

## 再審査報告書

令和3年1月13日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① シンボニー皮下注 50 mg シリンジ ② シンボニー皮下注 100 mg シリンジ※1 ③ シンボニー皮下注 50 mg オートインジェクター
有 効 成 分 名	ゴリムマブ（遺伝子組換え）
申 請 者 名	ヤンセンファーマ株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	1. 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） 2. 中等症から重症の潰瘍性大腸炎の改善及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）
承 認 の 用 法 ・ 用 量	1. <u>関節リウマチ</u> メトトレキサートを併用する場合 通常、成人にはゴリムマブ（遺伝子組換え）として 50 mg を 4 週に 1 回、皮下注射する。なお、患者の状態に応じて 1 回 100 mg を使用することができる。 メトトレキサートを併用しない場合 通常、成人にはゴリムマブ（遺伝子組換え）として 100 mg を 4 週に 1 回、皮下注射する。 2. <u>潰瘍性大腸炎</u> 通常、成人にはゴリムマブ（遺伝子組換え）として初回投与時に 200 mg、初回投与 2 週後に 100 mg を皮下注射する。初回投与 6 週目以降は 100 mg を 4 週に 1 回、皮下注射する。
承 認 年 月 日	1.① 平成 23 年 7 月 1 日 2.①② 平成 29 年 3 月 30 日（効能・効果の追加及び剤形追加） 1.2.③ 平成 31 年 3 月 8 日（剤形追加）
再 審 査 期 間	1. 8 年 2. 4 年
承 認 条 件	医薬品リスク管理計画を策定し、適切に実施すること。 ※2 <関節リウマチ> <u>適切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、感染症等の発現を含めた長期投与時の安全性及び有効性について検討すること。</u>
備 考	※1 シンボニー皮下注 100 mg シリンジは薬価収載されておらず、販売されていない。 ※2 医薬品リスク管理計画に関しては、承認事項一部変更承認時（平成 29 年 3 月 30 日、潰瘍性大腸炎）に承認条件として付された。

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、今回の再審査対象に係る承認条件については、製造販売後調査が適切に実施され、本剤の安全性及び長期投与時の安全性及び有効性に関して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

シンボニー皮下注 50 mg シリンジ及び同皮下注 50 mg オートインジェクター（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 及び表 3 に示す特定使用成績調査、表 4 及び表 5 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（全例調査）	
目的	使用実態下における本剤の安全性及び有効性を検討する。
重点調査項目	悪性腫瘍、感染症（結核を含む）、重篤なアレルギー反応、間質性肺炎、自己免疫疾患、脱髄性疾患、心臓障害、血液障害（汎血球減少症等）及び肝障害の発現状況
調査方法	中央登録方式（全例調査）
対象患者	関節リウマチに対して本剤が投与された患者
実施期間	平成 23 年 9 月～平成 26 年 1 月
目標症例数	3,000 例（安全性解析対象例として）
観察期間	投与開始日より 24 週間とした。ただし、本剤投与を終了又は中止した場合、最終投与後 4 週間（原則）を含め観察期間とした。
実施施設数	860 施設
収集症例数	5,140 例
安全性解析対象症例数	5,137 例
有効性解析対象症例数	3,265 例 <sup>※</sup>
備考	<sup>※</sup> 安全性解析対象症例数から、有効性評価未実施 1,415 例、有効性評価未記載 423 例、本剤による治療歴あり 27 例、適応外使用 5 例、契約違反 2 例を除いた。

表 2 特定使用成績調査 I の概要

特定使用成績調査 I（長期使用に関する調査）	
目的	使用実態下において、長期使用時（52 週間）の安全性及び有効性を検討する。
重点調査項目	悪性腫瘍、感染症（結核を含む）、重篤なアレルギー反応、間質性肺炎、自己免疫疾患、脱髄性疾患、心臓障害、血液障害（汎血球減少症等）及び肝障害の発現状況
調査方法	中央登録方式
対象患者	関節リウマチに対して本剤が投与された患者
実施期間	平成 23 年 9 月～平成 26 年 2 月
目標症例数	300 例（安全性解析対象例として）
観察期間	原則、本剤の投与開始日より 52 週間とした。ただし、本剤投与を終了又は中止した場合、最終投与後 4 週間（原則）を含め観察期間とした。
実施施設数	78 施設
収集症例数	354 例
安全性解析対象症例数	335 例
有効性解析対象症例数	249 例 <sup>※</sup>
備考	<sup>※</sup> 安全性解析対象症例数から、有効性評価未実施 59 例、有効性評価未記載 16 例、登録期間外登録 11 例を除いた。

表 3 特定使用成績調査 II の概要

特定使用成績調査 II (悪性腫瘍及び重篤な感染症に関する調査)	
目的	国内第 II/III 相試験において、本剤の投与経験を有している患者を対象に、最長 5 年間の悪性腫瘍及び重篤な感染症の発現状況を確認する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	国内第 II/III 相試験において、本剤を一度でも投与された患者
実施期間	平成 23 年 9 月～平成 26 年 10 月
目標症例数	552 例
観察期間	本剤の投与継続状況に関わらず、投与開始日から 5 年間
実施施設数	66 施設
収集症例数	356 例
安全性解析対象症例数	356 例
備考	

表 4 製造販売後臨床試験 I の概要

製造販売後臨床試験 I (メトトレキサート併用、以下、「MTX 併用」)	
目的	倫理的配慮から、本剤の承認日以降、各治験施設で本剤の市販品が投与できるまで、国内臨床試験 (JPN-03 : MTX 併用試験) を製造販売後臨床試験 I として延長し、安全性を評価した。
試験デザイン	多施設共同試験
対象患者	関節リウマチ患者 (MTX 治療にもかかわらず活動性を有する患者)
実施期間	平成 23 年 7 月～平成 23 年 12 月
用法・用量	本剤 50 mg 又は 100 mg を 4 週に 1 回皮下投与した。
観察期間	本剤の承認日以降、各治験施設で本剤の市販品が投与されるまで
予定症例数	最大 261 例 (JPN-03 : MTX 併用試験に組み入れた患者総数)
評価項目	長期の安全性
投与症例数	199 例
安全性解析対象症例数	199 例
備考	

表 5 製造販売後臨床試験 II の概要

製造販売後臨床試験 II (単剤投与)	
目的	倫理的配慮から、本剤の承認日以降、各治験施設で本剤の市販品が投与できるまで、国内臨床試験 (JPN-04 : 単剤投与試験) を製造販売後臨床試験 II として延長し、安全性を評価した。
試験デザイン	多施設共同試験
対象患者	関節リウマチ患者 (抗リウマチ薬治療にもかかわらず活動性を有する患者)
実施期間	平成 23 年 7 月～平成 23 年 10 月
用法・用量	本剤 50 mg 又は 100 mg を 4 週に 1 回皮下投与した。
観察期間	本剤の承認日以降、各治験施設で本剤の市販品が投与されるまで
予定症例数	最大 308 例 (JPN-04 : 単剤投与試験に組み入れた患者総数)
評価項目	長期の安全性
投与症例数	91 例
安全性解析対象症例数	91 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

### 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 15.0% (772/5,137 例)、副作用発現件数は 1,067 件であった。これは承認時までの国内臨床試験における副作用発現割合 77.3% (449/581 例) を上回ることはなく、また、副作用の種類に著しい違いはなかったことから、安全性上の新たな対応は不要と考えた。

本調査における主な副作用（基本語別で 15 件以上）の発現状況は表 6 のとおりであった。

表 6 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	発現割合%
感染症および寄生虫症	332	6.5
気管支炎	29	0.6
帯状疱疹	25	0.5
上咽頭炎	47	0.9
咽頭炎	25	0.5
肺炎	49	1.0
上気道感染	43	0.8
呼吸器、胸郭および縦隔障害	55	1.1
間質性肺疾患	18	0.4
肝胆道系障害	108	2.1
肝機能異常	68	1.3
肝障害	37	0.7
皮膚および皮下組織障害	96	1.9
発疹	24	0.5
一般・全身障害および投与部位の状態	53	1.0
倦怠感	17	0.3
発熱	16	0.3
臨床検査	108	2.1
血小板数減少	16	0.3
白血球数減少	19	0.4

MedDRA/J version 22.0

### 4.1.2. 重点調査項目

重点調査項目とした副作用の発現状況は表 7 のとおりであり、感染症及び肝障害の発現割合が高かった。感染症については、他の生物学的製剤（インフリキシマブ、エタネルセプト及びアダリムマブ）においても肺疾患の合併や関節リウマチの機能障害度分類（Class III 以上）が重篤な感染症のリスク因子として示唆されており（「日本リウマチ学会、関節リウマチ（RA）に対する TNF 阻害薬使用の手引き 2020」<sup>1)</sup>）、本剤特有のものとは考えなかった。重篤な感染症、結核及びその他の感染症のリスクについては添付文書に注意喚起されていることから新たな対応は不要と考えた。肝障害については、再審査期間中に報告されたすべての肝機能障害関連事例 165 例 168 件について確認を行ったが、主な副作用は肝機能異常及び肝障害の計 145 件であり、ALT や AST 等の軽微な肝機能検査値異常もしくは自他覚症状を認めない比較的軽度な検査値異常等の非重篤例が多い（116/145 件、80.0%）こと及び ALT 上昇、AST 上昇等は既に添付文書に注意喚起されていることから新たな対応は不要と考えた。なお、肝機能障害関連事例のうち特に問題と考えられる事例は死亡例の 2 例 4 件であり、「肝障害、肝不全、B 型肝炎再活性化」及び「B 型肝炎」がそれ

<sup>1)</sup> [https://www.ryumachi-jp.com/info/guideline\\_tnf.pdf](https://www.ryumachi-jp.com/info/guideline_tnf.pdf)

ぞれ報告された。これらについては B 型肝炎の再活性化が疑われる事例であったことから、平成 26 年 2 月、5 月及び平成 28 年 4 月に適正使用に関するお知らせ文書を配布し、また、平成 26 年 11 月に添付文書の重要な基本的注意の項の改訂を行った。今後も本剤の安全性情報に留意し、継続的に情報の収集に努め、安全対策の要否について適宜検討を行っていくこととする。

表 7 重点調査項目とした副作用・感染症の発現状況

重点調査項目	発現症例数（発現割合）	重篤症例の 発現症例数（発現割合）
悪性腫瘍※ <sup>1</sup>	14 (0.3%)	14 (0.3%)
感染症（結核を含む）※ <sup>2</sup>	332 (6.5%)	118 (2.3%)
重篤なアレルギー反応※ <sup>3</sup>	5 (0.1%)	5 (0.1%)
間質性肺炎※ <sup>4</sup>	24 (0.5%)	24 (0.5%)
自己免疫疾患※ <sup>5</sup>	13 (0.3%)	6 (0.1%)
脱髄性疾患※ <sup>6</sup>	0 (0)	0 (0)
心臓障害※ <sup>7</sup>	11 (0.2%)	8 (0.2%)
血液障害（汎血球減少症等）※ <sup>8</sup>	57 (1.1%)	32 (0.6%)
肝障害※ <sup>9</sup>	135 (2.6%)	21 (0.4%)

下記各リスクの定義において、MedDRAを省略し、器官別大分類をSOC、高位グループ語をHLGT、高位語をHLT、基本語をPT、MedDRA標準検索式をSMQ、他に分類されないはNECと略す。

※<sup>1</sup> SOC「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）」に該当する事象。ただし、医師によるレビューを行い、良性事象を除く。

※<sup>2</sup> SOC「感染症および寄生虫症」に該当する事象。

※<sup>3</sup> HLGT「アレルギー性疾患」に該当する事象。

※<sup>4</sup> SMQ「間質性肺炎（広域）」に該当する事象。

※<sup>5</sup> HLGT「自己免疫障害」又はHLT「自己免疫検査」に該当する事象。

※<sup>6</sup> SMQ「脱髄（狭域）」に該当する事象。

※<sup>7</sup> SOC「心臓障害」に該当する事象。

※<sup>8</sup> HLT「貧血 NEC」、「溶血性貧血 NEC」、「骨髄抑制および低形成性貧血」、「白血球減少症 NEC」、「好中球減少症」、「血小板減少症」又はPT 単球数減少、白血球数減少、リンパ球数減少、好中球数減少、血小板数減少、顆粒球数減少に該当する事象。

※<sup>9</sup> SMQ「肝障害（広域）」に該当する事象。

## 4.2. 特定使用成績調査 I（長期使用に関する調査）

### 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 31.9%（107/335 例）、副作用発現件数は 143 件であり、使用成績調査の結果 15.0%（772/5,137 例）よりも全般的に高かったが、承認時までの国内臨床試験における副作用発現割合 77.3%（449/581 例）を上回ることはなかった。本調査における副作用の種類は使用成績調査と同様であり、長期投与における新たな安全性上の問題は認められなかった。

本調査における主な副作用（基本語別で 3 件以上）の発現状況は表 8 のとおりであった。

表 8 特定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	発現割合%
感染症および寄生虫症	48	14.3
気管支炎	6	1.8
上咽頭炎	9	2.7
肺炎	5	1.5
上気道感染	5	1.5
細菌性肺炎	3	0.9
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7	2.1
間質性肺炎	3	0.9

表 8 特定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）

肝胆道系障害	17	5.1
肝機能異常	10	3.0
肝障害	6	1.8
臨床検査	15	4.5
白血球数減少	3	0.9
傷害、中毒および処置合併症	7	2.1
転倒	3	0.9

MedDRA/J version 22.0

#### 4.2.2. 重点調査項目

重点調査項目とした副作用の発現状況は表 9 のとおりであり、使用成績調査と同様、感染症及び肝障害の発現割合は高かった。本調査における副作用の種類及び発現割合は、使用成績調査の結果と大きな差がなく、長期投与においても新たな安全性上の問題はないと考えた。

表 9 重点調査項目とした副作用・感染症の発現状況

重点調査項目	発現症例数（発現割合%）		重篤症例の 発現症例数（発現割合%）	
悪性腫瘍※ <sup>1</sup>	1	(0.3%)	1	(0.3%)
感染症（結核を含む）※ <sup>2</sup>	48	(14.3%)	20	(6.0%)
重篤なアレルギー反応※ <sup>3</sup>	0	(0)	0	(0)
間質性肺炎※ <sup>4</sup>	4	(1.2%)	4	(1.2%)
自己免疫疾患※ <sup>5</sup>	3	(0.9%)	2	(0.6%)
脱髄性疾患※ <sup>6</sup>	0	(0)	0	(0)
心臓障害※ <sup>7</sup>	0	(0)	0	(0)
血液障害（汎血球減少症等）※ <sup>8</sup>	9	(2.7%)	4	(1.2%)
肝障害※ <sup>9</sup>	24	(7.2%)	4	(1.2%)

※<sup>1</sup>～※<sup>9</sup>の定義は表 7 の欄外を参照。

#### 4.3. 特定使用成績調査 II（悪性腫瘍及び重篤な感染症に関する調査）

主要調査項目とした悪性腫瘍及び重篤な感染症について、安全性解析対象症例における悪性腫瘍の有害事象の発現割合は 1.4%（5/356 例、6 件）、うち副作用は 1.1%（4/356 例、5 件）であり、肺腺癌（2 例）、胆嚢癌、食道癌及び前立腺癌（各 1 例）であった。重篤な感染症の有害事象発現割合は 2.5%（9/356 例、11 件）、うち副作用は 1.7%（6/356 例、6 件）であり、肺炎（3 例）、放線菌性腹部感染、腎盂腎炎及び感染性腸炎（各 1 例）であった。

本調査（観察期間 5 年間）において、悪性腫瘍及び重篤な感染症の発現例数が少なく、また、承認時までの国内臨床試験において本剤が投与された症例集団<sup>2)</sup>（最長 52 週間）における悪性腫瘍の副作用発現割合<sup>3)</sup>は 0.3%（2/581 例、乳癌、結腸癌、各 1 例）、重篤な感染症の副作用発現割合は 2.1%（12/581 例）であり、患者背景、観察期間等が異なるため、直接比較は困難なものの、本調査においてこれらの副作用発現割合の明らかな増加は認められなかったことから、現時点で特段の対応は不要と考えた。

<sup>2)</sup> 国内臨床試験（単回皮下投与試験、反復皮下投与試験、MTX 効果不十分な患者を対象とした国内第 II/III 相反復皮下投与試験及び DMARDs 効果不十分な患者を対象とした国内第 II/III 相反復皮下投与試験）において本剤が投与された被験者を統合した。

<sup>3)</sup> 国内臨床試験における本剤投与被験者を統合した集団における副作用発現割合とした。

#### 4.4. 製造販売後臨床試験

##### 4.4.1. 製造販売後臨床試験 I (MTX 併用)

本剤承認日以降の製造販売後臨床試験期間における副作用発現割合は 34.7% (69/199 例) であり、主な副作用 (基本語別で発現割合 3.0%以上) は鼻咽頭炎 6.0% (12 例)、注射部位紅斑 3.5% (7 例)、上気道の炎症 3.0% (6 例) であった。

##### 4.4.2. 製造販売後臨床試験 II (単剤投与)

本剤承認日以降の製造販売後臨床試験期間における副作用発現割合は 18.7% (17/91 例) であり、主な副作用 (基本語別で発現割合 3.0%以上) は鼻咽頭炎 4.4% (4 例) であった。

#### 4.5. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用 2,111 例 3,078 件のうち、再審査申請時点の添付文書の「使用上の注意」から予測できない (以下、「未知」) 重篤な副作用が 408 例 540 件、予測できる重篤な副作用が 673 例 782 件、未知・非重篤な副作用は 730 例 968 件であった。なお、感染症報告はなかった。

未知の副作用のうち、基本語別で 20 件以上の副作用の発現状況は表 10 のとおりであった。未知の副作用について、「使用上の注意」の改訂等の対応を検討した結果、いずれも原疾患、併用薬等の複数の要因が考えられる症例、あるいは情報不足により評価が困難な症例等で、本剤投与との因果関係を明確にすることは困難であったことから、現時点では「使用上の注意」への追記は行わず、今後も同様の情報収集に努めることとした。

表 10 「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	1,082	1,508	408	540	730	968
胃腸障害	132	150	33	37	101	113
下痢	21	21	2	2	19	19
悪心	21	21	0	0	21	21
肝胆道系障害	157	159	33	34	125	125
肝機能異常	94	94	15	15	79	79
肝障害	51	51	10	10	41	41
皮膚および皮下組織障害	173	190	18	20	156	170
湿疹	27	27	0	0	27	27
紅斑	25	25	0	0	25	25
そう痒症	29	29	1	1	28	28
一般・全身障害および投与部位の状態	125	147	24	25	101	122
倦怠感	41	41	4	4	37	37
傷害、中毒および処置合併症	74	96	42	61	34	35
転倒	31	31	18	18	13	13

MedDRA/J version 22.0

\*同一症例において基本語が同一となる副作用等が複数回発現した場合の「件数」は発現回数にて計算した。

#### 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

有効性解析対象 3,265 例における疾患活動性 (DAS28-ESR 及び DAS28-CRP<sup>4)</sup>) の推移は表 11 のとおりであり、最終評価時の DAS28-ESR 及び DAS28-CRP から算出した有効率<sup>5)</sup>はそれぞれ 64.7% (1,528/2,362 例) 及び 66.2% (2,152/3,253 例) であった。有効性評価指標、患者背景等が異なるため、直接比較はできないものの、承認時までの 2 つの国内臨床試験における有効性の指標は投与 14 週時の ACR20%改善率<sup>6)</sup>としており、DAS28-ESR 及び DAS28-CRP を指標とした有効率は算出されていないため、今回 24 週時の DAS28-ESR 及び DAS28-CRP から新たに有効率を算出したところ、それぞれ 69.9~90.2%、71.0~89.0%であり、本調査結果と大きな差はなかった。以上のことから、承認時の有効性に臨床上の懸念はないと判断した。

表 11 疾患活動性 (DAS28) の推移

評価時期	DAS28-ESR			DAS28-CRP		
	症例数	測定値*	変化量*	症例数	測定値*	変化量*
開始時	2,362	4.72±1.38	—	3,253	4.07±1.29	—
12 週後	1,744	3.55±1.39	-1.17±1.29	2,432	2.91±1.24	-1.15±1.25
24 週後	1,397	3.27±1.31	-1.45±1.36	1,954	2.62±1.13	-1.43±1.29
最終評価時	2,362	3.48±1.43	-1.24±1.41	3,253	2.83±1.28	-1.24±1.36

\* 平均値±標準偏差を示す。

## 5.2. 特定使用成績調査 I (長期使用に関する調査)

有効性解析対象 249 例における疾患活動性の推移は表 12 のとおりであった。最終評価時の DAS28-ESR 及び DAS28-CRP から算出した有効率はそれぞれ 64.8% (142/219 例) 及び 66.7% (166/249 例) であり、使用成績調査の結果と大きな差はなかった。

表 12 疾患活動性 (DAS28) の推移

評価時期	DAS28-ESR			DAS28-CRP		
	症例数	測定値*	変化量*	症例数	測定値*	変化量*
開始時	219	4.51±1.30	—	249	3.82±1.19	—
12 週後	181	3.37±1.34	-1.03±1.16	199	2.68±1.16	-1.11±1.14
24 週後	142	3.10±1.25	-1.34±1.23	158	2.41±1.03	-1.41±1.16
52 週後	107	2.99±1.17	-1.36±1.52	115	2.22±0.89	-1.44±1.37
最終評価時	228	3.39±1.45	-1.10±1.46	249	2.66±1.30	-1.16±1.40

\* 平均値±標準偏差を示す。

<sup>4)</sup> 28 関節の圧痛関節数 (TJC) 及び腫脹関節数 (SJC)、並びに血液検査 (赤血球沈降速度 (ESR) 又は CRP)、並びに患者の疾患活動性評価 (VAS (0-100mm)) を用いて、 $DAS28-ESR = 0.56 \times \sqrt{TJC} + 0.28 \times \sqrt{SJC} + 0.7 \times \ln(ESR) + 0.014 \times VAS$ 、 $DAS28-CRP = 0.56 \times \sqrt{TJC} + 0.28 \times \sqrt{SJC} + 0.36 \times \ln((CRP) \times 10 + 1) + 0.014 \times VAS + 0.96$  により算出。

<sup>5)</sup> EULAR 改善基準 (下表) に従って治療反応の程度を評価し、Good と Moderate を合算した症例を有効例とした。

評価時の DAS28	DAS28 のベースラインからの変化		
	>1.2	0.6 < ≤1.2	≤0.6
≤3.2	Good	Moderate	No
3.2~5.1	Moderate	Moderate	No
>5.1	Moderate	No	No

<sup>6)</sup> 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



## 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はしていない。なお、平成30年に一部の個装箱の封緘シールに剥離が認められるという品質問題が確認されたため、当該2ロットの回収を行った。また、再発防止対策として再度の封緘シールの変更、シール張り工程の機械化、個装箱の表面の改善を行い、作業員への教育訓練も実施した。

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」）に報告した外国の措置報告は11件、研究報告は9件であった。その概要は表13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い。

表13 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"> <li>① 米国添付文書に、B型肝炎ウイルスの事前検査、Hypersensitivity Reactions、白血球、新生児への生ワクチンの投与、視神経炎等が追記された（4件）。</li> <li>② 本剤を含む TNF<math>\alpha</math> 阻害剤に関する外国規制当局の安全性見解（レジオネラ及びリステリアによる感染症リスク、小児悪性腫瘍、サルコイドーシス、悪性腫瘍及び結核に関するドクターレター発出等）を受領した（5件）。</li> <li>③ 企業中核データシートに他の生物学的製剤との併用について追記され、妊婦と授乳の項が改訂された（平成24年5月）。</li> <li>④ 欧州添付文書に皮膚癌及び黒色腫及びメルケル細胞癌が追記された（平成24年12月）。</li> </ul>
研究報告	<ul style="list-style-type: none"> <li>① 本剤を含む TNF<math>\alpha</math> 阻害剤と肝脾 T 細胞リンパ腫に関する報告（平成23年10月）。</li> <li>② TNF<math>\alpha</math> 阻害剤使用歴のある患者における本剤とリンパ腫の発現頻度に関する報告（平成24年10月）。</li> <li>③ 本剤を含む TNF<math>\alpha</math> 阻害剤と悪性黒色腫発現に関する報告（平成25年10月）。</li> <li>④ 本剤と髄膜炎リスクに関する報告（平成26年1月）。</li> <li>⑤ 本剤の長期投与（3年）とリンパ腫発生率に関する報告（平成27年3月）。</li> <li>⑥ 第1トリメスター期以降の本剤を含む TNF<math>\alpha</math> 阻害剤曝露による、重大な先天性欠損、自然流産、早産、低出生体重のリスクに関する報告（平成27年10月）。</li> <li>⑦ 本剤を含む TNF<math>\alpha</math> 阻害剤治療患者における扁平上皮内癌もしくは侵襲性扁平上皮癌、及び基底細胞癌の発現率に関する報告（平成28年3月）。</li> <li>⑧ 本剤を含む TNF<math>\alpha</math> 阻害剤と子宮頸部新生物のリスクに関する報告（平成28年3月）。</li> <li>⑨ 乾癬患者における本剤を含む TNF<math>\alpha</math> 阻害剤と悪性・良性腫瘍に関する報告（平成28年4月）。</li> </ul>
備考	

## 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、今回の再審査対象に係る承認条件については、製造販売後調査が適切に実施され、本剤の安全性及び長期投与時の安全性及び有効性に関して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