

# 1

## TNF拮抗薬と悪性腫瘍との 関連性について

### 1. はじめに

本邦において、抗ヒトTNF $\alpha$ モノクローナル抗体（以下、「TNF拮抗薬」という。）は、関節リウマチ（以下、「RA」という。）等の効能・効果で承認されている（表1）。

TNF拮抗薬と悪性腫瘍との関連性については、承認審査時に、海外臨床試験でTNF拮抗薬投与群における悪性リンパ腫の発生率が一般集団における発生率より高かったが、RA患者における悪性リンパ腫の発生は一般集団より高いことが知られていることから、TNF拮抗薬と悪性腫瘍との関連性は不明であると判断した。そのため、製造販売業者に対して、TNF拮抗薬と悪性腫瘍との関連性を検討するための製造販売後調査の実施を指示するとともに、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、TNF拮抗薬使用時の悪性腫瘍に関する注意喚起を行ってきたところである。

しかしながら、平成21年8月にFDAはEarly Communicationにて、小児や若年成人へのTNF拮抗薬使用時に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、米国添付文書の改訂を製造販売業者に要求する旨の見解を公表し、平成21年12月に米国添付文書が改訂された。

このような状況を踏まえて、今般、医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」という。）は、TNF拮抗薬と悪性腫瘍に関する調査を行い、安全対策の要否について検討を行ったので、その内容等について紹介する。

### 2. 悪性腫瘍に関する調査結果について

#### (1) 国内副作用報告の状況

機構は、TNF拮抗薬の各成分について、本邦承認から平成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状況を調査したところ、調査結果は以下のとおりであった。

##### 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。報告内容を精査したところ、報告事象としては、胃癌、舌癌、唾液腺新生物、肺癌、乳癌各1件であり、悪性リンパ腫、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。前治療薬として他の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ヵ月未満3例, 3ヵ月~6ヵ月1例, 6ヵ月~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。報告内容を精査したところ, 報告事象としては, 悪性リンパ腫関連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, RA92例, クロウン病17例, その他1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, 悪性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ヵ月未満9例, 3ヵ月~6ヵ月10例, 6ヵ月~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。報告内容を精査したところ, 報告事象としては, 悪性リンパ腫関連31件, 白血病1件, 乳癌10件, 肺癌9件, 胃癌9件等であった。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悪性リンパ腫関連の事象はなかった。前治療薬として他の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ヵ月未満16例, 3ヵ月~6ヵ月19例, 6ヵ月~1年20例, 1年~3年17例, 3~5年3例, 不明19例であった。

## (2) 国内における製造販売後調査の状況

機構は, TNF拮抗薬の各成分における製造販売後調査での悪性腫瘍の発生率やRA患者における悪性腫瘍の発生率について確認したところ, 以下のとおりであった。

### 1) アダリムマブ

RAを対象とした全例調査(患者登録;平成20年6月~, 観察期間6ヵ月, 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0.80/100人年であった<sup>1)</sup>。

### 2) インフリキシマブ

クロウン病(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ヵ月, 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0.075/100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<sup>2)</sup>。

### 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ヵ月，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<sup>3)</sup>。

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎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ヵ月，調査継続中）において，悪性腫瘍の報告はない。

### 4) その他

RA患者における悪性腫瘍の発生率については，文献において，0.40～5.88/100人年と報告がされている<sup>4～11)</sup>。

## (3) 海外における状況

機構は，欧米におけるTNF拮抗薬と悪性腫瘍に関する注意喚起の状況を調査したところ，調査結果は以下のとおりであった。

### 1) 米国の状況

平成21年12月以前，米国添付文書では，「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，悪性リンパ腫及び悪性腫瘍の発生率が高いが，特に悪性リンパ腫は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た。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た。

しかしながら，平成21年12月に，以下の理由<sup>12)</sup>より，米国添付文書が改訂され，「Boxed Warnings」，「Warnings」の項にTNF拮抗薬を使用した小児や若年成人における悪性リンパ腫や他の悪性腫瘍に関する注意喚起がされているところである。

- ・ 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まれな悪性腫瘍（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

欧州添付文書では，「Special warnings and precautions for use」，「Undesirable Effects」の項にて，米国添付文書同様の注意喚起がなされている。

なお，平成21年8月に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. 安全対策の要否に関する検討結果について

機構は，調査にて得られた情報に基づき，TNF拮抗薬と悪性腫瘍との関連性について，専門家による検討を踏まえて検討したところ，検討結果は以下のとおりであった。

直接的な比較は困難であるが、製造販売後に得られたTNF拮抗薬使用時の悪性腫瘍の発生率と①承認時の海外臨床試験の発生率、②TNF拮抗薬非使用例における発生率は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。

また、現時点で得られた国内における副作用報告において、報告事象に特段の傾向は見られておらず、小児や若年成人における悪性腫瘍に関する情報は限られていると考える。

しかしながら、海外においては、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まれな悪性腫瘍の報告も見られていることから、国内添付文書において、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。

## 4. 今後の安全対策について

機構は、現時点においても、TNF拮抗薬と悪性腫瘍との関連性は不明と考える。

しかしながら、海外における情報を踏まえて、国内添付文書においても、表2のとおり、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。

(参考)

- 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 antagonists. *Ann Rheum Dis.* 2005 ; 64 : 1421-1426.
- 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>

表1

一般名	販売名	製造販売業者
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）
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）
エタネルセプト（遺伝子組換え）	エンブレル皮下注用10mg, 同皮下注用25mg, 同皮下注25mgシリンジ0.5mL, 同皮下注50mgシリンジ1.0mL	ファイザー（株）

表2

改訂前	改訂後（ <u>      </u> 部追記）
<p>重要な基本的注意</p> <p>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>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、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）。</u>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>