

再審査報告書

平成 27 年 1 月 6 日
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① アラバ錠 10mg ② アラバ錠 20mg ③ アラバ錠 100mg
有 効 成 分 名	レフルノミド
申 請 者 名	サノフィ株式会社
承認の効能・効果	関節リウマチ
承認の用法・用量	通常、成人にはレフルノミドとして 1 日 1 回 100mg 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 20mg を経口投与する。また、1 日 1 回 20mg の経口投与から開始することもできる。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。
承認年月日 承認事項一部変更 承認年月日	平成 15 年 4 月 16 日 平成 24 年 6 月 22 日：用法・用量の一部変更承認*
再 審 査 期 間	8 年間**（平成 15 年 4 月 16 日～平成 23 年 4 月 15 日）
備 考	*「また、1 日 1 回 20mg の経口投与から開始することもできる。」が付記された。 **「新有効成分含有医薬品の再審査期間について」（平成 19 年 4 月 1 日付、薬食発第 0401001 号）に基づき、再審査期間が延長された。

1. 製造販売後調査全般について

下表に示す使用成績調査、特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験が実施された。

なお、承認条件*として、「市販後の一定期間については、投与症例については全例を登録して、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、定期的に報告すること。」が付されたことを踏まえて、申請者が設置した外部安全性評価委員会及び日本リウマチ学会市販後全例調査委員会により定期的に副作用の検討評価が行われ、定期的に報告書が申請者より医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に提出された。また、承認条件*として、「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。」が付されたことを踏まえて、使用成績調査及び特定使用成績調査（長期使用に関する調査）が実施された。

*承認条件：

1. 市販後の一定期間については、投与症例については全例を登録して、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、定期的に報告すること。
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。

なお、以下の記載では、レフルノミドを「本薬」、レフルノミド製剤を総称して「本剤」、アラバ錠 10mg 及び同 20mg を「本剤 10mg 錠」及び「本剤 20mg 錠」、関節リウマチを「RA」と略す。

使用成績調査					
目的	使用実態下での安全性について、発売直後の一定期間に全例調査を行い本邦の RA 患者における副作用発現状況を把握するとともに、海外での RA 患者における副作用発現状況と比較検討する。また、有効性についても併せて調査する。				
調査方式	中央登録方式 (全例調査)	調査期間	平成 15 年 8 月～ 平成 23 年 10 月	観察期間	24 週間
施設数	473 施設	収集症例数	6,990 例	目標症例数	5,400 例
特定使用成績調査 1 (長期使用に関する前向き調査)					
目的	使用実態下での長期投与における安全性及び有効性を調査する。				
調査方式	中央登録方式 (前向き)	調査期間	平成 18 年 4 月～ 平成 23 年 4 月	観察期間	2 年間
施設数	22 施設	収集症例数	124 例	目標症例数	130 例
特定使用成績調査 2 (長期使用に関する後向き調査)					
目的	使用実態下での長期投与における安全性及び有効性を調査する。				
調査方式	後向き	調査期間	平成 18 年 3 月～ 平成 21 年 12 月	観察期間	2 年間
施設数	49 施設	収集症例数	322 例	目標症例数	270 例
製造販売後臨床試験 ¹⁾					
目的	RA 患者を対象として、本剤 10mg 錠及び本剤 20mg 錠の安全性及び有効性を検討する。				
試験計画	多施設共同非盲検 試験	試験期間	平成 12 年 8 月～ 平成 15 年 11 月	観察期間	—
対象	RA 患者				
施設数	22 施設	収集症例数	48 例	登録症例数	50 例
¹⁾ 平成 12 年 8 月より継続投与治験が実施され、70 例が登録された。その後本剤承認時点(平成 15 年 4 月 16 日)において 48 例が投与継続中であつたため、承認日から発売日まで投与を継続できるようにするための措置として本試験が実施された。平成 15 年 9 月 12 日に本剤が発売され、平成 15 年 11 月 21 日をもって本試験は終了とされた。					

2. 使用成績調査

使用実態下での本剤の安全性について、発売直後の一定期間に本剤が使用された全例を対象として調査を行い本邦の RA 患者における副作用発現状況を把握するとともに、海外での RA 患者における副作用発現状況と比較検討すること、併せて有効性についても調査することを主目的とした使用成績調査が実施された。当該調査は、重点調査項目を「1. 肝機能障害・感染症・血球減少の発現率、及び 2. 副作用及び副作用発現率に及ぼす併用薬剤の影響」の検討として、目標症例数を 3,000 例、観察期間を 24 週間として中央登録方式により平成 15 年 8 月から実施された。3,500 例登録時点において、間質性肺炎の副作用発現率が承認時までの臨床試験と比較して増加する傾向が認められ、死亡例も報告されたため、厚生労働省より平成 16 年 1 月 30 日に間質性肺炎について添付文書上で注意喚起することを指示されたことに伴い(「2-1-2-1 間質性肺疾患」の項参照)、平成 16 年 7 月 23 日に基本計画書が変更され、重点調査項目に間質性肺炎の発現率が追加され、目標症例数についても更に 2,400 例追加された。本調査は、平成 23 年 10 月まで実施され、473 施設から 6,990 例が収集された。

なお、本調査において、間質性肺炎について注意喚起が行われた平成 16 年 1 月 27 日以前に投与開始された集団が「コホート A」、平成 16 年 1 月 28 日から平成 16 年 7 月 22 日までに投与開始された集団が「コホート B」、平成 16 年 7 月 23 日以降に投与開始された集団

が「コホート B」と定義された。

2-1 安全性

安全性については、収集された 6,990 例から計 112 例（登録違反 41 例、投薬関連不備¹34 例、契約不備 23 例、安全性評価不能<安全性評価が未記載あるいは評価不能>14 例）を除外した 6,878 例が安全性解析対象とされた。

本調査におけるコホート「A」及びコホート「B」集団の患者背景について、表 1 のとおり検討された。その結果、年齢、Steinbrocker の Stage 分類、Steinbrocker の Class 分類、本剤投与 1 ヶ月前使用薬剤の有無、併用薬剤の有無、併用療法の有無、罹病期間、Loading dose の有無、平均一日投与量、既往歴・合併症（間質性肺炎又は肺線維症）の有無、肝機能障害の有無、腎機能障害の有無、合併症（高脂血症、呼吸器疾患）の有無、既往歴（呼吸器疾患）の有無及び医薬品副作用の既往歴の有無において、集団間で患者背景が異なる傾向が認められた。コホート「B」集団では、「A」集団と比較して、非高齢者（65 歳未満）の割合及び RA の病態の軽い症例の割合（Steinbrocker の Stage 分類「I、II」の割合、Steinbrocker の Class 分類「1、2」の割合）が高い傾向が認められた。また、既往歴・合併症（間質性肺炎又は肺線維症）「有」の割合は、コホート「B」集団では 4.3%（104/2,443 例）であり、「A」集団の 15.3%（536/3,509 例）と比較して低い傾向が認められた。

表 1. コホート「A」及び「B」の患者背景の比較

患者背景因子		コホート A 症例数（構成比%）	コホート B 症例数（構成比%）
合計		3,509	2,443
性別	男	713 (20.3)	454 (18.6)
	女	2,796 (79.7)	1,989 (81.4)
年齢	65 歳未満	2,372 (67.6)	1,799 (73.6)
	65 歳以上	1,133 (32.3)	640 (26.2)
	不明・未記載	4 (0.1)	4 (0.2)
体重	50kg 未満	1,046 (29.8)	643 (26.3)
	50kg 以上	1,758 (50.1)	1,114 (45.6)
	不明・未記載	705 (20.1)	686 (28.1)
Steinbrocker の Stage 分類	I、II	972 (27.7)	999 (40.9)
	III、IV	2,454 (69.9)	1,353 (55.4)
	不明・未記載	83 (2.4)	91 (3.7)
Steinbrocker の Class 分類	1、2	2,432 (69.3)	1,917 (78.5)
	3、4	1,007 (28.7)	446 (18.3)
	不明・未記載	70 (2.0)	80 (3.3)
アレルギー素因	無	3,043 (86.7)	2,110 (86.4)
	有	244 (7.0)	176 (7.2)
	不明・未記載	222 (6.3)	157 (6.4)
本剤投与 1 ヶ月前使用薬剤	無	42 (1.2)	119 (4.9)
	有	3,427 (97.7)	2,285 (93.5)
	不明・未記載	40 (1.1)	39 (1.6)
併用薬剤	無	46 (1.3)	49 (2.0)
	有	3,428 (97.7)	2,371 (97.1)
	不明・未記載	35 (1.0)	23 (0.9)
併用療法	無	2,934 (83.6)	2,208 (90.4)
	有	569 (16.2)	232 (9.5)
	不明・未記載	6 (0.2)	3 (0.1)
罹病期間	5 年未満	944 (26.9)	953 (39.0)
	5 年以上	2,301 (65.6)	1,297 (53.1)
	不明・未記載	264 (7.5)	193 (7.9)
Loading dose	無	493 (14.0)	1,834 (75.1)
	有	3,016 (86.0)	609 (24.9)

¹ 未処方あるいは服薬がない症例 14 例及び初回処方日以降の情報がない症例 20 例。

患者背景因子		コホート A 症例数 (構成比%)	コホート B 症例数 (構成比%)
	不明・未記載	0 (0)	0 (0)
平均一日投与量	～5mg	2 (0.1)	25 (1.0)
	～10mg	124 (3.5)	593 (24.3)
	～15mg	514 (14.6)	294 (12.0)
	～20mg	755 (21.5)	1,061 (43.4)
	20mg<	2,032 (57.9)	436 (17.8)
	不明	82 (2.3)	34 (1.4)
既往歴・合併症 (間質性肺炎又は肺線維症)	無	2,840 (80.9)	2,308 (94.5)
	有	536 (15.3)	104 (4.3)
	不明・未記載	133 (3.8)	31 (1.3)
既往歴・合併症 (日和見感染による肺炎)	無	3,324 (94.7)	2,393 (98.0)
	有	34 (1.0)	18 (0.7)
	不明・未記載	151 (4.3)	32 (1.3)
肝機能障害	無	3,366 (95.9)	2,327 (95.3)
	有	123 (3.5)	113 (4.6)
	不明・未記載	20 (0.6)	3 (0.1)
腎機能障害	無	3,202 (91.3)	2,312 (94.6)
	有	287 (8.2)	128 (5.2)
	不明・未記載	20 (0.6)	3 (0.1)
合併症 (高脂血症)	無	3,095 (88.2)	2,207 (90.3)
	有	394 (11.2)	233 (9.5)
	不明・未記載	20 (0.6)	3 (0.1)
合併症 (造血管障害)	無	3,224 (91.9)	2,261 (92.6)
	有	265 (7.6)	179 (7.3)
	不明・未記載	20 (0.6)	3 (0.1)
合併症 (呼吸器疾患)	無	2,814 (80.2)	2,267 (92.8)
	有	675 (19.2)	173 (7.1)
	不明・未記載	20 (0.6)	3 (0.1)
合併症 (糖尿病)	無	3,167 (90.3)	2,236 (91.5)
	有	322 (9.2)	204 (8.4)
	不明・未記載	20 (0.6)	3 (0.1)
合併症 (重症感染症)	無	3,477 (99.1)	2,436 (99.7)
	有	12 (0.3)	4 (0.2)
	不明・未記載	20 (0.6)	3 (0.1)
既往歴 (肝機能障害)	無	3,307 (94.2)	2,382 (97.5)
	有	63 (1.8)	31 (1.3)
	不明・未記載	139 (4.0)	30 (1.2)
既往歴 (腎機能障害)	無	3,322 (94.7)	2,376 (97.3)
	有	48 (1.4)	37 (1.5)
	不明・未記載	139 (4.0)	30 (1.2)
既往歴 (高脂血症)	無	3,360 (95.8)	2,401 (98.3)
	有	10 (0.3)	12 (0.5)
	不明・未記載	139 (4.0)	30 (1.2)
既往歴 (造血管障害)	無	3,348 (95.4)	2,399 (98.2)
	有	22 (0.6)	14 (0.6)
	不明・未記載	139 (4.0)	30 (1.2)
既往歴 (呼吸器疾患)	無	2,647 (75.4)	2,192 (89.7)
	有	723 (20.6)	221 (9.0)
	不明・未記載	139 (4.0)	30 (1.2)
既往歴 (糖尿病)	無	3,326 (94.8)	2,395 (98.0)
	有	44 (1.3)	18 (0.7)
	不明・未記載	139 (4.0)	30 (1.2)
医薬品副作用の既往歴	無	2,264 (64.5)	1,642 (67.2)
	有	1,070 (30.5)	669 (27.4)
	不明・未記載	175 (5.0)	132 (5.4)
喫煙歴	無	2,547 (72.6)	1,786 (73.1)
	有	546 (15.6)	365 (14.9)
	不明・未記載	416 (11.9)	292 (12.0)

患者背景因子		コホート A 症例数 (構成比%)	コホート B 症例数 (構成比%)
投与開始以前 直近アルブミン値	～<3.0g/dL	73 (2.1)	43 (1.8)
	3.0g/dL≤～<3.5g/dL	336 (9.6)	199 (8.1)
	3.5g/dL≤～<4.0g/dL	800 (22.8)	545 (22.3)
	4.0g/dL≤～<4.5g/dL	620 (17.7)	429 (17.6)
	4.5g/dL≤～	79 (2.3)	70 (2.9)
	不明・未記載	1,601 (45.6)	1,157 (47.4)

安全性解析対象 6,878 例における副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」）は 51.9%（3,571 例 8,249 件）であった。投与期間、患者背景等が異なるが、本調査における副作用発現率は、承認時までの臨床試験²における副作用発現率 68.0%（248/365 例）を上回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とその発現率は、「臨床検査」19.8%（1,363 例）、「皮膚および皮下組織障害」15.5%（1,068 例）及び「胃腸障害」14.8%（1,017 例）であり、発現した主な基本語別の事象は、ALT 増加 10.9%（747 例）、AST 増加 10.2%（702 例）、下痢 8.2%（562 例）、発疹 7.8%（535 例）、高血圧 6.1%（417 例）、そう痒症 4.9%（337 例）、脱毛症 4.8%（332 例）、血中 ALP 増加 4.8%（327 例）、血中 LDH 増加 4.3%（297 例）、 γ -GTP 増加 4.2%（292 例）及び上気道感染 3.0%（203 例）であった。本調査において器官別大分類別の「血管障害」及び「筋骨格系および結合組織障害」の副作用発現率（それぞれ 6.6%<453 例>及び 0.9%<63 例>）が、承認時までの臨床試験の発現率（それぞれ 4.4%<16/365 例>及び 0.3%<1/365 例>）と比べて高い傾向が認められ、基本語別の事象では、本調査にのみ上気道感染 203 例、倦怠感 1.3%（86 例）及び間質性肺疾患 1.0%（72 例）が高率に認められた。

重篤な副作用の発現率は 7.0%（479/6,878 例、837 件）であった。発現した器官別大分類別における主な副作用とその発現率は「臨床検査」1.9%（130/6,878 例）、「感染症および寄生虫症」1.8%（124/6,878 例）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」1.1%（77/6,878 例）及び「胃腸障害」0.8%（55/6,878 例）であり、発現した主な事象は ALT 増加 1.2%（81 例）、間質性肺疾患 0.9%（62 例）、AST 増加 0.6%（42 例）及び肺炎 0.5%（35 例）であった。重篤な副作用の転帰は、回復又は軽快 649 件、後遺症 13 件、未回復 75 件、死亡 64 件（内訳：間質性肺疾患 21 件、敗血症 4 件、播種性血管内凝固、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎及びブドウ球菌性肺炎の各 3 件、サイトメガロウイルス感染、循環虚脱、心肺停止、心不全、肺炎及び貪食細胞性組織球症の各 2 件等）及び不明 36 件であった。

なお、安全性解析対象除外例 112 例の副作用発現率は 17.9%（20 例 27 件）であり、発現した主な事象は高血圧 3.6%（4 例）であった。重篤な副作用は肺炎 2 例及び肝機能異常 1 例であり、転帰は不明 1 件（肺炎）を除き回復又は軽快であった。

承認時までの RA 患者を対象とした海外臨床試験における副作用発現率は 59.8%（801/1,339 例）であり、発現した主な事象は下痢 13.9%（186 例）、脱毛症 9.7%（130 例）、嘔気 7.9%（106 例）、腹痛 7.4%（99 例）、発疹 6.8%（91 例）及び肝機能検査値異常 5.0%（67 例）であった。副作用発現率及び発現した事象の種類は、本調査との間で大きな相違は認められなかったが、間質性肺疾患の副作用発現率は、海外臨床試験では 0.1%（1/1,339 例）であったのに対し、本調査では 1.0%と高い傾向が認められた。

承認時までの臨床試験と比較して、本調査においてのみ上気道感染、倦怠感及び間質性肺疾患が高率に認められたことに関して、申請者は、以下のように説明した。一般的に上気道感染の多くは風邪症候群と考えられるが、承認時までの臨床試験においては「感冒」、「感冒症状」、「感冒症候群」、「熱かぜ」等は基本語「鼻咽頭炎」にコーディングされたと考えられ、「上気道感染」と「鼻咽頭炎」を合算した副作用発現率は、本調査では 3.4%（233/6,878 例）であり、承認時までの臨床試験の 6.8%（25/365 例）を上回る傾向は認められなかった。また、倦怠感は 1 例を除き非重篤であり、添付文書の「警告」の項に倦怠感等の症状が認めら

² 後期第 II 相試験（投与期間 28 週間）及び長期投与試験（同 52 週間）。

れた場合には服用を中止するとともに直ちに医師に連絡し、指示を仰ぐよう注意を与える旨を既に注意喚起していることから、新たな対応の必要はないと判断した。また、間質性肺疾患については、後述のとおり、平成16年2月に、添付文書を改訂して注意喚起を行っている（「2-1-2 重点調査項目」の項参照）。

2-1-1 安全性に影響を及ぼす背景因子

安全性に影響を及ぼす背景因子について検討するため、表2のとおり、部分集団解析が実施された。その結果、性別、体重、SteinbrockerのStage分類、SteinbrockerのClass分類、アレルギー素因の有無、本剤投与1ヵ月前使用薬剤の有無、併用薬剤の有無、併用療法の有無、罹病期間、平均一日投与量、Loading doseの有無、コホート、肝機能障害の有無、腎機能障害の有無、合併症（高脂血症、造血器障害、呼吸器疾患）の有無、既往歴（肝機能障害）の有無、医薬品副作用の既往歴の有無及び喫煙歴の有無において、部分集団間で副作用発現率が異なる傾向が認められた。

表2. 患者背景因子別の副作用発現率

患者背景因子		症例数	副作用発現症 例数	副作用発現率 (%)
合計		6,878	3,571	51.9
性別	男	1,326	626	47.2
	女	5,552	2,945	53.0
年齢	65歳未満	4,830	2,474	51.2
	65歳以上	2,038	1,092	53.6
	不明・未記載	10	5	50.0
体重	50kg未満	1,974	1,112	56.3
	50kg以上	3,318	1,748	52.7
	不明・未記載	1,586	711	44.8
SteinbrockerのStage分類	I、II	2,268	1,135	50.0
	III、IV	4,421	2,357	53.3
	不明・未記載	189	79	41.8
SteinbrockerのClass分類	1、2	5,004	2,576	51.5
	3、4	1,715	930	54.2
	不明・未記載	159	65	40.9
アレルギー素因	無	5,948	3,041	51.1
	有	476	276	58.0
	不明・未記載	454	254	56.0
本剤投与1ヵ月前使用薬剤	無	177	58	32.8
	有	6,612	3,468	52.5
	不明・未記載	89	45	50.6
併用薬剤	無	104	38	36.5
	有	6,704	3,495	52.1
	不明・未記載	70	38	54.3
併用療法	無	5,951	3,051	51.3
	有	912	510	55.9
	不明・未記載	15	10	66.7
罹病期間	5年未満	2,148	1,042	48.5
	5年以上	4,178	2,300	55.1
	不明・未記載	552	229	41.5
平均一日投与量	～5mg	31	20	64.5
	～10mg	812	392	48.3
	～15mg	913	581	63.6
	～20mg	2,147	1,069	49.8
	20mg<	2,833	1,422	50.2
	不明	142	87	61.3
Loading dose	無	2,724	1,188	43.6
	有	4,154	2,383	57.4
	B	2,443	1,064	43.6

患者背景因子		症例数	副作用発現症 例数	副作用発現率 (%)
コホート	B ^a	926	463	50.0
	A	3,509	2,044	58.3
肝機能障害	無	6,586	3,399	51.6
	有	262	159	60.7
	不明・未記載	30	13	43.3
腎機能障害	無	6,383	3,271	51.2
	有	465	287	61.7
	不明・未記載	30	13	43.3
合併症（高脂血症）	無	6,145	3,159	51.4
	有	703	399	56.8
	不明・未記載	30	13	43.3
合併症（造血管障害）	無	6,329	3,245	51.3
	有	519	313	60.3
	不明・未記載	30	13	43.3
合併症（呼吸器疾患）	無	5,926	3,030	51.1
	有	922	528	57.3
	不明・未記載	30	13	43.3
合併症（糖尿病）	無	6,262	3,251	51.9
	有	586	307	52.4
	不明・未記載	30	13	43.3
合併症（重症感染症）	無	6,831	3,548	51.9
	有	17	10	58.8
	不明・未記載	30	13	43.3
既往歴（肝機能障害）	無	6,563	3,379	51.5
	有	109	69	63.3
	不明・未記載	206	123	59.7
既往歴（腎機能障害）	無	6,574	3,395	51.6
	有	98	53	54.1
	不明・未記載	206	123	59.7
既往歴（高脂血症）	無	6,644	3,433	51.7
	有	28	15	53.6
	不明・未記載	206	123	59.7
既往歴（造血管障害）	無	6,631	3,422	51.6
	有	41	26	63.4
	不明・未記載	206	123	59.7
既往歴（呼吸器疾患）	無	5,642	2,888	51.2
	有	1,030	560	54.4
	不明・未記載	206	123	59.7
既往歴（糖尿病）	無	6,593	3,411	51.7
	有	79	37	46.8
	不明・未記載	206	123	59.7
医薬品副作用の既往歴	無	4,542	2,102	46.3
	有	1,967	1,285	65.3
	不明・未記載	369	184	49.9
喫煙歴	無	5,019	2,680	53.4
	有	1,042	512	49.1
	不明・未記載	817	379	46.4
投与開始以前 直近アルブミン値	～<3.0g/dL	139	75	54.0
	3.0g/dL≤～<3.5g/dL	624	325	52.1
	3.5g/dL≤～<4.0g/dL	1,520	805	53.0
	4.0g/dL≤～<4.5g/dL	1,213	652	53.8
	4.5g/dL≤～	170	102	60.0
	不明・未記載	3,212	1,612	50.2

これら各因子の副作用発現への影響を多変量解析により検討するため、ロジスティック回帰分析が行われた（表3参照）。申請者は、SteinbrockerのStage分類、罹病期間、平均一日投与量、Loading doseの有無、コホート、肝機能障害の有無、腎機能障害の有無、合併症

(造血器障害)の有無及び医薬品副作用の既往歴の有無について、以下のように説明した。

表 3. ロジスティック回帰分析による多変量解析

患者背景因子		症例数	副作用発現症例数	副作用発現率 (%)	ロジスティック解析：多変量調整オッズ比 (増減法・変量選択後)			
					オッズ比 [95%信頼区間]	(Wald) X ² 検定		
						Value	DF	Prob.
Steinbrocker の Stage 分類	I、II	2,268	1,135	50.0	0.86 [0.75-0.99]	4.4666	1	0.0346
	III、IV	4,421	2,357	53.3				
併用薬剤	無	104	38	36.5	1.39 [0.84-2.28]	1.6299	1	0.2017
	有	6,704	3,495	52.1				
罹病期間	5年未満	2,148	1,042	48.5	1.20 [1.05-1.38]	6.9701	1	0.0083
	5年以上	4,178	2,300	55.1				
平均一日投与量	~10mg	843	412	48.9	0.95 [0.74-1.23]	0.1409	1	0.7073
	~15mg	913	581	63.6				
	~20mg	2,147	1,069	49.8				
	20mg<	2,833	1,422	50.2				
Loading dose	無	2,724	1,188	43.6	2.96 [2.43-3.61]	116.3017	1	<0.0001
	有	4,154	2,383	57.4				
コホート	B	2,443	1,064	43.6	1.23 [1.01-1.49]	4.4271	1	0.0354
	B'	926	463	50.0				
	A	3,509	2,044	58.3				
肝機能障害	無	6,586	3,399	51.6	1.53 [1.12-2.09]	7.1290	1	0.0076
	有	262	159	60.7				
腎機能障害	無	6,383	3,271	51.2	1.42 [1.12-1.79]	8.6984	1	0.0032
	有	465	287	61.7				
合併症 (造血器障害)	無	6,329	3,245	51.3	1.25 [1.01-1.56]	4.1952	1	0.0405
	有	519	313	60.3				
医薬品副作用の既往歴	無	4,542	2,102	46.3	2.17 [1.91-2.46]	142.6921	1	<0.0001
	有	1,967	1,285	65.3				

Steinbrocker の Stage 分類別では、病期が進むほど副作用発現リスクが増加する傾向は認められなかった。

罹病期間別においては、「5年以上」集団では「5年未満」集団と比較して副作用発現リスクが増加する傾向が認められた。「5年以上」集団で認められた主な事象は、ALT 増加 11.1% (464 例)、AST 増加 10.8% (451 例)、下痢 9.3% (390 例) 及び発疹 7.9% (330 例) であり、「5年未満」集団では ALT 増加 10.6% (227 例)、AST 増加 9.4% (201 例) 及び発疹 8.0% (171 例) であった。主な副作用の種類には集団間で大きな相違は認められなかったが、「5年以上」集団にのみステューブンス・ジョンソン症候群が多く認められた (0.3% < 14/4,178 例>)。「5年以上」集団では、原疾患の悪化に伴う合併症の併発等により複数の薬剤を使用することにより易感染状態であった可能性、及び罹病期間の長期化により原疾患の病態が進行し全身状態が悪化した可能性が考えられ、これらが副作用発現に影響を及ぼした可能性が推察された。ステューブンス・ジョンソン症候群については、添付文書の「重大な副作用」の項において既に注意喚起しており、新たな対応の必要はないと判断した。

平均一日投与量別では、平均一日投与量が増えるほど副作用発現リスクが増加する傾向は認められなかった。

コホート別においては、「B」集団では「A」及び「B'」集団と比較して副作用発現リスクが低下する傾向が認められた。なお、コホート「A」集団において認められた主な事象は、ALT 増加 12.1% (425 例)、AST 増加 11.4% (400 例)、下痢 9.9% (349 例)、発疹 8.4% (296 例) 及び高血圧 8.2% (289 例)、「B'」集団では発疹 10.0% (93 例)、ALT 増加 8.4% (78 例) 及び AST 増加 8.2% (76 例)、「B」集団では ALT 増加 10.0% (244 例)、AST 増加 9.3% (226 例) 及び発疹 6.0% (146 例) であった。

合併症 (造血器障害) の有無別においては、「有」集団では「無」集団と比較して副作用

発現リスクが増加する傾向が認められた。なお、「有」集団で認められた主な事象は、ALT 増加 14.5% (75 例)、AST 増加 14.3% (74 例)、下痢 11.0% (57 例) 及び高血圧 8.3% (43 例) であり、「無」集団では ALT 増加 10.6% (670 例)、AST 増加 9.9% (626 例) 及び下痢 7.9% (502 例) であった。

医薬品副作用の既往歴の有無別においては、「有」集団では「無」集団と比較して副作用発現リスクが増加する傾向が認められた。なお、「有」集団で認められた主な事象は、ALT 増加 13.7% (270 例)、AST 増加 13.2% (260 例)、下痢 11.4% (225 例) 及び発疹 11.3% (223 例) であり、「無」集団では ALT 増加 9.7% (441 例) 及び AST 増加 9.0% (410 例) であった。

コホート別、合併症（造血器障害）の有無別及び医薬品副作用の既往歴の有無別のいずれにおいても、集団間で発現した主な副作用の種類に大きな相違は認められず、副作用発現リスクが増加する傾向が認められた集団においてのみに多数認められた事象はなかった。

肝機能障害の有無別及び腎機能障害の有無別においては、いずれも「有」集団では「無」集団と比較して副作用発現リスクが増加する傾向が認められた。肝機能障害の有無別及び腎機能障害の有無別の安全性については「2-3 特別な背景を有する患者」の項で後述する。

Loading dose の有無別の副作用発現率は、「有」57.4% (2,383/4,154 例) 及び「無」43.6% (1,188/2,724 例) であり、「無」集団に対する「有」集団の副作用発現のオッズ比 [95%信頼区間] は 2.96 [2.43-3.61] であった。「有」集団において認められた主な事象は、ALT 増加 11.9% (496 例)、AST 増加 11.2% (466 例) 及び下痢 10.0% (414 例) であり、「無」集団では ALT 増加 9.2% (251 例) 及び AST 増加 8.7% (236 例) であった。主な副作用の種類には集団間で大きな相違は認められなかったが、「有」集団にのみ舌炎 0.3% (12 例) が多く認められた。「有」集団において舌炎が多く発現した要因は特定できなかったが、いずれも非重篤であった。

Loading dose による安全性への影響に関して、上記の結果に加えて、後述のとおり、重点調査項目の「肝機能障害」及び「血球減少」について、Loading dose 有無別で副作用発現率が異なる傾向が認められた（「2-1-2 重点調査項目」の項参照）。さらに、DMARD (Disease-modifying anti-rheumatic drug) 未治療の初期 RA 患者を対象とした海外製造販売後臨床試験において、Loading dose (100mg/日、3 日間) 投与後、20mg/日を 3 ヶ月間投与した群では、Loading dose を行わず、試験期間をとおして 20mg/日を投与した群と比較して、試験期間終了時の ACR20%反応率が低く、下痢及び肝酵素上昇の有害事象発現率が高い傾向が認められた（「7. 重大な措置、海外からの情報」及び「8. 研究報告」の項参照）。これらの結果を踏まえて、「用法及び用量」を「通常、成人にはレフルノミドとして 1 日 1 回 100mg 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 20mg を経口投与する。また、1 日 1 回 20mg の経口投与から開始することもできる。」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。（下線部追記）とする承認事項一部変更承認申請を行い、平成 24 年 6 月 22 日に承認された。また、当該変更に伴い、添付文書の「用法及び用量に関連する使用上の注意」の項に本剤 1 日 100mg の初期投与を行った患者では、行わない患者よりも副作用の発現率が高かったとする報告があった旨を追記するとともに、「臨床成績」の項に海外製造販売後臨床試験及び国内使用成績調査の結果を記載し注意喚起を行った。

2-1-2 重点調査項目

重点調査項目として、間質性肺炎、肝機能障害、感染症及び血球減少について検討された。

2-1-2-1 間質性肺疾患

間質性肺疾患の副作用発現率は 1.0% (72/6,878 例、72 件) であり、転帰は回復又は軽快 41 件、後遺症 1 件、未回復 5 件、死亡 20 件及び不明 5 件であった。なお、間質性肺疾患は、

前述のとおり、承認時までの臨床試験では認められず、本調査においてのみ認められた。

コホート別の間質性肺疾患の副作用発現率は、「A」1.5% (52/3,509 例) 及び「B」0.5% (12/2,443 例) であり、コホート「B」集団では「A」集団と比較して間質性肺疾患の副作用発現率が減少する傾向が認められた。さらに、コホート別における間質性肺疾患の副作用発現までの時期が検討された結果、投与開始4週、12週及び24週後の累積発現率 [95%信頼区間] は、「A」集団では0.22% [0.10-0.46]、1.21% [0.86-1.70] 及び2.04% [1.54-2.69] であり、「B」集団では0% (4週時点までの発現症例なし)、0.20% [0.07-0.52] 及び0.38% [0.18-0.80] であった。

間質性肺疾患の副作用発現に影響を及ぼす背景因子について検討された³。その結果、年齢、併用療法の有無、既往歴・合併症 (間質性肺炎又は肺線維症) の有無及び喫煙歴の有無において、副作用発現率が異なる傾向が認められ、これらについて、申請者は以下のように説明した。

年齢別の間質性肺疾患の副作用発現率は、「高齢者 (65歳以上)」2.0% (41/2,038 例) 及び「非高齢者 (65歳未満)」0.6% (31/4,830 例) であり、「非高齢者」集団に対する「高齢者」集団の副作用発現のオッズ比 [95%信頼区間] は2.08 [1.25-3.46] であった。「高齢者」において副作用発現率が高い傾向が認められた要因として、特発性あるいはRAに伴う間質性肺疾患は高齢者に多いこと、及び一般的に高齢者は全身状態が不良であることが影響している可能性が考えられた。

併用療法の有無別の間質性肺疾患の副作用発現率は、「有」1.8% (16/912 例) 及び「無」0.9% (56/5,951 例) であり、「無」集団に対する「有」集団の副作用発現のオッズ比 [95%信頼区間] は1.81 [1.01-3.25] であった。「有」集団において副作用発現率が高い傾向が認められた要因として、「有」集団では免疫抑制作用を有する複数の薬剤を併用すること、病勢コントロール不良に伴う手術等の併用療法による影響が考えられた。

既往歴・合併症 (間質性肺疾患又は肺線維症) の有無別における間質性肺疾患の副作用発現率は、「有」5.1% (34/669 例) 及び「無」0.6% (37/6,006 例) であり、「無」集団に対する「有」集団の副作用発現のオッズ比 [95%信頼区間] は5.98 [3.48-10.26] であった。重篤な間質性肺疾患の転帰について、死亡又は未回復の割合は既往歴・合併症 (間質性肺炎又は肺線維症) 「有」50.0% (16/32 例) 及び「無」26.7% (8/30 例) であり、「有」集団では重篤な転帰に至る症例が多い傾向が認められた。

喫煙歴の有無別における間質性肺疾患の副作用発現率は、「有」2.5% (26/1,042 例) 及び「無」0.8% (41/5,019 例) であり、「無」集団に対する「有」集団の副作用発現のオッズ比 [95%信頼区間] は1.90 [1.03-3.50] であった。一般的に、喫煙歴は間質性肺疾患等の危険因子と考えられており、本調査においても喫煙歴の影響が認められたものと考えられた。

本調査における間質性肺疾患の発現状況を踏まえ、厚生労働省より安全性速報 (ブルーレター) の配布及び添付文書の使用上の注意を改訂することが指示され (平成16年1月30日付、薬食安発第0130001号)、同年2月に以下のような改訂を行った。

「警告」の項に「間質性肺炎、肺線維症等の肺障害、日和見感染による肺炎の合併又は既往歴のある患者で間質性肺炎が急速に増悪して致死的な経過をたどる症例が報告されている。このため、本剤による治療を開始するにあたり、間質性肺炎、肺線維症等の肺障害、日和見感染による肺炎の合併又は既往の有無を胸部 X 線検査等で確認し、投与の可否を慎重に判断すること。(慎重投与の項参照)」等を記載し、「慎重投与」の項に当該患者を規定した。さらに「重要な基本的な注意」及び「重大な副作用」の項に、本剤投与中は発熱、咳嗽、呼吸困難等の臨床症状や KL-6、CRP 等の検査値に十分に注意し、異常が認められた場

³ 「2-1 安全性」の項と同様の項目を因子とする部分集団解析により副作用発現率が異なる傾向が認められた各因子について、副作用発現に対する影響を多変量解析により検討するため、ロジスティック回帰分析が行われた。

合には、速やかに胸部 X 線等の検査を実施し、本剤の投与を中止するとともに副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行う旨を記載した。また、安全性情報（ブルーレター）を配布し、適正使用情報の伝達を行った。

再審査期間及び再審査期間終了日以降（平成 23 年 4 月 16 日～平成 26 年 6 月 30 日）に報告された間質性肺疾患（非重篤症例を含む）101 例について、暦年毎の報告率⁴は表 4 のとおりであった。注意喚起後に間質性肺疾患の報告率、また前述のとおり、副作用発現率は減少している。

表 4. 間質性肺疾患の暦年毎の症例数及び報告率

暦年	発現症例数	推定使用患者数（人）	報告率（%）
平成 15 年（4 月 16 日～）	14	1,588	0.9
平成 16 年	50	2,391	2.1
平成 17 年	15	1,941	0.8
平成 18 年	3	2,251	0.1
平成 19 年	4	2,227	0.2
平成 20 年	4	2,400	0.2
平成 21 年	3	2,336	0.1
平成 22 年	3	2,551	0.1
平成 23 年	2	2,620	0.1
平成 24 年	1	2,791	0.0
平成 25 年	2	3,057	0.1
平成 26 年（～6 月 30 日）	0	1,514	0

再審査期間の平成 16 年 7 月 23 日から再審査期間終了日以降に、間質性肺疾患の発現が 41 例報告された（使用成績調査・特定使用成績調査 19 例、自発報告 22 例）。これらの症例について、本剤投与前の患者背景の確認及び検査、本剤投与中の対応及び間質性肺疾患発現時の対応の有無について検討した。その結果、本剤投与前の患者背景の確認（肺疾患の既往歴及び合併症、DMARDs 投与歴）及び検査（胸部 X 線又は胸部 CT 検査）、本剤投与中の対応（異常が認められた場合の検査等）及び間質性肺疾患発現時の対応（本剤投与中止等、ステロイド投与等）について、自発報告において本剤投与前の検査及び投与中の臨床症状のモニタリング及び異常が認められた場合の検査の実施についての詳細情報が不明の症例が多かったが、本剤投与前の患者背景の確認及び間質性肺疾患発現時の対応についてはおおむね添付文書の記載内容に従って実施されていたと考え、現時点において、添付文書の改訂等の更なる対応の必要はないと判断した。

2-1-2-2 肝機能障害

肝機能障害の副作用発現率は 14.5%（998/6,878 例、2,440 件）であり、発現した事象は ALT 増加 10.9%（747 例）及び AST 増加 10.2%（702 例）等であった。肝機能障害の多くは器官別大分類別の「臨床検査」に分類される肝機能検査値異常（発現率 13.9%＜957/6,878 例＞）であり、承認時までの臨床試験における肝機能検査値異常の発現率 12.9%（47/365 例）と比較してやや高い傾向が認められた。この要因として、申請者は、承認時までの臨床試験では臨床検査値が 3 倍以上に達した場合を有害事象と定義したのに対して、本調査では 2 倍以上を有害事象と定義したためと考えられた旨を説明した。また、重篤な副作用の発現率は 1.7%（116/6,878 例、215 件）であった。発現した重篤な事象は、ALT 増加 1.2%（81 例）、AST 増加 0.6%（42 例）、血中 LDH 増加 0.3%（21 例）及び血中 ALP 増加 0.3%（19 例）等であり、転帰は回復又は軽快 189 件、未回復 21 件、死亡 2 件（肝障害及び血中 LDH 増加各 1 件）及び不明 3 件であった。

⁴ 自発報告症例を含むため、売上額に基づく推定使用患者数から報告率が算出された。なお、推定使用患者数は、暦年毎の出荷数量及び本調査における平均維持用量 17.6mg から次式により算出された。[推定使用患者数]=[出荷数量 mg] / ([平均維持用量 17.6mg] × 365 日)

肝機能障害の初発副作用発現までの時期が検討された結果、投与開始4週、12週及び24週後の累積発現率〔95%信頼区間〕は、それぞれ5.08%〔4.57-5.65〕、13.33%〔12.49-14.22〕及び17.06%〔16.10-18.08〕であり、肝機能障害の発現時期が投与開始後12週までの期間に集中する傾向が認められた。

肝機能障害の副作用発現に影響を及ぼす背景因子について検討された³。その結果、年齢、Loading doseの有無、肝機能障害の有無、合併症（造血器障害）の有無、医薬品副作用の既往歴の有無及び喫煙歴の有無において、副作用発現率が異なる傾向が認められ、これらについて、申請者は以下のように説明した。

年齢別の肝機能障害の副作用発現率は、「高齢者（65歳以上）」12.7%（259/2,038例）及び「非高齢者（65歳未満）」15.3%（737/4,830例）であった。「非高齢者」集団に対する「高齢者」集団の副作用発現のオッズ比〔95%信頼区間〕は0.83〔0.70-0.98〕であり、高齢者ほど肝機能障害の副作用発現リスクが増加する傾向は認められなかった。

喫煙歴の有無別における肝機能障害の副作用発現率は、「有」11.4%（119/1,042例）及び「無」15.6%（785/5,019例）であった。「無」集団に対する「有」集団の副作用発現のオッズ比〔95%信頼区間〕は0.70〔0.56-0.86〕であり、喫煙歴「有」集団において肝機能障害の副作用発現リスクが増加する傾向は認められなかった。

Loading doseの有無別における肝機能障害の副作用発現率は、「有」15.9%（660/4,154例）及び「無」12.4%（338/2,724例）であり、「無」集団に対する「有」集団の副作用発現のオッズ比〔95%信頼区間〕は1.72〔1.36-2.19〕であった。発現した主な事象は、Loading dose「有」集団ではALT増加11.9%（496例）及びAST増加11.2%（466例）であり、「無」集団ではALT増加9.2%（251例）及びAST増加8.7%（236例）であった。Loading doseの有無別に副作用発現率に相違が認められた要因は特定できなかったが、Loading doseにより本剤の血中濃度が急速に上昇することにより、肝機能障害発現の可能性が高くなったことも考えられた。

肝機能障害の有無別における肝機能障害の副作用発現率は、「有」33.6%（88/262例）及び「無」13.8%（907/6,586例）であり、「無」集団に対する「有」集団の副作用発現のオッズ比〔95%信頼区間〕は2.92〔2.14-3.97〕であった。「有」集団において、ALT増加、AST増加及び血中LDH増加等の副作用発現率が「無」集団と比べて2倍以上であった（ALT増加：「無」10.3%＜675/6,586例＞、「有」26.7%＜70/262例＞；AST増加：「無」9.6%＜629/6,586例＞、「有」27.1%＜71/262例＞；血中LDH増加：「無」4.1%＜271/6,586例＞、「有」9.9%＜26/262例＞）が、「有」集団で認められた主な事象は「無」集団においても多く認められた。肝機能障害「有」集団における肝機能検査値異常を除く肝機能障害の副作用発現率は2.7%（7/262例）であり、承認時までの臨床試験の6.6%（24/365例）を上回る傾向は認められなかった。

合併症（造血器障害）の有無別における肝機能障害の副作用発現率は、「有」19.1%（99/519例）及び「無」14.2%（896/6,329例）であり、「無」集団に対する「有」集団の副作用発現のオッズ比〔95%信頼区間〕は1.43〔1.11-1.85〕であった。発現した主な事象は、合併症（造血器障害）「有」集団ではALT増加14.5%（75例）及びAST増加14.3%（74例）であり、「無」集団ではALT増加10.6%（670例）及びAST増加9.9%（626例）であった。合併症（造血器障害）「有」集団における肝機能検査値異常を除く肝機能障害の副作用発現率は0.6%（3/519例）であり、承認時までの臨床試験の6.6%を上回る傾向は認められなかった。

医薬品副作用の既往歴の有無別における肝機能障害の副作用発現率は、「有」18.6%（366/1,967例）及び「無」12.8%（583/4,542例）であり、「無」集団に対する「有」集団の副作用発現のオッズ比〔95%信頼区間〕は1.51〔1.29-1.76〕であった。発現した主な事象は、医薬品副作用の既往歴「有」集団ではALT増加13.7%（270例）及びAST増加13.2%（260例）であり、「無」集団ではALT増加9.7%（441例）及びAST増加9.0%（410例）であった。医薬品副作用の既往歴「有」集団における肝機能検査値異常を除く肝機能障害の副作用発現率は、本調査においては0.9%（18/1,967例）であり、承認時までの臨床試験の6.6%を

上回る傾向は認められなかった。

肝機能障害に関しては、添付文書の「慎重投与」の項に、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、又は現在投与中の患者を規定し、「重要な基本的注意」の項において、定期的に肝機能検査を行う旨を記載し既に注意喚起している。また、Loading dose により肝機能障害等の副作用の発現が増加する可能性についても、前述のとおり、添付文書を改訂し注意喚起を行ったことから（「2-1-1 安全性に影響を及ぼす背景因子」の項参照）、現時点において、更なる対応の必要はないと判断した。

2-1-2-3 感染症

感染症の副作用発現率は 7.3% (499/6,878 例、563 件) であり、発現した事象は上気道感染 3.0% (203 例)、肺炎 0.8% (54 例) 及び帯状疱疹 0.5% (36 例) 等であった。また、重篤な副作用の発現率は 1.8% (124/6,878 例、139 件) であった。発現した重篤な事象は、肺炎 0.5% (35 例)、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎 0.1% (10 例)、帯状疱疹及び敗血症の各 0.1% (各 9 例) 等であり、転帰は回復又は軽快 102 件、後遺症 2 件、未回復 13 件、死亡 14 件（内訳：敗血症 4 件、サイトメガロウイルス感染、肺炎、ブドウ球菌性肺炎及びニューモシスティスジロヴェシ肺炎の各 2 件等）及び不明 8 件であった。本調査における感染症の副作用発現率 7.3%は、承認時までの臨床試験の 14.2% (52/365 例) を上回る傾向は認められなかった。

感染症の初発副作用発現までの時期が検討された結果、投与開始 4 週、12 週及び 24 週後の累積発現率 [95%信頼区間] は、それぞれ 1.85% [1.55-2.21]、5.27% [4.72-5.88] 及び 8.68% [7.94-9.49] であった。投与開始からほぼ一定の割合で感染症の副作用が発現しており、感染症の副作用発現に投与開始からの時期による影響は認められなかった。

重篤な感染症の副作用発現に影響を及ぼす背景因子について検討された³。その結果、性別、年齢、併用療法の有無、腎機能障害の有無、合併症（呼吸器疾患、重症感染症）の有無及び医薬品副作用の既往歴の有無において、副作用発現率が異なる傾向が認められ、これらについて、申請者は以下のように説明した。

性別における重篤な感染症の副作用発現率は、「男性」3.5% (46/1,326 例) 及び「女性」1.4% (78/5,552 例) であり、「男性」集団に対する「女性」集団の副作用発現のオッズ比 [95%信頼区間] は 0.52 [0.35-0.79] であった。発現した主な事象は、「男性」では肺炎 1.3% (17 例)、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎 0.3% (4 例) 及びブドウ球菌性肺炎 0.2% (3 例) であり、「女性」では肺炎 0.3% (18 例)、敗血症 0.1% (8 例)、帯状疱疹 0.1% (7 例) 及びニューモシスティスジロヴェシ肺炎 0.1% (6 例) であった。「男性」集団の感染症副作用発現率が「女性」と比べて高い傾向が認められたが、発現した主な副作用の種類には集団間で大きな相違は認められなかった。

併用療法の有無別における重篤な感染症の副作用発現率は、「有」3.3% (30/912 例) 及び「無」1.6% (93/5,951 例) であり、「無」集団に対する「有」集団の副作用発現のオッズ比 [95%信頼区間] は 1.60 [1.01-2.52] であった。発現した主な事象は、「有」集団では肺炎 0.7% (6 例)、敗血症及びニューモシスティスジロヴェシ肺炎の各 0.3% (各 3 例)、並びに帯状疱疹及び細菌性肺炎の各 0.2% (各 2 例) であり、「無」集団では肺炎 0.5% (29 例)、帯状疱疹及びニューモシスティスジロヴェシ肺炎の各 0.1% (各 7 例)、並びに敗血症 0.1% (6 例) であった。集団間で副作用発現率が異なる傾向が認められた要因として、「有」集団では免疫抑制作用を有する薬剤の併用による影響、及び病勢コントロール不良による手術等の併用療法による影響の可能性が考えられた。

合併症（呼吸器疾患）の有無別における重篤な感染症の副作用発現率は、「有」5.1% (47/922 例) 及び「無」1.2% (74/5,926 例) であり、「無」集団に対する「有」集団の副作用発現のオッズ比 [95%信頼区間] は 2.96 [1.95-4.42] であった。発現した主な事象は、「有」集団では肺炎 1.8% (17 例)、並びに帯状疱疹、敗血症、細菌性肺炎及びニューモシスティスジロヴェシ肺炎の各 0.1% (各 1 例) であり、「無」集団では肺炎 0.5% (29 例)、帯状疱疹 0.1% (7 例)、敗血症 0.1% (6 例) 及び細菌性肺炎 0.1% (7 例) であった。

ェシ肺炎の各 0.3% (各 3 例) であり、「無」集団では肺炎 0.3% (18 例)、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎 0.1% (7 例)、並びに帯状疱疹及び敗血症の各 0.1% (各 6 例) であった。合併症 (呼吸器疾患) 「有」集団における重篤な感染症の副作用発現率が「無」集団と比べて高い傾向が認められたが、発現した主な副作用の種類には集団間で大きな相違は認められなかった。

年齢別における重篤な感染症の副作用発現率は、「高齢者 (65 歳以上)」3.1% (63/2,038 例) 及び「非高齢者 (65 歳未満)」1.3% (61/4,830 例) であり、「非高齢者」集団に対する「高齢者」集団の副作用発現のオッズ比 [95%信頼区間] は 1.71 [1.16-2.52] であった。発現した主な事象は、「高齢者」では肺炎 0.8% (17 例)、敗血症 0.3% (7 例) 及びニューモシスティスジロヴェシ肺炎 0.2% (5 例) であり、「非高齢者」では肺炎 0.4% (18 例)、帯状疱疹及びニューモシスティスジロヴェシ肺炎の各 0.1% (各 5 例) であった。集団間で副作用発現率が異なる傾向が認められた要因として、一般的に高齢者は感染症等に対する抵抗力が弱いことが影響している可能性が考えられた。

腎機能障害の有無別における重篤な感染症の副作用発現率は、「有」4.7% (22/465 例) 及び「無」1.6% (99/6,383 例) であり、「無」集団に対する「有」集団の副作用発現のオッズ比 [95%信頼区間] は 2.36 [1.43-3.90] であった。発現した主な事象は、「有」集団では肺炎 1.5% (7 例)、並びに帯状疱疹、ブドウ球菌性肺炎及び敗血症の各 0.4% (各 2 例) であり、「無」集団では肺炎 0.4% (28 例)、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎 0.1% (9 例)、並びに帯状疱疹及び敗血症の各 0.1% (各 7 例) であった。

合併症 (重症感染症) の有無別における重篤な感染症の副作用発現率は、「有」23.5% (4/17 例) 及び「無」1.7% (117/6,831 例) であり、「無」集団に対する「有」集団の副作用発現のオッズ比 [95%信頼区間] は 4.89 [1.37-17.39] であった。発現した事象は、「有」集団では肺炎 11.8% (2 例)、並びに膿胸及び感染性腸炎の各 5.9% (各 1 例) であり、「無」集団では肺炎 0.5% (33 例)、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎 0.1% (10 例)、並びに帯状疱疹及び敗血症の各 0.1% (各 9 例) 等であった。

医薬品副作用の既往歴の有無別における重篤な感染症の副作用発現率は、「有」2.6% (52/1,967 例) 及び「無」1.5% (68/4,542 例) であり、「無」集団に対する「有」集団の副作用発現のオッズ比 [95%信頼区間] は 1.64 [1.12-2.41] であった。発現した主な事象は、「有」集団では肺炎 0.9% (17 例)、帯状疱疹及び上気道感染の各 0.2% (各 4 例)、並びに細菌性肺炎 0.2% (3 例) であり、「無」集団では肺炎 0.4% (18 例)、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎 0.2% (8 例)、敗血症 0.1% (6 例) 及び帯状疱疹 0.1% (5 例) であった。

感染症に関しては、添付文書の「警告」等の項で重篤な感染症の発現の可能性について注意喚起していること、また「高齢者」、「腎障害のある患者」、「重症感染症又は重症免疫不全の患者」及び「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患者」への投与に関しては、副作用の発現が増加する可能性があること等を「使用上の注意」の項においてそれぞれ注意喚起していることから、現時点において、更なる対応の必要はないと判断した。

2-1-2-4 血球減少

血球減少⁵の副作用発現率は 4.5% (307/6,878 例、369 件) であり、発現した事象は白血球数減少 2.6% (177 例)、血小板数減少 0.8% (54 例)、貧血 0.6% (39 例)、ヘモグロビン減少 0.3% (20 例)、白血球減少症 0.2% (17 例) 及び汎血球減少症 0.2% (13 例) 等であった。また、重篤な副作用の発現率は 1.0% (68/6,878 例、85 件) であった。発現した重篤な事象は、白血球数減少 0.3% (22 例)、血小板数減少 0.2% (13 例) 及び貧血 0.2% (11 例) 等であり、

⁵ 食食細胞性組織球症、無顆粒球症、貧血、大球性貧血、好酸球減少症、顆粒球減少症、溶血、鉄欠乏性貧血、白血球減少症、リンパ球減少症、小球性貧血、好中球減少症、汎血球減少症、血小板減少症、好酸球数減少、顆粒球数減少、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、リンパ球数減少、好中球数減少、血小板数減少、赤血球数減少及び白血球数減少。

転帰は回復又は軽快 71 件、未回復 6 件、死亡 3 件（貪食細胞性組織球症 2 件⁶、ヘモグロビン減少 1 件⁷）及び未記載・不明 5 件であった。本調査における血球減少の副作用発現率 4.5% は、承認時までの臨床試験の 7.9%（29/365 例）を上回る傾向は認められなかった。

血球減少の初発副作用発現までの時期が検討された結果、投与開始 2 週、4 週、12 週及び 24 週後の累積発現率 [95%信頼区間] は、それぞれ 0.99% [0.78-1.26]、2.20% [1.87-2.60]、4.13% [3.65-4.66] 及び 5.15% [4.60-5.77] であった。

血球減少の副作用発現に影響を及ぼす背景因子について検討された³。その結果、性別、体重、Loading dose の有無、合併症（造血器障害）の有無、既往歴（造血器障害）の有無及び医薬品副作用の既往歴の有無において、副作用発現率が異なる傾向が認められ、これらについて、申請者は以下のように説明した。

性別における血球減少の副作用発現率は、「男性」2.5%（33/1,326 例）及び「女性」4.9%（274/5,552 例）であり、「男性」集団に対する「女性」集団の副作用発現のオッズ比 [95%信頼区間] は 1.75 [1.12-2.73] であった。発現した主な事象は、「男性」では白血球数減少 0.9%（12 例）及び貧血 0.8%（11 例）であり、「女性」では白血球数減少 3.0%（165 例）及び血小板数減少 0.8%（47 例）であった。「女性」集団における血球減少の副作用発現率が「男性」集団と比べて高い傾向が認められたが、発現した主な副作用の種類には集団間で大きな相違は認められなかった。

Loading dose の有無別における血球減少の副作用発現率は、「有」5.2%（218/4,154 例）及び「無」3.3%（89/2,724 例）であり、「無」集団に対する「有」集団の副作用発現のオッズ比 [95%信頼区間] は 1.82 [1.28-2.59] であった。発現した主な事象は、Loading dose 「有」集団では白血球数減少 3.1%（127 例）及び血小板数減少 0.9%（37 例）であり、「無」集団では白血球数減少 1.8%（50 例）及び血小板数減少 0.6%（17 例）であった。集団間で副作用発現率が異なる傾向が認められた要因として、Loading dose により本剤の血中濃度が急速に上昇することにより副作用が発現する可能性が高くなったことも考えられた。

医薬品副作用の既往歴の有無別における血球減少の副作用発現率は、「有」6.8%（133/1,967 例）及び「無」3.4%（154/4,542 例）であり、「無」集団に対する「有」集団の副作用発現のオッズ比 [95%信頼区間] は 1.88 [1.44-2.46] であった。発現した主な事象は、医薬品副作用の既往歴「有」集団では白血球数減少 4.2%（83 例）及び血小板数減少 1.5%（30 例）であり、「無」集団では白血球数減少 1.9%（86 例）並びに血小板数減少及び貧血の各 0.5%（各 22 例）であった。医薬品副作用の既往歴「有」集団における血球減少の副作用発現率が「無」集団と比べて高い傾向が認められたが、発現した主な副作用の種類には集団間で大きな相違は認められなかった。

体重別の血球減少の副作用発現率は、「50kg 以上」3.9%（130/3,318 例）及び「50kg 未満」6.2%（123/1,974 例）であり、「50kg 以上」集団に対する「50kg 未満」集団の副作用発現のオッズ比 [95%信頼区間] は 1.44 [1.09-1.89] であった。発現した主な事象は、体重「50kg 以上」集団では白血球数減少 2.5%（82 例）及び血小板数減少 0.6%（21 例）であり、「50kg 未満」集団では白血球数減少 3.3%（66 例）並びに血小板数減少及び貧血の各 1.0%（各 20 例）であった。集団間で副作用発現率が異なる傾向が認められた要因として、低体重の患者では相対的に血中濃度が高くなり、副作用が発現する可能性が考えられた。

合併症（造血器障害）の有無別における血球減少の副作用発現率は、「有」9.6%（50/519 例）及び「無」4.0%（255/6,329 例）であり、「無」集団に対する「有」集団の副作用発現のオッズ比 [95%信頼区間] は 1.99 [1.37-2.91] であった。発現した主な事象は、合併症（造血器障害）「有」集団では白血球数減少 4.4%（23 例）及び貧血 2.5%（13 例）であり、「無」集団では白血球数減少 2.4%（154 例）及び血小板数減少 0.7%（46 例）であった。

⁶ 貪食細胞性組織球症を発症した 2 例は、ともに無顆粒球症に伴う重篤感染症に貪食細胞性組織球症を続発した症例であった。

⁷ ヘモグロビン減少を起こした症例は、子宮体癌・肺転移を合併しており、敗血症が死亡原因であった。

既往歴（造血器障害）の有無別における血球減少の副作用発現率は、「有」14.6%（6/41例）及び「無」4.4%（293/6,631例）であり、「無」集団に対する「有」集団の副作用発現のオッズ比〔95%信頼区間〕は3.23〔1.22-8.58〕であった。発現した主な事象は、既往歴（造血器障害）「有」集団では白血球数減少7.3%（3例）及び血小板数減少4.9%（2例）であり、「無」集団では白血球数減少2.6%（171例）及び血小板数減少0.8%（51例）であった。既往歴（造血器障害）「有」集団は41例と少なく、症例数が少ないことによる影響も考えられた。

骨髄抑制に伴う副作用に関しては、添付文書の「警告」等の項で汎血球減少症等の重篤な副作用の発現の可能性がある旨、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、骨髄抑制のある患者、及びこれらの既往歴のある患者等では、骨髄抑制に伴う副作用の発現が増加する可能性がある旨を注意喚起している。また、低体重患者では血中濃度が高くなる可能性については「用法及び用量に関連する使用上の注意」等の項で注意喚起している。さらに、Loading doseにより血球減少等の副作用の発現が増加する可能性についても、前述のとおり、添付文書を改訂し注意喚起を行ったことから（「2-1-1 安全性に影響を及ぼす背景因子」の項参照）、現時点において、更なる対応の必要はないと判断した。

2-1-2-5 副作用及び副作用発現率に及ぼす併用薬剤の影響

前述のとおり、副作用発現に対する影響を多変量解析により検討するため、ロジスティック回帰分析が行われた結果、併用薬剤の有無別において集団間で異なる傾向は認められなかった（表3参照）。

2-2 有効性

有効性については、安全性解析対象症例から計617例（有効性評価不能＜有効性評価が未記載あるいは判定不能＞616例、適応外使用1例）を除いた6,261例が有効性解析対象とされた。本調査において、有効性は、担当医師により本剤の投与開始12週後及び24週後に、RAの活動性が「最も活動性が低い、活動性が低い、普通、活動性が高い、最も活動性が高い」の5段階及び「判定不能」で評価され、投与開始時と比べて1段階以上低下した症例が「有効」とされ、評価不変及び1段階以上高まったものが「無効」とされた。

投与開始12週後の有効性は、有効性解析対象症例6,261例のうち、「判定不能」及び「不明・未記載」43例を除いた6,218例で評価され、有効率（「有効」の割合）は61.3%（3,811例）であった。また、投与開始24週後の有効性は、有効性解析対象症例4,341例のうち、「判定不能」及び「不明・未記載」130例を除いた4,211例で評価され、有効率は70.4%（2,964例）であった。一方、承認時までの臨床試験⁸において、主要評価項目である投与28週時におけるACR20反応率は10mg群及び20mg群でそれぞれ47.4%（36/76例）及び52.6%（41/78例）、副次評価項目である全般改善度による改善率（「中等度改善」以上の割合）は、投与開始28週後において、10mg群及び20mg群でそれぞれ48.7%（37/76例）及び56.4%（44/78例）であった。

以上より、申請者は、本調査において本剤の有効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旨を説明した。

2-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）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

⁸ 後期第II相試験。本試験において、有効性の副次的評価項目として、全般改善度が「著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、軽度悪化、中等度悪化、著明悪化」の7段階で評価され、何らかの理由により判定できない場合は「判定不能」とされた。

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（15歳未満）症例は収集されなかった。また、長期投与患者については別途特定使用成績調査を実施し検討されている（「3. 特定使用成績調査」の項参照）。

高齢者（65歳以上）：安全性解析対象症例として2,038例が収集された。高齢者及び非高齢者の副作用発現率は表2のとおりであった。高齢者に発現した主な事象は、下痢8.9%（181例181件）、ALT増加8.1%（166例166件）、AST増加8.1%（165例165件）、発疹及び高血圧の各6.6%（各134例134件）、そう痒症5.4%（111例111件）及び血中ALP増加5.2%（105例105件）であった。また、重篤な副作用の発現率は、高齢者では8.7%（177/2,038例）であり、非高齢者の6.3%（302/4,830例）と比較して高い傾向が認められた。発現した主な重篤な事象は、高齢者では間質性肺疾患1.8%（36例36件）、肺炎0.8%（17例17件）、ALT増加0.7%（15例15件）、下痢0.6%（12例12件）及びAST増加0.5%（11例11件）で、非高齢者ではALT増加1.4%（66例66件）、AST増加0.6%（31例31件）、発疹0.6%（27例27件）及び間質性肺疾患0.5%（26例26件）であり、高齢者で認められた主な事象は非高齢者でも認められた。しかしながら、心不全0.3%（6例6件）は高齢者でのみ認められた。高齢者において心不全が多く発現した要因は特定できなかったが、高齢者では一般的に全身状態が不良であることが影響している可能性が考えられた。高齢者において発現した重篤な副作用の転帰は、回復又は軽快216件、後遺症7件、未回復31件、死亡46件及び不明・未記載20件であった。

有効性解析対象症例として、12週時及び24週時でそれぞれ1,850例及び1,168例が収集された。有効率は12週時59.6%（1,097/1,850例）及び24週時68.8%（767/1,168例）であった。一方、非高齢者の有効率は12週時62.0%（2,707/4,401例）及び24週時71.0%（2,191/3,165例）であった。

妊産婦：安全性解析対象症例として2例が収集された。2例に副作用は認められず、1例は妊娠7週時に中絶し、他の1例は出産に関する情報が得られなかった。また、本剤の投与症例のパートナーが妊娠した1例が収集され、妊婦及び妊娠の経過、並びに新生児に異常は認められなかった。有効性解析対象症例として1例が収集され、「有効」と評価された。

腎機能障害を有する患者：安全性解析対象症例として465例が収集された。腎機能障害を有する患者及び腎機能障害を有しない患者の副作用発現率は表2及び3のとおりであった。腎機能障害を有する患者に発現した主な事象は、高血圧及び下痢の各11.2%（各52例52件）、AST増加10.8%（50例50件）、ALT増加9.5%（44例44件）、並びにそう痒症及び発疹の各6.7%（各31例31件）であった。また、重篤な副作用の発現率は、腎機能障害を有する患者では10.5%（49/465例）であり、腎機能障害を有しない患者では6.7%（427/6,383例）であった。腎機能障害を有する患者において発現した主な重篤な事象は、肺炎1.5%（7例7件）、貧血及び下痢の各0.9%（各4例4件）、汎血球減少症、ALT増加及び血小板数減少の各0.6%（各3例3件）であり、転帰は回復又は軽快60件、後遺症5件、未回復11件、死亡12件及び不明7件であった。

有効性解析対象症例として、12週時及び24週時でそれぞれ439例及び321例が収集された。有効率は、12週時64.9%（285/439例）及び24週時71.5%（226/321例）であった。一方、腎機能障害を有しない患者の有効率は12週時61.0%（3,516/5,808例）及び24週時70.3%（2,734/4,015例）であった。

肝機能障害を有する患者：安全性解析対象症例として262例が収集された。肝機能障害を有する患者及び肝機能障害を有しない患者の副作用発現率は表2及び3のとおりであった。肝機能障害を有する患者に発現した主な事象は、AST増加27.1%（71例71件）、ALT増加26.7%（70例70件）、血中LDH増加及び血中ALP増加の各9.9%（各26例26件）並びに

下痢 8.0% (21 例 21 件) であった。また、重篤な副作用の発現率は、肝機能障害を有する患者では 9.2% (24/262 例) であり、肝機能障害を有しない患者では 6.9% (452/6,586 例) であった。肝機能障害を有する患者において発現した主な重篤な事象は、ALT 増加 2.3% (6 例 6 件)、下痢及び肝機能異常の各 1.5% (各 4 例 4 件) 及び AST 増加 1.1% (3 例 3 件) であり、転帰は回復又は軽快 45 件、未回復 2 件及び不明 3 件であった。

有効性解析対象症例として、12 週時及び 24 週時でそれぞれ 241 例及び 153 例が収集された。有効率は 12 週時 59.3% (143/241 例) 及び 24 週時 66.9% (101/153 例) であった。一方、肝機能障害を有しない患者の有効率は 12 週時 61.3% (3,658/6,006 例) 及び 24 週時 70.5% (2,859/4,183 例) であった。

以上より、申請者は、「高齢者」、「腎障害のある患者」及び「肝疾患の既往歴のある患者」への投与に関しては、副作用の発現が増加する可能性があること等を添付文書の「使用上の注意」の項において既に注意喚起しており、更なる対応の必要はないと判断した旨を説明した。

機構は、本調査結果を踏まえ、特に間質性肺炎、肝機能障害、感染症及び血球減少に対する安全対策の充足性について、以下のように考える。

間質性肺疾患について、暦年の報告率並びに本調査におけるコホート別の副作用発現率及び重篤な副作用発現率は、添付文書の改訂等による注意喚起が行われた後に減少する傾向が認められており（「2-1-2-1 間質性肺疾患」の項参照）、現時点における安全対策はおおむね適切なものと考えられる。しかしながら、コホート「B」において死亡例 2 例が認められ、後述のとおり、再審査期間終了日以降にも間質性肺疾患 5 件（うち死亡 1 件）が報告されていることから（「5. 副作用及び感染症」の項参照）、本剤の適用対象が適切に選択され、また本剤投与中の臨床症状及び検査値の変化に十分注意し、異常が認められた場合には速やかに適切な処置を行うよう、医療現場に対する十分、かつ継続的な注意喚起を今後も徹底して行っていくことが重要と考える。

また、肝機能障害、感染症及び血球減少⁶について、本調査における発現状況は承認時までの臨床試験における発現状況と大きく異なるものではなく、肝機能障害及び血球減少等を含む副作用の発現を増加させる傾向が認められた Loading dose に係る追加の安全対策も講じられていることから、現時点において、更なる対応が必要な問題は認められていないと考える。ただし、これらの副作用の発現時には致死的な転帰に至る場合もあることから、間質性肺疾患と同様に、適正使用が徹底されるよう十分な注意喚起を今後も継続していく必要があると考える。

その他、本調査において新たに安全対策を講じる必要のある副作用は認められず、有効性についても特段の問題は認められていないと考える。

3. 特定使用成績調査

3-1 特定使用成績調査 1（長期使用に関する前向き調査）

使用実態下での長期投与における安全性及び有効性を調査することを主目的とした特定使用成績調査 1 が実施された。当該調査は、目標症例数を 130 例、観察期間を 2 年間として中央登録方式により平成 18 年 4 月から平成 23 年 4 月まで実施され、22 施設から 124 例が収集された。

3-1-1 安全性

安全性については、収集された 124 例から登録違反 1 例を除外した 123 例が安全性解析対象とされた。副作用発現率は 49.6% (61/123 例、141 件) であった。発現した器官別大分

類別における主な副作用とその発現率は、「臨床検査」19.5% (24/123 例)、「感染症および寄生虫症」、「胃腸障害」及び「皮膚および皮下組織障害」の各 14.6% (各 18/123 例) であり、発現した主な事象は、ALT 増加 14.6% (18 例)、AST 増加 13.0% (16 例)、脱毛症 8.9% (11 例)、下痢 6.5% (8 例)、並びに気管支炎、口内炎、発疹及び γ -GTP 増加の各 4.1% (各 5 例) であった。また、重篤な副作用の発現率は 5.7% (7/123 例、8 件) であった。発現した重篤な事象は、ウイルス性胃腸炎、肺炎球菌性肺炎、腎盂腎炎、貧血、白質脳症、脳浮腫、肝機能異常及び ALT 増加の各 1 件であり、転帰は不明 1 件 (脳浮腫) を除き回復であった。なお、安全性解析対象除外例 1 例に非重篤の慢性胆嚢炎 1 件発現し、転帰は回復であった。

安全性解析対象症例における初発副作用の時期別累積発現率 [95%信頼区間] は、投与開始 4 週、12 週、24 週、52 週及び 104 週後において、それぞれ 9.84% [5.71-16.67]、18.85% [12.95-26.99]、29.51% [22.26-38.47]、45.30% [36.68-54.91] 及び 53.76% [44.47-63.63] であった。投与開始 37 週までに 40%を超える症例で副作用が発現し、その後、ほぼ一定の割合で初発副作用が発現する傾向が認められた。また、発現時期別の副作用発現状況が検討された結果、投与開始から 24 週までは発現が認められずに 24 週超に発現した新たな副作用は、上気道の炎症及び肝機能異常の各 2.4% (各 3 例)、帯状疱疹、副鼻腔炎及び貧血の各 1.6% (各 2 例) 等であり、投与開始から 24 週超に発現件数が増加するなど、発現時期に特徴のある副作用は認められなかった。

以上より、安全対策上新たな対応が必要な特段の問題は認められないと判断した。

特別な背景を有する患者については、安全性解析対象症例として、高齢者 (65 歳以上) 36 例、腎機能障害を有する患者 4 例及び肝機能障害を有する患者 1 例が収集された。

高齢者の副作用発現率は 38.9% (14/36 例) であり、非高齢者 (65 歳未満) の 54.0% (47/87 例) と比べて大きな相違は認められなかった。高齢者に発現した主な事象は、ALT 増加 11.1% (4 例)、下痢、発疹、AST 増加及び γ -GTP 増加の各 8.3% (各 3 例) であり、非高齢者と比較して高齢者に特に多く発現する事象は認められなかった。また、重篤な副作用の発現率は、高齢者では 2.8% (1/36 例) であり、非高齢者では 6.9% (6/87 例) であった。高齢者に発現した重篤な事象は肝機能異常の 2.8% (1 例) であり、転帰は回復であった。腎機能障害を有する患者の副作用発現率は 25.0% (1/4 例) であり、発現した事象はいずれも非重篤の ALT 増加及び AST 増加の各 1 件であった。また、肝機能障害を有する患者 1 例にいずれも非重篤の ALT 増加、AST 増加、血中 LDH 増加及び γ -GTP 増加の各 1 件発現した。一方、腎機能障害を有しない患者及び肝機能障害を有しない患者の副作用発現率は、それぞれ 50.4% (60/119 例) 及び 49.2% (60/122 例) であった。

3-1-2 有効性

有効性については、安全性解析対象症例から有効性評価不能 (有効性評価が未記載あるいは判定不能) 4 例を除いた 119 例が有効性解析対象とされた。有効性は、投与開始 2 年後若しくは本剤の投与中止時に、使用成績調査と同様に評価された。本調査における有効率は 73.1% (87/119 例) であった。

3-2 特定使用成績調査 2 (長期使用に関する後向き調査)

特定使用成績調査 1 の補足データを収集することを主目的とした後向き調査が実施された。当該調査は、目標症例数を 270 例、観察期間を 2 年間として平成 18 年 3 月から平成 21 年 12 月まで実施され、49 施設から 322 例が収集された。なお、当該調査では、使用成績調査 (全例調査) において平成 16 年 1 月 28 日以降に本剤投与が開始され、平成 19 年 12 月 9 日までに投与開始から 24 週間の継続投与が確認された症例が対象とされ、平成 16

年 7 月 23 日以降に本剤投与が開始された症例が優先的に対象とされた。

3-2-1 安全性

安全性については、収集された 322 例から計 8 例（契約不備 7 例、安全性評価不能＜安全性評価が未記載あるいは判定不能＞1 例）を除外した 314 例⁹が安全性解析対象とされた。副作用発現率は 56.4%（177/314 例、349 件）であった。発現した器官別大分類別における主な副作用の発現率は、「皮膚および皮下組織障害」23.2%（73/314 例）、「臨床検査」16.2%（51/314 例）、「胃腸障害」12.1%（38/314 例）及び「感染症および寄生虫症」9.6%（30/314 例）であり、発現した主な事象は脱毛症 8.6%（27 例）、高血圧及び下痢の各 7.3%（各 23 例）、そう痒症 7.0%（22 例）、発疹 5.4%（17 例）及び ALT 増加 4.1%（13 例）であった。また、重篤な副作用の発現率は 2.5%（8/314 例、8 件）であった。発現した重篤な事象は、肺炎 0.6%（2 例）、並びに術後創感染、貧血、心不全、間質性肺疾患、肝障害及び薬疹の各 0.3%（各 1 例）であり、転帰は後遺症（術後創感染）、未回復（貧血）及び不明（肺炎）の各 1 件を除き回復又は軽快であった。なお、安全性解析対象除外例 8 例に副作用が 2 例 6 件発現した。発現した事象は単純ヘルペス、貧血、高血圧、そう痒症、AST 増加及び血中 LDH 増加の各 1 件で、いずれも非重篤であり、転帰は未回復 1 件（貧血）を除き回復であった。

安全性解析対象症例における初発副作用の時期別累積発現率 [95%信頼区間] は、投与開始 4 週、12 週、24 週、52 週及び 104 週後において、それぞれ 12.50% [9.29-16.71]、27.56% [22.96-32.88]、39.10% [33.94-44.75]、49.74% [44.28-55.50] 及び 57.78% [52.07-63.59] であった。投与開始 24 週後までに約 40%の症例に副作用が発現し、その後、ほぼ一定の割合で初発副作用が発現する傾向が認められた。また、発現時期別の副作用発現状況が検討された結果、投与開始から 24 週までは発現が認められずに 24 週超に発現した新たな副作用は、上気道の炎症 2.9%（9 例）、肺炎、低カルシウム血症、間質性肺疾患、肝障害及び肝機能検査異常の各 1.0%（各 3 例）、並びに薬疹、全身性そう痒症及び細胞マーカー増加の各 0.6%（各 2 例）等であり、投与開始から 24 週超に発現件数が増加するなど、発現時期に特徴のある副作用は認められなかった。

以上より、安全対策上新たな対応が必要な特段の問題は認められないと判断した。

特別な背景を有する患者については、安全性解析対象症例として、高齢者（65 歳以上）74 例、腎機能障害を有する患者 8 例及び肝機能障害を有する患者 10 例が収集された。

高齢者の副作用発現率は 52.7%（39/74 例）であり、非高齢者（65 歳未満）の 57.5%（138/240 例）と比べて大きな相違は認められなかった。高齢者に発現した主な事象は、そう痒症及び発疹の各 8.1%（各 6 例）、下痢及び脱毛症の各 6.8%（各 5 例）、並びに ALT 増加 5.4%（4 例）であった。また、重篤な副作用の発現率は、高齢者では 1.4%（1/74 例）であり、非高齢者では 2.9%（7/240 例）であった。高齢者に発現した重篤な事象は心不全の 1.4%（1 例）であり、転帰は回復であった。腎機能障害を有する患者の副作用発現率は 50.0%（4/8 例）であり、発現した事象はいずれも非重篤の発疹 37.5%（3 例）、高血圧 25.0%（2 例）等であった。肝機能障害を有する患者の副作用発現率は 50.0%（5/10 例）であり、発現した事象はいずれも非重篤の ALT 増加及び AST 増加の各 20.0%（各 2 例）等であった。一方、腎機能

⁹ コホート「B」159 例及び「B」155 例が収集され、実施計画書の規定に従ってコホート「B'」及び「B」の合算の是非を検討するために、「2-1 安全性」の項と同様の項目を因子とする部分集団解析が行われた。その結果、医薬品副作用の既往歴の有無において集団間で異なる傾向が認められた（「有」の割合：「B」10.7%＜17/159 例＞、「B」23.2%＜36/155 例＞）が、「B」集団が「B'」集団と比べてより慎重に患者選択が行われたことを示す結果ではなかった。本調査におけるコホート別の副作用発現率は「B'」57.2%（91/159 例）及び「B」55.5%（86/155 例）で、また、コホート別の有効率は「B'」73.3%（96/131 例）及び「B」66.9%（99/148 例）であり、いずれにおいても集団間で異なる傾向は認められなかった。このため、本調査における本剤の長期投与時の安全性及び有効性は、コホート「B'」及び「B」を合算して検討された。

障害を有しない患者及び肝機能障害を有しない患者の副作用発現率は、それぞれ 56.5% (173/306 例) 及び 56.6% (172/304 例) であった。

3-2-2 有効性

有効性については、安全性解析対象症例から有効性評価不能（有効性評価が未記載あるいは判定不能）35 例を除いた 279 例が有効性解析対象とされた。有効性は、投与開始 2 年後若しくは本剤の投与中止時に、使用成績調査と同様に評価された。本調査における有効率は 69.9% (195/279 例) であった。

以上の特定使用成績調査 1 及び 2 の結果より、申請者は、本剤の長期投与の安全性及び有効性について新たな問題点は認められなかった旨を説明した。

機構は、本剤の長期投与時の安全性及び有効性について、新たな対応を要する問題は認められないと考えるが、適正使用が徹底されるよう十分な注意喚起を継続していく必要があると考える。

4. 製造販売後臨床試験

4-1 製造販売後臨床試験

RA 患者を対象として、本剤 10mg 錠及び 20mg 錠の安全性及び有効性を検討することを主目的とした製造販売後臨床試験が多施設共同非盲検試験として実施された。本試験は、本剤の承認申請に当たり実施された長期投与試験の継続投与試験において、本剤の承認時点（平成 15 年 4 月 16 日）で 48 例が投与継続中であったため、承認日から発売日まで投与を継続できるようにするための措置として実施された。本剤の用法・用量は、継続投与試験において投与されていた維持量を 1 日 1 回朝食後に経口投与する（ただし、忍容性が不良又は効果不十分の場合は、10mg 又は 20mg に適宜増減することができる）ことと設定された。本試験は、平成 15 年 11 月 21 日まで実施された。本試験において除外例はなく、48 例が安全性及び有効性解析対象症例とされた。

4-1-1 安全性

副作用発現率は 64.6% (31/48 例) であった。発現した主な事象は、血中 LDH 増加 10.4% (5 例)、鼻咽頭炎、尿中白血球陽性及び尿沈渣陽性の各 6.3% (各 3 例)、並びに γ -GTP 増加、限局性感染、下痢、高血圧及び尿路感染の各 4.2% (各 2 例) であった。また、重篤な副作用の発現率は 6.3% (3/48 例) であった。発現した事象は、間質性肺疾患、気道感染、尿管結石及び潰瘍性出血の各 2.1% (各 1 例) であり、転帰はいずれも回復又は軽快であった。

4-1-2 有効性

継続投与試験開始時（投与開始 1 年後）及び承認日以降の最終評価時における ACR20、50 及び 70 反応率は、表 7 のとおりであった。

表 7. 継続投与試験開始時及び最終評価時における ACR20、50 及び 70 反応率

	症例数	ACR20		ACR50		ACR70	
		反応例数	反応率 (%)	反応例数	反応率 (%)	反応例数	反応率 (%)
継続投与試験開始時	48	34	70.8	19	39.6	3	6.3
最終評価時	48	29	60.4	16	33.3	5	10.4

以上より、申請者は、本試験において本剤の安全性及び有効性に関する新たな問題点は認められなかった旨を説明した。

機構は、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重篤な副作用は 600 例 1,006 件（使用成績調査 487 例 860 件、特定使用成績調査 13 例 14 件、製造販売後臨床試験 3 例 4 件、自発報告 97 例 128 件）であり、感染症報告はなかった。このうち「使用上の注意」から予測できる既知の副作用は 491 例 779 件（使用成績調査 409 例 678 件、特定使用成績調査 11 例 11 件、製造販売後臨床試験 1 例 2 件、自発報告 70 例 88 件）であった。内訳は間質性肺疾患 83 件、ALT 増加 77 件、肺炎 49 件、AST 増加 43 件、発疹 33 件及び下痢 32 件等であり、転帰は回復又は軽快 635 件、後遺症 6 件、未回復 50 件、死亡 42 件及び不明 46 件であった。死亡の内訳は、間質性肺疾患 22 件、敗血症 6 件、サイトメガロウイルス感染、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎、ブドウ球菌性肺炎及び肺炎の各 2 件等であった。また、「使用上の注意」から予測できない未知の副作用は 179 例 227 件（使用成績調査 140 例 182 件、特定使用成績調査 2 例 3 件、製造販売後臨床試験 2 例 2 件、自発報告 35 例 40 件）であった。内訳は心不全及び胸水 7 件、播種性血管内凝固 6 件、肺結核 5 件、胃潰瘍、メレナ及び狭心症 4 件等であり、転帰は回復又は軽快 138 件、後遺症 9 件、未回復 27 件、死亡 31 件及び不明 22 件であった。死亡の内訳は、播種性血管内凝固及び心肺停止 3 件、貪食細胞性組織球症、心不全、循環虚脱及び死亡 2 件等であった。

再審査期間終了日以降（平成 23 年 4 月 16 日～平成 26 年 6 月 30 日）に、重篤な副作用 33 例 37 件（使用成績調査 7 例 7 件、特定使用成績調査 1 例 1 件、その他の試験＜申請者以外により実施された試験＞3 例 4 件、自発報告 22 例 25 件）が収集された。このうち「使用上の注意」から予測できる既知の副作用は 27 例 30 件であった。内訳は間質性肺疾患 5 件、ALT 増加 4 件及び蜂巣炎 3 件等であり、転帰は回復又は軽快 20 件、未回復 5 件、死亡 1 件（間質性肺疾患）及び不明 4 件であった。また、「使用上の注意」から予測できない未知の副作用は 7 例 7 件であった。内訳は C 型肝炎、B 型肝炎、壊死性筋膜炎、急性膵炎¹⁰、胃腸出血、播種性血管内凝固及び尾部退行症候群の各 1 件であり、転帰は回復又は軽快 4 件、未回復（尾部退行症候群）、死亡（急性膵炎）及び不明各 1 件であった。

申請者は、再審査期間及びそれ以降における副作用の集積状況を踏まえ、本剤の安全対策について以下のように説明した。

添付文書の「使用上の注意」から予測できない未知の副作用のうち、報告例数の多かった類似の事象を含め、3 件以上集積されたものは、「心不全、うっ血性心不全」、「胃潰瘍、胃十二指腸潰瘍、十二指腸潰瘍、出血性胃潰瘍、穿孔性胃潰瘍、消化性潰瘍、潰瘍性出血」、「胸水」、「メレナ、胃腸出血」、「肺結核、結核、結核性髄膜炎、結核性胸膜炎」、「播種性血管内凝固」、「腎障害、腎機能障害」、「胃腸炎、腸炎、十二指腸炎、出血性腸炎、胃十二指腸炎」、「狭心症」、「胃癌、再発胃癌」、「呼吸困難、呼吸不全」、「くも膜下出血、脳出血」、「循環虚脱、ショック」、「血中ブドウ糖増加、高血糖」、「急性呼吸窮迫症候群」、「顔面浮腫、浮腫、末梢性浮腫、眼瞼浮腫、口唇浮腫」、「心肺停止」、「C-反応性蛋白増加」、「再発膀胱癌」、「子宮癌」、「貪食細胞性組織球症」、「憩室炎」、「関節痛」、「胸膜炎」及び「脳梗塞」の 25 事象であった。それぞれの事象について非重篤なものも含めて検討した結果、「肺結核、結核、結核性髄膜炎、結核性胸膜炎」については、免疫抑制状態の患者における日和見感染症のリスクを考慮し、平成 24 年 2 月に添付文書の「禁忌」の項に「活動性結核の患者」、「慎重投与」の項に「結核の既感染者」を記載し、胸部 X 線検査等を定期的に行うなど結核症状の

¹⁰ 転帰死亡により未知とされた。

発現に十分注意すること等を注意喚起した。また、B 型肝炎ウイルスの再活性化及び C 型肝炎の悪化についても、平成 24 年 2 月に、添付文書の「重要な基本的注意」の項に肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行い、B 型肝炎ウイルスの再活性化及び C 型肝炎の悪化の兆候や症状の発現に注意すること等を記載し注意喚起を行った。その他の事象については、本剤との因果関係が明確な症例の集積は少なく、現時点において「使用上の注意」の改訂等の安全確保措置を講じる必要はないと判断した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

6. 相互作用

再審査期間中及び再審査期間以降に相互作用の報告はなかった。

7. 重大な措置、海外からの情報

本剤は平成 25 年 9 月現在、米国、欧州を含む世界 105 カ国において承認され、98 カ国において販売されている。

再審査期間中の重大な措置として、前述のとおり、間質性肺疾患について添付文書の改訂及び医療機関への安全性速報（ブルーレター）配布により注意喚起が行われた（「2-1-2 重点調査項目」の項参照）。また、前述のとおり、DMARD 未治療の初期 RA 患者を対象とした海外製造販売後臨床試験において、Loading dose（100mg/日、3 日間）後、20mg/日を 3 ヶ月間投与した群では、Loading dose を行わず、試験期間をとおして 20mg/日を投与した群と比較して、試験期間終了時の有効率が低く、有害事象発現率が高い傾向が認められた旨が報告された（「8. 研究報告」の項参照）。本試験及び使用成績調査の結果を踏まえて、「用法及び用量」を「通常、成人にはレフルノミドとして 1 日 1 回 100mg 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 20mg を経口投与する。また、1 日 1 回 20mg の経口投与から開始することもできる。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。（下線部追記）」とする一部変更申請を行い、平成 24 年 6 月 22 日に承認された（「2-1-1 安全性に影響を及ぼす背景因子」の項参照）。

再審査期間中に、安全性に関する海外における措置報告 2 報が報告された。

報告 1 は、ニュージーランドにおいて、血液学的検査及び肝機能検査のモニタリング基準、並びに初期投与及び間質性肺疾患に関して添付文書を改訂するとともに、ドクターレターを配布し注意喚起を行った旨の報告であった。また、報告 2 は、米国添付文書（USPI）の Boxed Warning に本剤投与患者における重度の肝障害リスクに関する情報を、また禁忌の項に妊婦及び妊娠の可能性のある女性を追記した旨の報告であった。

申請者は、報告 1 及び 2 の内容はともに、既に添付文書の「使用上の注意」に記載し注意喚起を行っていることから、現時点において「使用上の注意」の改訂等の安全確保措置を講じる必要はないと判断した旨を説明した。

再審査期間終了日以降（平成 23 年 4 月 16 日～平成 26 年 6 月 30 日）に、安全性に関する海外における措置報告が 4 報あり、内訳は本剤の CCDS（Company Core Data Sheet）が改訂され、teriflunomide（本薬の活性代謝物）が Contraindications 及び Precautions に追記された旨の 1 報、及び本剤のジェネリック品の回収等に関する 3 報であった。申請者は、teriflunomide は本邦においては未承認であること、及び回収された製品は本邦に輸入されていないことから新たな対応は不要と判断した旨を説明した。

機構は、申請者の説明を了承した。

8. 研究報告

本剤の安全性に関する研究報告 5 報が再審査期間中に厚生労働省又は機構に報告された。再審査期間終了日以降に、安全性及び有効性に関する研究報告はなかった。

当該 5 報の研究報告について、申請者は、以下のように説明した。

報告 1 は、RA 患者における本剤投与と間質性肺疾患のリスクに関する後向き症例コントロール研究において、過去にメトトレキサートを投与されていた患者及び間質性肺疾患の既往歴のある患者では、本剤投与により間質性肺疾患のリスクが上昇した旨の報告であった。前述のとおり、間質性肺炎の既往歴のある患者及びメトトレキサート等の抗リウマチ剤を最近まで投与されていたか又は投与中の患者における間質性肺炎のリスクについては、添付文書の「警告」及び「使用上の注意」の項に記載し注意喚起を行っている（「2-1-2 重点調査項目」の項参照）。報告 2 は、RA 患者において本剤投与により創傷治癒障害（壊死性痂皮、創し開、表在性及び深在性感染）の発現リスクが上昇した旨の報告であった。本研究は、予備的な情報を得るために無作為化を行わず非盲検下で観察が行われたもので、結果の解釈には限界があると考えられた。添付文書に創傷治癒遅延に関する記載はないが、感染症の発現については添付文書の「重大な副作用」の項に記載しており、創部感染の発症については予測可能と考える。報告 3 は、RA 患者において、アザチオプリン、シクロスポリン及び本剤の投与により、メトトレキサート単独投与と比較して入院を要する心血管事象の発現リスクが増大した旨の報告であった。本研究において心血管系への影響が十分に検討されたとは言えないものの、シクロスポリン及び本剤の副作用として高血圧が知られており、心血管事象の発現リスクの上昇に昇圧作用が影響を及ぼした可能性も考えられた。高血圧の発現については添付文書の「重要な基本的注意」及び「その他の副作用」の項に記載し注意喚起している。報告 4 は、本剤投与中の予期せぬ妊娠について、Organization of Teratology Information Specialists (OTIS) により前向き研究が実施され、妊娠の転帰についての情報が得られた旨の報告であった。本研究は登録の減少によって十分な症例数が収集されずに終了し、妊娠全期間にわたってのリスク評価は行われていない。このため添付文書の「使用上の注意」の項における妊娠に関する記載を変更する必要はないと判断した。報告 5 は、前述のとおり、DMARD 未治療の初期 RA 患者を対象とした海外製造販売後臨床試験において、Loading dose (100mg/日、3日間) 投与後、20mg/日を3ヶ月間投与した群 (100mg 初期投与群) では、Loading dose を行わず、試験期間をとおして 20mg/日を投与した群 (20mg 初期投与群) と比較して、試験期間終了時の ACR20%反応率が低く (100mg 初期投与群 ; 58.5% < 31/53 例>、20mg 初期投与群 ; 77.8% < 49/63 例>)、下痢及び肝酵素上昇等の有害事象発現率が高い傾向が認められ (100mg 初期投与群 ; 53.7% < 29/54 例>、20mg 初期投与群 ; 49.3% < 33/67 例>)、本剤の Loading dose の有無別における安全性及び有効性に相違が認められた旨の報告であった。

以上より、現時点において新たな対応が必要な問題点は認められないと判断した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

9. 承認条件

機構は、「2. 使用成績調査」及び「3. 特定使用成績調査」の項に記載のとおり、承認条件「1. 市販後の一定期間については、投与症例について全例を登録して、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、定期的に報告すること。」及び「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。」
について、それぞれ満たされたものと判断した。

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（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第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