

該目標を達成するためには診断を適切に行い予後を予測する必要があり、また治療上、患者教育も重要で、医師をはじめとする医療関係者が十分に患者をサポートする必要があると考える。RA 治療の一つとして薬物療法があり、NSAIDs の使用やステロイドの関節腔内投与あるいは少量のプレドニゾン内服などとともに、DMARD が使用されることが現状であると認識しているが、現在、本邦で使用できる DMARD の種類は海外と異なっており、MTX の最大使用可能用量についても海外よりも低く設定されている。さらに、MTX との併用療法についても海外では多くの臨床試験が実施され、ガイドラインあるいはレビューに取り上げられているが (Pisetsky DS & St.Clair EW, *JAMA*, 286: 2787-2790, 2001、Kremer JM, *Ann Intern Med*, 134: 695-706, 2001、Drosos AA, *Drugs*, 62: 891-907, 2002)、本邦での検討は必ずしも十分ではない。

従って審査センターは、臨床試験結果から判断すると、現時点で本剤は他の DMARD が効果不十分でかつ MTX を併用した場合に使用することが適切であると考え。そして、本邦において、本剤を含む新たな RA 治療薬が提供された場合には、適切な治療方法を本邦で確立していくことが重要であり、関連するガイドライン等についても早期に検討・改訂していくことが必要と考える。そのためには、本剤の情報が患者、医師をはじめ、関連学会、医療現場等へ十分に提供されることが重要であると考え。

また審査センターは、本剤は、新たな作用機序を有しており、有効性は認められるものの、一方で重篤な副作用を発現する薬剤であることから、本剤の使用にあたって医師は、①本剤のメリットのみでなくデメリットについても熟知すること、②患者の背景、症状、RA 活動性等に基づき、本剤のリスク・ベネフィットを十分に勘案すること、③本剤使用前に、患者に対して、予測される副作用を十分に説明することが必要であると考え。

以上の点については専門協議で更に検討することとしたい。また、現在の効能・効果の記載では、「関節破壊の進展防止」、「身体機能障害の改善」といった事項も含まれており、このような記載を含めることが適切かという点についても、専門協議での検討を踏まえて判断することとしたい。

(2) 有効性の評価について

1) 主要評価項目の妥当性について

有効性主要評価項目が、海外の第Ⅱ相試験において Paulus 基準 20%以上から ACR 基準 20%以上へと変遷していることから、審査センターは、申請者に対し変更の経緯及び両基準の相関性について説明を求めた。

申請者はまず、両基準設定の経緯について以下のように回答した。

Paulus 基準は 1990 年に示された複合的臨床改善評価指標であり、欧州で実施された第Ⅱ相試験についてはこの基準に基づいて実施されたものである。一方、ACR 基準は 1996 年に臨床試験において実施されるべき必要最小限の評価方法として考案されたものであり、米国で実施された後期Ⅱ相試験および第Ⅲ相試験については ACR 基準 20%以上改善率を主要評価項目として実施された。これらの基準は、どちらも 1999 年に FDA が示した RA 治療のための評価が

イドラインで RA の症状改善の評価項目として推奨しているものであるが、米国での臨床試験を実施するにあたり、FDA と相談の上 ACR 基準によって欧州で実施した臨床試験成績と同様な成績が得られるかを確認することとなった。

次に申請者は、欧州で実施された第Ⅱ相試験（添付資料ト-3 C0168T14）では両基準について検討されているため、これらの相関性を検討したところ各評価時点での推移は同様に、最終評価時点での改善度分布は以下に示すとおりであり、相関性が示唆されたことを説明した（Spearman の順位相関係数 $r_s=0.818$ ）。

		Paulus 基準									
		<20%	改善率								
			20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%	
ACR 基準	<20%	55	2	0	2	0	0	0	0	0	0
	改善率	20%	3	0	0	0	0	0	0	1	0
		30%	1	0	1	0	1	0	1	0	0
		40%	0	0	0	1	0	0	0	1	0
		50%	0	0	0	0	3	2	0	0	1
		60%	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		70%	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		80%	0	0	0	0	0	1	0	0	3
		90%	1	0	0	0	0	1	1	0	5

審査センターは以上について了承した。

2) ブリッジング試験の評価（MTX 効果不十分例の取扱い）について

ブリッジング試験と位置付けられている試験（国内：添付資料ト-10<プロトコル番号 TA-650-P3-01>、海外：添付資料ト-6<C0168T22>）は、いずれも「MTX を使用しているにもかかわらず活動性を示す RA 患者」を対象としているが、4 週間のスクリーニング（投与前観察期間）時における MTX 投与量は、プロトコル上、国内試験で 6 mg/週以上、海外試験で 12.5 mg/週以上と異なって設定されていることから、実際に臨床試験に組み込まれた患者の RA 活動性、重症度等が異なる可能性があり、国内で対象とした患者は、真に MTX で効果不十分な患者といえるかについて申請者に説明を求めた。

申請者は、MTX 使用量の規定は、各国で設定されている用法・用量に基づき定められているもので、実際に本剤投与前の MTX 使用量は国内試験で 6~15 mg/週（中央値 6.0 mg/週）、海外試験で 10~35.0 mg/週（中央値 15.0 mg/週）であり、国内で低かったものの、この点については、国内試験開始前に、医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構（医薬品機構）で治験相談を実施し、国内で設定されている用法・用量の範囲に基づき MTX 効果不十分例を規定し、治験を実施することはやむを得ないということを確認している旨回答した。その上で申請者は、ブリッジング対象となった国内外の臨床試験において、使用された MTX 投与量と疼痛・腫脹関節数との間に相関性は認められず、投与群間で MTX 使用量に偏りもなく、MTX 効果不十分という判断は、治験担当医師が各患者における MTX の有効性、有害事象、年齢、合併症等を考慮し、MTX をこれ以上増量できない場合として判断しているものと考えられ、MTX 単独で十分な改善を認めなかった症例を対象に本剤の有効性等が確認されたものとする旨を説明

した。

また申請者は、国内外でのブリッジング試験（国内：添付資料ト-10 TA-650-P3-01、海外：添付資料ト-6 [ATTRACT] C0168T22）における患者を Steinbrocker の Stage 及び Class により層別して ACR 基準 20 %以上改善率を算定したところ、ACR 基準 20 %以上改善率は Stage 及び Class により大きく異なることはなく、本剤群とプラセボ群との差が認められ、国内外での改善率に大きな差はないと考えられる旨を併せて説明した。

審査センターは、国内でのブリッジング試験（添付資料ト-10 TA-650-P3-01）における MTX 使用量の規定が海外よりも低く設定された事については、医薬品機構での検討にもあるように、現在の状況を考えてやむを得ないものとする。しかしながら、国内ブリッジング試験に組み入れられた症例は、疼痛関節数 30 以下あるいは腫脹関節数 20 以下の症例がいずれも 86.4 %（127/147 例）であり、海外での症例（疼痛関節数 30 以下：49.8 %（213/428 例）、腫脹関節数 20 以下：52.6 %（225/428 例））と明らかに異なり、国内試験の対象となった患者での RA 活動性は低いと考えられること（なお、Steinbrocker の Class 分類でもⅢ・Ⅳに属する患者の割合は国内で低かったが、Stage 分類では逆に stage IV に属する患者の割合が国内で高かった）、国内における MTX の用量は海外に比べ低用量であることから、国内で対象となった患者は海外で対象となった患者よりも、より活動性の低い患者であった可能性は否定できないと考える。しかしながら、審査センターは、ブリッジング対象となった国内外の両試験ともプラセボ群が設定され、プラセボとの差が認められていることから、本剤 3 及び 10 mg/kg での有効性は示されており、有効域が国内と海外で大きく異なる可能性は低いと考えること、本剤のようなモノクローナル抗体製剤で厳密な用量設定を実施することは一般的に困難であると考え、ACR 基準 20 %以上改善率は Steinbrocker の Stage 及び Class で層別した場合にも大きな違いはなく、患者の重症度が本剤の有効性に大きく影響する可能性は低いと考えられることから、海外臨床試験結果を本剤の評価に利用することは可能と判断するが、本邦において MTX をはじめとする DMARD で十分治療されていない RA 患者が、安易に本剤を使用することは、リスク/ベネフィットの観点からも好ましくなく、臨床医が患者の状況、治療方針について十分検討した上で、本剤の使用を開始すべきであるとする。

3) 用法・用量の妥当性について

用法・用量設定の根拠を示すように申請者に求めた。特に、投与間隔を初回投与後、2、6 週に投与しその後 8 週間の間隔で投与すると設定した根拠及び国内第Ⅱ相用量設定試験（添付資料ト-9 TA-650-P2-03）の結果から、3 mg/kg 又は 5 mg/kg が日本人での至適用量となる可能性があったにもかかわらず、国内第Ⅱ/Ⅲ相ブリッジング試験（添付資料ト-10 TA-650-P3-01）で 5 mg/kg 群を設定して検討しなかったことの妥当性について申請者に見解を求めた。

申請者は、①本申請の用法・用量は、米国で承認された用法・用量と同一で、ブリッジング対象試験である ATTRACT 試験（添付資料ト-6 C0168T22）の結果に基づくものであるが、投与方法及び用量設定については、海外第Ⅰ相試験及び第Ⅱ相試験で検討された結果であること、

②一方、国内第Ⅱ相用量設定試験で本剤 5 mg/kg の有効性が示唆されたが、当該試験は MTX 非併用の試験であることから、国内第Ⅱ/Ⅲ相ブリッジング試験では検討しなかったこと、③しかしながら、この国内第Ⅱ/Ⅲ相ブリッジング試験の結果から本剤の有効性及び安全性が示され、海外臨床試験成績を外挿することが可能と考え、海外と同一の用法・用量を本邦で設定可能と考えたことなどを説明した。

審査センターは、国内第Ⅱ相試験は MTX 非併用下での検討であるため、5 mg/kg について検討しなかったとする申請者の主張は、国内第Ⅱ相試験の意義そのものを否定するものであること、既存の試験結果を無視してブリッジング試験の結果のみから考察することは日本人における有効性及び安全性を確保するための用量設定という視点を欠いていることから、これら申請者の主張は不適切であると考え。本剤の日本人における用法・用量について審査センターは、国内第Ⅱ/Ⅲ相ブリッジング試験の成績から 3 mg/kg での有効性は確認されており、海外の臨床試験成績も参考とすると、海外と同一の用法・用量を日本人に適用することについて評価することは可能と考えるが、5 mg/kg についての検討は不十分といわざるを得ず、海外で設定されている用法・用量が日本人での至適用量であるか否かという点については、更に検討の余地があると考え。

また、日本人に 3 mg/kg を投与して効果不十分な場合に、5 あるいは 10 mg/kg のいずれの用量を投与すべきかという点についても十分に検討されておらず、本剤のリスク・ベネフィットを勘案すると、さらに検討が必要ではないかと考える。特に、10 mg/kg 群での ACR 基準 20% 以上改善率は、国内で 52.9% と 3 mg/kg 群での改善率 (61.2%) よりも低く、増量時の用量として海外と同一の 10 mg/kg を選択することが適切か否かについては、リスク・ベネフィット比を考慮して検討すべきであると考え。

最近、国内第Ⅱ相試験で本剤を 3 回投与した患者について、1 年後までフォローした結果、本剤を 3 回投与したのみで、その後投与していない場合であっても、1 年後の疼痛関節数、腫脹関節数及び CRP における改善は、米国で実施された 1 年間投与試験での成績とほぼ同様であったことが治験を担当した責任医師から明らかにされ (竹内勤, 日本醫時新報, 4040: 8-18, 2001、竹内勤他, リウマチ, 42(2): W4-3<第 46 回日本リウマチ学会総会・抄録>, 2002)、日本人での投与方法としてはさらに検討が必要であることが示唆されている。

この点について審査センターは当該報告が臨床試験成績に基づくものではないため、現時点では評価できないが、本剤の投与方法について 1 つの可能性を示唆するものであり、今後日本人により適した投与方法がさらに臨床試験で検証されていくことが望ましいと考える。

以上の点についてはさらに専門協議で検討することとしたい。

4) 性別による有効性の違いについて

国内外の臨床試験において主要評価項目である ACR20%以上改善率で男性ではプラセボとの差は認めらず、有害事象発現率も男性で高い傾向にあったことから、本剤の有効性及び安全性評価における性別の影響を検討するよう申請者に求めた。

申請者はまず有効性について以下のように回答した。

ブリッジング対象である ATTRACT 試験（添付資料ト-6 C0168T22）において、主要評価項目である 30 週時の ACR20%以上改善率は、本剤群が女性で 53.4%（140/262 例）、男性で 47.8%（38/78 例）、プラセボ群が女性で 18.6%（38/78 例）、男性で 27.8%（5/18 例）であり、本剤群とプラセボ群との間に女性では有意差が認められたが、男性では有意差は認められなかった。しかし、本剤群での改善率に男性と女性で有意差は認められなかった。

国内第Ⅱ/Ⅲ相ブリッジング試験（添付資料ト-10 TA-650-P3-01）において、主要評価項目である 14 週時の ACR20%以上改善率は以下のものである。10 mg/kg 群での改善率はプラセボ群よりも有意に劣る結果となっているが、10 週以降の改善率が大きく低下しており（ACR20%以上改善率 10 週：44.4%（4/9 例：データなし 2 例は母数に含めない）、14 週：9.1%（1/11 例））、疼痛関節数の増加、CRP 上昇が影響している可能性もあるが、原因は不明であり、男性の例数が少なく、個々の患者では改善が認められた症例もあることから、この結果を持って本剤の有効性が男性で劣ると考える必要はないと判断した。

	プラセボ	3 mg/kg	10 mg/kg
女性	17.1% (6/35 例)	57.5% (23/40 例)	65.0% (26/40 例)
男性	41.7% (5/12 例)	77.8% (7/9 例)	9.1% (1/11 例)

一方安全性について申請者は以下のように説明した。

ATTRACT 試験における 102 週までの本剤群における有害事象発現率は、男性で 97.4%（76/78 例）女性で 97.7%（258/264 例）と差は認められなかった。また、国内第Ⅱ/Ⅲ相ブリッジング試験での本剤群における有害事象発現率は、男性で 100%（20/20 例）、女性で 98.8%（79/80 例）であり、海外と同様に差は認められなかった。

以上から、本剤を RA 患者に投与した場合に、有効性及び安全性について性別における特別な差異はないものとする。

審査センターは、RA の特徴でもあるが、検討された男性患者の例数が少なかったことが評価に影響している可能性は否定しないものの、国内第Ⅱ/Ⅲ相ブリッジング試験における男性での ACR20%以上改善率は明らかに女性と異なった挙動を示しており、プラセボ群に比して有意に劣っていたことを十分に説明出来る根拠は得られておらず、市販後調査において性別の影響を確認する必要があると考える。

（3）安全性について

1）結核による死亡を含む重篤な有害事象について

欧米において本剤市販後に死亡を含む重篤な結核が多発している事について、最新の集計結果を示すとともに、本邦で本剤発売後に予測される結核による死亡者数を示すよう申請者に求めた。さらに、本剤による結核発現について、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。

本剤は 1998 年 9 月 30 日（米国での発売開始日）～2002 年 2 月 23 日までに世界で約 27.1 万

例に投与されている。結核は 178 例で報告され、米国 56 例をはじめとして各国で結核発現例が報告されている。本邦における対 10 万人換算の結核罹患数は 31.0 人（Global Tuberculosis Control WHO Report 2002：下記表参照）で、この数字に欧米各国での結核発現例数／結核罹患例数比を乗じて計算される本邦での結核発現例数は、対 10 万人換算で 115.0 人から 839.5 人となる。

国別結核発現例数（／年）

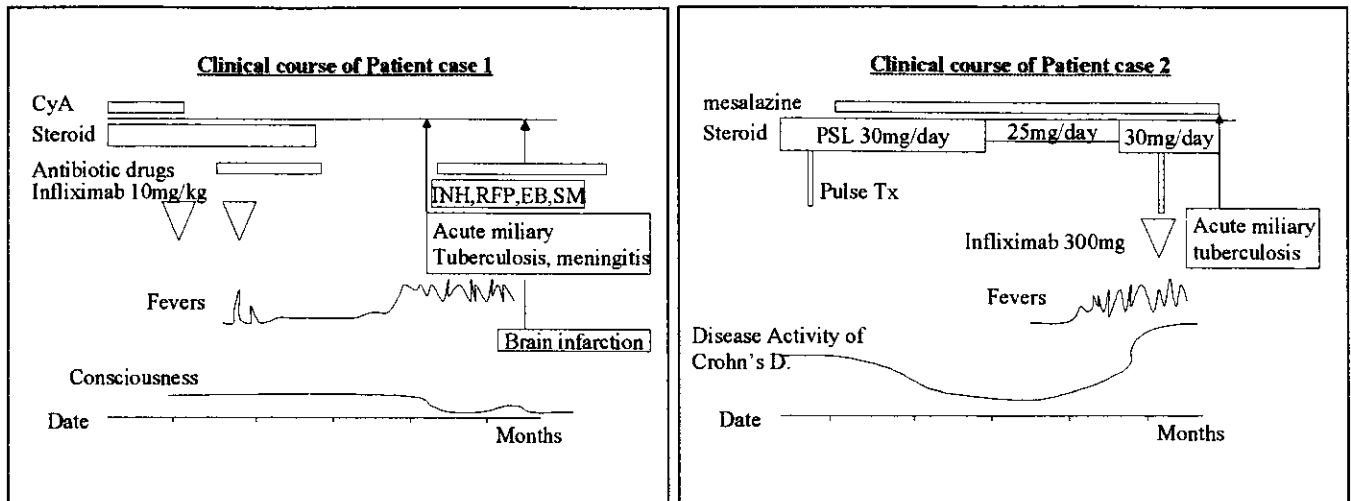
国名	投与例数	結核発現例数／死亡数	結核発現例数（10万人換算）	結核罹患例数*（10万人換算）	結核発現例数／結核罹患例数
米国	174,772	56／11	32.0	5.8	5.52
ドイツ	14,557	6／0	41.2	11.1	3.71
スペイン	10,469	36／3	343.9	20.0	17.19
フランス	8,604	24／1	278.9	10.3	27.08
イタリア	8,548	11／2	128.7	6.1	21.10
英国	7,563	5／0	66.1	10.4	6.36
日本				31.0	

* Global Tuberculosis Control WHO Report 2002（2000年のデータ）

米国では本剤による結核予防プログラムが実施され、結核の報告例は実施前に比べて減少していることから、本邦においても十分な対策をとれば結核発現例数を抑制する事が可能と考える。また、平成11年の推定MTX使用患者数は26,316人であり、臨床試験では約40%が効果不十分と報告されていること（リウマトレックスカプセル2 mgの添付文書においてMTXの有効率は約60%であると記載されている）から、本剤の投与対象となる患者は最大1.1万人/年と予想される。従って、各国における対10万人換算結核発現例数より本邦での本剤投与による結核発現例数を推定すると3.9～27.5人/年となり、欧州5か国での死亡率（7.3%（6/82例））より本邦での推定死亡例数は0.28～2.01人/年と算定される。

審査センターは本剤投与による結核の発現及びこれによる死亡について重大な関心を抱いている。海外では本剤発売開始後、結核による死亡は数多く報告されており、特に粟粒結核、肺外結核の占める割合が高いため発見しにくく、死亡に至る可能性が十分にあると考えている。申請者の示した予測値は、あくまでも推定であり欧州5か国での死亡率から算定された結果であるが、米国で本剤の投与が開始された際に数多くの結核患者が認められていることから、本邦でも同様の事態が生じる可能性は否定できない。申請者が提示した最大結核発現例数（10万人換算）は839.5人であり、仮に本邦でのMTX効果不十分患者が1.1万人、死亡率が米国と同様（19.6%（11/56人））であったと仮定すると、予測死亡例数は18人/年と算定されることになる。

申請者の集計後2002年9月30日までの7ヶ月間に、海外では16例の結核が新たに報告されており、このうち6例は死亡している。また、国内でも粟粒結核が2例報告されており、1例（下記Case 1）はベーチェット病の臨床試験において本剤投与2回目に発熱、リンパ節腫脹を認め、結核性髄膜炎を含む重篤な経過をたどり植物状態に至った症例、もう1例（下記Case 2）は、市販後報告としてクローン病患者に対し本剤が投与され、1カ月以内に粟粒結核を認めた症例であった。



Case 2の特徴は、プレドニゾロンの長期大量投与（30 mg/day 5 months）にもかかわらず発熱及び消化管出血が認められ、原疾患のコントロールができないと判断され、さらなる免疫抑制剤としてデキサメタゾン（PSL 60 mg換算）と本剤300 mgが同日に投与されたことである。原疾患の治療としてこのような治療法が適切であったか、あるいは結核による発熱という可能性を完全に除外できていたのか、さらに、本症例は添付文書の警告に従って既往歴の確認や抗結核薬の投与などを適切に行っていたかについては確認できない。本剤がRA患者に適応されれば、本症例と同様に重篤でコントロールが効かない場合に、他の強力な免疫抑制剤とともに併用使用される可能性もあり、粟粒結核を含む重篤な感染症を発現させる可能性は十分に考えられる。

従って、審査センターは、本剤による死亡を防ぐために、添付文書での対応のみならず、医師をはじめとする医療関係者や患者自身が、本剤の特徴を十分に認識して使用することが重要であり、そのために必要かつ十分な情報が提供されるべきであると考え。また、申請者は市販後に、国内のみでなく、海外での死亡例・重篤な有害事象等について、逐次詳細に検討・整理した上で、適切に情報提供すべきであると考え。

2) 結核の予防について

本邦では結核既往歴をもつ症例が多く、再燃率が海外に比べ高くなる可能性があることも踏まえ、RA患者に本剤を適用した際の結核発現予防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。

結核の発現に関して、免疫抑制剤の投与を受けているRAを含む膠原病患者では、粟粒結核などの肺外結核が通常より多く観察される事が報告（Hernandes-C B et al, *Clin Exp Rheumatol*, 17: 81-87, 1999）されている。実際に本剤での粟粒結核発現率は以下のとおりであり、通常での発現率（2%程度）よりも高いと考えられること、また、本剤により認められた結核の多くが投与後2カ月以内に発症しており、既感染患者の再燃と考えられることから、投与前に結核感染の有無を十分に確認すること事が特に重要であると考え。

国名	2002年2月23日現在		
	結核 発現例数	粟粒（播種性）結 核発現例数	死亡例数
米国	56	11 (19.6%)	11
カナダ	4	2 (50.0%)	1
メキシコ	4	0	1
ペルー	1	0	0
チリ	1	0	0
アルゼンチン	1	1 (100.0%)	0
ベネズエラ	1	0	0
フランス	24	9 (37.5%)	1
スペイン	36	8 (22.2%)	3
イタリア	11	3 (27.3%)	2
英国	5	1 (20.0%)	0
ドイツ	6	1 (16.7%)	0
アイルランド	3	1 (33.3%)	0
ベルギー	4	0	0
ポーランド	5	0	0
ポルトガル	2	1 (50.0%)	0
オランダ	2	1 (50.0%)	1
スイス	1	1 (100.0%)	1
スウェーデン	3	0	0
ノルウェー	1	1 (100%)	1
フィンランド	2	1 (50.0%)	1
チェコ	1	0	0
トルコ	2	1(50.0%)	0
南アフリカ	1	1 (100.0%)	1
日本*	1	0	0
合計	178	44 (24.7%)	24

*：日本においては粟粒結果の発現が0となっているが、結核が認められたとする1例はベーチェット病における症例であり、後に粟粒結核であったことが明らかとなっている。この症例以外にも、クローン病の市販後に1例で粟粒結核が認められている。（症例の詳細は、上記(3)「1」結核による死亡を含む重篤な有害事象について」参照）。

従って、添付文書の警告欄に本剤投与前に結核の既感染の有無を確認し、胸部X線検査、ツベルクリン反応検査等を実施する事が明記されており、活動性結核患者への投与は禁忌、既往のある患者への投与は慎重投与とし、当該患者では抗結核薬を投与した上で本剤の投与を行い、投与後は定期的に関診、胸部X線検査等を実施し、再燃について十分観察する必要がある旨を記載している。なお、本邦ではBCG接種による影響が強くツベルクリン反応検査による診断は難しい状況にあるが、本検査の意義は否定されるものではないと考える。

また、胸部X線検査で陳旧性結核が疑われる場合には、更にCT検査を実施し、専門医に相談することも考慮に入れ、医師に対し適正使用を目的に情報提供するとともに、パンフレットを作成し、結核の評価について説明を行い、説明を受けた医師には適正使用情報伝達確認票に署名してもらおうこととしている。

一方、RA患者に対しては、既承認のクローン病での場合と同様に説明用小冊子及び患者手帳を作成し、結核を含む本剤の安全性について説明する予定である。

審査センターは、以上について、申請者が示した問診及び各種検査は、医学上常識であり特別な対応ではないと考えることから、本剤による結核発現の予防が、これらの対応のみで十分であるかは疑問である。本剤投与による結核発現の特徴は、投与直後であること、さらに肺結核ではなく粟粒結核の場合もあり肺にはなんら異常が認められない場合があること、そして致死率が高いことである。一般に、重篤なRAを含む膠原病患者に対し強力な免疫抑制剤を投与する場合、結核、カリニ肺炎、真菌症などの感染症をいかにコントロールし治療を行うかが重要であり、一定期間の入院及び定期的な胸部X線検査、血液検査、抗結核薬などの投与が行われる。また、プレドニゾロンの投与が行われる場合は30 mg/day以上の場合は入院治療が実施されている。

従って審査センターは、本剤の投与にあたっては、特に投与初期の管理として、患者の状態及び他のステロイド剤を含む免疫抑制剤の併用状況を考慮の上、大量ステロイド投与時と同様に厳重な入院管理も選択肢の一つとすべきであると考え。また、結核が発現した症例については、詳細に調査・解析し、速やかに臨床現場に広く情報提供することが重要であると考え。この点についてはさらに専門協議で検討することとしたい。

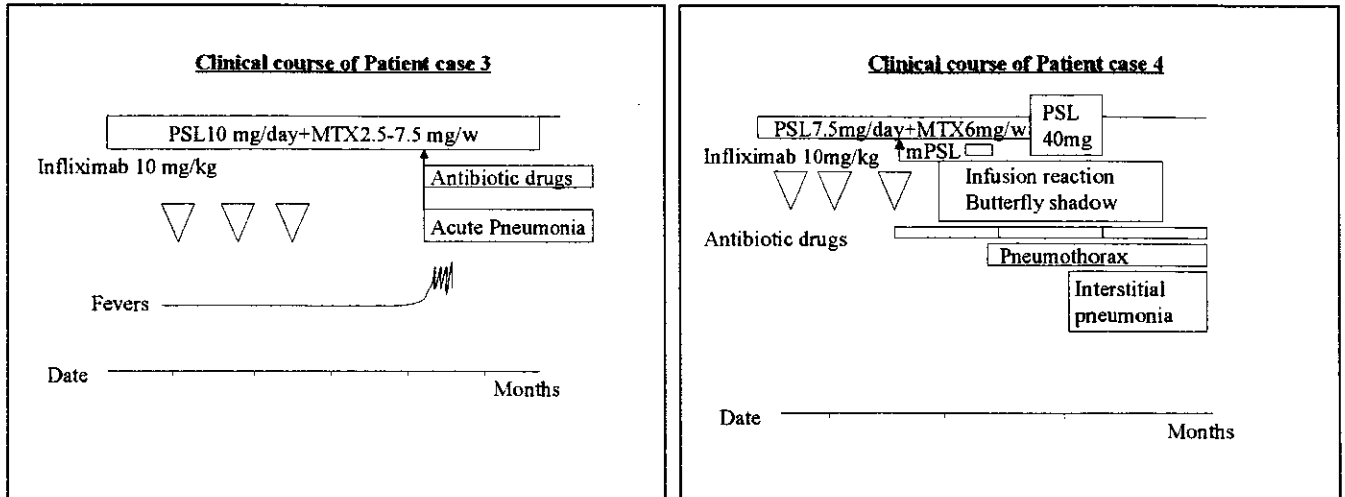
3) その他の重篤な感染症について

市販後調査において死亡例を含む重篤な感染症が海外で数多く報告されている。また、国内臨床試験では重篤な感染による死亡2例が報告されている。審査センターは申請者に対し、死亡した症例の詳細な経過を説明するとともに、感染症についての申請者の見解を求めた。

申請者は以下のように回答した。

欧米における市販後情報として様々な日和見感染が報告されている。1998年9月30日（米国での発売開始日）～2001年6月30日までの集計では、結核84例の他、ヒストプラズマ症9例（1例死亡）、カリニ肺炎12例（3例死亡）、リステリア症8例（2例死亡）、アスペルギルス症9例（3例死亡）、カンジダ症7例（3例死亡）、クリプトコッカス2例、コクシジオイデス2例（1例死亡）、さらに2001年2月24日から同年8月23日までの集計では、その他の感染症として非定型抗酸菌症4例（1例死亡）、サイトメガロウイルス感染6例（2例死亡）が報告されている。このため、本邦においても市販後に日和見感染発現の可能性は否定出来ず、注意喚起が必要と考える。国内臨床試験では2例の死亡例が報告されており、1例（Case 3）は、本剤3回投与し2カ月後に重篤な肺炎を発症し、死亡に至った症例であり、もう1例（Case 4）は本剤3回目投与時に肺水腫、肺炎を認め、その後間質性肺炎を併発し死亡に至った症例であった。

審査センターは、2002年2月から10月までに審査センターに報告された副作用報告を集計した。その結果、感染症による死亡例はおよそ100例報告されており、有害事象死亡例のおよそ半数が感染症によるものと考えられ、欧米の市販後においても、感染症の発現が引き続き認められている。従って、審査センターは日和見感染についても、十分注意が必要であり、結核の場合と同様に十分な対策と情報提供が必要であると考え。



国内の死亡例について、審査センターは、Case 3 及び Case 4 とも因果関係を否定することは困難であると考え。各症例の経過を図示すると以上のものであり、Case 3 は、本剤 10 mg/kg を 0、2、6 週に 3 回投与し、本剤投与開始 3 カ月後に重篤な肺炎を発症し死に至った症例である。MTX 2.5-7.5 mg/週とプレドニゾン 10 mg/日を併用しており、RA 患者に本剤を投与した時に発現する感染症の典型的な経過と考えられる。肺炎の起炎菌として緑膿菌と真菌が同定されており、日和見感染症に対する継続的な管理(血液検査、胸部 X 線検査など)が必要と考えられる。Case 4 については、本剤投与 3 回目の 3 日前の胸部 X 線上、肺尖部胸膜肥厚、及び平低化、気腫性変化を認めている。3 回目投与直後にはいわゆる Butterfly Shadow を認め、塩酸ドパミン (カタボン Hi) の投与を受けており、明らかなショックと考えられる。また、これを契機に肺炎も併発しており、本剤との因果関係を否定することは困難であると考え。

4) 悪性腫瘍の発現について

本剤と悪性腫瘍の関連性について最新のデータに基づき説明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。

悪性腫瘍については、1998年9月30日(米国での発売日)～2002年5月31日までに臨床試験及び試験終了後3年間の追跡調査で悪性リンパ腫、基底細胞癌、黒色腫、皮膚癌、乳癌など33例が報告された。悪性腫瘍は試験期間中に本剤投与群で17例、プラセボ群で1例、追跡調査において本剤投与群で16例、プラセボ群で4例が報告された。ただし、臨床試験時にプラセボ群に割り付けられた症例もその後本剤投与を受けた症例がほとんどであり、結果として、本剤群に比してプラセボ群の追跡期間が短く、現時点では直接比較は困難であると考えた。そのため、NIH SEER (National Institute of Health, Surveillance, Epidemiology & End Results) データベース(1998年版:1973～1995年のデータ)より、患者と同一背景を持つ一般集団での悪性腫瘍発現の予測数を算出し、調査結果(RAだけでなく他効能での結果を含む既に終了した試験の試験期間中及び3年間の長期安全性追跡調査での発現例数を集計)と比較すると以下のようであ

り、本剤投与時の悪性リンパ腫発現例数は、予測例数を明らかに上回っていた。MTXの使用を続けているRA患者に悪性リンパ腫の発現が多いとの報告（Georgescu L & Paget SA, *Drug Saf*, 20(6): 475-487, 1999、Georgescu L et al, *Semin Arthritis Rheum*, 26(6): 794-804, 1997、Mariette X et al, *Blood*, 99(11): 3909-3915, 2002、Kingsmore SF et al, *J Rheumatol*, 19(9): 1462-1465, 1992、Liote F et al, *J Rheumatol*, 22(6): 1174-1178, 1995）、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）等もあり、悪性腫瘍の発現と本剤との因果関係は不明であるが、他の免疫抑制剤と同様に、悪性リンパ腫等が発現する可能性があるため、本剤投与時には十分な注意を払う必要がある。

	プラセボ投与例			本剤投与例		
	全例追跡期間 (人・年)	悪性腫瘍観察例数	悪性腫瘍予測例数	全例追跡期間 (人・年)	悪性腫瘍観察例数	悪性腫瘍予測例数
a.悪性リンパ腫	411.7	0	0.08	3445.2	6	0.64
b.非黒色腫性皮膚癌	411.7	1	NA	3445.2	9	NA
c.上記以外	411.7	4	2.20	3445.2	19	17.63
悪性腫瘍計(a+c)*	411.7	4	2.27	3445.2	25	18.27

*: NIH SEER database に含まれていない非黒色腫性皮膚癌については除外

審査センターは以上について了承するが、市販後調査の中で発現状況を注視することが必要であり、添付文書における悪性腫瘍発現頻度のデータについても、逐次updateしていく必要があると考える。

5) 投与時反応と抗体産生について

審査センターは本剤投与により HACA 抗体が産生されることについて、MTX 併用で HACA 陽性率が低下すること、HACA 陽性で投与時反応が増加する可能性があること、HACA 陽性で有効率が低い傾向にあり、本剤の消失が速やかになることなどを情報提供する必要があると考え、申請者に対し適切に情報提供することを求めた。

申請者は、添付文書、使用上の注意「重要な基本的注意」の項に以下のように追記し、注意喚起すると回答した（下線部追記）。

6. 重要な基本的注意

本剤はマウス蛋白由来部分があるため、ヒトには異種蛋白であり、投与後、本剤に対する抗体が産生されることがある。臨床試験において本剤に対する抗体の産生が確認された患者群は、抗体が産生されなかった患者群に比べ、infusion reactionの発現が多い傾向にあり、また、本剤の血中濃度の持続が短くなる傾向がみられ、本剤の血中濃度が低下した患者では効果の減弱の可能性がある。なお、リウマチ患者を対象とした臨床試験において、メトトレキサートなどの免疫抑制剤の投与を受けていた患者では、本剤に対する抗体の産生率は低かった。

審査センターは以上について了承した。

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する。

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、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審査センターの判断

提出された資料（添付資料ト-9、添付資料ト-10）に対してGCP実地調査が行われたが、特に重大な逸脱等は認められず、GCP適合と判断した。

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、効能・効果、用法・用量については、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、市販後には一般的な市販後調査の他、感染症、悪性腫瘍等に関する特別調査等を計画して十分に検討することが必要であるとする。

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、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 15 年 2 月 13 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。

二. 毒性に関する資料

本剤の効能・効果を RA に拡大するにあたって、専門委員の意見も踏まえて、本薬の毒性試験で認められた貧血、肝機能異常等がヒトで発現する可能性について説明するよう申請者に求めた。

まず申請者は、貧血所見は、ラット単回投与 2 日後や 7 日後あるいは 7 日間反復投与終了時に剖検で認められた赤血球数、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値の減少所見や網状赤血球の増加であり、反復投与後 2 週間の回復過程で、網状赤血球数の増加は回復したものの、その他の赤血球数の減少等は回復しなかったことを説明し、ヒト免疫グロブリンをラットに 5 週間反復投与した際にも免疫学的機序による貧血が認められていること（土谷稔他、*応用薬理*, 26: 859-912, 1983）から、赤血球数の減少等は、免疫学的機序が関連する一連の変化であると考えられること、単回投与 2 日後に認められた網状赤血球数の増加についてはその機序は不明であるが、赤血球数の減少に伴う代償性の変化であると考えられること（竹村譲、*血液・造血器疾患と臨床検査、病気の成立と臨床検査*, 医歯薬出版, 212-226, 1993）を説明した。その上で申請者は、本薬と交差反応性を示すチンパンジーに臨床用量の 3 倍以上を 3 日間反復投与した試験では、6 週間の回復期間も含めて貧血を示す検査値の変動は認められなかったことから、貧血所見はラットに特有の変化であり、ヒトで発現する可能性は低いと考える旨を回答した（なお、臨床試験において貧血は 1 % 未満の頻度で認められており、添付文書 3. 「(2) その他の副作用」の項に記載されている）。

また申請者は、肝機能異常について、ラットでは単回投与 2 日後や 7 日間反復投与終了時に、AST(GOT)、ALT(GPT)等の上昇が認められ、反復投与時には肝重量の増加が認められたが、血中濃度が高い時期（単回投与 7 日後、反復投与 2 週間後）に、肝毒性を示唆する酵素変動、組織学的異常はなく、当該所見は可逆的なものであり、肝重量増加については、クッパー細胞の増生に伴った変化であると判断したこと、抗マウス TNF α 抗体を投与したマウスで 6 ヶ月間反復投与終了時に AST(GOT) 上昇が認められたが、病理組織学的に異常は認められず、投与 13 週時の中間剖検時にも異常は認められなかったことから、本薬に起因する変化ではないと考えたことを説明し、機序は不明であるものの、本薬はヒトの肝細胞に交叉反応性を示さないことが確認されており（クローン病申請時添付資料ホ-14 及びホ-15）、臨床使用にお

いて、本薬が肝細胞に直接的な作用を及ぼす可能性は低いと考える旨を説明した(なお、臨床試験において肝機能異常は5%以上の頻度で認められており、添付文書3、「(2) その他の副作用」の項に記載されている)。

さらに申請者は、マウス6ヶ月反復投与試験で抗マウスTNF α 抗体の投与13週後の中間剖検で認められた副腎及び下垂体重量の増加についても、病理組織学的に異常は認められず、投与終了時には回復していたことから偶発的な変化であると考えたことを説明した(なお、本薬はヒトの副腎及び下垂体に交叉反応性を示さないことが確認されている: クローン病申請時添付資料ホ-14及びホ-15)。

審査センターは、これら毒性試験で認められた所見の中には発現機序が不明なものもあり、特に肝機能異常はヒトにおいても認められていることから、市販後調査の中ではこれら毒性学的に認められた事項についても十分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) 本剤の効能・効果について

本剤の申請時効能・効果は、「次の効果を目的とする慢性関節リウマチの治療(既存治療で効果不十分な場合に限る): 症状の軽減、関節破壊の進展防止、身体機能障害の改善」であったが、国内臨床試験の主要評価項目は「ACR 基準 20%以上改善率」であり、「関節破壊の予防」及び「身体機能の改善」を主要評価項目とした臨床試験は本邦で実施されていないことから、現時点での効能・効果は「関節リウマチ(既存治療で効果不十分な場合に限る)」とすべきであると判断し、申請者に変更するよう指示した。申請者は了承した。

(2) 本剤の対象患者群について

本剤の効能・効果では、「既存治療で効果不十分な場合に限る」との記載があるが、本邦におけるMTXの投与量が海外よりも低いため、実際にはMTXで効果不十分と判断された患者の重症度等が国内外で異なる可能性もあると考えられ、MTXで十分に治療を受けていない患者が本剤を安易に使用することは避けるべきと判断し、添付文書において、更なる注意喚起を記載するとともに、MTXを併用することの意義を明確にするよう申請者に求めた。

申請者は、「効能・効果に関連する使用上の注意」及び「用法・用量に関連する使用上の注意」に以下の事項を記載すると回答した。

「効能・効果に関連する使用上の注意」に以下を追記

過去の治療において、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ薬(メトトレキサート製剤を含む)等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明ら

かな臨床症状が残る場合に投与を行うこと。また、メトトレキサート製剤に本剤を上乗せすることのリスク・ベネフィットを判断した上で使用すること。

「用法・用量に関連する使用上の注意」に以下を追記

2) メトトレキサート製剤の併用（関節リウマチ）

国内及び海外の臨床試験により、メトトレキサート製剤併用での有効性及び安全性が確認されている。国内臨床試験におけるメトトレキサート製剤の併用量は、6 mg/週以上であり、メトトレキサート併用時の本剤に対する抗体の産生率は、メトトレキサート非併用時よりも低かった。なお、関節リウマチ患者におけるメトトレキサート製剤以外の抗リウマチ薬併用の有用性は確立していない。

審査センターは以上について了承した。

(3) 用量設定の妥当性について

本剤の用法・用量の妥当性について審査センターは、国内外の臨床試験成績から、有効性及び安全性が示されており、本邦における用法・用量については海外と同一に設定することが適切であると考え。しかしながら審査センターは、本剤のリスク・ベネフィットを勘案すると、本邦における本剤 10 mg/kg の用法・用量の設定の妥当性についてはさらに検討の余地があると考えており（審査報告（1）参照）、本剤 3 mg/kg を投与し効果不十分な場合に、本剤 5 mg/kg あるいは 10 mg/kg のいずれの用量を投与すべきかという点について、本邦において臨床試験を実施し検討する必要があると判断し、申請者に対して、当該臨床試験を実施するよう求めた。

申請者は、本剤 3 mg/kg 投与 14 週後に効果不十分な関節リウマチ患者を対象として、本剤 3 mg/kg で維持した場合及び 5 mg/kg あるいは 10mg/kg に増量した場合の有効性及び安全性を長期間（54 週間）にわたり検討するため、無作為化二重盲検群間比較試験を実施すると回答し、本試験において ACR 基準改善率、X 線による関節破壊の進展防止効果、抗 ds-DNA 抗体産生、副作用発現率等の用量群間における差を明らかにしたいと考える旨を回答した。また申請者は、現時点で検証のために必要な症例を設定するだけの情報は得られていないため、まず、1 群 50 例での探索的な試験を実施し、明確な結果が得られない場合には、さらに追加で検証的な試験を実施することも併せて回答した。

また、審査センターは、本剤の投与方法として本剤を 3 回のみ投与する方法が治験責任医師から報告されていること（審査報告（1）参照：竹内勤, *日本醫時新報*, 4040: 8-18, 2001、竹内勤他, *リウマチ*, 42(2): W4-3<第 46 回日本リウマチ学会総会・抄録>, 2002）を踏まえて、用法・用量の検討の必要性について申請者の見解を求めた。

申請者は、まず日本リウマチ学会での報告の概要を以下のように説明した。

本報告は国内第Ⅱ相試験で組み入れられた患者を対象とした調査結果に基づくものであり、本剤の投与は3回で終了し、54週の疼痛関節数、腫脹関節数、CRPなどが質問票による回答をもとに集計され評価された。91例中72例から回答が得られ、62例が有効性解析対象であった。54週の疼痛関節数、腫脹関節数、CRPのうち少なくとも2つ以上の項目で50%改善を満たした症例は、本剤1 mg/kg群で52.1% (12/23例)、3 mg/kg群で54.5% (12/22例)、5 mg/kg群で52.9% (9/17例)であった。

その上で申請者は、本調査は臨床試験の対象患者の一部を解析対象としており、症例選択のバイアスが想定されること、質問票に対する回答に基づいており評価上のバイアスが含まれる可能性があること、MTX非併用患者での試験成績であり、申請中の対象患者とは異なり、10週での効果を継続的に確認しておらず、試験終了後の治療も不明であることなどから、本報告の結果は本剤の投与を中止した場合にも効果が維持されると結論付けてしまうには不十分であると考えての旨を述べた。その上で申請者は、市販後の長期特別調査の中で、本剤の投与を中止した患者におけるその後の有効性についても検討すると回答した。

審査センターは以上について了承するが、本剤の承認にあたっては下記の事項を承認条件とすることが適切と判断する。

[承認条件]

本剤の維持用量の適切性、有効性（関節破壊の進展防止に関する評価を含む）及び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市販後に実施すること。

（4）結核の予防について

1) 結核患者の発現状況

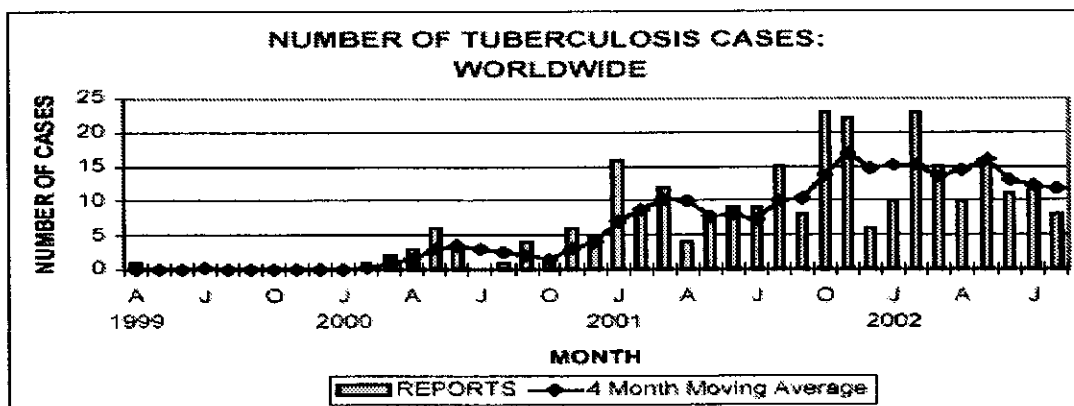
本剤と結核との関連について最新データを基に再度考察するよう申請者に求めた。申請者は、以下のように考察した。

1998年9月30日（米国での発売日）から2002年12月31日までの4年間に、本剤は全世界で約40万人に投与され、結核は336例（因果関係の有無を問わない。以下同じ）に認められている。国別では米国101例、スペイン58例、フランス52例などであり、本邦での発現例は3例（うち粟粒結核は2例）であった（以下表参照）。

国名	RA N=208	CD N=63	その他/不明 N=65	計 N=336
米国	65	19	17	101
スペイン	32	11	15	58
フランス	37	5	10	52
イタリア	13	3	2	18

ドイツ	5	6	5	16
ベルギー	4	3	3	10
カナダ	5	2	0	7
英国	5	1	1	7
ポルトガル	3	3	1	7
ギリシア	5	0	2	7
スウェーデン	3	0	3	6
オランダ	4	0	1	5
アイルランド	1	3	0	4
メキシコ	4	0	0	4
ポーランド	2	2	0	4
フィンランド	3	1	0	4
トルコ	2	1	1	4
南アフリカ共和国	3	0	0	3
スイス	2	0	1	3
日本	0	1	2	3
オーストリア	2	0	0	2
ノルウェー	1	1	0	2
アルゼンチン	1	0	1	2
ベネズエラ	2	0	0	2
チェコスロバキア	1	0	0	1
中国	1	0	0	1
ペルー	1	0	0	1
オーストラリア	0	1	0	1
コロンビア	1	0	0	1

また、最近6ヶ月（2002年2月24日～2002年8月23日）の結核発症例は78例（0.06%）であり、全世界における結核の報告数の推移は2002年2月に23例/月と最も多くの発現例数が報告されたものの、その後は10～15人/月の発症で推移している（以下の図参照）。



全世界における結核報告数の推移

さらに、2002年8月24日～2003年1月31日までの結核発現症例は、71例で、そのうち結核による死亡は4例であった。2003年1月1日～2003年1月31日までの期間では結核発現症例は13例そのうち死亡は1例であった。

審査センターは、本剤投与と結核発現との関連性については、引き続き十分な注意喚起が必要であり、市販後の臨床試験や調査の中で十分に検討する必要があると考える。

2) 結核予防のためのさらなる注意喚起について

申請者に対し、医師及び患者への十分な情報提供を求める（下記「(10) 医療関係者および患者への情報提供のあり方について」参照）とともに、本剤の使用を RA 患者にも拡大するにあたっては、結核発症予防のためにさらなる注意喚起が必要と判断し、専門委員の意見も参考として、添付文書の記載を以下のように変更し、本剤投与に先立って必ず問診、胸部レントゲン検査及びツベルクリン反応検査を実施すること、結核感染が疑われる患者については、結核の診療経験がある医師に相談した上で本剤の投与を開始すべきか否かについて判断することを申請者に求めた。

[警告]

本剤投与に先立って結核に関する十分な問診、胸部レントゲン検査及びツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査等を行うことより、結核感染の有無を確認すること。（下線部変更箇所、変更部分のみ記載）

[重要な基本的注意]

結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診、胸部レントゲン検査及びツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。特に結核感染が疑われる患者には、複数の検査により、適切に感染の有無を確認し、結核の診療経験がある医師に相談すること。結核の既感染者及び検査により結核が疑われる患者には、抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与すること。なお、患者に対し、結核の症状が疑われる場合（持続する咳、発熱等）は速やかに主治医に連絡するよう説明すること。（下線部変更箇所）

申請者は了承した。

(5) 他の感染症の予防について

本剤投与時の死亡原因として、結核以外の日和見感染を含む感染症による死亡例も多数報告されていることから、本剤の投与にあたっては、結核と同様に十分な注意喚起が必要であると審査センターは考えている（審査報告（1）参照）。

最新のデータに基づき再度整理するよう申請者に求めたところ、申請者は以下のように説明した。

PSUR6（報告期間：2002年2月24日～2002年8月23日）で報告された結核を含む感染症による死亡例は73例（因果関係の有無を問わない。以下同じ）で、結核による死亡6例を除くと67例となり、死亡症例の33.8%（67/198例）にあたる。（下記表「Infliximab投与による感染症による死亡例数（有害事象による集計）」参照）。

なお、1998年9月30日から2002年12月31日までの4年間に、本剤は全世界で約40万人に投与されたと推定されている。

Infliximab 投与による感染症による死亡例数 (有害事象による集計)

死因	PSUR1-6 (1998/8/24 -2002/8/23)	PSUR6 (2002/2/24 -2002/8/23)	After PSUR6 (2002/8/24 -2002/12/31)	Total (1998/8/24 -2002/12/31)
敗血症	63	27	27	90
細菌性肺炎	53	16	5	58
真菌感染症	24	8	1	25
結核	32	6	3	35
細菌感染	17	6	2	19
心内膜炎	6	4	0	6
カリニ肺炎	2	2	4	6
腹膜炎	5	1	1	6
その他	12	3	2	14
抵抗機構障害	210	73	47	257
死亡総数	574	198	134	708

なお、2003年1月1日から2003年1月31日までに報告された結核を含む感染症による死亡例は7例（結核は1例）であった。

また日和見感染は、PSUR6の期間内に104例発現し14例が死亡、PSUR6以降(2002年12月31日まで)に61例発現し6例が死亡している。(下記表「日和見感染症報告件数」参照)

日和見感染症報告件数 [() 内は死亡者数]

	PSUR1-6 (1998/8/24 -2002/8/23)	PSUR6 (2002/2/24 -2002/8/23)	After PSUR6 (2002/8/24 -2002/12/31)	Total (1998/8/24 -2002/12/31)
ニューモシスティスカリニ 感染症	38(12)	10(2)	11(4)	49(16)
サルモネラ症	12(1)	1(0)	4(0)	16(1)
非定型好酸菌症	26(4)	20(0)	3(0)	29(4)
ヒストプラズマ症	30(5)	8(1)	8(1)	38(6)
リステリア症	29(6)	9(3)	5(0)	34(6)
アスペルギルス症	24(8)	13(3)	4(0)	28(8)
コクシジオイドミセス症	13(4)	9(4)	4(0)	17(4)
サイトメガロウイルス感染	16(3)	6(1)	6(0)	22(3)
クリプトコッカス症	8(1)	8(0)	0(0)	8(1)
全身性カンジダ症	13(5)	4(0)	4(0)	17(5)
ムコール症	1(0)	1(0)	0(0)	1(0)
トキソプラズマ症	4(0)	4(0)	2(0)	6(0)
その他	29(3)	19(0)	10(1)	39(4)
日和見感染症 計	243(52)	104(14)	61(6)	304(58)

審査センターは、以上の結果より、本剤投与にあたっては日和見感染のみならず、各種感染症の発現について十分な注意が必要であると考えます。結核及び日和見感染による死亡例が報告されている背景には、本剤による強力な免疫抑制作用が関与していると考えられ、多数の一般細菌やウイルス、真菌などによる感染症、敗血症、肺炎などが発現し、最悪の場合には死にいたる結果となっている。従って、今後は

結核及び日和見感染以外の感染症についても、十分に評価し検討していく必要があると考えられ、最新の情報が臨床現場に適切に伝えられることが必要であると考えられる。

また、プレドニゾロン 30 mg/day 以上を投与するような場合には、入院管理により治療することが一般的であり、本剤を使用する医師は、ステロイド剤など他の免疫抑制剤の併用状況、患者の状態等を勘案し、著しい免疫抑制状態にありハイリスクと考えられる患者に対しては、入院管理による治療を選択することも考慮すべきであり、感染症に対する定期的な血液検査、抗結核薬の予防投与等、感染症発症予防について適切な処置を行うことが重要であると考えられる。

さらに患者自身も、体調等を十分に自覚し、本剤投与に伴う感染症発症予防に努めることが必要であり、本剤の投与を開始して、異常を感じた場合には速やかに主治医に連絡し対応することが必要と考える。

なお、医師、患者等への注意喚起については、添付文書、「警告」あるいは「重要な基本的注意」の項、患者冊子等で記載するよう申請者に求め記載が変更された。

(6) 悪性腫瘍について

本剤と悪性腫瘍との関連について、最新のデータを基に再度考察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。

申請者はまず、悪性腫瘍の発現状況について確認し、審査報告(1)で記載されている2002年5月31日以降で2002年12月31日までに新たな悪性腫瘍発現の報告はなかったことを説明した。次に申請者は、国内で実施中の治験終了後3年間の安全性追跡調査(本剤の臨床試験に参加した症例を対象)の状況を説明し、2002年12月31日現在で、評価対象306例(治験実施症例のうちプラセボのみを投与した症例を除いた全症例数)中10例(3.3%)に悪性腫瘍が認められていることを説明した。その上で申請者は、本剤と悪性腫瘍との関連性は現時点で明確ではないと考える旨を述べた。

審査センターは、審査報告(1)にも記載したように、市販後調査の中で発現状況を注視することが必要であり、本剤の投与を考える時点での最新情報が医療関係者や患者に示される必要があると考える。

(7) 自己免疫疾患について

本剤投与により抗核抗体、抗 ds-DNA 抗体陽性例が散見されることより、本剤と自己免疫疾患との関連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。

一般的に関節リウマチ患者に SLE (Systemic Lupus Erythematosus) が合併する症