

MN301/MN303	48 (2 試験の合計)	52.3 %	53.8 %	—	p=0.8280	—
US301	52	49.4 %	—	43.9 %	—	p=0.6375
MN302	52	50.5 %	—	64.8 %	—	p<0.0001

*) : Logistic 回帰による p 値

また、公表文献（塩川優一他、*医学のあゆみ*, 101: 216-235, 1977、西岡久寿樹他、*リウマチ*, 31: 346-367, 1991、本間光夫他、*医学のあゆみ*, 127: 770-787, 1983、塩川優一他、*医学のあゆみ*, 135: 1116-1133, 1985、塩川優一他、*医学のあゆみ*, 156: 811-831, 1991、塩川優一他、*臨床医薬*, 7: 1309-1346, 1991、柏崎禎夫他、*炎症*, 16: 437-458, 1996）の結果から、本邦で既承認の疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）と本剤を比較すると、MTX、SSZ、本剤では改善率（7段階による医師の総合評価である全般改善度）が 50 % を越えていたが、ブシラミン、オーラノフィン、アクタリットでは約 40 % であり、ミゾリビン、ロベンザリットの改善率は 20 % 台と考えられる。

安全性については、本剤は MTX、SSZ と同様に、嘔気、発疹、頭痛等の副作用が認められ、重篤な有害事象も認められている。

以上より、本剤は RA に有用な DMARD の 1 つとして位置付けられ、非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）が無効な症例であれば、他の DMARD 無効例に限らずに使用すべき薬剤であると考ええる。一方、他の DMARD と同様に使用時に安全性に注意を有する薬剤であることから、その使用にあたっては、添付文書で十分な注意喚起が必要であると考ええる。

審査センターは、既存薬との比較に関して、改善率を横並びで評価することは慎重であるべきと考ええる。この比較結果を基に明確な判断を行うことは不適切であると考えるが、本剤が DMARD の 1 つという位置付けについては了承した。

2) 主要評価項目の妥当性について

欧州第Ⅲ相試験（MN301（添付資料ト-12）、MN303（添付資料ト-15）、MN302（添付資料ト-13））、US301 試験（添付資料ト-11）、YU203 試験（添付資料ト-8）及び国内 2101 試験（添付資料ト-9）間で ACR20 を評価する際の評価関節数、評価項目数が異なっていることから、試験結果を相互に比較することの妥当性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。

前期第Ⅱ相試験以降の臨床試験では、実施された地域、時期などが異なるため、有効性・安全性の評価方法に差異が認められ、各試験での有効性の評価方法は以下のものであったが、各試験間あるいは国内外での比較を可能にするため、有効性については 28 関節に基づく ACR20 反応率など、安全性については MN 試験での基準に基づき再判定するなどの統一した評価方法により、各臨床試験結果を横断的に評価した。その結果、元々の結果と矛盾する結果は得られておらず、海外臨床試験の本邦への外挿は妥当であると判断した。

	欧州第Ⅲ相試験 (MN301, MN302)	US301 試験	YU203 試験	国内 2101 試験
ACR20 反応率の定義	圧痛関節数及び腫脹関節数において、投与前値より少なくとも 20 % 以上改善し、ACR コアセット 5 項目*) 中 3 項目以上において投与前値より少なくとも 20 % 以上改善した被験者			

評価集団	の割合			
	ITT(MN302 での有効性の評価母集団は PP)	ITT	開始時や最終評価時に ACR コアセットが揃っている被験者	FAS
評価関節数	28	28	28 ^{#)} 及び 66-68	28 ^{#)} 及び 46-49
ACR コアセット 5 項目 ^{*)} の内、4 項目のみ評価可能な場合	3 項目以上で 20 %以上の改善を認めた場合に ACR 反応者と評価。	2 項目以上で 20 %以上の改善を認めた場合に ACR 反応者と評価。 ただし、横断的評価では 3 項目以上を採用。	3 項目以上で 20 %以上の改善を認めた場合に ACR 反応者と評価。	3 項目以上で 20 %以上の改善を認めた場合に ACR 反応者と評価。

*) 1. 患者の全般評価、2. 医師の全般評価、3. 疼痛度評価、4. (M)HAQ、5. CRP 若しくは ESR
 #) 試験間の比較時に使用

また審査センターは、ACR 評価（ACR 反応率、ACR 奏効率等）と各試験の評価変数との相関性について説明するよう申請者に説明を求めた。

申請者は、ACR コアセットの各評価項目（患者の全般評価、医師の全般評価、疼痛度評価、(M)HAQ、CRP 若しくは ESR）について、各症例の投与前後値の散布図を示し、「ACR20 反応あり」の症例のみでプロットすると、各ポイントは対角線よりも右下に多く存在し、「ACR20 反応なし」の症例のみでプロットすると左上にもポイントが認められることから、ACR 反応ありとされた症例では各評価項目でも改善が認められ、特に腫脹関節数との相関が高いと考えられたことを説明した。

審査センターは、国内でブリッジングを目的として実施された用量反応性試験（添付資料ト-9：2101）での主要評価項目 ACR20 反応率を各試験間での比較項目として本剤を評価することが出来ると判断した。

3) 用法・用量の妥当性について

本剤の申請時用法・用量は「通常、成人にはレフルノミドとして 1 日 1 回 100 mg 錠 1 錠の 3 日間経口投与から開始し、その後、維持量として 1 日 1 回 20 mg を経口投与する。なお、症状により 1 日 1 回 10 mg に適宜減量する。」と設定されている。この用法・用量は、まず海外後期第Ⅱ相試験（添付資料ト-8：YU203）結果に基づき推定され、その後、海外第Ⅲ相試験（添付資料ト-11：US301、添付資料ト-12：MN301、添付資料ト-15：MN303、添付資料ト-13：MN302 試験）で用いられ、本剤の有効性及び安全性が検討されている。更に、国内後期第Ⅱ相用量反応性試験（添付資料ト-9：2101）において、「初期投与量 100 mg×1 日、維持量 5 mg/日」、「初期投与量 100 mg×2 日、維持量 10 mg/日」、「初期投与量 100 mg×3、維持量 20 mg/日」を比較する試験が実施された。これらの試験成績をもとに、最終的に上記の用法・用量が定められている。

審査センターは、海外後期第Ⅱ相試験（YU203）ではプラセボ、5 mg/日、10 mg/日、25 mg/日の 4 用量の検討がなされており 20 mg/日については直接検討されていないことから、海外第Ⅲ相試験で維持量として 20 mg/日を選択した理由について詳細に説明するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。

まず海外第Ⅲ相試験での用量選択にあたっては、

- ①YU203 試験の結果、プラセボ群に対して 10 mg/日群及び 25 mg/日群は統計学的に有意な改善が認められていることから最小臨床用量は 10 mg/日と判断したこと
 - ②統計学的に有意な差はないものの 25 mg/日群の方が有効性は高かったこと
 - ③安全性の観点からは、重篤な有害事象、投与中止原因となった有害事象の発現率が用量依存的に増加しており、また、AST(GOT)及び ALT(GPT)、 γ -GTP が投与前正常値から投与期間中に高値へ上昇した症例数の割合は 25 mg/日群でプラセボ群に比して高く、またこれらの肝機能検査値異常発現率が 10 mg/日群と 25 mg/日群では顕著に異なっており（10 mg/日群：25 mg/日群、AST(GOT)上昇 5.9%：12.5%、ALT(GPT)上昇 6.9%：14.4%、 γ -GTP 上昇 4.0%：7.7%）、リスクとベネフィットの関係から 10 mg/日と 25 mg/日の間に至適用量があると考えたこと
 - ④そのため、関節数及び関節スコアに関する線形回帰式を推定し 25 mg/日と同様の効果を有し、安全性のリスクを軽減できる用量を検討した（25 mg/日の用量-反応予測値の 95%信頼区間に含まれ、10 mg/日の 95%信頼区間に含まれない用量を推定した）こと
- といった点を踏まえ維持量として 20 mg/日を選択した。

更に、海外第Ⅲ相試験（MN302、MN301）開始後に第Ⅰ相試験・第Ⅱ相試験データによる PPK 解析、ならびに YU203 試験の血中薬物濃度データを用いた用量-反応性のロジスティック回帰分析を行い、20 mg/日を選択した用量設定の妥当性をレトロスペクティブに確認した。

以上の回答に関連して、申請者は当初 PPK 解析、ロジスティック回帰分析の結果に基づき第Ⅲ相試験の用法・用量を選択し、国内試験でその結果が検証された旨の説明を行っていた。しかしながら、審査センターで経緯を詳細に検討したところ、当該 PPK 解析は海外第Ⅲ相試験開始後に実施されており、本解析は用量設定の妥当性を補足するために実施された解析であること等、申請者の主張と事実関係との間に齟齬が見られること等を指摘したところ、申請時に提出した資料は事実誤認に基づき作成されたものであったことが申請者より説明された。

審査センターは、海外第Ⅲ相試験（MN302、MN301）の試験実施計画書にはこれらの用量設定根拠が明確に記されておらず、また、申請者の対応に上述の問題点があり、用量設定の経緯について申請者自身がその内容を十分に把握しているとは考えがたかったことから、事実関係を正確に把握するよう求め、用量設定の経緯を確認した。

審査センターは、申請者の回答を踏まえ、維持量 15 mg/日も検討に値したのではないかと考えられること、また維持量として 20 mg/日を主にし症状に応じて 10 mg/日に減量するのではなく、10 mg/日から増量するという用量設定もあり得るのではないかと考えられることから、本剤の用量設定方針に関してさらに申請者に見解を求めた。

申請者は以下のように回答した。

安全性の面からは低用量から投与を開始し、徐々に増量する方法が一般的ではあるが、RA 治療において、①活動性の高い RA 患者は、関節痛などの自覚症状が強く、また、関節破壊を速やかに防止することが必要であり、早期の効果発現が望まれていること、②既存の DMARD であっても約半数の RA 患者では反応性が見られず、効果のない薬剤や効果の弱い用量を必要以上に長期間投与することを避ける必要があることから、薬効が十分に発現する血漿中薬物濃

度を確実に達成する投与量（20 mg/日）を投与する必要があると考える。また、100 mg/日×3日間と、それに続く 20 mg/日維持量投与で、投与後 4 週目より効果発現の徴候が現れるが、それ以下の用量では効果発現の徴候が現れるのに 3～6 ヶ月を要すること、本剤の活性代謝物 A771726 の血漿中濃度と血球減少症、重度の肝障害、重度の皮膚障害等の発現頻度とは明確な相関性はないことから、確実に効果が発現し、無効例の判断が比較的早期に可能な「100 mg/日×3日間と、それに続く 20 mg/日維持量」を推奨した。

以上に関連して審査センターは、薬物動態と有効性及び安全性との関連について、申請者が当初この検討の詳細を把握しないまま用量設定の妥当性を主張しており、このことは重大な問題であると考えている。また審査センターは、申請者が薬物動態学的或いは統計学的に基礎的な概念を誤解・誤用した上で主張していたために、本品目の審査に混乱をきたした点が多々あり、事実関係を把握せずにつじつま合わせの主張が繰り返される可能性を危惧したことから、社内体制を整備するよう厳重な対応を求めたところ、申請者からは今後適切に対応する旨回答された。

審査センターは、本剤の用法・用量設定に関して、海外第Ⅲ相試験及びその後実施された国内後期第Ⅱ相試験において、維持量 20 mg/日の有効性及び安全性が確認されていることから、結果としてこの用量が選択されたことについては問題ないと判断した。ただし、維持量については、低用量から開始するという選択肢もあると考えており、欧州で承認されている用法・用量を参考に、本邦での用法・用量を「10 mg～20 mg を 1 日 1 回」と設定することの妥当性について、専門協議での検討を踏まえて判断することとしたい。

4) 国内外の臨床試験における対象患者の差異及び海外臨床試験結果の外挿可能性について

国内でブリッジングを目的として実施された用量反応性試験（添付資料ト-9：2101）とブリッジング試験の対象となる海外臨床試験（添付資料ト-12：MN301、添付資料ト-13：MN302、添付資料ト-11：US301、添付資料ト-8：YU203）との間で、組み入れられた患者の重症度、罹病期間等が異なることから、これらの差異が各試験での評価あるいは海外データを本邦へ外挿するにあたり問題となることはないか申請者に説明を求めた。

申請者はまず、患者重症度の違いについて、投与開始時における重症度をアメリカリウマチ学会の機能障害度分類（Class 1～4）あるいは Steinbrocker の Stage 分類（Stage I：軽度～Stage IV：末期）で比較した結果、国内の臨床試験で組み入れられた患者で、より重症度が高いと考えられること、しかしながら、Class あるいは Stage ごとに層別して投与後 28 週時点での ACR20 反応率（%）（ITT 又は FAS）を集計しても違いは認められず、患者の重症度は ACR 反応率に影響を及ぼしていないと考えることを説明した（Class による層別の結果を以下に示す）。

	2101			YU203			US301	MN301	MN302
	5mg	10mg	20mg	5mg	10mg	25mg	20mg	20mg	20mg
Class 1	2/5 (40%)	4/4 (100%)	1/3 (33%)	1/4 (25%)	2/5 (40%)	0/4 (0%)	18/23 (78%)	5/9 (56%)	19/34 (56%)
Class 2	13/61 (21%)	22/51 (43%)	27/52 (52%)	19/65 (29%)	31/62 (50%)	43/73 (59%)	63/135 (47%)	41/73 (56%)	139/283 (49%)
Class 3	5/15 (33%)	7/20 (35%)	10/22 (46%)	10/23 (44%)	14/31 (45%)	11/25 (44%)	8/22 (36%)	25/48 (52%)	92/178 (52%)
Class 4	-	1/1 (100%)	1/1 (100%)	0/1 (0%)	-	-	0/2 (0%)	-	-
不明	-	-	-	0/2 (0%)	3/3 (100%)	0/2 (0%)	-	-	-

上段：反応例数／症例数、下段：ACR20 反応率

次に申請者は、罹病期間について、国内の用量反応性試験（添付資料ト-9：2101）では、罹病期間が2年以上の患者の割合が高かった（全群：90.6 %（213/235 例））が、同様の傾向は、欧州での用量反応性試験（添付資料ト-8：YU203）でも認められること（全群：86.8 %（348/401 例））、他のブリッジングの対象となる海外臨床試験では、罹病期間が2年以上の患者は約 60 %（全群 US301：62.0 %（298/481 例）、MN301：58.9 %（211/358 例）、MN302：56.6 %（565/999 例））前後であったこと、罹病期間が2年以上か否かで層別した場合に ACR20 反応率に大きな差異はみられなかったことを説明した。また、罹病期間が試験間で異なった理由として申請者は、US301、MN301 及び MN302 試験では実薬対照群（MTX 又は SSZ）が設定されていたが、2101 や YU203 試験においては実薬対照群が設定されておらず、実薬対照群が設定されている試験では、MTX や SSZ による治療歴のない RA 患者を対象としたため、罹病期間が比較的短い患者が組み入れられたものと考えられることを併せて説明した。

以上から申請者は、国内外の試験で対象となった患者の背景に一部差が認められたものの、本剤を評価する上で問題となるものではなく、海外データを本邦へ外挿することは可能であると考える旨を回答した。

審査センターは、本来であればブリッジングを検討するにあたって、有効性を比較するためには、MTX や SSZ による治療歴の有無等は共通化しておく必要があり、このような点については問題があると考ええる。しかしながら、YU203 試験ではほぼ同様の集団で検討が行われていることから、一部の項目で患者背景に差が認められるものの、本剤を評価する上で大きな問題となるものではないと判断した。

5) MTX との併用について

本剤と MTX との併用に関する臨床試験成績が海外で報告（Breedveld FC, *Lancet*, 358: 1198-1200, 2001、Kremer JM, *Ann Intern Med*, 134: 695-706, 2001）されており、本邦でも本剤と MTX を併用して使用される可能性があることから、海外での状況を踏まえ、有効性及び安全性特に肝障害誘発のリスクが増大する可能性の面から説明するよう申請者に求めた。

申請者は、海外では本剤と MTX の併用療法が承認されているわけではないが、海外市販後での使用状況を調査した結果、医師の裁量のもとに本剤と MTX との併用が実際に行われており、その併用率は米国で 10 %、ドイツで 17 %程度であったこと（追加参考資料イ-1）、海外

市販後報告（ 年 月よりおよそ 28 ヶ月間の集計*）で肝機能検査値異常は 65 例、重症な肝障害は別に 64 例（うち MTX 併用例は 18 例）で報告されており、基礎疾患として肝疾患を有していた患者も多いが、本剤との因果関係は否定されていないことを説明した。また、本剤と MTX の併用だけでなく、欧米では DMARD 併用療法について多くの臨床試験成績が報告されていること（T Pincus et al, *Ann Intern Med*, 131: 768-774, 1999）等を説明した。さらに申請者は、最近米国において実施された本剤と MTX の併用に関する新たな二重盲検比較試験の結果を追加で提出し（追加添付資料ト-1：4001<Kremer JM et al, *Ann Intern Med*, 137: 726-733, 2002 >）以下のように説明した。

米国で、6 ヶ月以上にわたって MTX 療法（ただし、6 ヶ月間のうち 8 週間以上にわたって 15～20 mg/週もしくは最大耐用量に依じて 10～15 mg/週の投与）を受けたが活動性がコントロールできない RA 患者 263 例を対象に、MTX を基礎薬として、本剤若しくはプラセボを 24 週間上乗せ投与する二重盲検比較試験が実施された（本剤群：130 例、プラセボ（MTX 単独）群：133 例）。本剤の用法・用量は単独投与時よりも低く設定された（100 mg/日を 2 日間、その後 10 mg/日、ただし、症状により 2 日に 1 回 10 mg に減量もしくは 20 mg/日に増量可）。その結果、投与開始 24 週間後の ACR20 反応率は、本剤群で 46.2 %、プラセボ（MTX 単独）群で 19.5 %であり、本剤併用による有効性が示された。また、安全性について、因果関係が否定できない有害事象は、本剤群で 60.0 %（78/130 例）、プラセボ（MTX 単独）群で 42.9 %（57/133 例）であり、肝炎、黄疸、他の肝疾患は発現しなかったが、肝機能検査値上昇の発現頻度は、プラセボ群に比して本剤群で高く、軽度な上昇例では本剤を減量することなく回復し、正常値の 2～3 倍程度の上昇例では本剤の減量又は投与中止により正常値に回復した症例が多かったが、中には回復しない症例もわずかにあった

（審査センター注：肝機能検査値異常は投与後 24 週までに多く発現しており、24 週までで AST(GOT)及び ALT(GPT)が正常値の 2 倍以上に上昇した症例は、プラセボ群で 1 例及び 3 例、本剤群で 6 例及び 13 例と、本剤群での発現率が高かった。なお、本剤群で ALT(GPT)値が正常値の 1.2～2 倍であった 2 例が未回復であったが、それ以外の症例はいずれも回復した。）

一方、本邦での状況について申請者は、各種 DMARD の併用療法が既に医師の裁量のもとに行われていること（山中 寿他, *日本リウマチ学会誌*, 41: 270(抄録), 2001、蓮沼 智子他, *リウマチ性疾患治療の新展開*, 宮坂 信之編, 医薬ジャーナル社, p29-41, 1997、藤井 隆夫他, *リウマチ*, 34: 571-582, 1997）、DMARD 併用療法に関する臨床試験も実施されていること（市川 陽一, *平成 10 年度厚生科学研究費補助金総括研究報告書*, 慢性関節リウマチの早期治療方針の確立に関する研究, p1-12, 1999）から、今後、欧米と同様に RA 薬物治療の選択肢の一つとして DMARD 併用療法が盛んになるものと考えられることを説明した。

以上の状況を踏まえ申請者は、現時点で日本人において本剤と MTX を併用した場合の有効性や安全性に関するデータが全く無いため、本剤と MTX との併用を薦めようとは考えていないこと、しかしながら医療行為としてこれらの併用が起り得ると考えられるため、添付文書

*：新薬承認情報提供時に加筆

において十分な注意喚起が必要であり、「警告」、「重要な基本的注意」での肝障害に関する注意喚起に加え、上記の臨床試験結果についても添付文書に記載し臨床現場へ情報を提供すると回答した。

審査センターは、添付文書において注意喚起を促すという申請者の回答は了承するものの、RA の治療において、MTX と本剤の併用は、海外の臨床試験成績やこれに基づいた review など を基に本邦においても実施される可能性が高く、本邦における併用療法の有効性及び安全性について十分な検討・情報提供が必要であると考ええる。

審査センターは、リスク・ベネフィットの観点も踏まえて、本剤と MTX が併用されると考えられる具体的な状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤と MTX を併用することで、ベネフィットがリスクを上回ると考えられるのは、MTX 又は本剤による単独療法を 6 ヶ月以上行っても、十分な効果が得られない場合で、かつ単独療法時に血球減少、感染症・敗血症、肝障害等の臨床問題となる有害事象が認められない場合、また、他の DMARD による単独又は併用療法でも十分な効果が得られない場合で、薬物療法での次の選択肢が、本剤と MTX との併用と考えられる場合であると説明した。また、申請者は、これら併用療法施行時には、モニタリングを遵守し、重篤な血球減少、感染症、敗血症、肝障害等が発現した場合には直ちに投与を中止し、薬物除去法を実施する必要があると考えること、本剤と MTX 併用療法を 6 ヶ月実施しても改善が認められない場合には、他の療法への切り換えを考慮する必要があると考えることを説明した。

審査センターは、以上について了承するが、本剤と MTX を併用する場合には、個々の患者ごとに慎重にリスク・ベネフィットを判断する必要があると考えており、この点については、専門協議でさらに検討することとしたい。

（２）安全性について

１）感染症について

これまでの死亡例を含む感染症症例について集計した上で、安全性を確保するための対策について申請者の見解を示すよう求めた。

申請者は以下のように回答した。

本剤の国内外での臨床試験及び海外市販後報告（平成 年 月 日よりおよそ 9 年 10 ヶ月間*）において、感染症の重篤な症例は 366 例報告され、当該感染症が死亡原因と判定された症例は 48 例であった。このうち敗血症は重篤例 79 例であり、ブドウ球菌 5 例、レンサ球菌 2 例、大腸菌 3 例などを認め、死亡例は 29 例であった（なお、米国での発売日以来およそ 3 年 9 ヶ月の間* に本剤は 341,208 人・年に投与されたと考えられる）。結核については 21 例が報告され、肺結核 10 例、播種性結核 2 例（1 例死亡）などを認めた。呼吸器系感染症は重篤なものとして 142 例報告され、アスペルギルス性肺炎 4 例（1 例死亡）、カリニ肺炎 10 例（4 例死亡）などを認め、計 22 例が死亡であった。皮膚の感染症は重篤なものとして 53 例が報告され、ヘルペスウイルス感染 22 例、丹毒 11 例などを認めた。消化器感染症は重篤

*：新薬承認情報提供時に加筆

なものとして9例（感染症以外の原因による死亡1例）報告された。関節炎（ブドウ球菌性化膿性及び細菌性）は重篤なものとして15例報告された。また、肝胆道系6例、心内膜炎は4例（1例死亡）、尿路感染13例、創部感染4例、感染部位不明の感染症47例（死亡1例）が報告された。

以上のように本剤服用中の患者に感染症が発現し、重篤な臨床経過をたどる症例があることから、感染症に至るリスクのある患者には慎重に投与すること、感染症の兆候を早期に察知し、管理を十分に行うことにより感染症の重篤化を未然に防止すること、重篤な感染症が現れた場合には、本剤の中止及び薬物除去法の施行を含む早急な処置を行うことなどが必要と考えられる。従って、添付文書中の対応とともに患者及び医師、薬剤師に対して十分な安全性情報を提供するための資料として、スターターキット、患者指導箋、パンフレットを用意し注意喚起するとともに、市販直後調査の他、使用成績調査及び2年間長期投与に関する特別調査を実施し、情報を収集する予定である。

審査センターは、以上について了承するが、本剤の使用にあたっては十分な注意喚起及び重篤な症例の経過も含めた情報提供が必要であると考ええる。

2) 骨髄抑制について

白血球減少症が臨床試験で散見されたことと関連して、本剤の安全性をどのように担保するのか申請者に見解を求めた。

申請者は、全臨床試験で、白血球数が減少（ $< 2.0 \times 10^3/\text{mm}^3$ ）した症例の割合は、本剤群で0.2%（3/1684例）、SSZ群で1.5%（2/133例）、MTX群で0%（0/680例）、好中球数が減少（ $< 0.5 \times 10^3/\text{mm}^3$ ）した症例の割合は、本剤群で0.1%（2/1684例）、SSZ群で2.3%（3/133例）、MTX群で0%（0/680例）であり、これらの発現頻度から骨髄抑制が発現している可能性は本剤投与例で0.1~0.2%と推察され、本剤投与による骨髄抑制の危険性はSSZあるいはMTXと同程度と考えられること、添付文書、使用上の注意「2. 重要な基本的注意」の項には「骨髄抑制の重篤な副作用が起こることがあるので本剤投与開始時、投与開始後6ヶ月間は少なくとも1ヶ月に1度、その後は1~2ヶ月に1度、血液学的検査を行うこと。特に、免疫抑制剤や血液毒性を有する薬剤を最近まで投与されていたか又は現在投与中の患者、貧血、白血球減少症、血小板減少症、骨髄機能低下、骨髄抑制の既往歴のある患者、リウマチに起因しないこれらの血液障害のある患者では、本剤の投与開始後、血液学的検査をより頻回に行うこと。」と記載し注意を喚起していることを説明した。

審査センターは以上について了承するが、国内用量反応性試験（添付資料ト-9 2101）で骨髄抑制による汎血球減少を示した症例（症例番号 ）も存在することから、本剤の使用に際しては、十分な注意喚起および重篤な症例の経過も含めた情報提供が必要であると考ええる。

また審査センターは、およそ9年10ヶ月間* に報告された治験薬副作用・感染症症例の詳細を検討したところ、汎血球減少86例のうち、白血球数減少については、 $200-1000/\mu\text{L}$ と著しい減少を認めた症例は20例であった。また、血小板については $30000/\mu\text{L}$ 以下の症例は25例であった。ヘモグロビンについては 6.0 g/dl 以下の症例は4例であった。さらに、汎血球

*：新薬承認情報提供時に加筆

減少例 86 例のうち死亡例は 18 例であり、死亡原因として呼吸不全や敗血症、脳血管障害などが認められた。また、これら症例への対処方法は、G-CSF 投与 29 例 (33.7%)、輸血 22 例 (25.6%)、コレスチラミンによる強制排泄 36 例 (41.9%) であった。

従って審査センターは、本剤投与に伴う重篤な血球減少例が認められており、死亡例も存在することから、本剤使用にあたっては、個々の症例における十分なリスク・ベネフィットの判断及び投与後の厳重な管理が必要であると考ええる。

3) 肝障害について

提出された海外臨床試験及び市販後調査で重篤な肝障害が報告されている。また、平成 13 年 3 月 12 日付で EMEA (欧州医薬品審査庁) より本剤による肝障害について、さらに注意喚起を行うよう public statement が発出されており、それによると平成 年 月 よりおよそ 2 年 6 ヶ月間*に本剤は 104,000 患者・年に使用されたと考えられるが、肝障害は 296 例で報告され、そのうち 129 例は重篤例で、肝硬変 2 例、肝不全 15 例、死亡 9 例が含まれていたと報告されている。また、本邦での臨床試験においては、肝障害による死亡例は認められていないが、因果関係が否定できない重篤な肝障害が、2101 試験 (添付資料ト-28) で 2 例 (症例番号 及び) <転帰: いずれも回復>、2103 試験で 1 例 (症例番号) <転帰: 軽快>の計 3 例認められている。これらのことを踏まえ、本剤の安全性を確保するための対応について申請者の見解を求めた。

申請者は、添付文書、「警告」、「慎重投与」の項等で、肝機能障害のある患者、肝疾患の既往歴のある患者、肝毒性、血液毒性又は免疫抑制作用を有する薬剤を最近まで投与されていたか、または現在投与中の患者に対する注意喚起を記載していること、「重要な基本的注意」の項でも定期的な肝機能検査の実施及び肝機能検査で上昇が認められたときの処置方法を記載していることを説明した。また申請者は、他の副作用と同様に、安全性確保のために資料を作成し、患者、医師等への啓発に努めること、市販後に使用成績調査及び 2 年間の長期投与に関する特別調査を実施して情報を収集する予定であることについても説明した。

審査センターは、他の重篤な副作用と同様に、本剤使用にあたっては、個々の症例における十分なリスク・ベネフィットの判断及び投与後の厳重な管理が必要であると考ええる。また、本剤と MTX を併用した場合には肝機能検査値上昇の発現頻度が非併用時よりも高かったことから、MTX 併用時の肝機能障害リスク増大についても注意が必要と考える (へ項及びト項 (1) 5) 「MTX との併用について」参照)。これらを踏まえ、本剤による肝機能障害を防止するための対策が十分であるかという点については、専門協議でさらに検討することとしたい。

なお、申請時の効能・効果は「慢性関節リウマチ」であったが、平成 14 年 4 月 23 日に開催された日本リウマチ学会総会において、Rheumatoid Arthritis の和名については、「慢性関節リウマチ」から「関節リウマチ」に変更することとなり、審査センターは、今後 Rheumatoid Arthritis

*: 新薬承認情報提供時に加筆

を適応症とする場合には、効能・効果は「関節リウマチ」とすることが適切であると考え。従って、本剤の効能・効果についても「関節リウマチ」とすることが適切と判断した。

3. 医薬品機構による資料適合性調査結果及び審査センターの判断

(1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構により薬事法 14 条第 4 項後段に規定する書面による調査が実施され、多数の不備（試験成績の誤記等）が明らかとなり、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）。また審査センターの審査の過程においても、誤記等が発見された。さらに、申請者からは提出した資料についての数多くの訂正を求める文書が 2 度にわたって提出された。審査センターはこれらの状況を踏まえて、申請当初に提出された資料の信頼性は極端に低いといわざるを得ず、本件についての申請者の見解を示すとともに、全資料についての見直し再整備を実施するよう求めた。

申請者は、信頼性の点で問題のある資料を提出したことについて陳謝し、当初の資料については徹底的なレビューを実施し、改訂資料を作成したことを説明した。また、申請者は、今後同様の事態が二度と発生しないように、社内 SOP を改訂し申請資料の信頼性確保のためのプロセスの明確化、各部署における QC・レビューの徹底等を実施することを説明した。

審査センターは、提出された資料について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、また、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、審査の妨げになると考え、本剤の申請者であるアベンティス ファーマ社に対して強く抗議した。以上のような経緯はあるものの、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。

(2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

提出された資料（添付資料ト-1、添付資料ト-2、添付資料ト-3、添付資料ト-4 及び添付資料ト-9）に対して GCP 実地調査が行われ、ト-1 の 1 症例（症例番号 ）は除外基準に抵触すると判断し、本症例を削除するという条件のもとに GCP 適合と判断した。

なお、審査センターは、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。

4. 審査センターの総合評価

提出された資料から、本剤の RA に対する有効性及び安全性は示されていると判断するが、効能・効果については以下のように変更することが適切であると考え。また、安全性については、本剤による重篤な副作用（肝機能障害、感染症、血液毒性等）も発現しており、本剤を使用するにあたっては、患者の経過を観察しながら十分に注意し、リスク・ベネフィットも考

慮する必要があると考える。

専門委員の意見を参考にした上で、特に問題がないと判断できる場合には、効能・効果を下記のように変更した上で、本剤の輸入を承認して差し支えないと考える。

〔効能・効果〕

関節リウマチ

審査報告（２）

平成 15 年 2 月 10 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。

ロ．物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

規格及び試験方法における比表面積の設定理由及びバイオアベイラビリティとの関連から規格値の妥当性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、比表面積が製剤の溶出率に影響を及ぼすことが確認されているため、これを規格に設定したと回答した。また規格値の妥当性については、バイオアベイラビリティの指標の一つである AUC について、比表面積が規格の範囲内である製剤を用いた場合の AUC の同等性等から、規格値は妥当であるとの回答を行った。

また審査センターは、溶出試験における規格値の妥当性について、製剤間の差の識別性及び生物学的同等性の観点から説明し、試験で用いた界面活性剤の選択理由及び濃度の妥当性についても説明するよう申請者に求めた。申請者は、規格値の妥当性は前出の比表面積、AUC 及び溶出率との関係より妥当である旨の説明を行い、また界面活性剤の使用については、試験における簡便性及び安全性並びに試験結果から、その妥当性を説明した。

以上について審査センターは、申請者が設定している溶出試験の規格範囲が広く、示されたデータからではバイオアベイラビリティが同等であることを必ずしも担保できず、さらに界面活性剤を使用した場合には、溶出率を指標として製剤の良否を識別することが困難になると考え、より詳細に説明するよう申請者に求めた。

申請者は、臨床試験で用いた製剤の溶出率と臨床効果との相関について検討し、個人差等を踏まえると溶出率の差が臨床効果に大きな影響を及ぼす可能性は低い旨を説明した。また界面活性剤については新たな試験を行い、別の濃度及び他の界面活性剤を用いた場合も同等の結果が得られたことを説明した。

審査センターは、界面活性剤の選択についての申請者の説明については了承する。一方、規格として設定された溶出率の妥当性について審査センターは、本来は臨床試験の初期の段階で溶出率とバイオアベイラビリティの関係について検討し、その結果から同等であると考えられる範囲を明らかにした上で、規格値が設定されるべきであると考え、提出された臨床試験成績等から判断すると、本剤の有効性及び安全性に大きな影響はないものと考えられることから、申請者に対して今後の医薬品開発にあたっては、同様の問題が生じないように十分注意するよう指導した。

ハ．安定性に関する資料

申請者が、原薬の保存期間が 12 ヶ月であるものの、製剤の安定性試験の結果よりそれ以上

としても問題ないとしている点について、データ等を示してより詳細な説明をするよう求めた。

申請者は、製剤では するため直接比表面積を測定することはできないが、比表面積が製剤の溶出率に影響を及ぼすため、逆に溶出率の変化により比表面積の経時変化を推定できる旨を回答し、継続中であった PTP/アルミニウムピロ包装における 24 ヶ月までの製剤の長期試験結果（追加添付資料ハ-1）を提出し、結果はいずれも規格の範囲内であり、製剤の安全性は 24 ヶ月まで担保されると考えることを説明した。

しかしながら審査センターは、比表面積が規格内である原薬から製造された製剤における実際の溶出率に比して、製剤の溶出試験で設定されている規格幅は広いと考えられ、規格下限では品質が担保できない可能性があり、再度説明するよう申請者に求めた。

申請者は、一般的に比表面積の変化は原薬の凝集或いは吸湿による溶解とそれに続く再結晶により起こるが、本原薬は吸湿性がほとんどないため凝集による比表面積の変化が考えられること、しかし本剤は製剤化の過程で ため製剤中での凝集は起こりにくく、品質上問題とはならない旨を回答した。

審査センターは以上について了承し、製剤については 24 ヶ月までの安定性が確認されていると判断した。

へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

審査センターは、新たに提出された薬物動態試験成績も踏まえ、肝障害患者への投与及び薬物相互作用について申請者に説明を求め、また、血中薬物濃度測定の実施体制の詳細を確認した。

（１）肝機能障害患者への本剤の投与について

新たに提出された 1039 試験の結果を踏まえ、肝機能障害患者における薬物動態及び安全性について説明し、肝機能障害患者においても用量調節が必要ないとする根拠を明確にするよう申請者に求めた。

申請者は以下のように説明した。

1039 試験は、肝機能障害患者における本薬及び A771726 の薬物動態、安全性及び忍容性を検討することを目的に、欧州において単施設、非盲検非対照試験として実施された。薬物動態解析及び安全性評価対象とされた 20 例の肝機能障害患者の内訳は、男性 17 例・女性 3 例、非喫煙者 7 例・喫煙者 13 例、Child-Pugh 分類でグレード A(score 5)、A(score 6)及び B(score 7)がそれぞれ 14 例、4 例及び 2 例、アルコール性肝硬変 18 例・ウイルス感染性肝硬変 1 例・特発性肝硬変 1 例、年齢は平均 50.2 歳（28～62 歳）であった。用法・用量及び投与期間は、1 日目に本薬 100 mg（錠剤）を単回経口投与し、54～64 日目までコレステラミン（無水物）4 g を 1 日 3 回反復経口投与すると設定された。血漿中 A771726 の Cmax は $9.9 \pm 2.9 \mu\text{g/mL}$ （平均値 ± 標準偏差）、消失半減期は 11.8 ± 5.0 日であり、コレステラミン投与後に一過性に消失速度が増加した。Tmax は Child-Pugh 分類の重症度がグレード A(score 5)→A(score 6)→B(score 7)と増す

につれて、平均 2.7→14.5→60.0 時間に延長し、CL/F (平均値) はそれぞれ 42.6、43.7 及び 22.0 mL/h であった。A771726 の血漿中蛋白結合率 (平均値) は 99.8 % であった。血漿中未変化体は 20 例中 13 例、4-TFMA は全例で定量されたが、定量限界付近 ($5\mu\text{g/mL}$) で推移又は数点のみ定量された被験者においては薬物動態パラメータが算出できなかった。投与後 48 時間までの TFMA-oxanilic acid 及び X910228 の回収率 (平均値) は、それぞれ 5 % (最小値 1.7～最大値 13.1 %) 及び 9 % (最小値 3.8～最大値 16.3 %) であった。安全性について、重篤な有害事象は発現せず、20 例中 17 例に 35 件の軽度～中等度の有害事象が発現したが、全て担当医師の判断により本薬との因果関係は否定された。主な有害事象は、鼓腸 10 件、頭痛 5 件、下痢 4 件及び赤血球尿 3 件であり、鼓腸と下痢はコレステラミン投与による影響であると考えられた。臨床検査については、赤血球尿 3 件、トリグリセリド上昇 1 件、VLDL 上昇 1 件及び血小板血症 1 件が有害事象として報告された。

本試験成績を外国人 RA 患者の PPK 解析結果 (添付資料ト-14)、日本人健康成人を対象とした 100mg 単回経口投与時の成績 (添付資料ト-26 : CT101 及び添付資料ト-27 : 1026) と比較検討した。1039 試験の成績は、同一用法・用量の日本人健康成人を対象とした試験における薬物動態と比較して大きな違いはないと考えられること、PPK 解析との比較においては、男女比及び喫煙率の違いが血漿中 A771726 の薬物動態に影響を与える可能性は否定できないものの、1039 試験での CL/F 及び V_{sys}/F は PPK 解析から得られた結果のほぼ範囲内であると考えられることなどから、肝機能障害患者での投与量調節の必要はないと判断した。Child-Pugh 分類別ではグレード B の患者において、 T_{max} 及び CL/F の平均値に差異が示唆され、これらは肝機能の低下によるものとする。

また、本薬の代謝における肝や小腸の寄与率及び代謝や排泄に肝機能が影響することを決定づけるデータ等は得られていないものの、本薬はヒトにおいて腸肝循環の可能性が大きいことが示唆されている。

なお申請者は、EU で本剤が承認された際 (平成 11 年 9 月 2 日) には 1039 試験の結果は得られておらず、全ての肝機能障害患者に対する投与が禁忌とされたこと、現時点において添付文書での改訂等を行われていないが、本剤のベネフィットはリスクを上回ると判断されており、本剤と肝障害等との関連については、今後とも検討が必要であると考えられていることなどを説明した。

以上を踏まえ申請者は、肝機能障害患者への投与について、1039 試験の成績から用量調節は必要ないと判断しているが、国内臨床試験及び海外市販後報告での肝機能障害関連の有害事象に関する解析結果を踏まえ (ト項参照)、投与前の肝機能検査値が高値の症例では有害事象発現リスクが上昇する可能性は否定できないこと、市販後には多種多様な症例に使用される可能性があることを考慮し、「慢性肝疾患のある患者」への投与を禁忌とすることが適切であると判断した旨を回答した (ト項参照)。

審査センターは、以上について了承するが、本剤の承認を得ている米国においても、欧州と同様リスク・ベネフィットについて適宜検討が行われており、申請者としてこのような海外の

動向も含めた国内外の情報を継続的に収集・検討し、本剤の安全性等について適切に情報を提供することが必要と考え、申請者を指導した。また、本剤の投与にあたっては十分な注意が必要であることから、本剤と肝機能障害との関連性も含め、本剤の安全性については市販後調査の中で十分に検討する必要があると考える。

（２）薬物相互作用について

本剤と併用される可能性のある免疫抑制剤及び抗リウマチ薬に関して、本剤との薬物動態及び薬力学的相互作用の可能性及び安全性上の問題点について検討し、これらの薬物との併用に関する情報提供及び今後の相互作用試験実施の必要性も含め説明するよう申請者に求めた。

申請者は以下のように説明した。

薬物動態学的相互作用について、シクロスポリン、タクロリムス及び NSAID 等、CYP3A4 及び 2C9 により代謝される薬物については、現在までに得られているデータを踏まえると、代謝酵素の観点からは相互作用の可能性は低いものとする。添付文書においては、相互作用の項に代謝酵素に関する一般的な注意喚起及びワルファリンとの併用注意に関して記載している。ブシラミン、サラゾスルファピリジン等の DMARD については、公表文献等を調査した結果、これらの代謝に P450 が関与している可能性は低く、*in vivo* において本剤がこれら DMARD の代謝に影響を与える可能性はないものとする（後藤眞，*新薬と臨床*, 47(2): 118-132, 1998、堀内正人他，*薬学雑誌*, 105(7): 665-670, 1985、Rains CP et al, *Drugs*, 50(1): 137-156, 1995、内田英二他，*臨床薬理*, 21(2): 377-389, 1990 など）。MTX については、約 80 %が未変化体として尿中に排泄され、本剤を併用した場合にも薬物動態に影響はなかった（参考資料ト4 2F01 など）。蛋白結合については、ワルファリン、イブプロフェン、ジクロフェナク及びトルブタミドとの検討結果について薬物動態の項に記載している。これらに加え、トランスポーターに関する情報についても必要と考えられることから、P 糖蛋白を中心に腸肝循環に関連するトランスポーターに関する相互作用の検討を実施する。まず、本剤が P 糖蛋白の基質となる可能性について確認試験を実施し、その結果も踏まえて P 糖蛋白の基質又は阻害剤（シクロスポリン等）あるいは臨床において併用される可能性のある薬物（MTX 等）との相互作用試験を実施する予定である。

一方、薬力学的相互作用については、MTX をはじめ抗リウマチ薬やステロイド剤等の免疫抑制剤を併用した場合には、作用機序を踏まえると、骨髓抑制作用や免疫抑制作用が増強される可能性があることから、当該事項を相互作用の項に併用注意として記載する。また、肝毒性については本剤の臨床試験及び海外での市販後調査結果を踏まえ、警告、禁忌及び相互作用の項に関連する注意を記載する（ト項参照）。

また、リファンピシンについても相互作用試験で A771726 の C_{max} 及び AUC 上昇が観察されており、臨床上での併用の可能性を考慮して併用注意の項で記載する。

審査センターは、A771726 のヒトにおける消失は非常に遅く、本薬による RA 治療においては、過量投与等の場合に類薬とは異なる特別な薬物除去が必要なことを踏まえると、薬物動態

プロファイルを明確にし、薬物動態学的機序に基づく相互作用の可能性について十分な検討を行うことは非常に重要であると考え。検討予定の試験を速やかに実施し、得られた結果については適切に情報提供するよう指導し申請者の回答を了承した（MTX との相互作用についてはト項も参照）。

（３）A771726 の血中濃度測定について

血中薬物濃度測定に関し、採血から結果報告までの手順も含め実施体制について具体的に提示するよう指摘した。

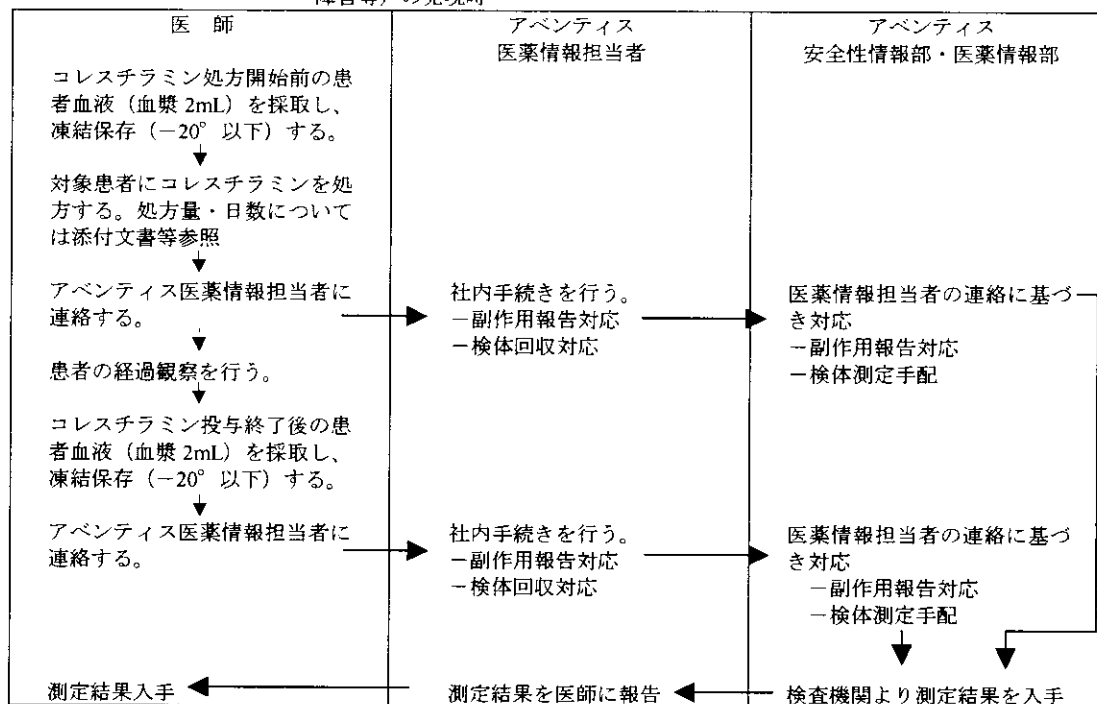
申請者は、下記のような血中濃度測定フローチャート（案）を提示し以下のように説明した。

血中薬物濃度測定フローチャートにおいて、薬物除去の必要性を判断した際に薬物濃度測定のための採血を行うこと、薬物除去は濃度測定結果が得られる前に開始すること、結果報告までの所要期間は7～10日程度となることを示した。また、医療従事者への伝達に関連した検討・準備事項として、①医薬情報担当者への定期的な適正使用情報に関する教育研修、②医師向けの「安全使用に関する冊子」の作成、③市販直後調査における注意喚起及び啓発を考えている。

審査センターは、回答については了承するが、臨床現場で円滑な対応が行えるよう、血中濃度測定の一連の手順も含めた薬物除去法に関する情報が、関係者へ周知徹底される必要があると考え、当該事項に対して適切に対応するよう申請者を指導した。

血中濃度測定フローチャート（案）

アラバ血中濃度測定依頼 → 重篤な副作用（例：スティーブンス・ジョンソン症候群、TEN、血球減少症、重篤な肝障害等）の発現時



（４）薬物動態の変動要因について

本剤の用量設定について、本邦で実施した 2101 試験（添付資料ト-28）で、20 mg 群よりも低い用量である 10 mg 投与群で重篤な汎血球減少が認められていること、外国人との体格差、高齢者への投与を考慮した場合 20 mg ではなく 10 mg で維持することが適切な場合があると考えられることなどから、A771726 の定常状態時血中濃度が上昇する状況について、薬物動態解析結果を踏まえて考察するよう申請者に求めた。

申請者は以下のように説明した。

MN301（添付資料ト-12）、MN302（添付資料ト-13）及び 2101（添付資料ト-28）試験の 10 及び 20 mg 投与群を対象とした探索的な検討より、定常状態 A771726 濃度は、性別が女性、投与前 AST（GOT）が高い場合、肝障害及び高脂血症の既往歴・合併症を有する場合に上昇し、喫煙により低下することが示唆された。国内 2101 試験では、これら要因が複雑に影響し、高用量になるほど個人間変動が大きくなることが示されていると考える。以上を踏まえ、症状及び体重によっては、本剤の維持投与量を低用量の 10mg/日とする用法も必要であると考え、用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の記載を以下のように変更する。

〔用法及び用量〕

通常、成人にはレフルノミドとして 1 日 1 回 100 mg 錠 1 錠の 3 日間経口投与から開始し、その後、維持量として 1 日 1 回 20 mg を経口投与する。なお、維持量は、症状、体重により適宜 1 日 1 回 10mg に減量する。

（下線部変更箇所）

<用法・用量に関連する使用上の注意>

（以下の事項を追記）

本剤 1 日 20 mg 投与中に ALT（GPT）が基準値上限の 2 倍以上 3 倍以下に上昇した場合には、1 日 10 mg に減量し、より頻回に肝機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。ALT（GPT）が基準値上限の 3 倍以上に上昇した場合、又は 1 日 10 mg 投与中においても 2～3 倍の上昇が持続した場合、本剤の投与を中止し、薬物除去法を施行する等、適切な処置を行うこと。〔「10. その他の注意」の項参照〕

審査センターは、本邦での用法・用量を「10～20 mg を 1 日 1 回」と設定することも考えられるが、本剤の有効性を担保するため通常維持用量としては 20 mg を用い、個々の症例の背景等によりリスク・ベネフィットを考慮した上で、維持用量を適宜 10 mg に減量する方が妥当であると判断し、申請者が提示した用法・用量については了承して差し支えないと考える。しかしながら、審査センターは、維持用量として 10 mg を用いる場合の判断の目安を提示する必要があると考え、薬物動態解析の結果、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上記の要因については、参考として薬物動態の項へ記載し、また、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項において、「患者背景によっては血中濃度が高くなる可能性があるので、リスクとベネフィットを勘案し維持量を選択すること【【薬物動態】1 の項参照】」と追記して、医療現場に情報を提供することが適切であると判断した。この点について申請者

に対応を求め、申請者は了承した。さらに審査センターは、血中濃度が上昇する可能性のある患者群に本剤を投与した場合の安全性については、市販後調査の中で十分に検討すべきであるとする。

ト．臨床試験の試験成績に関する資料

(1) MTX との併用について

追加で提出された本剤と MTX との併用に関する二重盲検比較試験（追加添付資料ト-1: 4001 <Kremer JM et al, *Ann Intern Med*, 137: 726-733, 2002>）の中で、有効性については、本剤を MTX と併用することで、MTX 単独投与時よりも上乗せ効果がある旨が述べられているが、一方で、肝機能検査値異常発現率は MTX 単独投与時よりも本剤併用群で多く、肝機能をモニタリングし本剤 10 mg から投与を開始して必要に応じて増加させるべきである旨が述べられている。審査センターは、本剤と MTX との併用について、現時点で有効性及び安全性は確立されていないと考えており、これらの点も踏まえて本剤と MTX との併用について再度申請者の見解を示すとともに、本剤と MTX との併用について注意を喚起するよう対応を求めた。

申請者は、本邦での本剤と MTX の併用を薦めるつもりはなく、EU 及び米国においても、本剤と MTX の併用については当局による審議が続いており、現時点で本剤と MTX とを併用した際の有効性及び安全性は確立していないと考えることを述べ、添付文書「警告」の項では MTX 等の肝毒性等を有する薬剤を投与中又は最近まで投与していた患者では、副作用の発現が増加するおそれがあり、リスクとベネフィットを勘案して本剤を投与する旨を記載していること、「相互作用」の項では MTX について併用注意としたことを説明した上で、「その他の注意」の項では MTX と本剤を併用した場合の試験成績を記載しているが、その項に「本剤とメトトレキサートを併用した際の有効性及び安全性は確立していない。」という記載を追記すると回答した。

審査センターは、以上について了承するが市販後調査の中で併用例について本剤の安全性を検討する必要があると考える。

(2) 肝機能障害について

審査センターは、本剤投与による肝機能障害について重大な関心を持っており、これまでに本剤を投与された患者における肝機能障害について、最新データをもとに集計し、死亡を含む重篤な症例等から本剤の安全性を検討するよう申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。

平成 年 月 日（アベンティス ファーマ社が本剤についてのデータ集計を開始した日）よりおよそ 10 年間* の「治験薬副作用・感染症症例」にもとづいて集計した肝機能障害関連の有害事象は 961 例で、主な事象は肝機能検査 NOS 異常 418 例、ALT(GPT)上昇 116 例などであった。肝機能障害関連の有害事象が認められた 961 例のうち、死亡を含む重篤な症例は 418 例（このうち死亡例は 47 例）であった。なお死亡例（47 例）のうち、肝障害関連の

*：新薬承認情報提供時に加筆