

再審査報告書

平成 29 年 2 月 14 日
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① エンブレル皮下注用 25 mg ② エンブレル皮下注用 10 mg
有 効 成 分 名	エタネルセプト（遺伝子組換え）
申 請 者 名	ファイザー株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	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
承 認 の 用 法 ・ 用 量	関節リウマチ 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、又は 25～50 mg を 1 日 1 回、週に 1 回、皮下注射する。 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 1 mL 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 0.2～0.4 mg/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 25 mg）を上限とすること）
承 認 年 月 日 承 認 事 項 一 部 変 更 承 認 年 月 日	1. 平成 17 年 1 月 19 日：「関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限る）」の効能・効果、「10～25 mg を 1 日 1 回、週に 2 回、皮下注射する」の用法・用量で承認（①） 2. 平成 21 年 7 月 7 日：10 mg 製剤を追加（②） 3. 平成 21 年 7 月 7 日：「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）」の効能・効果追加（①②） 4. 平成 22 年 2 月 5 日：「関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限る）」の効能・効果に、「25～50 mg を 1 日 1 回、週に 1 回、皮下注射する」用法・用量を追加（①②） 5. 平成 24 年 3 月 21 日：「関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限る）」の効能・効果を「既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）」に変更（①②）
再 審 査 期 間	1. 関節リウマチ ① 8 年間*（平成 17 年 1 月 19 日～平成 25 年 1 月 18 日） ② 平成 21 年 7 月 7 日～平成 25 年 1 月 18 日 2. 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎 ① 4 年間（平成 21 年 7 月 7 日～平成 25 年 7 月 6 日） ② 平成 21 年 7 月 7 日～平成 25 年 7 月 6 日
備 考	*「新有効成分含有医薬品の再審査期間について」（平成 19 年 4 月 1 日付け、薬食発第 0401001 号）に基づき、再審査期間が延長された。

下線部：今回の再審査対象

1. 製造販売後調査全般について

下表に示す使用成績調査が実施された。特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験は実施されていない。エンブレル皮下注用 25 mg 及び同 10 mg の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）の効能・効果の承認時に、承認条件として、「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。」が付されたことを踏まえて、本調査は、一定期間（平成 21 年 7 月～平成 24 年 6 月）、本剤が使用された多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者全例を対象として実施された。

なお、以下の記載では、エタネルセプト（遺伝子組換え）製剤を「本剤」、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎を「pJIA」と略す。

使用成績調査					
目 的	承認条件に基づく全例調査として、既存治療で効果不十分な pJIA 患者を対象とし、有害事象の発現状況、安全性に影響を与えと考えられる要因、有効性を把握する。				
調 査 方 式	中央登録方式 (全例調査)	調 査 期 間	平成 21 年 7 月～ 平成 24 年 6 月	観 察 期 間	24 週間
施 設 数	40 施設	収 集 症 例 数	107 例		

2. 使用成績調査の概要

2-1 安全性

収集された 107 例から、計 5 例（承認前に本剤投与終了 4 例、本剤シリンジ製剤の使用 1 例）を除外した 102 例が安全性解析対象とされた。副作用発現症例の割合（以下、「副作用発現率」）は 21.6%（22 例 36 件）であった。なお、承認時までの臨床試験¹⁾の副作用発現率は 100%（35/35 例）であった。

発現した基本語別の内訳は、上気道の炎症 5.9%（6 例 8 件）、注射部位反応 4.9%（5 例 5 件）、インフルエンザ 2.9%（3 例 3 件）、咽頭炎 2.0%（2 例 4 件）、皮膚炎 2.0%（2 例 2 件）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加 2.0%（2 例 2 件）、注射部位紅斑*（1 例 2 件）、胃腸炎、ウイルス胃腸炎、頭痛、虹彩炎、鼻出血、下痢、胃炎、ざ瘡、脱毛症、そう痒症、蕁麻疹、疲労、倦怠感、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加、血中 β -D-グルカン増加各 1.0%（1 例 1 件）であり、転帰は回復又は軽快 33 件及び未回復 3 件（倦怠感、疲労及び胃炎）であった。承認時までの臨床試験と比較して本調査にのみ発現した事象として、虹彩炎、下痢及びざ瘡各 1.0%（各 1 例 1 件）があった。重篤な副作用は下痢 1.0%（1 例 1 件）であり、転帰は回復であった。安全性解析対象除外症例 5 例において発現した副作用はなかった。

安全性に影響を及ぼす背景因子について検討するため、性別、妊娠の有無、年齢、体重、BMI、入院・外来の別、発症病型、Steinbrocker の機能分類による機能障害度、罹病期間、アレルギー歴の有無、水痘の予防接種の有無、既往歴の有無、合併症（肝機能障害、腎機能障害）の有無、前治療薬²⁾の有無、本剤使用歴の有無、抗結核薬使用歴の有無、メトトレキサート使用歴の有無、トシリズマブ（遺伝子組換え）使用歴の有無、生物製剤併用の有無、疾患修飾抗リウマチ薬（Disease modified anti-rheumatic drugs。以下、「DMARDs」）併用の有無、メトトレキサート併用の有無、副腎皮質ステロイド併用の有無、その他の併用薬の有無について部分集団解析が実施され、各患者背景因子の有無による副作用発現率の異同について検討されたが、安全性に影響を及ぼす背景因子は認められなかった。

2-2 重点調査項目

本調査において、重点調査項目として、「感染症」³⁾（水痘を含む）の発現状況について調査、検討が行われた。

¹⁾ 4～17 歳を対象とした国内試験（本剤 0.4 mg/kg＜最大 25 mg＞を週 2 回皮下投与、22 例）及び当該試験継続投与試験（本剤 0.2 mg/kg＜最大 12.5 mg を上限＞又は 0.4 mg/kg＜最大 25 mg＞を週 2 回皮下投与、12 例）、並びに 4～17 歳対象国内試験（本剤 0.2 mg/kg＜最大 12.5 mg＞を週 2 回皮下投与、13 例）

* 公表時に誤記訂正を行った。なお、訂正による再審査結果の変更はない。

²⁾ メトトレキサート、本剤、トシリズマブ（遺伝子組換え）及び抗結核薬以外の pJIA の治療を目的として使用された薬剤

³⁾ MedDRA 器官別大分類「感染症および寄生虫症」に分類される事象と定義された。

感染症の副作用発現率は 6.9%（インフルエンザ 3 例、咽頭炎 2 例、胃腸炎及びウイルス性胃腸炎各 1 例）であった。いずれも非重篤であり、転帰はすべて回復であった。

以上より、申請者は、重点調査項目（感染症）について安全性上特記すべき事項は認められていない旨を説明している。

2-3 有効性

安全性解析対象症例から計 15 例（適応外 5 例⁴⁾、有効性未評価 9 例及び本剤投与期間 2 週間未満 2 例、重複あり）を除いた 87 例が有効性解析対象とされた。有効性は、Disease Activity Score⁵⁾ 28（以下、「DAS28」）及び欧州リウマチ学会の判定基準に基づき DAS28 から算出した改善度（以下、「EULAR DAS28 (4/ESR) 改善度」）の有効率（改善度が「Good」及び「Moderate」以上を有効例とする。）が評価された。有効性解析対象例における有効率は投与 4 週 72.0%（18/25 例）、8 週 73.3%（22/30 例）、12 週 71.0%（22/31 例）、16 週 75.0%（24/32 例）、20 週 73.5%（25/34 例）及び 24 週 63.0%（29/46 例）であった。投与開始後 24 週の有効率がそれ以前に比べて低下したことについて、申請者は以下のように説明している。

投与開始後 20 週までに投与後の有効性を評価しておらず、同 24 週で有効性が評価された⁶⁾ 12 例のうち 6 例の EULAR DAS28 (4/ESR) 改善度が「No response」であったことに由来する。当該 6 例の投与開始時の DAS28 activity は、4 例が「Low」、2 例が「Moderate」に分類され、低値であった。1 例を除き DAS28 は維持若しくは低下しているが、有効例には該当しなかったことによると考える。

なお、症例の選択基準等が設定される臨床試験成績とは厳密な比較はできないが、承認時までの 4 つの臨床試験における有効率⁷⁾は 12 週時でそれぞれ 100%（22 例及び 6 例）、92.3%（12/13 例）及び 93.8%（30/32 例）、24 週時で 93.5%（29/31 例）であった。申請者は、本調査において承認時までの臨床試験の有効率を下回った点について、以下のように説明している。本調査における投与前の DAS28 の平均値は臨床試験のそれ（5.62～5.96）と比較して低い 3.496 である。本調査の 12 週、24 週後の DAS28 は承認時までの臨床試験と同様の値で推移していることから、投与前の DAS28 値が低いことによるものであり、本剤の有効性を否定する情報ではないと考える。

以上より、申請者は、本調査において、本剤の安全性及び有効性に特段の問題は認められなかった旨を説明している。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）は、以上の申請者の説明を了承し、安全性及び有効性について現時点で新たな対応は必要ないと判断した。

2-4 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（小児、妊産婦、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）については、本調査で収集された症例より抽出され、それぞれ安全性及び有効性について検討が行われた。なお、本調査において妊産婦、腎機能障害を有する患者の症例は収集されなかった。

⁴⁾ 全身性若年性特発性関節炎 3 例、ウェーバークリスチャン病及び少関節に活動性を有する若年性特発性関節炎各 1 例

⁵⁾ 疾患活動性スコア：28 関節評価（疼痛関節数、腫脹関節数）、VAS（患者による全般評価）及び ESR（血沈値）から算出される。

⁶⁾ 投与開始後の有効性評価は投与開始後 24 週のみを必須として調査されている。評価に欠測がある場合は last observation carried forward (LOCF) 法を用いて補完されている。

⁷⁾ 継続投与試験の有効率は継続前の試験の本剤投与前との比較により評価されている。

小児（15歳未満）：安全性解析対象症例として62例が収集された。副作用発現率は、15歳以上17.5%（7/40例、13件）と比較して小児24.2%（15/62例、23件）が高かった。15歳以上と比較して小児において副作用発現率の高かった主な事象は、上気道の炎症（15歳以上1例<2.5%>、小児5例<8.1%>）であった。小児のみに発現した副作用（胃腸炎、ウイルス性胃腸炎、頭痛、虹彩炎、鼻出血、胃炎、そう痒症、疲労、倦怠感、血中 β -D-グルカン増加）はいずれも1例のみの発現であり、特筆すべき傾向はみられなかった。小児に発現した副作用は、すべて非重篤であり、転帰は未回復3件（倦怠感、疲労、胃炎）を除き回復又は軽快であった。また、有効性解析対象症例として51例が収集され、全般改善度による有効率は95.8%であり、15歳以上における有効率は94.3%であった。

肝機能障害を有する患者：安全性解析対象症例として1例（ロラタジンによる肝機能障害⁸⁾）収集され、血中 β -D-グルカン増加の副作用が認められたが、非重篤であり、転帰は回復であった。なお、本症例は血中 β -D-グルカン増加発現の10日後に、有害事象としてALT増加、AST増加が発現した。これらの事象はロラタジンを中止することで回復した。また、有効性解析対象症例として1例が収集され、全般改善度は「著効」と評価された。

以上より、申請者は、特別な背景を有する患者について、本剤の安全性及び有効性について新たな問題は認められなかった旨を説明している。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、特別な背景を有する患者に対し、安全性及び有効性について現時点で新たな対応は必要ないと判断した。

3. 副作用及び感染症

再審査期間中に機構に報告された副作用は37例62件（使用成績調査22例36件、自発報告15例26件）であり、感染症報告はなかった。このうち重篤な副作用は5例6件であった。

重篤な副作用のうち、添付文書の「使用上の注意」から予測できる（以下、「既知」）副作用^{*}は、2例2件であった。内訳は、エプスタイン・バーウイルス感染及び貪食細胞性組織球症各1件であり、転帰は回復及び不明（エプスタイン・バーウイルス感染）各1件であった。

重篤な副作用のうち、「使用上の注意」から予測できない（以下、「未知」）副作用は、3例4件であった。内訳は、亜急性甲状腺炎、甲状腺機能低下症、下痢及び自然流産各1件であり、転帰は自然流産を除き、いずれも回復であった。

再審査期間終了以降（平成25年7月7日～平成28年1月31日）に重篤な副作用7例9件⁹⁾（すべて自発報告）が収集された。このうち、既知の副作用は3例3件であった。内訳は、細菌性肺炎、非定型マイコバクテリア感染及び注射部位腫脹各1件であり、転帰は未回復1件、不明2件であった。また、未知の副作用は4例6件であった。内訳は、僧帽弁閉鎖不全症、肺障害、妊娠高血圧、分娩開始切迫、新生児くも膜下出血及び新生児脳室内出血各1件であり、転帰は回復3件、未回復4件（注射部位腫脹、僧帽弁閉鎖不全症、新生児くも膜下出血及び新生児脳室内出血）、及び不明2件（細菌性肺炎及び非定型マイコバクテリア感染）であった。

申請者は、本剤の国内副作用集積状況及び定期的安全性最新報告の海外情報を踏まえ、再審査期間中に収集された未知の重篤な副作用（亜急性甲状腺炎、甲状腺機能低下症、下痢及び自然流産）及び再審査期間終了以降に収集された副作用（僧帽弁閉鎖不全症、肺障害、妊娠高血圧、分娩開始切迫、新生児くも膜下出血及び新生児脳室内出血）に対する本剤の安全対策について以下のように説明した。

⁸⁾ 本剤投与開始後にロラタジンが併用され、肝機能障害（非重篤）が発現した症例。本剤と肝機能障害の因果関係は否定されたため、本剤投与は継続され、ロラタジン中止後に肝機能障害は回復した。

⁹⁾ 本剤を投与されたpJIA患者からの出生児に発現した副作用1例2件を含む。

亜急性甲状腺炎及び甲状腺機能低下症：本剤承認時から再審査期間満了までに、関節リウマチ（以下、「RA」）患者での発現を含め、亜急性甲状腺炎は3件（1件はpJIA患者であり、重篤であった。）、甲状腺機能低下症は1件（pJIA患者）を集積している。亜急性甲状腺炎は本剤投与後に発現していることから、本剤との関連性は否定できないものの、関連性を明確にすることは困難であった。甲状腺機能低下症については、本剤中止約9カ月後の発現であり、本剤との関連は低いと考える。以上を踏まえ、本剤との関連性は明確ではないことから、現時点では特別な対応は不要と判断した。

下痢¹⁰⁾：本剤投与後に発現していることから、本剤との関連は否定できないものの、詳細情報を入手できなかったため、本剤との関連性を明確にするには至らず、現時点では注意喚起は不要と判断した。

自然流産：承認時から再審査期間満了までに集積された自然流産及び流産はRA患者での発現も含め3件あり、いずれも重篤であった。pJIAで発現した1件はメトトレキサートとの関連が示唆され、残り2件は詳細情報を入手することができなかったため本剤との関連性は明確にできなかった。したがって、現時点では特別な対応は不要と判断した。

再審査期間終了以降の既知の重篤な副作用について、いずれも1件であり、pJIA症例における発現に関して特徴的な傾向や問題点は認められなかったことから、現時点では新たな安全対策の必要はないと判断した。

再審査期間終了以降の未知の重篤な副作用について、僧帽弁閉鎖不全症及び肺障害については、詳細情報がなく評価困難であり、本剤との関連性は特定できなかった。妊娠高血圧及び分娩開始切迫は同一症例に発現しており、pJIA又は合併症（腎結石症、腺筋症及び子宮平滑筋腫）が影響した可能性が考えられ、本剤との関連性は不明であった。新生児くも膜下出血及び新生児脳室内出血は、同一症例に発現し、妊娠高血圧及び分娩開始切迫の症例からの出生児の症例であったが、いずれも分娩外傷によるものと考えられ、本剤との関連性は低いと考えられた。いずれの副作用も1件であり、pJIA症例における発現に関して、現時点では新たな安全対策の必要はないと判断した。

以上より、現時点で新たな安全対策の必要はないと判断したが、今後も同様な症例の集積状況には十分注意する。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の安全性について現時点で新たな対応は必要ないと判断した。

4. 相互作用

再審査期間中及び再審査終了以降に本剤との薬物相互作用に係る報告はなかった。

5. 重大な措置、海外からの情報

本剤は平成28年6月現在、米国、欧州を含む世界98カ国において若年性特発性関節炎の治療薬として承認されている。

再審査期間及び再審査期間終了以降に、国内において、緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置に該当する事項はなかった。

再審査期間中及び再審査期間終了以降（平成25年7月7日～平成28年1月31日）に、

¹⁰⁾「使用上の注意」の「その他の副作用」の項に記載されているが、重篤な副作用発現は予測できないため、未知と評価されている。

機構に報告された海外における措置報告は、表 1 のとおりである。

表 1. 海外措置報告一覧

番号	概 要
1	USPI (United States Package Inserts : 米国添付文書) に乾癬の発症又は増悪、糖尿病患者の低血糖及び小児や若年成人における悪性リンパ腫を含む悪性腫瘍の発現に関する記載が追記された。
2	侵襲性の真菌感染を含む日和見感染、非黒色腫皮膚癌の発生、アルコール性肝炎患者への投与に関する記載が Company Core Data Sheet (以下、「CCDS」) に追記された。
3	黒色腫及びメルケル細胞癌に関する記載が CCDS に追記された。
4	若年性特発性関節炎患者での炎症性腸疾患に関する記載が CCDS に追記された。
5	抗好中球細胞質抗体陽性血管炎を含む全身性血管炎に関する記載が CCDS に追記された。
6	若年性特発性関節炎患者での炎症性腸疾患に関する記載が USPI に追記された。
7	黒色腫及びメルケル細胞癌に関する記載が USPI に追記された。
8	シリンジ破損の可能性があり、無菌性を保証できず、北米で本剤の回収が行われた。
9	米国食品医薬品局 (以下、「FDA」) は、本剤を含む抗腫瘍壊死因子 (Tumor Necrosis Factor, 以下、「TNF」) 製剤、アザチオプリン又はメルカプトプリンで治療している小児及び若年成人患者における肝脾 T 細胞リンパ腫の報告に関する安全性レビューを更新した。
10	レジオネラ及びリステリアによる重篤な感染症及び結核の定期検査推奨に関する記載が CCDS に追記された。
11	FDA は、本剤を含む抗 TNF 製剤と小児及び若年成人 (30 歳以下) 患者における悪性腫瘍に関する安全性レビュー通知を更新し、安全性サーベイランスの強化を要請した。
12	副作用として強膜炎が CCDS に追記された。
13	若年性特発性関節炎の適応、投与量、ヒト母乳への移行、B 型肝炎再燃に関する記載が CCDS に追記された。
14	胎盤通過性に伴う新生児の感染症リスク増加及び生ワクチン接種に対する注意が CCDS に追記された。
15	抗 TNF 製剤使用患者で白血病の発現が報告されていることが CCDS に追記された。

これらの報告に対する対応について、申請者は以下のように説明している。

抗 TNF 製剤による悪性リンパ腫を含む悪性腫瘍の発現 (番号 1、3、7、9、11 及び 15) について、平成 22 年 4 月 27 日付け薬食安発 0427 第 1 号厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知に基づき、平成 22 年 5 月に添付文書の「重要な基本的注意」の項に本剤を含む抗 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旨を追記して注意喚起を行った¹¹⁾。

日和見感染症 (番号 2) について、「使用上の注意」の項で既に注意喚起を行っていることから、現時点で追加の注意喚起は不要と判断した。アルコール性肝炎患者 (番号 2) について、国内の使用経験は少ないことから、現時点では特別な対応は不要と判断した。

若年性特発性関節炎患者の炎症性腸疾患 (番号 4 及び 6) について、国内においては若年性特発性関節炎患者での潰瘍性大腸炎、クローン病等の炎症性腸疾患の報告はないことから、現時点では特別な対応は不要と判断した。

CCDS 改訂 (番号 5) に関して、平成 23 年 12 月に、添付文書の「その他の副作用」の項にヘノッホ・シェーンライン紫斑病等を追記して注意喚起を行った。

回収情報 (番号 8) について、本事例は日本に輸入されていない製剤であり、国内流通製品には影響がないことから、特別な対応は不要と判断した。

CCDS 改訂 (番号 10) に関して、平成 23 年 12 月に、添付文書の「重要な基本的注意」の項に結核感染の検査法としてインターフェロン γ 応答測定 (クオンティフェロン) を追記するとともに抗結核薬を投与する患者を明記して注意喚起を行った。

CCDS 改訂 (番号 12) に関して、平成 24 年 9 月に、添付文書の「その他の副作用」の項に強膜炎を追記して注意喚起を行った。

CCDS 改訂 (番号 13) に関して、平成 25 年 6 月に、添付文書の「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項にヒト母乳中へ移行することが報告されている旨を追記し、注意喚起を

¹¹⁾ pJIA 症例においては、再審査期間中及び再審査期間終了以降 (平成 25 年 7 月 7 日～平成 28 年 1 月 31 日) に悪性腫瘍 (MedDRA 器官別大分類「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)」に分類される事象) の副作用報告はなかった。

行った。

CCDS 改訂（番号 14）に関して、平成 26 年 7 月に、本剤が胎盤を通過し、出生児の血清から本剤が検出されたとの国内外の報告があることから、添付文書の「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項に胎盤通過性及び生ワクチンの接種に関して追記し、注意喚起を行った。

機構は以上の措置報告について、今後も同様の報告、関連する副作用等に留意する必要があると考えるが、現時点で必要な注意喚起はなされており、新たな対応は必要ないと判断した。

6. 研究報告

再審査期間中及び再審査期間終了日以降（平成 25 年 7 月 7 日～平成 28 年 1 月 31 日）に機構に報告された研究報告は、表 2 のとおりであり、全て安全性に関する報告であった。

表 2. 研究報告一覧

番号	概 要
1	同種幹細胞移植後に発現したステロイド抵抗性の急性移植片対宿主病の小児患者に対するコホート研究を比較検討した結果、本剤投与群は非投与群と比較して重症の細菌感染症及び真菌感染症の発現率が 2～10 倍高かった。
2	抗 TNF 製剤を投与している全身性リウマチ疾患患者のコレステロール値及びトリグリセリド値が増加する傾向にある。コレステロール値は 6 カ月間インフリキシマブ（遺伝子組換え）を投与している患者と比較すると、本剤及びアダリムマブ（遺伝子組換え）を投与している患者で特に増加していた。
3	人工膝関節置換術若しくは人工股関節置換術を行った RA 患者を対象に生物製剤が周術期手術部位感染（SSI）に与える影響を検討した結果、本剤及びインフリキシマブ（遺伝子組換え）投与が有意に SSI リスクを高めることが明らかとなった。
4	米国 FDA の研究者らは、FDA の薬物有害事象報告システムを調査し、小児患者における悪性腫瘍の発現と抗 TNF 製剤が関連している可能性があることを報告した。しかし、患者の多くは基礎疾患に伴う悪性腫瘍発現の潜在的リスクがあったこと、免疫抑制剤を併用していたこと等から、抗 TNF 製剤との明確な因果関係は確立されていない。
5	前向き観察研究として、抗 TNF 製剤投与患者と化学合成 DMARDs 投与患者について化膿性関節炎（SA）のリスクを比較した結果、SA の発症率は、化学合成 DMARDs 投与群に比し、抗 TNF 製剤投与群で有意に高く、RA に使用される抗 TNF 製剤は SA のリスク倍増に関連していた。
6	TNF 阻害薬治療を施行した RA 患者では、生物製剤未治療の RA 患者と比較して、黒色腫のリスクの上昇が認められた。
7	0～17 歳のエタネルセプト（遺伝子組換え）投与患者における悪性疾患報告率が米国一般集団の疫学データにおける悪性腫瘍発症率より高く、ホジキンリンパ腫の割合に起因するものと考えられた。

これらの報告に対する対応について、申請者は以下のように説明した。

小児又は若年成人における悪性腫瘍の発現（番号 4）について、「使用上の注意」の「重要な基本的注意」の項において注意喚起を行った（「5. 重大な措置、海外からの情報」の項参照）。その他については新たな注意喚起は不要と判断したが、今後も同様の情報の収集に努め、必要に応じて安全性確保措置を検討する。

機構は、申請者の説明を了承した。

7. 承認条件

本剤の pJIA 効能に係る承認については、臨床試験で検討された症例数が少なく、感染症等の重篤な副作用が発現する可能性等を考慮し、承認条件として「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。」が付されている。申請者は「2. 使用成績調査」の項に示す使用

成績調査を実施し、関連医学会に対する同調査結果の情報提供及び添付文書の「使用上の注意」への反映を行っている。

機構は、使用成績調査が実施され、当該結果が報告されたこと等を踏まえて、pJIAに係る承認条件について、満たされたものと判断した。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、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。

以上