再審査報告書

令和4年1月11日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ケアラム錠 25 mg ^{※1}
有 効 成 分 名	イグラチモド
申 請 者 名	エーザイ株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	関節リウマチ
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、成人にはイグラチモドとして、1回 25 mg を1日1回朝食後に4週間以上経口投与し、それ以降、1回 25 mg を1日2回（朝食後、夕食後）に増量する。
承 認 年 月 日	平成24年6月29日
再 審 査 期 間	8年
承 認 条 件	なし ^{※2}
備 考	<p>^{※1} 平成24年6月29日付けでケアラム錠 25 mg（エーザイ株式会社）及びコルベット錠 25 mg（富山化学工業株式会社）として承認されたが、コルベット錠 25 mg は平成30年1月1日付けでエーザイ株式会社に承継され、令和2年4月24日付けで承認整理された。</p> <p>^{※2} 承認時に付与された承認条件「製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。」については、当該承認条件に係る報告書が厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課に提出され、評価の結果、承認条件を満たしたものと判断されている（平成27年11月30日付け事務連絡）。</p>

提出された資料から、本品目については、カテゴリ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（別紙参照）。

また、本品目の医薬品リスク管理計画に関しては、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動が適切に実施されたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ケアラム錠 25 mg (以下、「本剤¹⁾」) の医薬品リスク管理計画書²⁾ において、再審査申請時点で表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、顆粒球減少症については、再審査期間中に、重要な特定されたリスクとして新たに追加されたものである。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動等が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> 汎血球減少症、無顆粒球症、白血球減少 肝機能障害、黄疸 消化性潰瘍 ワルファリンの作用増強による出血 間質性肺炎 感染症 	<ul style="list-style-type: none"> 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への投与 	<ul style="list-style-type: none"> 低体重患者への投与 ワルファリン以外の抗凝固薬との薬物相互作用
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 長期投与における有効性 		

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 特定使用成績調査 (全例・長期) 	<ul style="list-style-type: none"> 特定使用成績調査 (全例・長期) 	<ul style="list-style-type: none"> 医療従事者向け資材 (安全性速報) の作成、配布 医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成、改訂、配布 医療従事者向け資材 (服用開始前の確認事項) の作成、改訂、配布 患者向け資材 (安全性速報) の作成、配布 患者向け資材 (ケアラムカード³⁾) の作成、改訂、配布

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す特定使用成績調査が実施された。

¹⁾ 再審査期間中に収集されたコルベット錠 25 mg のデータも含まれる。

²⁾ 製造販売後、平成 25 年 5 月に、本剤とワルファリンとの相互作用が疑われる肺胞出血による死亡例が報告されたため、安全確保措置を実施した。また、これに伴い、平成 25 年 8 月に医薬品リスク管理計画書を策定した。

³⁾ コルベット錠 25mg においては、コルベットカードの名称が用いられた。

表 3 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査（長期投与に関する調査：全例調査）	
目的	本剤の投与症例全例を対象として、使用実態下における本剤投与開始後 52 週までの安全性及び有効性を検討し、以下の事項を把握する。特に、高齢者又は低体重者での安全性、肝機能障害を発現した症例の予後、Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug (NSAID) との併用による安全性（特に消化性潰瘍の発現状況）についても把握する。 1. 未知の副作用 2. 使用実態下における副作用の発現状況 3. 安全性又は有効性に影響を与えられとされる要因
安全性検討事項	汎血球減少症、無顆粒球症 ^{※1} 、白血球減少、肝機能障害、黄疸、消化性潰瘍、ワルファリン作用増強による出血、間質性肺疾患、感染症、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（妊婦等）への投与、低体重患者への投与、ワルファリン以外の抗凝固薬との薬物相互作用
調査方法	中央登録方式（全例調査）
対象患者	本剤が投与された関節リウマチを有する患者
実施期間	平成 24 年 9 月から平成 27 年 11 月
目標症例数	2,000 例 ^{※2}
観察期間	52 週間
実施施設数	2,608 施設
収集症例数	2,690 例
安全性解析対象症例数	2,666 例
有効性解析対象症例数	1,622 例 ^{※3}
備考	^{※1} 無顆粒球症は、本調査終了後に医薬品リスク管理計画書の安全性検討事項に追加された。 ^{※2} ケアラム錠又はコルベット錠投与症例の合算 ^{※3} 安全性解析対象症例から、「対象外疾患の症例」3 例、「投薬開始時に DAS28 ⁴⁾ 算出に必要な項目が欠測している症例」921 例及び「投薬開始後の DAS28 評価がない症例」120 例を除外した。

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 4 から表 8 に示す追加のリスク最小化活動が実施された。

表 4 医療従事者向け資材（安全性速報）の作成、配布の概要

医療従事者向け資材（安全性速報）の作成、配布	
目的	本剤を服用する患者がワルファリンを併用することを防止する。
安全性検討事項	ワルファリンの作用増強による出血
具体的な方法	納入医療機関・薬局へ医薬情報担当者（MR）が配布、説明し、資材の活用を依頼する。また、納入医療機関・薬局へダイレクトメールにて配布する。
実施期間	平成 25 年 5 月 17 日～5 月 23 日
備考	

表 5 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、改訂、配布の概要

医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、改訂、配布	
目的	下記安全性検討事項に関する注意喚起及び適切な診断・治療のための本剤の使用方法に関する包括的な情報を提供する。
安全性検討事項	汎血球減少症、無顆粒球症、白血球減少、肝機能障害、黄疸、消化性潰瘍、ワルファリンの作用増強による出血、間質性肺炎、感染症、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への投与、低体重患者への投与
具体的な方法	納入時等に適宜 MR が配布、説明し、資材の活用を依頼する。また、企業ホームページに掲載する。
実施期間	平成 24 年 8 月より継続中
備考	

4) 28 関節の圧痛関節数 (TJC) 及び腫脹関節数 (SJC)、血液検査 (赤血球沈降速度 (ESR) 又は C 反応性蛋白 (CRP))、並びに患者の疾患活動性評価 (VAS (0-100mm)) を用いて、 $DAS28-ESR$ は $0.56 \times \sqrt{(TJC)} + 0.28 \times \sqrt{(SJC)} + 0.7 \times \ln(ESR) + 0.014 \times (VAS)$ により、 $DAS28-CRP$ は $0.56 \times \sqrt{(TJC)} + 0.28 \times \sqrt{(SJC)} + 0.36 \times \ln((CRP) \times 10 + 1) + 0.014 \times (VAS) + 0.96$ により算出する。

表 6 医療従事者向け資材（服用開始前の確認事項）の作成、改訂、配布の概要

医療従事者向け資材（服用開始前の確認事項）の作成、改訂、配布	
目的	下記安全性検討事項に関する注意喚起及び適正使用に関する情報を提供する。
安全性検討事項	汎血球減少症、無顆粒球症、白血球減少、肝機能障害、黄疸、消化性潰瘍、ワルファリンの作用増強による出血、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への投与、低体重患者への投与
具体的な方法	納入時等に適宜 MR が配布、説明し、資材の活用を依頼する。
実施期間	平成 24 年 8 月より継続中
備考	

表 7 患者向け資材（安全性速報）の作成、配布の概要

患者向け資材（安全性速報〔国民（患者）向け〕）の作成、配布	
目的	本剤を服用する患者がワルファリンを併用することを防止する。
安全性検討事項	ワルファリンの作用増強による出血
具体的な方法	納入医療機関・薬局へ MR が配布、説明し、資材の活用を依頼する。また、納入医療機関・薬局へダイレクトメールにて配布する。
実施期間	平成 25 年 5 月 17 日～23 日
備考	

表 8 患者向け資材（ケアラムカード）の作成、改訂、配布の概要

患者向け資材（ケアラムカード）の作成、改訂、配布	
目的	本剤を服用する患者がワルファリンを併用することを防止する。
安全性検討事項	ワルファリンの作用増強による出血
具体的な方法	納入時等に適宜 MR が配布、説明し、資材の活用を依頼する。
実施期間	平成 25 年 8 月より継続中
備考	

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 安全性検討事項

国内において、本剤とワルファリンとの相互作用が疑われる肺胞出血による死亡例が報告されたため、安全確保措置（「使用上の注意」の改訂、安全性速報の配布及び安全性速報〔国民（患者）向け〕の配布）を実施した⁵⁾。「使用上の注意」の改訂により、ワルファリンは併用禁忌となり、安全確保措置以降、特定使用成績調査において、ワルファリンとの相互作用が疑われる副作用は報告されていない。

本剤の安全性検討事項のうち、重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクとされた副作用等について、特定使用成績調査における発現状況は、表 9 のとおりであった。なお、表 9 のワルファリン併用症例 40 例はすべて禁忌措置以前の症例であった。

重要な特定されたリスクについて、間質性肺疾患及び感染症は承認時の国内臨床試験における副作用発現割合を上回ったものの、発現頻度及び重篤度について臨床上的懸念となる事項はなかった。また、重要な潜在的リスクについては、本調査では該当する妊婦等の症例が含まれなかった。以上より、重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクについて、新たな懸念はなく、新たな対応は不要と判断した。

⁵⁾ 平成 25 年 5 月 17 日付厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知（薬食安発 0517 第 4 号）

表 9 特定使用成績調査における副作用・感染症発現状況

安全性解析対象症例数	2,666	
安全性検討事項	重篤	非重篤
	発現症例数 (発現割合%)	発現症例数 (発現割合%)
重要な特定されたリスク	—	—
汎血球減少症、無顆粒球症、白血球減少 ^{*1}	4 (0.2)	42 (1.6)
肝機能障害、黄疸 ^{*2}	0 (0)	259 (9.7)
消化性潰瘍 ^{*3}	9 (0.3)	22 (0.8)
ワルファリン作用増強による出血 ^{*4} (ワルファリン併用症例数=40)	4 (10.0) ^{*8}	17 (42.5) ^{*8}
間質性肺疾患 ^{*5}	17 (0.6)	14 (0.5)
感染症 ^{*6}	51 (1.9)	150 (5.6)
重要な潜在的リスク	—	—
妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 (妊婦等) への投与 ^{*7} (投与症例数=0)	—	—

MedDRA/J version 19.1

下記各リスクの定義において、標準検索式を SMQ、器官別大分類を SOC、基本語を PT とし、MedDRA は省略する。

- ^{*1}: SMQ「造血障害による白血球減少症」又は PT 汎血球減少症、無顆粒球症、血球減少症のいずれかに該当する事象。なお、血球減少症と報告された 1 例は、白血球、赤血球、ヘマトクリット値、ヘモグロビン、血小板が減少していたことから汎血球減少症、無顆粒球症、白血球減少に含めた。
- ^{*2}: SMQ「肝障害」の階層構造に基づき、サブ SMQ が「非感染性肝炎」、「肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害」、「肝臓関連臨床検査、徴候および症状」、「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸」、「肝臓に関連する凝固および出血障害」及び「肝感染」のいずれかに該当する事象とし、胆道疾患は含めない。なお、PT 臨床検査異常は、肝機能に関する検査値の増加であることを確認したので肝機能障害に含めた。
- ^{*3}: SOC「胃腸障害」又は SOC「臨床検査」、「感染症および寄生虫症」、「傷害、中毒および処置合併症」及び「外科および内科処置」のうち胃腸障害に関連する事象を胃腸障害とし、そのうち、「潰瘍」に関連する事象。なお、口腔から直腸までとし、口唇や痔核、膵臓疾患は含めない。ただし、「口腔内潰瘍形成」は除外し、消化性潰瘍を広く捉えることを目的に外傷性が否定されている「小腸穿孔」は消化性潰瘍に含めた。
- ^{*4}: ワルファリン併用症例における出血関連事象又は血液凝固能検査値の異常変動に該当する事象。
- ^{*5}: PT 間質性肺疾患に該当する事象。なお、PT 肺障害は報告内容から間質性肺炎と判断できたため含めた。
- ^{*6}: SOC「感染症および寄生虫症」又は SOC「呼吸器、胸郭および縦隔障害」、「血液およびリンパ系障害」、「胃腸障害」及び「臨床検査」のうち、感染症に関連する事象のいずれかに該当する事象。
- ^{*7}: 発現割合算出の母数は妊婦等としたが、本調査では該当する症例はなかった。
- ^{*8}: 発現割合算出の母数はワルファリン併用症例数とした。

本剤の重要な不足情報の発現状況を検討した結果は表 10 のとおりであり、低体重患者 (40 kg 未満 (主治医による推定体重 40 kg 未満を含む)) 及び非低体重患者の副作用発現割合の間に大きな差はなかった。

表 10 重要な不足情報に関する副作用の発現状況

重要な不足情報	発現症例数	対象症例数	発現割合%
低体重患者 [*] における副作用	82	184	44.6
非低体重患者における副作用	929	2,478	37.5
ワルファリン以外の抗凝固薬との薬物相互作用	0	12	0

^{*}体重が 40 kg 未満の患者 (主治医による推定体重 (5 kg 刻み) が 40 kg 未満の症例を含む)。

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時点の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 303 例 368 件、予測できない (以下、「未知」) 重篤な副作用は 184 例 234 件、未知・非重篤な副作用は 266 例 331 件であった。なお、感染症報告はなかった。

未知の副作用のうち、基本語別で総数 10 件以上の副作用の発現状況は表 11 のとおりであった。未知の副作用について、「使用上の注意」の改訂等の対応を検討した結果、いずれも、原疾患、併用薬等の複数の要因が考えられる症例、あるいは情報不足により評価が困難な症例等で、本剤と

の関連性が明確な症例の集積が認められていないことから、現時点では「使用上の注意」への追記は行わず、今後も同様の情報収集に努めることとした。

表 11 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数*	症例数	件数*	症例数	件数*
合計	443	572	185	241	266	331
血液およびリンパ系障害	27	27	23	23	4	4
貧血	13	13	13	13	0	0
神経系障害	32	33	7	7	25	26
感覚鈍麻	11	12	0	0	11	12
呼吸器、胸郭および縦隔障害	68	74	31	33	38	41
間質性肺疾患	17	17	17	17	0	0
呼吸困難	12	13	0	0	12	13
鼻出血	10	12	0	0	10	12
胃腸障害	70	79	26	30	44	49
変色便	11	11	0	0	11	11
筋骨格系および結合組織障害	38	50	6	7	32	43
関節痛	12	13	1	1	11	12

MedDRA/J version 23.0

*同一症例において基本語が同一となる副作用等が複数回発現した場合の「件数」は発現回数として計算した。

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

特定使用成績調査の有効性解析対象症例において、DAS28-ESR 及び DAS28-CRP の変化から算出した有効率⁶⁾の推移は表 12 および表 13 のとおりであった。承認時までの国内臨床試験では米国リウマチ学会 (ACR) 提唱の ACR20⁷⁾を有効性評価指標としていること (国内第 III 相比較試験における ACR20 改善率は 53.8% (71/132 例)) 及び患者背景等が異なることから、直接比較は困難なもの、本調査において 12 週以降で得られた有効率 (DAS28-ESR : 56%~69%、DAS28-CRP : 59%~71%) を踏まえると本剤の有効性に特段の問題は認められないと考えられる。

⁶⁾ EULAR 改善基準 (下表) に従って治療反応の程度を評価し、有効とやや有効を合算した症例を有効例とし、有効例の占める割合を有効率とした。

現在の DAS28	疾患活動性	DAS28 改善値*に基づく効果判定		
		差 > 1.2	0.6 < 差 ≤ 1.2	差 ≤ 0.6
< 2.6	寛解	有効	やや有効	無効
≤ 3.2	低疾患活動性 (寛解を含む)			
3.2~5.1	中等度疾患活動性	やや有効	やや有効	無効
> 5.1	高疾患活動性	やや有効	無効	無効

* 治療開始前の DAS28 から現在の DAS28 を引いた値

⁷⁾ ACR20 : 疼痛関節数、腫脹関節数、及び以下の 5 項目中 3 項目における 20%以上の改善

- a 医師による疾患活動性評価 (視覚アナログ尺度、以下「VAS」)
- b 患者による疾患活動性評価 (VAS)
- c 患者による疼痛度評価 (VAS)
- d 患者による身体機能評価 (健康状態評価質問票)
- e 血沈値又は CRP

表 12 疾患活動性 (DAS28-ESR) を指標とした有効率の推移

評価時期	症例数	DAS28-ESR を指標とした有効率				[95%信頼区間]
		有効症例数	やや有効症例数	無効症例数	有効率%	
開始時	1,229	—	—	—	—	—
4 週後	1,026	80	268	678	33.9	[31.0, 36.9]
8 週後	892	134	287	471	47.2	[43.9, 50.5]
12 週後	786	157	285	344	56.2	[52.7, 59.7]
16 週後	679	175	229	275	59.5	[55.7, 63.2]
20 週後	634	166	228	240	62.1	[58.2, 65.9]
28 週後	487	142	164	181	62.8	[58.4, 67.1]
36 週後	403	134	143	126	68.7	[64.0, 73.2]
44 週後	349	116	114	119	65.9	[60.7, 70.9]
52 週後	459	149	169	141	69.3	[64.8, 73.5]
最終評価時	1,229	310	392	527	57.1	[54.3, 59.9]

表 13 疾患活動性 (DAS28-CRP) を指標とした有効率の推移

評価時期	症例数	DAS28-CRP を指標とした有効率				[95%信頼区間]
		有効症例数	やや有効症例数	無効症例数	有効率%	
開始時	1,614	—	—	—	—	—
4 週後	1,390	162	358	870	37.4	[34.9, 40.0]
8 週後	1,174	259	317	598	49.1	[46.2, 52.0]
12 週後	1,055	306	317	432	59.1	[56.0, 62.0]
16 週後	915	281	261	373	59.2	[56.0, 62.4]
20 週後	832	279	230	323	61.2	[57.8, 64.5]
28 週後	667	249	177	241	63.9	[60.1, 67.5]
36 週後	545	223	165	157	71.2	[67.2, 75.0]
44 週後	474	197	133	144	69.9	[65.3, 73.7]
52 週後	610	266	169	175	71.3	[67.5, 74.9]
最終評価時	1,614	527	427	660	59.1	[56.7, 61.5]

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中の平成 25 年 5 月に本剤とワルファリンとの相互作用が疑われる肺胞出血による死亡例が報告されたため、安全確保措置として、平成 25 年 5 月 17 日に「使用上の注意」の改訂を行い、平成 25 年 5 月 17 日～同年 5 月 23 日の間に、すべての本剤納入先に安全性速報及び安全性速報〔国民（患者）向け〕を配布した。また、弊社ホームページにも安全性速報及び安全性速報〔国民（患者）向け〕を掲示した（平成 25 年 5 月 17 日～継続中）。さらに、平成 25 年 8 月に医薬品リスク管理計画書を策定し、本剤服用患者によるワルファリン併用を防止するための注意喚起を行う患者用ケアラムカードの作成、配布を実施している。なお、平成 25 年 5 月の「使用上の注意」の改訂により、ワルファリンは併用禁忌となり、その時点で併用されていた症例では、併用禁忌の情報提供後に併用が中止されたことを確認した。

安全確保措置前後のワルファリン併用出血関連副作用の発現割合を推定したところ、発売開始から平成 25 年 6 月：0.52%、安全確保措置以降の平成 25 年 7 月～12 月：0.02%、平成 26 年 1 月以降：0.003%（令和 3 年 6 月まで）と安全確保措置以降に大きく減少している。

以上から、ワルファリンとの併用禁忌に対する注意喚起は周知され、安全性の確保は十分に図られてきていると考えるものの、上記のとおり安全確保措置以降にもワルファリンとの併用によ

る出血関連副作用症例の報告があり、医療機関や保険薬局における本剤及びワルファリンの患者向けカードの活用が十分とは言えない報告例も認められている。したがって、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）、医療従事者向け資材（服用開始前の確認事項）及び患者向け資材（ケアラムカード）を継続し、MRによる各種資材の活用促進の周知活動を徹底し、安全性確保に最大限の努力をするとともに、Web サービス⁸⁾等を利用した患者自身による当該情報の直接的な活用環境も整えていく予定である。なお、本剤の回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告及び研究報告はなかった。

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、本品目の医薬品リスク管理計画に関しては、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動が適切に実施されたものと判断した。

以上

⁸⁾ 一般社団法人くすりの適正使用協議会 くすりのしおり[®]などを想定。