

有害事象が死因となった症例は18例（肝不全9例、肝機能障害 NOS 2例、劇症肝炎2例、肝障害 NOS 1例、肝硬変 NOS 1例、死亡例で肝障害を発現した症例3例：いずれも海外での発現）であった。併用薬剤についてみると、本剤単独投与の症例は63.4%（609/961例）、DMARD、ステロイド又はNSAIDのいずれか1剤が併用されていた症例は23.1%（222/961例）、2剤以上が併用されていた症例は13.5%（130/961例）であった。

また審査センターは、肝機能障害の発現に関し、維持用量、併用薬の有無、投与開始時の肝機能検査との関係について検討するよう申請者に求めた。

申請者は、詳細なデータがある臨床試験の症例について集計したところ、維持用量が10 mgか20 mgであるかによって、肝機能障害の発現率、重症度、転帰等に大きな差は認められなかったこと、ステロイド剤又はNSAIDとの併用の有無により肝機能障害との関連性は認められなかったこと、投与開始時の肝機能検査値AST(GOT)又はALT(GPT)が高値であった症例では、正常値であった症例に比して有害事象の発現頻度が高く、肝機能障害の発現時期が早いという結果が得られたことを説明した。

以上を踏まえて審査センターは、肝機能障害患者等への本剤の投与を禁忌とすべきではないか申請者に見解を求めた。

申請者は、肝機能に異常を発現している症例に本剤を投与した場合、維持用量（10 mg/日又は20 mg/日）にかかわらず、有害事象発現のリスクが増加する可能性が考えられること、臨床試験では肝機能検査値が正常上限2倍以下などの制限を設けていたが、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から、MTXの記載も参考に本剤の「慢性肝疾患のある患者」への投与を禁忌とする旨を回答した（へ項参照）。

また、医師及び薬剤師への情報提供については、安全使用についての冊子を作成し、使用上の注意、副作用の頻度及び種類、薬物除去法などについて詳細に記載すること、患者に対しては、スターターキット及び服薬指導箋を配布して、本剤投与開始時の誤用を防止するとともに、肝機能異常の初発症状（発熱、発疹、皮膚そう痒感、倦怠感、黄疸等）が発現した場合には、速やかに医師に相談するよう注意喚起することを説明した。

さらに申請者は、市販後調査の中で肝機能障害を重点調査項目とし、肝機能検査値のデータ等を詳細に解析し、医療機関に情報を提供して注意を喚起すると回答した。

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。また、本剤投与による致死的な肝機能障害を防止するために、特に投与開始6ヶ月間は頻回（少なくとも1ヶ月に1度）に、その後も定期的（1～2ヶ月に1度）に血液検査を実施する必要があること、慢性肝疾患患者への本剤の投与が禁忌であることなど本剤のリスクについての情報が、医師、薬剤師等の医療関係者及び患者へ適正かつ十分に提供される必要があると考える。

（3）骨髄抑制について

審査センターは、本邦の臨床試験（添付資料ト-28：2101）での10 mg/日群で、本剤による

白血球減少、あるいは汎血球減少が認められていることから、EU の場合と同様に白血球分画を含めた血球数を投与開始 6 ヶ月間は 2 週ごとに測定するよう申請者に対応を求めた。

申請者は、国内臨床試験の汎血球減少や海外の市販後において重篤な副作用が報告されていることから、重篤な副作用の発現を防止するため測定頻度を投与開始 6 ヶ月間は 2 週間に 1 度とし、リスクが高いと考えられる場合（既往歴のある患者等）には 6 ヶ月以降も頻回に実施するよう添付文書、重要な基本的注意の項の記載を改めると回答した。

また審査センターは、審査報告（1）で記載している平成 年 月 日以降の汎血球減少症例が報告されていないか確認を求めた。

申請者は平成 年 月 日以降およそ 3 ヶ月*の間に、新たに 2 例で汎血球減少症が報告されていること、これらはいずれも海外での症例で 1 例は 70 歳女性で消化性潰瘍、糖尿病を合併し、本剤 10 mg/日を約 4 週間投与した後に汎血球減少及び赤血球無形成が発現し、2 日後に死亡したこと、もう 1 例は 50 歳男性で合併症等は不明であるが、本剤 20mg/日を約 4 ヶ月投与後に汎血球減少が発現し本剤投与中止後約 1 ヶ月で回復したことを説明した。

審査センターは以上について了承するが、本剤を投与するには十分な注意が必要であり、市販後調査の中で十分に検討する必要があると考える。

（4）市販後調査について

本剤については、大規模な市販後調査が必要であると考え、申請者に市販後調査の計画について説明するよう求めた。

申請者は、3,000 例を対象とした使用成績調査、2 年間の長期投与に関する特別調査、MTX、シクロスポリン等の併用患者等を対象としたハイリスクグループにおける感染症発現状況に関する特別調査等を実施し、本剤の安全性、併用薬との関連性等について十分に検討すると回答した。

また審査センターは、本剤市販後の適切な情報提供について検討を求めたところ、申請者は、医師・薬剤師向けの「安全使用についての冊子」を作成する他、患者に対しても、安全性の情報を提供し誤用を防止するため、「スターターキット」及び「服薬指導箋」を作成し注意を喚起する旨を説明した。

審査センターは、本剤の安全性に関する情報を適切に臨床現場に伝え、本報告書で記載している検討事項について十分に対応できるよう調査を計画するとともに、市販直後調査も含め、これら調査を速やかに実施するよう求め、以上について了承するが、下記の事項を承認条件とすることが適切と判断した。

[承認条件]

大規模な市販後調査を実施し、本剤の安全性について十分に検討するとともに、長期投与時の安全性、肝障害、感染症、骨髄抑制等の発現については、より重点的に検討すること。

*：新薬承認情報提供時に加筆

以上の審査を踏まえ、審査センターは、以下の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量の記載を以下のようにして、本剤の輸入を承認して差し支えないと判断する。製剤は、劇薬に該当し、本剤の再審査期間は6年とすることが適当と判断する。本件は医薬品第一部会において審議されることが妥当であると判断する。

〔効能・効果〕 関節リウマチ

〔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。

〔承認条件〕 大規模な市販後調査を実施し、本剤の安全性について十分に検討するとともに、長期投与時の安全性、肝障害、感染症、骨髄抑制等の発現については、より重点的に検討すること。

審査報告書（2）

〔販売名〕 アラバ錠 10mg、同 20mg、及び同 100mg
〔一般名〕 レフルノミド
〔申請者名〕 アベンティス ファーマ株式会社
〔申請年月日〕 平成 13 年 6 月 14 日

〔審査結果〕

薬事食品衛生審議会医薬品第一部会（平成 15 年 2 月 28 日）の審議を前に、厚生労働省医薬局審査管理課及び国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター（以下、審査センター）で検討した結果、本剤については、重篤な副作用等が発現すること等を踏まえ、適正使用情報に関する医療機関への情報提供の徹底、インフォームド・コンセントの徹底、副作用情報把握の徹底等を目的として、市販後の一定期間は全例調査を実施することが適切と判断し、申請者に対して、市販後全例調査について検討し骨子を提示するよう求めた。

申請者は、全例調査について、文書による協力同意が得られた施設にのみ本剤を納入すること（院外処方のため調剤薬局に納入された場合は、全例調査実施施設以外の処方を受け付けないように要請し、全例調査実施施設以外の処方が行われた場合には、当該施設の情報提供を受け、当該施設に対し、全例調査への協力同意を得る）、中央登録方式により調査予定症例数（3000 例）を 6 ヶ月程度で集積し、各症例について 24 週間観察すること、肝機能障害、感染症、血球減少の発現率等を重点調査項目とし、本剤の安全性及び有効性について検討すること、全例調査により集積された情報は、安全性定期報告とは別に定期的に中間解析を実施し、その結果を厚生労働省へ報告することなどを予定していると説明した。

この骨子が薬事食品衛生審議会医薬品第一部会（平成 15 年 2 月 28 日）において配布され、本剤について審議された結果、本剤を承認して差し支えないと判断されたが、申請者が提示した全例調査を確実に実施し、随時公表することが必要と判断された。

全例調査の集積症例、観察期間、調査項目等の詳細については、今後さらに審査センターで検討する必要があるが、本剤の承認にあたっては、全例調査についても、承認条件に明記するとともに、社内体制を整備して、本剤を納入した医療機関に対しては頻回に訪問・連絡（例えば、少なくとも 1 週間に 1 回以上）して調査を実施するなど、確実な調査の実施が図られるよう指導し、進捗状況等について報告を受けることが適切と考える。

従って、審査センターでの審査結果に変更はないが、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した。

- [承認条件]
1. 市販後の一定期間については、適切な措置を講じ、本剤が投与された全例を確実に登録して、本剤の安全性及び有効性を調査するとともに、集積された結果については、一定期間ごとに報告すること。
 2. 大規模な市販後調査を実施し、本剤の安全性について十分に検討するとともに、長期投与時の安全性、肝障害、感染症、骨髄抑制等の発現については、より重点的に検討すること。

(下線部追記)

（審査報告書（１）の訂正）

p54 下から 11 行目

「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）」は、「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、添付資料ト-9 及び添付資料ト-22）」に訂正する。