

事実関係の把握に係る申請者の対応において、事実誤認が多数みうけられたことに鑑み、申請者側において当該試験計画段階における既存試験に対する評価が不十分であったために、適切な共変量の選択がなされなかったことを懸念している。

審査センターは、海外試験の結果、本剤の薬物動態に影響を与える可能性がある共変量として選択された要因については、参考として添付文書等に情報提供すべきであるとする。

また、審査センターは、提出された資料における用法・用量の設定根拠として、血漿中 A771726 濃度の PPK 解析が大きな位置づけを占めており、さらに日本人 RA 患者に対しても外国で実施された PPK 解析結果を適用できるとの申請者の主張に関し、日本人における用法・用量の設定の妥当性について確認した（詳細は、ト項、「(1) 3) 用法・用量の妥当性について」の項参照）。

(3) 薬物相互作用について

審査センターは、本剤と MTX 及び他の免疫抑制剤との併用について薬物動態学的観点から説明するよう申請者に求めた（臨床的観点についてはト項参照）。

申請者は以下のように回答した。

本剤と MTX 併用時の薬物相互作用について、薬物動態学的な相互作用の検討を目的として実施された試験成績はないが、海外の RA 患者を対象とした少数例の併用試験（参考資料ト-4：2F01）において血漿中薬物濃度が測定され、それぞれの単独投与時と比較して、併用時の血漿中 A771726 濃度及び MTX 濃度に影響は認められなかった。また、本薬に関するエリスロマイシンあるいはリファンピシンの相互作用試験成績を踏まえると、シクロスポリン及びタクロリムスが A771726 の薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと考える。相互作用については、市販後調査において他剤併用時の安全性に主体をおいた集計を行い、情報を収集する。

審査センターは、申請者は 2F01 試験（参考資料ト-4）において薬物動態上の相互作用はみられていないと説明しているが、非併用と併用を同一試験において検討していないこと、海外で新たに実施された MTX 併用比較臨床試験（追加添付資料ト-1：4001）では薬物動態は評価されていないこと等から、MTX との薬物動態学的相互作用については、提出された資料では判断できないと考える。また、他の免疫抑制剤との併用の影響についても、申請資料においては評価されていない。MTX 併用比較臨床試験（追加添付資料ト-1：4001）において、本剤併用群では肝機能検査値上昇の発現頻度がプラセボ群（MTX 単独群）に比して高かったこと等も踏まえると、免疫抑制剤併用の影響については十分に検討すべきであると考えており、専門協議での検討を踏まえて判断することとしたい（ト項参照）。

また、審査センターは、コレステラミン除去法施行後の A771726 濃度測定に関する申請者の体制及び対応について説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

血中薬物濃度測定を実施する場合として、妊娠を希望する場合や妊娠が明らかとなった場合及び重篤な副作用が発生した場合が想定される。海外では、米国内で一元的に血中濃度測定を

実施しているが、本邦においては可能な限り迅速な対応を行うため、血中濃度測定技術を導入し、国内臨床検査会社での測定を可能とするよう検討中である。医療機関に対して十分な情報提供活動を行い、各医療機関において測定データ入手が問題なく実施される体制を整えていく予定である。

審査センターは、以上について了承した。

これに加え、審査センターは、生物学的同等性の評価に用いた方法及び非臨床薬物動態試験成績等について照会し、提出された回答について了承の上、資料概要及び添付文書等で適切に情報提供するよう申請者を指導した。

ト．臨床試験の試験成績に関する資料

<提出された臨床試験成績の概要>

(Complete clinical data package について)

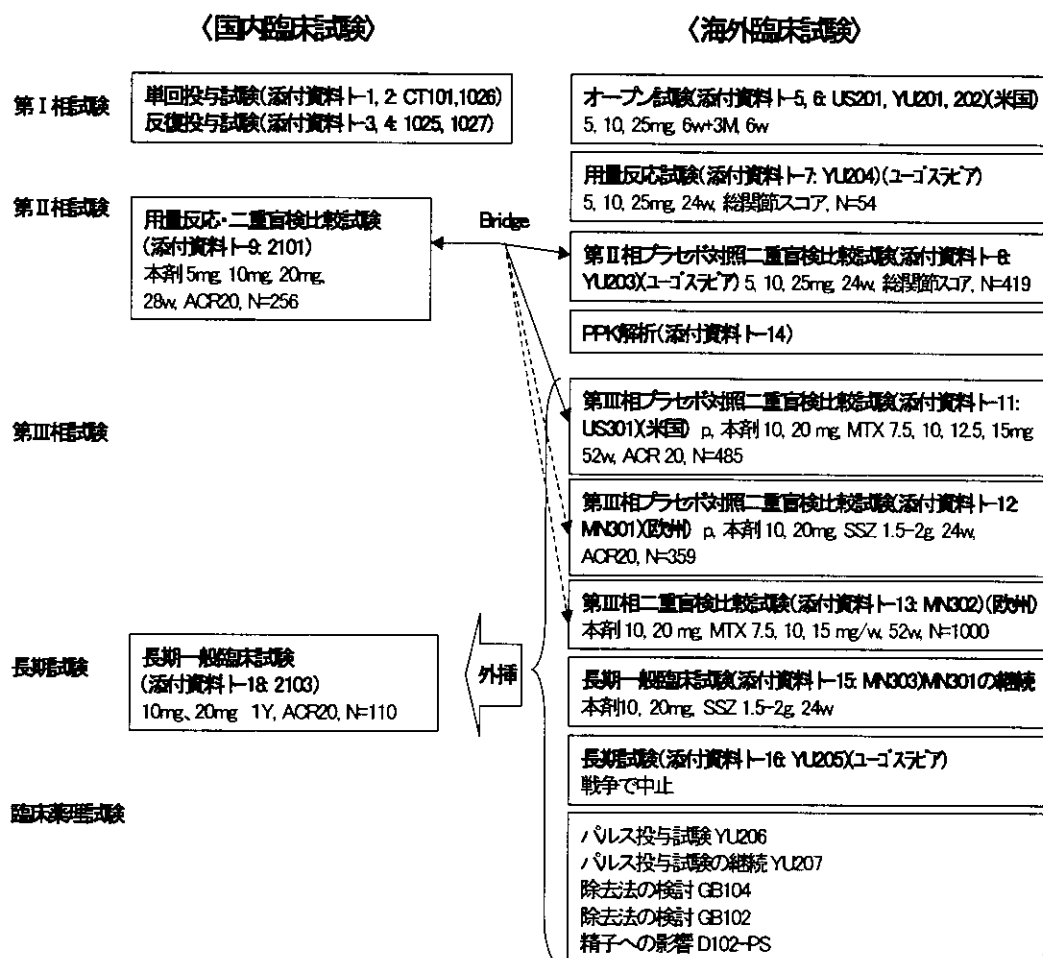
本申請はブリッジングコンセプトに基づくものである。

審査センターは Complete Clinical Data Package の構成を以下の図のように評価を行い、ブリッジングコンセプト成立の可否も含め、本剤の有効性及び安全性について検討した。有効性については、主に国内外で実施された用量反応試験の成績を比較検討した。また、安全性については、白血球減少、肝機能異常、感染症等について検討した。長期投与時の安全性については、主に国内臨床試験成績から検討した。

海外の臨床試験成績の外挿可能性について、申請者は、

- ①本邦と海外で、RA の定義、診断基準、治療法等に相違はみられなかったこと
 - ②本邦と海外での用量反応試験（国内：添付資料ト-9<2101>、海外：添付資料ト-8<YU203>、添付資料ト-11<US301>、添付資料ト-12<MN301>、添付資料ト-13<MN302>）において、薬物動態及び ACR20 反応率*）は類似していたこと
 - ③本剤投与に起因する副作用は日本人と外国人の間で大きな差はないと考えられたこと
- などから、本剤の外国臨床データを日本人に外挿することは妥当と考えることを説明した。

＊）：ACR20 反応率:American College of Rheumatology（米国リウマチ学会）が定めた基準で、疼痛関節数及び腫脹関節数が 20 %以上改善し、かつ 1.患者による疼痛評価、2.患者による全般評価、3.医師による全般評価、4.HAQ（Health Assessment Questionnaire）、5.CRP（C-Reactive Protein）又は ESR（Erythrocyte Sedimentation Rate）の 5 項目のうち 3 項目で 20 %以上改善が認められた場合に ACR20 反応ありと判定する。



提出された臨床試験成績の概要は以下のようであった。

(1) 第Ⅰ相試験

1) レフルノミドを単回経口投与したときの安全性の検討(添付資料ト-1 プロトコル番号: CT101)

健康成人男子 30 例(日本人)を対象に、本剤の安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検単回経口投与試験が実施された。用法・用量は、予備試験として、本剤(カプセル剤) 1.25、2.5 及び 5 mg を絶食下で単回経口投与、本試験として、本剤(錠剤) 10、20、50 及び 100 mg を絶食下で単回経口投与と設定された。また、本試験 20 mg 群の症例では、食後 30 分に投与した試験も実施され食事の影響について検討された。(薬物動態及び食事の影響についてはへ項参照)

総症例数は 30 例で、予備試験では各投与量 2 例(2 例×3 用量: 6 例)、本試験では各投与量 6 例(6 例×4 用量: 24 例)が組み入れられたが、本試験 50 mg で 1 例が除外規準(本治験開始前 6 ヶ月以内に他の治験に参加した者)に抵触したため、全解析対象から除外され、当該群

は5例となり、この1例を除く29例が安全性解析対象であった。

安全性について、有害事象は35.3 % (12/34 例) で認められたが、重篤な事象は認められなかった（なお、食事の影響を検討する試験での被験者は本試験 20 mg 群 5 例と同一の被験者であるが、集計上は別被験者として取り扱われたため合計症例は 34 例となっている。）。因果関係が否定できない有害事象（同一の被験者で同一の事象が発現した場合にも1件として集計）は17.6 % (6/34 例) で、水様・泥状便（6件）、頭痛（2件）、発熱、腹痛及び腹部膨満感が各1件であった。また臨床検査値異常は29.4 % (10/34) で認められ、因果関係が否定できない事象は23.5 % (8/34) であり、便潜血陽性（4件）、尿 NAG 上昇（3件）、直接クームス陽性及び尿ケトン体陽性が各1件であった。

以上の成績から申請者は、本剤 100 mg までの単回経口投与において、忍容性は良好であったことを説明した。

2) レフルノミドを単回経口投与したときの安全性の検討（添付資料ト-2 プロトコル番号：1026）

製剤処方が変更（国内処方製剤の硬カプセル剤及び錠剤から海外臨床試験で使用していた錠剤への変更）されたことから、健康成人男性 24 例（日本人）を対象に、再度、非盲検単回経口投与試験が実施された。用法・用量は、先に実施した試験（添付資料ト-1：CT101）を参考として設定され、本剤 10、20、60 及び 100 mg を絶食下で単回経口投与と設定された。（薬物動態についてはへ項参照）

総症例数 24 例（各投与量 6 例×4 用量）のうち、100 mg 群の 1 例が検査実施日の前日にアルコールを摂取していたため、逸脱例として取り扱われ薬物動態解析対象から除外されたが、安全性についてはアルコール摂取が確認された日（投与後 21 日）までのデータが採用された。

安全性について、有害事象は41.7 % (10/24 例) で認められたが、重篤な事象は認められなかった。因果関係が否定できない有害事象（同一の被験者で同一の事象が発現した場合にも1件として集計）は16.7 % (4/24 例) で、発熱（3件）、水様・泥状便、腹痛、胸痛、発疹及び口角炎が各1件であった。また臨床検査値異常は58.3 % (14/24) で認められ、因果関係が否定できない事象は8.3 % (2/24) であり、ALT(GPT)上昇及びPT(%)低下が各1件であった。10 mg 投与群の1例で発熱、水様・泥状便、腹痛、胸痛及び発疹がほぼ同時期に発現したため、解熱鎮痛剤、抗菌剤、生菌剤、鎮けい剤、胃炎・胃潰瘍治療剤、消炎・鎮痛軟膏剤などが処方され回復した。

以上の成績から申請者は、本剤 100 mg までの単回経口投与において、忍容性は良好であったことを説明した。

3) レフルノミドを1日1回20 mg 14日間反復経口投与したときの安全性の検討（添付資料ト-3 プロトコル番号1025）

健康成人男性 6 例（日本人）を対象に、本剤 20 mg を反復経口投与したときの安全性及び薬

物動態を検討するため、非盲検反復経口投与試験が実施された。用法・用量は、本剤 20 mg を 1 日 1 回（予定臨床維持用量）14 日間朝食後に反復投与、また、最終回投与 21 日後にコレステラミン散剤 9 g（無水物として 4 g）を 1 日 3 回経口投与と設定された（薬物動態についてはへ項参照）。

全 6 例が安全性及び薬物動態解析対象であった。

有害事象は 83.3 %（5/6 例）で認められたが重篤な事象は認められなかった。因果関係が否定できない有害事象（同一の被験者で同一の事象が発現した場合にも 1 件として集計）は、33.3 %（2/6 例）で、水様・泥状便及び口角炎が各 1 件であった。臨床検査値異常は、50 %（3/6 例）で認められたが全て因果関係は否定された。

以上の成績から申請者は、本剤 20 mg を 14 日間反復経口投与したときの忍容性は良好であったことを説明した。（なお、コレステラミン投与時のデータについては、下記（6）臨床薬理試験 「3）血漿中 A771726 の除去法の検討」参照）

4）レフルノミドを 1 日 1 回 100mg 3 日間反復経口投与したときの安全性の検討（添付資料ト-4 プロトコル番号 1027）

健康成人男性 6 例（日本人）を対象に、本剤 100 mg を反復経口投与したときの安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検反復経口投与試験が実施された。用法・用量は、本剤 100 mg を 1 日 1 回 3 日間（予定臨床初期用量）朝食後に反復投与と設定された。（薬物動態についてはへ項参照）

全 6 例が安全性及び薬物動態解析対象であったが、1 例については 0-24 時間尿を誤って廃棄したため、尿中排泄率に関するデータは 5 例で集計された。

有害事象は 50 %（3/6 例）で認められたが重篤な事象は認められなかった。因果関係が否定できない有害事象（同一の被験者で同一の事象が発現した場合にも 1 件として集計）は、33.3 %（2/6 例）で、頭痛、そう痒感、湿疹及び発汗が各 1 件であった。臨床検査値異常は、83.3 %（5/6 例）で認められ、因果関係が否定できない事象は 33.3 %（2/6 例）であり、CD8(%)上昇、ALT(GPT)上昇及び CD8（絶対数）増加が各 1 件であった。そう痒感及び湿疹については、同一被験者で発現し、治療のため近医を受診したところアトピー性皮膚炎と診断されたが治療により回復した。

以上の成績から申請者は、本剤 100 mg を 3 日間反復経口投与したときの忍容性は良好であったことを説明した。

（2）前期第Ⅱ相試験

1）RA 患者におけるレフルノミドの有効性、安全性及び薬物動態の検討（添付資料ト-5 プロトコル番号 US201）

RA 患者（目標症例数：各群 6 例計 18 例、外国人）を対象に本剤の有効性、安全性等を検討するため、非盲検非対照用量群間比較試験が実施された。用法・用量は、本剤 5 mg 群は投与

第1日に本剤 50 mg/日、2日目以降は 5 mg/日、10 mg 群は投与第1日に本剤 100 mg/日、2日目以降は 10 mg/日、25mg 群は投与第1日に本剤 100 mg/日、2日目以降は 25 mg/日と設定された。投与スケジュールとして、1週間の投与前観察期間の後、投与第Ⅰ期として6週間の投与期間が設定され、その後6週間の観察期間の後、投与第Ⅱ期として3ヶ月間の投与期間が設定された。

総症例数 23 例（5 mg 群：9 例、10 mg 群：8 例、25 mg 群：6 例）全例が安全性解析対象であり、有効性評価時期が投与中止後 3 週以上経過していた 3 症例、併用薬違反 2 例等計 5 例を除く 18 例（各群 6 例）がⅠ期での有効性解析対象であった。また、Ⅰ期のみで中止された症例が 5 mg 群で 4 例、10 mg 群で 1 例あり、Ⅰ期で併用薬違反として除外された 5 mg 群での 1 例が washout 後にⅡ期で採用されていることから、Ⅱ期での有効性解析対象は 14 例（5 mg 群：3 例、10 mg 群：5 例、25 mg 群：6 例）であった。（なお、Ⅰ期で除外されⅡ期で投与された症例がもう 1 例あったが、Ⅱ期でも投与期間不足のため有効性解析対象から除外されている。）

有効性について、総関節スコア（平均値±S.D.）（圧痛と腫脹関節それぞれについて、0（なし）～3（高度）の 4 段階で評価した全スコアの合計値、以下同じ）は、各時点で以下のように推移した。

例数（Ⅰ期、Ⅱ期）	5mg 群 (N=6, 3)	10mg 群 (N=6, 5)	25mg 群 (N=6, 6)
投与開始時	64.3±24.4	56.5±31.7	50.7±33.5
投与第Ⅰ期終了時	41.7±23.7	52.5±37.8	31.8±26.5
投与第Ⅱ期開始時	—	31.2±16.3	37.5±38.3
投与第Ⅱ期終了時	—	70.0±54.6	34.2±32.9

—：計算せず

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、5 mg 群で 100 %（9/9 例）、10 mg 群で 75.0 %（6/8 例）、25 mg 群で 83.3 %（5/6 例）で認められた。重篤な有害事象は、5 mg 群で 4 例、10 mg 群で 2 例、25 mg 群で 1 例の計 7 例が報告されたが死亡例はなかった。重篤な有害事象 7 例のうち 10 mg 群で発現した関節炎 2 例＜転帰：消失又は軽快＞については因果関係が否定できないと判定され、その他の重篤な事象については、原疾患の悪化、併用薬の影響等によるものと考えられ因果関係が否定された。因果関係が否定できない有害事象は、重篤な事象も含め、5 mg 群で 77.8 %（7/9 例）、10 mg 群で 62.5 %（5/8 例）、25 mg 群で 66.7 %（4/6 例）であり、主な事象は嘔気 30.4 %（7/23 例）（5 mg 群：4 例、10 mg 群：2 例、25 mg 群：1 例）、下痢 17.4 %（4/23 例）（5 mg 群：2 例、10 mg 群：2 例）、消化不良 8.7 %（2/23 例）（10 mg 群及び 25 mg 群：各 1 例）などで、その他、そう痒症等のアレルギー反応、単純ヘルペス、口腔内感染等の感染症も認められた。

以上の成績から申請者は、本剤の有効性を明確に示せなかったものの、安全性に特に問題はなく、より大規模な臨床試験で検討することが必要と考えたことを説明した。

2）RA 患者におけるレフルノミドの安全性、有効性の検討（添付資料ト-6 プロトコル番号 YU201_202）

RA 患者（目標症例数：各群 7 例計 21 例、外国人）を対象に、本剤の有効性、安全性等を検討するため、非盲検群間比較試験が実施された。用法・用量は、5 mg 群は投与第 1 日に本剤 50 mg/日、2 日目以降は 5 mg/日、10mg 群は投与第 1 日に 100 mg/日、2 日目以降は 10 mg/日、25 mg 群は投与第 1 日に本剤 100 mg/日、2 日目以降は 25 mg/日と設定された。投与前観察期間は 3 日間、投与期間は 6 週間と設定された。

総症例数 23 例（5 mg 群：7 例、10 mg 群：9 例、25 mg 群：7 例）全例が安全性解析対象であり、5 mg 群で投与第 4 週に有害事象（糖尿病と尿路感染）発現により中止した 1 例を除く 22 例が有効性解析対象であった。

有効性について、総関節スコアの投与終了時における投与前からの変化度（平均値±S.D.）は、5 mg 群で -39.0 ± 25.9 、10 mg 群で -47.6 ± 25.9 、25 mg 群で -55.9 ± 19.4 であり、有効性が示唆された。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は 5 mg 群においてのみ 14.3 %（1/7 例）に認められ、糖尿病、尿路感染各 1 件であり、尿路感染については因果関係が否定され、糖尿病については因果関係が否定できないと判定され重篤な事象であったが症状は回復した。

以上の成績より申請者は、本剤特に 25 mg/日の用量での RA 治療薬としての有効性及び安全性が示唆されたと考えることを説明した。

（3）後期第Ⅱ相試験

1）RA 患者での有効性、安全性及び薬物動態の検討（添付資料ト-7 プロトコル番号 YU204）

RA 患者（目標評価症例数各群 15 例計 45 例、外国人）を対象に、本剤の主に安全性を検討するため、二重盲検群間比較試験が実施された。

用法・用量は、5 mg 群は投与第 1 日に本剤 50 mg/日、2 日目以降は 5 mg/日、10 mg 群は投与第 1 日に本剤 100 mg/日、2 日目以降は 10 mg/日、25 mg 群は投与第 1 日に本剤 100 mg/日、2 日目以降は 25 mg/日と設定され、投与前観察期間は 1 週間、投与期間は 24 週間と設定された。

総症例数 54 例（各群 18 例）全例が安全性解析対象であり、効果不十分による中止あるいは有害事象により 24 週間の投与を満たさなかった 4 症例を除く 50 例（5 mg 群：16 例、10 mg 群：18 例、25 mg 群：16 例）が有効性解析対象であった。

有効性について、総関節スコアの投与終了時（24 週）における投与前からの変化度（平均値±S.D.）は、5 mg 群で -35.6 ± 21.1 、10 mg 群で -47.5 ± 51.1 、25 mg 群で -33.4 ± 26.7 であり、改善が示唆されたが群間に差は認められなかった。患者や医師による全般評価においても改善が示唆された。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、5 mg 群で 11.1 %（2/18 例）、10 mg 群で 16.7 %（3/18 例）、25 mg 群で 33.3 %（6/18 例）で認められた。重篤な有害事象は 5 mg 群で 2 例、10 mg 群で 3 例、25mg 群で 1 例の計 6 例であり、死亡例は 25mg 群で 1 例報告され、死因は急性脳血管発作で、合併症である心疾患が原因と考えられ、本剤との因果関係は否定された。重篤な有害事象 6 例のうち 10 mg での顔面丹毒の 1 例については、因果関係が否定できないと判定されたと転帰：回復。その他の重篤な事象については、原疾患の悪化、併用薬の影響等によるものと考えられ因果関係が否定された。因果関係が否定できない有害事象は、5 mg 群で 0 %（0/18 例）、

10 mg 群で 5.6 % (1/18 例)、25 mg 群で 5.6 % (1/18 例) であり、10 mg 群での事象は重篤であった顔面丹毒であり、25 mg 群での事象は頭痛であった。

以上の成績から申請者は、本剤の RA 治療薬としての有効性及び安全性が示唆され、プラセボとの比較を実施し、より明確化する必要があると考えたことを説明した。

2) プラセボを対照とした二重盲検至適用量検索試験 (添付資料ト-8 プロトコル番号 YU203 : Mladenovic V et al, *Arthritis & Rheumatism*, 38: 1595-1603, 1995)

RA 患者 (目標評価症例数各群 80 例計 320 例、外国人) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討し、至適用量の選定を目的として、プラセボ対照二重盲検群間比較試験が実施された。用法・用量は、5 mg 群は第 1 日に本剤 50 mg/日、2 日目以降は 5 mg/日、10 mg 群は第 1 日に本剤 100 mg/日、2 日目以降は 10 mg/日、25 mg 群は第 1 日に 100 mg/日、2 日目以降は 25 mg/日、プラセボ群は投与第 1 日からプラセボ錠を投与と設定され、投与前観察期間は 1 週間、投与期間は 24 週間と設定された。

総症例数 419 例のうち治験薬を投与しなかった 17 例を除く 402 例 (プラセボ群: 102 例、5 mg 群: 95 例、10 mg 群: 101 例、25 mg 群: 104 例) が安全性解析対象であり、投与後来院しなかった 4 例を除く 398 例 (プラセボ群: 102 例、5 mg 群: 95 例、10 mg 群: 100 例、25 mg 群: 101 例) が有効性解析対象であった。

有効性について、総関節スコアは以下のものであり、プラセボ群と本剤 10 mg 群又は本剤 25 mg 群との間に有意差が認められたが ($p < 0.05$)、用量群間では統計学的な有意差は認められなかった。

投与群	総関節スコア (平均±S.D.)			プラセボとの差 [95%信頼区間]
	投与前	最終評価時	変化度	
プラセボ (N=102)	102.7 ± 54.4	66.4 ± 46.4	-36.4 ± 45.3	--
5mg (N=95)	96.2 ± 50.7	54.3 ± 32.6	-41.9 ± 45.8	-5.6 [-17.6, 6.5]
10mg (N=100)	98.3 ± 50.7	47.0 ± 37.4	-51.2 ± 45.7	-14.9* [-26.8, -3.0]
25mg (N=101)	99.0 ± 44.7	43.2 ± 42.1	-55.8 ± 42.5	-19.4* [-31.3, -7.6]

*: プラセボとの比較において有意差あり ($p < 0.05$) --: 計算せず

また、投与終了時の患者/医師の全般評価においても、プラセボ群と本剤 10 mg 群又は 25 mg 群との間に有意差が認められた。

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、プラセボ群で 39.2 % (40/102 例)、5 mg 群で 67.4 % (64/95 例)、10 mg 群で 43.6 % (44/101 例)、25 mg 群で 51.9 % (54/104 例) で認められ、重篤な有害事象は 20 例 (プラセボ群: 3 例、5 mg 群: 4 例、10 mg 群: 5 例、25 mg 群: 8 例) で認められ、このうち、5 mg 群での胃腸出血 1 例<転帰: 後遺症あり>、25 mg 群での骨壊死 1 例<未回復>、胆嚢炎 1 例<回復>、アナフィラキシー反応 1 例<未回復>の計 4 例については因果関係が否定できないと判定され、その他の重篤な事象については、原疾患の悪化、併用薬の影響等によるものと考えられ因果関係が否定された。因果関係が否定できない有害事象は、重篤な事象も含めて、プラセボ群で 21.6 % (22/102 例)、5 mg 群で 25.3 % (24/95 例)、10 mg 群

で 28.7 % (29/101 例)、25 mg 群で 30.8 % (32/104 例) で認められ、主な事象は下痢 2.5 % (10/402 例) (プラセボ群 : 0 例、5 mg 群 : 3 例、10 mg 群 : 3 例、25 mg 群 : 4 例)、高血圧/血圧上昇 2.2 % (9/402 例) (プラセボ群 : 3 例、5 mg 群 : 1 例、10 mg 群 : 2 例、25 mg 群 : 3 例)、脱毛症 2.2 % (9/402 例) (プラセボ群 : 1 例、5 mg 群 : 1 例、10 mg 群 : 1 例、25 mg 群 : 6 例)、発疹 2.2 % (9/402 例) (プラセボ群 : 2 例、5 mg 群 : 3 例、10 mg 群 : 1 例、25 mg 群 : 3 例) であった。上記以外で因果関係が否定できない有害事象として、白血球減少 1.0 % (4 例 : 5 mg 群 1 例、10 mg 群 2 例、25 mg 群 1 例)、血清 AST(GOT)上昇 0.5 % (2 例 : 10 mg 群及び 25 mg 群で各 1 例) が認められた。

以上の成績から申請者は、本剤 10、25 mg/日での有効性が示唆され、有害事象発現頻度をより抑えることを考慮して、用量を 20 mg/日とし、第Ⅲ相試験を実施することが適切と判断したことを説明した。

3) YU204、YU203 からの継続長期投与試験 (添付資料ト-16 プロトコル番号 YU205)

本剤の長期投与での臨床経験を得るため、YU204 (添付資料ト-7) 及び YU203 (添付資料ト-8) 試験の患者を対象として、非盲検非対照での継続投与試験が実施された。用法・用量は、前試験で割り付けられた群に関係なく、最初の 4 週間は、全ての継続症例に対して本剤 10 mg/日を投与し、その後、有効性と安全性を考慮し、1 日投与量を 4 週間隔で 5 mg ずつ増減することが認められ、増減幅は 5-25 mg と設定された (なお、YU204 試験の患者のうち本試験を実施するまでに 8 週間以上の投与中断があった場合、初回のみ本剤 100 mg/日が投与された)。投与期間は当初 5 年と設定されたが、治験を実施していた旧ユーゴスラビアで戦争が勃発し、治験薬の供給が停止されたため、本試験における実際の投与期間は平均 493.3 ± 167.1 日 (18 日～749 日) であった。

総症例数 350 例全例が安全性解析対象であり、有効性データが欠測であった 6 例を除く 344 例が有効性解析対象であった。

総関節スコアの変化度 (平均値 $\pm$ S.D.) は、以下のようであり、前試験においてプラセボ群、5 mg 群あるいは 10 mg 群に割り付けられた症例については、本試験で更なる改善が認められたが、前試験で 25 mg 群に割り付けられた症例については、本試験でスコアはほとんど変化しなかった。

先行試験での投与群	プラセボ N=71	5 mg 群 N=83	10 mg 群 N=93	25 mg 群 N=97
投与開始時	57.52 $\pm$ 42.51	46.46 $\pm$ 33.04	49.84 $\pm$ 44.83	38.60 $\pm$ 33.97
最終評価時	34.63 $\pm$ 32.48	36.00 $\pm$ 33.55	37.57 $\pm$ 36.10	38.68 $\pm$ 41.05
本試験での スコア変化度	-22.89 $\pm$ 33.15	-10.46 $\pm$ 31.68	-12.27 $\pm$ 33.84	0.08 $\pm$ 38.08

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は 65.4 % (229/350 例) で認められ、重篤な有害事象は、49 例で報告され、そのうち 3 例は死亡例 (心疾患に伴うと考えられる突然死 2 例、事故による外傷に伴う腸管穿孔及び腹膜炎 1 例) であったがいずれも因果関係は否定された。重篤な事象 49 例のうち 10 例 (感染、RA 悪化及び血管炎、歯の障害、皮膚癌、そう痒、狭心症、胃腸出血及び唾液腺肥大、肺結核悪化が各 1 例、十二指腸潰瘍 2 例) については因果関係が否定でき

ないと判定されたく狭心症 1 例及び十二指腸 2 例について転帰は回復、その他の症例では未回復の事象があった。その他の重篤な事象については、原疾患の悪化、併用薬の影響等によるものと考えられ因果関係が否定された。因果関係が否定できない有害事象は、重篤な事象も含めて 32.6 % (114/350 例) で認められ、主な事象は高血圧／血圧上昇 5.7 % (20 例)、発疹 5.1 % (18 例)、腹痛 4.6 % (16 例)、下痢 3.4 % (12 例)、体重減少 3.4 % (12 例)、脱毛症 3.1 % (11 例) など、その他白血球減少 0.6 % (2 例) などが認められた。

以上の成績から申請者は、本試験でのおよそ 8 割の患者が本剤 10～20 mg/日 で投与され、この用量で有効性が維持されることが示唆されたことを説明した。

(4) 第Ⅲ相試験

1) プラセボ、メトトレキサートを対照とした二重盲検比較試験 (添付資料ト-11 プロトコル番号 US301 : Strand V et al, *Arch Intern Med*, 159: 2542-2550, 1999)

RA 患者 (目標評価症例数: プラセボ群 82 例、本剤群 124 例、メトトレキサート (MTX) 群 124 例の計 330 例、外国人) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ及び MTX (葉酸 2 mg/日併用) を対照薬とした二重盲検群間比較試験が実施された (ダブルダミー法)。なお、無作為化にあたっては DMARD 前治療歴 (登録前 8 週以内又は以前) を層別因子としている。用法・用量は、本剤群が第 1～3 日に本剤 100 mg/日、その後第 4 日～第 6 週までは 20 mg/日、第 7～52 週までは症状に応じて 10 又は 20 mg/日と、MTX 群が第 1～6 週に 7.5 mg を週 1 回、第 7 週は 7.5 又は 10 mg を週 1 回、第 8 週は 7.5 又は 12.5 mg を週 1 回、第 9～52 週は 7.5 又は 15 mg を週 1 回と設定された。投与前観察期間は 7～21 日間、投与期間は 52 週間と設定された。

総症例数 485 例のうち非投与 3 例を除く 482 例 (プラセボ群:118 例、本剤群: 182 例、MTX 群: 182 例) が安全性解析対象であり、有効性の評価を一度も実施しなかった 2 例を除く 480 例 (プラセボ群:118 例、本剤群: 182 例、MTX 群: 180 例) が有効性解析対象であった (Intention-to-Treat<ITT>)。

主要評価項目である ACR20 奏効率と ACR20 反応率は、以下のようであり、本剤群はプラセボ群よりも有意に優れ、MTX 群との間に有意差は認められず、ACR20 奏効率の群間差の 95 % 信頼区間は予め定められた基準 (0 を包含しており、かつ下限値は -15 % 以上) を満たしており、両薬剤は同等であると考えられた。

群 評価 項目	投 与 群			p 値 ¹⁾ [95%信頼区間]	
	プラセボ (N=118)	本剤 (N=182)	MTX (N=180)	本剤 対 プラセボ	本剤 対 MTX
ACR20 奏効例数 (奏効率)	22 (18.6%)	74 (40.7%)	63 (35.0%)	<0.0001 [12.0%, 32.0%]	0.2670 [-4.3%, 15.6%]
ACR20 反応例数 (反応率)	31 (26.3%)	93 ²⁾ (52.2%)	82 (45.6%)	≤0.0001 [--]	0.2054 [-3.6%, 17.0%]

1): 共分散分析による p 値 2): N=178 (データ欠測による) --: 計算未実施

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、プラセボ群で 85.6 % (101/118 例)、本剤群で 98.4 % (179/182 例)、MTX 群で 91.8 % (167/182 例) で認められ、重篤な有害事象は 54 例 (プラセボ群: 12 例、本剤群: 27 例、MTX 群: 15 例) で報告され、そのうち 2 例は死亡例 (プラセボ

群：心停止による突然死 1 例、MTX 群：敗血症及び急性気管支肺炎による呼吸不全 1 例）であり、プラセボ群での事象は因果関係が否定されたが、MTX 群での事象は因果関係が否定できないと判定された。重篤な事象 54 例のうち 9 例（プラセボ群 2 例：高血圧 1 例、肝機能異常 1 例、本剤群 2 例：敗血症及びリウマチ性血管炎に続発した胃腸出血 1 例、肝機能異常 1 例、MTX 群 5 例：肝機能異常 2 例、急性気管支肺炎による呼吸不全 1 例（死亡例）、間質性肺炎 1 例、感染性リウマチ性小結節 1 例）については因果関係が否定できないと判断され、本剤群での事象はいずれも回復した。その他の重篤な事象については、原疾患の悪化、併用薬の影響等によるものと考えられ因果関係が否定された。因果関係が否定できない有害事象は、重篤と判定されたものも含めてプラセボ群で 51.7 % (61/118 例)、本剤群で 75.8 % (138/182 例)、MTX 群で 63.2 % (115/182 例) で認められ、主な事象は以下のようであった。

	本剤 (N=182)			プラセボ (N=118)			MTX (N=182)		
	件数	例数	例数(%)	件数	例数	例数(%)	件数	例数	例数(%)
因果関係が否定できない有害事象発現頻度	577	138	75.8	177	61	51.7	360	115	63.2
下痢	107	49	26.9	16	11	9.3	33	24	13.2
肝機能検査値異常	48	27	14.8	14	3	2.5	35	18	9.9
頭痛	28	21	11.5	12	8	6.8	34	23	12.6
嘔気	31	21	11.5	17	16	13.6	38	26	14.3
発疹	23	20	11.0	8	7	5.9	8	7	3.8
脱毛症	21	18	9.9	1	1	0.8	13	10	5.5
消化不良	19	16	8.8	17	12	10.2	18	14	7.7
消化器痛	20	13	7.1	3	3	2.5	13	11	6.0
無力症	10	10	5.5	6	3	2.5	6	5	2.7
口腔内潰瘍形成	12	9	4.9	8	6	5.1	25	15	8.2
高血圧/血圧上昇	15	8	4.4	5	3	2.5	1	1	0.5
腹痛	13	8	4.4	4	3	2.5	7	7	3.8
鼓腸	7	7	3.8	1	1	0.8	5	5	2.7
そう痒症 NOS	10	7	3.8	-	-	-	8	4	2.2
浮動性めまい	7	6	3.3	2	2	1.7	4	4	2.2
上気道感染	9	6	3.3	1	1	0.8	2	2	1.1
嘔吐	7	6	3.3	5	5	4.2	5	4	2.2

－：発現例なし

その他、白血球減少が本剤群で 3 例、MTX 群で 2 例認められたが、臨床的に問題となる症状は認めなかった。

以上の成績から申請者は、本剤の有効性は、プラセボより優れ、MTX との同等性（非劣性）が示唆され、安全性上も特に問題はないと考えることを説明した。

2) プラセボ、スルファサラジンを対照とした二重盲検比較試験（添付資料ト-12 プロトコル番号 MN301：Smolen JS et al, *Lancet*, 353: 259-266, 1999）

RA 患者（目標評価症例数：プラセボ群：72 例、本剤群 108 例、スルファサラジン群 108 例、計 288 例、外国人）を対象に本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ及びスルファサラジン（SSZ）を対照薬とした二重盲検群間比較試験が実施された（ダブルダミー法）。なお、無作為化にあたっては罹病期間（2 年以下又は 2 年超）を層別因子としている。用法・用量は、本剤群は第 1～3 日に 100 mg/日、第 4 日以降は 20 mg/日、SSZ 群は第 1 週に 0.5 g/日、

第2週に1.0 g/日、第3週に1.5 g/日、第4週以降は2.0 g/日と設定され、投与前観察期間は1週間、投与期間は24週間と設定された。

総症例数359例のうち非投与例1例を除く358例（プラセボ群：92例、本剤群：133例、SSZ群：133例）が安全性解析対象であり、開始日以降の有効性データ欠測5例を除く353例（プラセボ群：91例、本剤群：130例、SSZ群：132例）が有効性解析対象であった。

主要評価項目である圧痛関節数、腫脹関節数等の投与終了時における投与前からの変化度（平均値±S.D.）は以下のものであり、本剤群はプラセボ群と比較して有意な改善が認められ、本剤群とSSZ群との間には有意差は認められなかった。

評価項目	平均値±S.D.			P 値 ¹⁾	
	プラセボ N=91	本剤 N=130	SSZ N=132	本剤 対プラセボ	本剤 対 SSZ
	変化度	変化度	変化度		
圧痛関節数	-5.1±7.52	-9.2±7.19	-8.5±7.20	0.0001	0.4661
腫脹関節数	-4.3±6.10	-7.1±5.68	-6.4±5.67	0.0001	0.3184
医師の全般評価	-0.4±0.92	-1.0±0.88	-1.0±0.88	<0.001	0.834
患者の全般評価	-0.4±0.99	-1.1±0.99	-1.1±0.96	<0.001	0.401

1): 関節数に関する共分散分析及び医師又は患者の全般評価に関する拡張Mantel-Haenszel検定(リジットスコア)のp値

また、副次評価項目であるACR20反応率は、プラセボ群で28.6%（26/91例）、本剤群で54.6%（71/130例）、SSZ群で56.1%（74/132例）であり、本剤群はプラセボ群よりも有意に高い反応率を示したが、SSZ群との間に有意差は認められなかった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、本剤群で84.2%（112/133例）、SSZ群で84.2%（112/133例）、プラセボ群で79.3%（73/92例）に認められ、重篤な有害事象は、本剤群で23例、SSZ群で18例、プラセボ群で12例の計53例が報告され、死亡例がプラセボ群で1例認められたが因果関係は否定された。重篤な有害事象53例のうち21例については因果関係が否定できないと判定され、本剤群での事象は、発熱<転帰：回復>、高血圧性脳症<回復>、肝炎<回復>、骨壊死<後遺症あり>各1例、肺炎2例<転帰：1例回復、1例未回復>、食道炎及び唾液腺腫大1例<未回復>の計7例であった。その他の重篤な事象については、原疾患の悪化、併用薬の影響等によるものと考えられ因果関係が否定された。因果関係が否定できない有害事象は、本剤群で66.2%（88/133例）、SSZ群で69.2%（92/133例）、プラセボ群で51.1%（47/92例）であり、主な事象は以下のものであった。

	本剤 (N=133)			SSZ (N=133)			プラセボ (N=92)		
	件数	例数	例数(%)	件数	例数	例数(%)	件数	例数	例数(%)
因果関係が否定できない有害事象発現頻度	186	88	66.2	222	92	69.2	91	47	51.1
下痢	23	21	15.8	11	11	8.3	4	4	4.3
嘔気	13	12	9.0	21	19	14.3	6	6	6.5
発疹	11	10	7.5	12	12	9.0	6	4	4.3
脱毛症	11	10	7.5	6	6	4.5	2	2	2.2
頭痛	8	8	6.0	13	11	8.3	2	2	2.2
肝機能検査値異常	5	5	3.8	4	3	2.3	2	2	2.2
消化不良	5	5	3.8	13	12	9.0	3	2	2.2
そう痒症NOS	6	5	3.8	6	4	3.0	3	3	3.3
消化器痛	5	5	3.8	8	6	4.5	5	5	5.4

斑状丘疹状皮疹	5	5	3.8	5	3	2.3	1	1	1.1
無力症	5	4	3.0	6	6	4.5	-	-	-
白血球減少症	4	4	3.0	2	2	1.5	-	-	-
口腔内潰瘍形成	4	4	3.0	2	2	1.5	1	1	1.1
高血圧/血圧上昇	3	3	2.3	4	3	2.3	1	1	1.1
嘔吐	3	3	2.3	8	5	3.8	1	1	1.1
食欲不振	5	3	2.3	5	5	3.8	3	3	3.3
爪の障害	3	3	2.3	2	2	1.5	1	1	1.1

－：発現なし

以上の成績から申請者は、本剤の有効性はプラセボよりも優れ、SSZ と同程度と考えられ、安全性上も特に問題はないと考えることを説明した。

3) スルファサラジンを対照とした二重盲検長期継続試験（添付資料ト-15 プロトコル番号 MN303）

第Ⅲ相二重盲検試験（添付資料ト-12：MN301）に参加し 24 週間の投与を完了した被験者 230 例のうち、希望者 197 例を対象として、本剤の長期投与時の安全性を検討するため、スルファサラジン（SSZ）を対照薬とした二重盲検比較試験が実施された。用法・用量は、MN301 試験において、本剤群又は SSZ 群に割り付けられた症例は、そのまま各薬剤を継続投与、プラセボ群に割り付けられた症例は、SSZ を新たに投与（投与方法は MN301 試験と同様）と設定された（プラセボ/SSZ 群）。投与期間は 24 週間と設定された。

総症例数 197 例（プラセボ/SSZ 群 41 例、本剤群 80 例、SSZ 群 76 例）全例が安全性解析対象であり、投与前後のいずれかでデータが欠測していた患者 61 例を除く 136 例（プラセボ/SSZ 群 23 例、本剤群 61 例、SSZ 群 52 例）が有効性解析対象であった（なお、副次有効性評価項目については 189 例（プラセボ/SSZ 群 37 例、本剤群 78 例、SSZ 群 74 例）で評価された）。

主要評価項目の X 線像合計スコア（手及び足前面部）の最終評価時点での投与前（MN301 試験での投与前）からのスコア変化度（平均値±S.D.）は、本剤群では 0.02 ± 0.059 （n=61）、SSZ 群では 0.02 ± 0.064 （n=52）であり、両群とも投与開始時から試験終了時まで（MN301 試験での投与期間も含めて 48 週間）、X 線像所見での悪化は認められず、長期にわたる改善の維持が示唆された。また、ACR 反応率や ACR 奏効率においても、本剤群と SSZ 群で有意差は認められなかった。

有害事象は、本剤群 76.3 %（61/80 例）、SSZ 群 69.7 %（53/76 例）及びプラセボ/SSZ 群 78.0 %（32/41 例）で認められ、重篤な有害事象は、本剤群 14 例、SSZ 群 7 例、プラセボ/SSZ 群 5 例の計 26 例で報告され、死亡例が SSZ 群の 1 例で認められ因果関係は否定できないと判定された。重篤な有害事象 26 例のうち 4 例（上記の死亡症例 1 例を含む）については因果関係が否定できないと判定されたが、いずれも SSZ 群での事象であった。その他の重篤な事象については、原疾患の悪化、併用薬の影響等によるものと考えられ因果関係が否定された。因果関係が否定できない有害事象は、本剤群で 41.3 %（33/80 例）、SSZ 群で 34.2 %（26/76 例）、プラセボ/SSZ 群で 48.8 %（20/41 例）でみられ、主な事象は以下のようであった。

	本剤 (N=80)			SSZ (N=76)			プラセボ/SSZ (N=41)		
	件数	例数	例数(%)	件数	例数	例数(%)	件数	例数	例数(%)
因果関係が否定できない有害事象発現頻度	58	33	41.3	59	26	34.2	37	20	48.8
発疹	6	5	6.3	2	2	2.6	4	4	9.8
RAの悪化	6	4	5.0	3	3	3.9	2	1	2.4
爪の障害	4	4	5.0	-	-	-	-	-	-
高血圧/血圧上昇	3	3	3.8	-	-	-	-	-	-
消化器痛	4	3	3.8	1	1	1.3	3	3	7.3
下痢	2	2	2.5	1	1	1.3	1	1	2.4

－：発現なし

以上の成績から申請者は、本剤は長期間投与した場合においても、SSZ と同等の有効性を示し、安全性上も問題はないと考えることを説明した。

4) メトトレキサートを対照とした二重盲検比較試験（添付資料ト-13 プロトコル番号 MN302 : Emery P et al, *Rheumatol*, 39: 655-665, 2000）

RA 患者（目標評価症例数各群 335 例計 670 例、外国人）を対象に、本剤の有効性、安全性等を検討するため、メトトレキサート (MTX) を対照薬とした二重盲検群間比較試験が実施された。用法・用量は、本剤群では第 1～3 日に 100 mg/日、第 4～7 日に 20 mg/日、第 2～52 週は 10 又は 20 mg/日、MTX 群（葉酸非併用）では、第 1～4 週に 7.5 mg 週 1 回、第 5～12 週に 10 mg 週 1 回、第 13～52 週に 7.5～15 mg 週 1 回と設定され、投与前観察期間は 1 週間、投与期間は 52 週間と設定された。

総症例数 1000 例のうち非投与例 1 例を除く 999 例（本剤群：501 例、MTX 群 498 例）が安全性解析対象であり、投与前後値の欠測、評価の信頼性に問題あり（直接閲覧による確認できず）等 15 例を除く 984 例（本剤群：495 例、MTX 群：489 例）が Intention-to-Treat<ITT>での有効性解析対象、さらに主要評価項目のいずれかの項目欠測 278 例を除く 706 例（本剤群：344 例、MTX 群：362 例）が Per-protocol での有効性解析対象であった。

主要評価項目である圧痛関節数、腫脹関節数等は以下のものであり、本剤群での変化度はいずれの評価項目においても MTX 群より小さく、本剤と MTX との同等性は検証されなかった（平均値の 95 %信頼区間： $\Delta=2.5<$ 圧痛関節数、腫脹関節数 $>$ 、 $\Delta=0.25<$ 医師及び患者の全般評価 $>$ ）（PP 解析集団）。なお、ITT でも同様の結果であった。

評価項目 ^a		平均 (S.D.)		投与群間比較	
		本剤 (N=344)	MTX (N=362)	p 値	
				[95%信頼区間] ^b	
圧痛関節数	投与開始時	17.4 (6.74)	17.6 (6.52)		
	最終評価時での変化量	-9.3 (6.79)	-10.4 (6.78)	0.0290 [0.11; 2.12]	
腫脹関節数	投与開始時	16.0 (6.13)	16.4 (5.94)		
	最終評価時での変化量	-7.5 (6.16)	-9.3 (6.16)	0.0002 [0.84; 2.66]	
医師の全般評価	投与開始時	3.5 (0.58)	3.6 (0.61)		
	最終評価時での変化量	-1.1 (0.86)	-1.3 (0.86)	<0.001 [0.13; 0.39]	
患者の全般評価	投与開始時	3.6 (0.65)	3.6 (0.67)		
	最終評価時での変化量	-1.1 (0.89)	-1.3 (0.89)	0.001 [0.09; 0.35]	

^a 最終評価時点での変化量は、共分散分析モデルを用いて推定した。

^b 関節数に関する共分散分析、及び全般評価に関する拡張 Mantel-Haenszel 検定（修正リジットスコア）による p 値；共分散分析による信頼区間

また、ACR20 反応率（PP 解析対象）は、本剤群で 56.1 %（193/344 例）、MTX 群で 68.8 %（249/362 例）であり、本剤群での改善率は MTX 群よりも有意に低かった（ $p=0.0006$, Logistic 回帰）。

有害事象は、本剤群 94.0 %（471/501 例）、MTX 群 93.6 %（466/498 例）で認められ、重篤な有害事象は本剤群で 156 例、MTX 群で 136 例の計 292 が報告され、死亡例は本剤群で 8 例（突然死、結腸癌、十二指腸潰瘍による大量出血、不整脈及び心不全、腹部大動脈瘤破裂など）、MTX 群 7 例（肺塞栓、大動脈瘤破裂、突然死、心筋梗塞、卵巣癌でなど）の計 15 例であり、いずれの症例も死因は合併症の悪化、心疾患による突然死等によるものと考えられ因果関係は否定された。重篤な有害事象 292 例のうち因果関係が否定できない事象は、本剤群で 7.2 %（36/501 例）、MTX 群で 7.6 %（38/498 例）であり、本剤群での事象は以下のものであった。

事象名	発現例数	転帰
不整脈、潰瘍性大腸炎	各 1 例の計 2 例	いずれも死亡
リンパ腫様反応、滑液包炎	各 1 例の計 2 例	いずれも後遺症あり
心筋梗塞、大腸炎、呼吸障害、腹痛及び血管炎	各 1 例の計 4 例	いずれも未回復
RA 悪化	5 例	後遺症あり 1 例、未回復 1 例、回復 3 例
大腸炎及び肺炎	1 例	大腸炎は後遺症あり、肺炎は回復
血管炎	2 例	未回復 1 例、回復 1 例
嘔吐及び貧血	1 例	貧血は未回復、嘔吐は回復
胃潰瘍	2 例	回復 2 例
低カリウム血症及び带状疱疹	1 例	いずれも回復
胸痛、高血圧/血圧上昇、胆嚢炎、下痢、胃炎、胃腸障害、消化器痛、回腸炎、貧血、頭痛、带状疱疹、肺炎、間質性肺炎、気管支炎、喘息、回転性眩暈	各 1 例の計 16 例	回復

その他の重篤な事象については、原疾患の悪化、併用薬の影響等によるものと考えられ因果関係が否定された。因果関係が否定できない有害事象は、重篤な事象も含めて本剤群で 73.7 %（369/501 例）、MTX 群 72.3 %（360/498 例）であり、主な事象は以下のものであった。

	本剤 (N=501)			MTX (N=498)		
	件数	例数	例数(%) (%)	件数	例数	例数(%) (%)
因果関係が否定できない有害事象発生頻度	1059	369	73.7	1020	360	72.3
下痢	116	90	18.0	43	34	6.8
脱毛症	90	83	16.6	50	49	9.8
嘔気	66	56	11.2	107	78	15.7
発疹	42	37	7.4	29	24	4.8
頭痛	32	31	6.2	25	24	4.8
消化器痛	35	28	5.6	34	28	5.6
肝機能検査値異常	27	27	5.4	99	81	16.3
上気道感染	31	26	5.2	28	25	5.0
そう痒症NOS	25	23	4.6	9	8	1.6
浮動性めまい	24	23	4.6	24	23	4.6
高血圧/血圧上昇	25	21	4.2	9	9	1.8
白血球減少症	21	20	4.0	9	8	1.6
腹痛	22	20	4.0	12	10	2.0
気管支炎	23	18	3.6	13	11	2.2
口腔内潰瘍形成	19	15	3.0	36	28	5.6

RAの悪化	18	15	3.0	16	15	3.0
消化不良	13	12	2.4	38	29	5.8

以上の成績から申請者は、本試験で本剤と MTX との同等性を示すことが出来なかったが、MTX 群は葉酸非併用下であったために、葉酸併用時よりも MTX での改善率が高くなったためと考えられ、本試験結果が本剤の有効性を否定するものではないと考える旨を説明した。

(5) 国内 / 後期第Ⅱ相試験及び長期投与試験

1) 二重盲検用量反応性試験 (添付資料ト-9 プロトコル番号 2101) (ブリッジング試験)

日本人 RA 患者 (目標評価症例数各群 75 例計 225 例) を対象に本剤の用量反応性を検討し、海外臨床データの本邦への外挿可能性を検討するため、二重盲検群間比較試験が実施された。用法・用量は、5 mg 群は投与開始日から 3 日間に本剤 100 mg×1 日+プラセボ×2 日、維持量は 5 mg/日、10 mg 群は投与開始から 3 日間に本剤 100 mg×2 日+プラセボ×1 日、維持量は 10 mg/日、20 mg 群は投与開始から 3 日間に本剤 100 mg×3 日、維持量は 20 mg/日と設定され、投与期間は 28 週間と設定された (投与前観察期間は特に設定されなかった)。

総症例数 256 例のうち washout 期間が十分でなかった症例、理学療法を開始した症例等 21 例を除く 235 例 (5 mg 群:81 例、10 mg 群:76 例、20 mg 群:78 例) が FAS (Full Analysis Set<FAS>) 解析対象であった。

主要評価項目である最終評価時の 49 関節における ACR20 反応率 (FAS) は、5mg 群で 27.2 % (22/81 例)、10 mg 群で 47.4 % (36/76 例)、20 mg 群で 52.6 % (41/78 例) であり、有意な用量反応性が認められた ($p=0.001$ Chacko-Shorak 検定)。なお、28 関節で評価した ACR20 反応率においても同様の結果が得られた。

有害事象は、5mg 群で 82.7 % (67/81 例)、10 mg 群で 85.5 % (65/76 例)、20 mg 群で 91.0 % (71/78 例) で認められ、重篤な有害事象は 5 mg 群で 10 例、10 mg 群で 14 例、20 mg 群で 13 例の計 37 例が報告されたが、死亡した症例はなかった。重篤な有害事象 37 例のうち因果関係が否定できない事象は 18 例で、内訳は以下のものであった。

5 mg 群 N=2		10 mg 群 N=8		20 mg 群 N=8	
気管支炎	回復	汎血球減少症	後遺症を残し回復	体重減少、貧血、下痢、脱毛症及び発疹	未回復<体重減少と貧血>回復、
腎機能異常	軽快	腎機能異常	未回復	脳梗塞	軽快
		上気道感染、感染、WBC 異常 (分画異常)、発疹及び食欲不振	いずれも回復	RA 悪化、発熱及び胸膜炎	いずれも回復
		白血球減少症及び肝機能検査値異常	いずれも回復	脾腫及び低蛋白血症	いずれも回復
		帯状疱疹及び皮膚潰瘍	軽快及び回復	小腸穿孔及び腹膜炎	いずれも回復
		尿路感染	回復	アレルギー反応	回復
		発疹	回復	肝機能検査値異常	回復
		肺炎	回復	発疹	回復

10mg で認められた汎血球減少の症例 (症例番号) は、7□歳女性で本剤投与前の血液学的検査では WBC 6050/ μ L、RBC 359 万/ μ L、Hb 9.7 g/dl、Plt 35.9 万/ μ L であったが、投与開始 4 週で WBC 3550/ μ L、RBC340 万/ μ L、Hb 9.3 g/dl、Plt 21.1 万/ μ L、16 週で WBC 1690/ μ L、RBC 153 万/ μ L Hb 4.6g/dl、Plt 0.5 万/ μ L と推移し、重篤な血球減少を認めた症例であり、こ

の時点で治験は中止され、球形吸着炭（クレメジン®）の投与が開始され、効果不十分なため中止後1週でコレステミド3g/日に変更され、更に、中止4週後にはコレステラミン12g/日に変更されwashoutが継続された。中止23週後にWBC 4960/ μ L、RBC 227万/ μ L、Hb 8.6g/dl、Plt 3.1万/ μ Lとなり、一部を除き回復しており、因果関係は「多分あり」と判定された。その他の重篤な事象については、原疾患の悪化、併用薬の影響等によるものと考えられ因果関係が否定された。

因果関係が否定できない有害事象は、重篤な事象も含めて、5mg群で51.9%（42/81例）、10mg群で67.1%（51/76例）、20mg群で69.2%（54/78例）であり、主な事象は以下のようであった。

	5mg群 81	10mg群 76	20mg群 78
因果関係が否定できない有害事象発現率	42 (51.9%)	51 (67.1%)	54 (69.2%)
上気道感染	2 (2.5%)	7 (9.2%)	4 (5.1%)
下痢	4 (4.9%)	10 (13.2%)	10 (12.8%)
発疹	7 (8.6%)	9 (11.8%)	5 (6.4%)
尿異常(尿沈渣の異常など)	3 (3.7%)	5 (6.6%)	4 (5.1%)
脱毛症	4 (4.9%)	7 (9.2%)	9 (11.5%)
γ -GTP上昇	3 (3.7%)	6 (7.9%)	8 (10.3%)
肝機能検査値異常	2 (2.5%)	8 (10.5%)	4 (5.1%)
臨床検査値異常(尿酸値又はBUN低下)	3 (3.7%)	7 (9.2%)	7 (9.0%)
高血圧/血圧上昇	4 (4.9%)	2 (2.6%)	5 (6.4%)
血尿(尿潜血陽性など)	2 (2.5%)	3 (3.9%)	1 (1.3%)
Al-p上昇	4 (4.9%)	2 (2.6%)	7 (9.0%)
口内炎	1 (1.2%)	3 (3.9%)	4 (5.1%)
蛋白尿	2 (2.5%)	4 (5.3%)	3 (3.8%)
頭痛	2 (2.5%)	3 (3.9%)	3 (3.8%)
WBC異常(分画異常)	1 (1.2%)	5 (6.6%)	2 (2.6%)
発熱	3 (3.7%)	2 (2.6%)	3 (3.8%)
腹痛	1 (1.2%)	3 (3.9%)	3 (3.8%)
ALT(GPT)上昇	3 (3.7%)	2 (2.6%)	2 (2.6%)
嘔吐	1 (1.2%)	2 (2.6%)	2 (2.6%)
AST(GOT)上昇	2 (2.5%)	4 (5.3%)	2 (2.6%)
LDH上昇	1 (1.2%)	2 (2.6%)	1 (1.3%)
白血球減少症	1 (1.2%)	5 (6.6%)	1 (1.3%)

以上の成績から申請者は、10mg/日～20mg/日が至適用量幅であるが、有効性に関しては、高いACR反応率が得られたこと及び臨床効果の発現がより早いことから、日本人RA患者においては20mg/日が有効であり、20mg/日投与時に有害事象による中止例が多かったものの、10mg/日投与時と比較して、重篤かつ臨床的に問題となる有害事象が急増することはなく、安全性の面からも20mg/日は臨床的に許容できる用量であると考えたことを説明した。

2) 長期投与試験（添付資料ト-18 プロトコル番号2103）

日本人RA患者（目標評価症例数100例）を対象に本剤の長期投与時の安全性等を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は投与開始日から3日目まで100mg/日、投与開始4日目～52週は20mg/日（忍容性が不良の場合には10mg/日へ減量）と設定され、投与期間は52週間、追跡期間は8週間と設定された（投与前観察期間は特に設定されなかった）。

総症例数 110 例全例が安全性及び有効性解析対象であった。

主要評価項目である最終評価時の ACR20 反応率は、48.2 % (53/110 例) であり、国内二重盲検用量反応性試験 (添付資料ト-9 : 2101) における 10 mg 群、20 mg 群とほぼ同じであった。

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、94.5 % (104/110 例) で認められ、重篤な有害事象は 26 例で報告され、死亡例が 1 例認められ、本症例は 60 歳の女性で本剤投与開始約 1 ヶ月時に脳梗塞の疑い、左顔面神経麻痺及び構音障害のため救急にて近医へ入院し、本剤の投与を中止したが、脳梗塞は証明されず 11 日後に退院し、中止後約 6 週間目に突如意識が消失し死亡に至った症例であり、死因は心室性不整脈 (心室粗動) による突然死と考えられたが因果関係は否定できないと判定された。重篤な有害事象 26 例のうち 12 例 (胃腸炎、高血圧、腎機能異常、脳梗塞、スティーブンス・ジョンソン症候群及び感染が各 1 例、心房細動及び頻脈が 1 例、言語障害、顔面麻痺及び心室性不整脈<死亡例>が 1 例、胸膜障害及び心膜炎が 1 例、腹痛及び肝障害が 1 例、腸炎が 2 例 : 死亡例以外の転帰はいずれも軽快又は回復) については因果関係が否定できないと判定された。その他の重篤な事象については、原疾患の悪化、併用薬の影響等によるものと考えられ因果関係が否定された。

因果関係が否定できない有害事象は重篤なものも含めて 81.8 % (90/110 例) で認められ、主な事象は、上気道感染 14.5 % (16 例)、尿異常 17.3 % (19 例)、脱毛症 16.4 % (18 例)、高血圧/血圧上昇 16.4 % (18 例)、下痢 12.7 % (14 例)、肝機能検査値異常 10.9 % (12 例)、発疹 10.9 % (12 例)、そう痒症 NOS 10.0 % (11 例)、蛋白尿 9.1 % (10 例)、 γ -GTP 増加 9.1 % (10 例)、消化器痛 9.1 % (10 例)、膀胱炎 6.4 % (7 例)、胃腸障害 6.4 % (7 例)、口内炎 5.5 % (6 例) などであった。

なお、有害事象の発現により 27 例が維持量を 20 mg/日から 10 mg/日に減量され、そのうち 18 例は減量により 52 週間まで安全性上問題なく投与を継続できたと申請者は説明した (残る 9 例については有害事象発現により途中で投与が中止されている)。

以上より申請者は、日本人に対するレフルノミド 20 mg/日の長期投与時の安全性及び有効性は、国内用量反応性試験及び海外第Ⅲ相臨床試験と同様であり、臨床的に有用であると考えられ、有害事象発現時には、維持量を 10 mg/日に減量することが有効であると考えを説明した。

(6) 臨床薬理試験

1) 100 mg/週及び 200 mg/週のパルス投与の比較 (添付資料ト-19 プロトコル番号 YU206)

重症の RA 患者 (目標症例数各群 20 例計 40 例、外国人) を対象に本剤の安全性等を検討するため、単盲検群間比較試験が実施された。用法・用量は 100 mg 群は第 1 週に 200 mg/週、維持量は 100 mg/週 1 回、200 mg 群は第 1 週に 200 mg/週、維持量は 200 mg/週 1 回と設定され、投与前観察期間は 1 週間、投与期間は 24 週間とされた。

総症例数 50 例のうち非投与 1 例を除く 49 例 (100 mg 群 : 24 例、200 mg 群 : 25 例) が安全性解析対象であり、患者希望又は糖尿病発現で 3 日以内に中止 2 例を除く 47 例 (100mg 群 : 24 例、200mg 群 : 23 例) が有効性解析対象であった。

主要評価項目である総関節スコアは、100 mg 群で 76.17 (投与開始時)→32.79 (投与終了時)、200 mg 群で 80.91 (投与開始時)→29.96 (投与終了時)へと減少し、投与群間で差は認められなかった。

有害事象は 100 mg 群で 41.7 % (10/24 例)、200 mg 群で 60.0 % (15/25 例)に認められ、重篤な有害事象は、100 mg 群で 1 例、200 mg 群で 3 例の計 4 例が報告され、100 mg 群での 1 例は死亡例であったが、死因は心筋梗塞による突然死である可能性が高いと考えられ因果関係は否定された。その他の重篤な事象についても、原疾患の悪化、併用薬の影響等によるものと考えられ、因果関係が否定された。

因果関係が否定できない有害事象は 100 mg 群で 37.5 % (9/24 例)、200mg 群で 36.0 % (9/25 例)であり、主な事象は以下のようであった。

有害事象名	レフルノミド100mg/週 (N=24)		レフルノミド200mg/週 (N=25)	
	例数	%	例数	%
体重減少	3	12.5	1	4.0
高血圧/血圧上昇	1	4.2	2	8.0
脱毛症	-	-	2	8.0
貧血	1	4.2	-	-
紫斑性皮疹	1	4.2	-	-
γ-GTP増加	1	4.2	-	-
白血球減少症	1	4.2	-	-
無力症	1	4.2	-	-
下痢	-	-	1	4.0
発疹	-	-	1	4.0
光線過敏性皮膚炎	-	-	1	4.0
腹痛	-	-	1	4.0

以上から申請者は、重症 RA 患者での本剤週 1 回パルス投与により、良好な安全性・忍容性が示されたと説明したが、100 mg 又は 200 mg を週 1 回投与という用法・用量については、服薬不遵守の影響、過量投与の危険性等が危惧されると考えることを説明した。

2) 100 mg/週及び 200 mg/週パルス投与試験の長期試験 (添付資料ト-17 YU207)

上記の YU206 試験 (添付資料ト-19) を完了した被験者のうち、継続を希望した症例 39 例 (前試験での割付が 100 mg 群: 19 例、200 mg 群 20 例) を対象に、長期投与時の有効性及び安全性を検討するため、非盲検長期継続投与試験が実施された。用法・用量は、前試験での割付に関係なく、本剤 50 mg/週より投与を開始し、4 週間毎に 50 mg ずつ最高 200 mg/週まで増量できることと設定され、安全性に問題のある場合には、50 mg/週ずつ減量可能と設定された。投与期間は 18 ヶ月と設定されたが、本試験を実施していた旧ユーゴスラビアで戦争が勃発し、治験薬の供給が停止されたため、本試験における実際の投与期間は平均 392.9±50.0 日 (182 日～441 日) であった。

総症例数 39 例 (男性 13 例、女性 26 例) 全例が安全性解析対象であり、投与後のデータ欠測 2 例を除く 37 例 (男性 13 例、女性 24 例) が有効性解析対象であった。

本試験での開始用量は 50 mg/週であったが、8 例 (20.5 %) がこの用量を維持し、18 例 (46.2 %) が 100 mg/週に増量され、4 例 (10.3 %) が 150 mg/週、9 例 (23.1 %) が 200 mg/週まで増量された。

有効性について、総関節スコアの最終評価時点での本継続試験開始時からの変化度（平均値 $\pm$ S.D.）は 6.43 ± 20.77 であった。

有害事象は、41.0 % (16/39 例) で認められ、重篤な事象は 5 例で報告され、死亡例が 1 例で認められたが、死因は呼吸循環不全、十二指腸上部の穿孔性潰瘍及び手術によるもので本剤との因果関係は否定された。重篤な有害事象 5 例のうち子宮頸部上皮内癌を発現した 1 例については、因果関係が否定できないと判定された<転帰:回復>。その他の重篤な事象については、原疾患の悪化、併用薬の影響等によるものと考えられ因果関係が否定された。

因果関係が否定できない有害事象は重篤なものも含めて 10.3 % (4/39 例) で認められ、非重篤な事象は白血球減少、体重減少、そう痒症 NOS が各 1 例 1 件であった。

3) 血漿中 A771726 の除去法の検討

① コレスチラミンによる血漿中 A771726 の除去法の検討（添付資料ト-22 プロトコル番号 1104）

健康成人男子 18 例（日本人）を対象に、コレスチラミンによる血漿中 A771726 の除去法の検討を目的として、並行群間比較試験が実施された。用法・用量は本剤 100 mg を 1 日 1 回 3 日間反復経口投与し、その後 10 日間、コレスチラミンの各用量を経口投与すると設定された。コレスチラミン（無水物）の用法・用量は、4 g を 1 日 1 回又は 1 日 3 回あるいは 8 g を 1 日 3 回と設定された（除去法の検討結果（薬物動態）についてはへ項に記載）。

有害事象は全群の集計で 50.0 % (9/18 例) で認められたが、重篤な有害事象は認められなかった。因果関係が否定できない有害事象は 38.9 % (7/18 例) であり、主な事象は ALT(GPT)上昇 5 件であり、本剤投与期間中に発現した副作用は 4 g $\times$ 3 回投与群での CK(CPK)上昇 1 件のみであった。

② コレスチラミンによる除去法の検討（添付資料ト-20 プロトコル番号 GB104）

50 歳以上の健康成人男子 3 例（外国人）を対象に、コレスチラミン除去法を予備的に検討するため、単回経口投与試験が実施された。用法・用量は、本剤 20 mg を単回経口投与し、その 77.5、83.5、96、215.5 及び 221.5 時間後に 8 g のコレスチラミン（無水物）を経口投与すると設定された（除去法の検討結果（薬物動態）についてはへ項に記載）。

有害事象は 3 例全員で認められ、いずれも因果関係は否定できないと判定されたが、重篤な有害事象は認められなかった。因果関係が否定出来ない事象の内訳は、消化不良 2 件、傾眠 1 件及び嘔気 1 件であった。

③ 薬用炭による除去法の検討（添付資料ト-21 プロトコル番号 GB102）

健康成人男子 1 例（外国人）を対象に、薬用炭による血漿中 A771726 濃度に及ぼす影響を予備的に検討するため、非盲検単回経口投与試験が実施された。用法・用量は、本剤 100 mg を

単回経口投与し、その5日後に、50 gの薬用炭を1日3回経口投与すると設定された（除去法の検討結果（薬物動態）についてはへ項に記載）。

本症例で有害事象は認められなかった。

審査センターは、副作用発現時等、本剤の血中濃度を速やかに低下させるための一つの手段として、コレスチラミンによる除去法が考えられ、本剤を使用するにあたって医師は、これらの除去法についても十分理解した上で使用すべきであり、除去法に関連する十分な情報が臨床現場へ提供されるべきであると考ええる。

4) 男性生殖機能に及ぼす影響（添付資料ト-23 プロトコル番号 D102/PS）

男性乾癬患者 29 例（外国人）を対象に本剤の男性生殖機能パラメータに及ぼす影響を検討するため、プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が実施された。用法・用量は本剤 100 mg を初期3日間経口投与、その後 20 mg を1日1回 81日間経口投与と設定された。平均精子濃度は、プラセボ群で 66.6×10^6 /mL（投与前）→ 69.3×10^6 /mL（投与12週目）→ 65.9×10^6 /mL（投与終了後4週目）→ 90.6×10^6 /mL（投与終了後12週目）、本剤群で 59.3×10^6 /mL（投与前）→ 56.6×10^6 /mL（投与12週目）→ 42.0×10^6 /mL（投与終了後4週目）→ 57.7×10^6 /mL（投与終了後12週目）と推移し、本剤群で投与終了後4週目に減少が認められたが、少数例での検討でばらつきが大きいこと、投与終了後12週目には投与前値と同程度に回復しており一過性であることから、本剤が精子濃度に大きな影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。また、精子運動性についても同様の結果が得られた。

有害事象は、プラセボ群で 73.3 %（11/15 例）、本剤群で 85.7 %（12/14 例）で認められたが、重篤な事象は認められなかった。因果関係が否定できない有害事象は、プラセボ群で 26.7 %（4/15 例）、本剤群で 57.1 %（8/14 例）で認められ、本剤群で主な事象は、精液検査（射精）異常3例3件、性欲減退2例2件などであり、プラセボ群との差異は認められなかった。

<審査センターにおける審査の概要>

審査センターは、主に以下の点について検討した。

（1）有効性の評価について

1) 本剤の臨床的位置付けについて

RA 治療における本剤の臨床的位置付けについて申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

本剤の有効性について、スルファサラジン（SSZ）又はメトトレキサート（MTX）を対照とした比較試験（MN301（添付資料ト-12）/MN303（添付資料ト-15）、US301（添付資料ト-11）、MN302（添付資料ト-13））での最終評価時における ACR20 反応率（28 関節）を比較すると以下のようであり、MN302 試験では本剤よりも MTX の方が有意に優れ同等性（非劣性）が示せなかったものの、その他の試験では本剤と SSZ 又は MTX との同等性（非劣性）が検証された。

試験	投与期間（週）	本剤	SSZ	MTX	SSZ との比較 ^{*)}	MTX との比較 ^{*)}
----	---------	----	-----	-----	------------------------	------------------------