

T N F 拮抗薬と悪性腫瘍との関連性について

1. 医薬品等の安全性に係る調査結果報告書（T N F 拮抗薬と悪性腫瘍との関連性に関する調査結果）（別紙 1）

【 1 ページ】

2. 平成 2 2 年 4 月 2 7 日付け薬食安発 0 4 2 7 第 1 号 安全対策課長通知「使用上の注意の改訂」について（別紙 2）

【 4 6 ページ】

調査結果報告書

平成 22 年 3 月 26 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

I. 品目の概要

[販 売 名]	別添 1 の通り
[一 般 名]	別添 1 の通り
[承認取得者]	別添 1 の通り
[効能・効果]	別添 1 の通り
[用法・用量]	別添 1 の通り
[調査担当部]	安全第二部

II. これまでの経緯

平成 20 年 6 月 4 日に米国食品医薬品局 (FDA) は Early Communication にて、小児や若年成人における抗ヒト TNF α モノクローナル抗体 (以下、「TNF 拮抗薬」とリンパ腫及びその他の悪性腫瘍との関連性について調査を開始した旨を公表した。

平成 21 年 8 月 4 日に FDA は Early Communication にて、TNF 拮抗薬の使用により、小児や若年成人において、リンパ腫及びその他の悪性腫瘍のリスクが上昇するとの解析結果を踏まえて、「Boxed Warnings」及び「Warnings」の項に小児や若年成人におけるリンパ腫及びその他の悪性腫瘍に関する記載、「Warnings」の項に白血病の報告症例に関する記載を製造販売業者に要求する旨の見解が公表された。

それを受けて、平成 21 年 12 月に USPI について「Boxed Warnings」、「Warnings」の項に TNF 拮抗薬を使用した小児や若年成人において、悪性リンパ腫や他の悪性腫瘍が報告されており、死亡に至った例もある旨を追記する改訂が実施された。

機構においては、上記 Early Communications の時点から調査を開始しており、専門協議を経た調査結果を報告するものである。

III. 医薬品医療機器総合機構における調査

1. TNF 拮抗薬について

本邦においては、TNF拮抗薬としてアダリムマブ (遺伝子組換え)、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) が関節リウマチ (以下、「RA」) 等の効能・効果で承認されている。TNF拮抗薬における悪性腫瘍については、いずれの成分においても、海外臨床試験でTNF拮抗薬投与群での悪性腫瘍が報告されており、その悪性腫瘍発生率と一般集団の発生率を比較したところ、悪性リンパ腫の発生率が一般集団よりTNF拮抗薬投与群にて高かった。RA患者においては、リンパ腫の発現が高いことが知られていることから、TNF拮抗薬と悪性腫瘍の関連性は不明であるが、この状況を踏まえ、現行、国内添付文書の「警

告」、「重要な基本的注意」及び「臨床成績」の項にて悪性腫瘍に関する注意喚起を行うとともに、TNF拮抗薬と悪性腫瘍との関連性について検討するための製造販売後調査を実施している。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）は、前述のEarly Communicationsを受け、TNF拮抗薬の悪性腫瘍について、小児や若年成人におけるリンパ腫の発現状況を中心に調査を行った。

なお、悪性腫瘍に関する調査に当たって、検討範囲はMedical Dictionary for Regulatory Activities；ICH国際医薬用語集（以下、「MedDRA」）のSystem Organ Class；器官別大分類（以下、「SOC」）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）」に含まれるPreferred Term；基本語（以下、「PT」）とした。

(1) 国内副作用報告の状況

本邦承認以降平成 21 年 9 月 30 日までに機構に報告された悪性腫瘍の副作用報告は、それぞれ以下の状況であった。

1) アダリムマブ

アダリムマブについては、5 例 5 件の副作用報告がなされた（表 1）。報告内容を精査したところ、報告事象としては、胃癌 1 例、舌癌 1 例、唾液腺新生物 1 例、肺癌 1 例、乳癌 1 例であり、リンパ腫、白血病関連の報告はなかった。使用理由は、いずれも RA であり、年齢は 50 歳代 1 例、60 歳代 2 例、70 歳代 1 例、80 歳代 1 例であり、小児、若年成人における報告はなかった。前治療薬として TNF 拮抗薬が使用された症例は 2 例、併用薬としてメトトレキサートが使用された症例は 2 例、ステロイドは 2 例（重複を含む）であった。発現までの投与期間は 3 ヶ月未満 3 例、3 ヶ月～6 ヶ月 1 例、6 ヶ月～1 年 1 例であった。

2) インフリキシマブ

インフリキシマブについては、110 例 117 件の副作用報告がなされた（表 2）。報告内容を精査したところ、報告事象としては、リンパ腫関連 51 件、白血病関連 3 件、乳癌 10 件、大腸癌 7 件、肺癌 7 件等であった。使用理由は、RA 92 例、クローン病 17 例であった。年齢は、10 歳代 2 例、20 歳代 2 例、30 歳代 3 例、40 歳代 15 例、50 歳代 25 例、60 歳代 36 例、70 歳代 23 例、80 歳代 4 例であり、50 歳代以上が全体の 80.0%を占めていた。なお、40 歳代未満の報告において、リンパ腫関連の事象はなかった。前治療薬として、TNF 拮抗薬が使用された症例はなく、併用薬としてメトトレキサートが使用された症例は 86 例、ステロイド 68 例（重複を含む）であり、メトトレキサート併用例の使用理由はいずれも RA であった。発現までの投与期間は 3 ヶ月未満 9 例、3 ヶ月～6 ヶ月 10 例、6 ヶ月～1 年 11 例、1 年～3 年 29 例、3 年～5 年 10 例、不明 41 例であった。

3) エタネルセプト

エタネルセプトについては、94 例 100 件の副作用報告がなされた（表 3）。報告内容を精査したところ、報告事象としては、リンパ腫関連 31 件、白血病 1 件、乳癌 10 件、肺癌 9 件、胃癌 9 件等であった。エタネルセプトの使用理由は、いずれの症例も RA であった。年齢は

30歳代2例、40歳代5例、50歳代17例、60歳代34例、70歳代30例、80歳代1例、不明5例であり、50歳代以上が全体の87.2%を占めていた。なお、50歳代未満の報告においてリンパ腫関連の事象はなかった。前治療薬としてTNF拮抗薬が使用された症例は9例、併用薬としてメトトレキサートが使用された症例は49例、ステロイドは57例（重複含む）であった。発現までの投与期間は3ヶ月未満16例、3ヶ月～6ヶ月19例、6ヶ月～1年20例、1年～3年17例、3～5年3例、不明19例であった。

以上より、機構は、国内の副作用報告における報告事象に特段の傾向は見られないと考える。また、副作用報告の年齢は50歳代以上が約80%を占めており、20歳未満の報告は2例のみであったことから、小児や若年成人における情報は限られていると考える。

(2) 国内における製造販売後調査の状況

TNF拮抗薬はいずれの成分においても、悪性腫瘍を重点調査項目とした製造販売後調査を実施している。各成分における製造販売後調査での悪性腫瘍の発生率について確認したところ、以下の通りであった（表4）

1) アダリムマブ

全例調査（患者登録；平成20年6月～、観察期間6ヶ月、調査継続中）における悪性腫瘍の発生率は0.40/100人年（9例/2238人年）であった。一方、承認時の海外臨床試験における悪性リンパ腫の発生率は0.12/100人年、非黒色腫皮膚癌の発生率は0.8/100人年であった¹⁾。

2) インフリキシマブ

クローン病（治療）を対象とした全例調査（患者登録；平成14年1月～平成17年8月、観察期間3年、調査継続中）において、悪性腫瘍の発生率は0.15/100人年（11例/7149人年）であった。一方、承認時の海外臨床試験における悪性腫瘍の発生率は0.79/100人年であった。

RAを対象とした全例調査（患者登録；平成15年7月～平成16年12月、観察期間6ヶ月、調査終了）においては、悪性リンパ腫の発生率は0.16/100人年（5例/3095.8人年）であった。また、全例調査とは別途実施した長期使用に関する調査（患者登録；平成17年11月、解析予定症例1000例、悪性腫瘍に関する評価期間3年、調査継続中）において、悪性リンパ腫の発生率は0.0753/100人年（2例/2654.4人年）、悪性リンパ腫を含めた全ての悪性腫瘍の発生率は0.49/100人年（13例/2654.4人年）であった。一方、承認時の海外臨床試験における悪性リンパ腫の発生率は0.23/100人年、悪性リンパ腫を含めた全ての悪性腫瘍の発生率は1.2/100人年であった²⁾。

ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎を対象とした全例調査（患者登録；平成19年1月～、観察期間2年、調査継続中）において、悪性腫瘍の報告はない。

3) エタネルセプト

RAを対象とした全例調査（患者登録；平成17年3月～平成19年4月、観察期間6ヶ月、調査終了）において、悪性腫瘍の発生率は0.70/100人年（42例/6422.6人年）であった。一方、

承認時の海外臨床試験における悪性リンパ腫の発生率は 0.18/100 人年、非黒色腫皮膚癌の発生率は 0.57/100 人年であった³⁾。

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎（以下、「pJIA」）を対象とした全例調査（患者登録；平成 21 年 7 月～、観察期間 6 ヶ月、調査継続中）において、悪性腫瘍の報告はない。

なお、機構が RA 患者における悪性腫瘍の発生率について調査を行ったところ、その発生率は 0.40～5.88/100 人年との報告がなされている^{4)～11)}。

以上より、機構は、製造販売後の悪性腫瘍の発生率と承認時の海外臨床試験の発生率及び TNF 拮抗薬非使用の RA 患者の発生率が同程度であることから、TNF 拮抗薬と悪性腫瘍との関連性は明らかではないとした状況に変化がないと考える。

(3) 海外における状況

1) 米国の状況

米国添付文書（以下、「USPI」）では、これまで、いずれの成分においても、「Warnings and Precautions」の項に、臨床試験において TNF 拮抗薬投与群は、コントロール群と比較して、リンパ腫および悪性腫瘍の発生率が高いが、特にリンパ腫については、RA 患者集団における発生率が高いことから、TNF 拮抗薬と悪性腫瘍との関連性は不明であるとの記載がなされているところである。また、「Adverse reactions」の項にて、臨床試験で発生した悪性腫瘍の種類等に関する記載もなされている。なお、インフリキシマブにおいては、この注意喚起に加えて、「Boxed Warnings」の項に、インフリキシマブを含む TNF 製剤を投与されたクローン病もしくは潰瘍性大腸炎患者で肝脾 T 細胞リンパ腫が発現し致命的な経過をたどった旨、記載されているところである。

しかしながら、前述のとおり、平成 21 年 8 月 4 日に Early Communication にて、USPI 上で「小児や若年成人の悪性腫瘍」に関する注意喚起を行う予定であることが公表されたことを受け、平成 21 年 12 月に USPI が改訂された。主な改訂内容は以下のとおりである。

- 「Boxed Warnings」、「Warnings」の項に TNF 拮抗薬を使用した小児や若年成人において、悪性リンパ腫や他の悪性腫瘍が報告されており、死亡に至った例もある旨が追記

機構は、USPI の改訂根拠となった外国における悪性腫瘍の報告状況について調査を行った。調査結果は以下の通りであった¹²⁾。

- 小児や若年成人において、同年齢の一般集団の悪性腫瘍の発生予測例数と TNF 拮抗薬のうち、インフリキシマブ、エタネルセプト使用時の報告例数を比較したところ、リンパ腫については、TNF 拮抗薬使用時の報告例数が統計学的に有意に多かった。また、悪性腫瘍全般については、統計的な有意差は見られない成分があったものの、TNF 拮抗薬使用時で多い傾向が見られた。
- 小児や若年成人において発生が稀な悪性腫瘍（平滑筋肉腫、肝悪性腫瘍及び腎細胞癌）の報告があった。
- 小児や若年成人の悪性腫瘍に関する報告例のうち、約半数が悪性リンパ腫であった。

2) 欧州の状況

欧州添付文書（以下、「SmPC」）では、「Special warnings and precautions for use」、「Undesirable Effects」の項にて、USPI 同様の注意喚起がなされている。

なお、平成 21 年 8 月 4 日に FDA より公表された Early Communication に関連した措置が欧州において実施された等の報告は現時点ではない。

3) その他

平成 21 年 8 月 4 日の Early Communication を踏まえて、企業中核データシート（以下、「CCDS」）の改訂が行われた旨、各製造販売業者から報告されている。各製剤の CCDS の改訂状況は以下の通りである。

アダリムマブについては、「Warnings and Precautions」の項に小児や若年成人の悪性腫瘍の発現リスクと白血病に関する記載が追記された。

インフリキシマブについては、「Special Warnings and Special Precaution for Use」の項に小児や若年成人の悪性腫瘍の発現リスクと白血病に関する記載が追記され、「Undesirable effects」の項についても、リンパ腫及び小児における悪性腫瘍が追記された。

エタネルセプトについては、「Precautions」の項に小児や若年成人の悪性腫瘍の発現リスクに関する記載が追記された。なお、白血病の発現については、根拠が不十分であるとして、追記されていない。

以上より、機構は以下の通り考える。

TNF 拮抗薬の悪性腫瘍については、国内添付文書では、既に一定の注意喚起がなされているところである。

現時点において、国内における報告状況からは、報告事象に特段の傾向は見られていない。また、直接的な比較は困難であるが、製造販売後に得られた悪性腫瘍の発生率と承認時及び TNF 拮抗薬非使用例における発生率が同程度であることから、現時点では、TNF 拮抗薬と悪性腫瘍との関連性が明らかではないとした状況に変化がないと判断した。

小児や若年成人における悪性腫瘍について、国内情報は限られている。

しかしながら、外国においては、小児や若年成人における悪性腫瘍報告例数が、同年齢における一般集団の発生予測例数と比較して多い傾向が見られていること、小児や若年成人では発生が稀な悪性腫瘍（平滑筋肉腫、肝悪性腫瘍及び腎細胞癌）の報告も見られていることから、別添 2 のとおり、国内添付文書の重要な基本的注意の項に、小児や若年成人における悪性腫瘍の発生に関する注意喚起を追記することが適切と判断した。

また、現時点で得られている情報は限られていることから、今後も引き続き、海外規制当局とも連携を図りつつ、新たな情報を収集し、安全対策の要否について検討することが必要と判断した。

以上の見解について、専門委員に意見を伺ったところ、機構の判断は支持された。

なお、専門委員より、現時点で得られている情報は限られており、今後の情報収集にあた

っては、関連学会等とも連携を図りつつ、以下の事項に留意すべきとの意見が述べられた。

- 日本人の一般集団や TNF 拮抗薬の適応疾患患者（例えば、RA 患者）における悪性腫瘍の発生状況やこれらの適応疾患患者における TNF 拮抗薬非使用例の悪性腫瘍の発生状況などの比較対照となる疫学データ
- TNF 拮抗薬の適応疾患患者における長期観察された疫学データ
- 悪性リンパ腫の発生時の併用薬、合併症、可逆性

機構は、専門委員の意見を踏まえ、関連学会等とも連携を図りつつ、今後も情報収集に努めていくことが適当であると判断した。

2. トシリズマブ（遺伝子組換え）について

TNF拮抗薬の類薬として、本邦ではヒト化抗ヒトインターロイキン6レセプターモノクローナル抗体（以下、「IL-6拮抗薬」）であるトシリズマブ（遺伝子組換え）が承認されており、承認審査時に、悪性腫瘍との関連性が明確ではないとされたことから、現行、悪性腫瘍に関する注意喚起がなされていない。そのため、機構は、トシリズマブについては悪性腫瘍全般について、調査を行うこととした。なお、悪性腫瘍に関する調査を行うに当たって、調査範囲はTNF拮抗薬と同定義とした。

以下、承認審査時になされた議論を示す。

トシリズマブにおける悪性腫瘍については、RA、pJIA、全身性若年性特発性関節炎（以下、「sJIA」）の効能追加に関する承認審査時に、RAにおいては、国内外の臨床試験にてトシリズマブ投与例における悪性腫瘍が報告されているものの、スウェーデンの大規模RA患者コホートと悪性腫瘍の発生率を比較したところ、有意差は認められなかったことから、トシリズマブ投与による悪性腫瘍発生リスクを示唆する明らかな根拠はないとされている。なお、sJIAにおいては、国内で急性骨髄性白血病が1例報告されているが、因果関係が否定されており、pJIAにおいては、悪性腫瘍に関する報告はない。これらの状況を踏まえて、現行、国内添付文書において、悪性腫瘍に関する注意喚起はなされていないが、今後の国内外での大規模かつ長期的な検討によりその関連性を明確にしていく必要があるとされており、現在、製造販売後調査を実施しているところである。

また、マクロファージ活性化症候群（以下、「MAS」）については、悪性腫瘍と同様、承認審査時に、sJIAを対象とした臨床試験においてMASが報告されたことから、トシリズマブによりMASが誘発される可能性及びMAS発症時のトシリズマブ投与の可否について、議論がなされている。トシリズマブによりMAS発症が誘発される可能性については、MASの病因は解明されておらず、原疾患の増悪を来し惹起される可能性や感染症を発症し惹起される可能性等も否定できないため、製造販売後に情報を集積し、慎重に検討する必要があるとされている。なお、MAS発症時のトシリズマブ投与の可否については、IL-6の抑制のみでMASの病態を抑制できる根拠はないこと等から、MAS発症時には、トシリズマブは投与せず、速やかにMASに対する治療を開始すべきであり、現行、添付文書の「効能・効果に関連する使用上の注意」の項にて、その旨を注意喚起しているところである。

(1) 国内における状況

本邦承認以降、平成 21 年 9 月 30 日までに機構に報告された悪性腫瘍の国内副作用報告は 29 例 31 件であった（表 5）。報告内容を精査したところ、報告事象としては、リンパ腫関連 7 例、胃癌 4 例、大腸癌 3 例、乳癌 3 例であった。トシリズマブの使用理由は RA22 例、キャッスルマン病（以下、MCD）7 例であり、pJIA 及び sJIA の報告はなかった。年齢は 30～80 歳代であったが、50 歳代及び 60 歳代が各 9 例と最も多く、報告全体の 62.1%であった。前治療薬として TNF 拮抗薬が使用された症例は 13 例であった。また、併用薬としてメトトレキサートが使用された症例は 7 例、ステロイドは 21 例（重複を含む）であった。発現までの投与期間は 1 年未満 17 例、1～3 年 5 例、3 年以上 4 例、不明 3 例であり、1 年未満の発症が全体の 58.6%を占めた。

また、MAS の国内副作用報告は 14 例 15 件であった（表 6）。報告内容を精査したところ、トシリズマブの使用理由については sJIA13 例、MCD1 例であり、RA での使用の報告はなかった。年齢は 10 歳未満 6 例、10 歳代 6 例、20 歳代 1 例、70 歳代 1 例であり、全体の 85.7%が 20 歳未満であった。前治療薬として TNF 拮抗薬が使用された症例は 2 例であった。また、併用薬としてメトトレキサートが使用された症例は 4 例、ステロイドは 13 例（重複を含む）であった。発現までの投与期間は 3 ヶ月未満 4 例、6 ヶ月～1 年 5 例、1～3 年 4 例、3～5 年 1 例であり、1 年未満の発症が全体の 64.3%を占めた。なお、報告医はトシリズマブ以外の MAS 発症要因として、原疾患 9 件、感染症（疑いを含む）6 件、ステロイド減量 2 件（重複を含む）等を挙げている。

(2) 国内における製造販売後調査の状況

トシリズマブは、いずれの効能・効果においても全例調査の実施が承認条件とされており、このうち RA（観察期間 6 ヶ月）pJIA・sJIA（観察期間 12 ヶ月）の調査においては重点調査項目として、悪性腫瘍が設定されている。

製造販売後調査における悪性腫瘍の発生状況について、承認取得者に見解を求めたところ、以下の通り回答した。

平成 21 年 7 月時点における全例調査の登録患者数は各々 MCD302 例、RA6956 例、pJIA163 例、sJIA294 例であり、そのうち、有害事象として悪性腫瘍が報告されたのは 40 例（MCD16 例、RA24 例、pJIA0 例、sJIA0 例）であった。なお、有害事象のうち、因果関係が否定できないとされた症例は 14 例（MCD4 例、RA10 例、pJIA0 例、sJIA0 例）であった。

RA については、登録患者 6956 例の暴露期間の概算は 4000 人年であり、暴露期間で調整した悪性腫瘍の発生率は 0.60/100 人年であった。国内 RA 臨床試験の 0.85/100 人年（申請時）、海外 RA 臨床試験の 1.45/100 人年（申請時、メトトレキサート併用例含む）と比較して、発生率の上昇は認められていない。

MCD については、登録患者 302 例の暴露期間の概算は 670 人年であり、暴露期間で調整した悪性腫瘍の発生率は 2.39/100 人年であった。国内 MCD 臨床試験では、申請時に暴露量で調整した悪性腫瘍の発生率は算出していなかったが、106 人年あたり 2 例（基底細胞癌、慢性骨髄性白血病）の悪性腫瘍が報告されており、発生率は 1.89/100 人年であった。

MCDについては、悪性腫瘍発生率に関する疫学調査が無く、比較試験も行っていないことから悪性腫瘍発生に対する影響を評価することは困難であるが、調査において報告された悪性腫瘍の半数以上が、原疾患および原疾患に対する他の治療（化学療法等）に関連すると考えられる血液癌であること、臨床試験では試験参加に際し病理組織、画像診断および臨床症状を中央判定し診断をより厳格に実施していたこと等の影響により、トシリズマブと悪性腫瘍との関連性を示すものではないと判断している。なお、pJIA、sJIAについては、悪性腫瘍に関する報告はない。

今後、当該調査の中間解析（解析予定症例数 3881 例、観察期間 6 ヶ月間）を提出する予定である。また、RA については当該調査とは別途、長期使用に関する調査（目標解析症例 3000 例、観察期間 3 年）を実施し、長期使用時の悪性腫瘍等に関する情報収集を行っているところである。

また、製造販売後調査における MAS の発生状況について、承認取得者に見解を求めたところ、以下の通り回答した。

平成 21 年 7 月時点の sJIA 全例調査の登録患者 294 例における MAS の発生率は 4.8%（14/294 例）であった。一方、トシリズマブ非使用の sJIA 患者集団における MAS 発生率は 6.8%（7/103 例）であるとの報告がある¹³⁾。また、従来考えられていたよりも発生頻度が高い可能性も指摘されている^{14)・15)}。データが限られるものの、ヒストリカルデータと比較して明らかに発生率が上昇していることを示すものではないと考えられた。

なお、MAS についても、今後、当該調査の中間解析（解析予定症例数 3881 例、観察期間 6 ヶ月間）を提出する予定である。

(3) 海外における状況

1) 米国の状況

米国において、トシリズマブは平成 22 年 1 月に RA の効能・効果にて承認されている。平成 20 年 7 月 29 日に開催された FDA Arthritis Drug Advisory Committee(以下、「FDA ADAC」)の議事録によると、以下の通り、全体的な悪性腫瘍の発生率及びそのパターンは、RA 患者において想定される範囲であり、トシリズマブの投与により、悪性腫瘍のリスクが増大することは明らかではないとされている。

- 臨床試験におけるトシリズマブ投与例の悪性腫瘍発生率は、RA 患者において想定される発生率と大きく異なるものではないこと
- 臨床試験におけるトシリズマブ投与例の悪性腫瘍の種類について、最もよく見られたのは肺の新生物/悪性腫瘍であり、次いで基底細胞癌が見られた。また、悪性リンパ腫の相対リスクは RA 患者で高いと考えられるが、臨床試験では 1 例報告されたのみであること

現行、USPI では、「トシリズマブの投与が悪性腫瘍の発現に及ぼす影響は不明であるが、臨床試験において悪性腫瘍が認められている」旨が記載されている。

なお、MAS については、FDA ADAC の議事録によると、特段の議論は行われておらず、USPI に MAS に関する注意喚起はなされていない。

2) 欧州の状況

欧州において、トシリズマブは平成 21 年 1 月に RA の効能・効果にて承認されており、関節の構造的損傷の防止を含む関節リウマチ（PJD/PF）の効能・効果については現在承認審査中である。European Public Assessment Report¹⁶⁾によると、欧州医薬品庁（EMA）では、全ての臨床試験（長期使用例を含む）において、トシリズマブ投与群における悪性腫瘍の発現頻度は 1.27/100 人年であり、高頻度と考えられるとの記載があるものの、トシリズマブによる悪性腫瘍の増加がみられるかについては現時点では明らかではないとしている。従って、製造販売後調査及び疫学データにおける検討を行う必要があるとともに、現時点で得られた情報は SmPC に記載し注意喚起する必要があると判断されている。

現行、SmPCでは「Special warnings and precautions for use」の項に、関節リウマチ患者では悪性腫瘍のリスクが高いこと、免疫抑制剤の使用により一般的に悪性腫瘍のリスクが高まることについて記載されており、「Undesirable effects」の項には、トシリズマブによる悪性腫瘍の発現については十分な臨床成績が存在せず、長期使用の安全性の評価は現在進行中である旨が記載されている。

また、「PHARMACOLOGICAL PROPERTIES」の「Preclinical safety data」の項には、IL-6 が癌の悪性進行及びアポトーシス耐性に影響することが非臨床試験により示されているが、この結果はトシリズマブの発癌性及び癌の進行に対する影響について示唆するものではない旨の記載がある。

なお、MASについては、European Public Assessment Reportによると、特段の議論は行われておらず、SmPCにMASに関する注意喚起はなされていない。

以上より、機構は以下の通り考えた。

以下に示した理由より、現時点で得られた情報から、トシリズマブと悪性腫瘍及び MAS との関連性は明らかではないと判断した。

そのため、現時点においては、国内添付文書上で悪性腫瘍について注意喚起する必要はないと判断した。また、MAS については現行の注意喚起に加えて新たな記載を行う必要はないと判断した。

- 直接的な比較は困難であるが、RA を対象とした製造販売後調査における発生率は、承認時の国内外の臨床試験における発生率、トシリズマブ非使用の RA 患者集団における発生率と同程度であること
- MCD を対象とした製造販売後調査における発生率は承認時の臨床試験と比較して高いものの、比較対照とすべきトシリズマブ非使用の MCD 患者集団における発生率に関する情報がないこと
- 欧米の承認審査においても、トシリズマブと悪性腫瘍との関連性は明らかではないとされていること
- 直接的な比較は困難であるが、sJIA の製造販売後調査における発生率は、トシリズマブ非使用の sJIA 患者集団における発生率と比較して明らかに高いと言えないこと

- 国内において、MAS に関する副作用報告は 14 例報告されているが、いずれの報告についても、トシリズマブの投与を中止し、適切な処置がなされており、致死的な転帰をたどった症例はないこと

なお、トシリズマブは全世界的に見ても、RA 患者等に広く使用されるようになってから約 1 年しか経っていないことを考慮すると、特にトシリズマブ長期使用時の悪性腫瘍の発生状況については、新たな情報に注視する必要があると考える。

今後も引き続き、海外規制当局とも連携を図りつつ、新たな情報を収集し、慎重に検討することが必要と判断した。

以上の見解について、専門委員に意見を伺ったところ、国内添付文書における注意喚起の必要性はないとした機構の判断は支持された。その他、専門委員より、以下の意見が述べられた。

- 悪性腫瘍については、TNF 拮抗薬で指摘した点を考慮して、今後も引き続き、情報収集を行う必要がある。
- 本邦における sJIA の MAS 発生に関しては、発症から 6 か月以内の急性期で 14/181 例 (7.7%) の発生率であることが 2008 年に報告されている¹⁷⁾。したがって、製造販売後調査における MAS 発生率を確認する限りでは、IL-6 拮抗薬が MAS の発生を高めている可能性は低いと考える。

機構は、専門委員の意見も踏まえ、関連学会等とも連携を図りつつ、今後も情報収集に努めていくことが適当と判断した。

IV. 総合評価

TNF 拮抗薬及びトシリズマブにおける悪性腫瘍等に関して、機構は以下の通り、判断した。

TNF 拮抗薬における悪性腫瘍について、国内添付文書では、既に一定の注意喚起がなされているところである。国内副作用報告等の状況を調査したところ、悪性腫瘍の報告事象等に特段の傾向は見られておらず、製造販売後調査における発生率は、承認時の国内外の発生率、TNF 拮抗薬非使用例における発生率が同程度であることから、現時点においてもその関連性が明らかではない。

しかしながら、小児や若年成人における悪性腫瘍については、国内情報は限られているものの、外国においては、報告例数が同年齢における一般集団の発生予測例数よりも多い傾向があること等を踏まえて、国内添付文書においても、小児や若年成人における悪性腫瘍の発生に関する注意喚起を追記することが適切と判断した。

また、今後も引き続き、海外規制当局や関連学会等とも連携を図りつつ、新たな情報を収集し、慎重に検討することが必要と判断した。

トシリズマブにおける悪性腫瘍について、RA を対象とした製造販売後調査における発生率は、承認時の国内外の臨床試験における発生率、トシリズマブ非使用の RA 患者集団における発生率と同程度であることから、審査時と同様、その関連性は明らかではない。

そのため、現時点においては、国内添付文書上で悪性腫瘍について注意喚起する必要はないと判断した。

トシリズマブにおける MAS について、sJIA の製造販売後調査における発生率は、トシリズマブ非使用の sJIA 患者集団における発生率と比較して明らかに高いと言えないことから、審査時と同様、その関連性は明らかではないと考える。

また、いずれの MAS に関する国内副作用報告においても、トシリズマブ投与中止し、適切な処置がなされており、致死的な転帰をたどった症例はないことから、現行の注意喚起に加えて新たな記載を行う必要はない。

なお、トシリズマブは全世界的に見ても、RA 患者等に広く使用されるようになってから約 1 年しか経ていないことを考慮すると、特にトシリズマブ長期使用時の悪性腫瘍の発生状況については、新たな情報に注視する必要があると考える。

今後も引き続き、海外規制当局とも連携を図りつつ、新たな情報を収集し、慎重に検討することが必要と判断した。

以上

- 1) アダリムマブ国内添付文書
- 2) インフリキシマブ国内添付文書
- 3) エタネルセプト国内添付文書
- 4) Risks of solid cancers in patients with rheumatoid arthritis and after treatment with tumour necrosis factor. *Ann Rheum Dis.* 2005; 64:1421-26.
- 5) Risk of Malignancy among Patients with Rheumatic Conditions. *Int J Cancer.* 2000; 88: 497-502.
- 6) Elevated Incidence of Hematologic Malignancies in Patients with Sjogren's Syndrome Compared with Patients with Rheumatoid Arthritis (Finland). *Cancer Causes Control.* 1997; 8: 201-204.
- 7) Rheumatoid Arthritis and the Risk of Malignancy. *Arthritis Rheum.* 1997; 40(9): 1580-1586.
- 8) The Risk of Cancer in Rheumatoid Patients in Japan. *Scand J Rheumatol.* 1995; 24: 157-159.
- 9) Risk of Malignant Lymphomas in patients with Rheumatoid Arthritis and in Their First-Degree Relatives. *Arthritis Rheum.* 2003; 48(4): 963-970.
- 10) Study of Eight Cases of Cancer in 426 Rheumatoid Arthritis Patients Treated with Methotrexate. *Ann Rheum Dis.* 1997; 56: 97-102.
- 11) Tumour Necrosis Factor Blockers Do Not Increase Overall Tumour Risk in Patients with Rheumatoid Arthritis, But May Be Associated with an Increased Risk of Lymphomas. *Ann Rheum Dis.* 2005;64: 699-703.
- 12) <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm174474.htm>
- 13) Macrophage activation syndrome: a potentially fatal complication of rheumatic disorders. *Arch Dis Child.* 2001; 85(5): 421-426.
- 14) Recognition and management of macrophage activation syndrome in juvenile arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2007; 19(5): 477-481.

- 15) Occult macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. J Rheumatol. 2007; 34(5): 1133-1138.
- 16) <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/RoActemra/H-955-en6.pdf>
- 17) 厚生労働科学研究費補助金子ども家庭総合研究事業.法制化後の小児慢性特定疾患治療研究事業の登録・管理・評価・情報提供に関する研究.平成19年度総括・分担研究報告書P102-113 (2008年)

一般名	販売名	承認取得者	効能・効果	用法・用量
アダリムマブ (遺伝子組換え)	ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0, 8mL	アボット ジャパン株式会社	関節リウマチ (既存治療で効果不十分な場合に限る)	通常、成人にはアダリムマブ (遺伝子組換え) として40mgを2週に1回、皮下注射する。なお、効果不十分な場合、1回80mgまで増量できる。
インフリキシマブ (遺伝子組換え)	レミケード点滴静注用100	田辺三菱製薬株式会社	<p>既存治療で効果不十分な下記疾患 関節リウマチ (関節の構造的損傷の防止を含む) ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎</p> <p>次のいずれかの状態を示すクローン病の治療及び維持療法 (既存治療で効果不十分な場合に限る) 中等度から重度の活動期にある患者 外瘻を有する患者</p>	<p><関節リウマチ> 通常、体重1kg当たり3mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。 なお、6週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、投与量の増量や投与間隔の短縮が可能である。これらの投与量の増量や投与間隔の短縮は段階的に行う。1回の体重1kg当たりの投与量の上限は、8週間の間隔であれば10mg、投与間隔を短縮した場合であれば6mgとする。また、最短の投与間隔は4週間とする。本剤は、メトトレキサート製剤による治療に併用して用いること。 なお、本剤投与時には、1.2ミクロン以下のメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。</p> <p><ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎> 通常、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。 なお、本剤投与時には、1.2ミクロン以下のメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。</p> <p><クローン病> 通常、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。 なお、本剤投与時には、1.2ミクロン以下のメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。</p>
エタネルセプト (遺伝子組換え)	エンブール皮下注用10mg 等	ワイス株式会社	<p>関節リウマチ (既存治療で効果不十分な場合に限る)</p> <p>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)</p>	<p><関節リウマチ> 本剤を日本薬局方注射用水1mL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10~25mgを1日1回、週に2回、皮下注射する。</p> <p><多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎> 本剤を日本薬局方注射用水1mL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0.2~0.4mg/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25mg) を上限とすること)</p>
トシリズマブ (遺伝子組換え)	アクテムラ点滴静注用80mg 等	中外製薬株式会社	<p>既存治療で効果不十分な下記疾患 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</p> <p>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、全身けん怠感) 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。</p>	<p><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> 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。</p> <p><全身型若年性特発性関節炎、キャッスルマン病> 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。</p>

アダリムマブ

現行	改訂案
<p>重要な基本的注意</p> <p>2. **本剤を含む抗 TNF 製剤の臨床試験で、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現頻度が対照群に比し、高かったとの報告がある。また、関節リウマチのような慢性炎症性疾患のある患者に免疫抑制剤を長期間投与した場合、感染症や悪性リンパ腫等のリスクが高まることが報告されており、本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること（「臨床成績」の項参照）。本剤投与に先立って全ての患者（特に、免疫抑制剤の長期間投与経験がある患者又は PUVA 療法を行った経験のある乾癬患者）において、非黒色腫皮膚癌の有無を検査し、投与中も監視を継続すること。</p>	<p>重要な基本的注意</p> <p>2. **本剤を含む抗 TNF 製剤の臨床試験で、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現頻度が対照群に比し、高かったとの報告がある。また、関節リウマチのような慢性炎症性疾患のある患者に免疫抑制剤を長期間投与した場合、感染症や悪性リンパ腫等のリスクが高まることが報告されている。また、<u>抗 TNF 製剤を使用した小児や若年成人においても、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍が報告されている。</u>本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること（「臨床成績」の項参照）。本剤投与に先立って全ての患者（特に、免疫抑制剤の長期間投与経験がある患者又は PUVA 療法を行った経験のある乾癬患者）において、非黒色腫皮膚癌の有無を検査し、投与中も監視を継続すること。</p>

インフリキシマブ

現行	改訂案
<p>重要な基本的注意</p> <p>7. 臨床試験における投与後3年間の追跡調査で、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現が報告されている。慢性炎症性疾患のある患者に長期の免疫抑制剤を投与した場合、感染症や悪性リンパ腫の発現の危険性が高まることが報告されており、本剤に起因するか明らかでないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること。〔「臨床成績」の項5参照〕</p>	<p>重要な基本的注意</p> <p>7. 臨床試験における投与後3年間の追跡調査で、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現が報告されている。慢性炎症性疾患のある患者に長期の免疫抑制剤を投与した場合、感染症や悪性リンパ腫の発現の危険性が高まることが報告されている。<u>また、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、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍が報告されている。</u>本剤に起因するか明らかでないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること。〔「臨床成績」の項5参照〕</p>

現行	改訂案
<p>重要な基本的注意</p> <p>9. 臨床試験及びその後5年間の長期試験で、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現が報告されている。一般に、慢性炎症性疾患のある患者に免疫抑制剤を長期間投与した場合、感染症や悪性リンパ腫の発現の危険性が高まることが報告されており、本剤に起因するか明らかでないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること。[「臨床成績」の項参照]</p>	<p>重要な基本的注意</p> <p>9. 臨床試験及びその後5年間の長期試験で、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現が報告されている。一般に、慢性炎症性疾患のある患者に免疫抑制剤を長期間投与した場合、感染症や悪性リンパ腫の発現の危険性が高まることが報告されている。また、<u>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、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍が報告されている。</u>本剤に起因するか明らかでないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること。[「臨床成績」の項参照]</p>

表1 アダリムマブ（遺伝子組換え）による悪性腫瘍の国内副作用報告症例（本邦承認～平成21年9月30日）

番号	報告年度	年齢(代)	性別	副作用 (PT名)	副作用 (LLT名)	転帰	使用理由	発現までの投与期間 †	併用薬 ‡	前治療薬 §
1	2009	50	男	唾液腺新生物	耳下腺腫瘍	未回復	関節リウマチ	0～3M		メトトレキサート サラゾスルファピリジン D-ペニシラミン ミゾリピン
2	2008	60	男	再発肺癌、細胞タイプ不明	再発肺癌	未回復	関節リウマチ	0～3M	ステロイド	ステロイド
3	2008	60	男	舌の悪性新生物、病期不明	舌癌	未回復	関節リウマチ	0～3M		エタネルセプト
4	2009	70	女	女性乳癌	女性乳癌	未回復	関節リウマチ	3M～6M	メトトレキサート サラゾスルファピリジン	メトトレキサート サラゾスルファピリジン
5	2009	80	女	胃癌	胃癌	回復	関節リウマチ	6M～1Y	メトトレキサート サラゾスルファピリジン ステロイド	メトトレキサート エタネルセプト サラゾスルファピリジン ステロイド

† 発現までの投与期間：本剤投与開始から副作用発現までの期間（Y：年、M：月）

‡ 併用薬：本剤投与中に使用理由に対して投与された医薬品（非ステロイド性抗炎症薬;NSAID s を除く）

§ 前治療薬：本剤投与開始前に使用理由に対して投与された医薬品（NSAID s を除く）

表2 インフリキシマブ（遺伝子組換え）による悪性腫瘍の国内副作用報告症例（本邦承認～平成21年9月30日）

番号	報告年度	年齢(代)	性別	副作用 (PT名)	副作用 (LLT名)	転帰	使用理由	発現までの投与期間 †	併用薬 ‡	前治療薬 §
1	2009	40	女	リンパ腫	悪性リンパ腫	死亡	関節リウマチ	3Y～5Y	メトトレキサート ステロイド	メトトレキサート ステロイド
2	2003	40	女	びまん性大細胞型 B細胞性リンパ腫	びまん性大細胞型 B細胞性リンパ腫	回復	関節リウマチ	0～3M	メトトレキサート ステロイド	メトトレキサート ステロイド
3	2007	40	女	びまん性大細胞型 B細胞性リンパ腫	びまん性大細胞型 B細胞性リンパ腫	軽快	関節リウマチ	3M～6M	メトトレキサート	メトトレキサート プレドニン ミゾリピン ブシラミン アクタリット サラゾスルファピリジン D-ペニシラミン
4	2006	40	女	リンパ腫	悪性リンパ腫	軽快	関節リウマチ	1Y～3Y	メトトレキサート ステロイド	メトトレキサート
5	2006	50	男	リンパ腫	悪性リンパ腫	回復	クローン病	3M～6M	ステロイド	ステロイド
6	2006	50	女	リンパ腫	悪性リンパ腫	後遺症	関節リウマチ		メトトレキサート ステロイド サラゾスルファピリジン	メトトレキサート ステロイド サラゾスルファピリジン
7	2009	50	女	ホジキン病	ホジキンリンパ腫	未回復	関節リウマチ	0～3M		
8	2006	50	女	ホジキン病	ホジキンリンパ腫	軽快	関節リウマチ	1Y～3Y	メトトレキサート ステロイド サラゾスルファピリジン	
9	2007	50	女	リンパ腫	悪性リンパ腫	軽快	関節リウマチ	1Y～3Y	メトトレキサート	メトトレキサート
10	2007	50	女	リンパ腫	悪性リンパ腫	不明	関節リウマチ	3Y～5Y	メトトレキサート	メトトレキサート

表2 インフリキシマブ（遺伝子組換え）による悪性腫瘍の国内副作用報告症例（本邦承認～平成21年9月30日）

番号	報告年度	年齢(代)	性別	副作用 (PT名)	副作用 (LLT名)	転帰	使用理由	発現までの 投与期間 †	併用薬 ‡	前治療薬 §
11	2004	50	女	T細胞性リンパ腫	T細胞性リンパ腫	死亡	関節リウマチ	3Y～5Y	メトトレキサート ステロイド	メトトレキサート ステロイド
12	2008	50	女	T細胞性リンパ腫	T細胞性リンパ腫	後遺症	関節リウマチ		メトトレキサート サラゾスルファピリジン	メトトレキサート サラゾスルファピリジン
13	2008	50	男	ホジキン病	ホジキンリンパ腫	軽快	関節リウマチ	3Y～5Y	メトトレキサート ステロイド	メトトレキサート ステロイド
14	2006	50	女	リンパ腫	悪性リンパ腫	未回復	関節リウマチ	1Y～3Y	メトトレキサート ステロイド	メトトレキサート ステロイド
15	2008	50	男	リンパ腫	悪性リンパ腫	死亡	クローン病		ステロイド	
16	2007	50	女	リンパ腫	悪性リンパ腫	回復	関節リウマチ		メトトレキサート ステロイド	メトトレキサート ステロイド ミゾリビン
17	2004	50	女	菌状息肉症	皮膚T細胞性リンパ腫	軽快	関節リウマチ		メトトレキサート ステロイド	メトトレキサート
18	2009	50	男	リンパ腫	悪性リンパ腫	死亡	クローン病	3M～6M	サラゾスルファピリジン	
19	2004	50	女	ホジキン病	ホジキンリンパ腫	軽快	関節リウマチ	6M～1Y	メトトレキサート ステロイド ミゾリビン	メトトレキサート
20	2004	50	女	ホジキン病	ホジキンリンパ腫	軽快	関節リウマチ		メトトレキサート ステロイド ミゾリビン	メトトレキサート
21	2006	50	女	リンパ腫	悪性リンパ腫	軽快	関節リウマチ		メトトレキサート ステロイド	メトトレキサート ステロイド

表2 インフリキシマブ（遺伝子組換え）による悪性腫瘍の国内副作用報告症例（本邦承認～平成21年9月30日）

番号	報告年度	年齢(代)	性別	副作用 (PT名)	副作用 (LLT名)	転帰	使用理由	発現までの投与期間 †	併用薬 ‡	前治療薬 §
22	2008	60	女	リンパ腫	悪性リンパ腫	未回復	関節リウマチ	3Y～5Y	メトトレキサート	メトトレキサート
23	2007	60	女	リンパ腫	悪性リンパ腫	回復	関節リウマチ	1Y～3Y	メトトレキサート ステロイド	メトトレキサート ステロイド
24	2009	60	男	びまん性大細胞型 B細胞性リンパ腫	びまん性大細胞型 B細胞性リンパ腫	回復	関節リウマチ		メトトレキサート ステロイド	メトトレキサート ステロイド
25	2008	60	女	リンパ増殖性障害	リンパ増殖性障害	軽快	関節リウマチ		メトトレキサート ステロイド	メトトレキサート ステロイド
26	2004	60	女	リンパ腫	悪性リンパ腫	軽快	関節リウマチ	0～3M	メトトレキサート ステロイド	メトトレキサート ステロイド
27	2008	60	女	リンパ腫	悪性リンパ腫	軽快	関節リウマチ			
28	2007	60	女	B細胞性リンパ腫	B細胞性リンパ腫	回復	関節リウマチ		メトトレキサート ステロイド	メトトレキサート
29	2007	60	女	びまん性大細胞型 B細胞性リンパ腫	びまん性大細胞型 B細胞性リンパ腫	死亡	関節リウマチ	1Y～3Y	メトトレキサート ステロイド	メトトレキサート ステロイド
30	2004	60	男	リンパ腫	悪性リンパ腫	未回復	関節リウマチ	0～3M	メトトレキサート	メトトレキサート
31	2008	60	女	リンパ腫	悪性リンパ腫	死亡	関節リウマチ		メトトレキサート ステロイド	メトトレキサート ステロイド
32	2009	60	女	ホジキン病	ホジキンリンパ腫	回復	関節リウマチ		メトトレキサート ステロイド	メトトレキサート ステロイド

表2 インフリキシマブ（遺伝子組換え）による悪性腫瘍の国内副作用報告症例（本邦承認～平成21年9月30日）

番号	報告年度	年齢(代)	性別	副作用 (PT名)	副作用 (LLT名)	転帰	使用理由	発現までの 投与期間 †	併用薬 ‡	前治療薬 §
33	2004	60	女	リンパ腫	リンパ腫NOS	未回復	関節リウマチ	3M～6M	メトトレキサート ステロイド	メトトレキサート ステロイド
34	2008	60	女	リンパ増殖性障害	リンパ増殖性障害	回復	関節リウマチ	1Y～3Y	メトトレキサート	メトトレキサート サラゾスルファピリジン D-ペニシラミン
35	2008	60	女	びまん性大細胞型 B細胞性リンパ腫	びまん性大細胞型 B細胞性リンパ腫	回復	関節リウマチ		メトトレキサート	メトトレキサート
36	2008	60	女	リンパ腫	リンパ腫	回復	関節リウマチ		メトトレキサート ステロイド	メトトレキサート
37	2007	60	女	リンパ腫	悪性リンパ腫	死亡	関節リウマチ		メトトレキサート ステロイド ブシラミン	メトトレキサート
38	2007	60	女	リンパ腫	悪性リンパ腫	不明	関節リウマチ		なし	メトトレキサート
39	2006	60	女	B細胞性リンパ腫	結節性（濾胞性） リンパ腫	軽快	関節リウマチ	6M～1Y	メトトレキサート	メトトレキサート ブシラミン サラゾスルファピリジン
40	2009	60	女	びまん性大細胞型 B細胞性リンパ腫	びまん性大細胞型 B細胞性リンパ腫	軽快	関節リウマチ	1Y～3Y	メトトレキサート ステロイド	メトトレキサート ステロイド
41	2007	60	女	ホジキン病	ホジキンリンパ腫	回復	関節リウマチ		メトトレキサート ステロイド	メトトレキサート ステロイド
42	2008	70	女	ホジキン病	ホジキンリンパ腫	軽快	関節リウマチ	6M～1Y	メトトレキサート	
43	2009	70	女	リンパ腫	悪性リンパ腫	不明	関節リウマチ	1Y～3Y	メトトレキサート ステロイド	メトトレキサート ステロイド

表2 インフリキシマブ（遺伝子組換え）による悪性腫瘍の国内副作用報告症例（本邦承認～平成21年9月30日）

番号	報告年度	年齢(代)	性別	副作用 (PT名)	副作用 (LLT名)	転帰	使用理由	発現までの投与期間 †	併用薬 ‡	前治療薬 §
44	2006	70	男	非ホジキンリンパ腫	非ホジキンリンパ腫	軽快	関節リウマチ	1Y～3Y	メトトレキサート ステロイド サラゾスルファピリジン	メトトレキサート
45	2009	70	女	非ホジキンリンパ腫	非ホジキンリンパ腫	未回復	関節リウマチ		エタネルセプト ステロイド	
46	2005	70	女	リンパ腫	悪性リンパ腫	軽快	関節リウマチ	3M～6M	メトトレキサート ステロイド	メトトレキサート
47	2004	70	女	非ホジキンリンパ腫	非ホジキンリンパ腫	未回復	関節リウマチ	6M～1Y	メトトレキサート サラゾスルファピリジン	メトトレキサート サラゾスルファピリジン
48	2007	70	男	リンパ腫	悪性リンパ腫	後遺症	クローン病			
49	2009	70	女	ホジキン病	ホジキンリンパ腫	死亡	関節リウマチ	3Y～5Y	メトトレキサート	メトトレキサート
50	2007	70	男	リンパ腫	悪性リンパ腫	回復	関節リウマチ		メトトレキサート ステロイド	
51	2009	80	女	非ホジキンリンパ腫	非ホジキンリンパ腫	未回復	関節リウマチ	1Y～3Y	メトトレキサート	
52	2007	70	男	慢性リンパ性白血病	慢性リンパ性白血病	死亡	関節リウマチ	1Y～3Y	メトトレキサート	メトトレキサート
53	2009	70	女	貪食細胞性組織球症	血球貪食症候群	死亡	関節リウマチ	3Y～5Y	メトトレキサート ブシラミン	メトトレキサート エタネルセプト ブシラミン
54	2006	60	男	多発性骨髄腫	多発性骨髄腫	未回復	関節リウマチ	6M～1Y	メトトレキサート ステロイド	メトトレキサート ステロイド

表2 インフリキシマブ（遺伝子組換え）による悪性腫瘍の国内副作用報告症例（本邦承認～平成21年9月30日）

番号	報告年度	年齢(代)	性別	副作用 (PT名)	副作用 (LLT名)	転帰	使用理由	発現までの 投与期間 †	併用薬 ‡	前治療薬 §
55	2007	40	女	乳癌	乳癌	軽快	関節リウマチ		ステロイド メトトレキサート	メトトレキサート ステロイド
56	2006	40	女	乳癌	乳癌	回復	関節リウマチ		メトトレキサート ステロイド ブシラミン	メトトレキサート
57	2006	40	女	乳癌	乳癌	回復	関節リウマチ		メトトレキサート ステロイド ブシラミン	メトトレキサート
58	2008	50	女	乳癌	乳癌	未回復	関節リウマチ	1Y～3Y	メトトレキサート ステロイド	メトトレキサート ステロイド ブシラミン
59	2007	50	女	乳癌	乳癌	軽快	関節リウマチ		メトトレキサート	メトトレキサート
60	2006	60	女	乳癌	乳癌	軽快	関節リウマチ		メトトレキサート ステロイド	メトトレキサート ステロイド
61	2008	60	女	乳癌	乳癌	回復	関節リウマチ	3M～6M	メトトレキサート ステロイド タクロリムス	メトトレキサート ステロイド タクロリムス
62	2005	70	女	乳癌	乳癌	未回復	関節リウマチ	3M～6M	メトトレキサート ステロイド	メトトレキサート ステロイド
63	2007	60	女	乳癌	乳管癌	回復	関節リウマチ	3Y～5Y	メトトレキサート	メトトレキサート
64	2006	40	女	大腸癌	大腸癌	回復	関節リウマチ		メトトレキサート ステロイド ミゾリビン ブシラミン	メトトレキサート
65	2008	60	女	大腸癌	大腸癌	回復	関節リウマチ		メトトレキサート	メトトレキサート

表2 インフリキシマブ（遺伝子組換え）による悪性腫瘍の国内副作用報告症例（本邦承認～平成21年9月30日）

番号	報告年度	年齢(代)	性別	副作用 (PT名)	副作用 (LLT名)	転帰	使用理由	発現までの投与期間 †	併用薬 ‡	前治療薬 §
66	2007	60	女	大腸癌	大腸癌	軽快	関節リウマチ	1Y～3Y	メトトレキサート ステロイド	メトトレキサート
67	2003	70	女	再発結腸癌	再発大腸悪性新生物 NOS	軽快	関節リウマチ	1Y～3Y	メトトレキサート ステロイド	メトトレキサート
68	2007	70	男	直腸癌	直腸癌	回復	関節リウマチ	6M～1Y	メトトレキサート ステロイド	メトトレキサート
69	2004	40	男	肺の悪性新生物	肺癌	未回復	関節リウマチ	3M～6M	メトトレキサート	メトトレキサート
70	2005	40	男	肺の悪性新生物	肺癌	軽快	関節リウマチ	1Y～3Y	メトトレキサート ステロイド	メトトレキサート ステロイド
71	2005	60	男	肺の悪性新生物	肺癌	軽快	関節リウマチ	1Y～3Y	メトトレキサート ステロイド	メトトレキサート ステロイド
72	2007	60	男	肺腺癌	肺腺癌	未回復	関節リウマチ	3Y～5Y	メトトレキサート ステロイド	メトトレキサート
73	2007	50	男	小細胞肺癌、病期不明	小細胞肺癌	未回復	関節リウマチ		なし	メトトレキサート
74	2009	50	女	小細胞肺癌、病期不明	小細胞肺癌	未回復	関節リウマチ		メトトレキサート ステロイド	メトトレキサート ステロイド
75	2007	60	男	小細胞肺癌、病期不明	小細胞肺癌	死亡	関節リウマチ	1Y～3Y	メトトレキサート	メトトレキサート
76	2007	50	男	舌の悪性新生物、病期不明	舌癌	回復	関節リウマチ		メトトレキサート	メトトレキサート

表2 インフリキシマブ（遺伝子組換え）による悪性腫瘍の国内副作用報告症例（本邦承認～平成21年9月30日）

番号	報告年度	年齢(代)	性別	副作用 (PT名)	副作用 (LLT名)	転帰	使用理由	発現までの投与期間 †	併用薬 ‡	前治療薬 §
77	2009	40	女	胃癌	胃癌	回復	関節リウマチ	3Y～5Y	メトトレキサート ステロイド サラゾスルファピリジン	ステロイド サラゾスルファピリジン
78	2009	60	男	胃癌	胃癌	不明	関節リウマチ		メトトレキサート サラゾスルファピリジン	メトトレキサート
79	2008	60	男	胃癌	胃癌	回復	関節リウマチ	6M～1Y	メトトレキサート	メトトレキサート
80	2007	70	男	胃癌	胃癌	回復	関節リウマチ	1Y～3Y	メトトレキサート ステロイド	メトトレキサート ステロイド
81	2007	60	男	再発胃癌	再発胃癌	死亡	関節リウマチ	1Y～3Y	メトトレキサート ステロイド	メトトレキサート ステロイド
82	2003	50	女	再発卵巣癌	再発卵巣癌	軽快	関節リウマチ		メトトレキサート ステロイド	メトトレキサート ステロイド
83	2005	50	女	卵巣新生物	卵巣の新生物	不明	関節リウマチ	3M～6M	メトトレキサート	メトトレキサート
84	2005	50	女	卵巣上皮癌	卵巣漿液性嚢胞腺癌	不明	関節リウマチ	3M～6M	メトトレキサート	メトトレキサート
85	2005	50	女	卵巣顆粒卵胞膜細胞腫	卵巣顆粒卵胞膜細胞腫	不明	関節リウマチ	3M～6M	メトトレキサート	メトトレキサート
86	2009	60	女	卵巣癌	卵巣癌	未回復	関節リウマチ	1Y～3Y	メトトレキサート	
87	2008	70	男	食道癌	食道癌	不明	関節リウマチ	1Y～3Y	メトトレキサート	メトトレキサート

表2 インフリキシマブ（遺伝子組換え）による悪性腫瘍の国内副作用報告症例（本邦承認～平成21年9月30日）

番号	報告年度	年齢(代)	性別	副作用 (PT名)	副作用 (LLT名)	転帰	使用理由	発現までの投与期間 †	併用薬 ‡	前治療薬 §
88	2007	80	男	食道癌	食道癌	軽快	関節リウマチ	6M～1Y	メトトレキサート ステロイド サラゾスルファピリジン	メトトレキサート ステロイド サラゾスルファピリジン
89	2008	50	女	扁平上皮癌	扁平上皮癌	軽快	関節リウマチ		メトトレキサート ステロイド	メトトレキサート ステロイド
90	2009	60	男	扁平上皮癌	有棘細胞癌	不明	関節リウマチ	3Y～5Y	メトトレキサート ステロイド サラゾスルファピリジン	メトトレキサート ステロイド サラゾスルファピリジン
91	2009	80	男	扁平上皮癌	有棘細胞癌	回復	関節リウマチ		メトトレキサート	
92	2007	80	女	胆管癌	胆道癌	回復	関節リウマチ	1Y～3Y	メトトレキサート ステロイド ミゾリビン サラゾスルファピリジン	
93	2006	70	女	転移性肝癌	転移性肝癌	死亡	関節リウマチ		メトトレキサート ステロイド	メトトレキサート ステロイド
94	2009	60	女	腹膜の悪性新生物	腹膜の悪性新生物	未回復	関節リウマチ	1Y～3Y	メトトレキサート	
95	2003	60	男	腹膜の悪性新生物	腹膜の悪性新生物	死亡	関節リウマチ	0～3M	メトトレキサート ステロイド	メトトレキサート ステロイド
96	2007	70	女	膀胱癌	膀胱癌	回復	関節リウマチ	6M～1Y	メトトレキサート ステロイド サラゾスルファピリジン	メトトレキサート ステロイド サラゾスルファピリジン
97	2007	70	女	膀胱癌	膀胱癌	未回復	関節リウマチ	1Y～3Y	メトトレキサート ステロイド	メトトレキサート
98	2006	40	女	甲状腺癌	甲状腺癌	軽快	関節リウマチ		メトトレキサート ステロイド ミゾリビン ブシラミン	メトトレキサート

表2 インフリキシマブ（遺伝子組換え）による悪性腫瘍の国内副作用報告症例（本邦承認～平成21年9月30日）

番号	報告年度	年齢(代)	性別	副作用 (PT名)	副作用 (LLT名)	転帰	使用理由	発現までの投与期間 †	併用薬 ‡	前治療薬 §
99	2006	70	女	膝癌	膝癌	死亡	関節リウマチ		メトトレキサート ステロイド	メトトレキサート ステロイド
100	2008	70	男	悪性胸水	悪性胸水	未回復	関節リウマチ	1Y～3Y	メトトレキサート ステロイド	メトトレキサート ステロイド サラゾスルファピリジン
101	2009	50	女	悪性黒色腫	悪性黒色腫	死亡	関節リウマチ			メトトレキサート
102	2008	70	男	前立腺癌	前立腺癌	不明	関節リウマチ		メトトレキサート ステロイド ミゾリビン	メトトレキサート ステロイド ミゾリビン
103	2007	70	女	神経膠芽細胞腫	神経膠芽細胞腫	死亡	関節リウマチ	1Y～3Y	メトトレキサート ステロイド	メトトレキサート
104	2007	20	女	急性骨髄性白血病	急性骨髄性白血病	軽快	クローン病	0～3M		ステロイド メサラジン
105	2008	30	女	急性前骨髄球性白血病	急性前骨髄球性白血病	回復	クローン病	6M～1Y	ステロイド	
106	2005	10	男	貪食細胞性組織球症	血球貪食症候群	死亡	クローン病	1Y～3Y	ステロイド メルカプトプリン メサラジン	ステロイド メルカプトプリン メサラジン
107	2005	70	女	乳癌	乳癌	軽快	クローン病	0～3M		
108	2007	30	男	大腸癌	大腸癌	軽快	クローン病	0～3M	なし	ステロイド メサラジン
109	2009	40	男	直腸癌	直腸癌	軽快	クローン病		メルカプトプリン	アザチオプリン メサラジン

表2 インフリキシマブ（遺伝子組換え）による悪性腫瘍の国内副作用報告症例（本邦承認～平成21年9月30日）

番号	報告年度	年齢(代)	性別	副作用 (PT名)	副作用 (LLT名)	転帰	使用理由	発現までの投与期間 †	併用薬 ‡	前治療薬 §
110	2008	30	女	肛門癌	肛門癌	回復	クローン病	6M～1Y	アザチオプリン	アザチオプリン
111	2006	40	女	肛門癌	肛門管癌	死亡	クローン病		メサラジン	メサラジン
112	2006	60	女	肛門癌	肛門癌	死亡	クローン病			
113	2009	20	男	肝の悪性新生物	肝細胞癌	回復	クローン病		アザチオプリン	
114	2007	40	女	印環細胞癌	印環細胞癌	死亡	クローン病	3M～6M	アザチオプリン ステロイド	
115	2006	40	男	腺癌	腺癌	死亡	クローン病	1Y～3Y		
116	2008	50	男	神経鞘腫	神経鞘腫	回復	クローン病	1Y～3Y	塩酸ロペラミド ポリカルボフィルカルシウム ステロイド 膵臓性消化酵素配合剤	
117	2007	10	男	貪食細胞性組織球症	血球貪食症候群	未回復	慢性移植片対宿主病	0～3M	ステロイド ミコフェノール酸モフェチル タクロリムス エトレチナート	ステロイド ミコフェノール酸モフェチル タクロリムス エトレチナート

† 発現までの投与期間：本剤投与開始から副作用発現までの期間（Y：年、M：月）

‡ 併用薬：本剤投与中に使用理由に対して投与された医薬品（非ステロイド性抗炎症薬;NSAID s を除く）

§ 前治療薬：本剤投与開始前に使用理由に対して投与された医薬品（NSAID s を除く）

表3 エタネルセプト（遺伝子組換え）による悪性腫瘍の国内副作用報告症例（本邦承認～平成21年9月30日）

番号	報告年度	年齢(代)	性別	副作用（PT名）	副作用（LLT名）	転帰	使用理由	発現までの 投与期間 [†]	併用薬 [‡]	前治療薬 [§]
1	2007	50	女	リンパ腫	悪性リンパ腫	軽快	関節リウマチ		メトトレキサート ステロイド サラゾスルファピリジン	
2	2008	50	女	リンパ腫	悪性リンパ腫	不明	関節リウマチ	6M～1Y	ステロイド タクロリムス メトトレキサート	インフリキシマブ ブシラミン
3	2006	50	男	B細胞性リンパ腫	結節性（濾胞性） リンパ腫	未回復	関節リウマチ	3M～6M	メトトレキサート ステロイド サラゾスルファピリジン	メトトレキサート ステロイド
4	2009	50	男	リンパ腫	節外性NK・T細胞性 リンパ腫、鼻型	不明	関節リウマチ		メトトレキサート	メトトレキサート ステロイド
5	2009	50	男	リンパ腫	非ホジキンリンパ腫	不明	関節リウマチ	3Y～5Y	メトトレキサート	メトトレキサート
6	2008	50	女	びまん性大細胞型 B細胞性リンパ腫	びまん性大細胞型 B細胞性リンパ腫	未回復	関節リウマチ	1Y～3Y	メトトレキサート	タクロリムス
7	2009	50	男	リンパ腫	悪性リンパ腫	軽快	関節リウマチ	6M～1Y	ステロイド メトトレキサート	
8	2006	60	男	再発びまん性大細胞型 B細胞性リンパ腫	再発びまん性大細胞型 B細胞性リンパ腫	不明	関節リウマチ	6M～1Y	ステロイド	メトトレキサート シクロホスファミド ブシラミン
9	2005	60	女	リンパ腫	リンパ腫	回復	関節リウマチ	0～3M	メトトレキサート	インフリキシマブ メトトレキサート
10	2009	60	女	リンパ腫	悪性リンパ腫	軽快	関節リウマチ	1Y～3Y	メトトレキサート ステロイド	サラゾスルファピリジン
11	2009	60	男	ホジキン病	ホジキンリンパ腫	不明	関節リウマチ		メトトレキサート	

表3 エタネルセプト（遺伝子組換え）による悪性腫瘍の国内副作用報告症例（本邦承認～平成21年9月30日）

番号	報告年度	年齢(代)	性別	副作用（PT名）	副作用（LLT名）	転帰	使用理由	発現までの 投与期間 [†]	併用薬 [‡]	前治療薬 [§]
12	2008	60	女	リンパ増殖性障害	リンパ増殖性障害	回復	関節リウマチ	3Y～5Y	ステロイド メトトレキサート オーラノフィン	シクロスポリン ステロイド ブシラミン
13	2006	60	女	リンパ腫	悪性リンパ腫	軽快	関節リウマチ	0～3M	シクロスポリン ステロイド	シクロスポリン
14	2008	60	女	リンパ腫	悪性リンパ腫	不明	関節リウマチ		メトトレキサート	
15	2008	60	男	ホジキン病	ホジキンリンパ腫	未回復	関節リウマチ	1Y～3Y	ステロイド タクロリムス メトトレキサート	メトトレキサート ステロイド
16	2006	60	女	リンパ腫	悪性リンパ腫	不明	関節リウマチ	6M～1Y	メトトレキサート	メトトレキサート ブシラミン
17	2006	60	女	びまん性大細胞型 B細胞性リンパ腫	びまん性大細胞型 B細胞性リンパ腫	不明	関節リウマチ	3M～6M	メトトレキサート ブシラミン	ステロイド タクロリムス メトトレキサート ブシラミン
18	2008	70	女	リンパ腫	悪性リンパ腫	軽快	関節リウマチ	0～3M	ステロイド メトトレキサート	ブシラミン
19	2008	70	女	リンパ腫	悪性リンパ腫	未回復	関節リウマチ	3M～6M	ステロイド	ステロイド アザチオプリン シクロホスファミド メトトレキサート 金チオリンゴ酸ナトリウム
20	2009	70	女	非ホジキンリンパ 腫	非ホジキンリンパ 腫	未回復	関節リウマチ		ステロイド	
21	2009	70	女	リンパ増殖性障害	リンパ増殖性障害	軽快	関節リウマチ	3M～6M	メトトレキサート ステロイド	

表3 エタネルセプト（遺伝子組換え）による悪性腫瘍の国内副作用報告症例（本邦承認～平成21年9月30日）

番号	報告年度	年齢(代)	性別	副作用（PT名）	副作用（LLT名）	転帰	使用理由	発現までの 投与期間 [†]	併用薬 [‡]	前治療薬 [§]
22	2007	70	女	びまん性大細胞型 B細胞性リンパ腫	びまん性大細胞型 B細胞性リンパ腫	不明	関節リウマチ	1Y～3Y	ステロイド	金チオリンゴ酸ナトリウム ステロイド オーラノフィン レフルノミド
23	2008	70	男	ホジキン病	ホジキンリンパ腫	未回復	関節リウマチ			
24	2007	70	女	びまん性大細胞型 B細胞性リンパ腫	びまん性大細胞型 B細胞性リンパ腫	死亡	関節リウマチ	1Y～3Y	ステロイド	メトトレキサート ステロイド
25	2009	70	男	リンパ腫	悪性リンパ腫	不明	関節リウマチ	1Y～3Y		
26	2008	70	女	リンパ腫	悪性リンパ腫	不明	関節リウマチ	6M～1Y	メトトレキサート	
27	2008	70	女	リンパ腫	悪性リンパ腫	軽快	関節リウマチ	6M～1Y	ステロイド メトトレキサート	
28	2007	70	男	結節性硬化症型ホ ジキン病、病期不 明	結節硬化型ホジキ ン病	未回復	関節リウマチ			メトトレキサート ブシラミン
29	2008	70	女	リンパ腫	悪性リンパ腫	死亡	関節リウマチ	6M～1Y	サラゾスルファピリジン	
30	2009		女	ホジキン病	ホジキン病	回復	関節リウマチ	6M～1Y	ステロイド メトトレキサート	
31	2008		女	リンパ腫	リンパ腫	回復	関節リウマチ			
32	2005	60	男	急性骨髄性白血病	急性骨髄性白血病	死亡	関節リウマチ	1Y～3Y	メトトレキサート ステロイド	インフリキシマブ

表3 エタネルセプト（遺伝子組換え）による悪性腫瘍の国内副作用報告症例（本邦承認～平成21年9月30日）

番号	報告年度	年齢(代)	性別	副作用（PT名）	副作用（LLT名）	転帰	使用理由	発現までの 投与期間 [†]	併用薬 [‡]	前治療薬 [§]
33	2007	40	男	貪食細胞性組織球症	血球貪食症候群	軽快	関節リウマチ	0～3M	ステロイド [‡]	ステロイド [§]
34	2006	60	女	貪食細胞性組織球症	血球貪食症候群	回復	関節リウマチ	0～3M		アクタリット
35	2006	60	男	貪食細胞性組織球症	血球貪食症候群	回復	関節リウマチ	0～3M	メトトレキサート ステロイド	
36	2008	60	女	貪食細胞性組織球症	血球貪食症候群	回復	関節リウマチ	3M～6M	メトトレキサート	メトトレキサート ステロイド オーラノフィン ブシラミン
37	2007	70	女	子宮癌	子宮癌	軽快	関節リウマチ		メトトレキサート ステロイド	メトトレキサート ステロイド
38	2006	50	女	子宮頸部癌	子宮頸部癌	軽快	関節リウマチ	3M～6M	ステロイド オーラノフィン	ミゾリビン メトトレキサート オーラノフィン ブシラミン サラゾスルファピリジン D-ペニシラミン
39	2007	50	女	子宮頸部癌	子宮頸部癌	不明	関節リウマチ	1Y～3Y	メトトレキサート	メトトレキサート
40	2008	70	女	子宮頸部癌	子宮頸部癌	軽快	関節リウマチ		メトトレキサート	メトトレキサート
41	2008	70	女	子宮癌	子宮体部癌	不明	関節リウマチ	3M～6M	ステロイド サラゾスルファピリジン	
42	2007	30	女	子宮肉腫	子宮肉腫	軽快	関節リウマチ	6M～1Y	サラゾスルファピリジン	ブシラミン

表3 エタネルセプト（遺伝子組換え）による悪性腫瘍の国内副作用報告症例（本邦承認～平成21年9月30日）

番号	報告年度	年齢(代)	性別	副作用（PT名）	副作用（LLT名）	転帰	使用理由	発現までの 投与期間 [†]	併用薬 [‡]	前治療薬 [§]
43	2006	40	女	卵巣癌	卵巣癌	未回復	関節リウマチ	0～3M	メトトレキサート ステロイド	メトトレキサート
44	2005	50	女	卵巣癌	卵巣癌	軽快	関節リウマチ	0～3M	メトトレキサート ステロイド	タクロリムス
45	2006	60	女	卵巣癌	卵巣癌	未回復	関節リウマチ	1Y～3Y	メトトレキサート ステロイド	ブシラミン
46	2009	70	女	卵巣癌	卵巣癌	不明	関節リウマチ	6M～1Y	ステロイド サラゾスルファピリジン	
47	2006	70	女	卵巣癌	卵巣癌	死亡	関節リウマチ	1Y～3Y	メトトレキサート ステロイド	ミゾリビン
48	2007	50	女	再発乳癌	再発乳癌	不明	関節リウマチ	3M～6M	サラゾスルファピリジン	メトトレキサート ステロイド
49	2007	30	女	乳癌	乳癌	不明	関節リウマチ		メトトレキサート	メトトレキサート インフリキシマブ
50	2005	40	女	乳癌	乳癌	軽快	関節リウマチ	0～3M	メトトレキサート ステロイド ミゾリビン サラゾスルファピリジン	メトトレキサート
51	2008	40	女	乳癌	乳癌	不明	関節リウマチ	6M～1Y	メトトレキサート	
52	2008	40	女	乳癌	乳癌	軽快	関節リウマチ	3M～6M	メトトレキサート ステロイド	
53	2009	50	女	乳癌	乳癌	未回復	関節リウマチ	3M～6M	メトトレキサート	

表3 エタネルセプト（遺伝子組換え）による悪性腫瘍の国内副作用報告症例（本邦承認～平成21年9月30日）

番号	報告年度	年齢(代)	性別	副作用（PT名）	副作用（LLT名）	転帰	使用理由	発現までの 投与期間 [†]	併用薬 [‡]	前治療薬 [§]
54	2006	50	女	乳癌	乳癌	不明	関節リウマチ	6M～1Y	ステロイド	インフリキシマブ メトトレキサート
55	2007	60	女	乳癌	乳癌	未回復	関節リウマチ		ステロイド タクロリムス	タクロリムス 金チオリンゴ酸ナトリウム
56	2005	70	女	乳癌	乳癌	不明	関節リウマチ	0～3M	メトトレキサート ステロイド	メトトレキサート
57	2008		女	乳癌	乳癌	不明	関節リウマチ			
58	2007	60	男	肺の悪性新生物	肺癌	未回復	関節リウマチ	0～3M	ステロイド サラゾスルファピリジン	タクロリムス
59	2005	60	男	肺の悪性新生物	肺癌	死亡	関節リウマチ	0～3M	ステロイド タクロリムス	タクロリムス ステロイド レフルノミド
60	2007	60	男	肺の悪性新生物	肺癌	不明	関節リウマチ	1Y～3Y		
61	2007	60	男	肺の悪性新生物	肺癌	不明	関節リウマチ	0～3M	ステロイド	タクロリムス
62	2008	60	男	肺の悪性新生物	肺癌	死亡	関節リウマチ	6M～1Y		ブシラミン
63	2008	80	女	肺の悪性新生物	肺癌	未回復	関節リウマチ	6M～1Y	タクロリムス ミゾリビン	ステロイド
64	2009	70	女	肺小細胞癌、病期 不明	肺小細胞癌	未回復	関節リウマチ	3Y～5Y	ステロイド	ミゾリビン

表3 エタネルセプト（遺伝子組換え）による悪性腫瘍の国内副作用報告症例（本邦承認～平成21年9月30日）

番号	報告年度	年齢(代)	性別	副作用（PT名）	副作用（LLT名）	転帰	使用理由	発現までの 投与期間 [†]	併用薬 [‡]	前治療薬 [§]
65	2005	60	女	肺腺癌	肺腺癌	回復	関節リウマチ	0～3M	メトトレキサート ステロイド	レフルノミド
66	2006	60	男	肺腺癌	肺腺癌	未回復	関節リウマチ	1Y～3Y		ミゾリビン
67	2006	60	男	胃癌	胃癌	死亡	関節リウマチ	3M～6M	メトトレキサート タクロリムス	メトトレキサート タクロリムス
68	2007	50	女	胃癌	胃癌	回復	関節リウマチ	3M～6M	タクロリムス ミゾリビン ステロイド メトトレキサート	メトトレキサート ステロイド
69	2007	60	女	胃癌	胃癌	不明	関節リウマチ	1Y～3Y	タクロリムス ステロイド メトトレキサート	メトトレキサート インフリキシマブ
70	2007	60	女	胃癌	胃癌	不明	関節リウマチ	6M～1Y		金チオリンゴ酸ナトリウム
71	2005	70	男	胃癌	胃癌	回復	関節リウマチ	3M～6M		インフリキシマブ ステロイド
72	2006	70	女	胃癌	胃癌	回復	関節リウマチ	3M～6M	メトトレキサート ステロイド	メトトレキサート
73	2009	70	女	胃癌	胃癌	回復	関節リウマチ	6M～1Y		ステロイド
74	2006	70	男	胃癌	胃癌	死亡	関節リウマチ	3M～6M	サラゾスルファピリジン	
75	2008	80	女	胃癌	胃癌	未回復	関節リウマチ	6M～1Y	タクロリムス ミゾリビン	ステロイド

表3 エタネルセプト（遺伝子組換え）による悪性腫瘍の国内副作用報告症例（本邦承認～平成21年9月30日）

番号	報告年度	年齢(代)	性別	副作用（PT名）	副作用（LLT名）	転帰	使用理由	発現までの 投与期間 [†]	併用薬 [‡]	前治療薬 [§]
76	2005	60	男	膵癌	膵癌	未回復	関節リウマチ	1Y～3Y	メトトレキサート ステロイド	インフリキシマブ
77	2007	70	女	膵癌	膵癌	軽快	関節リウマチ		ステロイド	メトトレキサート
78	2006	70	女	膵癌	膵癌	未回復	関節リウマチ	6M～1Y	ステロイド	ブシラミン
79	2008	70	女	膵癌	膵癌	死亡	関節リウマチ	1Y～3Y		
80	2005	60	女	膵腺癌	膵臓腺癌	死亡	関節リウマチ		ステロイド	
81	2008	60	男	胆管癌	胆管癌	回復	関節リウマチ	1Y～3Y	ステロイド	
82	2007	60	女	胆嚢癌	胆嚢癌	不明	関節リウマチ	0～3M	メトトレキサート ステロイド	メトトレキサート
83	2006	60	男	肝転移	肝転移	死亡	関節リウマチ	3M～6M	メトトレキサート タクロリムス	メトトレキサート タクロリムス
84	2007	60	男	転移性肝癌	転移性肝癌	不明	関節リウマチ	0～3M	ステロイド	タクロリムス
85	2007	60	男	直腸癌	直腸癌	未回復	関節リウマチ	6M～1Y	メトトレキサート ステロイド	メトトレキサート 金チオリンゴ酸ナトリウム
86	2007	70	女	大腸癌	大腸癌	軽快	関節リウマチ		ステロイド	

表3 エタネルセプト（遺伝子組換え）による悪性腫瘍の国内副作用報告症例（本邦承認～平成21年9月30日）

番号	報告年度	年齢(代)	性別	副作用（PT名）	副作用（LLT名）	転帰	使用理由	発現までの 投与期間 [†]	併用薬 [‡]	前治療薬 [§]
87	2007		女	大腸癌	大腸癌	回復	関節リウマチ	3M～6M	ステロイド [‡]	メトトレキサート ブシラミン
88	2007	50	女	髄膜腫	髄膜腫	軽快	関節リウマチ	6M～1Y	メトトレキサート オーラノフィン	メトトレキサート オーラノフィン
89	2005	60	女	髄膜腫	髄膜腫	軽快	関節リウマチ	3M～6M	ステロイド	インフリキシマブ メトトレキサート
90	2008	70	女	悪性胸水	癌性胸膜炎	回復	関節リウマチ	3M～6M	ステロイド [‡] メトトレキサート	インフリキシマブ タクロリムス
91	2008	50	女	悪性腹水	癌性腹膜炎	不明	関節リウマチ	6M～1Y	ステロイド [‡] メトトレキサート	
92	2008	50	女	悪性腹水	悪性腹水	未回復	関節リウマチ	6M～1Y	ステロイド [‡] メトトレキサート	
93	2008	60	男	喉頭癌	声帯癌	不明	関節リウマチ		ステロイド [‡] メトトレキサート	メトトレキサート ステロイド
94	2008	70	男	喉頭癌	喉頭癌	不明	関節リウマチ	0～3M	ステロイド [‡]	
95	2009	50	女	皮膚の新生物	皮膚腫瘍	軽快	関節リウマチ		メトトレキサート	メトトレキサート ステロイド
96	2007	60	女	皮膚癌	皮膚癌	不明	関節リウマチ	1Y～3Y	ステロイド [‡] サラズスルファペリジン	メトトレキサート 金チオリンゴ酸ナトリウム アクタリット ブシラミン
97	2008		不明	悪性新生物	悪性腫瘍	不明	関節リウマチ			

表3 エタネルセプト（遺伝子組換え）による悪性腫瘍の国内副作用報告症例（本邦承認～平成21年9月30日）

番号	報告年度	年齢 (代)	性別	副作用（PT名）	副作用（LLT名）	転帰	使用理由	発現までの 投与期間 [†]	併用薬 [‡]	前治療薬 [§]
98	2008	70	女	汗孔癌	汗孔癌	回復	関節リウマチ		ミゾリビン ステロイド	
99	2006	70	男	甲状腺癌	甲状腺癌	軽快	関節リウマチ	3M～6M	ステロイド	ステロイド ブシラミン
100	2009	60	女	副腎癌	副腎癌	不明	関節リウマチ	1Y～3Y	ステロイド メトトレキサート	

† 発現までの投与期間：本剤投与開始から副作用発現までの期間（Y：年、M：月）

‡ 併用薬：本剤投与中に使用理由に対して投与された医薬品（非ステロイド性抗炎症薬;NSAIDsを除く）

§ 前治療薬：本剤投与開始前に使用理由に対して投与された医薬品（NSAIDsを除く）

表4 抗TNF製剤の国内における製造販売後調査の状況

一般名	調査対象の 効能・効果		調査	症例数	有害事象（悪性腫瘍）	
					例数	内訳
アダリムマブ (遺伝子組換え)	関節リウマチ		全例調査(調査継続中) ・患者登録:平成20年6月～ ・観察期間:6ヶ月	登録症例4175例(2238人年) 【平成21年6月時点】	9例	リンパ腫1例、非ホジキンリンパ腫1例、胃癌2例、再発肺癌1例、舌の悪性新生物1例、骨新生物1例、髄膜腫1例、前立腺癌1例
インフリキシマブ (遺伝子組換え)	クローン病	治療	全例調査(調査継続中) ・患者登録:平成14年1月～平成17年8月 ・観察期間:3年	安全性解析対象2927例(7149人年) 【平成21年2月時点】	11例	肛門癌4例、甲状腺癌2例、乳癌1例、リンパ腫1例、大腸癌1例、結腸癌1例、卵巣癌1例
		維持療法	長期使用に関する調査(調査継続中) ・患者登録:平成19年11月～ ・解析予定症例:400例 ・悪性腫瘍に関する評価期間:1年+追跡1年	安全性解析対象7例(1.9人年) 【平成21年2月時点】	0例	-
	関節リウマチ		全例調査(調査終了) ・患者登録:平成15年7月～平成16年12月 ・観察期間:6ヶ月	安全性解析対象7522例(3095.8人年) 【平成21年2月時点】	11例	リンパ腫5例、乳癌2例、再発結腸癌1例、腹膜の悪性新生物1例、肺の悪性新生物1例、卵巣上皮癌1例
			長期使用に関する調査(調査継続中) ・患者登録:平成17年11月～ ・解析予定症例:1000例 ・悪性腫瘍に関する評価期間:3年	安全性解析対象1455例(2654.4人年) 【平成21年2月時点】	13例	リンパ腫2例、乳癌4例、胃癌2例、多発性骨髄腫1例、肺の悪性新生物1例、悪性胸水1例、前立腺癌1例、舌の悪性新生物1例
ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎		全例調査(調査継続中) ・患者登録:平成19年1月～ ・観察期間:2年	安全性解析対象308例(246.7人年) 【平成21年2月時点】	0例	-	
エタネルセプト (遺伝子組換え)	関節リウマチ		全例調査(調査終了) ・患者登録:平成17年3月～平成19年4月 ・観察期間:6ヶ月	安全性解析対象13894例(6422.6人年) 【平成19年4月時点】	42例	良性腺腫1例、B細胞性リンパ腫1例、乳癌3例、再発乳癌1例、子宮頸部癌1例、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫1例、胆嚢癌1例、胃癌5例、呼吸器大細胞癌、病期不明1例、肺腺癌1例、再発肺癌、細胞タイプ不明1例、リンパ腫2例、髄膜腫2例、肝転移1例、卵巣癌2例、腎細胞癌、病期不明1例、扁平上皮癌1例、子宮癌1例、貪食胞性組織球症3例、膵腺癌1例、転移性肝癌2例、肺の悪性新生物5例、大腸癌5例、脳新生物1例、甲状腺癌1例
			長期使用に関する調査(調査継続中) ・患者登録:平成17年6月～ ・解析予定症例:600例 ・観察期間:3年	調査票固定症例552例(252.9人年) 【平成21年8月時点】	4例	胃癌1例、悪性胸水1例、貪食胞性組織球症2例
	多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎		全例調査(調査継続中) ・患者登録:平成21年7月～ ・観察期間:6ヶ月	登録症例22例 【平成21年10月時点】	0例	-

表5 トシリズマブ（遺伝子組換え）による悪性腫瘍の国内副作用報告症例（本邦承認～平成21年9月30日、MASを除く）

番号	報告年度	年齢(代)	性別	副作用 (PT名)	副作用 (LLT名)	転帰	使用理由	発現までの投与期間 †	併用薬 ‡	前治療薬 §
1	2009	40	女	リンパ腫	悪性リンパ腫	未回復	関節リウマチ	3～6M	ステロイド	エタネルセプト タクロリムス メトトレキサート ステロイド サラゾスルファピリジン
2	2009	50	女	菌状息肉症	皮膚T細胞性リンパ腫	軽快	関節リウマチ	3～6M	ステロイド メトトレキサート	インフリキシマブ エタネルセプト メトトレキサート ステロイド ブシラミン
3	2008	60	女	B細胞性リンパ腫	B細胞性リンパ腫	軽快	関節リウマチ	3～6M	ステロイド	
4	2009	70	女	びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫	びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫	不明	関節リウマチ	1Y～3Y	ステロイド メトトレキサート	インフリキシマブ メトトレキサート
5	2009	40	女	胃癌	胃癌	不明	関節リウマチ		ステロイド メトトレキサート	インフリキシマブ メトトレキサート ステロイド
6	2009	60	男	胃癌	胃癌	未回復	関節リウマチ	6M～1Y	メトトレキサート	インフリキシマブ エタネルセプト メトトレキサート ステロイド
7	2009	70	男	胃癌	胃癌	軽快	関節リウマチ	3～6M	サラゾスルファピリジン	サラゾスルファピリジン
8	2008	70	女	胃癌第4期	胃癌第4期	不明	関節リウマチ	0～3M	ステロイド タクロリムス	インフリキシマブ メトトレキサート タクロリムス ステロイド サラゾスルファピリジン
9	2008	50	女	大腸癌	大腸癌	未回復	関節リウマチ	0～3M	ステロイド	

表5 トシリズマブ（遺伝子組換え）による悪性腫瘍の国内副作用報告症例（本邦承認～平成21年9月30日、MASを除く）

番号	報告年度	年齢(代)	性別	副作用 (PT名)	副作用 (LLT名)	転帰	使用理由	発現までの投与期間 †	併用薬 ‡	前治療薬 §
10	2009	50	女	乳癌	乳癌	回復	関節リウマチ	6M～1Y	ステロイド メトトレキサート	エタネルセプト インフリキシマブ メトトレキサート ステロイド
11	2009	60	女	乳癌	乳癌	未回復	関節リウマチ	3～6M	金チオリンゴ酸ナトリウム ブシラミン	アダリムマブ
12	2008	60	女	乳癌	浸潤性乳管癌	軽快	関節リウマチ	3Y～5Y		メトトレキサート
13	2009	50	女	子宮頸部癌	子宮頸部癌	不明	関節リウマチ		ステロイド	インフリキシマブ メトトレキサート ステロイド
14	2009	60	女	子宮癌	子宮体部癌	不明	関節リウマチ	3～6M	メトトレキサート	ブシラミン
15	2009	60	女	子宮癌	子宮体部癌	回復	関節リウマチ	0～3M	ステロイド	エタネルセプト メトトレキサート
16	2009	60	女	胆嚢癌	胆嚢癌	不明	関節リウマチ	1Y～3Y	メトトレキサート	インフリキシマブ メトトレキサート
17	2008	60	女	甲状腺癌	乳頭様甲状腺癌	未回復	関節リウマチ	3Y～5Y		メトトレキサート
18	2009	60	女	髄膜腫	髄膜腫	回復	関節リウマチ	3～6M	ステロイド	ステロイド D-ペニシラミン
19	2008	70	男	胃腸間質性腫瘍	胃腸間質性腫瘍	不明	関節リウマチ	6M～1Y	ステロイド	エタネルセプト
20	2009	80	女	肺の悪性新生物	肺癌	未回復	関節リウマチ	1Y～3Y	ステロイド	

表5 トシリズマブ（遺伝子組換え）による悪性腫瘍の国内副作用報告症例（本邦承認～平成21年9月30日、MASを除く）

番号	報告年度	年齢(代)	性別	副作用（PT名）	副作用（LLT名）	転帰	使用理由	発現までの投与期間 †	併用薬 ‡	前治療薬 §
21	2008	40	女	腎臓の良性新生物	腎臓の良性新生物	不明	関節リウマチ		ステロイド	ステロイド
22	2009	50	女	脾新生物	脾新生物	未回復	関節リウマチ	6M～1Y		エタネルセプト メトトレキサート ステロイド
23	2009	80	女	脾癌	脾癌	不明	関節リウマチ	5Y～10Y	ステロイド	
24	2009	30	男	ホジキン病	ホジキンリンパ腫	未回復	キャッスルマン病	3Y～5Y	ステロイド	シクロホスファミド ステロイド
25	2009	50	男	リンパ腫	悪性リンパ腫	軽快	キャッスルマン病	6M～1Y	ステロイド	
26	2008	50	男	ホジキン病	ホジキン病	軽快	キャッスルマン病	0～3M	ステロイド	ステロイド
27	2008	50	女	大腸癌	大腸癌	未回復	キャッスルマン病	1Y～3Y	ステロイド アザチオプリン	ステロイド
28	2008	50	男	大腸癌	大腸癌	未回復	キャッスルマン病	1Y～3Y	ステロイド	ステロイド
29	2005	30	女	卵巣新生物	卵巣嚢腫	回復	キャッスルマン病	3Y～5Y		
30	2009	60	男	神経内分泌癌	神経内分泌癌	死亡	キャッスルマン病	0～3M	ステロイド	

表5 トシリズムブ（遺伝子組換え）による悪性腫瘍の国内副作用報告症例（本邦承認～平成21年9月30日、MASを除く）

番号	報告年度	年齢 (代)	性別	副作用（PT名）	副作用（LLT名）	転帰	使用理由	発現までの 投与期間 †	併用薬 ‡	前治療薬 §
31	2009	60	男	小細胞肺癌、病期 不明	小細胞肺癌	死亡	キャッスルマ ン病		ステロイド	

† 発現までの投与期間：本剤投与開始から副作用発現までの期間（Y：年、M：月）

‡ 併用薬：本剤投与中に使用理由に対して投与された医薬品（非ステロイド性抗炎症薬;NSAID s を除く）

§ 前治療薬：本剤投与開始前に使用理由に対して投与された医薬品（NSAID s を除く）

表6 トシリズマブ（遺伝子組換え）によるMASの国内副作用報告症例（本邦承認～平成21年9月30日）

番号	報告年度	年齢(代)	性別	副作用 (PT名)	副作用 (LLT名)	転帰	使用理由	発現までの投与期間 [†]	併用薬 [‡]	前治療薬 [§]	MAS発現のその他の要因
1	2008	70	男	貪食細胞性組織球症	血球貪食症候群	軽快	キャスルマン病	0～3M	ステロイド	ステロイド	感染 多臓器不全
2	2008	～10	女	貪食細胞性組織球症	マクロファージ活性化症候群	回復	若年性関節炎	6M～1Y	ステロイド		ステロイド減量
3	2008	～10	女	貪食細胞性組織球症	マクロファージ活性化症候群	回復	若年性関節炎	6M～1Y	ステロイド	ステロイド	原疾患 感染
4	2008	～10	女	貪食細胞性組織球症	マクロファージ活性化症候群	回復	若年性関節炎	1Y～3Y	ステロイド シクロスポリン	ステロイド	原疾患 ステロイド減量
5	2009	～10	女	貪食細胞性組織球症	マクロファージ活性化症候群	回復	若年性関節炎	1Y～3Y	ステロイド メトトレキサート	ステロイド	原疾患 感染
6	2008	～10	男	貪食細胞性組織球症	血球貪食症候群	回復	若年性関節炎	0～3M	ステロイド タクロリムス	インフリキシマブ メトトレキサート タクロリムス	原疾患
7	2008	～10	男	貪食細胞性組織球症	マクロファージ活性化症候群	回復	若年性関節炎	6M～1Y	ステロイド メトトレキサート	ステロイド	原疾患
8	2008	10	女	貪食細胞性組織球症	マクロファージ活性化症候群	回復	若年性関節炎	0～3M	ステロイド、シクロスポリン	ステロイド、シクロスポリン	原疾患
9	2008	10	女	貪食細胞性組織球症	マクロファージ活性化症候群	回復	若年性関節炎	1Y～3Y	ステロイド	ステロイド シクロスポリン メトトレキサート	原疾患
10	2008	10	男	貪食細胞性組織球症	マクロファージ活性化症候群	回復	若年性関節炎	3Y～5Y	ステロイド		原疾患
11	2008	10	女	貪食細胞性組織球症	マクロファージ活性化症候群	回復	若年性関節炎	1Y～3Y	ステロイド	メトトレキサート ステロイド	原疾患

表6 トシリズマブ（遺伝子組換え）によるMASの国内副作用報告症例（本邦承認～平成21年9月30日）

番号	報告年度	年齢 (代)	性別	副作用（PT名）	副作用（LLT名）	転帰	使用理由	発現までの 投与期間 †	併用薬 ‡	前治療薬 §	MAS発現 のその他 の要因
12	2008	10	女	貪食細胞性組織球症	マクロファージ 活性化症候群	回復	若年性関節炎	1Y～3Y	ステロイド	メトトレキサート ステロイド	感染
13	2008	10	男	貪食細胞性組織球症	マクロファージ 活性化症候群	回復	若年性関節炎	6M～1Y	ステロイド メトトレキサート シクロスポリン	メトトレキサート ステロイド	感染
14	2008	10	女	貪食細胞性組織球症	血球貪食症候群	回復	若年性関節炎	0～3M		メトトレキサート ステロイド	感染
15	2009	20	女	貪食細胞性組織球症	血球貪食症候群	軽快	若年性関節炎	6M～1Y	ステロイド メトトレキサート	エタネルセプト インフリキシマブ メトトレキサート ステロイド	免疫抑制 剤

† 発現までの投与期間：本剤投与開始から副作用発現までの期間（Y：年、M：月）

‡ 併用薬：本剤投与中に使用理由に対して投与された医薬品（非ステロイド性抗炎症薬；NSAID s を除く）

§ 前治療薬：本剤投与開始前に使用理由に対して投与された医薬品（NSAID s を除く）

薬食安発 0427 第 1 号
平成 22 年 4 月 27 日

日本製薬団体連合会
安全性委員会委員長 殿

厚生労働省医薬食品局安全対策課長

「使用上の注意」の改訂について

医薬品の品質、有効性及び安全性に関する情報の収集、調査、検討等を踏まえ、別紙 1～別紙 9 に掲げる医薬品について、「使用上の注意」の改訂が必要と考えますので、同別紙記載のとおり速やかに必要な措置を講じるよう関係業者に対し周知徹底方お願い申し上げます。

また、平成 16 年 4 月 1 日薬食安発第 0401001 号安全対策課長通知「独立行政法人医薬品医療機器総合機構設立を踏まえた医薬品の添付文書中の「使用上の注意」の改訂及びその情報提供について」に規定する別紙様式を用いた「使用上の注意」等変更届を貴委員会において取りまとめの上、平成 22 年 6 月 1 日までに独立行政法人医薬品医療機器総合機構安全第二部を窓口として、同部長あて御報告願います。

なお、販売開始前の医薬品については、販売開始時期を踏まえ、速やかに上述の措置を講ずるようお願い申し上げます。

本通知に基づき改訂を行った添付文書については、安全対策課長通知の趣旨にかんがみ、医療用医薬品についての電子化した添付文書の同安全第二部安全性情報課への提出等に御協力をお願いします。

【医薬品名】 インフリキシマブ（遺伝子組換え）

【措置内容】 以下のように使用上の注意を改めること。

【重要な基本的注意】 の項の悪性腫瘍の発現に関する記載を

「臨床試験における投与後3年間の追跡調査で、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現が報告されている。慢性炎症性疾患のある患者に長期の免疫抑制剤を投与した場合、感染症や悪性リンパ腫の発現の危険性が高まることが報告されている。また、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、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍が報告されている。本剤に起因するか明らかでないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること。」

と改める。

【医薬品名】 アダリムマブ（遺伝子組換え）

【措置内容】 以下のように使用上の注意を改めること。

〔重要な基本的注意〕 の項の悪性腫瘍の発現に関する記載を

「本剤を含む抗TNF製剤の臨床試験で、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現頻度が対照群に比し、高かったとの報告がある。また、関節リウマチのような慢性炎症性疾患のある患者に免疫抑制剤を長期間投与した場合、感染症や悪性リンパ腫等のリスクが高まることが報告されている。また、抗TNF製剤を使用した小児や若年成人においても、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍が報告されている。本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること。本剤投与に先立って全ての患者（特に、免疫抑制剤の長期間投与経験がある患者又はPOVA療法を行った経験のある乾癬患者）において、非黒色腫皮膚癌の有無を検査し、投与中も監視を継続すること。」

と改める。

【医薬品名】 エタネルセプト（遺伝子組換え）

【措置内容】 以下のように使用上の注意を改めること。

〔重要な基本的注意〕 の項の悪性腫瘍の発現に関する記載を

「臨床試験及びその後5年間の長期試験で、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現が報告されている。一般に、慢性炎症性疾患のある患者に免疫抑制剤を長期間投与した場合、感染症や悪性リンパ腫の発現の危険性が高まることが報告されている。また、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、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍が報告されている。本剤に起因するか明らかでないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること。」

と改める。