 (%)	95%信頼区間
投与開始時	259	98	37.8	[31.9, 44.0]
4 週後	226	167	73.9	[67.7, 79.5]
3 カ月後	185	138	74.6	[67.7, 80.7]
6 カ月後	161	135	83.9	[77.2, 89.2]
1 年後	162	118	72.8	[65.3, 79.5]
1 年 6 カ月後	146	121	82.9	[75.8, 88.6]
2 年後	123	100	81.3	[73.3, 87.8]
2 年 6 カ月後	113	92	81.4	[73.0, 88.1]
3 年後	96	76	79.2	[69.7, 86.8]
最終評価時 ¹⁰⁾	259	177	68.3	[62.3, 74.0]

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の措置は実施していない。

再審査期間中に機構に報告した外国の措置報告は 9 件、研究報告は 10 件であった。その概要は表 37 のとおりであり、情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はなかった。

表 37 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	① 肝脾 T 細胞リンパ腫に関する注意喚起を製品情報に追記（平成 20 年 7 月）。 ② 米国にてヒストプラズマ症等の真菌感染症に関する警告を添付文書に追記（平成 20 年 9 月）。 ③ 米国にて小児及び青年期患者におけるリンパ腫及びその他の悪性腫瘍のリスクについて警告を添付文書に追記（平成 21 年 8 月）。米国 FDA が肝脾 T 細胞リンパ腫に関するリスクについて医療従事者に通知（平成 23 年 4 月）。 ④ 米国にてレジオネラ菌及びリステリア菌による感染症のリスクに関する警告を添付文書に追記（平成 23 年 9 月）。 ⑤ 台湾において、抗 TNF 製剤投与と結核発現に関する薬品安全性情報リスクコミュニケーションシートが発行（平成 23 年 10 月）。 ⑥ 米国食品医薬品局（FDA）がレジオネラ菌、リステリア菌による重篤な感染症及び侵襲性肝脾 T 細胞リンパ腫のリスクについてドクターレターを発行（平成 23 年 11 月）。 ⑦ 治験責任医師へ向けて、メルケル細胞癌及び発熱のリスクに関する注意喚起の文書を発行（平成 24 年 8 月）。 ⑧ 英国の医薬品・医療製品規制庁（MHRA）が抗 TNF 製剤での治療中における結核のリスク軽減のために Drug Safety Update を配信（平成 26 年 4 月）。
研究報告	① 抗 TNF 製剤による眼炎症性疾患を有する患者の死亡率及び悪性腫瘍による死亡率に関する報告（平成 21 年 7 月） ② ERA 患者を対象とした臨床試験（中間解析）における、本剤投与群と非投与群の死亡の発生率の差異に関する報告（平成 21 年 11 月） ③ RA 患者において、重篤な感染症の発現リスクは本剤投与開始 6 カ月間に特に高くなるという報告（平成 22 年 9 月） ④ AAA 陽性患者における本剤投与中の静脈及び動脈血栓塞栓事象の発現に関する報告（平成 23 年 4 月） ⑤ RA 患者において、抗 TNF 製剤を投与した患者群において、非生物学的 DMARDs 投患者群より非黒色腫皮膚癌の発現率が高いという報告（平成 23 年 8 月） ⑥ 抗 TNF 製剤の投与を受けた関節リウマチ患者における悪性腫瘍の発現リスクに関し、日常診療下のデータを用いて検討した報告（平成 23 年 9 月） ⑦ RA 患者における抗 TNF 製剤による治療の悪性黒色腫のリスクに関する報告（平成 23 年 12 月） ⑧ 炎症性腸疾患患者の術後合併症に対する抗 TNF 製剤の周術期使用の影響に関するシステマティックレビュー及びメタアナリシス報告（平成 25 年 11 月） ⑨ CD に対する本剤と免疫調整剤の併用治療による非黒色腫皮膚癌及びその他の悪性腫瘍のリスクに関する報告（平成 26 年 6 月） ⑩ 妊娠第 I 期中に抗 TNF 製剤に曝露された場合の重大な先天性異常、自然流産、早産及び出生時体重低下のリスクに関する報告（平成 27 年 10 月）
備考	

再審査期間終了後、令和 1 年 6 月 30 日までに機構に報告した措置報告、研究報告はなかった。

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、機構は、関節リウマチに係る承認条件について、大規模な使用成績調査及び長期使用に関する調査において、本剤の安全性等について適切に検討されたことから、承認条件は満たされたものと判断した。

以上