

再審査報告書

令和 5 年 4 月 13 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ゼルヤンツ錠 5 mg
有 効 成 分 名	トファシチニブクエン酸塩
申 請 者 名	ファイザー株式会社
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 2. 中等症から重症の潰瘍性大腸炎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）
承 認 の 用 法 ・ 用 量	1. <u>通常、トファシチニブとして 1 回 5 mg を 1 日 2 回経口投与する。</u> 2. 導入療法では、通常、成人にトファシチニブとして 1 回 10 mg を 1 日 2 回 8 週間経口投与する。なお、効果不十分な場合はさらに 8 週間投与することができる。 維持療法では、通常、成人にトファシチニブとして 1 回 5 mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、維持療法中に効果が減弱した患者では、1 回 10 mg の 1 日 2 回投与に増量することができる。また、過去の薬物治療において難治性の患者（TNF 阻害剤無効例等）では、1 回 10 mg を 1 日 2 回投与することができる。
承 認 年 月 日	1. <u>平成 25 年 3 月 25 日</u> 2. 平成 30 年 5 月 25 日（効能・効果の追加）
再 審 査 期 間	1. <u>8 年</u> 2. 4 年
承 認 条 件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。*a <関節リウマチ> (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。*b (2) <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	*a 承認事項一部変更承認時（平成 30 年 5 月 25 日、効能・効果：潰瘍性大腸炎）に承認条件が付された。 *b 初回承認時に付与された承認条件（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。」については、当該承認条件に係る報告書が厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課に提出され、評価の結果、承認条件を満たしたものと判断されている（令和元年 9 月 2 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、本品目の今回の再審査対象の効能・効果及び用法・用量について、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、関節リウマチに係わる承認条件（2）については、適切な製造販売後調査が実施され、本剤の安全性について十分に検討され、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

ゼルヤンツ錠 5 mg（以下、「本剤」）の今回の再審査対象については、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 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 1 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査（全例調査）※ ^a	
目的	使用実態下における副作用の発現状況、安全性に影響を及ぼすと考えられる要因、有効性を検討し、長期使用における安全性（特に悪性腫瘍、重篤な感染症）及び有効性についても検討する。なお、悪性腫瘍及び重篤な感染症の発現状況については対照群薬と比較検討する。
重点調査項目	重篤な感染症（帯状疱疹、結核を含む）、好中球数減少および好中球減少症、リンパ球数減少及びリンパ球減少症、ヘモグロビン値減少および貧血、脂質増加及び高脂血症、悪性腫瘍（リンパ腫を含む）、消化管穿孔、心血管系有害事象、肝機能障害、間質性肺炎
調査方法	全例調査方式
対象患者	メトトレキサート製剤（以下、「MTX」）8 mg/週を超える用量を3カ月以上継続使用してもコントロール不良の関節リウマチ患者のうち、本剤を投与したすべての患者を本剤群※ ^b とし、本剤の投与経験がなく、本剤以外の薬物療法を開始した患者を対照群とした。
実施期間	平成 25 年 7 月から令和元年 9 月
目標症例数	1) 本剤群：安全性解析対象症例として 4,000 例 2) 対照群：安全性解析対象症例として 2,000 例
観察期間	1) 本剤群： (1) 登録開始から一定症例数（3,000 例以上）までの登録症例：投与開始日から 3 年間（36 カ月） (2) 上記(1) 以降の登録症例：投与開始日から 6 カ月間 2) 対照群：投与開始日から 3 年間（36 カ月）
実施施設数	1,167 施設
収集症例数	本剤群 7,338 例、対照群 2,598 例
安全性解析対象症例数	7,021 例（本剤群）（適合※ ^c 安全性解析対象症例数：4,574 例）
有効性解析対象症例数	6,817 例（本剤群）（適合※ ^c 有効性解析対象症例数：4,455 例）
備考	※ ^a 本調査は医薬品リスク管理計画策定前に開始された。 ※ ^b 実施計画書の対象患者は「MTX 8 mg/週を超える用量を3カ月以上継続して使用してもコントロール不良の関節リウマチ患者」と規定しているものの、本調査は本剤使用全例を対象とした調査であるため、当該規定によらず本剤の投与が確認された患者は全て調査登録の対象とした。 ※ ^c 安全性又は有効性の解析対象症例のうち「MTX 8 mg/週を超える用量を3カ月以上継続して使用してもコントロール不良の関節リウマチ患者」を適合症例とした。

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. 特定使用成績調査

4.1.1. 副作用発現状況

本調査において、安全性解析対象集団は、本剤群の予定観察期間が6カ月間または3年間で、本剤の投与が少なくとも1回確認され、本剤の安全性評価が可能であった患者7,021例とした。なお、本調査は全例調査であり、安全性解析対象集団に「8mg/週を超えるMTXを3カ月以上継続投与」の条件を満たさない症例が含まれるため、安全性解析対象集団のうち、8mg/週を超えるMTXを3カ月以上継続使用しても、コントロール不良であった関節リウマチ患者4,574例を適合安全性解析対象集団とした。安全性解析対象集団及び適合安全性解析対象集団における副作用発現割合及び発現件数は、それぞれ42.3% (2,972/7,021例)、5,311件及び41.6% (1,903/4,574例)、3,384件であった。本調査結果は、承認時までの国内第III相長期投与試験における副作用発現割合87.0% (301/346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、安全性について特記すべき事項はないと考えた。

本調査における主な副作用の発現状況 (MedDRA 基本語別で、安全性解析対象集団又は適合安全性解析対象集団のいずれかで0.5%以上) は表2のとおりであり、両集団における副作用発現割合に大きな差はなかった。

表2 特定使用成績調査における主な副作用の発現状況

副作用名	安全性解析対象集団 7,021例		適合安全性解析対象集団 4,574例	
	発現症例数	(発現割合%)	発現症例数	(発現割合%)
感染症および寄生虫症	1,595	(22.7)	1,025	(22.4)
インフルエンザ	60	(0.9)	45	(1.0)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	32	(0.5)	24	(0.5)
咽頭炎	71	(1.0)	44	(1.0)
気管支炎	137	(2.0)	90	(2.0)
口腔ヘルペス	67	(1.0)	46	(1.0)
細菌性肺炎	54	(0.8)	33	(0.7)
上咽頭炎	152	(2.2)	100	(2.2)
帯状疱疹	669	(9.5)	430	(9.4)
尿路感染	53	(0.8)	32	(0.7)
肺炎	165	(2.4)	93	(2.0)
蜂巣炎	51	(0.7)	39	(0.9)
膀胱炎	41	(0.6)	24	(0.5)
血液およびリンパ系障害	157	(2.2)	111	(2.4)
貧血	78	(1.1)	56	(1.2)
代謝および栄養障害	196	(2.8)	134	(2.9)
高コレステロール血症	50	(0.7)	37	(0.8)
高脂血症	51	(0.7)	33	(0.7)
脂質異常症	36	(0.5)	28	(0.6)
神経系障害	151	(2.2)	82	(1.8)
浮動性めまい	65	(0.9)	34	(0.7)
血管障害	72	(1.0)	51	(1.1)
高血圧	50	(0.7)	38	(0.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	359	(5.1)	222	(4.9)
間質性肺疾患	67	(1.0)	34	(0.7)
上気道の炎症	168	(2.4)	116	(2.5)

表 2 特定使用成績調査における主な副作用の発現状況 (続き)

胃腸障害	327	(4.7)	193	(4.2)
悪心	53	(0.8)	34	(0.7)
下痢	42	(0.6)	30	(0.7)
口内炎	41	(0.6)	18	(0.4)
肝胆道系障害	217	(3.1)	149	(3.3)
肝機能異常	162	(2.3)	117	(2.6)
皮膚および皮下組織障害	146	(2.1)	84	(1.8)
発疹	48	(0.7)	30	(0.7)
筋骨格系および結合組織障害	102	(1.5)	65	(1.4)
関節リウマチ	41	(0.6)	23	(0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	183	(2.6)	120	(2.6)
倦怠感	44	(0.6)	29	(0.6)
発熱	69	(1.0)	49	(1.1)
臨床検査	529	(7.5)	332	(7.3)
リンパ球数減少	159	(2.3)	98	(2.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	68	(1.0)	46	(1.0)
低比重リポ蛋白増加	42	(0.6)	25	(0.5)
白血球数減少	58	(0.8)	32	(0.7)

MedDRA/J version 23.1

4.1.2. 重点調査項目

重点調査項目とした副作用について、安全性解析対象集団及び適合安全性解析対象集団における発現状況は表3のとおりであり、両集団における副作用発現割合に大きな差はなかった。承認時までの国内外臨床試験における副作用発現割合¹⁾と比較して、重篤な感染症（帯状疱疹、結核を含む）、リンパ球数減少およびリンパ球減少症、悪性腫瘍（リンパ腫を含む）、消化管穿孔及び間質性肺炎の発現割合は高かった。患者背景等が異なるため結果解釈には注意が必要であるものの、本調査において発現割合が高くなった要因として、投与期間が本調査の3年間に對して国内外臨床試験では6～24カ月間と投与期間の差があった点や、併用薬等の影響も考えられた。各重点調査項目について、副作用発現状況、患者背景別リスク比に関して検討した結果、副作用発現に影響を及ぼす新たなリスク要因は特定されなかった。また重点調査項目のうち、重篤な感染症及び悪性腫瘍について、発現リスクに関して対照群と比較検討を行った結果、対照群と比較して、本剤群の重篤な感染症及び悪性腫瘍の発現リスクが高い傾向²⁾がみられた。しかしながら、100人年当たりの重篤な感染症の発現率は、本剤群6.86に對し、他の関節リウマチ薬の製造販売後の調査における発現率は、4.07（トシリズマブ（遺伝子組換え））、8.56（インフリキシマブ（遺伝子組換え））と報告されており、他の製造販売後調査で見られた発現率の範囲内であった。また、悪性腫瘍（リンパ腫を含む）の標準化罹患比 [95%信頼区間] は、本剤群1.38 [1.16, 1.62] であり、これまでに報告されている関節リウマチ患者における悪性腫瘍の標準化罹患比の範囲（0.31～1.52、*Arthritis Res Ther* 2015; 17: 212-221）を超えるものではなかった。なお、承認時までの国内臨床試験の発現

¹⁾ 関節リウマチ患者を対象とした国内外の第III相試験 5 試験（A3921032 試験、A3921044 試験、A3921045 試験、A3921046 試験、A3921064 試験）及び国内外の長期投与試験 2 試験（A3921024 試験、A3921041 試験）の 7 試験を集計した集団における重点調査項目に相当する副作用発現割合は、重篤な感染症（帯状疱疹、結核を含む）1.4%（78/5,657 例）、リンパ球数減少及びリンパ球減少症 0.5%（30/5,657 例）、悪性腫瘍（リンパ腫を含む）0.5%（26/5,657 例）、消化管穿孔 0.2%（10/5,657 例）及び間質性肺炎 0.1%（8/5,657 例）であった。

²⁾ 適合安全性解析対象集団から予定観察期間が 6 カ月間の症例を除外した適合比較解析対象集団を対象とした解析の結果。重篤な感染症：本剤群 5.55%（207/3,731 例）、対照群 1.32%（32/2,419 例）／悪性腫瘍（リンパ腫を含む）：本剤群 3.70%（138/3,731 例）、対照群 2.19%（53/2,419 例）。

割合より高かった重点調査項目については、いずれも添付文書の「使用上の注意」で既に注意喚起をしていることから、新たな対応は不要と考えた。

表3 重点調査項目とした副作用の発現状況

重点調査項目	安全性解析対象集団 7,021 例		適合安全性解析対象集団 4,574 例	
	発現症例数 (発現割合%)		発現症例数 (発現割合%)	
	重篤	非重篤	重篤	非重篤
重篤な感染症 (帯状疱疹、結核を含む)	540 (7.7)	—	352 (7.7)	—
好中球数減少および好中球減少症	2 (0.03)	35 (0.5)	1 (0.02)	21 (0.5)
リンパ球数減少およびリンパ球減少症	16 (0.2)	165 (2.4)	7 (0.2)	103 (2.3)
ヘモグロビン値減少および貧血	13 (0.2)	82 (1.2)	7 (0.2)	57 (1.2)
脂質増加および高脂血症	0 (0)	219 (3.1)	0 (0)	152 (3.3)
悪性腫瘍 (リンパ腫を含む)	168 (2.4)	4 (0.1)	111 (2.4)	2 (0.04)
消化管穿孔	21 (0.3)	5 (0.1)	14 (0.3)	5 (0.1)
心血管系有害事象	43 (0.6)	5 (0.1)	27 (0.6)	3 (0.1)
肝機能障害	10 (0.1)	72 (1.0)	4 (0.1)	51 (1.1)
間質性肺炎	69 (1.0)	11 (0.2)	33 (0.7)	5 (0.1)

重点調査項目の定義は別添参照

MedDRA/J version 23.1

なお、死亡リスクに関しても、対照群と比較して本剤群で高い傾向³⁾がみられた。解析時点で死亡数は少なく評価には限界があるが、本剤群の標準化死亡比 [95%信頼区間] は1.02 [0.82,1.26] であり、一般的な日本人集団と大きな違いはなかった。

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用⁴⁾のうち、再審査申請時点の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は1,208例1,552件、予測できない(以下、「未知の」)重篤な副作用は407例522件、未知の非重篤な副作用は1,053例1,334件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時点における未知の副作用のうち、MedDRA 基本語別で総数20件以上の副作用の発現状況は表4のとおりであった。死亡(22例22件)及び表9に記載のない突然死(3例3件)について、死亡直前の患者状態の情報不足や死亡前に感染症や血栓症等の疾患の発症が報告された患者も含まれていること、高齢患者での報告が多い傾向があることから、本剤以外の要因(患者素因、併用薬等)の影響も否定できず、本剤と死亡との関連性は特定できなかった。その他の未知の副作用についても、「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、本剤との関連性が明確な症例の集積が認められていないことから、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。

³⁾ 死亡：本剤群 2.4% (89/3,731 例)、対照群 0.7% (16/2,419 例)

⁴⁾ 副作用の収集対象症例は、関節リウマチを対象とした特定使用成績調査登録症例及びこの登録症例以外で、使用理由が関節リウマチとされた症例(リウマチ性血管炎及びリウマチ性障害と報告された情報も含む)又は使用理由が不明の症例とした。なお、再審査期間は令和3年3月24日までであるが、関節リウマチを対象とした特定使用成績調査から報告された事象に限り令和3年7月12日まで含めた。

表4 「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	1,444	1,835	407	521	1,059	1,314
代謝および栄養障害	65	67	16	16	49	51
食欲減退	35	35	3	3	32	32
神経系障害	219	234	46	52	174	182
感覚鈍麻	21	21	2	2	19	19
浮動性めまい	114	114	2	2	112	112
呼吸器、胸郭および縦隔障害	146	153	52	56	94	97
口腔咽頭痛	30	30	0	0	30	30
胃腸障害	311	342	46	50	265	292
胃腸障害	46	46	0	0	46	46
口内炎	66	66	1	1	65	65
腹部不快感	36	36	1	1	35	35
腎および尿路障害	92	93	36	37	56	56
腎機能障害	40	40	16	16	24	24
一般・全身障害および投与部位の状態	146	154	49	49	97	105
死亡	22	22	22	22	0	0
状態悪化	38	38	20	20	18	18
臨床検査	170	224	25	27	148	197
C-反応性蛋白増加	35	35	4	4	31	31
血小板数減少	27	27	6	6	21	21

MedDRA/J version 23.1

*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1件として集計した。

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。

特定使用成績調査における有効性について、安全性の検討と同様、有効性解析対象集団（6,817例）及び適合有効性解析対象集団（4,455例、「適合」の定義は4.1.1項参照）の2つの集団にて検討した。各集団におけるSDAI⁵⁾及びDAS28-ESR⁶⁾の測定値及びその変化量の推移は表5及び表6のとおりであった。両指標とも、投与開始12カ月後まで経時的に低下し、その後は、微減若しくはほぼ一定で推移し、長期投与によっても有効性の減弱は認められなかった。承認時までの国内臨床試験ではACR改善率⁷⁾を指標としているため、直接比較は困難なものの、本調査において、いずれの集団でもSDAI及びDAS28-ESRの両指標における改善が認められたことから、本剤の有効性に特段の問題はないと判断した。

⁵⁾ Simplified Disease Activity Index の略で、SDAI=28 関節の圧痛関節数(TJC)+腫脹関節数(SJC)+患者による全般的評価(視覚アナログ尺度、以下「VAS」)+医師による全般的評価(VAS)+C 反応性蛋白(CRP mg/dl)により算出する。

⁶⁾ DAS は Disease Activity Score (疾患活動性スコア) の略で、DAS28-ESR=0.56×√(TJC)+0.28×√(SJC)+0.7×ln(赤血球沈降速度(ESR))+0.014×患者の疾患活動性評価(VAS)により算出。

⁷⁾ 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、50%以上又は70%以上の改善した症例割合をそれぞれ、ACR20、ACR50、ACR70とする。

- a 医師による疾患活動性評価 (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

表 5 SDAI 値及びその変化量の推移

評価時期	有効性解析対象集団			適合有効性解析対象集団		
	症例数※1	測定値※2	変化量※2	症例数※1	測定値※2	変化量※2
開始時	4,903	23.8±13.5	—	3,341	24.0±13.5	—
1 カ月後	2,796	13.5±10.9	-10.1±12.0	1,937	13.8±11.0	-10.2±12.0
3 カ月後	2,563	11.3±10.9	-12.5±13.2	1,777	11.5±11.1	-12.5±13.2
6 カ月後	3,634	9.3±9.1	-14.3±13.2	2,520	9.2±9.1	-14.6±13.2
12 カ月後	2,359	8.3±8.5	-15.4±13.5	1,661	8.0±8.2	-16.0±13.5
18 カ月後	764	8.2±8.1	-15.0±13.0	519	8.1±7.5	-15.7±13.2
24 カ月後	1,779	7.3±7.6	-16.2±13.6	1,227	7.0±7.4	-16.9±13.6
30 カ月後	647	7.5±7.4	-15.7±13.2	440	7.5±7.1	-16.0±13.2
36 カ月後	1,379	6.9±7.4	-16.9±13.7	976	6.9±7.5	-17.4±13.4

※1 開始時以外は、投与開始と各時点の両方の測定値がある症例を対象とした。

※2 平均値±標準偏差

表 6 DAS28-ESR 値及びその変化量の推移

評価時期	有効性解析対象集団			適合有効性解析対象集団		
	症例数※1	測定値※2	変化量※2	症例数※1	測定値※2	変化量※2
開始時	4,195	4.8±1.4	—	2,872	4.8±1.4	—
1 カ月後	2,410	3.8±1.3	-1.0±1.2	1,682	3.8±1.3	-1.0±1.3
3 カ月後	2,212	3.6±1.3	-1.2±1.5	1,545	3.6±1.4	-1.3±1.5
6 カ月後	3,048	3.3±1.3	-1.5±1.5	2,119	3.3±1.3	-1.5±1.5
12 カ月後	2,035	3.2±1.2	-1.6±1.5	1,440	3.2±1.2	-1.7±1.5
18 カ月後	673	3.2±1.2	-1.6±1.4	450	3.2±1.2	-1.6±1.4
24 カ月後	1,546	3.0±1.2	-1.8±1.5	1,074	3.0±1.2	-1.8±1.5
30 カ月後	589	3.2±1.2	-1.6±1.5	395	3.2±1.2	-1.6±1.5
36 カ月後	1,202	3.0±1.2	-1.8±1.5	852	3.0±1.2	-1.9±1.5

※1 開始時以外は、投与開始と各時点の両方の測定値がある症例を対象とした。

※2 平均値±標準偏差

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、本剤の回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

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 26 件、研究報告は 2 件であった。その概要は表 7 のとおりであり、情報入手時点で添付文書改訂の要否等に係る検討を行った。措置報告の⑧について、再審査期間満了後に入手した企業中核データシート（以下、「CCDS」）改訂情報（心血管系事象リスク因子を有する 50 歳以上の関節リウマチ患者を対象に実施された A3921133 試験結果の最終解析結果から、主要評価項目である主要な心血管系事象及び悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率について、腫瘍壊死因子（以下、「TNF」）阻害剤群に対するトファチニブ群の非劣性が検証されなかったこと、並びに心血管系事象及び悪性腫瘍ともに、TNF 阻害剤に比較し本剤で発現リスクが高い傾向が示唆されたこと）を元に、再審査申請後の令和 3 年 10 月に、本剤の「使用上の注意」の重大な副作用に心血管系事象及び悪性腫瘍を追記するとともに、これらに関連する他の項目（警告、効能又は効果に関連する注意、重要な基本的注意、特定の背景を有する患者に関する注意、その他の注意及び臨床成績の項）を修正し、さらなる注意喚起を行った。なお、現時点对対応中の事案はない。

表7 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"> ① 欧州医薬品庁（EMA）の医薬品委員会は本剤の中等度、重症関節リウマチの成人患者の治療に関する承認申請に対し、否定的見解を発表した（平成25年4月）。 ② CCDS改訂について（肝炎ウイルススクリーニングの追記、非黒色腫皮膚癌のリスクの改訂、インフルエンザワクチン及び肺炎球菌多糖体ワクチンにおける液性応答の追記、帯状疱疹（日本人）の発現リスクの追記、糖尿病合併患者での感染症リスクの追記、乾癬患者への投与情報追記、憩室炎の追記、重篤な感染症、結核、悪性腫瘍、ワクチン接種に関連した注意事項の追記、悪性腫瘍、帯状疱疹（韓国人）の発現リスクの追記、ヒストプラズマ症の追記、乾癬性関節炎の効能追加に伴う改訂、潰瘍性大腸炎の臨床試験結果の追記、ファーマコビジランス リスク評価委員会（PRAC）の勧告に基づく過敏症の追記、剤型追加等に伴う改訂）（13件） ③ 米国添付文書改訂について（非黒色腫皮膚癌のリスクの改訂、臨床試験結果の反映、帯状疱疹（日本人）の発現リスクの追記、CCDS改訂に基づく改訂、潰瘍性大腸炎の効能・効果の追加に伴う改訂、過敏症に関する改訂）（6件、②のCCDS改訂の措置報告と重複あり）。 ④ 局面型乾癬を対象とした国際共同治験の中止及び日本を含む各国にて一部変更承認申請が取り下げられた（2件）。 ⑤ スイス添付文書に膝癌が追記された（平成29年7月）。 ⑥ 過敏症及び免疫系障害に関するPRACの勧告が発出された（平成30年1月）。 ⑦ 海外の関節リウマチに対する市販後臨床試験の中間解析における本剤の10mg 1日2回投与時の肺塞栓症および死亡リスクの増加が報告された。また、SwissMedicは、本試験の中間解析結果から、10mg 1日2回投与のベネフィット/リスクの観点で、承認しないことを発表した（2件）。 ⑧ 上述の市販後臨床試験の最終解析結果から主要心血管イベントは新規の重要な潜在的リスク、悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）は引き続き重要な潜在的リスクと判断され、米国食品医薬品局、EMA等は医療関係者に注意喚起した（令和3年1月）。
研究報告	<ul style="list-style-type: none"> ① 本剤の膀胱癌のリスクに関する報告（平成27年12月）。 ② 関節リウマチ患者における年齢別（65歳未満、65歳以上）の本剤の重篤な感染症リスクに関する報告（令和2年11月）。
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、関節リウマチに係わる承認条件（2）については、適切な製造販売後調査が実施され、本剤の安全性について十分に検討され、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

重点調査項目とした副作用の定義

リスク名	定義
重篤な感染症 (帯状疱疹、結核を含む)	SOC「感染症および寄生虫症」、又はPT発熱性好中球減少症、陰部帯状疱疹、帯状疱疹、皮膚播種性帯状疱疹、播種性帯状疱疹、神経合併症を伴う帯状疱疹感染、帯状疱疹性髄膜炎、帯状疱疹性髄膜脳炎、帯状疱疹性髄膜脊髄炎、帯状疱疹性髄膜神経根炎、帯状疱疹性壊死性網膜炎、耳帯状疱疹、帯状疱疹性咽頭炎、眼帯状疱疹、及びHLT「結核感染」、HLT「マイコバクテリア同定検査」、HLT「血清学的検査」のいずれかに該当するPTのうち、重篤と判断された副作用。なお、重篤性評価が死亡、生命を脅かす、入院又は入院期間の延長、永続的又は顕著な障害・機能不全、先天異常/先天性欠損、その他の医学的に重要な事象、障害につながるおそれに該当するものを重篤と判断した。
好中球数減少および好中球減少症	PT無顆粒球症、杆状核好中球数減少、杆状核好中球百分率減少、周期性好中球減少症、発熱性好中球減少症、顆粒球数減少、顆粒球減少症、特発性好中球減少症、好中球減少症、好中球減少性感染、好中球減少性敗血症、好中球数減少又は杆状核好中球百分率減少のいずれかに該当する事象
リンパ球数減少およびリンパ球減少症	PTBリンパ球数減少、リンパ球数減少、リンパ球減少症、Tリンパ球数減少又はリンパ球百分率減少のいずれかに該当する事象
ヘモグロビン値減少および貧血	SMQ「造血障害による赤血球減少症(狭域および広域)」に該当する事象
脂質増加および高脂血症	PT後天性混合型高脂血症、アポリポ蛋白B/アポリポ蛋白A-I比増加、自己免疫性高脂血症、血中コレステロール異常、血中コレステロールエステラーゼ増加、血中コレステロール増加、血中トリグリセリド異常、血中トリグリセリド増加、糖尿病性脂質異常症、脂質異常症、家族性高トリグリセリド血症、高比重リポ蛋白異常、高比重リポ蛋白減少、高コレステロール血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、低HDLコレステロール血症、中間比重リポ蛋白増加、LDL/HDL比増加、レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ欠損症、脂質代謝障害、脂質異常、脂質増加、リポ蛋白(a)異常、リポ蛋白(a)増加、低比重リポ蛋白異常、低比重リポ蛋白増加、非高比重リポ蛋白コレステロール増加、原発性高コレステロール血症、レムナント高脂血症、レムナント様リポ蛋白増加、総コレステロール/HDL比異常、総コレステロール/HDL比増加、1型高脂血症、2型高脂血症、2a型高脂血症、2b型高脂血症、3型高脂血症、4型高脂血症、5型高脂血症、超低比重リポ蛋白異常又は超低比重リポ蛋白増加のいずれかに該当する事象
悪性腫瘍 (リンパ腫を含む)	SMQ「悪性疾患関連状態(狭域)」、SMQ「悪性疾患関連の治療と診断の手法(狭域)」、SMQ「悪性または詳細不明の腫瘍(狭域)」、SMQ「腫瘍マーカー(狭域)」の事象のうち、悪性腫瘍に該当すると判断された副作用
消化管穿孔	SMQ「消化管の穿孔(狭域)」、及びPT細菌性膿瘍、膿瘍破裂、虫垂切除、虫垂炎、胆道膿瘍、大腸炎、憩室炎、憩室、胆嚢膿瘍、肝膿瘍、膵膿瘍、骨盤膿瘍、肝周囲膿瘍、術後膿瘍、幽門膿瘍、直腸腔中隔膿瘍、脾臓膿瘍又は横隔膜下膿瘍のいずれかに該当する事象
心血管系有害事象	SMQ「心筋梗塞(狭域)」、「SMQその他の虚血性心疾患(狭域)」、SMQ「中枢神経系血管障害(狭域)」、SMQ「心不全(狭域)」、SMQ「心筋症(狭域)」、「SMQ不整脈用語(徐脈性不整脈および頻脈性不整脈を含む)(狭域)」、及びPTうっ血性心不全、心突然死、心臓死又は肺塞栓症のいずれかに該当する事象
肝機能障害	SMQ「薬剤に関連する肝障害-重症事象のみ(狭域)」、及びPT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、トランスアミナーゼ上昇又は肝酵素上昇のいずれかに該当する事象
間質性肺炎	SMQ「間質性肺疾患(狭域および広域)」に該当する事象