

また、申請者は、国内ブリッジング試験結果を考慮して、本邦では 25 mg 週 2 回の投与を必要としない患者も存在すると考えられることから、低用量での投与方法について検討し、欧州での試験（添付資料ト-17: 300EU）では、10 mg 週 2 回投与と 25 mg 週 1 回投与でのトラフ時血中エタネルセプト濃度は同様に、国内ブリッジング試験での血中濃度とも同様であったことから、25 mg 週 1 回での投与が、10 mg 週 2 回での投与の代替となりうると考えられることを説明した。なお申請者は、国内で本剤による関節破壊の進展防止効果を検討するため、無作為化二重盲検比較試験を計画中である旨を併せて回答した。

機構は、国内ブリッジング試験では ACR20 改善率だけでなく ACR50 改善率等を指標にした場合にも、10 mg 週 2 回投与での有効性が示されていること、国内長期試験での結果は、あくまで参考情報であり、25 mg 週 2 回投与の優越性を主張する根拠にはなり得ないこと、国内ブリッジング試験におけるトラフ時の血中エタネルセプト濃度は、10mg 週 2 回投与時に、ある程度の症例で有効域に達していると考えられることから、本邦における用法・用量として、10 mg 週 2 回投与を含めることが適切であると考ええる。また、機構は申請者が新たに提案した 25 mg 週 1 回投与という方法については、日本人患者で何ら検討されておらず、単に欧州での試験成績との類似性を持って、本邦での用法・用量に設定することは出来ず、また欧州での試験結果は、トラフ血中濃度が上昇しても臨床的な改善率に変化はなかったという結果であり、この試験結果を根拠とすることは適切ではないと考える。

しかしながら一方で機構は、国内ブリッジング試験の結果から、有効域と考えられる 1000 ng/mL 以上に達した症例の割合は 25 mg 週 2 回投与群でより多く、この用量を投与しないと十分な有効域に達しない症例も存在すると考えられ、本剤の効果は血中濃度（C_{ss} トラフ値）が 2000 ng/mL 以上でプラトーに達するという結果（添付資料ト-16: 100EU）も得られていること、RA 患者での真のエンドポイントである関節破壊の進展防止に対しては、25 mg 週 2 回投与においてのみ確認されており、早期 RA での臨床試験結果を踏まえると、本剤 10 mg 週 2 回投与時よりも 25 mg 週 2 回投与時の方が、より効果が高い可能性があること、国内外試験成績をみると 25 mg 週 2 回投与時でのリスクは、10 mg 週 2 回投与時の場合と同様であると考えられることから、25 mg 週 2 回での用法・用量を、本邦で排除することも適切ではないと考える。

したがって機構は、今後本邦で 10 mg 及び 25 mg 投与時の関節破壊の進展防止効果を検討する必要があるが、現時点では、本邦での本剤の用法・用量は、10 mg-25 mg を週 2 回投与すると設定することが適切ではないかと考えるが、詳細についてはさらに専門協議で検討することとしたい。

（４）自己注射について

本剤は、週二回の皮下注射を必要とすることから、海外各国においては、臨床試験も自己注射で実施され、承認後も自己注射により本剤が投与されている。一方、国内臨床試験（添付資料ト-2 202-JA、添付資料ト-3 310-JA）では、患者が来院し、医師により本剤が注射されていた。国内長期投与試験（添付資料ト-3）を終了した患者に対して、自己注射により投与する試験（参

考資料ト-1 313-JA) が実施されているが、対象となる患者は、長期投与試験で安全性に問題なく、医師が自己注射が可能と判断した症例のみである。したがって機構は、本邦において、本剤を自己注射により投与するために必要な経験、安全性等が十分に検討されていると言えるか申請者の見解を求めた。

申請者は、本剤を投与する患者は、最初の 1 ヶ月は必ず通院治療を行うこと、本剤の有効性が認められ、自己注射への移行を希望する患者のうち、医師が適切と判断した患者についてのみ、自己注射の対象とすべきであると考えていることを説明した。

また申請者は、自己注射への移行は、①本剤の保管・運搬方法、②本剤の調製方法、③無菌操作方法、④注射方法、⑤注射、⑥注射器具の廃棄、⑦体調の変化が認められた場合の対処方法・連絡先、⑧トラブル時の対処方法・連絡先、⑨患者日誌の書き方、⑩その他医師が必要とする事項の項目について、ビデオやガイドブックを用いて患者等に十分指導・教育した後、医師の目の前で実際に自己注射に必要な一連の操作を行わせ、確実に投与できることを確認した場合にのみ可能となることを説明した。

また、機構は、本剤を医師が注射した場合と自己注射した場合で、投与部位反応の発現率等安全性上何らかの違いが認められる可能性はないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、国内臨床試験において発現した投与部位反応（注射部位反応、注射部位紅班、注射部位そう痒感の合算）のいずれもグレードが 1（軽度）又は 2（中等度）であり、治療を必要とするものは少なかったこと、自己注射の場合には、投与手技が不慣れといった投与方法に起因する違いが、投与部位反応発現率等の差に結びつく可能性はあるものの、海外臨床試験で注射に伴う事故などは報告されておらず、投与部位反応の初発時期、重症度等は国内外で同様であったこと、現在国内で実施している自己注射により投与する試験においても、事故等は報告されておらず、有害事象の種類、重症度、発現率等は、来院時に医師により投与された国内臨床試験（添付資料ト-3）と同様であり、安全性上の問題は認められていないことから、投与方法の違いを含む医療環境が有効性及び安全性の評価に与える影響は少ないと考えていることを説明した。

機構は、提示された方法が、確実に遵守されることが重要であることはいうまでもないが、自己注射については、患者自身もリスクを十分に承知した上で実施する必要がある、インフォームドコンセントを再度取得し、治験の場合と同様に、移行についての確認書へ医師、患者の双方が署名するなどの対応が必要と考えている。また、自己注射時の安全性等については、市販後に慎重に確認していく必要があると考える。さらに、関節リウマチ患者の病態等を考慮すると、現在の自己注射用の補助デバイスは、必ずしも利便性が良いとは言えず、今後改良していくことが望ましいと考える。

この点について、申請者は、の会の協力の下、現在のキットの利便性等について
調査した結果、手指障害のある RA 患者においても、適切に本剤の溶解操作が実施できたことを確認しており、今後もさらに高い利便性を得るために改良を続ける予定である旨を回答した。

機構は了承した。

(5) 安全性について

本剤は、結核を含む日和見感染症、悪性腫瘍をはじめとする重篤な副作用等が生じる可能性もあり、長期の安全性については未知な点も多い。このため機構は、臨床試験、市販後データを基に、主な有害事象について現時点での発現状況を整理し、類薬であるインフリキシマブでの事象とも比較しながら本剤との関連性を考察するとともに、添付文書案で十分な注意喚起が行われているか見解を示すよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

海外市販後は1998年11月2日（国際誕生日）から2004年2月2日までの374,898例、海外臨床試験（添付資料ト-8、ト-11、ト-13、ト-14、ト-16～22）は1994年9月19日から2002年7月2日までの1,903例、国内臨床試験（添付資料ト-2、ト-3）は2001年1月6日から2004年1月30日までの145例について、主な有害事象の発現状況を整理し、インフリキシマブでの状況（2003年2月23日時点、平成15年6月4日付インフリキシマブ審査報告書2より）と比較考察した。

表1 治験中に発現した有害事象発現率および国内外の発現率の差

		海外実薬 (N = 1903)		海外プラセボ (N = 243)		国内実薬 (N = 145)		国内プラセボ (N = 50)		実薬群の国内外の 発現率の差 (95%信頼区間)
		例数	発現率 (95%信頼区間)	例数	発現率 (95%信頼区間)	例数	発現率 (95%信頼区間)	例数	発現率 (95%信頼区間)	
感 染 症	結核感染・結核再燃	0	0.00 (0.000～0.194)	0	0.00 (0.000～1.507)	0	0.00 (0.000～2.512)	0	0.00 (0.000～7.112)	0.0 -
	その他の感染症（日和見感染，ヒストプラズマ症，リステリア，カリニ肺炎等）	0	0.00 (0.000～0.194)	0	0.00 (0.000～1.507)	0	0.00 (0.000～2.512)	0	0.00 (0.000～7.112)	0.0 -
	上気道感染	816	42.88 (40.642～45.139)	72	29.63 (23.963～35.801)	27	18.62 (12.644～25.923)	4	8.00 (2.223～19.234)	24.26 (17.544～30.974)
心不全		4	0.21 (0.057～0.537)	1	0.41 (0.010～2.271)	1	0.69 (0.017～3.782)	0	0.00 (0.000～7.112)	-0.48 (-1.842～0.883)
悪性腫瘍		22	1.16 (0.726～1.745)	1	0.41 (0.010～2.271)	2	1.38 (0.167～4.894)	0	0.00 (0.000～7.112)	-0.22 (-2.181～1.735)
脱髄疾患		0	0.00 (0.000～0.194)	0	0.00 (0.000～1.507)	0	0.00 (0.000～2.512)	0	0.00 (0.000～7.112)	0.0 -
自己免疫疾患		16	0.84 (0.481～1.362)	2	0.82 (0.100～2.941)	0	0.00 (0.000～2.512)	0	0.00 (0.000～7.112)	0.84 (0.431～1.251)
汎血球減少		1	0.05 (0.001～0.292)	0	0.00 (0.000～1.507)	0	0.00 (0.000～2.512)	0	0.00 (0.000～7.112)	0.05 (-0.050～0.156)
再生不良性貧血		0	0.00 (0.000～0.194)	0	0.00 (0.000～1.507)	0	0.00 (0.000～2.512)	0	0.00 (0.000～7.112)	0.0 -

表2 治験中に発現した有害事象発現率および国内外の発現率の差（発現回数/人年）

		海外実薬 (N = 1903)			海外プラセボ (N = 243)			国内実薬 (N = 145)			国内プラセボ (N = 50)			実薬群の 国内外の 発現回数 ／人年の 差
		発現 回数	人年	発現回数 ／人年	発現 回数	人年	発現回数 ／人年	発現 回数	人年	発現回数 ／人年	発現 回数	人年	発現回数 ／人年	
感 染 症	結核感染・結核再燃	0	1314.949	0.000	0	50.7	0.000	0	163.879	0.000	0	9.659	0.000	0.000
	その他の感染症（日和見感染，ヒストプラズマ症，リステリア，カリニ肺炎等）	0	1314.949	0.000	0	50.7	0.000	0	163.879	0.000	0	9.659	0.000	0.000
	上気道感染	1783	1314.949	1.356	105	50.7	2.071	42	163.879	0.256	4	9.659	0.414	1.100
心不全		4	1314.949	0.003	1	50.7	0.020	1	163.879	0.006	0	9.659	0.000	-0.003
悪性腫瘍		27	1314.949	0.021	1	50.7	0.020	3	163.879	0.018	0	9.659	0.000	0.002
脱髄疾患		0	1314.949	0.000	0	50.7	0.000	0	163.879	0.000	0	9.659	0.000	0.000
自己免疫疾患		18	1314.949	0.014	2	50.7	0.039	0	163.879	0.000	0	9.659	0.000	0.014
汎血球減少		1	1314.949	0.001	0	50.7	0.000	0	163.879	0.000	0	9.659	0.000	0.010
再生不良性貧血		0	1314.949	0.000	0	50.7	0.000	0	163.879	0.000	0	9.659	0.000	0.000

表 3 市販後に発現した有害事象発現率

		海外市販後 (N = 374,898)	
		例数	発現率 (95%信頼区間)
感染症	結核感染・結核再燃	40	0.01% (0.008～0.015)
	その他の感染症 (日和見感染, ヒストプラズマ症, リステリア, カリニ肺炎等)	253	0.07% (0.059～0.076)
	上気道感染	468	0.12% (0.114～0.137)
心不全		171	0.05% (0.039～0.053)
悪性腫瘍		701	0.19% (0.173～0.201)
脱髄疾患		102	0.03% (0.022～0.033)
自己免疫疾患		148	0.04% (0.033～0.046)
汎血球減少		52	0.01% (0.010～0.018)
再生不良性貧血		11	0.00% (0.001～0.005)

①結核感染や結核再燃

臨床試験では、国内外ともに本剤投与期間中あるいは投与後に結核の発現および再燃は報告されていない。

海外市販後において、結核あるいは結核再燃として報告された事象の発現率は 0.01 % (40/374,898) であり、内訳は、結核 22 件、肺結核 7 件、播種性結核 3 件、骨結核 3 件、皮膚結核 2 件、結核性腹膜炎 1 件、結核性胸膜炎 1 件、リンパ節結核 1 件であった。

これら発現率は、インフリキシマブでの市販後の発現率と比較して (海外: 0.08 % <350/432,647>、国内: 0.19 % <3/1,615>) 低いと考えられる。

本剤と結核発現との関連性は否定できず、本邦での結核罹患率は北米よりも高値であることから、添付文書において、活動性結核患者への投与を禁忌とし、重篤な感染症等への投与に対して警告を記載するなど注意を喚起していること、また「結核解説書」を作成し、医師、薬剤師などの医療関係者に対して安全性情報を提供する予定である。

②その他感染症 (日和見感染、ヒストプラズマ症、リステリア、カリニ肺炎等)

臨床試験では、国内外ともに、本剤投与期間中あるいは投与後にヒストプラズマ症、リステリア、カリニ肺炎等日和見感染の発現は報告されていない。

海外市販後において、日和見感染として報告された事象は、0.07 % (253/374,898) であり、主な事象は、帯状疱疹 93 件、単純ヘルペス 22 件、非定型マイコバクテリア感染症 20 件、シェーグレン腺炎 15 件であった。

これら発現率は、インフリキシマブでの市販後の発現率 (海外: 0.08 % <348/432,647>、国内: 0.12 % <2/1,615>) と大きな差は認められなかった。

本剤の免疫抑制作用から、感染症との関連は否定できず、添付文書、禁忌の項等で、重篤な感染症を記載するとともに、一般的な感染症に対する注意を、慎重投与あるいは重要な基本的注意の項で記載し注意を喚起している。また、「日和見感染症解説書」を医師、薬剤師などの医療関係者に対して配布し、安全性情報を提供する予定である。

③上気道感染症

海外臨床試験において 42.88 % (816/1,903)、国内臨床試験において 18.62 % (27/145) で認められ、国内での発現率は海外よりも低かった。本事象は他の事象よりも高率に認められたが、

表 2 の発現回数/人年を算定すると、本剤での発現率はプラセボより少なくなるといった結果も得られた（インフリキシマブとの比較は実施されていない）（機構注<参考>: インフリキシマブでの発現率（因果関係を問わない）海外: 22.7 %<157/771 例>、国内: 4.7 %<9/193 例>（公開資料概要より））。

海外市販後において、上気道感染として報告された症例は 0.12 %（468/374,898）であり、上気道感染 200 件の他、副鼻腔炎 167 件、咽頭炎 38 件、鼻咽頭炎 27 件、鼻炎 18 件などが報告された。

日和見感染症と同様に、本剤と上気道感染症との関連性については否定できず、上記②と同様に添付文書で注意喚起を行っている。

④心不全

海外臨床試験において 0.21 %（4/1,903）、国内臨床試験において 0.69 %（1/145）で認められ、インフリキシマブによる発現率（海外：0.18 %<3/1,678>、国内：0 %<0/305>）と大きな差はなかった。

うっ血性心不全治療に対してエタネルセプトを投与した 2 つの臨床試験（RENAISSANCE 試験、RECOVER 試験）は、有効性欠如を理由に早期に中止されており、1 つの臨床試験（RENAISSANCE 試験）結果からは、本剤による心不全悪化の傾向が示唆されている。

海外市販後において、心不全として報告された事象は、0.05 %（171/374,898）で、内訳は、うっ血性心不全 114 件、心不全 38 件、左室不全 5 件、うっ血性心筋症 6 件、心原性ショック 5 件、右室不全 2 件、肺性心 1 件であり、インフリキシマブによる発現率（海外：0.05 %<195/432,647>、国内：0 %<0/1,615>）と大きな差はなかった。

市販後でエタネルセプト投与中の患者において、うっ血性心不全の悪化が報告されており、中止された臨床試験結果等も踏まえると、本剤によるうっ血性心不全悪化の傾向が示唆されている。

したがって、添付文書、「慎重投与」の項で当該患者を記載し注意を喚起している。

⑤悪性腫瘍（悪性リンパ腫を含む）

海外臨床試験において 1.16 %（22/1,903）、国内臨床試験において 1.38 %（2/145）で認められ、インフリキシマブによる発現率（海外：1.97 %<33/1,678>、国内：3.28 %<10/305>）と大きな差はなかった。

海外市販後において、悪性腫瘍として報告された事象は、0.19 %（701/374,898）で、主な事象は、乳がん（117 件）、肺がん（64 件）、転移（51 件）、非ホジキンリンパ腫（45 件）、悪性黒色腫（29 件）、基底細胞がん（24 件）等であり、インフリキシマブによる発現率（海外：0.14 %<620/432,647>、悪性リンパ腫 0.03 %<115/432,647>、国内：いずれも 0 %<0/1,615>）と大きな差はなかった。

最新 PSUR（Periodic Safety Update Report: 2003 年 8 月 3 日から 2004 年 2 月 2 日）のデータから、長期間の臨床試験で観察されたがんの全体数は推定数と一致しており、当該事象の発現

には、関節リウマチ患者でのホジキン病、非ホジキンリンパ腫及び白血病のリスクが一般母集団よりも高いことなどが関連していると考えられる。

したがって、当該事象については、添付文書、「その他の注意」の項で記載し、注意を喚起している。

⑥脱髄性疾患

臨床試験では、国内外で脱髄性疾患の発現は報告されておらず、インフリキシマブでも同様であった。

海外市販後において、脱髄性疾患として報告された事象は、0.03 % (102/374,898) で、内訳は、多発性硬化症 45 件、視神経炎 22 件、脱髄 21 件、横断性脊髄炎 6 件、脊髄炎 5 件、脱髄性多発ニューロパシー 2 件、白質脳症 1 件であり、インフリキシマブでの発現率（海外：0.03 % <143/432,647>、国内：0 % <0/1,615>）と大きな差はなかった。

ワイス社およびイムネックス社（現・アムジェン社）は神経学者、リウマチ専門医、疫学者から成る専門家会議を 2001 年 3 月、12 月及び 2003 年 1 月に開催し、脱髄と本剤投与との関連性を再検討したが、関連性は依然として不明であるとの結論であり、脱髄性疾患を有する患者に本剤を用いる場合には注意が必要であるが、禁忌の対象とすべきではないとの結論が得られた。

したがって、添付文書、「慎重投与」の項に当該患者を記載し、注意を喚起している。

⑦自己免疫疾患

海外臨床試験で 0.84 % (16/1,903)、国内臨床試験で 0 % (0/145) で認められ、発現回数/人年による検討の結果では、本剤群での発現率 (0.014 回/人年) は、プラセボ群 (0.039 回/人年) よりも低かった。（機構注<参考>：インフリキシマブでの発現率、ループス様症候群 海外：0.36 % <6/1,678 例>、国内：0 % <0/305>（審査報告書 2 より））

海外市販後において、自己免疫疾患として報告された事象は、0.04 % (148/374,898) で、内訳は、全身性エリテマトーデス (SLE) 31 件、ループス様症候群 17 件、皮膚ループス 15 件、サルコイドーシス 14 件、免疫系障害 10 件、多発性筋炎 9 件、シェーグレン症候群 8 件、ギラン・バレー症候群 5 件、尋常性白斑 4 件などがあった。（機構注<参考>：インフリキシマブでの発現率、ループス様症候群 海外：0.05 % <227/432,647 例>、国内：0 % <0/1,615>（審査報告書 2 より））

本剤投与により自己抗体が産生される可能性はあるが、本剤の長期投与が自己免疫疾患に及ぼす影響は不明であり、添付文書、「重要な基本的注意」の項等で注意を喚起している。

⑧汎血球減少、再生不良性貧血

汎血球減少は、海外臨床試験で 0.05 % (1/1,903)、国内臨床試験で 0 % (0/145) で認められたが、再生不良性貧血の発現は認められなかった。

海外市販後において、汎血球減少として報告された事象は 0.01 % (52/374,898) であり、再

生不良性貧血として報告された事象は 0.003 % (11/374,898) であった。(機構注<参考>: インフリキシマブでの発現率、RA 試験における血球減少関連、海外: 0.1~1.9 %<1~15/771 例>、国内 1.0~4.7 %<2~9/193 例> (公開概要より))

本剤との関連性は不明であるが、過去に血液検査で重大な異常が認められたことのある患者に本剤を投与する場合には注意が必要で、また、本剤投与中に血液検査で重大な異常が確認された場合には本剤投与の中止を検討する必要がある、添付文書、「慎重投与」及び「重大な副作用」の項で、その旨を記載している。

審査センターは、「うっ血性心不全患者」に対する本剤の投与は、インフリキシマブと同様に、禁忌とすべきではないかと考え、申請者に見解を求めた。

申請者は、Wyeth 社では本剤の CCDS (company core data sheet) 及び米国、欧州の添付文書では、うっ血性心不全患者に対する本剤の投与は、禁忌ではなく慎重投与として記載されていること、海外で中止された臨床試験のうち、1 つの試験で、本剤投与による死亡、心不全の悪化による入院が増加する傾向が認められたが統計的に有意ではなかったこと、一方インフリキシマブではうっ血性心不全患者を対象とした海外臨床試験で、安全性を理由として試験が中止され、当該患者が禁忌として設定されたことを説明した。また、申請者は、2003 年 3 月 4 日に FDA Arthritis Advisory committee(AC)が開催されたが、本剤のうっ血性心不全患者への投与に関して指示はなく、本剤のうっ血性心不全患者への投与は、現時点でも慎重投与と設定されていることを説明した。そして申請者は、市販後には 3000 例を対象とした使用成績調査を実施する予定であり、この中で該当する症例の安全性を把握し、必要な安全対策等を検討する予定であり、うっ血性心不全が発現した場合には、発現状況、経過、処置、転帰などを詳細に調査する予定である旨を回答した。

機構は、2003 年 3 月 4 日に開催された FDA の AC では、本剤はインフリキシマブと同様にうっ血性心不全を悪化させる可能性があり、TNF 阻害剤の各製剤間で統一した注意喚起も必要ではないかという観点からの検討もなされていたと認識している。また機構は、インフリキシマブでは当該患者を禁忌としており、中止された本剤の大規模な第 II/III 相試験 (RENAISSANCE 試験) では、24 週時の「悪化」の割合が本剤 25 mg 週 2 回投与群で 29 %、プラセボ群で 20 %と有意な増加が認められており、本剤とインフリキシマブによるリスクの差異を明確に説明できない限り、当該患者に対する本剤の投与は禁忌とすべきであると考えている。さらに、その他の事項 (脱髄性疾患、結核等感染症) についても、リスクが明確に区別できない限りインフリキシマブと同様の注意喚起を実施すべきではないかと考える。また、本剤と発がん性との関連については、インフリキシマブと同様に、可能な限りの注意喚起を行い、発現率等の具体的な情報を添付文書に記載すべきであると考えている。

(6) 長期投与時の安全性

機構は、本剤による有害事象の発現が、長期投与時において変化しないのか、最新のデータから説明するよう求めた。

申請者は、海外で実施された長期投与試験（添付資料ト-20: 16.0018）は、1 年以降も死亡等重篤な有害事象が追跡調査されており、その試験の 5 年間安全性報告結果を基に考察し、有害事象の多くは 3 ヶ月までに認められ、頭痛、腹痛等は認められるものの、長期になるにしたがい増加するような事象は認められなかったこと、1 年以降については、重篤な有害事象のみを集計しているが、本剤群での死亡（17/714 例、0.006/patient-year）及びその死因（心不全、がん、感染症等）は、RA 患者でのコホート調査での結果（Doran MF et al, *Arthritis Rheum*, 46: 625-631, 2002）と同様であったこと、この報告で認められた重症感染症（入院を要する感染症及び抗生物質の投与が必要となる感染症）の発現率（83/714 例、0.04/patient-year）は、長期に増加する傾向はなく、発現率やその種類はコホート調査での結果（Doran MF et al, *Arthritis Rheum*, 46: 2287-2293, 2002）と同様又はそれよりも低かったこと、悪性腫瘍の全体の発現率（26/714 例、0.010/patient-year）は一般集団での調査（NIH SEER<National Institute of Health, Surveillance, Epidemiology & End Results: 2002 年版<1992 年～1999 年のデータ>）と同程度で、リンパ腫の発現頻度（5 例）については予測数（0.908 例）を上回っていたが、RA 患者では非罹患患者に比べ悪性リンパ腫の発現率が高いとする報告（Isomaki HA et al, *J Chronic Dis*, 31(11): 691-696, 1978、Gridley G et al, *J Natl Cancer Inst*, 84(4): 307-311, 1993、Baecklund E et al, *Br Med J*, 317: 180-181、Beauparlant P et al, *Semin Arthritis Rheum*, 29: 148-158, 1999、Thomas E et al, *Int J Cancer*, 88: 497-502, 2000）等もあり、関連性については明らかになっていないこと、本邦での試験でも長期に有害事象の発現頻度が増加する傾向は認められていないことなどを説明し、本剤投与によるリスクについては、十分な注意が必要であるが、長期投与時にリスクが上昇するといったことはないとする旨を説明した。

機構は、国内試験で認められた間質性肺炎について詳細を説明し、海外での結果と比較考察するとともに、市販後での調査について見解を示すよう求めた。

申請者は、間質性肺炎については、国内で 2 例（2/145 例）認められ、1 例（310-JA: 症例番号 310JA09*）は、投与前から間質性肺炎を合併しており投与 3 週間後に増悪し、重篤と判定されたが、本剤の投与中止、プレドニゾロンの投与等により回復したこと、もう 1 例（313-JA: 症例番号 313JA04*）は、間質性肺炎の既往歴等はない症例で、CT 画像等から間質性肺炎が疑われたが、その後変化もなく本剤の投与が継続されている症例であったこと、海外では 3 例（3/2,193 例）認められ、そのうち 1 例は既往歴があり、投与終了後に既往歴がない症例で重篤例が認められていること（308EU: 症例番号 308EU028*）、例数が少ないため発現率について結論づけることは出来ないものの、市販後調査の中で検討したいと考えていることを説明した。

機構は以上について了承するものの、本剤の安全性については、市販後に長期投与に関する大規模な調査が必要であり、間質性肺炎との関連についても、重点調査項目とするなど、詳細な調査が必要と考える。

（7）市販後の安全対策、注意喚起について

機構は、本剤による治療を開始する前に、医師、薬剤師等の医療関係者が本剤のリスクを適切に理解することが必要であり、患者自身がリスク・ベネフィットを判断できるよう、患者に対しても理解しやすい情報が十分に提供されるべきであるとする。

本剤が仮に承認された場合の安全対策について申請者の見解を求めたところ、申請者は、添付文書以外に、「使用上の注意解説書」、「インタビューフォーム」等により、医療関係者に対する適正使用情報の提供及び注意喚起を実施すること、主治医あるいは患者への投薬指導のため

*；新薬承認情報提供時に置き換えた。

に「医師向け投薬説明書」や「患者向け投薬説明書」を作成し、配布すること、市販後調査としては、「使用成績調査」の他「長期投与に関する特別調査」を実施することなどを検討している旨を説明した。

機構は、同じ抗 TNF α 製剤である、インフリキシマブで実施している市販後での対応と、同様の対応をとって、本剤の適正使用の推進及び安全性の検討を進めていくことが不可欠であると考えており、医師及び患者全例を登録して実施する大規模使用成績調査、悪性腫瘍等の発現率についても適切にフォローする 3 年以上の長期特別調査、医師等の医療関係者に対する詳細な資料の提供、患者に対してリスクとベネフィットを適切かつわかりやすく記載した解説書等の作成、市販後に得られた情報を逐次インターネット等を利用して公表することなどが必要であり、市販後に収集された情報を整理して臨床現場へ提供し、適正使用に役立てていくことが重要であるとする。

この点について機構は、より詳細な計画を早急に検討するよう申請者に求めており、市販後の安全性対策については、専門協議においてもさらに検討することとしたい。

(8) 中和抗体及び自己抗体の産生について

本剤のような蛋白製剤の場合、中和抗体が産生されて効果が維持できないことが危惧される。また、抗 ds-DNA 抗体等の産生も認められていることから、自己免疫疾患との関連が示唆されるため、本剤投与と抗体産生との関連性を整理して説明するよう申請者に求めた。

申請者はまず、中和抗体について、国内、国外の臨床試験で ELISA 法により抗エタネルセプト抗体を測定し、抗エタネルセプト抗体が陽性の場合には、それが中和抗体であるか否かを検討したところ、抗エタネルセプト抗体の陽性例は認められるものの、いずれも本剤と TNF との結合を阻害する活性、すなわち中和抗体としての活性を有する抗体は認められなかったこと（へ項参照）、また、抗エタネルセプト抗体陽性例においても効果の減弱などは認められず、安全性に関しても、抗体陽性例で認められた有害事象は、上気道感染、投与部位反応等が主であり、特に違いは認められなかったことを説明した。

また、申請者は、自己免疫疾患との関連性について、臨床試験で抗核抗体の陽性例はプラセボ群も含む全ての群で約 60 %～70 %での症例で認められ、本剤群での抗 ds-DNA 抗体陽性は、抗体測定例を対象に、海外の試験（添付資料ト-14: 16.0009、添付資料ト-18: 16.0012、添付資料ト-15: 16.0014、添付資料ト-16: 100-EU、添付資料ト-17: 300-EU、添付資料ト-22: 308-EU で測定）で 8.4 %（113/1333 例）、国内の試験（添付資料ト-2: 202-JA、添付資料ト-3: 310-JA）で 3.2 %（8/224 例）に認められたが、これら抗体陽性例と陰性例の間に有害事象の発現頻度、種類等に差はなく臨床的な差異はないと考えられたこと、抗 ds-DNA 抗体陽性例でループス様症状を示唆するような所見は認められなかったこと、308-EU 試験の本剤群で円板状ループスと診断された症例が 1 例あり、この症例での抗核抗体は陽性であったものの、抗 ds-DNA 抗体は陰性であったことなどを説明し、本剤の自己免疫疾患との関連性については、不明な点も多いものの、海外市販後では、ループス様症候群の発現が認められていることなどから、関連性を否定することは出来ず、注意が必要であるとする旨を回答した。

機構は、本剤と自己免疫疾患との関連性については、明確になっていないものの、本剤投与により、自己免疫疾患が誘発される可能性は否定できず、海外市販後には本剤投与時にループス様症状が発現した症例も報告されていることから、本邦においても、市販後調査の中で詳細に検討する必要があると考える。

3. 資料適合性調査結果及び機構の判断

(1) 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法第14条第4項後段に規定する書面による調査が実施され、その結果、一部に不適合があった（一部臨床試験での治験実施計画書からの逸脱等）が、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについては支障ないものと判断した。

(2) GCP 実地調査結果に対する機構の判断

提出された資料（添付資料ト-1、2、3）に対して GCP 実地調査が行われ、一部逸脱等が認められた。また、GCP 遵守体制に疑義が生じ、1 施設（ 病院：添付資料ト-2、添付資料ト-3 に参加）に対して GCP 特別調査を実施した結果、以下のような重大な逸脱等が明らかとなった（薬食審査発第 0722013 号、平成 16 年 7 月 22 日、厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）。

- ① 治験審査委員会の審議状況が適切に記録されておらず、審議自体の開催について疑義がある。
- ② 治験実施状況報告書、治験審査依頼書等を後日モニターが作成して医療機関へ提出し、モニター自らが医療機関の長及び治験審査委員会委員長の印を借り受けて押印していた。
- ③ 処方箋を発行することなしに治験薬を払い出していた。

機構は、当該病院での治験は、安全性及び倫理性の確保が極めて不十分な状況で実施されていたと言わざるを得ず、当該病院は、被験者の安全性を確保する上での責務を果たしておらず、治験を適切に実施するための治験依頼者側モニター自らが、治験審査委員会等の書類を作成するなど、根本的な治験実施体制に不備があったと考える。このような医療機関で治験を実施することは被験者の安全性を確保しながら科学的なデータを得る上で不適切であり、このような医療機関の体制は根本的に改められるべきであると考え。また、申請者側モニターが、その責務を果たしていなかったことについても重大であり、治験におけるモニターの役割と責任に対する認識が欠落していたといわざるを得ず、申請者側モニターの再教育も含めた徹底した再発防止策が講じられるべきであると考え。

したがって機構は、本申請において、当該医療機関で実施された症例については、信頼性を担保することが出来ず評価不能であり、全例を削除することが適切と判断した。なお機構は、全例を削除した場合の結果を確認し、当該症例の削除が本剤の有効性及び安全性を否定するものではないと判断した。

4. 機構の総合評価

提出された資料から、本剤の関節リウマチに対する有効性は示されていると判断するが、用法・用量に

については、さらに検討が必要である。安全性については、感染症等の重篤な副作用が発現すると考えられるため、本剤投与前に、各患者の状況等を十分に観察し、リスク・ベネフィットを各症例ごとに判断した上で投与する必要があると考える。また、警告、禁忌等添付文書の記載についても、さらに検討が必要である。本剤については、市販後に大規模な市販後調査（長期特別調査等を含む）の実施が不可欠であり、得られた情報等を逐次医師、患者等に対して提供していく必要があると考える。さらに、本剤の自己注射を本邦においても導入することが適切か慎重に検討する必要がある。

専門協議での検討を踏まえ特に問題がないと判断できる場合には、本剤の輸入を承認して差し支えないと考える。

審査報告（２）

平成 16 年 11 月 2 日作成

専門協議における検討を踏まえ、以下の点が確認され、必要な対応が行われた。

１．審査の概略

ロ．物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

（１）TSE 感染のリスク等について

平成 16 年 7 月 5 日厚生労働省告示第 262 号をもって、生物由来原料基準の一部が改正され、平成 15 年 12 月に米国において BSE 感染牛が確認されたことに伴い、反芻動物由来原料基準のうち、医薬品、医療用具等の原材料として使用することができるウシ及びその他の類縁反芻動物由来物の原材料の原産国から「アメリカ合衆国」が削除された。しかしながら、本剤の WCB 及び培養工程にはアメリカ合衆国産の仔ウシ血清が使用されていることから、生物由来原料基準の第 4 の 1 の（５）「治療上の効果が当該原材料を用いることによるリスクを上回る場合その他必要な場合において、（２）又は（３）に適合しない原材料をやむを得ず使用する場合は、その妥当性について、薬事法に基づく製品の製造等の承認の際に交付される承認書に記載することとする」に該当しうるか、平成 15 年 12 月 25 日付 薬食発第 1225005 号通知、平成 16 年 2 月 18 日付 薬食審査発第 0218001 号 薬食安発第 0218003 号通知、平成 16 年 2 月 18 日付 薬食発第 0218004 号通知、平成 16 年 3 月 30 日付 薬食審査発第 0330023 号通知、平成 16 年 7 月 5 日付 薬食審査発第 0705001 号通知等に対する対応状況も含め、申請者の見解を示すよう求めた。

申請者は本剤のリスク・ベネフィット及び通知に対する対応状況について、以下のように説明した。

１）申請者の説明

①TSE 感染のリスクについて

本剤の製造過程で用いられている仔ウシ血清は、18～22 週齢の食用仔ウシから採血したものが用いられており、屠殺年齢が若いことから BSE に感染している可能性は極めて少ないと考えられる。

また、これらの仔ウシは成熟したウシからは隔離されて育てられており、飼料としては他のウシ由来の食物などは一切添加されておらず、厳重な隔離飼育と食事管理が実施されており、仔ウシが BSE に感染する機会は極めて少ないと考えられる。

さらに、使われる仔ウシは屠殺前後の検査及び米国農務省（USDA）の検査官の所定の業務によってその適性が検証されている。採血にあたっては、食肉処理場の環境下には曝露されず、特定危険部位が混入するような方法もとられていない。したがって、感染した仔ウシから血液が採取される可能性はかなり低く、また危険部位との接触や交差汚染の可能性も極めて低いと考えられる。

加えて、製造業者は生産された仔ウシ血清の安全性を担保するために非常に厳しいトラッキングシステムを採用している。なお、2002 年 1 月 2 日付けで EDQM（欧州薬局方委員会）から証明書が発行されている。

現在までに、本製造業者の製品で BSE と関連付けられたものは全く確認されていない。

平成 15 年 8 月 1 日付第 0801001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知別添に従い「原料原産国の地理的リスク及び部位のリスク評価」に「製品の製造過程の処理、使用方法によるリスク評価」を加え本品の BSE に関するリスク評価を行った結果、合計値は－11.6 であり、これは使用方法・製造中の処理等を考慮しないレベル 4 の「－3 未満」であったことから、本品の使用にあたり、TSE に感染するリスクはきわめて低いと考えられる。（機構注：申請者は合計値を－11.6 としているが、平成 13 年 10 月 2 日付 医薬発第 1069 号通知の要件を充足していないため、－9.6 とするのが適当である。）

以上より、品質の面のリスクに関して、本品の使用に際し TSE に感染する可能性はきわめて低いと考える。

②本剤のベネフィットについて

本剤の関節リウマチ治療におけるメリットは、DMARD として評価の高い薬剤であるメトトレキサート（MTX）より、リウマチ症状を早く改善し、その改善レベルも高く、関節の破壊防止効果が期待できることであり、患者は将来の関節の外科的治療あるいは介助を受ける機会を減らすことができ、他人に依存せずに生活し、就労をはじめとする社会参加の機会を増やすことができるという、これまでの抗リウマチ薬では期待できなかったベネフィットを有する薬剤である。

③原材料等の切り替えについて

現在、オーストラリア産仔ウシ由来血清を用いた培養工程の検討をパイロットスケールで実施中であり、適合性が十分に実証された後、実生産スケールでの製造及び工程評価を、2005 年第 2/第 3 四半期を目標に実施する予定である。実生産スケールでの評価が完了した後、当該血清を培養工程に用いた製品へ切り替えるための一部変更承認申請を行う。

また、オーストラリア産仔ウシ由来血清を用いて培養した製品への切り替えを行った後、WCB をオーストラリア産仔ウシ由来を用いて更新したものへ切り替える予定である。

別途、仔ウシ血清の原産国変更に加え、無血清培地による本剤の製造（培養）の検討を行っている。

2）審査の概要

1）における申請者の説明を踏まえて、専門協議が開催され、本剤のリスク・ベネフィットについて以下のような検討を実施した。

①原材料について

- ・ 血液は感染性の認められない組織に分類されているが、近年、実験動物で血液は TSE の感染性があることが証明され（Brown P et al, *Transfusion*, 39: 1169-1178, 1999）、次いで BSE の輸血による羊への感染（Houston F et al, *Lancet*, 356: 999-1000, 2000）及び人における vCJD の輸血による伝播（Llewelyn CA et al, *Lancet*, 363: 417-422, 2004）等が報告されている。ただし、牛については未だ報告はない。
- ・ 用いられる牛については、隔離飼育、食事管理及び米国農務省による検疫が用いられている。また、採血に際し、危険部位との接触や交差汚染の可能性が低い方法がとられている。
- ・ EMEA は 2004 年 7 月 21 日付「米国及びカナダにおける BSE の初めての症例についての評価：米国及びカナダからの反芻動物原料のリスク評価について」(<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/bwp/002704en.pdf>) 中で、12 カ月以下の仔牛の脳では BSE の感染性は検出されていないとしている。本剤の製造工程で用いられる血清は、18～22 週の若い仔牛血清であり、検出限界以下の異常プリオンが存在するリスクは完全に否定できないものの、若い牛であるほど相対的にリスクは少ないと考えられる（ただし、米国の牛の年齢は不正確との意見も出された）。

②製造工程における除去効果について

- ・ 宿主細胞中に異常プリオンが混入した場合、宿主細胞中の正常プリオンが培養時に異常化する可能性が否定できないことから、培養液等で希釈が行なわれていることは必ずしもリスクを低減することにならない。
- ・ 異常プリオンの大部分は DEAE 陰イオン交換クロマトグラフィー等のカラムから溶出しないため、感染性を低減させるためには有効と考えられる。
- ・ DEAE 陰イオン交換クロマトグラフィー等のカラムによって除去されなかった分子については、50 nm のウイルス除去膜によるろ過では除去の効果は不十分（15 nm であれば有効）である。

以上の検討及び申請者の説明（リスク評価の数値等）を踏まえ、専門委員の意見は、本剤による現実的な TSE 感染のリスクは極めて低いと考えられるとのことであった。ただし、TSE 感染のリスクを完全に否定し得ないことから、速やかに BSE 非発生国の原材料への切り替えを行うべきとの意見が併せて出された。

他方、本剤のベネフィットとして、専門委員は、①関節リウマチ患者の関節の疼痛や腫脹、関節機能等に対する本剤の効果は、標準的治療法となっている MTX と比較して同等以上と考えられ、関節破壊の進展防止効果が期待できること、②本剤やインフリキシマブ等の抗 TNF 療法においては、長期にわたり関節炎のコントロールが可能と考えられること、③インフリキシマブでは中和抗体産生のリスクを低下させるため、MTX との併用が前提となるが、本剤は単剤で投与可能であり、MTX が使用できない患者も本剤の投与対象となり得ることを説明し、本剤は、既承認の抗リウマチ薬が無効で、関節炎が持続し、関節破壊が進行していく重症患者に

対して投与される薬剤であることを述べた。

以上について、機構は、本剤による TSE 感染のリスクは完全に否定し得ないものの、そのリスクは極めて低いものと考えられ、本剤による治療上のベネフィットが当該原材料を用いることによるリスクを上回ると考えられることから、本件については、生物由来原料基準の第 4 の 1 の (5) に該当するものと判断した。また、本剤による TSE 感染のリスクは完全に否定し得ないことから、添付文書において、TSE 感染のリスクを明記するとともに、投与前に患者に対して十分なインフォームドコンセントを実施することが必要と考える。また、TSE 感染のリスクを患者が適切かつ正確に理解できるよう、十分な情報が提供されるべきであるとする。また、機構は、本剤の投与対象は、他剤無効の重症リウマチ患者であることを鑑み、BSE 未発生国を原産国とする仔ウシ血清への切り替えがなされるまでの間、承認を待つものではないと判断した。

以上の機構の判断については、専門委員からも支持された。

(2) 製造方法の変更について

国内での臨床試験終了後、輸入先製造元において製造方法の変更が行なわれている。まず、培養工程中のウシ血清に由来するウイルスに対する安全性を高めることを目的に、培養工程において γ 線非照射ウシ血清を用いる製造方法 (A*法) から γ 線照射ウシ血清を用いる製造方法 (B*法) への変更がなされた (審査報告 (1) ロ項参照)。さらに、精製工程中でプロテイン A クロマトグラフィーカラムから溶出し、製品に混入するプロテイン A (工程由来不純物) 含量を低減することを目的として、クロマトグラフィーカラムを追加する変更が行なわれた (C*法)。欧米では、A*法での承認取得後、これらの変更がなされ、承認が得られている。機構は、不純物の低減及びウイルスクリアランス値の向上の観点から、日本においても C*法を申請製造方法とするよう検討を求めた。

申請者は、ウイルスに対してより安全性の高い製造方法である C*法、すなわち、「培養ろ液を濃縮及び緩衝液交換し、プロテイン A アフィニティークロマトグラフィーを用いて精製する。プールを酸処理後、濃縮及び緩衝液交換し、クロマトグラフィー、DEAE 陰イオン交換クロマトグラフィーを用いて精製する。これをウイルス除去ろ過後、濃縮及び緩衝液交換し、最終希釈し、エタネルセプト原液とする。」方法を申請製造方法とすると回答した。

また、C*法によるロットの特性解析結果が示された。さらに、規格は、当初臨床試験に用いられた A*法によるロットを用いて設定されていることから、より品質の向上した C*法によるロットの実測値が示され、申請者は、この結果も踏まえて、規格値の妥当性を説明した。

1) 不純物の除去状況及びウイルスクリアランスについて

工程が追加された C*法では、B*法と比較し、プロテイン A は 1/10 以下に減少し、ウシ IgG 及び CHO 細胞由来不純物も減少したが、サイズ排除クロマトグラフ法により類縁物

質の量を測定したところ、差は認められていない。

また、C*法への変更に伴い、A*法及びB*法では3.3 log でしかなかった Murine Minute Virus の除去率が、>6 log に向上したことが説明され、Xenotropic Murine Leukemia Virus、Pseudorabies Virus 及び Reovirus Type 3 の除去率もそれぞれ>15 log になることが示された。

2) B*法→C*法への変更に伴う同等性/同質性について

C*法への変更に伴い、酸処理後の緩衝液の pH が 用 に → に変更されており、製品に影響を及ぼす可能性が考えられたことから、製造方法変更前後の特性解析結果について具体的に説明するよう申請者に求めた。

申請者は、糖鎖を含むエタネルセプトの高次構造に影響を与える可能性は否定できないものの、特性解析試験（円二色性スペクトル測定、示差走査熱量測定、等電点電気泳動、オリゴ糖分析、陰イオンクロマトグラフィー）及び生物活性試験（受容体結合活性、比活性）の結果より、エタネルセプトの高次構造は維持されていることが確認されたと考える旨を説明した。

また、製造方法変更前後で不純物プロファイル等に変化がなかったか説明するよう求めたところ、申請者は、製造方法変更前のB*原液と比較して、規格に設定されている目的物質由来不純物含量に明らかな差は認められず、個々に規格に設定されていない目的物質由来不純物のプロファイルについてもほとんど変化は認められなかった旨を説明した。

3) A*法→B*法の変更に伴う同等性/同質性について

B*法からC*法への変更に伴う同等性/同質性を確認するにあたって、まずB*原液がA*原液と同等/同質であることが前提となる。しかしながら、実生産スケールにおけるA*原液とB*原液の Leu¹/Pro²比率（完全なエタネルセプト分子/N-末端アミノ酸を1個欠いた分子種の比率）は明らかに異なることから、その理由を説明するとともに、A*原液とB*原液が同等/同質といえるか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、B*法により製造した原液の Leu¹比率は、A*原液と比較して若干高い値を示し、その理由は明確ではないものの、Leu¹比率の異なるA*製剤は①マウス、サル及びヒトにおいて同等の薬物動態を示し、②サルにおいて毒性学的な差は認められず、③ヒトにおいても同等の忍容性を示したことから、Leu¹比率の違いは、有効性及び安全性に影響を与えないと考えることを説明した。また申請者は、B*製剤は欧米規制当局に承認されており、B*製剤についての有効性及び安全性に関しては、欧米における臨床使用実績があり、B*法で製した本剤について、その有効性及び安全性がA*法で製した製品と同様であることが、十分に保証できるものとする考えを併せて説明した。

4) 製造方法変更に伴う安全性の違いについて

製造方法（A*法→B*法→C*法）を変更することに伴い、安全性プロファイルの違いが生じていないか、欧米での市販後安全性情報等を踏まえ、説明するよう申請者に求めた。

申請者は、①暴露量当りの有害事象発現数を算出した結果、2001年8月～2002年2月に有

*；新薬承認情報提供時に置き換えた。

害事象のピークがあったが、この間使用された製剤は A*製剤であったこと（有害事象が多く収集された理由として、申請者は、当時は患者登録制を実施しており、投与継続・中止の意思を確認するための連絡を取っており、有害事象の情報についても患者から伝えられることがあり、通常より多くの報告が収集される状況であったことを説明した）、②B*製剤の使用以降とA*製剤が使用されていた期間（有害事象のピークがあった期間を除く）の有害事象発現率は同様な値であったこと、③北米及び EU 諸国において、C*製剤の出荷前後で有害事象発現数は安定しており、MedDRA の器官別大分類ごとに着目しても大きな変動が見られていないことを説明し、これら製剤間の安全性プロファイルに変化はないものと考えることを説明した。

機構は、以上について、製造方法変更に伴い臨床上問題となる点は認められず、不純物を低減する観点及びウイルスクリアランスの向上の観点からも C*法製造方法変更に伴い臨床上問題となる点は認められなかったこと、並びに不純物の低減及びウイルスクリアランスの向上の観点から、C*法を用いることが、より安全性を担保する上で妥当と判断した。

（３）セルバンクについて

MCB 及び WCB の管理試験項目が純度試験に該当する項目のみであり、特性解析に該当する試験項目が設定されていないことから、必要と思われる項目をセルバンク更新時等の管理試験項目として設定するよう申請者に求めた。

申請者は、①MCB の管理試験項目に、特性解析に該当する試験として、コードする配列の解析、コードする配列のコピー数、組み込まれた遺伝子発現構成体の挿入と欠失及びコードする配列の組み込み部位数を設定すること、②WCB の管理試験項目として、コードする配列のコピー数、組み込まれた遺伝子発現構成体の挿入と欠失及びコードする配列の組み込み部位数を設定することを説明した。

また、電子顕微鏡観察の判定基準について申請者に説明を求め、細胞生存率の判定基準を改めるよう指示したところ、申請者より、いずれについても適切な回答がなされた。

機構は、以上について了承した。

（４）生物由来原材料の管理について

ウイルスに対する安全性を確保するという観点から、精製工程のウイルスクリアランス評価がなされており、C*法への変更に伴い、ウイルスクリアランス値に改善が認められているものの（「（１）製造方法の変更について」の項参照）、製造工程に使用する原材料のウイルスに対する安全管理も重要と考えられたことから、具体的な管理方法を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、ウシ血清については、①供給元により蛍光抗体法による種々のウイルスに対する試験が実施されていること、②細胞変性効果、血球凝集及び血球吸着を観察することによるウイルス試験が実施されていること、③γ線照射のウイルスクリアランス能は、モデルウイルスである Cache Valley Virus、Reovirus Type 3 及び Simian Virus Type 40 に対して、それぞれ $\geq 5 \log$

以上、 $\geq 7 \log$ 及び平均 $1.2 \log$ であることを説明した。また申請者は、ウシトランスフェリンは、製造工程中に、 60°C 、10 時間のウイルス不活化処理が行なわれていることを説明した。

機構は、以上について了承した。

（５）生物学的性質について

エタネルセプトは、リウマチ疾患の要因の一つとされる腫瘍壊死因子（TNF）を捕捉することにより、抗リウマチ作用を発現すると考えられることから、生物活性の評価として、

細胞における TNF- α の増殖抑制作用に対する阻害活性が測定されている。

また、エタネルセプト分子の腫瘍壊死因子受容体細胞外ドメインの TNF- α への結合活性が、酵素結合免疫測定法（ELISA）により測定されている。なお、申請者は、TNF- α に対する受容体結合活性試験において、期待する受容体結合活性が得られるためには、最初に酵素免疫測定用プレートに結合させた Fc 領域特異的抗体と本薬の Fc 領域が結合することが必須となることから、受容体結合活性試験において、本薬の TNFR 細胞外ドメイン及び Fc 領域に由来する生物活性が同時に評価されていると考えられることを説明した。

機構は、以上について、特に問題はないと判断した。

（６）規格値について

日本での規格は、欧州の安定性試験規格に基づいた設定となっており、欧州の出荷規格とは異なっているが、国際的な規格管理（特に、出荷規格管理）をどのような体制で行なっているか説明するとともに、現行の規格で、欧州の出荷規格を満たさない製品が国内に輸入されないことを担保できるかについても併せて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、日本の申請規格設定の考え方は、欧州の安定性試験規格と類似していることから、日本における申請規格は、概ね欧州の安定性試験規格を準用しているが、製造元（

）において欧州の出荷規格に適合し、有効期間中の品質が保証された製品のみが日本に輸入されることになっており、欧州の出荷規格に適合する製品が輸入される旨を承認申請書に規定すると説明した。また、欧米で出荷規格試験として規格設定されている純度試験（類縁物質 疎水性クロマトグラフ法）が、日本では規格設定されていなかったことから、規定するよう申請者に求めたところ、申請者は安定性試験結果が蓄積されたことを踏まえ、規格設定することを説明した。

機構は、以上について了承した。

１）規格値の設定根拠及びその妥当性について

多くの測定項目において、実測の平均値 $\pm 3\sigma$ を設定根拠としていることについて、申請者は、薬理試験や毒性試験結果に基づき説明しているが（審査報告（１）参照）、機構は、臨床使用時の有効性及び安全性を担保するという観点からも、規格値設定根拠の妥当性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、臨床試験に用いられた製剤ロットのばらつきの範囲内で有効性及び安全性に特記

なお、本剤は、自己注射として用いられる場合もあることから、適用時に用いる注射筒入溶液（日局注射用水 1 mL）、注射針、注射針アダプター、アルコール綿等を外袋に入れ最終製品とする場合、もしくは別途、組合わせによるセットとして提供される場合がある。

ハ．安定性に関する資料

C*法への変更に伴い、C*法により製造した原液（実生産スケール）及びこれを凍結乾燥して製した製剤の安定性試験結果が追加で提出された。

（１）原液の安定性

長期保存試験（-20℃/暗所/ 容器/18 カ月）及び 5℃における安定性試験（5℃/暗所/ 容器/6 カ月）が実施され、性状、確認試験、浸透圧、pH、類縁物質、受容体結合活性、比活性が測定された。これらの試験において、いずれの測定項目についても経時的な変化は認められなかった。

以上から申請者は、原液は 5℃で 18 カ月まで品質を担保できると説明し、機構は妥当と判断した。なお、原液の長期保存試験は 36 カ月まで継続中である。

機構は、原液の光に対する安定性の検討（苛酷試験）が行なわれておらず、また製剤を溶解した後は光に不安定であることから、原液の貯蔵方法についての検討が十分であるか申請者に説明を求めた。

申請者は、原液は遮光条件下（ 製の容器）で保存されているため、光に対する安定性については考慮する必要はないと考えること、検討のために実施した安定性試験結果より、製造工程と同等の通常の室内光に対しては、原液は比較的安定であることが示されており、製剤化工程（充てんから凍結乾燥まで）において、原液が室内光に曝される時間は通常 時間以内であることから、製造工程において原液に対する光の影響はないものと考えられることを説明した。

機構は、以上について了承した。

（２）製剤の安定性

長期保存試験（5℃/暗所/密封透明ガラス瓶/18 カ月）、加速試験（25℃/暗所/密封透明ガラス瓶/18 カ月）及び苛酷試験（40℃/暗所/密封透明ガラス瓶/18 カ月）が実施され、性状、確認試験、浸透圧、pH、溶状、類縁物質、水分、不溶性微粒子、無菌試験、受容体結合活性、たん白質量、比活性、溶解時間が測定された。長期保存試験において、水分のわずかな増加が認められたものの、規格の範囲内であり、その他の測定項目においては経時的な変化は認められなかった。加速試験及び苛酷試験において、高分子量成分及びミスフォールド体/凝集体の増加が認められたが、その他の測定項目においては経時的な変化は認められなかった。

以上から申請者は、製剤の貯蔵方法及び有効期間を 2～8℃で 18 カ月と設定し、機構は妥当と判断した。なお、製剤の長期保存試験は 42 カ月まで継続中である。

*；新薬承認情報提供時に置き換えた。

（３）溶解後の安定性

溶解後の安定性について、国内の添付文書案では、調製時の注意として「溶解後は速やかに使用すること。」と記載しているのみであるが、欧州添付文書には「溶解後、2～8℃で 6 時間は保存可能」である旨の記載がなされていることから、その根拠を説明するとともに、国内添付文書において、同様の情報提供をする必要がないか説明を求めた。

申請者は、欧州添付文書の作成に際し、欧州医薬品委員会から、「微生物汚染の観点から、溶解後は速やかに使用されるべきであり、もしすぐに使用できない場合は、使用までの保存時間及び状態は、使用者の責任とし、通常は 2～8℃で 24 時間を越えないこと。」との提言を受け、使用までの保存時間の限度を、この提言の「24 時間」よりもきびしい「6 時間」に設定し、承認されたことを説明した。その上で申請者は、国内の添付文書においても、溶解後速やかに使用できない場合等を考慮して、調製時の注意として「溶解後やむをえず保存する場合は、2～8℃で保存し、6 時間以内に使用する」旨を新たに記載し、情報提供することを説明した。

機構は、以上について了承した。

へ．吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

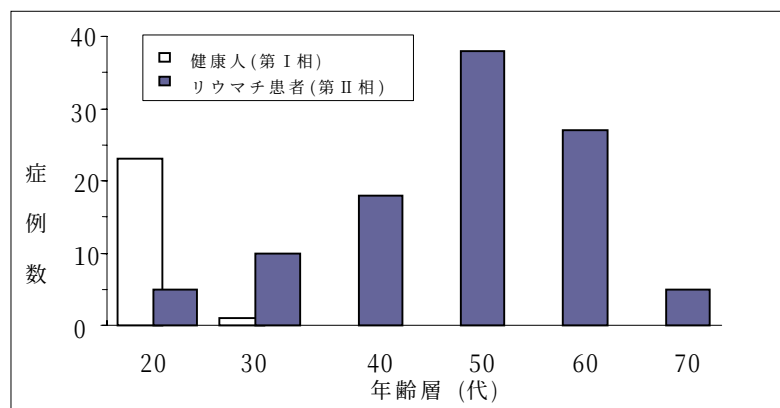
（１）本薬の体内動態に及ぼす年齢の影響について

申請者が、GCP 違反となった施設での 6 症例（PPK 解析では 4 例）を削除して再度 PPK 解析を実施した結果、変動要因として「年齢」がモデルに含まれなくなると説明していること（審査報告（１）参照）について、機構は、実際に高齢者での CL、血中濃度を非高齢者と比較するとともに、再解析前後での国内外のモデルに、実測値を当てはめた場合の差異について、比較・検討するよう申請者に求めた。

まず申請者は、見かけのクリアランス（CL/F）の変動要因として、改訂前の解析では体重に伴う CL/F の増加と年齢に伴う CL/F の減少（JA モデル 1）が認められたが、4 例を除外して再解析を実施した結果、体重に伴う CL/F の増加とリウマチの有無の影響（JA モデル 2）が認められたことを説明した。

$$CL/F = 0.0755 \times (1 - 0.00476 \times \text{年齢}) \times (1 + 0.0126 \times \text{体重}) \quad (\text{JA モデル 1})$$

$$CL/F = (0.0663 + 0.000945 \times \text{体重}) \times 0.814^{\text{COND}} \quad [\text{COND: 健康人} = 0, \text{RA 患者} = 1] \quad (\text{JA モデル 2})$$



その上で差異が認められた理由について、申請者は、左図に示すように、第Ⅰ相試験の健康被験者と第Ⅱ相試験の RA 患者とで年齢分布に明らかな違いが認められたためと考えられる旨を回答した。

被験者背景：年齢と RA の有無の関係

また申請者は、クリアランス（CL）の変動要因として JA モデル 1 では年齢と体重、JA モデル 2 では体重、海外試験によるモデル（US モデル）では年齢の影響が認められたが、国内 PK 解析に用いた RA 患者集団（国内試験：202-JA 試験）の平均年齢（53 歳）及び平均体重（52.3kg）における日本人 RA 患者のクリアランスは、JA モデル 1 が 0.0713（L/hr）、JA モデル 2 が 0.0716（L/hr）、US モデルが 0.0685（L/hr）と、いずれのモデルにおいてもほぼ同様の値が得られたこと、各モデルにおける CL の母集団平均値は、変動要因である年齢あるいは体重によって変動しているが、その変化は緩やかで、高齢 RA 患者及び非高齢 RA 患者における母集団平均クリアランスの平均値は、JA モデル 1 ではそれぞれ 0.0626（L/hr）及び 0.0729（L/hr）、JA モデル 2 ではそれぞれ 0.0697（L/hr）及び 0.0719（L/hr）、US モデルではそれぞれ 0.0701（L/hr）及び 0.0678（L/hr）と差はわずかで、年齢の変動がクリアランスの変動に与える影響は小さかったこと、高齢 RA 患者の体重は、非高齢 RA 患者に比べて大きな偏りは認められず、その平均値は高齢 RA 患者で 49.1 kg、非高齢 RA 患者では 52.9 kg と約 8 % の違いに過ぎなかったことを説明した。

以上から申請者は、CL の変動要因は各モデルで異なったものの（JA モデル 1:年齢と体重、JA モデル 2:体重、US モデル:年齢）、それぞれの変動要因によるクリアランスの変化は小さく、本薬の血中濃度に及ぼす影響は小さいと考えられることを説明した。

機構は、以上について了承した。

（２）高齢者への用量調節の必要性について

機構は、年齢が本薬の血中濃度に及ぼす影響は小さいと説明している点について、これらの差が、本剤の臨床的な有効性及び安全性に及ぼす影響を考察し、高齢者への用量調節の必要性について見解を示すよう申請者に求めた。

申請者は、本薬の半減期は米国の検討結果から約 80 時間と長く、反復投与で定常状態に達した後は、トラフ濃度は平均血清中濃度に近似していると考えられるため、トラフ濃度と PD の関係を、PK と PD を測定した国内外臨床試験（202-JA 試験及び 300-EU 試験）を対照として検討したこと、その結果、①有効性について、ACR 改善率は 1000-1500 ng/mL の濃度範囲で最大の効果にほぼ達していると考えられること（審査報告（1）ト項参照）、②高齢者と非高齢者で層別して ACR20 改善率を解析しても差は認められなかったこと、③安全性について、各投与群での年齢別、体重別の平均血中薬物濃度及び有害事象発現率に差は認められなかったこと、④投与量及び血中薬物濃度と有害事象発現率の関連性も認められなかったこと、⑤これらの結果は国内外で同様であったことを説明し、日本人 RA 患者において、年齢あるいは体重が本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性は低く、高齢者に対する投与量調節は、海外と同様に必要ないと考える旨を回答した。

機構は、以上について了承するが、市販後臨床試験の中で高齢者における本剤の用量の適切性についても、さらに検討する必要があると考える（ト項参照）。

ト．臨床試験の試験成績に関する資料

（１）用法・用量について

現時点では、本邦での本剤の用法・用量を 10 mg～25 mg を週 2 回投与と設定することが適切ではないかとの機構の判断（審査報告（１）参照）については、専門委員からも支持され、機構は、用法・用量を下記のように変更するよう申請者に求めた。

・変更前

〔用法・用量〕

本剤を日本薬局方注射用水 1mL で溶解し、通常、成人にエタネルセプト（遺伝子組換え）として 25mg を 1 日 1 回、週に 2 回、皮下注射する。

・変更後

〔用法・用量〕（下線部変更）

本剤を日本薬局方注射用水 1 mL 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 10～25 mg を 1 日 1 回、週に 2 回、皮下注射する。

申請者は了承した。

また機構は、10 mg を用法・用量として含めることから、本剤 10mg バイアルについても至急開発し、安定性データ等の評価を速やかに行い、本剤 10mg バイアルについても承認申請を行うよう申請者に対応を求めた。

申請者は、本剤 10mg バイアルについても至急開発し、承認申請を行うと回答した。

さらに、機構は、国内臨床試験では、ACR が主要評価項目であり、10 mg 投与時の関節破壊進展防止効果を国内で検討すべきであり、本剤の用法・用量の適切性をさらに確認する必要があることから、市販後臨床試験の実施を申請者に求めた。

申請者は、MTX を対照薬として、本剤 10 mg 又は 25 mg を週 2 回投与した際の関節破壊の進展防止効果、安全性等を確認するため、投与期間を 52 週間、主要評価項目をベースラインから 52 週までのシャープスコアの変化と設定した二重盲検並行群間比較試験（目標症例数合計 例程度）を、市販後に実施すると回答した。

機構は、以上について、国内ブリッジング試験の結果を踏まえると、早期の段階で 10 mg バイアルの開発を決断し、着手されるべきであったと考える。また、市販後臨床試験を早期に実施し、速やかに用法・用量の適切性を確認することが重要と考える。

（２）市販後調査について

本剤については、重篤な副作用等が発現し、類薬（インフリキシマブ）での検討状況等を踏まえると、適正使用情報に関する医療機関への情報提供の徹底、インフォームド・コンセントの徹底、副作用情報把握の徹底等を目的に、市販後の一定期間は全例調査を実施することが適切と判断し、申請者に、市販後全例調査を実施するよう対応を求めた。

申請者は、全例調査を実施すると回答し、機構との協議も踏まえ、実施に当たっては、①ま

ず 3,000 例を収集した時点で解析を行うが、規制当局の最終評価が得られるまでは全例調査を継続すること、②全例調査への文書による協力確認が納入前に得られた医療機関のみに対して本剤を納入し、契約のない状況で患者への治療が開始されないよう措置を講じること、③患者登録にあたっては、患者の既往歴、併用薬（種類、用量等）、RA 活動性、結核や感染症の有無等を確認できるよう登録フォームを作成し、投与の適切性を医師が各患者ごとに判断できるようにすること、④患者に対して本剤の安全性及び有効性について事前に十分に説明し、同意が得られた場合にのみ本剤を投与すること、⑤各症例について 24 週以上観察し、結核、日和見感染症等の感染症、投与部位反応、自己免疫疾患、汎血球減少、脱髄性疾患、悪性腫瘍等を重点調査項目とし、患者手帳等も採用して有害事象発現について注意深く観察すること、⑥本剤のリスク等について、理解した医師のみを登録し、登録していない医師が本剤を処方しないよう院外処方の場合も含めて措置を講じること、⑦週 1 回医薬情報担当者（MR）が医療機関を訪問し、投与状況、有害事象等について情報を収集すること、⑧結核、重篤な肺疾患（間質性肺炎、カリニ肺炎等）については、胸部 X 線等の検査結果を定期的に収集して検討すること、⑨有効性についても、Disease Activity Score (DAS28) 等により評価すること、⑩全例調査でのデータは、「エンブレル Safety Review Board」（RA 専門医、結核専門医、感染症専門医、生物統計家で構成される社外安全性評価委員会）において評価し、原則として 1 ヶ月に 1 回、医療関係者にホームページ、配布資料等で情報提供すること、⑪本剤の審査報告書についても医療現場へ市販後調査計画書等とともに必ず配布すること、⑫日本リウマチ学会とも協力しながら、その評価を進めることなどを説明した。

機構は、また、悪性腫瘍の発現等について検討するため、長期特別調査を別途計画するよう申請者に求めた。

申請者は、数百例を対象として、36 ヶ月にわたり観察する長期特別調査を実施すると回答し、実施にあたっては、リスク要因を検討できるよう患者背景等についても調査すること、イベント発生日を特定し、経時的なハザード推定を実施することなどを説明した。

機構は以上について、これら調査を速やかに実施し、医療関係者が一致協力して、本剤の安全性について、詳細に検討することが重要と考える。

（３）自己注射について

本剤の用法は、週 2 回皮下注射すると設定されており、RA 患者の負担等も踏まえると、自己投与についても考慮する必要があると考える。しかしながら、自己注射への移行にあたっては、患者の教育等について慎重な対応が必要と考えることから、通院時の医師による本剤の投与から自己注射へ移行する際の手続きについて明確化するよう申請者に求めた。

申請者は、①本剤は、まず必ず医療機関に患者が来院し、医師による投与から開始すること、②本剤を 1 ヶ月以上通院時に医師が投与し、有効性が確認され、患者が希望する場合のみを自己注射移行への対象とすること、③現時点では、10 mg バイアルが存在せず、25 mg バイアルを用いて患者自らが投与量を調節することは困難であるため、当面は 1 回 25 mg での投与が適切と判断された患者のみを対象とすること、④自己注射移行への対象患者に対しては、ビデオ、

実技、資料などにより、自己投与、バイアルの廃棄方法等を教育、指導し、患者が説明なしに自己投与の過程を最初から最後まで医師の目の前で実演し、問題なく実行できることを医師及び患者が確認し、両者が確認書に署名した場合にのみ自己注射への移行を可能とすること、⑤自己注射へ移行した患者については、適切に患者日誌に、投与日時、投与時に発現した有害事象等を必ず記入させ、自己注射の適切性が疑われる患者については、自己注射を直ちに中止させ、医師による投与へ切替えること、⑥24 時間対応の自己注射専用の電話を設置し、患者からの質問等に対応できるようにすること、⑦なお、自己注射の方法、自己注射時のリスク等を医師、看護師、薬剤師等へも納入前に教育するプログラムを導入することなどを説明した。

機構は、以上について了承するが、自己注射の適用については、患者でのベネフィット/リスクを個々に評価し、慎重な対応が必要と考える。特に、本邦での自己注射試験（313JA）では、自己注射開始 4 週間以内の投与部位反応発現率が高くなっており（4 週間以内: 23.2 %: 13/56 例、4 週以降 0~7.7 %<平成 16 年 7 月 30 日時点でのデータ>）、投与手技について十分な教育、訓練が実施されないと適切に投与できず、投与部位反応を助長する可能性があると考え。したがって、自己注射へのトレーニングについては、十分な時間をかけて実施する必要がある、患者の適正を十分に把握した上で、自己注射の適用が判断されるべきで、適用後であっても、再教育、自己注射の中止等を逐次考慮していく必要があると考える。

以上を踏まえ機構は、添付文書、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項に、本剤投与開始にあたっては、必ず医師が投与する旨、「重要な基本的注意」の項に、自己投与の適用については、十分な教育訓練を実施し、患者自らが確実に投与できることを確認した上で実施する旨、自己投与の継続が困難な場合には、直ちに自己投与を中止し、医師の管理下で慎重に観察して適切な処置を行う旨などを記載するよう申請者に求め、添付文書での記載が変更された。

（４）間質性肺炎に関する有害事象の発現状況について

海外市販後において、間質性肺炎に関する有害事象の発現状況について整理して説明するよう申請者に求めた。

申請者は、1998 年 11 月 2 日から 2004 年 2 月 2 日（n=374,898）までに報告された間質性肺炎は 17 例であり、16 例が RA、1 例が乾癆性関節症の患者であり、このうち 4 例は間質性肺疾患又はリウマチ肺の既往歴があること、10 例は MTX を併用していたか、過去に使用歴があったことを説明した。

その上で申請者は、RA は全身性の疾患であり、罹病期間、重症度等によって多彩な関節外症状を引き起こすと考えられ MTX の使用等を考慮すると、本剤との因果関係を示唆する所見は認められていないと考えることを説明した。

機構は、本剤投与による間質性肺炎は国内の長期試験、自己注射試験でも認められており、市販後に注意深く検討する必要がある、既往歴の有無等についても、十分検討した上で、本剤の投与が実施されるべきであると考え（なお、間質性肺炎の発現については、既に添付文書、「重大な副作用」の項で注意喚起されている）。

（５）長期投与試験及び自己注射試験の状況について

本邦での長期投与試験（310-JA）及び自己注射試験（313-JA）の最新の状況を整理して説明するよう申請者に求めた。

申請者は、平成 16 年 7 月 30 日にデータカットを実施し、現在の状況について以下のように説明した。

１）長期投与試験（310-JA）

132 例が解析対象で、最長で 104 週を超えて投与されている患者も認められ、ACR20 及び ACR50 改善率は、52 週の時点で 65.4 %（68/104 例）及び 48.1 %（50/104 例）、78 週の時点で 77.3 %（17/22 例）及び 63.6 %（14/22 例）であり、高い改善率が維持されていたこと、安全性については、前回報告時（平成 16 年 1 月 30 日時点：審査報告（１）参照）から新たに重篤な有害事象 9 件（感染症 3 件＜ヘルペス、歯科領域汚染、蜂窩織炎＞、転倒による骨折、滑膜炎、腱断裂、背部痛、歩行障害、皮下腫瘍各 1 件）、重篤ではないものの感染症として、胸膜炎及びトリ型結核菌群 1 例等が認められ、これまでと同様の安全性が示された。

２）自己注射試験（313-JA）

56 例が参加し、44 週間の投与期間を経過した症例が 44.6 %（25/56 例）となった。ACR20 改善率は、投与 12 週目で 59.2 %（29/49 例）、24 週目で 73.3 %（33/45 例）、48 週目で 50.0 %（12/24 例）と有効性の維持が確認されている。安全性について、有害事象は 82.1 %（46/56 例）、因果関係が否定できない事象は、80.4 %（45/56 例）で認められ、前回報告時（平成 16 年 1 月 30 日時点：審査報告（１）参照）から新たに重篤な有害事象が 9 件（感染症 2 件＜インフルエンザウイルス感染症、気管支肺炎＞、原疾患悪化 5 件＜RA 活動性亢進、RA に伴う関節痛悪化、股関節疼痛、人工関節全置換術、腱断裂＞、上室性頻拍悪化、聴神経腫瘍各 1 件）認められ、その他重度の間質性肺炎 1 例（試験中止）が認められており、同様の安全性が示された。なお、自己注射が不適切であることに起因する有害事象は認められていない。

機構は、以上について、現時点で問題はないと考えるが、本剤長期投与時及び自己注射時の安全性については、市販後調査の中で、慎重に検討していく必要があると考える。

その他機構は、インフリキシマブでの記載も踏まえて効能・効果については、「関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限る）」に変更すること、結核、敗血症を含む重篤な感染症、悪性腫瘍発現のリスク等について警告で記載すること、うっ血性心不全の患者、脱髄性疾患及び既往歴のある患者を禁忌とすること、悪性腫瘍発生のリスクについても具体的なデータを記載することなどについて申請者に対応を求め、添付文書での記載等が変更された。

2. GCP 実地調査結果等に対する機構の判断

(1) 海外 GCP 調査結果に対する機構の判断

海外で実施された臨床試験（ト-14 及びト-19）に対して、GCP 実地調査が行われ、一部で逸脱等が認められ、ト-14 の症例のうち、5 症例については原資料の保管に不備があり、症例報告書の内容を確認できなかったことから、これらの症例を解析対象から除外するという条件の下で GCP 適合と判断した。

なお機構は、当該症例を解析対象から除外した場合の結果について確認し、当該事項が本剤の有効性及び安全性を否定するものではないと判断した。

(2) モニターの教育について

機構は、
病院で明らかとなった GCP 違反（審査報告（1）参照）について、実施施設の責任は当然ながら、治験依頼者である企業のモニターがその責務を果たしていなかったことは重大であると考えており、モニターの再教育を含め、徹底した再発防止策が講じられるべきであり、本問題に対して講じた措置及び今後の再発防止策について具体的に説明するよう申請者に求めた。

申請者は、モニターの役割と責任に対する認識が不十分であり、かつ社内的な問題チェック機能が十分働かなかったことを陳謝し、今後同様の事態が発生しないように、モニターの資質向上のための教育訓練システムの再構築、IT 技術を利用したモニタリングの質の向上、モニタリング活動の信頼性を担保する治験組織構築のために GCP-SOP を改訂、臨床プロセスコンプライアンス室の新設を含めた社内組織の変更といった対策を実施したと説明した。

機構は、以上について了承した。

(3) 海外データの取り扱いに対する申請者の把握状況について

本申請はブリッジングコンセプトに基づくものであるが、審査の過程で申請者が海外臨床試験結果をどの程度把握した上で申請資料を作成していたのか疑義が生じたため、申請者側における海外データの取り扱い、生データの入手、海外本社との連携をどのようなプロセスを経て実施していたのか明らかにするよう申請者に求めた。

申請者は、本剤の開発は 年以前から開始され、海外の 3 社（Immunex, Amgen, Wyeth）並びに武田薬品と Wyeth（海外本社）による共同設立会社により進められてきたこと、照会事項に対して、正確な数値が提示されず、度重なる修正が必要となった原因は、全データを一つのデータベースとして保有していなかったことが一因と考えており、Immunex 社が Amgen 社と合併し、既に企業活動を行っていないことも、開発初期の臨床試験データ解析を非常に困難にした一因であったこと、開発初期の海外臨床試験データに関しては、申請者側で解析プログラムを有しておらず、多くの表は手作業で作成したことも誤りの原因となったことを説明した。その上で申請者は、データそのものには問題はなかったが、必要なデータを照合、整理するための技術、手段あるいはプログラムやデータに対する知識が不足していたと考えており、今後、海外臨床試験データを利用する場合には、Wyeth と申請者の綿密な協力と知識の共有により、

信頼性ある資料が作成できるものと考えていることを説明した。

機構は、ブリッジングに基づく医薬品開発を計画するのであれば、海外臨床試験のプロトコル、データ、解析方法等の詳細についても、当然把握した上で計画、実施されるべきであり、今回のブリッジング試験を実施するにあたって、十分な検討が行われていたかについては懸念がある。承認申請後に数多くの不備が発見されたことは遺憾であり、信頼性の低い資料に基づき審査を実施することは困難であり、審査の妨げとなることから、今後改善するよう申請者に強く要請した。

以上のような経緯はあるものの、機構は、本剤は海外で広く使用されており、臨床試験成績から本剤の有効性は認められると判断できること、本邦の RA 治療において、本剤が重要な選択肢となり得ると考えられることから、本剤を早く臨床現場へ届けることが必要であると判断し、改訂後の資料に基づき審査を継続し、評価することについては支障ないものと判断した。

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の条件を付し、本剤の効能・効果、用法・用量を下記のように整備した上で、本剤の輸入を承認して差し支えないと判断する。原体及び製剤は劇薬に該当し、本剤の再審査期間は 6 年とすることが適当と判断する。また、本剤は生物由来製品に該当すると考える。

- | | |
|---------|--|
| [効能・効果] | 関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限る） |
| [用法・用量] | 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。 |
| [承認条件] | <ul style="list-style-type: none">(1) 市販後の一定期間については、投与症例について全例を登録して、本剤の安全性及び有効性を調査するとともに、集積された結果については、定期的に報告すること。(2) 本剤 10mg 及び 25mg 投与時の関節破壊の進展防止効果、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実施して、その結果を速やかに報告し、用法・用量の適切性について検討すること。(3) 大規模な市販後調査を実施し、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、結核をはじめとする感染症等の発現については、より重点的に検討すること。(4) 自己投与については、有効性が確認され、安全性上も問題がないと判断できる患者に対してのみ実施されるよう、適切な措置を講じること。 |