

再審査報告書

平成 24 年 1 月 25 日

医薬品医療機器総合機構

販売名	リルテック錠 50
有効成分名	リルゾール
申請者名	サノフィ・アベンティス株式会社
承認の 効能・効果	筋萎縮性側索硬化症（ALS）の治療 筋萎縮性側索硬化症（ALS）の病勢進展の抑制
承認の 用法・用量	通常、成人には本剤を 1 回 1 錠、1 日 2 回（朝及び夕食前）、リルゾールとして 1 日量 100 mg（本剤 2 錠）を経口投与する。
承認年月日	平成 10 年 12 月 25 日
再審査期間	10 年

1. 製造販売後調査全般について

使用成績調査は、承認条件*1 に基づき、リルテック錠 50（以下「本剤」という。）について、欧米で本剤の有効性が示唆されている海外第Ⅲ相試験（以下「301 試験」という。）の被験者と同様な患者¹⁾ 以外の患者を対象に、未知の副作用及び使用実態下における副作用の発現状況並びに安全性と有効性に影響を与える要因の把握を目的に、全例登録方式により、本剤の販売を開始した平成 11 年 3 月から再審査期間終了後の平成 21 年 12 月までの期間に実施され、国内 719 施設から 2,342 例の調査票が収集された。

特定使用成績調査として、承認条件*1 に基づき、301 試験の被験者と同様な患者を対象とした調査が、目標症例数を 575 例とし、平成 11 年 3 月から平成 20 年 12 月までの期間に全例登録方式にて実施され、国内 361 施設から 1,093 例の調査票が収集された。

また、製造販売後臨床試験として、承認条件*4 に基づき、日本人及び白人健康成人男子を対象に、未変化体と主要活性代謝物である 2-(hydroxyamino)-6-(trifluoromethoxy)benzothiazole（以下「RPR112512」という。）の薬物動態を比較検討するための試験が、平成 6 年 11 月から平成 7 年 3 月までの期間に実施され、33 例（日本人：16 例、白人：17 例）が組入れられた。

*承認条件：

1. 再審査期間中は、市販後調査において、全症例登録として毎年集計結果を報告し、承認事項の見直し等を行うこと。また、欧米で有効性が示唆されている Class I の患者を対象として特別調査を行い、有効性及び安全性に関する成績を集積し、毎年集計結果を報告すること。ただし、必要に応じて市販後臨床試験を実施すること。
2. 本邦で実施された第Ⅲ相臨床試験において、本薬の有効性が確認できなかったこと、及び安全性は 18 ヶ月の期間で確認されたものであること等を添付文書等に記載すること。また、本薬を投与する場合は本薬の有効性及び安全性にかかるこれらの事項について、患者若しくは患者に十分な同意の能力がない場合は代諾者に十分説明し、本薬投与にあたっての同意を取得すること。さらに、本薬の納入にあたっては、患者選択が適切であること、及び同意が取得されていること等を確認すること。
3. 海外における治験情報や海外及び本邦における本薬の有効性及び安全性に関する情報を速やかに医療現場に提供すること。
4. 日本人と白人との間の本薬の薬物動態を比較するための市販後臨床試験を行い、結果を報告すること。

2. 使用成績調査の概要

2-1 安全性

¹⁾ 患者登録時に本剤による治療歴がなく、本剤投与について患者本人（もしくは代諾者）の同意が得られており、調査開始時に以下の規定に合致する ALS 患者。

1) 18 歳以上～75 歳以下、2) WFN 診断基準が、“definite”又は“probable”、3) 罹病期間が 5 年未満、4) 調査開始時より 2 ヶ月以内の FVC が理論正常値の 60 %以上及び 5) 気管切開未実施

安全性については、収集された 2,342 例から、契約違反症例 34 例、調査期間外投与症例 10 例、調査票不備症例 12 例、本剤未投与症例 31 例、本剤服薬歴「有」症例 98 例、調査票回収不能症例 98 例及び本剤投与期間不明症例 64 例（除外理由重複 2 例）の計 345 例を除外した 1,997 例が解析対象とされた。副作用発現症例率（以下「副作用発現率」という。）は 28.4%（567/1,997 例）であり、承認時までの試験（以下「国内第Ⅲ相試験」という。）の副作用発現率 68.4%（67/98 例）と比較して高くなる傾向は認められなかった。本調査において発現した器官別大分類別における主な副作用及び副作用発現率は、臨床検査 13.5%（270 例）、胃腸障害 8.0%（160 例）、全身及び投与局所様態 4.2%（84 例）で、発現した主な副作用の種類は、アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）増加 138 件、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加 132 件、 γ -グルタミントランスフェラーゼ（ γ -GTP）増加及び悪心各 75 件、食欲減退 71 件、ヘモグロビン減少 56 件、赤血球数減少 55 件、無力症 52 件、ヘマトクリット減少 51 件であり、国内第Ⅲ相試験と同様な傾向であった。また、安全性解析対象除外例 345 例から本剤未投与症例 31 例を除いた 314 例における副作用発現率は 18.5%（58/314 例）であった。器官別大分類別における主な副作用及び副作用発現率は、臨床検査 12.1%（38 例）、胃腸障害 4.8%（15 例）で、発現した主な副作用の種類は、ALT 増加 22 件、AST 増加 20 件、 γ -GTP 増加及び赤血球数減少各 9 件であり、安全性解析対象症例と同様な傾向であった。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢、入院・外来、病型（球型、四肢型、球型・四肢型）、World Federation of Neurology（WFN）診断基準（definite、probable、possible、suspected）、重症度（1 度～5 度）、家族歴の有無、罹病期間（1 年未満、1 年以上 2 年未満、2 年以上 3 年未満、3 年以上 5 年未満、5 年以上）、合併症の有無、既往歴の有無、比努力性肺活量（60%以上、60%未満）について検討された。その結果、入院・外来、WFN 診断基準、重症度及び罹病期間における解析で副作用発現率に有意差が認められた。これら有意差が認められた項目について、申請者は以下のように説明した。

「入院」、「外来」及び「入院・外来」症例における副作用発現率は、それぞれ 24.8%（74/298 例）、33.6%（236/702 例）及び 25.6%（248/970 例）で、「外来」症例で高かったが（不明・未記載 27 例を除く）、副作用発現率が高い罹病期間「5 年以上」の症例が「外来」症例に多く含まれていたことが影響したものと考えられた（「入院」、「外来」及び「入院・外来」症例における罹病期間「5 年以上」の症例割合は、それぞれ 10.7%（32/298 例）、19.4%（136/702 例）及び 7.2%（70/970 例））。なお、入院・外来いずれの区分においても発現した副作用は、ALT 増加、AST 増加、 γ -GTP 増加等であり、各区分で副作用の発現傾向に偏りは認められなかった。

WFN 診断基準が「definite」、「probable」、「possible」及び「suspected」症例における副作用発現率は、それぞれ 27.1%（266/980 例）、27.6%（132/478 例）、28.6%（89/311 例）及び 36.5%（74/203 例）で、definite から suspected になるに従って副作用発現率が高くなる傾向が認められた（不明・未記載 25 例を除く）。この原因については不明であったが、WFN 診断基準いずれの区分においても発現した副作用は、ALT 増加、AST 増加、 γ -GTP 増加、食欲減退であり、各区分で副作用の発現傾向に偏りは認められなかった。

重症度が「1 度」、「2 度」、「3 度」、「4 度」及び「5 度」症例における副作用発現率は、それぞれ 28.0%（37/132 例）、25.8%（199/770 例）、29.2%（226/774 例）、31.3%（68/217 例）及び 42.1%（24/57 例）であり、重症度が高くなるに従って副作用発現率が高くなる傾向が認められた（不明・

未記載 47 例を除く)。この原因は明確ではないが、重症度が高くなるに従って ALS の病態が進行していると考えられ、このことが副作用発現に影響を与えた可能性が考えられた。なお、各重症度において発現した副作用は、ALT 増加、AST 増加、 γ -GTP 増加等であり、重症度別で発現した副作用の発現傾向に偏りは認められなかった。

罹病期間が「1 年未満」、「1 年～2 年未満」、「2 年～3 年未満」、「3 年～5 年未満」及び「5 年以上」症例における副作用発現率は、それぞれ 23.3% (143/613 例)、27.8% (166/597 例)、28.3% (70/247 例)、31.4% (79/252 例) 及び 38.4% (93/242 例) であり、罹病期間が長くなるに従って副作用発現率が高くなる傾向が認められた (不明・未記載 46 例を除く)。この原因は明確ではないが、罹病期間が長くなるに従って ALS の症状に対するストレスや病状が長引くことにより病態が進行していると考えられ、このことが副作用発現に影響を与えた可能性が考えられた。なお、罹病期間いずれの区分においても発現した副作用は、ALT 増加、AST 増加、 γ -GTP 増加等であり、罹病期間別で副作用の発現傾向に偏りは認められなかった。

医薬品医療機器総合機構 (以下「機構」という。) は、以上の申請者の説明を了承し、安全性について新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

2-2 有効性

有効性については、安全性解析対象症例 (1,997 例) から、適応外使用症例 40 例 (脊髄進行性筋萎縮症 23 例、進行性球麻痺 4 例等)、診断名不明又は未記載症例 9 例、特定使用成績調査の対象症例 (301 試験の被験者と同様な患者) 299 例及び有効性評価不明症例 136 例の計 484 例を除いた 1,513 例が解析対象とされた。

有効性の評価については、次のいずれかがイベントと定義され、Kaplan-Meier 法により、プライマリーエンドポイントとしてイベント非発生率が求められた。

- ・気管切開を伴うレスピレータ装着
- ・死亡

また、以下に示す指標がセカンダリーエンドポイントとされ、徒手筋力検査値及び努力性肺活量 (FVC) については、投与開始時と投与終了時の変化量が求められ、さらに、投与開始時と気管切開直前の徒手筋力検査変化量と血液ガスの変化量との関係が検討された。

- ・独立歩行不能をイベントと定義した時のイベント非発生率
- ・徒手筋力検査値
- ・FVC

2-2-1 プライマリーエンドポイント：イベント非発生率 (死亡又は気管切開を伴うレスピレータ装着)

Kaplan-Meier 法によりイベント非発生率を算出したところ、本剤投与開始から 18 ヶ月時点でのイベント非発生率は 54.6% であり、国内第Ⅲ相試験の 50.0% と同程度であった。また、参考までにイベントを「死亡」と定義した場合の 18 ヶ月時点でのイベント非発生率は、本調査で 63.2%、国内第Ⅲ相試験 63.3% であり、同程度であった。

有効性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢 (65 歳未満、65 歳以上)、病型 (球型、四肢型)、罹病期間 (1 年未満、1 年以上 2 年未満、2 年以上 5 年未満、5 年以上) 及び投与前 FVC (60% 以上 80% 未満、80% 以上) について検討された。その結果、年齢、病型、罹病期間及び投

与前 FVC の解析においてイベント非発生率に有意差が認められた。これら有意差が認められた項目について、申請者は以下のように説明した。

病型については、「球型」及び「四肢型」の症例のイベント非発生率は、それぞれ 44.1%及び 60.1%であり、「球型」症例で低かった。球型は生命維持に関する機能が早く低下するため疾患進行が早いと報告されており（馬場英一, *BIO Clinica*, 18(12): 1098-1102, 2003）、同様な結果になったと考えられた。また、米国神経学会が本剤の適用を推奨している患者²⁾の指標の一つである FVC「60%以上」の症例の割合が、「球型」及び「四肢型」症例でそれぞれ 27.7%（118/426 例）及び 35.0%（356/1,016 例）であり、「球型」症例で低く、このことが有効性に影響を及ぼした可能性も考えられた（不明・未記載 71 例を除く）。

年齢については、「65 歳以上（高齢者）」及び「65 歳未満（非高齢者）」の症例のイベント非発生率は、それぞれ 48.5%及び 61.6%であり高齢者で低かった。高齢者では、生命維持に関する機能が早く低下するため疾患進行が早いことが示されている病型である「球型」の占める割合が 34.7%（288/831 例）で非高齢者の 20.1%（136/677 例）と比べて高かったことが影響している可能性が考えられた（不明・未記載 5 例を除く）。

投与前 FVC については、投与前 FVC が「60%以上 80%未満」及び「80%以上」の症例のイベント非発生率は、それぞれ 56.7%及び 74.5%であり、「60%以上 80%未満」症例で低かったが、「60%以上 80%未満」及び「80%以上」症例における高齢者の割合は、それぞれ 68.0%（123/181 例）及び 53.0%（160/302 例）で「60%以上 80%未満」症例で高く（高齢者における投与前 FVC 不明・未記載 348 例を除く）、年齢の偏りが有効性に影響を及ぼした可能性が考えられた。

罹病期間については、罹病期間「1 年未満」、「1 年以上 2 年未満」、「2 年以上 5 年未満」及び「5 年以上」の症例のイベント非発生率は、それぞれ 48.7%、49.3%、54.9%及び 81.8%であり、罹病期間が長くなるに従ってイベント非発生率が高くなる傾向が認められた。ALS 患者の 5~10%は症状が発現してから 10 年以上生存する可能性があると報告されており（Philippe C et al, *Drugs*, 68(8): 1037-1048, 2008）、本調査における罹病期間が長い症例には疾患進行が緩徐な症例が含まれていたことが要因の一つではないかと推察された。また、罹病期間「1 年未満」では「球型」の占める割合が 36.0%（164/455 例）であり、「1 年~2 年未満」31.6%（142/450 例）、「2 年~5 年未満」23.1%（89/385 例）、「5 年以上」13.1%（25/191 例）と比べ高かったことが有効性に影響を及ぼした可能性も考えられた。（不明・未記載 32 例を除く）。

2-2-2 セカンダリーエンドポイント

2-2-2-① イベント非発生率（独立歩行不能）

Kaplan-Meier 法によりイベント非発生率を算出したところ、本剤投与開始から 18 ヶ月時点でのイベント非発生率は 41.0%であった。

有効性に影響を及ぼす背景因子として、プライマリーエンドポイントと同様な因子について検討された結果、年齢、病型、罹病期間の解析においてイベント非発生率に有意差が認められ、プライマリーエンドポイントと同様に、イベント非発生率は、年齢では高齢者で低く、病型では「球型」が低く、また罹病期間では、罹病期間が長くなるに従ってイベント非発生率が高くなる傾向

²⁾ 以下の 1) ~4) を満たす患者。

1) WFN 診断基準が、“definite”又は“probable”、2) 罹病期間が 5 年未満、3) FVC が理論正常値の 60%以上及び 4) 気管切開未実施

が認められた。

2-2-2-② 徒手筋力検査値

本剤投与開始時と気管切開時の徒手筋力検査値の変化量が検討された。評価された症例数が少なく、十分な評価はできなかったものの、特徴的な結果は認められなかった。

2-2-2-③ FVC

本剤投与開始時と気管切開時のFVCの変化量が検討された。評価された症例数が少なく、十分な評価はできなかったものの、特徴的な結果は認められなかった。

2-2-2-④ 血液ガス

本剤投与開始時と気管切開時の徒手筋力検査値変化量と動脈血 pH、動脈血 O₂ 及び動脈血 CO₂ の変化量との関係が検討されたが、それぞれ一定の傾向は認められなかった。

申請者は、本調査におけるイベント非発生率（死亡又は気管切開を伴うレスピレータ装着）は、プラセボ群と有意差が認められなかった国内第Ⅲ相試験成績と同程度であったが、本調査において18ヶ月を超えて投与を継続した症例における117ヶ月時点での同イベント非発生率は17.7%であり、ALS患者の5~10%は症状発現から10年以上生存する可能性があるとのPhilippeらの報告（Philippe C et al, *Drugs*, 68(8): 1037-1048, 2008）と比較して低くなる傾向は認められなかったと説明した。

機構は、本剤長期使用において、本剤の有効性を否定するような成績は得られていないと判断し、以上の申請者の説明を了承した。

2-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者、長期使用患者）については、使用成績調査として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、本調査において小児及び妊産婦症例は収集されなかった。

高齢者（65歳以上）：安全性解析対象症例として1,059例、有効性解析対象症例とし831例が収集された。高齢者の副作用発現率は27.2%（288/1,059例）であり、非高齢者の29.8%（278/933例）との間に有意差は認められなかった（不明・未記載5例を除く）。高齢者において発現した主な器官別大分類別の副作用及び副作用発現率は、臨床検査13.7%（145例）、胃腸障害6.8%（72例）、代謝及び栄養障害4.1%（43例）で、発現した副作用の種類は、AST増加67件、ALT増加65件、赤血球数減少40件、ヘモグロビン減少37件、ヘマトクリット減少及び食欲減退各35件、 γ -GTP増加及び悪心各33件等であり、非高齢者と同様な傾向であった。また、高齢者に発現した重篤な副作用は、肺炎及び悪心各4件等であり、高齢者に特有な副作用の発現傾向は認められなかった。また、高齢者の有効性については、「2-2 有効性」の項に記載した。

腎機能障害を有する患者：安全性解析対象症例として19例、有効性解析対象症例として17例が収集された。腎機能障害「有」症例の副作用発現率は26.3%（5/19例）であり、腎機能障害「無」症例の28.4%（558/1,968例）との間に有意差は認められなかった（不明・未記載10例を除く）。腎機能障害「有」症例に発現した副作用の種類は、食欲減退、便秘、血中尿素増加、 γ -GTP増加、尿中ブドウ糖陽性、尿中血陽性、血中アルカリホスファターゼ（ALP）増加及び大腿骨骨折各1件で、うち重篤な副作用は大腿骨骨折であり、腎機能障害「無」症例と比較して、発現傾向に偏りは認められなかった。また、腎機能障害の有無別のイベント非発生率（死亡又は気管切開を伴

うレスピレータ装着、独立歩行不能)には有意差は認められなかった。

肝機能障害を有する患者：安全性解析対象症例として 139 例、有効性解析対象症例として 104 例が収集された。肝機能障害「有」症例の副作用発現率は 35.3% (49/139 例) であり、肝機能障害「無」症例の 27.8% (514/1,848 例) との間には有意差は認められなかった (不明・未記載 10 例を除く)。肝機能障害「有」症例において発現した主な器官別大分類別の副作用及び副作用発現率は、臨床検査 17.3% (24 例)、胃腸障害 8.6% (12 例)、全身障害及び投与局所様態 6.5% (9 例) で、発現した副作用の種類は、AST 増加 15 件、ALT 増加 13 件、無力症及び γ -GTP 増加各 7 件、血中ビリルビン増加及び ALP 増加各 6 件等であり、肝機能障害「無」症例と比較して、発現傾向に偏りは認められなかった。肝機能障害「有」症例で発現した重篤な副作用は、浮動性めまい、死亡及び発熱各 1 件であり、死亡例については、60 歳代男性患者が、本剤投与開始約半年後に死亡した症例で、死亡に至る経過等の情報が得られていないため本剤との因果関係を判断することが困難な症例であった。また、肝機能障害の有無別のイベント非発現率 (死亡又は気管切開を伴うレスピレータ装着、独立歩行不能) に有意差は認められなかった。

長期使用患者 (18 ヶ月超)：本調査において、本剤が 18 ヶ月を超えて使用された患者が長期使用患者と定義された。安全性解析対象症例として 485 例が収集され、長期使用患者の副作用発現率は 20.2% (98/485 例) であり、非長期使用患者の 31.0% (469/1,512 例) と比較して高くなる傾向は認められなかった。長期使用患者において発現した主な器官別大分類別の副作用及び副作用発現率は、臨床検査 15.9% (77 例)、胃腸障害 3.3% (16 例)、神経系障害 1.9% (9 例) で、発現した副作用の種類は、ALT 増加及び AST 増加各 36 件、 γ -GTP 増加 31 件、ヘモグロビン減少 19 件、ヘマトクリット減少及び赤血球数減少各 15 件、ALP 増加 14 件、悪心 10 件等であり、長期使用患者に特有な副作用は認められなかった。なお、長期使用患者において 18 ヶ月以降に発現した副作用は、ALT 増加 10 件、 γ -GTP 増加 9 件、AST 増加 8 件、ヘモグロビン減少及び血中 ALP 増加各 7 件であり、18 ヶ月以降で特有の副作用は認められなかった。本調査における 18 ヶ月時点のイベント (死亡又は気管切開を伴うレスピレータ装着) 非発現率は 54.6% であり、プラセボ群と有意差が認められなかった国内Ⅲ相試験の 50.0%と同程度であったが、18 ヶ月を超えて投与を継続した症例における 117 ヶ月時点でのイベント非発現率は 17.7% であり、ALS 患者の 5~10%は症状発現から 10 年以上生存する可能性があるとの報告より低くはなかった (Philippe C et al, *Drugs*, 68(8): 1037-1048, 2008)。

機構は、特別な背景を有する患者 (高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者) における安全性及び有効性並びに長期使用患者における安全性において現時点で特段の問題はないと判断した。

3. 特定使用成績調査の概要

本試験は、承認条件*1に基づき、有効性が示唆されている 301 試験の被験者と同様な患者を対象に実施された。

3-1 安全性

安全性解析対象症例は、調査票が収集された 1,093 例から、登録違反症例 (301 試験と同様な患者背景を有しない症例) 183 例、契約違反症例 9 例、本剤投与期間不明症例 31 例等、計 267 例を除外した 826 例とされた。副作用発現率は 28.1% (232/826 例) であり、使用成績調査の 28.4%

(567/1,997 例)と同程度であり、国内第Ⅲ相試験の副作用発現率 68.4% (67/98 例)と比較して高くなる傾向は認められなかった。本調査において発現した器官別大分類別における主な副作用及び副作用発現率は、臨床検査 15.1% (125 例)、胃腸障害 9.1% (75 例)、神経系障害 3.6% (30 例)、全身及び投与局所様態 3.1% (26 例)で、発現した副作用の種類は、ALT 増加 89 件、AST 増加 79 件、 γ -GTP 増加 36 件、悪心 35 件等であった。安全性解析対象除外例 267 例における副作用発現率は 21.0% (56/267 例)であり、発現した器官別大分類別における主な副作用及び副作用発現率は、臨床検査 9.0% (24 例)、胃腸障害 7.5% (20 例)で、発現した副作用の種類は、AST 増加 20 件、ALT 増加 18 件、 γ -GTP 増加及び悪心各 11 件等であり、安全性解析対象症例と同様であった。

安全性に影響を及ぼす背景因子について、使用成績調査と同様に検討された(ただし、罹病期間は「1 年未満、1 年以上 2 年未満、2 年以上 3 年未満、3 年以上 5 年未満」、また、WFN 診断基準及び比努力性肺活量を除く)。その結果、入院・外来の解析において、副作用発現率に有意差が認められた。これについて、申請者は以下のように説明した。

「入院」、「外来」及び「入院・外来」症例における副作用発現率は、それぞれ 15.8% (12/76 例)、28.7% (76/265 例)及び 30.2% (143/474 例)であり、「入院」症例で低かった(不明・未記載 11 例を除く)。「入院」症例においては、臨床検査及び胃腸障害の副作用発現率が、それぞれ 2.6% (2 例)及び 5.3% (4 例)であり、「外来」及び「外来・入院」症例における臨床検査の発現率 (13.2% (35 例)及び 18.4% (87 例))並びに胃腸障害の発現率 (10.6% (28 例)及び 9.1% (43 例))と比較して低く、このことが副作用発現率に影響していると考えられた。この要因の詳細は不明であるが、入院による食事及び患者状態の管理の影響や、「入院」症例において肝疾患合併症例の比率が他の区分と比較して低かったことなどが影響していると考えられた。なお、入院・外来別の副作用の種類、重篤性及び転帰についても検討したが、特徴的な偏りは認められなかった。

3-2 有効性

有効性については、安全性解析対象症例 826 例から、適応外使用症例 4 例(側索硬化症 2 例、筋萎縮症及び筋炎各 1 例)、診断名未記載症例 1 例及び生存期間不明症例 40 例の計 45 例を除いた 781 例が有効性解析対象症例とされた。なお、有効性の評価は、使用成績調査と同様に行われた。

3-2-1 プライマリーエンドポイント：イベント非発生率(死亡又は気管切開を伴うレスピレータ装着)

Kaplan-Meier 法によりイベント非発生率を算出したところ、本剤投与開始から 18 ヶ月時点でのイベント非発生率は 64.9%であり、301 試験におけるイベント非発生率 56.8%と比較して下回る傾向は認められなかった。また、参考までにイベントを「死亡」と定義した場合の 18 ヶ月時点でのイベント非発生率は、本調査で 73.6%、国内第Ⅲ相試験 63.3%であり、下回る傾向は認められなかった。

有効性に影響を及ぼす背景因子について、使用成績調査と同様に検討された結果(ただし、罹病期間は「1 年未満、1 年以上 2 年未満、2 年以上 5 年未満」、年齢、罹病期間及び投与前 FVC の解析においてイベント非発生率に有意差が認められ、年齢については高齢者が非高齢者と比較してイベント非発生率が低く、罹病期間については罹病期間が長くなるに従ってイベント非発生率が高くなる傾向であり、「1 年未満」症例で低く他の罹病期間と比較して有意差が認められ、投与前 FVC については投与前 FVC が「60%以上 80%未満」の症例が、「80%以上」の症例と比較し

てイベント非発生率が低かった。これらの有意差が認められた理由については使用成績調査と同様であると考えられると申請者は説明した。

3-2-2 セカンダリーエンドポイント：イベント非発生率（独立歩行不能）、徒手筋力検査値、FVC

Kaplan-Meier 法によりイベント非発生率を算出したところ、本剤投与開始から 18 ヶ月時点でのイベント非発生率は 41.4%であった。なお、301 試験では、「独立歩行不能」のイベント非発生率は算出されていないため比較はされていないが、国内第Ⅲ相試験におけるイベント非発生率（独立歩行不能）32.7%と比較して低くなる傾向は認められなかった。

有効性に影響を及ぼす背景因子として、プライマリーエンドポイントと同様な因子について検討した結果、病型、罹病期間及び投与前 FVC の解析においてイベント非発生率に有意差が認められた。プライマリーエンドポイントの結果と同様に、罹病期間については罹病期間が長くなるに従ってイベント非発生率が高くなる傾向であり、また投与前 FVC については、「60 以上 80%未満」の症例が「80%以上」の症例と比較してイベント非発生率が低かった。一方、病型については、プライマリーエンドポイント及び使用成績調査の結果とは異なり、「四肢型」のイベント非発生率は 39.0%であり、「球型」の 47.3%と比較して低かった。これについて申請者は、四肢型は上下肢の筋肉の衰えが最初に認められることがイベント非発生率に影響した可能性が考えられるが、プライマリーエンドポイント及び使用成績調査の結果と異なっていた理由は不明であると説明した。

なお、その他のセカンダリーエンドポイントについても使用成績調査と同様に検討されたが、使用成績調査の結果と同様に明確な傾向は認められなかった。

3-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者、長期使用患者）については、特定使用成績調査として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、本調査において小児及び妊産婦症例は収集されなかった。

高齢者（65 歳以上）：安全性解析対象症例として 295 例、有効性解析対象症例として 280 例が収集された。高齢者の副作用発現率は 28.5%（84/295 例）であり、非高齢者の 27.9%（148/531 例）との間に有意差は認められなかった。高齢者において発現した主な器官別大分類別の副作用及び副作用発現率は、臨床検査 14.6%（43 例）、胃腸障害 12.2%（36 例）、代謝及び栄養障害 4.1%（12 例）で、発現した副作用の種類は、ALT 増加 27 件、AST 増加 26 件、悪心 15 件、ヘモグロビン減少 13 件、赤血球数減少 12 件、 γ -GTP 増加 11 件、ヘマトクリット減少 10 件等であり、非高齢者と同様な傾向であった。高齢者に発現した主な重篤な副作用は、食欲減退、無力症、ALT 増加及び AST 増加各 2 件であり、高齢者のみに認められた重篤な副作用は無力症 2 件であった。なお、無力症 2 件の転帰は軽快及び回復であった。（高齢者の有効性については、「3-2 有効性」の項参照）

腎機能障害を有する患者：安全性及び有効性解析対象症例として 7 例が収集された。腎機能障害「有」症例 7 例のうち 1 例に 5 件の副作用が認められた。発現した副作用の種類は、悪心、ALT 増加、AST 増加、 γ -GTP 増加及び ALP 増加各 1 件（いずれも非重篤）であった。また、腎機能障害の有無別のイベント非発生率（死亡又は気管切開を伴うレスピレータ装着、独立歩行不能）に

は有意差は認められなかった。

肝機能障害を有する患者：安全性解析対象症例として 42 例、有効性解析対象症例として 41 例が収集された。肝機能障害「有」症例の副作用発現率は 35.7% (15/42 例) であり、肝機能障害「無」症例の 27.5% (215/781 例) との間に有意差は認められなかった (不明・未記載 3 例を除く)。肝機能障害「有」症例において発現した主な器官別大分類別の副作用及び副作用発現率は、臨床検査 31.0% (13 例)、神経系障害 7.1% (3 例)、胃腸障害並びに全身障害及び投与局所様態各 4.8% (2 例) で、発現した副作用の種類は、ALT 増加 12 件、AST 増加 10 件等であり、肝機能障害「無」症例と同様であった。肝機能障害「有」症例で発現した重篤な副作用は、食欲減退及び発熱各 1 件のみであり、転帰はいずれも回復であった。また、肝機能障害の有無別のイベント非発生率 (死亡又は気管切開を伴うレスピレータ装着、独立歩行不能) に有意差は認められなかった。

長期使用患者 (18 ヶ月超)：安全性解析対象症例として 233 例が収集され、長期使用患者の副作用発現率は 26.6% (62/233 例) であり、非長期使用患者の 28.7% (170/593 例) と比較して高くなる傾向は認められなかった。長期使用患者において発現した主な器官別大分類別の副作用及び副作用発現率は、臨床検査 17.6% (41 例)、胃腸障害 6.4% (15 例)、神経系障害 2.2% (5 例) で、発現した副作用の種類は、ALT 増加 29 件、AST 増加各 24 件、 γ -GTP 増加 17 件、ヘモグロビン減少 8 件、悪心、ヘマトクリット減少及び赤血球数減少各 7 件、ALP 増加 5 件等であり、長期使用患者に特有な副作用は認められなかった。長期使用患者で発現した重篤な副作用はイレウス 1 件のみで、転帰は回復であった。なお、長期使用患者において 18 ヶ月以降に発現した主な副作用は、ALT 増加及び AST 増加各 6 件、 γ -GTP 増加 4 件であり、特有な副作用は認められなかった。また、18 ヶ月を超えて投与を継続した症例における 117 ヶ月時点のイベント非発生率は 30.9%であった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、301 試験の被験者と同様な患者に対する本剤の安全性及び有効性について現時点で特段の問題はないと判断した。また、本調査と使用成績調査の成績を比較すると、安全性については同程度であり、有効性については本調査において高いことが示唆されたことから、機構は、本調査の成績は、米国神経学会の勧告を支持するものであると判断した。

なお、米国神経学会の勧告については、使用上の注意の「重要な基本的注意」の項に記載されている。

4. 製造販売後臨床試験の概要

本臨床試験は、承認条件*4 に基づき、日本人及び白人健康成人男子 (目標症例数：各 16 例、計 32 例) を対象に、本剤 1 回 1 錠を 1 日 2 回 8 日間反復投与した時の未変化体と主要活性代謝物 RPR112512 の薬物動態を比較検討するための試験が、非盲検非対象試験として実施された。本臨床試験の被験者として組入れられた、日本人 16 例及び白人 17 例の計 33 例が安全性解析対象症例とされ、うち除外基準 (薬物常用者及びアルコール依存症の者) に抵触していると判断した 1 例を除いた 32 例 (日本人：16 例、白人：16 例) が薬物動態解析対象症例とされた。本臨床試験に組入れられた被験者背景を表 1 に示す。なお、本臨床試験において脱落例はなかった。

表 1. 被験者背景 (平均値 ± 標準偏差)

	日本人 (n=16)	白人 (n=17)
年齢 (歳)	30.1 ± 5.4	28.6 ± 5.0
体重 (kg)	65.6 ± 6.9	76.1 ± 5.6
身長 (cm)	173.2 ± 4.9	179.3 ± 5.4
BMI (kg/m ²)	21.9 ± 2.4	23.7 ± 1.8

4-1 安全性

日本人及び白人における有害事象発現症例率 (以下「有害事象発現率」という。) は、それぞれ 75.0% (12/16 例、29 件) 及び 35.3% (6/17 例、14 件) であり、日本人で高かった ($p=0.037$, Fisher's exact test、以下同様)。日本人において発現した器官別大分類別における主な有害事象及び有害事象発現率は、神経系障害 50.0% (8 例)、胃腸障害 31.3% (5 例)、全身障害及び投与局所様態 25.0% (4 例) で、発現した有害事象の種類は、傾眠 5 件、疲労 4 件、消化不良及び頭痛各 3 件等であった。一方白人では、全身障害及び投与局所様態 17.6% (3 例) で、発現した有害事象の種類は、疲労 3 件等であった。本臨床試験で認められた 43 件の有害事象の程度は、中等度の便秘 1 件 (白人) を除いていずれも軽微であり、有害事象の転帰は、中等度の便秘 1 件を含めていずれの事象も回復であった。なお、中等度の便秘は本剤との因果関係が否定されている。

また日本人及び白人において、本剤との因果関係が否定されなかった有害事象 (副作用) の発現率は、それぞれ 68.8% (11/16 例、17 件) 及び 17.6% (3/17 例、5 件) であり、日本人で高かった ($p=0.005$)。日本人で発現した副作用の種類は、傾眠 5 件、疲労 4 件、頭痛 3 件等であり、白人では、疲労 3 件等であった。

機構は、本臨床試験において日本人の有害事象発現率及び副作用発現率が白人と比較して統計学的に高かった理由並びに日本人への本剤投与に関して新たな注意喚起の必要性の有無に関する説明を申請者に求めた。申請者は以下のように説明した。

傾眠及び頭痛が白人で発現せず日本人のみで発現した結果、有害事象及び副作用発現率に有意差が認められたと考えられるが、承認時までのオランダで実施された白人健康成人男女 18 名を対象とした臨床薬理試験においては、有害事象として 9 例に頭痛が、2 例に眠気が認められており、また、最新の Periodic Safety update Report (PSUR) においては、頭痛及び傾眠は、海外でも同程度の頻度で認められている。本臨床試験において有意差が認められた理由は不明であるが、めまい、頭痛及び傾眠等の神経系障害については、既に使用上の注意に記載し注意喚起していることから新たな対応は不要と考えるが、今後も神経系障害関連の副作用に注目して安全管理情報の収集に努め、本剤の適正使用の確保に努める所存である。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

4-2 薬物動態

未変化体及び主要活性代謝物 RPR112512 の投与開始 8 日目までの血漿中トラフ薬物濃度推移を図 1 に、また、最終回投与後の未変化体及び RPR112512 の薬物動態パラメータをそれぞれ表 2 及び表 3 に示す。

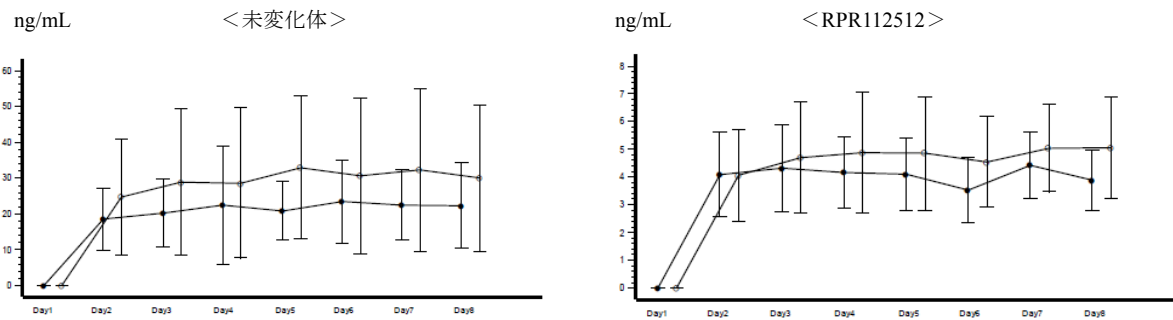


図 1. 未変化体及び RPR112512 の血漿中トラフ値濃度推移 (平均値 ± 標準偏差) ● : 日本人、○ : 白人

表 2. 未変化体の薬物動態パラメータ

未変化体		C_{max} ng/mL	$AUC_{(0-\infty)}$ hr · ng/mL	CL L/hr
日本人	平均値	179.2	1346.5	75.5
	標準偏差	71.5	515.5	22.7
白人	平均値	207.9	1607.9	71.3
	標準偏差	78.3	844.5	29.9
p 値 (t-検定)		0.8556	0.8505	0.6693

表 3. RPR112512 の薬物動態パラメータ

RPR112512		C_{max} ng/mL	$AUC_{(0-\infty)}$ hr · ng/mL
日本人	平均値	68.2	263.8
	標準偏差	29.9	62.1
白人	平均値	64.0	255.4
	標準偏差	20.7	69.3
p 値 (t-検定)		0.3260	0.3604

投与開始 8 日目までの血漿中トラフ値濃度推移及び最終回投与後の血漿中薬物濃度推移について申請者は、未変化体及び RPR112512 とともに日本人と白人との間に明らかな差異は認められず、未変化体及び RPR112512 とともに投与後 2 日に定常状態に達していると考えられると説明した。また申請者は、薬物動態パラメータについて、未変化体及び RPR112512 とともに日本人と白人との間に有意差は認められなかったと説明した。

機構は、本臨床試験の結果より、未変化体及び主要活性代謝物 RPR112512 の薬物濃度推移については、日本人と白人との間に大きな差異はないと判断し、申請者の説明を了承した。

5. 副作用及び感染症

再審査期間中に厚生労働省又は機構に報告された副作用は 167 例 264 件 (使用成績調査 : 107 例 157 件、特定使用成績調査 : 31 例 69 件、副作用・感染症自発報告 (文献・学会報告を含む) : 29 例 38 件) であった。このうち重篤な副作用は 113 例 179 件 (既知 : 56 例 99 件、未知 : 67 例 80 件) であり、転帰「死亡」症例は 34 例 35 件であった。また、未知の副作用 (重篤を含む) は、286 例 404 件 (使用成績調査 : 190 例 258 件、特定使用成績調査 : 62 例 102 件、副作用・感染症自発報告 (文献・学会報告を含む) : 34 例 44 件) であった。これらの副作用について、申請者は以下のように説明した。

報告した既知・重篤な副作用は、間質性肺疾患 10 件、食欲減退、ALT 増加及び AST 増加各 8 件、悪心 6 件、急性膵炎及び肝機能異常各 5 件等であったが、副作用の発生傾向に特段の変化は認められず、新たな対応は不要と判断した。また、5 件以上報告した未知・重篤な副作用は、死亡 11 件 (突然死 2 件を含む)、肺炎 8 件であった。死亡の 1 件は、原疾患の進行により死亡した可能性が高いと考えられる症例で、2 件は他院で死亡したため詳細情報は得られなかったが、病状が進行した患者であることから原疾患の進行により死亡した可能性が考えられる症例であった。また、他の死亡 8 件については、詳細情報が不足しており評価が困難な症例であった。肺炎の 3

件は、原疾患の進行に伴う誤嚥による肺炎と考えられる症例で、他の3件は、本剤との関連性を完全には否定できないものの、原疾患の影響も考えられる症例であった。残りの肺炎2件については、詳細情報が不足しており評価が困難な症例であった。以上より、情報不足で評価困難な症例を除き、いずれの症例も原疾患の影響が考えられる症例であり、本剤との関連性が強く疑われる症例は集積していないことから、現時点では使用上の注意の改訂等の安全対策措置を講じる必要はないと判断するが、今後も引き続き同様の報告に留意し、必要に応じて対応を行っていく。再審査期間中に集積した未知の副作用（重篤を含む）のうち主なものは、血中乳酸脱水素酵素（LDH）増加24件（うち重篤1件）、血中クレアチンホスホキナーゼ（CPK）増加20件（うち重篤1件）であった。集積された症例の検討にあたり、LDHは血液疾患、心筋・筋疾患、肝疾患、各種の悪性腫瘍など広範な疾患で高値を示すことから、LDH増加の原因となったと考えられる疾患別に検討した結果、再審査期間中に集積した血中LDH増加は、筋疾患によると考えられる症例が5件、肝疾患によると考えられる症例が16件、血液疾患によると考えられる症例が1件、原因となった疾患を特定するのが困難な症例が2件であった。筋疾患によると考えられる5件は、いずれも本剤以外の要因が考えられる症例であった。血液疾患によると考えられる1件及び原因となった疾患を特定するのが困難な2件は、情報が不足しており評価困難な症例であったが、本剤の影響が強く疑われる症例ではなかった。肝疾患によると考えられる症例を16件集積しているが、本剤以外の要因の関与も考えられる症例が多く、本剤以外にLDH増加に関与したと考えられる要因がない症例は2件のみであった。なお、肝機能障害については「重大な副作用」の項に記載し注意喚起を行っている。血中CPK増加20件中15件については、いずれの症例も本剤以外の要因が考えられる症例であり、原疾患の影響が考えられる症例が11件、併用薬の影響も否定できない症例が2件、報告医によってリハビリによる横紋筋融解の影響が疑われた症例が1件、その他何らかの要因が関与した可能性がある症例が1件であった。残りの5件については、経過、報告医の意見等の情報が不足しており評価困難な症例であったが、本剤の関与を強く示唆する情報を入手した症例はなかった。以上、これらの事象いずれについても本剤との関連性が強く疑われる症例は集積していないこと、また、その他の重篤な副作用、未知の副作用についても検討した結果、いずれの事象についても本剤との関連性が強く疑われる症例は集積していないことから、現時点で使用上の注意の改訂等の安全対策措置を講じる必要はないと判断するが、今後も引き続き同様の報告に留意し、必要に応じて対応を行う。

さらに申請者は、転帰「死亡」症例について以下のように説明した。

再審査期間中に報告した転帰「死亡」症例は34例35件で、その内訳は、死亡11件（突然死2件を含む）、肺炎5件、疾患進行4件、窒息及び急性膵炎各2件、その他各1件であった（死亡11件（突然死2件を含む）及び肺炎5件については前述のとおりである。）。窒息については、2件ともに死亡に至る経過等の情報が得られていないため本剤との因果関係を判断することは困難であるが、いずれの症例も嚥下障害が進行していたことから原疾患の影響が考えられる。急性膵炎については、1件は情報不足のため本剤との因果関係を判断することは困難な症例であったが、他の1件は本剤投与と急性膵炎発現との時間的関連から本剤との因果関係を否定できないと考えられる症例であった。その他の転帰「死亡」症例についても検討した結果、転帰「死亡」34例35件中、29例30件については詳細情報が不足しており評価が困難な症例又は原疾患の影響が考えられる症例で、4例4件は合併症や併用薬等の影響が考えられる症例であり、残りの1例1件（急

性肺炎)については、時間的関連から本剤との因果関係が否定できないと考えられる症例であった。なお、肺炎については、使用上の注意の「その他の副作用」の項に記載し注意喚起している。以上のように、本剤との関連性が強く疑われる症例が集積されていないことから、現時点では使用上の注意の改訂等、特段の措置は講じる必要はないと判断した。

また申請者は、再審査期間満了日以降の副作用の発現状況について以下のように説明した。

再審査期間満了日から平成23年1月12日までに、機構に報告を行った副作用は18例19件(既知:10件、未知:9件)で、未知・重篤な副作用の内訳は、類天疱瘡2件、低カリウム血症、胸水、嚥下性肺炎、呼吸不全、劇症肝炎、発熱及び疾患進行各1件であった。これら19件の重篤な副作用の転帰は、回復又は軽快7件、未回復5件、死亡6件及び不明1件で、死亡6件の内訳は、間質性肺疾患、嚥下性肺炎、呼吸不全、劇症肝炎、肝障害及び疾患進行各1件であった。転帰「死亡」症例については、原疾患の進行が関与した症例、死亡に至る経過等の情報が得られず本剤との因果関係を判断することが困難な症例等であり、現時点では使用上の注意の改訂等、新たな措置を講じる必要はないと判断するが、今後も引き続き副作用・感染症等の安全管理情報の収集に努め、必要に応じて使用上の注意の改訂を検討する等、本剤の適正使用の確保に努める所存である。なお、再審査期間中及び再審査期間満了日から平成23年1月12日までにおいて、感染症発現症例の報告はなかった。

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が必要な特段の問題はないと判断した。

6. 相互作用

再審査期間中に集積した相互作用は1例1件であった。当該症例は、報告医療施設に転院後、前院と同量の本剤とパロキセチン塩酸塩水和物(以下「パロキセチン」という。)の服用を約2ヶ月間継続し、この期間に副作用は認められなかったが、パロキセチンの投与量を倍増した3日後に眠気、倦怠感が発現し、本剤の投与量を半分に減量した後に事象が軽快した症例であった。申請者は、臨床経過及びパロキセチンの使用上の注意の「その他の副作用」の項に傾眠、倦怠(感)が記載されていることから、本剤とパロキセチンとの相互作用というよりパロキセチンの増量によって発現した可能性を考え、現時点で使用上の注意の改訂等の安全対策措置を講じる必要はないと判断し、今後も引き続き同様の報告の収集に留意し、必要に応じて対応を行うと説明した。また申請者は、再審査期間満了日以降から平成23年1月12日までにおいて、相互作用によると考えられる副作用発現症例の報告はなかったと説明した。

機構は、申請者の説明を了承し、本剤の相互作用について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

7. 重大な措置、海外からの情報

本剤は平成22年8月5日時点で、75ヶ国において承認され、67ヶ国において販売されているが、再審査期間中及び再審査期間満了日から平成23年1月12日までにおいて、緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置が講じられた国はなかった。

以上より、機構は、本剤の措置について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

8. 研究報告

再審査期間中に、厚生労働省又は機構に報告された研究報告は5報であった（表4）。

表4. 研究報告一覧

No	内容の概要
1	本剤の主要活性代謝物 RPR112512A が、マウスリンフォーマ遺伝子突然変異試験で陽性であった（社内資料, 2001）。
2	本剤の主要活性代謝物 RPR112512A が、 <i>in vitro</i> マウスリンフォーマ小核試験で陽性を示した（社内資料, 2001）。
3	No.1、2の追加情報。米国 FDA が、これまで実施されたリルゾールの遺伝毒性の試験結果を踏まえ、本剤の使用上の注意を改訂するよう提案した（2001）。
4	本剤の主要活性代謝物 RPR112512A の遺伝毒性試験に関して2つの追加試験を行った。（1）本剤の主要活性代謝物 RPR112512A が、マウスリンフォーマ L5178Y 細胞 HPRT 遺伝子座における遺伝子突然変異試験で陰性を示した（社内資料, 2001）。（2）本剤の主要活性代謝物 RPR112512A が、単離培養したヒトリンパ球における染色体異常試験で陰性を示した（社内資料, 2002）。
5	プラセボ対象二重盲検比較試験において、安全性については、本剤群とプラセボ群と同程度であり、重篤な副作用は認められなかった。また、有効性については、両群における生存率に有意差は認められなかった（G Bensimon, et al, <i>J Neurol</i> , 249: 609-615, 2002）。

これらの研究報告について、申請者は以下のように説明した。

研究報告1～4は、本剤の主要活性代謝物 RPR112512A³⁾ の遺伝毒性試験結果に関するものであるが、本邦においては、これらの試験結果を反映して改訂された企業中核データシート（CCDS）を基に、使用上の注意の「その他の注意」の項に遺伝毒性試験の記載を追記し注意喚起を行った（平成18年1月）。研究報告5では、両群における生存率に有意差は認められなかったが、被験者数が少数であり（本剤群：82例、プラセボ群：86例）、統計学的な有意差を得るための検出力が低かったこと、発症型及び換気機能等の予後因子におけるバラツキの影響が大きかったと考えられることから、本試験結果のみで本剤の有効性がないとの結論には至らないと考える。なお、今後も引き続き同様の情報の収集に努め、必要に応じて対応を行っていく。なお、再審査期間満了日から平成23年1月12日までに新たな研究報告はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、現時点で研究報告について新たに対応が必要な特段の問題はないと判断した。

9. 承認条件

本剤は、承認時において以下の承認条件が付されている。

1. 再審査期間中は、市販後調査において、全症例登録として毎年集計結果を報告し、承認事項の見直し等を行うこと。また、欧米で有効性が示唆されている Class I の患者を対象として特別調査を行い、有効性及び安全性に関する成績を集積し、毎年集計結果を報告すること。ただし、必要に応じて市販後臨床試験を実施すること。
2. 本邦で実施された第Ⅲ相臨床試験において、本薬の有効性が確認できなかったこと、及び安全性は18ヶ月の期間で確認されたものであること等を添付文書等に記載すること。また、本薬を投与する場合は本薬の有効性及び安全性にかかるこれらの事項について、患者若しくは患者に十分な同意の能力がない場合は代諾者に十分説明し、本薬投与にあたっての同意を取得すること。さらに、本薬の納入にあたっては、患者選択が適切であること、及び同意が取得されていること等を確認すること。
3. 海外における治験情報や海外及び本邦における本薬の有効性及び安全性に関する情報を速やかに医療現場に提供すること。
4. 日本人と白人との間の本薬の薬物動態を比較するための市販後臨床試験を行い、結果を報告すること。

承認条件4への対応については、「4. 製造販売後臨床試験の概要」の項を参照。その他の承認条件に対する対応について、申請者は以下のように説明した。

³⁾ RPR112512A とは、RPR112512 のシュウ酸塩である。

承認条件 1 への対応については、全例登録方式による使用成績調査及び欧米で有効性が示唆されている 301 試験の被験者と同様な患者を対象とした特定使用成績調査を実施した（「1.製造販売後調査全般について」～「3.特定使用成績調査の概要」の項参照）。これらの調査の集計結果については、平成 11 年 9 月提出の第 1 回安全性定期報告書から定期的に報告を行うとともに承認事項の見直しの必要性を検討した。なお、再審査期間中の集計結果における検討において、承認事項の見直し等を行う必要があると判断する事項は認められなかった。承認条件 2 への対応については、添付文書の「臨床成績」に国内第Ⅲ相試験の成績を記載するとともに、本剤の投与にあたっては、医師による患者登録を義務付け、本剤を使用する際には、適切な患者選択をした上で事前に患者もしくは代諾者に本剤の有効性及び安全性に係る事項について十分説明を行ない、使用に対する同意を取得しなければならないことを「投与予定患者登録票」に明記し周知徹底を図った。併せて、納入業者より医療機関に本剤を納品する際は、納品前に「新規納品情報連絡票」を FAX にて企業に連絡することとし、企業は、医療機関から FAX された「投与予定患者登録票」にて同意取得の有無及び患者選択の適切性を確認した後、納入業者に「患者登録完了連絡書」にて納品を依頼する手順とした結果、投与予定患者の同意取得率は 97.0% (8,413/8,675 例) であり、ほとんどの症例で同意取得されていた。また、承認条件 3 への対応については、使用成績調査の収集症例が 500 例を超えた第 5 回安全性定期報告（平成 14 年 3 月提出）より安全性及び有効性に関する情報を抜粋し、医療現場への提供を開始し、第 12 回安全性定期報告（平成 20 年 3 月提出）まで、計 8 回にわたり当該情報を提供した。

さらに申請者は、患者もしくは代諾者への同意取得に関しては、今後も継続する必要があると考え、使用上の注意の「重要な基本的注意」の項に本剤投与にあたっては本剤の有効性及び安全性について十分に説明し同意取得する旨を記載するとともに、製造販売後調査結果の概要を「臨床成績」の項に追記すること、また、日本人と白人との間の薬物動態を比較するために実施した製造販売後臨床試験成績を「薬物動態」の項に記載することを説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承するとともに、使用成績調査、製造販売後臨床試験等の成績並びに自発報告を含めた安全性情報等を踏まえ、全ての承認条件を満たしたものと判断した。

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（薬事法第 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