

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2008 に準拠して作成

抗リウマチ剤（DMARD）
レフルノミド製剤

アラバ[®]錠10mg

アラバ[®]錠20mg

アラバ[®]錠100mg

Arava[®] Tablets

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	劇薬 処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	アラバ錠10mg：1錠中レフルノミド10mg含有 アラバ錠20mg：1錠中レフルノミド20mg含有 アラバ錠100mg：1錠中レフルノミド100mg含有
一般名	和名：レフルノミド（JAN） 洋名：leflunomide（JAN、r-INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・発売年月日	製造販売承認年月日：2003年（平成15年）4月16日 薬価基準収載年月日：2003年（平成15年）9月12日 発売年月日：2003年（平成15年）9月12日
開発・製造販売（輸入） 提携・販売会社名	製造販売（輸入）：サノフィ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	サノフィ株式会社 医薬品関連：くすり相談室（平日9:00～17:00） TEL：0120-109-905 医療関係者向け製品情報サイト：サノフィ e-MR https://e-mr.sanofi.co.jp/

本IFは2023年5月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の添付文書情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ「医薬品に関する情報」<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要

——日本病院薬剤師会——

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会において新たなIF記載要領が策定された。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IFの様式]

①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

①IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。

②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。

③添付文書の内容を補完するとIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。

④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2008」（以下、「IF記載要領2008」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

- ①「IF記載要領2008」は、平成21年4月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体のIFについては、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ「医薬品に関する情報」に掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ「医薬品に関する情報」で確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008年9月)

目次

I. 概要に関する項目		
1. 開発の経緯	1	
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	
II. 名称に関する項目		
1. 販売名	3	
(1) 和名	3	
(2) 洋名	3	
(3) 名称の由来	3	
2. 一般名	3	
(1) 和名(命名法)	3	
(2) 洋名(命名法)	3	
(3) ステム	3	
3. 構造式又は示性式	3	
4. 分子式及び分子量	4	
5. 化学名(命名法)	4	
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	
7. CAS登録番号	4	
III. 有効成分に関する項目		
1. 物理化学的性質	5	
(1) 外観・性状	5	
(2) 溶解性	5	
(3) 吸湿性	5	
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	5	
(5) 酸塩基解離定数	5	
(6) 分配係数	5	
(7) その他の主な示性値	5	
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	
3. 有効成分の確認試験法	6	
4. 有効成分の定量法	6	
IV. 製剤に関する項目		
1. 剤形	7	
(1) 剤形の区別、規格及び性状	7	
(2) 製剤の物性	7	
(3) 識別コード	7	
(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等	7	
2. 製剤の組成	7	
(1) 有効成分(活性成分)の含量	7	
(2) 添加物	7	
(3) その他	8	
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	8	
4. 製剤の各種条件下における安定性	8	
5. 調製法及び溶解後の安定性	8	
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	9	
7. 溶出性	9	
8. 生物学的試験法	9	
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	9	
10. 製剤中の有効成分の定量法	9	
11. 力価	9	
12. 混入する可能性のある夾雑物	9	
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	10	
14. その他	10	
V. 治療に関する項目		
1. 効能又は効果	11	
2. 用法及び用量	11	
3. 臨床成績	12	
(1) 臨床データパッケージ	12	
(2) 臨床効果	12	
(3) 臨床薬理試験：忍容性試験	14	
(4) 探索的試験：用量反応探索試験	16	
(5) 検証的試験	16	
1) 無作為化並行用量反応試験	16	
2) 比較試験	19	
3) 安全性試験	26	
4) 患者・病態別試験	27	
(6) 治療的使用	27	
1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)	27	
2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要	29	
VI. 薬効薬理に関する項目		
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	30	
2. 薬理作用	30	
(1) 作用部位・作用機序	30	
(2) 薬効を裏付ける試験成績	31	
(3) 作用発現時間・持続時間	38	
VII. 薬物動態に関する項目		
1. 血中濃度の推移・測定法	39	
(1) 治療上有効な血中濃度	39	
(2) 最高血中濃度到達時間	39	
(3) 臨床試験で確認された血中濃度	39	
(4) 中毒域	47	
(5) 食事・併用薬の影響	47	
(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因	47	
2. 薬物速度論的パラメータ	47	
(1) コンパートメントモデル	47	
(2) 吸収速度定数	47	
(3) バイオアベイラビリティ	48	
(4) 消失速度定数	48	

(5) クリアランス	48
(6) 分布容積	48
(7) 血漿蛋白結合率	48
3. 吸収	48
4. 分布	49
(1) 血液－脳関門通過性	49
(2) 血液－胎盤関門通過性	49
(3) 乳汁への移行性	49
(4) 髄液への移行性	49
(5) その他の組織への移行性	50
5. 代謝	51
(1) 代謝部位及び代謝経路	51
(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種	52
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	52
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	52
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	52
6. 排泄	52
(1) 排泄部位及び経路	52
(2) 排泄率	52
(3) 排泄速度	52
7. 透析等による除去率	53
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	
1. 警告内容とその理由	54
2. 禁忌内容とその理由	55
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	56
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	56
5. 重要な基本的注意とその理由	56
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	57
(1) 合併症・既往歴等のある患者	57
(2) 腎機能障害患者	58
(3) 肝機能障害患者	59
(4) 生殖能を有する者	59
(5) 妊婦	59
(6) 授乳婦	59
(7) 小児等	60
(8) 高齢者	60
7. 相互作用	60
(1) 併用禁忌とその理由	60
(2) 併用注意とその理由	60
8. 副作用	61
(1) 重大な副作用と初期症状	61
(2) その他の副作用	63
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	79
10. 過量投与	79
11. 適用上の注意	79
12. その他の注意	80

(1) 臨床使用に基づく情報	80
(2) 非臨床試験に基づく情報	81

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	82
(1) 薬効薬理試験（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）	82
(2) 副次的薬理試験	82
(3) 安全性薬理試験	82
(4) その他の薬理試験	86
2. 毒性試験	86
(1) 単回投与毒性試験	86
(2) 反復投与毒性試験	86
(3) 生殖発生毒性試験	90
(4) その他の特殊毒性	91

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	92
2. 有効期間又は使用期限	92
3. 貯法・保存条件	92
4. 薬剤取扱い上の注意点	92
(1) 薬局での取り扱いについて	92
(2) 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)	92
5. 承認条件等	92
6. 包装	92
7. 容器の材質	93
8. 同一成分・同効薬	93
9. 国際誕生年月日	93
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	93
11. 薬価基準収載年月日	93
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	93
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	93
14. 再審査期間	94
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	94
16. 各種コード	94
17. 保険給付上の注意	94

XI. 文献

1. 引用文献	95
2. その他の参考文献	95

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	96
2. 海外における臨床支援情報	98

XIII. 備考

その他の関連資料	100
----------	-----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アラバ（一般名：レフルノミド）は、ドイツヘキスト社（現サノフィ社）において1970年代に合成された一連のイソキサゾール系化合物の中から見出された。薬理学的作用検討の過程で、1978年に、代表的な関節炎モデルであるラットアジュバント誘発関節炎及び代表的な自己免疫疾患モデル動物であるラット実験的自己免疫性脳脊髄炎に対し、経口投与により有効性を示すことが確認され、新規抗リウマチ剤としての開発が開始された。

本剤は、米国では FDA（米国食品医薬品局）において優先審査が適用され1998年9月に、欧州諸国では EMEA（欧州医薬品審査庁）において1999年9月に承認・販売された。国内での臨床開発は、ドイツヘキスト社で実施された非臨床試験及び臨床試験並びに国内で実施された非臨床試験の成績を基に、1995年1月から開始された。第 I 相臨床試験終了後、1998年11月より、後期第 II 相用量反応性試験が実施された。用量反応性試験終了後、国内及び海外の用量反応性、有効性、安全性、薬物動態データを比較し、海外データの外挿可能性を検討した結果、外挿が可能と考えられたため、本邦における第 III 相臨床試験を実施せずに、2001年6月に承認申請し、2003年4月に「関節リウマチ」の承認を取得した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. 高い ACR20 反応率を示す。（国内データ、海外データ）

国内第 II 相試験（2101 試験）において、20mg/日群の投与後28週で52.6%の患者に、海外第 III 相臨床試験において、投与後52週で52.2%（US301 試験）、投与後24週で54.6%（MN301 試験）の患者に ACR20 反応がみられた。

2. 関節破壊の進行を抑制する。（海外データ）

国内承認用量と同じ用量ではじめてプラセボ群に対して有意な関節破壊進行抑制効果が証明された薬剤である。

3. 優れた日常生活機能の改善効果が認められている。（海外データ）

HAQ などを用いた試験において、すべての評価スコアでプラセボ群に対して有意に日常生活機能を改善した。

4. 投与開始後、早期に効果が現れる。（海外データ）

ローディングドーズを導入することにより、アラバの活性代謝物 A771726 の血中濃度は早期に定常状態に到達し、投与開始4週目で約38.5%の患者に ACR20 反応がみられた。

5. *de novo* ピリミジン合成系を阻害し、リンパ球の増殖を抑制する。

関節リウマチの原因として自己反応性のリンパ球の増殖が重要だと考えられている。

アラバはその自己反応性のリンパ球の増殖を抑制する。

I. 概要に関する項目

6. 副作用

国内における臨床試験での安全性評価対象症例365例中248例(68.0%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、肝機能検査値異常68例(18.6%)、下痢39例(10.7%)、脱毛症39例(10.7%)、尿沈渣異常35例(9.6%)、発疹33例(9.0%)、高血圧30例(8.2%)、上気道感染29例(8.0%)、腹痛24例(6.6%)、尿蛋白19例(5.2%)等であった。

また、海外における臨床試験での安全性評価対象症例1,339例中801例(59.8%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、下痢186例(13.9%)、脱毛症130例(9.7%)、嘔気106例(7.9%)、腹痛99例(7.4%)、発疹91例(6.8%)、肝機能検査値異常67例(5.0%)、頭痛65例(4.9%)、高血圧61例(4.6%)であった。なお、これらの副作用は早期(投与開始後8週間以内)にあらわれる傾向があり、軽度又は中等度でかつ可逆的であることが多く、観察を十分に行うこととされている。(承認時)

国内使用成績調査において、安全性解析対象症例6,878例中、3,571例(51.9%)において副作用が認められ、主な副作用は、ALT 増加747例(10.9%)、AST 増加702例(10.2%)、下痢562例(8.2%)、発疹535例(7.8%)、高血圧417例(6.1%)であった。(再審査終了時)

重大な副作用として、アナフィラキシー、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死融解症、皮膚潰瘍、汎血球減少症、肝不全、急性肝壊死、肝炎、肝機能障害、黄疸、感染症、結核、間質性肺炎、膵炎が報告されている。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

アラバ®錠10mg

アラバ®錠20mg

アラバ®錠100mg

(2) 洋名

Arava® 10mg Tablets

Arava® 20mg Tablets

Arava® 100mg Tablets

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

レフルノミド（JAN）

(2) 洋名（命名法）

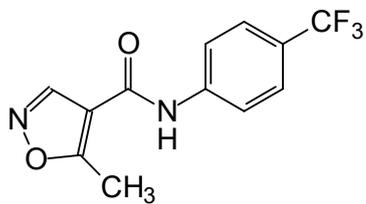
leflunomide（JAN、r-INN）

(3) ステム

不明

3. 構造式又は示性式

構造式：



II. 名称に関する項目

4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₂H₉F₃N₂O₂

分子量：270.21

5. 化学名(命名法)

英名：*N*-(4-trifluoromethylphenyl)-5-methylisoxazole-4-carboxamide (IUPAC)

日本名：*N*-(4-トリフルオロメチルフェニル)-5-メチルイソキサゾール-4-カルボキサミド
(IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：HWA486

7. CAS 登録番号

75706-12-6

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末

(2) 溶解性

アセトニトリル、メタノール、エタノール（95）又はエタノール（99.5）に溶けやすく、水にほとんど溶けない。

表Ⅲ－1. 各種溶媒に対する溶解度（25℃）

溶媒	溶解度（mg/mL）	溶解性の表現
水	0.0265	ほとんど溶けない
アセトニトリル	215.9	溶けやすい
メタノール	150.4	溶けやすい
エタノール（95）	125	溶けやすい
エタノール（99.5）	128.0	溶けやすい

（日局、通則による）

表Ⅲ－2. 各種 pH 緩衝液に対する溶解度（25℃）

pH	溶解度（mg/mL）
1.2	0.0229
4.5	0.0207
6.8	0.0214

(3) 吸湿性

レフルノミドを25℃で、相対湿度0～95%に曝露し吸湿量を測定した結果、95%の相対湿度に曝露したとき最大吸湿量は0.03%を示し、吸湿性は認められなかった。

（試験開始時の質量に対する各相対湿度での質量の増減を質量百分率に換算した。）

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：165℃

(5) 酸塩基解離定数

pH2.5～11.0の pH 領域において解離は認められなかった。

(6) 分配係数

3.49（水－オクタノール系）

(7) その他の主な示性値

特になし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

2. 有効成分の各種条件下における安定性

表Ⅲ－3. 有効成分の各種条件下における安定性

試験名	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果の概要
長期保存試験	25℃-60%RH	ポリエチレン袋 (密閉)	18ヵ月	12ヵ月間で、結晶形に変化が認められたが規格の範囲内であり、他の試験項目に変化は認められなかった。
加速試験	40℃-75%RH	ポリエチレン袋 (密閉)	6ヵ月	粒子径10 μ m以下の粒子がわずかに減少する傾向があった。その他の試験項目に変化は認められなかった。
苛酷試験	温度：60℃	ペトリ皿 (開放)	2ヵ月	変化なし
	湿度：40℃-90%RH	ペトリ皿 (開放)	3ヵ月	粒子が凝集し粒子径は測定できなかった。その他の試験項目に変化は認められなかった。
光安定性試験	総近紫外放射エネルギー 200 W \cdot hr/m ²	ペトリ皿 (開放)	総照度 120万 lx \cdot hr	変化なし

3. 有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により確認する。

4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィーにより定量する。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

販売名	外形			色・剤形	直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (mg)
	表面	裏面	側面				
アラバ錠 10mg				白色のフィルムコーティング錠	7.1	4.1	153.5
アラバ錠 20mg				微黄白色のフィルムコーティング錠	7.1	4.1	153.5
アラバ錠 100mg				白色のフィルムコーティング錠	9.6	5.2	376.5

(2) 製剤の物性

本品は、日本薬局方「一般試験法 崩壊試験法 適当なコーティング剤で剤皮を施した錠剤」の規定に適合した。

(3) 識別コード

アラバ錠10mg : ZBN

アラバ錠20mg : ZBO

アラバ錠100mg : ZBP

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

アラバ錠10mg : 1錠中にレフルノミド10mg を含有する。

アラバ錠20mg : 1錠中にレフルノミド20mg を含有する。

アラバ錠100mg : 1錠中にレフルノミド100mg を含有する。

(2) 添加物

アラバ錠10mg・アラバ錠100mg :

乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ポビドン、軽質無水ケイ酸、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール6000、酸化チタン、タルクを含有する。

アラバ錠20mg :

乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ポビドン、軽質無水ケイ酸、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール6000、酸化チタン、タルク、黄色三二酸化鉄を含有する。

IV. 製剤に関する項目

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

表IV-1. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	実施剤形	試験結果の概要
長期保存試験	25°C-60%RH	HDPE*ボトル	36ヵ月	10mg 20mg	水分、類縁物質の増加及び含量の減少が認められたが、その他の試験項目では変化は認められなかった。
		PTP-アルミニウムピロ包装	36ヵ月	10mg 20mg 100mg	水分及び類縁物質の増加が認められたが、その他の試験項目では変化は認められなかった。
加速試験	40°C-75%RH	HDPE ボトル	6ヵ月	10mg 20mg	水分、類縁物質の増加及び含量の減少が認められたが、その他の試験項目では変化は認められなかった。
		PTP-アルミニウムピロ包装			水分及び類縁物質の増加が認められたが、その他の試験項目では変化は認められなかった。
苛酷試験	50°C	PTP-アルミニウムピロ包装	3ヵ月	10mg 20mg 100mg	類縁物質の増加及び含量の減少が認められたが、その他の試験項目では変化は認められなかった。
光安定性試験	総近紫外放射エネルギー 200 W・hr/m ²	ペトリ皿 (開放)	総照度 120万 lx・hr		変化なし

* HDPE：高密度ポリエチレン

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

IV. 製剤に関する項目

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

7. 溶出性

日本薬局方「一般試験法 溶出試験法 第2法（パドル法）」に適合した。

試験液：10mg、20mg→水1000mL

100mg→ポリオキシエチレン（23）ラウリルエーテル溶液（3→500）1000mL

回転数：50回転/分

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

紫外可視吸光度測定法により確認する。

10. 製剤中の有効成分の定量法

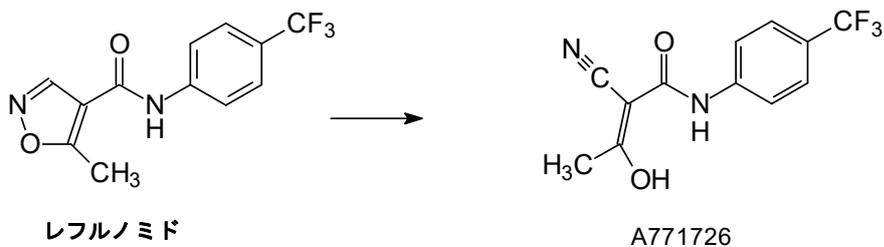
液体クロマトグラフィーにより定量する。

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

レフルノミドの分解生成物である A771726 が混入する可能性がある。



IV. 製剤に関する項目

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当しない

14. その他

特になし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

関節リウマチ

2. 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。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 100mg 錠の投与にあたっては、初期投与としてのみ使用すること。なお、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るため、特に注意すること。[17.2.1、17.2.2 参照]

7.2 患者背景（例えば体重50kg未滿の非喫煙女性）によっては血中濃度が高くなる可能性があるため、リスクとベネフィットを勘案し維持量を選択すること。[16.1.3 参照]

7.3 本剤1日20mg 投与中に ALT が基準値上限の2倍以上3倍以下に上昇した場合には、1日10mg に減量し、より頻回に肝機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。ALT が基準値上限の3倍以上に上昇した場合、又は1日10mg 投与中においても2～3倍の上昇が持続した場合、本剤の投与を中止し、薬物除去法を施行する等、適切な処置を行うこと。[15.1.1参照]

7.4 本剤の効果は、通常、投与開始後 2 週間～3 ヶ月で発現するので、少なくとも 3 ヶ月間は継続投与し、効果をみるのが望ましい。

(解説)

7.1 4日目以降も100mg 錠を誤投与することによる過量投与を防止するため。

海外市販後臨床試験及び国内使用成績調査において、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るため設定。

「3. 臨床成績 (2)－3、4の項」14頁参照

7.2 本剤における血漿中 A771726濃度と有害事象発現頻度との因果関係は明らかではないが、患者背景によっては血中濃度が高くなる可能性があるため。「VII. 薬物動態に関する項目 1－(3)」41頁参照

7.3 ALT (GPT) は肝機能検査値の中で本剤に最も高い感度で反応するパラメータとされ、本剤による重篤な肝障害の副作用の発現を予防するため。

7.4 本剤に反応する患者について、有効性が発現するまでに時間を要し、また個人差があることを考慮して設定。

海外で行われた、プラセボを対照とした二重盲検比較試験（本剤初期投与量100mg 3日間、維持量として1日1回20mg を52週間投与）における ACR20反応率^{注)} の初回反応までの所要時間（平均±S.D）は8.4±7.36週であった。

注) ACR20反応率：American College of Rheumatology（米国リウマチ学会）が定めた基準で、圧痛関節数及び腫脹関節数が20%以上改善し、かつ1.患者による疼痛度評価、2.患者による全般評価、3.医師による全般評価、4.HAQ（Health Assessment Questionnaire）、5.CRP（C-Reactive Protein）又はESR（Erythrocyte Sedimentation Rate）の5項目のうち3項目で20%以上改善が認められた場合に ACR20 反応と判定する。

V. 治療に関する項目

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ（2009年4月以降承認品目）

該当しない

(2) 臨床効果

1. 国内臨床成績

国内で関節リウマチ患者256例（有効性解析対象235例）を対象とした二重盲検用量反応性試験（28週間投与）を実施した。その結果を以下に示す。

(1) 関節リウマチに基づく自・他覚症候の改善

関節リウマチに基づく自・他覚症候の改善を ACR20反応率で評価した結果を下表に示す²⁾。

[Ichikawa Y., et al. : 新薬と臨牀 52(7) : 891-931, 2003]

表 V-1. 国内二重盲検用量反応性試験での ACR20反応率

ACR 指標	レフルノミド投与量		
	5mg/日 ^{b)}	10mg/日	20mg/日
最終評価時の ACR20 反応率 (%) ^{a)} [反応患者数/総患者数]	27.2% [22/81]	47.4% [36/76]	52.6% [41/78]

a) : 最終評価時に ACR20 反応を示した患者の割合。

b) : 本剤の承認された維持量は 1 日 1 回 10 又は 20mg である。

(2) 日常生活機能に関する QOL の改善

MHAQ 調査票を用いて患者の日常生活の身体機能に関する QOL を評価した結果を下表に示す^{*1)}。

表 V-2. 日常生活機能に関する MHAQ スコア

項目	群	例数	開始時 平均±S.D.	最終評価時 平均±S.D.	変化度 平均±S.D.
機能評価	5mg群 ^{a)}	77	1.13±0.61	1.00±0.65	-0.13±0.41
	10mg群	74	1.11±0.57	0.86±0.61	-0.25±0.50
	20mg群	73	1.07±0.58	0.80±0.55	-0.27±0.50

注 : スコアが減少するほど QOL が改善

a) : 本剤の承認された維持量は 1 日 1 回 10 又は 20mg である。

[承認時資料]

2. 海外臨床成績

海外で RA 患者を対象にプラセボ並びに実薬を対照とした2つの二重盲検比較試験（本剤初期投与量を3日間の後、維持量として本剤20mg/日を24週間ないしは52週間投与）を実施した。その結果を以下に示す。

(1) 関節リウマチに基づく自・他覚症候の改善

関節リウマチに基づく自・他覚症候の改善を ACR20反応率で評価した結果を下表に示す^{3),4),*2,*3)}。

V. 治療に関する項目

表V-3. プラセボと比較した ACR20反応率

試験	レフルノミド		プラセボ		プラセボとの比較 (p 値) ^{b)}
	例数	最終評価時の ACR20 反応率(%) ^{a)}	例数	最終評価時の ACR20 反応率(%) ^{a)}	
試験 1	130	55	91	29	0.0001
試験 2	178	52	118	26	≤0.001

a) : 最終評価時に ACR20 反応を示した患者の割合。

b) : Logistic 回帰

[承認時資料]

[Smolen J. S., et al. : Lancet. 353(9149) : 259-266,1999]

[Strand V., et al. : Arch.Intern.Med. 159(22) : 2542-2550, 1999]

(2) 関節破壊進行の抑制

X 線像による手・足の関節破壊の進行度を Larsen スコアないしは Sharp スコアで評価した結果を下表に示す^{3),4)}。

表V-4. プラセボと比較した関節破壊に関する X 線スコア

評価 スコア	平均スコア ± S.D.						プラセボ との比較 (p 値) ^{a)}
	レフルノミド			プラセボ			
	例数	開始時	最終変化度	例数	開始時	最終変化度	
試験 1 /Larsen	91	1.48±0.65	0.01±0.03	60	1.49±0.60	0.05±0.09	≤0.001
試験 2 /Sharp	131	23.11±34.0	0.53±4.5	83	25.37±31.3	2.16±4.0	≤0.001

注 : スコアが増加するほど関節破壊が進行

a) : ANCOVA

[Smolen J. S., et al. : Lancet. 353(9149) : 259-266,1999]

[Strand V., et al. : Arch.Intern.Med. 159(22) : 2542-2550, 1999]

(3) 日常生活機能に関する QOL の改善

HAQ 調査票を用いて患者の日常生活の身体機能に関する QOL を評価した結果を下表に示す^{3),4),*2)}。

表V-5. 日常生活機能に関する HAQ 又は MHAQ スコア

試験	平均スコア ± S.D.						プラセボ との比較 (p 値) ^{a)}
	レフルノミド			プラセボ			
	例数	開始時	変化度	例数	開始時	変化度	
試験 1(HAQ)	116	1.1±0.6	-0.50±0.5	81	1.1±0.6	-0.04±0.5	0.0001
試験 2(MHAQ)	178	0.8±0.6	-0.3±0.5	118	0.9±0.5	0.1±0.5	≤0.001

注 : スコアが減少するほど QOL が改善

a) : ANCOVA

[承認時資料]

[Smolen J. S., et al. : Lancet. 353(9149) : 259-266,1999]

[Strand V., et al. : Arch.Intern.Med. 159(22) : 2542-2550, 1999]

V. 治療に関する項目

3. 海外市販後臨床試験成績

海外で、DMARD 使用経験のない初期の RA 患者121例を対象に、二重盲検期として本剤 20mg/日又は100mg/日を3日間投与し、その後、非盲検期として20mg/日を3ヵ月間投与する試験を実施した。本試験における有害事象発現率を下表に示す。

なお、本試験で認められた有害事象のうち、胃腸障害及び肝酵素上昇の発現率は100mg/日で投与を開始した群で高い傾向が認められた。

表 V-6. 海外市販後臨床試験

項目	ローディングドーズ a)	
	有	無
有害事象発現率 (%) [有害事象発現患者数/総患者数]	53.7% [29/54]	49.3% [33/67]

a) 本剤 1 日 100mg 3 日間の初期投与

4. 国内使用成績調査（再審査期間終了時）

観察期間24週間の国内使用成績調査における、副作用発現率を下表に示す。

なお、本調査で認められた副作用のうち、肝機能障害、血球減少及び下痢の発現率は100mg/日で投与を開始した群で高かった。

表 V-7. 国内使用成績調査

項目	全症例	ローディングドーズ a)		オッズ比 b) 95%信頼区間 p 値
		有	無	
副作用発現率 (%) [副作用発現患者数/ 総患者数]	51.9% [3,571/6,878]	57.4% [2,383/4,154]	43.6% [1,188/2,724]	2.964 [2.433-3.612] p<0.0001

a) 本剤 1 日 100mg の初期投与

b) ロジスティック回帰分析（多変量解析）による調整済オッズ比

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

1. 単回投与試験⁵⁾

日本人健康成人男子24例を対象に、本剤10mg、20mg、60mg、100mg を絶食下で単回経口投与した。

その結果、本剤との因果関係が否定できない自他覚症候は、発熱（3件）、水様・泥状便（1件）、腹痛（1件）、胸痛（1件）、発疹（1件）及び口角炎（1件）であった。10mg 投与群の同一被験者で発熱、水様・泥状便、腹痛、胸痛、発疹がほぼ同時期に発現したため、治療薬が処方された。当該被験者の症状は、投与終了43日後にすべて消失した。その他の自他覚症候は、特に処置を必要とせず経過観察にて消失し、臨床的に問題となる所見ではなかった。また、本剤との因果関係が否定できない臨床検査値異常変動は、ALT（GPT）上昇（1件）とプロトロンビン時間[%]低下（1件）であった。血圧、脈拍数、心電図において、特に問題となる所見はなかった。

以上の成績より、レフルノミドを100mg まで単回経口投与したときの忍容性は良好であった。

[百々秀彦 他：新薬と臨牀 52(7)：876-890, 2003]

V. 治療に関する項目

注：本剤の承認された用法・用量は以下のとおりである。

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。

2. 反復投与試験⁵⁾

(1) 1日1回20mg14日間反復投与試験

日本人健康成人男子6例を対象に、本剤20mg を1日1回14日間反復投与した。

その結果、本剤との因果関係が否定できない自他覚症候は、水様・泥状便（1件）及び口角炎（1件）であった。これらの自他覚症候は、特に処置を必要とせず経過観察にて症状は改善し、臨床的に問題となる所見ではなかった。本剤と因果関係が否定出来ない臨床検査値異常変動は認められなかった。血圧、脈拍数、心電図、眼科検査において、特に問題となる所見はなかった。

以上の成績より、レフルノミド20mg を14日間反復経口投与したときの忍容性は良好であった。

[百々秀彦 他：新薬と臨牀 52(7)：876-890, 2003]

注：本剤の承認された用法・用量は以下のとおりである。

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。

(2) 1日1回100mg3日間反復投与試験⁵⁾

日本人健康成人男子6例を対象に、本剤100mg を1日1回3日間反復投与した。

その結果、本剤との因果関係が否定できない自他覚症候は、頭痛（1件）、そう痒感（1件）、湿疹（1件）及び発汗（1件）であった。そう痒感及び湿疹が同一被験者で発現し、治療のため近医を受診したところアトピー性皮膚炎と診断され、治療薬により治癒した。その他の自他覚症候は、特に処置を必要とせず経過観察にて症状は消失し、臨床的に問題となる所見ではなかった。治験薬との因果関係が否定できない臨床検査値異常変動としてCD8[絶対数]増加（1件）、CD8[%]上昇（1件）及びALT（GPT）上昇（1件）が報告された。しかし、これらはいずれも一過性で軽度なものであり、経過観察にて回復しており、臨床的に問題となる所見ではなかった。血圧、脈拍数、心電図、眼科検査において、特に問題となる所見はなかった。

以上の成績より、レフルノミド 100mg を3日間反復経口投与したときの忍容性は良好であった。

[百々秀彦 他：新薬と臨牀 52(7)：876-890, 2003]

注：本剤の承認された用法・用量は以下のとおりである。

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。

V. 治療に関する項目

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

1. 国内での臨床成績²⁾

RA 患者を対象に、本剤5mg/日、10mg/日、20mg/日を維持量（初期投与量は投与方法参照）として28週間の試験を実施した。

その結果、5mg 群、10mg 群及び20mg 群の最終評価時の ACR20反応率は、27.2%、47.4%及び52.6%であり有意な用量反応性がみられた（ $p=0.001$ ）。また、10mg 群と20mg 群を比較した場合、20mg 群の方が早期から反応例がみられた。

本剤と因果関係の否定できない有害事象の発現頻度は、5mg 群51.9%、10mg 群67.1%及び20mg 群69.2%であり、有意な用量反応性が認められた（ $p=0.015$ ）。また、本剤と因果関係の否定できない重篤な有害事象は5mg 群 2.5%、10mg 群 10.5%及び20mg 群 10.3%と、10mg 群及び20mg 群で同程度であった。

以上の成績から、10mg/日～20mg/日が至適用量幅と考えられた。有効性に関しては、高いACR20反応率が得られたこと及び臨床効果の発現が早いことから、日本人 RA 患者においては20mg/日投与が有効と考えられた。安全性に関しては、20mg 群で有害事象による中止例が多かった。しかし、10mg 群に比較して、重篤かつ臨床的に問題となる有害事象が急増することはなかったため、20mg/日も臨床的に許容できる用量と考えられた。

従って臨床用量としては100mg/日×3日を初期投与量とし、その後20mg/日の維持量を投与することが推奨されると考えられた。ただし、有害事象発現時には10mg/日に減量して継続投与することも可能と考えられた。

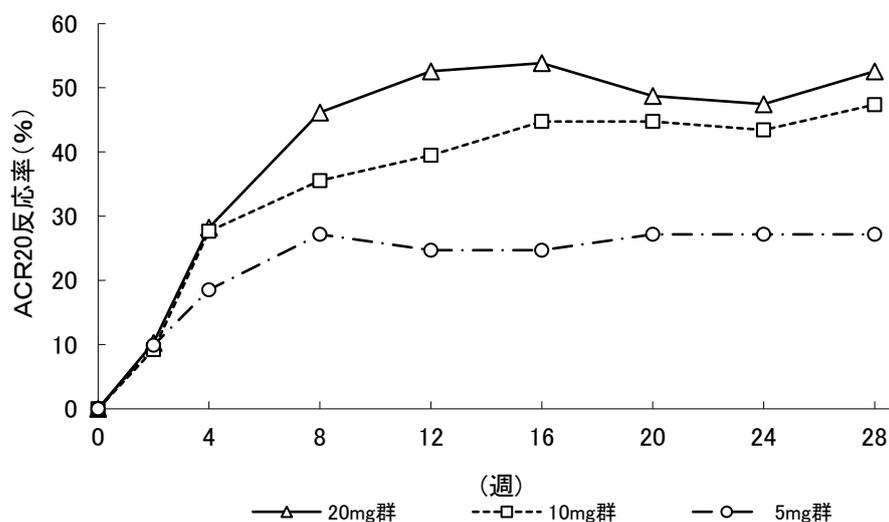


図 V - 1. ACR20反応率経時推移（49関節）

V. 治療に関する項目

表V－8. ACR20 反応率経時推移 (49 関節)

時点 症例数	5mg群 81	10mg群 76	20mg群 78	合計 235
2週時	8 (9.9%)	7 (9.2%)	8 (10.3%)	23 (9.8%)
4週時	15 (18.5%)	21 (27.6%)	22 (28.2%)	58 (24.7%)
8週時	22 (27.2%)	27 (35.5%)	36 (46.2%)	85 (36.2%)
12週時	20 (24.7%)	30 (39.5%)	41 (52.6%)	91 (38.7%)
16週時	20 (24.7%)	34 (44.7%)	42 (53.8%)	96 (40.9%)
20週時	22 (27.2%)	34 (44.7%)	38 (48.7%)	94 (40.0%)
24週時	22 (27.2%)	33 (43.4%)	37 (47.4%)	92 (39.1%)
28週時	22 (27.2%)	36 (47.4%)	41 (52.6%)	99 (42.1%)

例数 (%)

対 象 : RA 患者 256 例 (FAS 解析対象は 235 例)

投与方法 :

	<初期投与量 (3 日間)>	<維持量>
5mg 群 :	プラセボ 2 日間 + 100mg×1 日	→ 5mg/日
10mg 群 :	プラセボ 1 日間 + 100mg×2 日	→ 10mg/日
20mg 群 :	100mg×3 日	→ 20mg/日

投与期間 : 初期投与量の期間を含め 28 週間

[Ichikawa Y., et al. : 新薬と臨床 52(7) : 891-931, 2003]

注 : 本剤の承認された用法・用量は以下のとおりである。

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。

2. 海外での臨床成績^{6), *4)}

RA 患者を対象に、本剤50mg/日または100mg/日を初期投与量、5mg/日、10mg/日、25mg/日を維持量としてプラセボを対照に24週間の二重盲験試験を実施した。

その結果、総関節スコアの改善については、5mg 群とプラセボ群との間に有意差は認められなかったが、10mg 群と25mg 群はプラセボ群との間に有意差が認められた。同様に患者及び医師の全般評価においても、5mg 群はプラセボ群と有意差を示さなかったが、10mg 群及び25mg 群はプラセボ群と比較して有意な改善を示し、10mg 群と25mg 群の両群間では有意差は認められなかった。圧痛関節数及び圧痛関節スコアについては25mg 群にのみプラセボ群と比較して有意な改善が認められた。

有害事象の発現頻度は本剤の3用量群でプラセボ群より高かったが、明らかな用量依存性はみられなかった。因果関係の否定できない有害事象はプラセボ群21.6%、5mg 群25.3%、10mg 群28.7%、25mg 群30.8%であり、本剤に起因する可能性のある有害事象の脱毛症、AST (GOT) 上昇及びALT (GPT) 上昇などの検査値の変動は、10mg 群より25mg 群のほうが高頻度に発現していた。25mg/日までの投与量で重大な副作用所見は見られず、24週間投与におけるレフルノミドの忍容性は良好であった。

以上の成績から、RA 患者に対する本剤の至適投与量は10～25mg/日の範囲内にあると考えられた。

V. 治療に関する項目

その後、脱毛症の有害事象発現率、AST (GOT) 上昇及び ALT (GPT) 上昇の臨床検査値変動の点を考慮した解析と、10mg/日から25mg/日までの投与量における用量－反応性解析による検討を行った結果、25mg 群と同等の有効性を示し、かつ有害事象の発現頻度を低下させる可能性のある用量として20mg/日の投与量が得られた。これらの結果から、第Ⅲ相試験の維持量は20mg/日と決定された。

表V－9. 総関節スコアに関する治療効果

投与群	総関節スコア (平均値±S.D.)			プラセボとの差 [95%信頼区間]
	投与前	最終評価時	変化度	
プラセボ (N=102)	102.7 ± 54.4	66.4 ± 46.4	-36.4 ± 45.3	--
5mg (N=95)	96.2 ± 50.7	54.3 ± 32.6	-41.9 ± 45.8	-5.6 [-17.6, 6.5]
10mg (N=100)	98.3 ± 50.7	47.0 ± 37.4	-51.2 ± 45.7	-14.9* [-26.8, -3.0]
25mg (N=101)	99.0 ± 44.7	43.2 ± 42.1	-55.8 ± 42.5	-19.4* [-31.3, -7.6]

* : プラセボとの比較において有意差あり (Tukey の多重比較 ; p<0.05)

表V－10. 患者・医師の全般評価に関する治療効果

投与群	平均値±S.D. (カテゴリ)		
	投与前	最終評価時	変化
患者の全般評価			
プラセボ (N=102)	2.45 ± 0.79	2.95 ± 1.06	0.50 ± 1.22
5mg (N=95)	2.62 ± 0.73	3.22 ± 0.91	0.60 ± 1.16
10mg (N=100)	2.57 ± 0.74	3.64 ± 0.96	1.07 ± 1.21*
25mg (N=101)	2.68 ± 0.71	3.73 ± 0.89	1.05 ± 1.04*
医師の全般評価			
プラセボ (N=102)	2.55 ± 0.65	3.11 ± 1.04	0.56 ± 1.01
5mg (N=95)	2.68 ± 0.66	3.39 ± 0.82	0.71 ± 0.97
10mg (N=100)	2.62 ± 0.60	3.69 ± 0.85	1.07 ± 1.02*
25mg (N=101)	2.69 ± 0.64	3.77 ± 0.87	1.08 ± 1.05*

* : プラセボとの比較において有意差あり (Nemenyi の多重比較 ; p<0.05)

対 象 : RA 患者 419 例 (有効性評価対象は 398 例)

投与方法 :

	<初期投与量 (1 日間)>	<維持量>
5mg 群 :	50mg	→ 5mg/日
10mg 群 :	100mg	→ 10mg/日
25mg 群 :	100mg	→ 25mg/日
プラセボ群 :	プラセボ	→ プラセボ

投与期間 : 初期投与量の期間も含め 24 週間

[承認時資料]

[Mladenovic V., et al. : Arthritis Rheum. 38(11) : 1595-1603, 1995]

注 : 本剤の承認された用法・用量は以下のとおりである。

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。

V. 治療に関する項目

2) 比較試験

本剤は本邦における第Ⅲ相試験を実施せず、海外データの外挿を行ったため、比較試験については海外データを記載する。

1. 海外試験成績（米国で実施）^{4),*3)}

RA 患者を対象に、本剤100mg/日×3日を初期投与量、20mg/日を維持量としてプラセボ及び実薬を対照に52週間の無作為化二重盲検比較試験を実施した。

最終評価時の ACR20反応率において、アラバ群（52.2%）はプラセボ群（26.3%）より有意な改善を示した（ $p \leq 0.001$ ）。X線像で評価した関節破壊進行に対しても、アラバ群はプラセボ群に比較して有意な抑制（ $p \leq 0.001$ ）を示した。また、日常生活機能における QOL 評価で、アラバ群はプラセボ群に比較して有意な改善を示した（MHAQ： $p \leq 0.001$ ）。

因果関係の否定できない有害事象発現率はアラバ群75.8%、プラセボ群51.7%とアラバ群で多く認められた。因果関係の否定できない重篤な有害事象は、アラバ群1.1%、プラセボ群1.7%であり、それらによる中止率は、アラバ群1.1%、プラセボ群0.8%であった。アラバ群の主な因果関係の否定できない有害事象は、下痢（26.9%）、肝機能検査値異常（14.8%）、頭痛（11.5%）、嘔気（11.5%）、発疹（11.0%）であった。

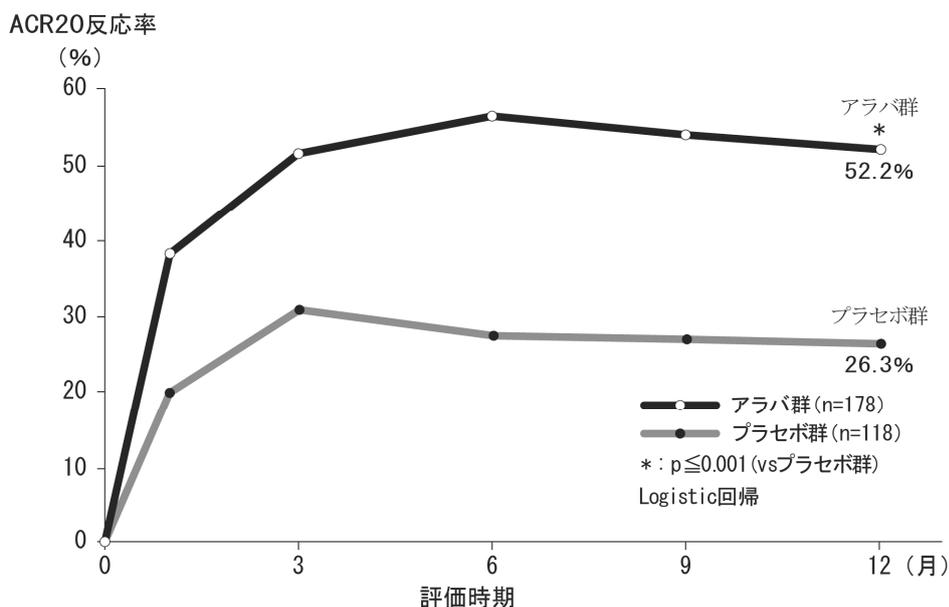


図 V - 2. ACR20反応率の経時推移（28関節）

V. 治療に関する項目

表 V-11. ACR20 反応率経時推移 (28 関節)

評価時期	アラバ群	プラセボ群
	178例	118例
4週時	67/174 (38.5%)	23/117 (19.7%)
12週時	91/178 (51.1%)	36/118 (30.5%)
24週時	100/178 (56.2%)	32/118 (27.1%)
36週時	96/178 (53.9%)	32/118 (27.1%)
52週時	93/178 (52.2%)	31/118 (26.3%)

52週のSharp総スコアの変化度

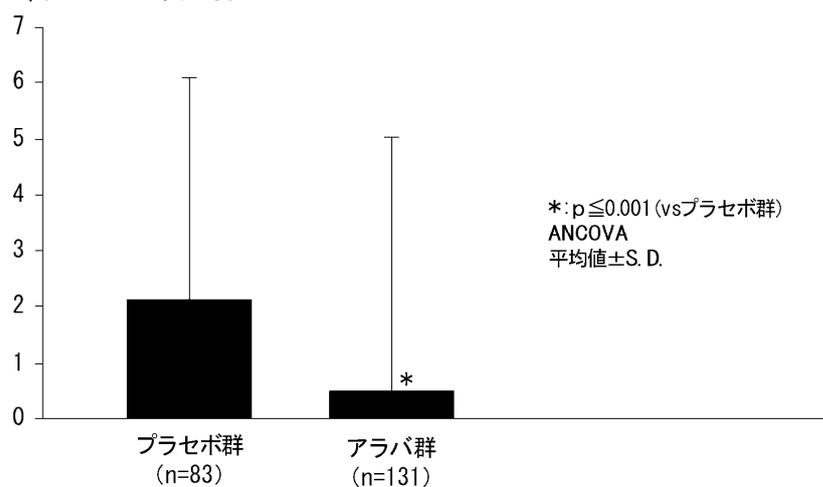


図 V-3. 関節破壊に関する X 線スコア (Sharp 総スコア^{注)})

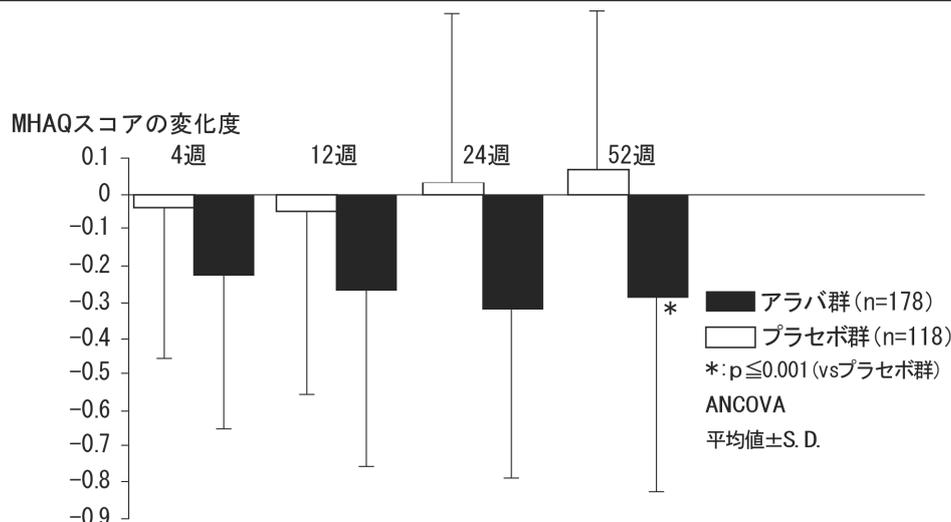
表 V-12. 関節破壊に関する X 線スコア (Sharp 総スコア)

平均スコア ± S.D.						プラセボ群 との比較 (p 値) ^{a)}
アラバ群			プラセボ群			
例数	開始時	最終変化度	例数	開始時	最終変化度	
131	23.11 ± 34.0	0.53 ± 4.5	83	25.37 ± 31.3	2.16 ± 4.0	≤ 0.001

a): ANCOVA

注: Sharp 総スコア: びらん (0~5) と関節裂隙の狭小 (0~4) をそれぞれ点数化し、合計する。
スコアが増加するほど関節破壊が進行

V. 治療に関する項目



図V-4. MHAQ^{注)}スコアの経時的変化

表V-13. MHAQスコアの経時的変化

評価時期	アラバ群	プラセボ群	プラセボ群との比較 (p 値) ^{a)}
第4週変化度	-0.23 ± 0.42 (178)	-0.04 ± 0.42 (118)	p ≤ 0.001
第12週変化度	-0.27 ± 0.49 (178)	-0.05 ± 0.51 (118)	
第24週変化度	-0.32 ± 0.47 (178)	0.03 ± 0.51 (118)	
第52週変化度	-0.29 ± 0.54 (178)*	0.07 ± 0.50 (118)	

平均値 ± S.D. (例数) a) : ANCOVA

注 : MHAQ (Modified HAQ) : HAQ を 8 種類 8 項目に簡略化した調査。

HAQ (Health Assessment Questionnaire) スコア : 8 種類 20 項目からなる、日常生活(脱衣や身支度、起立、食事、歩行、衛生、伸展、握力、活動)に関連した調査。

対 象 : RA 患者 485 例 (有効性評価対象は 480 例 : アラバ群 182 例、プラセボ群 118 例、実薬群 180 例)

投与方法 : [初期投与量] 100mg/日を 3 日間 → [維持量] 20mg/日

投与期間 : 初期投与量の期間も含め 52 週間

[承認時資料]

[Strand V., et al. : Arch.Intern.Med. 159(22) : 2542-2550, 1999]

注 : 本剤の承認された用法・用量は以下のとおりである。

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。

V. 治療に関する項目

2. 海外試験成績（欧州を中心に多国で実施）－（1）^{3),*2)}

RA 患者を対象に、本剤100mg/日×3日を初期投与量、20mg/日を維持用量としてプラセボ並びに実薬を対照に24週間の無作為化二重盲検比較試験を実施した。

アラバ群は、プラセボ群に対して圧痛関節数・腫脹関節数・医師の全般評価・患者の全般評価の4種類の主要評価項目すべてで有意な改善（ $p < 0.001$ ）を示した。副次的有効性評価項目である ACR20反応率、機能評価（HAQ）、X 線像の Larsen スコアにおける関節破壊においてもプラセボ群に比較し有意な改善を示した。

因果関係の否定できない有害事象発現率はアラバ群66.2%、プラセボ群51.1%であった。因果関係の否定できない重篤な有害事象発現率はアラバ群5.3%、プラセボ群5.4%であり、それらによる中止率は、アラバ群3.8%、プラセボ群3.3%であった。

アラバ群の主な因果関係の否定できない有害事象は、下痢（15.8%）、嘔気（9.0%）、発疹（7.5%）、脱毛症（7.5%）、頭痛（6.0%）であった。

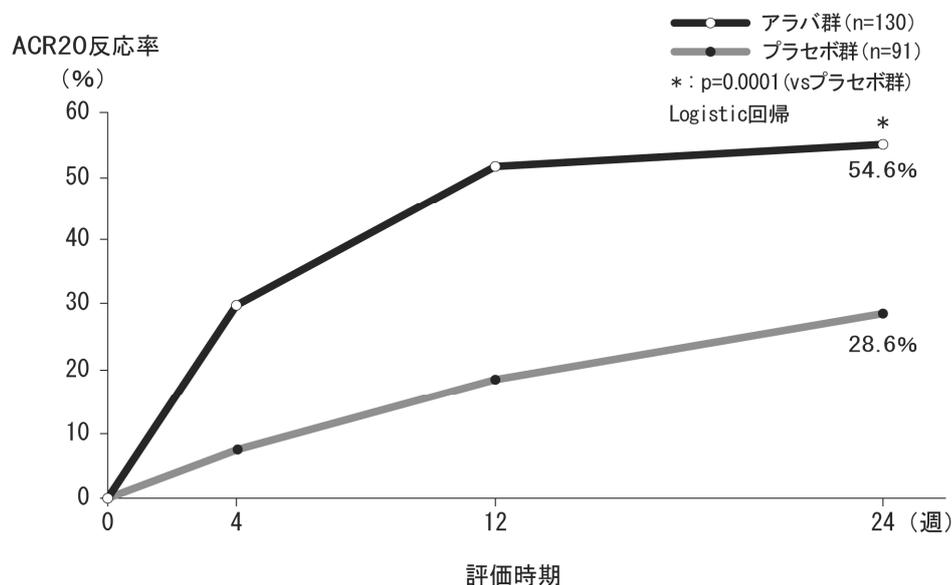


図 V-5. ACR 反応率の経時推移（28関節）

表 V-14. ACR20 反応率の経時推移（28 関節）

評価時期	アラバ群		プラセボ群	
	反応率	例数	反応率	例数
第 4 週	30.0	39/130	7.7	7/91
第 12 週	51.5	67/130	18.7	17/91
第 24 週	54.6*	71/130	28.6	26/91

*: Logistic 回帰 vs プラセボ $p=0.0001$

V. 治療に関する項目

24週のLarsen総スコアの変化度

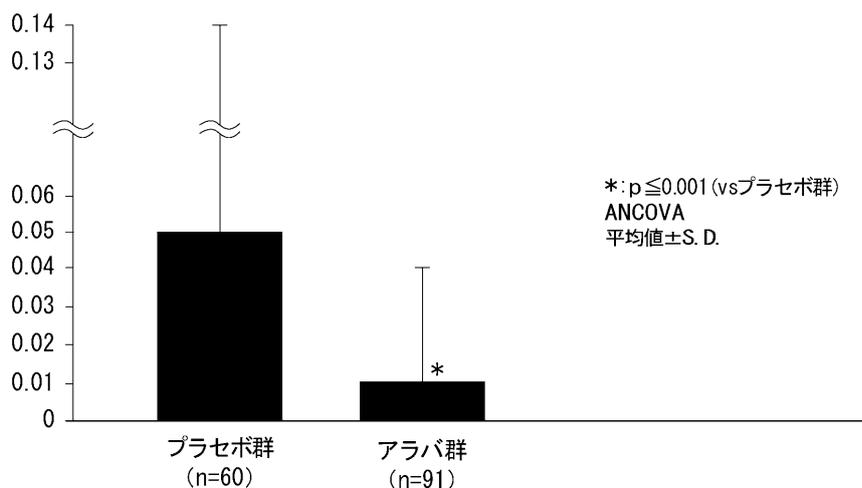


図 V-6. 関節破壊に関する X 線スコア (Larsen 総スコア^注)

表 V-15. 関節破壊に関する X 線スコア (Larsen 総スコア)

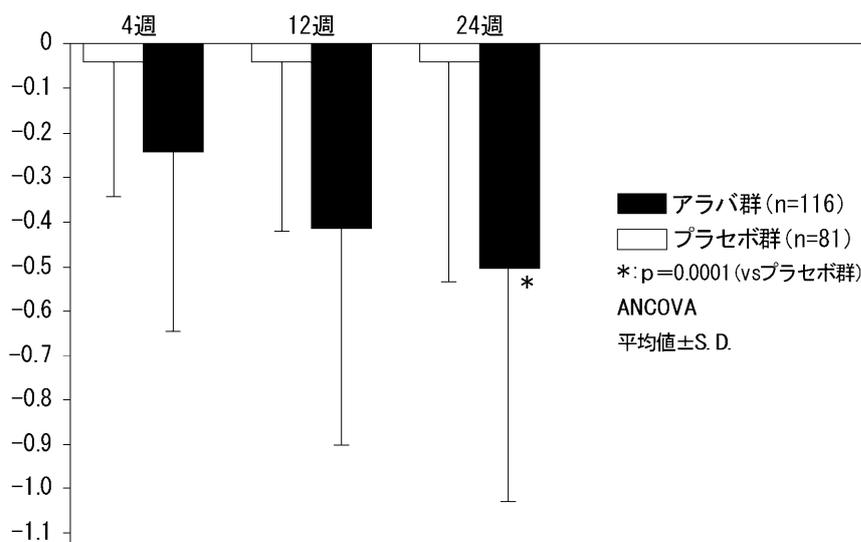
平均スコア ± S.D.				プラセボ群との比較 (p 値) ^{a)}
アラバ群 (91 例)		プラセボ群 (60 例)		
開始時	最終変化度	開始時	最終変化度	
1.48 ± 0.65	0.01 ± 0.03	1.49 ± 0.60	0.05 ± 0.09	≤ 0.001

a): ANCOVA

注: Larsen 総スコア: スタンドアートの X 線像を参考に grade 0~V までの 6 段階に分け、骨粗鬆、関節周囲の腫脹、びらん、関節裂隙の狭小を評価する。スコアが増加するほど関節破壊が進行

V. 治療に関する項目

HAQスコアの変化度



図V-7. HAQスコアの経時的変化

表V-16. HAQスコアの経時的変化

評価時期	アラバ群	プラセボ群	プラセボ群との比較 (p 値) ^{a)}
初期スコア	1.14 ± 0.62 (116)	1.09 ± 0.62 (81)	
第4週変化度	-0.24 ± 0.40 (116)	-0.04 ± 0.30 (81)	
第12週変化度	-0.41 ± 0.49 (116)	-0.04 ± 0.38 (81)	
第24週変化度	-0.50 ± 0.53 (116)*	-0.04 ± 0.49 (81)	*p=0.0001

平均値 ± S.D. (例数) a) : ANCOVA

対 象 : RA 患者359例 (有効性評価対象は353例 : アラバ群130例、プラセボ群91例、実薬群132例)

投与方法 : [初期投与量] 100mg/日を3日間 → [維持量] 20mg/日

投与期間 : 初期投与量の期間を含め24週間

[承認時資料]

[Smolen J. S., et al. : Lancet. 353(9149) : 259-266,1999]

注 : 本剤の承認された用法・用量は以下のとおりである。

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。

V. 治療に関する項目

3. 海外試験成績（欧州を中心に多国で実施）－（2）^{7),*5)}

RA 患者を対象に、本剤100mg/日×3日を初期投与量、20mg/日を維持量として実薬を対照に52週間の無作為化二重盲検比較試験を実施した。本試験におけるアラバ群の ACR20反応率（50.5%）が他試験と同程度であったことから、RA に対する本剤の治療効果に再現性があることが確認できた。

アラバ群の因果関係の否定できない有害事象発現率は、73.7%であった。因果関係の否定できない重篤な有害事象発現率は、7.2%であり、それらによる中止率は4.0%であった。

アラバ群の主な因果関係の否定できない有害事象は、下痢（18.0%）、脱毛症（16.6%）、嘔気（11.2%）、発疹（7.4%）、頭痛（6.2%）であった。

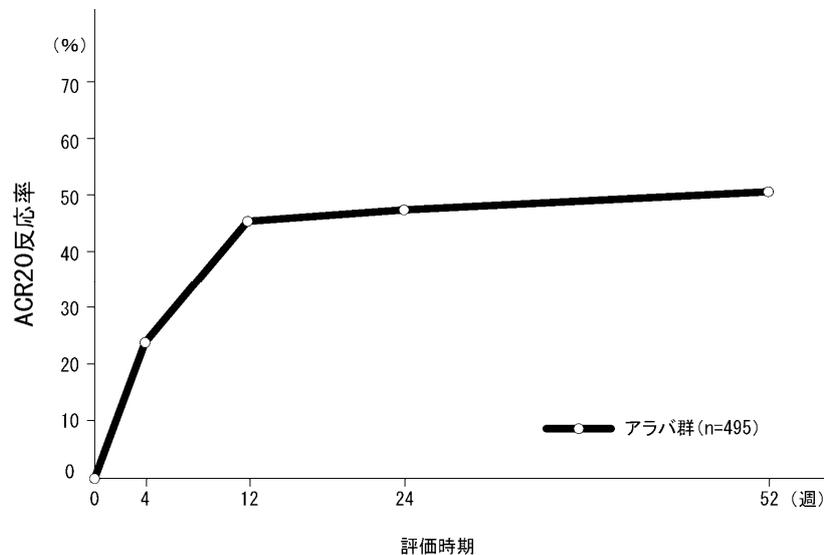


図 V－8. ACR20 反応率の経時推移（28 関節）

表 V－17. ACR20 反応率の経時推移（28 関節）

評価時期	アラバ群	
	反応率	例数
第 4 週	23.6	117/495
第 12 週	45.5	225/495
第 24 週	47.3	234/495
第 52 週	50.5	250/495

対 象：RA 患者1000例（ITT 解析対象は984例：アラバ群495例、実薬群489例）

投与方法：[初期投与量] 100mg/日を3日間→[維持量] 20mg/日

投与期間：初期投与量の期間を含め52週間

[承認時資料]

[Emery P., et al. : Rheumatology 39(6) : 655-665, 2000]

注：本剤の承認された用法・用量は以下のとおりである。

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。

V. 治療に関する項目

3) 安全性試験

1. 国内長期投与試験⁸⁾

RA 患者110例を対象に、単群、非盲検試験により、本剤20mg/日を維持量として1年間の長期投与時の安全性及び有効性を検討した。有害事象などで忍容性が不良の場合は10mg/日に減量できることとした。

因果関係の否定できない有害事象発現率は81.8%で、高頻度に発現した因果関係の否定できない有害事象は、尿異常（17.3%）、脱毛症（16.4%）、高血圧/血圧上昇（16.4%）、上気道感染（14.5%）、下痢（12.7%）等であった。因果関係が否定できない重篤な有害事象発現率は10.9%であった。

最終評価時のACR20反応率は48.2%であり、ACR コアセットについても全7項目の投与前後変動で有意な改善がみられた。

本試験では20mg から10mg への減量が認められており、有害事象発現のために減量した27例中18例は投与を完了した。減量例が含まれることによる全体の ACR20反応率の大幅な低下は認められなかったことから、本剤の有害事象発現時には減量により服薬を継続できる可能性が示唆された。

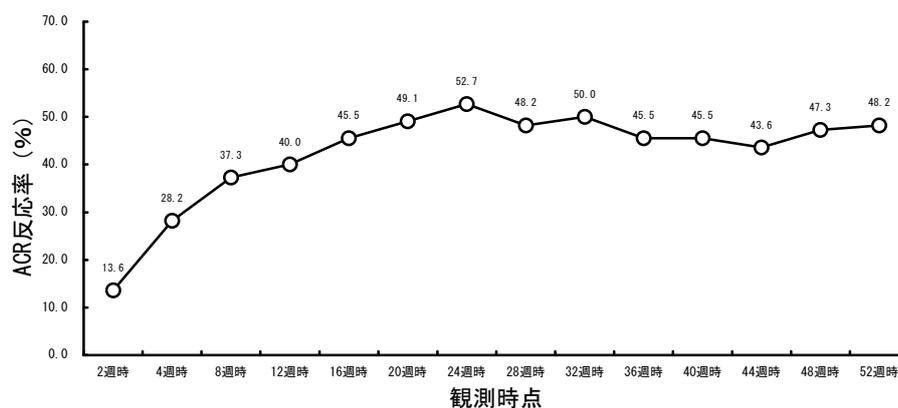


図 V - 9. ACR20反応率（49関節）の経時推移

V. 治療に関する項目

表V-18. ACR コアセットの変化度

項目	例数	投与前	最終評価時	変化度	符号付き順位検定
圧痛関節数	103	14.3 ± 7.77	5.4 ± 6.45	-8.9 ± 7.43	p<0.0001
腫脹関節数	103	10.8 ± 5.75	6.4 ± 6.16	-4.4 ± 6.58	p<0.0001
疼痛度評価(mm)	103	67.7 ± 20.50	47.8 ± 24.25	-19.9 ± 24.98	p<0.0001
患者の全般評価	103	4.0 ± 0.59	3.2 ± 0.83	-0.7 ± 0.90	p<0.0001
医師の全般評価	103	4.1 ± 0.52	2.9 ± 1.00	-1.1 ± 0.99	p<0.0001
機能評価(合計点)	103	9.6 ± 5.37	7.6 ± 6.36	-2.1 ± 3.21	p<0.0001
CRP(mg/dL)	103	5.39 ± 3.95	3.09 ± 2.74	-2.30 ± 3.26	p<0.0001

投与前後値の揃った症例のみを対象とした：平均値±S.D.

対 象：RA 患者110例（安全性・有効性解析対象110例）

投与方法：[初期投与量] 100mg/日を3日間→[維持量] 20mg/日

投与期間：初期投与量の期間を含め52週間

[立石博臣 他：新薬と臨床 52(7)：932-958, 2003]

注：本剤の承認された用法・用量は以下のとおりである。

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。

4) 患者・病態別試験

「VII. 薬物動態に関する項目 1-(3)」41頁参照

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

1. 使用成績調査（平成15年8月～平成23年10月の期間における全例調査）：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。本調査における副作用発現率は、投与期間、患者背景等が異なるが、承認時までの臨床試験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。また、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。

一方、本調査における投与開始12 週後の有効率は61.3%（3,811例/6,218例）であり、また、投与開始24 週後の有効率は70.4%（2,964例/4,211例）であった。

<重点調査項目>

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

V. 治療に関する項目

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、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。

- 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「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、承認時までの国内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) と比較しやや高い傾向が認められた。なお、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。
- 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。
- ④ 血球減少：血球減少の副作用発現率は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。本調査における血球減少の副作用発現率は、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。

2. 特定使用成績調査

- ①長期使用に関する前向き調査 (平成18年4月～平成23年4月)：123例が安全性解析対象とされ、副作用発現率は49.6% (61/123例、141件) であった。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、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。
一方、本調査における有効率は73.1% (87/119例) であった。
- ②長期使用に関する後向き調査 (平成18年3月～平成21年12月)：314例が安全性解析対象とされ、副作用発現率は56.4% (177/314例、349件) であった。発現した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)、

V. 治療に関する項目

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。

一方、本調査における有効率は69.9% (195/279例) であった。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

1. 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本剤の副作用の検討評価が行われ、定期的に医薬品医療機器総合機構に報告書を提出した。
2. 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、間質性肺疾患、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ため、全例登録による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）を実施した。

「V. 治療に関する項目 3-(6)-1」27～29頁参照

上記試験成績をもって承認条件を満たしたものと判断され、すべての承認条件の記載を削除した。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

A771726 (本剤レフルノミドの活性代謝物)

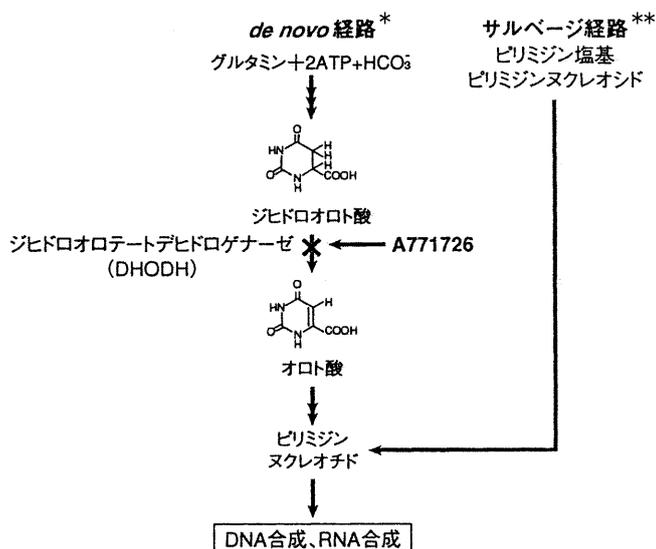
メトトレキサート、ミゾリビン、タクロリムス、サラゾスルファピリジン
ブシラミン、D-ペニシラミン、オーラノフィン、金チオリンゴ酸ナトリウム
ロベンザリット二ナトリウム、アクタリット、インフリキシマブ、エタネルセプト、
アダリムマブ、トシリズマブ、アバセプト、ゴリムマブ

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

本剤の活性代謝物 A771726は、*de novo* ピリミジン生合成に関与する酵素ジヒドロオロテートデヒドロゲナーゼ (DHODH) を標的分子とし、同酵素活性を阻害する^{9~11)}。また、*in vitro* 試験において、A771726は、フィトヘマグルチニン (PHA) 刺激によるヒト末梢血 T 細胞のピリミジンヌクレオチド濃度の上昇¹²⁾、リポ多糖 (LPS) 刺激によるマウス脾細胞の増殖を抑制する⁹⁾。

以上のことから、本剤の関節炎モデルにおける薬効や免疫異常を改善する作用には、DHODH 活性阻害により *de novo* ピリミジン生合成が抑制され、*de novo* 経路からのピリミジンヌクレオチドの供給に依存している活性化リンパ球の増殖が抑制されるという機序が関与していると考えられる。



図VI-1. アラバ (レフルノミド) の作用機序

**de novo* 経路 (新生経路)

“*de novo*”とはラテン語で「新規に」という意味で、代謝物が新たに基本的な材料から生合成される生合成経路のこと。

**サルベージ経路 (再生経路・回収経路)

分解された遊離の塩基 (プリンやピリミジン塩基) を再利用してDNA・RNAを合成する経路。

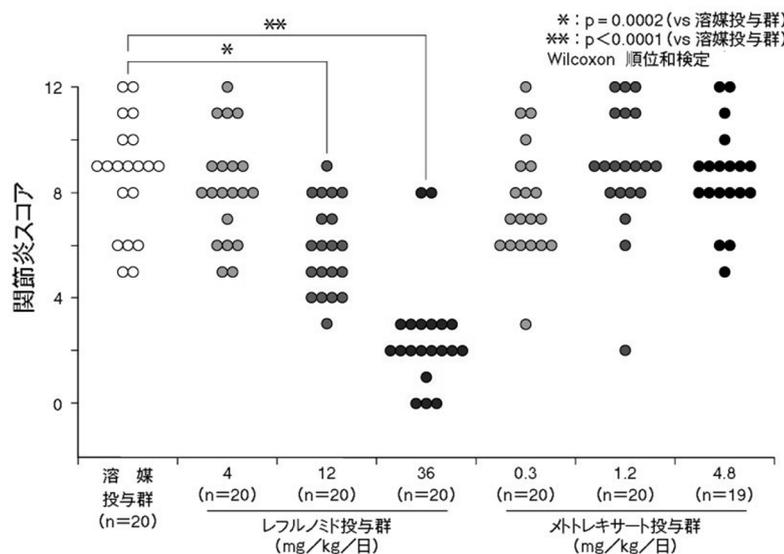
VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1. 関節炎に対する作用

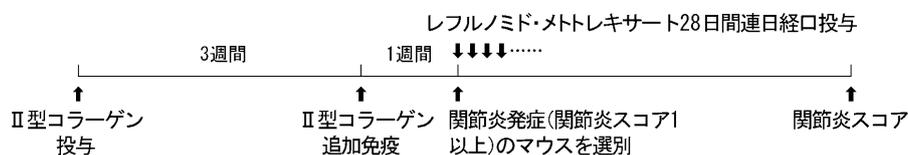
(1) II型コラーゲン誘発関節炎に対する作用（マウス）*6)

レフルノミドは関節炎発症マウスにおける関節炎スコアの上昇を対照群に比べ12mg 投与群、36mg 投与群で有意に抑制し、その作用は用量依存的であった。メトトレキサートは、いずれの群においても対照群との有意差は認められなかった。



図VI-2. II型コラーゲン誘発関節炎マウスにおける腫脹に対する作用

方法：マウスの尾根部にII型コラーゲン 100 μ g/body を皮内投与し、その3週間後に同コラーゲンを尾根部に 200 μ g/body 皮内投与して追加免疫することにより多発性関節炎の誘発処置を行った。レフルノミド（4mg、12mg、36mg/kg/日）及びメトトレキサート（0.3mg、1.2mg、4.8mg/kg/日）を、追加免疫した1週間後から5週間後まで連日経口投与し、追加免疫5週間後における関節炎スコアを算出した。



関節炎スコア：マウスの四肢それぞれについて腫脹の程度を4段階にスコア化し、これを合計し、各個体の関節炎スコアとした。

スコア 0：腫れなし

1：指1本だけの腫れ

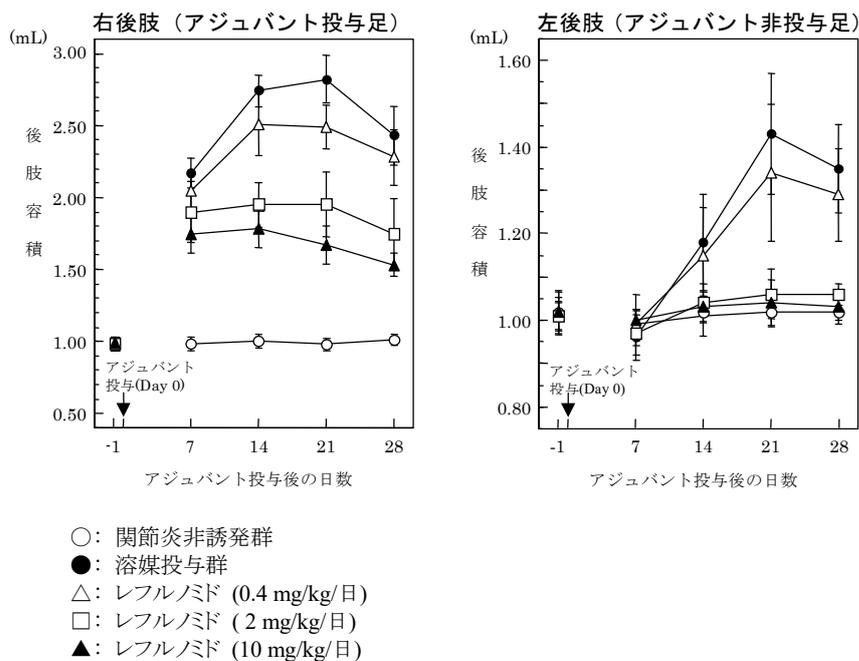
2：甲の腫れ、複数の指の腫れあるいは甲及び複数の指の腫れ

3：甲及びすべての指の腫れ

VI. 薬効薬理に関する項目

(2) アジュバント関節炎に対する作用 (ラット) *7)

レフルノミドは、アジュバント関節炎ラットにおける後肢容積の増加を有意に抑制し、その作用は用量依存的であった。浮腫の抑制は急性炎症を反映してアジュバント投与直後から認められるアジュバント投与足よりも、免疫反応を反映してアジュバント投与後2週間目から生ずるアジュバント非投与足でより強かった。



図VI-3. アジュバント関節炎ラットにおける後肢浮腫に対する作用

方法：ラットの右後肢足蹠皮内にアジュバント（ミネラルオイルに懸濁した *Mycobacterium butyricum* 死菌）を投与し、関節炎を誘発した。レフルノミド（0.4mg、2mg、10mg/kg/日）をアジュバント投与日から28日間連日経口投与し、アジュバント投与前日（-1日）、アジュバント投与7、14、21及び28日後の左右の後肢容積を測定した。

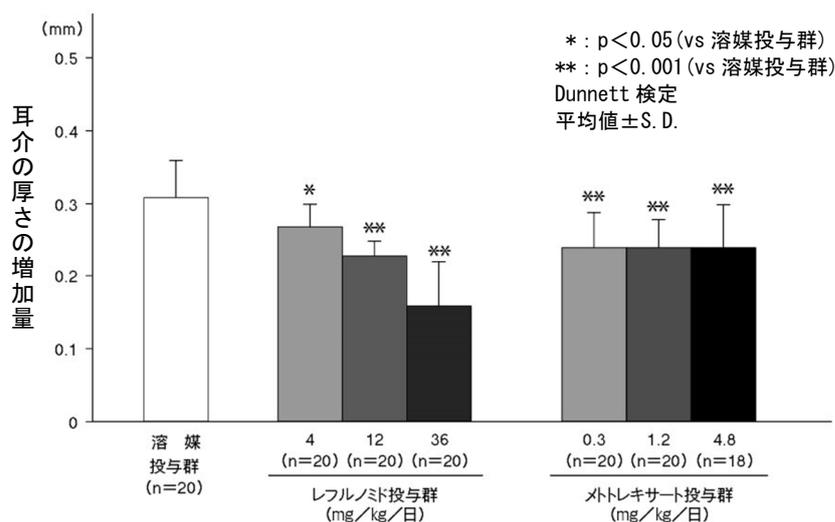


VI. 薬効薬理に関する項目

2. 免疫系に対する作用

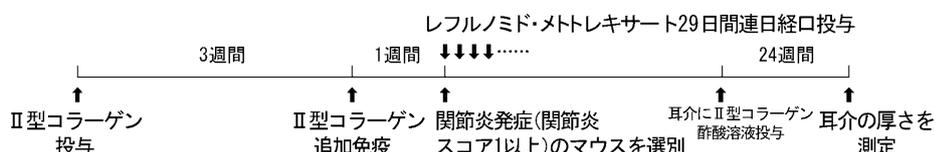
(1) 遅延型過敏反応 (DTH 反応) に対する作用 (マウス) *6)

レフルノミドは、II型コラーゲン誘発関節炎発症マウスにおける DTH 反応を有意に抑制し、その作用は用量依存的であった。メトトレキサートも、DTH 反応を有意に抑制したが、用量依存性は認められなかった。



図VI-4. II型コラーゲン誘発関節炎マウスにおける遅延型過敏反応 (DTH 反応) に対する作用

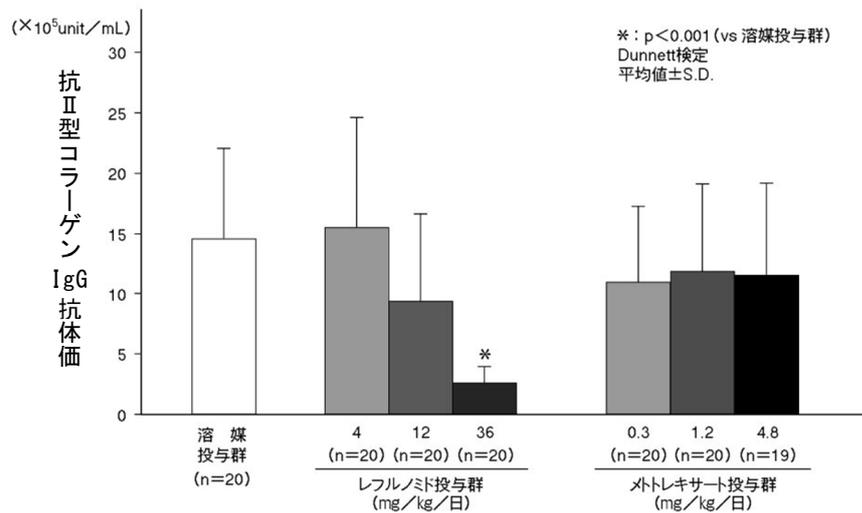
方法：マウスの尾根部にII型コラーゲン100 μ g/body を皮内投与し、その3週間後に同コラーゲンを尾根部に200 μ g/body 皮内投与して追加免疫することにより多発性関節炎の誘発処置を行った。追加免疫した5週間後に、マウスの左耳介にニワトリ軟骨由来のII型コラーゲン酢酸溶液 (1mg/mL) を10 μ L 投与した。レフルノミド (4mg、12mg、36mg/kg/日) 及びメトトレキサート (0.3mg、1.2mg、4.8mg/kg/日) を、追加免疫した1週間後からII型コラーゲン酢酸溶液を投与した日まで29日間連続経口投与した。II型コラーゲン酢酸溶液を投与した24時間後に、ノギスを用いて耳介の厚さを測定し、II型コラーゲン酢酸溶液を投与する前の値との差から耳介の厚さの増加量を求め、DTH 反応の指標とした。



VI. 薬効薬理に関する項目

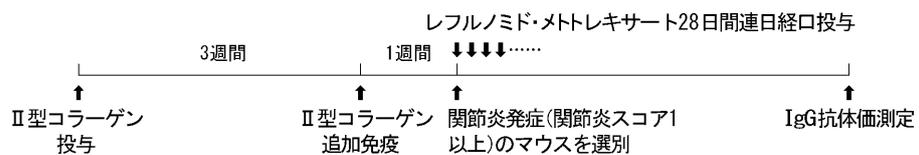
(2) 抗体産生に対する作用 (マウス) *6)

レフルノミドはⅡ型コラーゲン誘発関節炎マウスにおける抗Ⅱ型コラーゲン IgG 抗体産生を用量依存的に抑制し、36mg 投与群では対照群に比べ有意差が認められた。メトトレキサートでは、抗Ⅱ型コラーゲン IgG 抗体産生の抑制に対照群との有意差は認められなかった。



図VI-5. Ⅱ型コラーゲン誘発関節炎マウスにおけるⅡ型コラーゲン IgG 抗体産生に対する作用

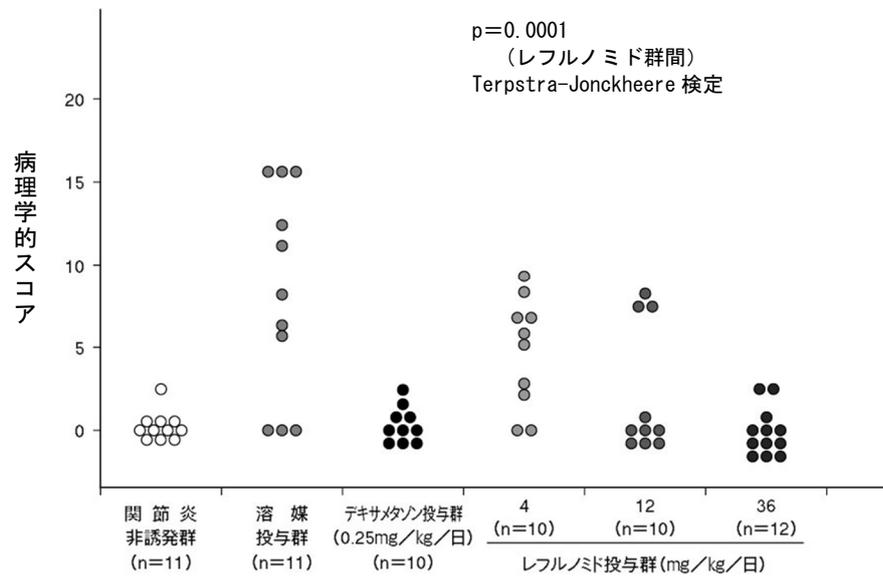
方法：マウスの尾根部にⅡ型コラーゲン100 μ g/body を皮内投与し、その3週間後に同コラーゲンを尾根部に200 μ g/body 皮内投与して追加免疫することにより多発性関節炎の誘発処置を行った。レフルノミド (4mg、12mg、36mg/kg/日) 及びメトトレキサート (0.3mg、1.2mg、4.8mg/kg/日) を、追加免疫した1週間後から5週間後まで連日経口投与し、追加免疫5週間後に血清中のⅡ型コラーゲン IgG 抗体価を ELISA 法により測定した。



VI. 薬効薬理に関する項目

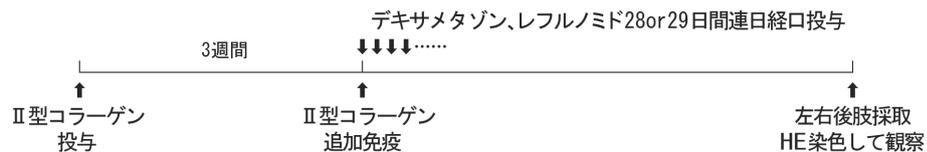
3. 関節破壊に対する作用（マウス）*8)

レフルノミドは、II型コラーゲン誘発関節炎における関節破壊を用量依存的に抑制した。



図VI-6. II型コラーゲン誘発関節炎マウスにおける関節破壊に対する作用

方法：マウスの尾根部にII型コラーゲン100 μ g/bodyを皮内投与し、その3週間後に同コラーゲンを尾根部に200 μ g/body皮内投与して追加免疫することにより多発性関節炎の誘発処置を行った。レフルノミド（4mg、12mg、36mg/kg/日）及びデキサメタゾン（0.25mg/kg/日）を追加免疫当日から28日あるいは29日連日経口投与した後、左右後肢を採取し、膝関節あるいは踝関節組織のヘマトキシリン・エオシン（HE）染色標本を作製し、関節破壊の程度をスコア化した。

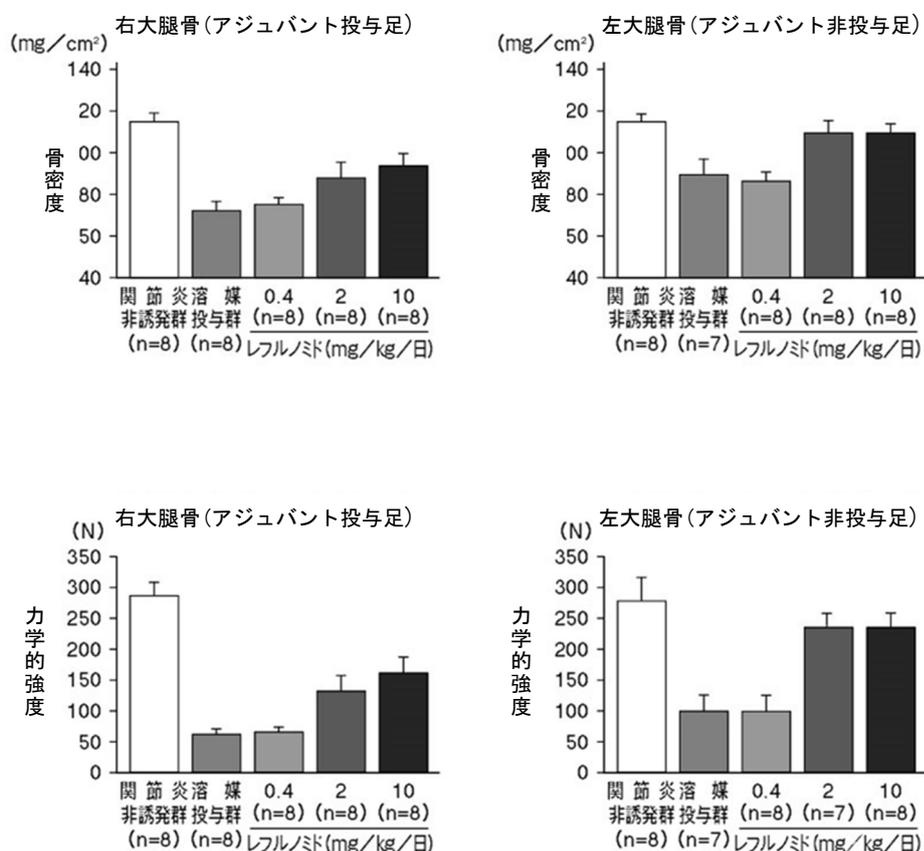


病理学的スコア：マウス左右後肢の膝及び踝関節について、それぞれの関節破壊の程度を炎症性細胞の浸潤、軟骨破壊及び骨破壊を指標として10段階（0.5点刻みで0～5点）にスコア化し、これらを合計し、各個体の病理学的スコアとした（最大：5点×4部位＝20点）。

VI. 薬効薬理に関する項目

4. 骨破壊に対する作用（ラット）*7)

レフルノミドは、アジュバント関節炎ラットにおける左右大腿骨遠位部の骨密度及び力学的強度の低下を対照群に比べ有意に抑制し、その作用は用量依存的であった。



p < 0.001 対比による検定 (用量反応性)
平均値 ± S. D.

図VI-7. アジュバント関節炎ラットにおける左右大腿骨遠位部の骨密度及び力学的強度の低下に対する作用

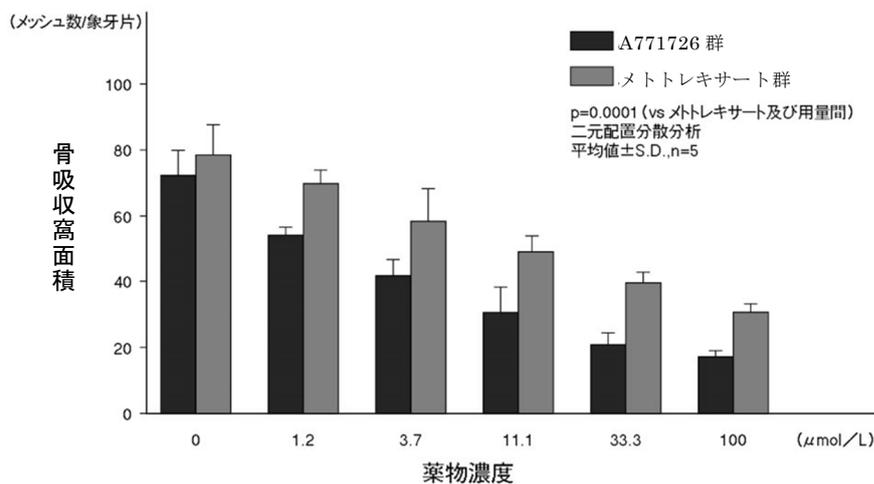
方法：ラットの右後肢足蹠皮内にアジュバント（流動パラフィンに懸濁した *Mycobacterium butyricum* 死菌）を投与し、関節炎を誘発した。レフルノミド（0.4mg、2mg、10mg/kg/日）をアジュバント投与日から28日間連日経口投与し、アジュバント投与28日後に左右大腿骨遠位部骨密度及び力学的強度を測定した。

VI. 薬効薬理に関する項目

5. 骨吸収に対する作用 (*in vitro*)¹³⁾

(1) 骨吸収窩形成に対する作用

レフルノミドの活性代謝物 A771726 は、ウサギ長管骨未分画骨細胞により形成される骨吸収窩の面積をメトトレキサートに比べ有意に低下させ、その作用は用量依存的であった。



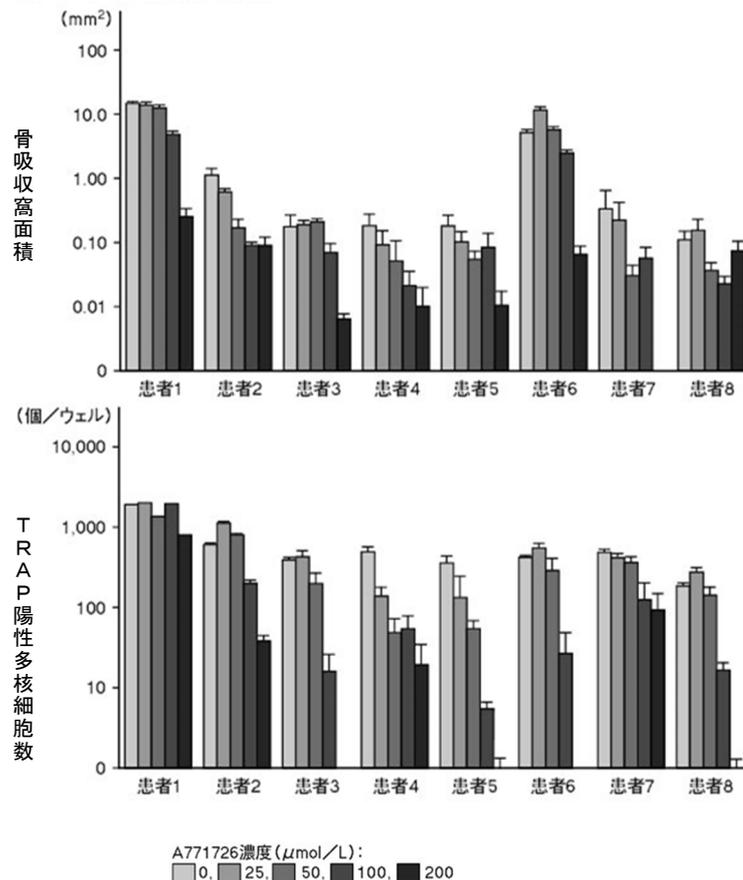
図VI-8. ウサギ未分画骨細胞による骨吸収窩形成に対する作用

方法：ウサギの長管骨から調製した未分画骨細胞を象牙片上で A771726 またはメトトレキサート（各々 1.2、3.7、11.1、33.3、100 μmol/L）とともに 24 時間培養し、象牙片上に形成される骨吸収窩の面積を測定した。

VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 骨吸収窩形成及び破骨細胞様細胞形成に対する作用*9)

レフルノミドの活性代謝物 A771726は RA 患者の滑膜組織を用いた培養系において、骨吸収窩面積及び破骨細胞様細胞形成をそれぞれ有意に抑制し、その作用は用量依存的であった。



<骨吸収窩面積> 薬剤非添加群 n=4 薬剤添加群 n=3 (平均値±S.D.)

<TRAP陽性多核細胞数> n=4 (平均値±S.D.)

分散分析による検定(抑制効果) p=0.0001

直交対比による検定(用量依存性) p=0.0001

図VI-9. RA患者由来滑膜組織による骨吸収窩形成及び破骨細胞様細胞形成に対する作用

方法：RA患者から得た滑膜組織を、ハイドロキシアパタイトでコーティングされたウェル上で6日間から17日間前培養し、その後A771726(25、50、100、200µmol/L)を含む培養液でさらに4週間培養した。培養終了後、画像解析装置を用いてハイドロキシアパタイト上に形成された骨吸収窩の面積を測定した。また、上記患者から得た滑膜組織を、通常のウェルを用いて、上記と同様のスケジュールで培養し、形成されるTRAP⁺陽性多核細胞数(破骨細胞様細胞数)を計測した。

*TRAP：酒石酸耐性酢酸ホスファターゼ(Tartrate Resistant Acid Phosphatase)

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

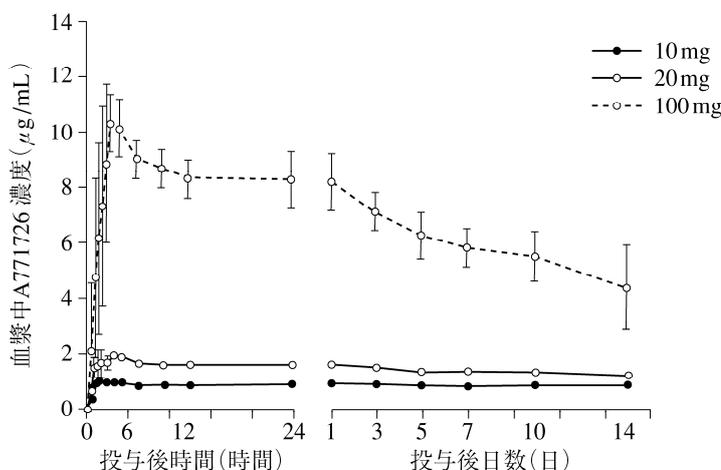
(2) 最高血中濃度到達時間⁵⁾

日本人健康成人男子17例にアラバ10mg、20mg、100mg を単回経口投与したとき、速やかに吸収され活性代謝物 A771726に代謝された。A771726の最高血漿中濃度到達時間 (Tmax) はそれぞれ1.8±0.7 時間、2.3±1.3時間、3.2±0.8時間 (すべて平均値±S.D.) であった。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1. 健康成人における検討 (単回投与試験) ⁵⁾

日本人健康成人男子17例にアラバ10mg、20mg、100mg を単回経口投与したとき (n=6、100mg 投与群のみ n=5)、速やかに吸収され活性代謝物 A771726に代謝された。血漿中 A771726は、投与後約2~3時間で最高血中濃度 (Cmax) に達し、その後二相性に低下した。A771726の Cmax 及び AUC_{0-t}は、それぞれ投与量に比例して増加した。消失半減期 (t_{1/2β}) は14.9~16.3日 (平均値) であり、投与量による差は認められなかった。以上の結果より、血漿中 A771726の体内動態は投与量線形性を示すと考えられた。



図VII-1. アラバ10、20、100mg を単回経口投与したときの血漿中 A771726 濃度推移 (平均値±S. D.)

表VII-1. レフルノミド 10、20 及び 100mg を単回経口投与したときの血漿中 A771726 の薬物動態学的パラメータ

投与量	Cmax (μg/mL)	Tmax (h)	AUC _{0-t} (μg·h/mL)	t _{1/2β} (日)	CL (mL/min)
10mg	1.07±0.14	1.8±0.7	361±93	15.9±3.0	0.49±0.16
20mg	2.10±0.13	2.3±1.3	741±188	16.3±3.4 ^{a)}	0.48±0.12
100mg	10.61±1.17	3.2±0.8	3530±1423	14.9±5.7 ^{a)}	0.52±0.16

2-コンパートメントモデルによる解析

平均値±S.D., n=6、100mg 投与群のみ n=5

a): 20mg 投与群:n=5、100mg 投与群:n=4 (各群 1 例で 2-コンパートメントモデルの適合が不十分であったため)

Cmax: 最高血中濃度

Tmax: 最高血中濃度到達時間

AUC: 血中濃度-時間曲線下面積

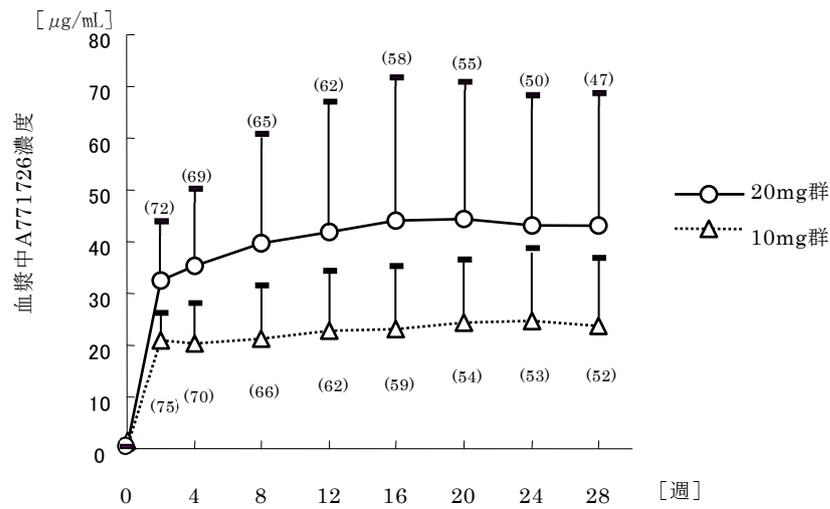
t_{1/2}: 消失半減期

CL: クリアランス

VII. 薬物動態に関する項目

2. 患者における検討（反復投与試験）²⁾

日本人関節リウマチ患者を対象に、アラバを初期投与量として100mg 1日1回3日間（10mg 投与群では100mg 1日1回2日間）、その後維持量として20mg 1日1回（10mg 投与群では10mg 1日1回）約28週間反復経口投与したとき、血漿中 A771726は10mg 群では2週時以降ほとんど安定した濃度を示していたが、20mg 群では投与後約16週以降、定常状態に達し、定常状態の血漿中 A771726濃度は10mg 群及び20mg 群でそれぞれ約23.9 $\mu\text{g/mL}$ 及び約43.0 $\mu\text{g/mL}$ (28週時の平均値)を示した。



図VII-2. アラバ 10 及び 20mg を反復経口投与したときの血漿中 A771726 濃度推移（平均値±S.D.）

表VII-2. アラバ 10 及び 20mg を反復経口投与したときの血漿中 A771726 の薬物動態学的パラメータ

対象	$t_{1/2}$ [日]	CL [mL/hr]	Vd [L]
10mg群 (n=74)	16.26±11.00	23.19±13.86	9.62±4.41
20mg群 (n=68)	15.38±10.86	27.84±16.51	10.74±6.64

Vd: 体内分布容積

平均値±S.D

VII. 薬物動態に関する項目

3. 患者背景因子による定常状態血漿中 A771726濃度の比較

患者の背景因子別に定常状態血漿中 A771726濃度の層別解析を行った。対象は国内試験の20mg 群（78例）及び海外の2試験（133例及び501例）とし、それぞれの結果を下表に示した。

表VII-3. 患者背景因子による定常状態血漿中 A771726 濃度の比較

要因		C _{ss} (µg/mL)
喫煙*	非喫煙者 (N=386)	41.8±26.5
	喫煙者 (N=145)	28.8±21.0
性別	女性 (N=437)	41.8±27.2
	男性 (N=173)	32.3±21.7
肝機能障害の既往歴・合併症	なし (N=584)	38.6±25.0
	あり (N=26)	49.3±43.2
高脂血症の既往歴・合併症	なし (N=593)	38.6±25.2
	あり (N=17)	54.6±47.1
体重	80kg 以上 (N=138)	35.8±24.4
	70～80kg 未満 (N=153)	39.8±27.6
	60～70kg 未満 (N=143)	39.3±23.2
	50～60kg 未満 (N=123)	40.5±29.2
	50kg 未満 (N=42)	43.8±25.3

*：喫煙は海外試験のみが対象

平均値±S.D.

C_{ss}：定常状態における血漿中薬物濃度

4. 高齢者での検討*¹⁾

日本人関節リウマチ患者を対象として実施された国内二重盲検用量反応性試験（「V. 治療に関する項目 3-(5)-1」16頁参照）における高齢者の薬物動態学的パラメータは、非高齢者とほぼ同様であった。

表VII-4. 高齢者及び非高齢者における薬物動態学的パラメータ

対象	t _{1/2} (日)	CL (mL/h)	Vd (L)
高齢者 (n=51)	13.5±13.1	32.1±17.9	10.5±8.4
非高齢者 (n=176)	15.0±9.8	23.9±12.3	9.7±5.7

1-コンパートメントモデルによる解析

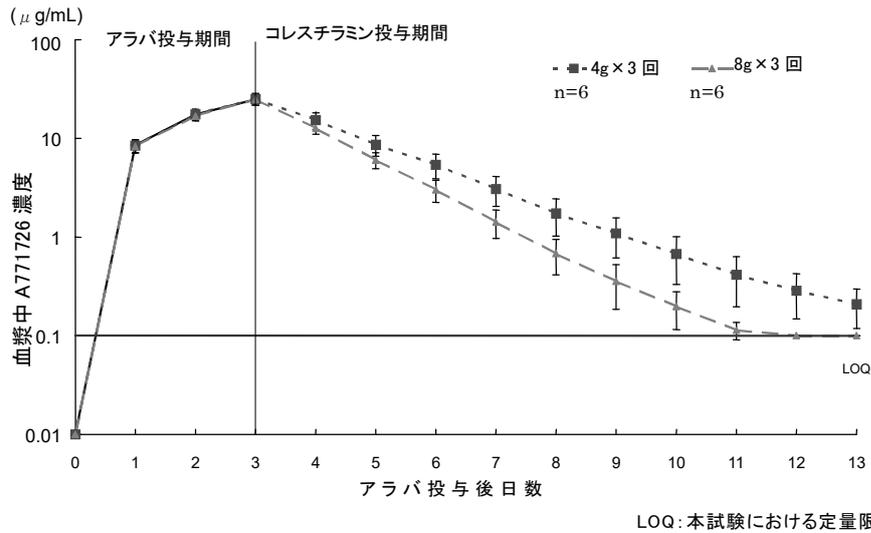
平均値±S.D.

VII. 薬物動態に関する項目

5. 血漿中 A771726 除去法時の検討

(1) コレスチラミンによる除去法¹⁴⁾

日本人健康成人男子12例にアラバ100mg を3日間反復経口投与し、その後コレスチラミン無水物として4g 1日3回、8g 1日3回を10日間反復投与した。その結果、血漿中 A771726 濃度は速やかに低下し、消失半減期は通常約14日間からそれぞれ 35.7 ± 8.7 時間及び 22.5 ± 2.8 時間（平均値 \pm S.D.）に短縮した。



図VII-3. アラバ100mg を1日1回3日間反復経口投与しその後コレスチラミンを10日間反復経口投与したときの血漿中 A771726 濃度推移と薬物動態学的パラメータ（平均値 \pm S.D.）

表VII-5. アラバ100mg を1日1回3日間反復経口投与しその後コレスチラミンを10日間反復経口投与したときの血漿中 A771726 の薬物動態学的パラメータ

投与群	C ₇₂ (μ g/mL)	C ₃₁₂ (μ g/mL)	AUC ₇₂₋₃₁₂ (μ g·h/mL)	AUC _{72-∞} (μ g·h/mL)	t _{1/2} (h)
4g×3回	25.08 \pm 3.44	0.19 \pm 0.11	1182.6 \pm 243.0	1194.3 \pm 248.3	35.7 \pm 8.7
8g×3回	24.79 \pm 2.95	LOQ	882.6 \pm 120.5	885.8 \pm 120.8	22.5 \pm 2.8

C₇₂: アラバ投与開始後72時間目の血漿中濃度

平均値 \pm S.D., n=6

LOQ: 定量限界 (0.1 μ g/mL)

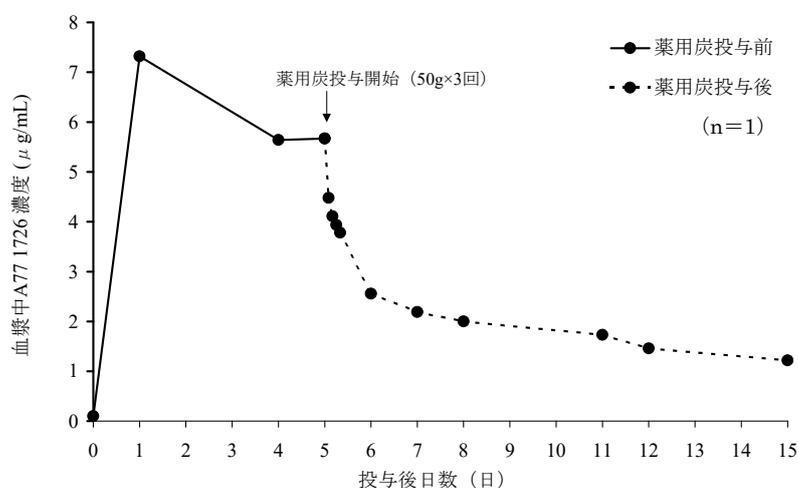
VII. 薬物動態に関する項目

(2) 薬用炭による除去法 (外国人データ) *11)

外国人健康成人男子1例にアラバ100mg を単回経口投与5日後、薬用炭50g を1日3回投与したとき、血漿中 A771726濃度は速やかに低下した(消失半減期が240時間から29時間に短縮)。

	アラバ投与後 0~120時間 (薬用炭投与前)	アラバ投与後 122~144時間 (薬用炭初回投与後2時間 ~最終投与後18時間)
$t_{1/2}$ (h)	240.1	29.0

n=1



図VII-4. アラバ及び薬用炭を経口投与したときの血漿中 A771726 濃度推移と消失半減期

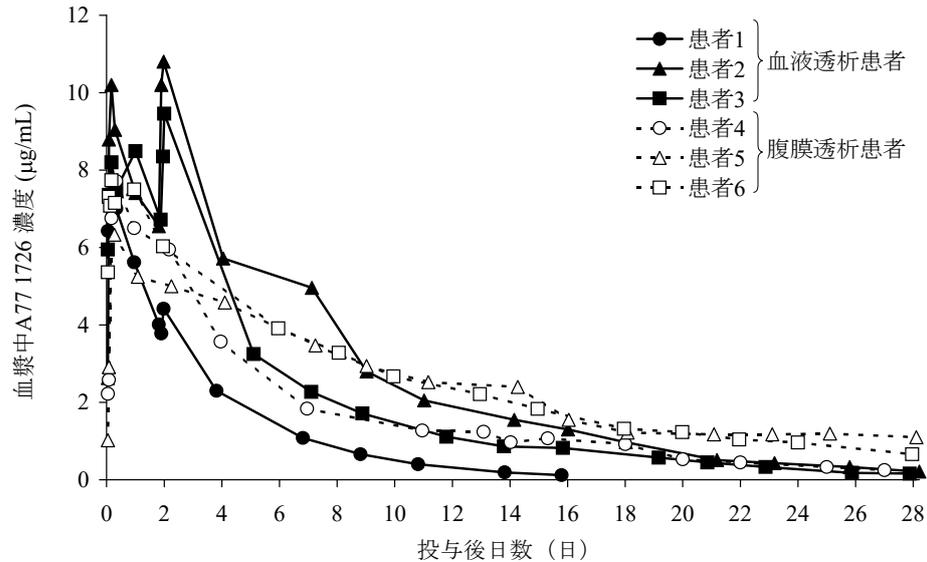
VII. 薬物動態に関する項目

6. 腎機能障害患者による検討（外国人データ）*12)

血液透析又は腹膜透析（CAPD）を受けている外国人尿毒症患者6例を対象に、アラバ 100mg を単回経口投与し、血漿中 A771726 の薬物動態学的検討をおこなった。

腹膜透析では A771726 の薬物動態学パラメータはほとんど影響されなかった。

血液透析患者では透析時に血漿中 A771726 濃度が一過性に上昇する傾向がみられたが、消失半減期 ($t_{1/2}$) は短縮した。



図VII-5. 透析患者にアラバ 100mg を単回経口投与したときの血漿中 A771726 濃度推移

表VII-6. 透析患者にアラバ 100mg を単回経口投与したときの血漿中 A771726 の薬物動態学的パラメータ

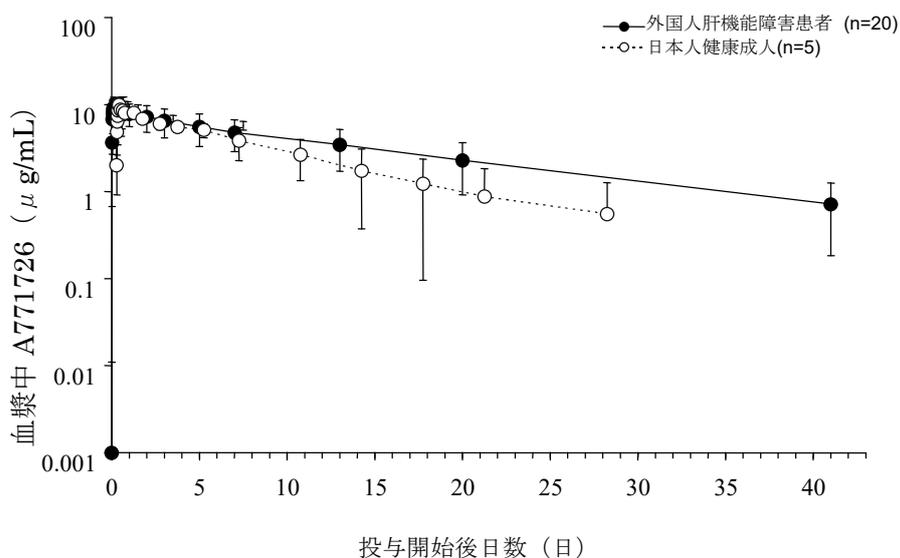
パラメータ	Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	Tmax (日)	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$t_{1/2}$ (日)
血液透析患者	9.2 ± 1.8	1.4 ± 1.1	1303.9 ± 623.2	4.45 ± 1.53
腹膜透析患者	7.5 ± 0.4	0.22 ± 0.09	1854.9 ± 467.8	8.70 ± 1.82

(平均値 ± S.D., n=3)

VII. 薬物動態に関する項目

7. 肝機能障害患者による検討（外国人データ）*13)

外国人肝機能障害患者（Child-Pugh 分類でグレード A 又は B）20例を対象にアラバ 100mg を単回経口投与したときの血漿中 A771726の薬物動態パラメータ（平均値±S.D.）は、Cmax 9.9±2.9（ $\mu\text{g/mL}$ ）、AUC_{0-∞}3319±1561（ $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ）、消失半減期11.8±5.0（日）であった。



図Ⅶ－6. 肝機能障害患者及び健康成人男子にアラバ 100mg を単回経口投与したときの血漿中 A771726 濃度推移（平均値±S. D.）

表Ⅶ－7. 肝機能障害患者及び健康成人男子にアラバ 100mg を単回経口投与したときの血漿中 A771726 の薬物動態学的パラメータ

	Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	t _{1/2} (日)	CL/F (mL/h)
外国人肝機能障害患者 (n=20)	9.9±2.9	3319±1561 ^{a)}	11.8±5.0	40.7±27.0
日本人健康成人* ⁴⁾ (n=5)	10.6±1.2	3530±1423 ^{b)}	14.9±5.7 ^{c)}	31.4±9.6

CL/F：経口クリアランス

平均値±S.D.

a)：AUC_{0-∞}

b)：AUC_{0-t}

c)：1例でコンパートメントモデルへの適合が不十分であったため n=4

VII. 薬物動態に関する項目

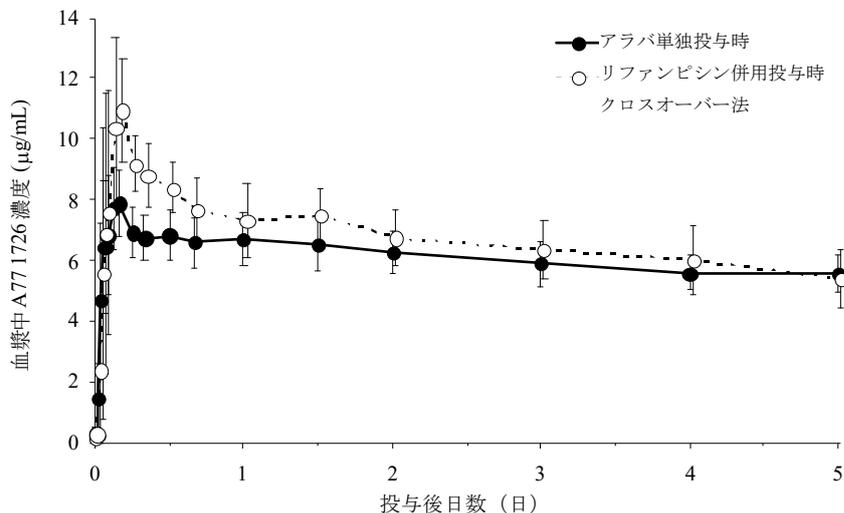
8. 薬物相互作用

(1) リファンピシン（外国人データ）*14)

外国人健康成人男子12例を対象に、アラバ100mg を単独経口投与したときと、リファンピシン600mg を1日1回12日間反復投与し、その8日目にアラバ100mg を単回経口投与したときの血漿中A771726の濃度推移を比較した。その結果、併用投与時のCmax及びAUCは、単独投与時の8.17 µg/mL 及び732 µg・h/mL から11.4 µg/mL 及び810 µg・h/mLにそれぞれ上昇した。

投与方法	Cmax (µg/mL)	AUC ₀₋₁₂₀ (µg・h/mL)
アラバ単独投与	8.17 ± 1.32	732 ± 74.0
アラバ+リファンピシン併用投与	11.4 ± 2.02	810 ± 105
90%信頼区間 (%) a)	129 - 148	105 - 115

a) 対数変換値の平均値の比の90%信頼区間 (平均値 ± S.D., n=12)



図VII-7. アラバ単独投与時及びリファンピシン併用投与時における血漿中A771726濃度推移と薬物動態学的パラメータ

(2) 経口避妊薬（外国人データ）*15)

外国人健康成人女性32例を対象に、アラバと経口避妊薬併用投与時の血清中プロゲステロン濃度に及ぼす影響を検討した。アラバと経口避妊薬併用時において、血清中プロゲステロン濃度に経口避妊薬単独投与時との差は認められなかった。また、血清中プロゲステロン濃度が10nmol/L 以下では排卵が行われていないと規定したとき、排卵は認められなかった。

表VII-8. アラバ及び経口避妊薬投与時における血清中プロゲステロン濃度

投与薬剤	平均値 (nmol/L)	変動係数 (%)	最小値-最大値
いずれの薬剤も投与なし	34.6 ^{a)}	42.3	13.0 - 66.2
経口避妊薬のみ投与	1.42 ^{b)}	64.6	<0.30 - 4.57
経口避妊薬+アラバ併用投与	1.73 ^{b)}	36.7	0.53 - 2.81

a) 次回月経予定日の7日前の値、b) 月経周期21日目の値 (n=32)

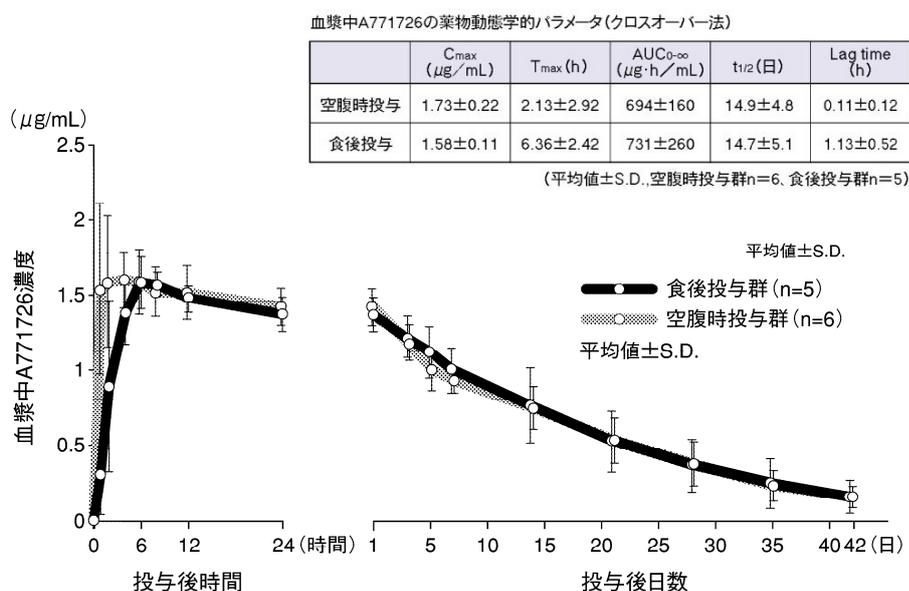
VII. 薬物動態に関する項目

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響*¹⁰⁾

日本人健康成人男子6例にアラバ20mgをクロスオーバー法にて空腹時及び食後（1例脱落したため食後投与は5例）に単回経口投与したとき、食後投与で T_{max} が2.1時間から6.4時間へ、 $Lag\ time$ が0.1時間から1.1時間に延長したが、 C_{max} 及び AUC には有意な差が認められなかった。



図VII-8. 空腹時及び食後にアラバ 20mg を単回経口投与したときの血漿中 A771726 濃度推移と薬物動態学的パラメータ (平均値 \pm S. D.)

(6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) コンパートメントモデル

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

<参考：マウス*16)、ラット*17)、イヌ*18)、*19)>

マウス、ラット及びイヌに、レフルノミドまたは A771726を単回経口投与および静脈内投与した時の、血漿中 A771726の AUC から求めたバイオアベイラビリティは76～95%であった。

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス⁵⁾

健康成人男子17例にレフルノミド10mg、20mg、100mg を単回経口投与したとき (n=6、100mg 投与群のみ n=5) の血漿中 A771726のクリアランス (CL/F) は、それぞれ0.49±0.16mL/min、0.48±0.12mL/min、0.52±0.16 mL/min であった。

(6) 分布容積*10)

健康成人男子6例にレフルノミド20mg をクロスオーバー法にて空腹時及び食後 (1例脱落したため5例) に単回経口投与したときの A771726分布容積は、空腹時投与14.6±1.8L、食後投与14.0±10.0Lであった。

(7) 血漿蛋白結合率

A771726 (100 µg/mL) の健康成人における蛋白結合率は99.38%であった。結合蛋白はアルブミンであることが示唆された (外国人データ、*in vitro*) *20)。

<参考*21)、*22)、*23)>

A771726と他剤とのヒト血漿蛋白結合における競合について検討した結果、臨床的血漿中濃度の範囲においてワルファリン、イブプロフェン及びジクロフェナクは A771726の結合率にほとんど影響を及ぼさなかったが、トルブタミドでは400 µg/mL 添加時に A771726の非結合型分率が約3倍に増加した。

3. 吸収

該当資料なし

本剤は腸管から再吸収される (腸肝循環) ことが示唆されている (「VII-6 排泄の項目」52頁参照)。

<参考：マウス*16)、ラット*24)、イヌ*24)>

マウス、ラット及びイヌに¹⁴C-レフルノミドを3mg または16mg/kg を経口及び静脈内投与後の尿中排泄率の比から求めたレフルノミドの吸収率はほぼ100%であった。

VII. 薬物動態に関する項目

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

「VII-4-(5) その他の組織への移行性の項目」50頁参照

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考：ラット*25)>

妊娠ラット（妊娠18日目）に¹⁴C-レフルノミド（20mg/kg）を単回経口投与した時、胎児組織内濃度は投与6時間後で既に最高値に達しており、その濃度は母動物の血液中濃度よりも低かった。その後、胎児組織内濃度は母動物の組織とほぼ平行して減少し、投与48時間後では最高濃度の1/4以下（平均値）に減少した。

表VII-9. 妊娠18日目のラットに¹⁴C-レフルノミド（20mg/kg）を単回経口投与したときの組織内放射能濃度

組 織	投与後の時間			
	6時間	24時間	48時間	
母動物	血 液	38.16 ± 2.63	23.84 ± 9.44	6.63 ± 3.27
	血 漿	58.99 ± 6.36	25.26 ± 8.86	5.97 ± 2.80
	肝 臓	43.50 ± 2.66	23.22 ± 6.13	8.83 ± 4.38
	胎 盤	16.10 ± 2.68	8.71 ± 4.40	3.45 ± 1.39
	羊 水	3.06 ± 1.45	3.60 ± 1.47	3.35 ± 1.37
胎 児	血 液	11.19 ± 1.66	5.36 ± 2.92	2.57 ± 1.66
	血 漿	13.96 ± 2.15	5.98 ± 3.07	3.28 ± 2.32
	肝 臓	6.31 ± 1.14	2.74 ± 1.55	1.36 ± 1.09
	残余組織	7.39 ± 1.41	3.29 ± 2.08	1.63 ± 1.30

μg eq./gまたはmL、平均値 ± S.D.、n=3

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考：ラット*26)>

授乳期のラット母動物に¹⁴C-レフルノミド（16mg/kg）を経口投与したとき、乳汁中放射能濃度は投与後5時間で最高値に達した後、血液中濃度とほぼ平行して半減期4.4時間で消失した。乳汁中放射能濃度のAUCは血液中濃度の約9倍であった。

(4) 髄液への移行性

「VII-4-(5) その他の組織への移行性の項目」50頁参照

VII. 薬物動態に関する項目

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考*27>

雄ラットに¹⁴C-レフルノミド (16mg/kg) を単回経口投与した時の組織内放射能濃度は、投与後6時間では排泄臓器である膀胱、肝臓及び腎臓並びに褐色脂肪、胃腸管の順に高かった。いずれの組織も投与後48時間では6時間値に比して1/7以下に減少した。

表VII-10. 雄ラットに¹⁴C-レフルノミド (16mg/kg) を単回経口投与したときの組織内濃度

組 織	投与後の時間 (h)		
	6	18	48
血 漿	35.02	3.66	0.17
血 液	27.67	2.54	0.52
眼	3.39	0.47	0.05
脳	1.19	0.28	0.04
下垂体	16.55	2.29	0.19
唾液腺	10.33	1.26	0.08
甲状腺	12.05	1.74	0.31
胸腺	6.45	0.72	0.05
肺	13.55	1.95	0.25
心 臓	11.76	1.66	0.21
膵 臓	10.35	1.33	0.10
脾 臓	6.00	0.83	0.11
肝 臓	27.88	6.26	0.88
腎 臓	23.66	6.36	0.57
副 腎	11.49	1.88	0.15
膀 胱	51.85	4.56	0.19
胃腸管	22.67	14.60	0.56
精 巢	5.23	0.60	0.05
骨	3.81	0.76	0.09
骨 髄	12.40	1.99	0.09
骨格筋	4.90	0.75	0.07
平滑筋	9.78	1.54	0.13
皮 膚	10.01	3.30	1.36
褐色脂肪	23.92	1.96	0.30
腹腔内脂肪	8.17	1.20	0.07
腎周囲脂肪	6.00	1.71	0.07

μg eq./g、平均値、n=3

VII. 薬物動態に関する項目

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

1. 代謝部位

レフルノミドは肝臓及び消化管壁による初回通過効果を受けて活性代謝物 A771726に変換され、A771726はさらに肝臓で代謝されると推定される。

<参考：in vitro*28)>

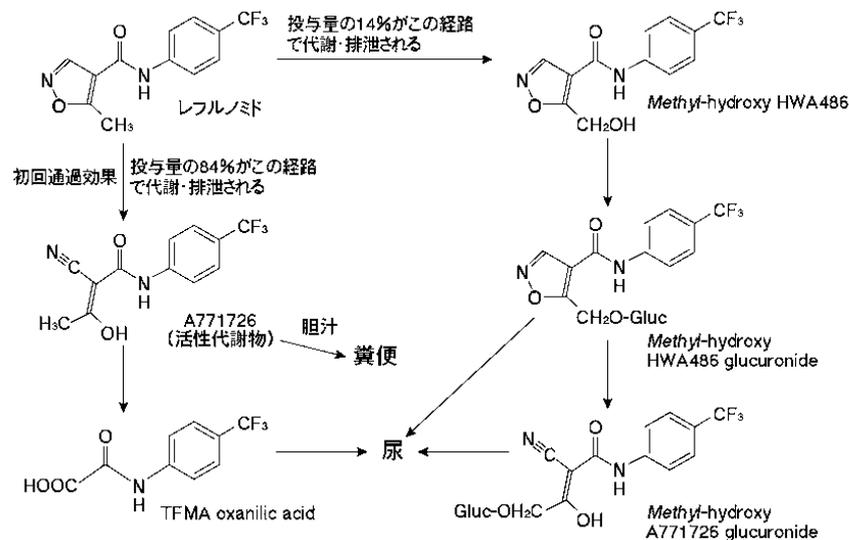
ヒト肝組織標本を用いた *in vitro* 試験の結果、イソキサゾール環の開裂によるレフルノミドから A771726への変換が触媒された。また、ヒト消化管組織標本もこの変換活性を有していた。

A771726の代謝反応については、CYP3A4活性の高いドナーから得た肝組織標本で活性が認められた。

2. 代謝経路

主代謝経路は、①A771726への変換およびそれに続く A771726から TFMA oxanilic acid が生成する反応と、② *Methyl*-hydroxy HWA486を経て *Methyl*-hydroxy HWA486 glucuronide 及び *Methyl*-hydroxy A771726 glucuronide を生成する反応である。

血漿中及び糞中主要代謝物は A771726、尿中主要代謝物は TFMA oxanilic acid であった*29)、*30)。また、変異原性物質である4-TFMA が A771726からの副代謝経路で生じるが、血漿中に検出された濃度は ng/mL 単位であり、A771726 ($\mu\text{g/mL}$) に比べて極めて低かった*4)。



図VII-9. レフルノミドのヒトにおける推定代謝経路

VII. 薬物動態に関する項目

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種

ヒト P450分子種の遺伝子発現系及び肝組織標本を用いた *in vitro* 試験系において、レフルノミドから A771726への変換活性は CYP3A4が最も高かったが、他の P450分子種 (CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19及び CYP2D6) も活性を有すること、及び A771726の代謝においても CYP3A4が関与することが確認された*24)、*28)。

<参考>

A771726が CYP2C9による代謝反応 (トルブタミド4-水酸化酵素活性*31)及びジクロフェナク4'-水酸化酵素活性*32) を阻害することが示されたが、それらの IC₅₀値 (それぞれ17.7及び63.7 μmol/L) は *in vivo* におけるヒト血漿中の A771726遊離濃度に比べて高かった。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合⁵⁾

レフルノミドを経口投与したときに未変化体が血漿中にほとんど検出されなかったことから、ほぼ100%が初回通過効果を受けると考えられる。

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

A771726は本剤の活性代謝物であり、投与量の約84%が A771726に代謝される。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

本剤は速やかに吸収され活性代謝物 A771726に代謝される。

「VII-2 薬物速度論的パラメータの項目」47頁参照

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

糞中及び尿中

(2) 排泄率

(3) 排泄速度

外国人健康成人男子3例に¹⁴C-レフルノミド100mg を単回経口投与した結果、投与後28日までの尿中累積放射能回収率は42.8%であり、糞便中からは48.2%回収された。尿中及び糞便中に未変化体は存在しなかった*30)。

<参考>

日本人健康成人男子にレフルノミド投与後コレステラミンを経口投与することによって血漿中 A771726の消失半減期が1/10以下 (22.5時間) に短縮したことから¹⁴⁾、A771726が胆汁中に排泄され、腸管から再吸収される過程で、コレステラミンに吸着され糞便中に排泄されるものと考えられた。また、外国人健康成人男子に A771726を経口投与したときのバイオアベイラビリティが95.8%と高かった*33)、*34) ことより、胆汁中に排泄された A771726が腸管から再吸収を受けること (腸肝循環) が示唆された。

VII. 薬物動態に関する項目

7. 透析等による除去率

血液透析

<参考>

「VII-1-(3) 通常用量での血中濃度の項目 6. 腎機能障害患者による検討」44頁参照

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

- 1.1 本剤の投与において、重篤な副作用（間質性肺炎、汎血球減少症、肝不全、急性肝壊死、感染症等）により、致死的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用すること。
- 1.2 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。
[8.3、9.1.4 参照]
- 1.3 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投与中の患者では、副作用の発現が増加するおそれがある。したがって、本剤の投与開始にあたっては、リスクとベネフィットの両面から慎重に考慮すること。 [9.1.2 参照]
- 1.4 本剤の活性代謝物 A771726 の消失半減期は約 2 週間と長いので、本剤の投与中止後、A771726 の消失を待たずに肝毒性、血液毒性又は免疫抑制作用を有する薬剤を投与する際にも、副作用の発現が増加するおそれがある。 [15.1.1、16.1.1 参照]
- 1.5 本剤投与中に重篤な副作用が発現した場合や他の理由により、速やかに活性代謝物 A771726 を消失させる必要があるときには、本剤の投与を中止し、薬物除去法を施行すること。 [15.1.1 参照]
- 1.6 本剤の投与に際しては、患者に対して本剤の危険性や本剤の投与が長期間にわたることを十分説明した後、患者が理解したことを確認したうえで投与を開始すること。
- 1.7 本剤の投与に際しては、副作用の発現の可能性について患者に十分理解させ、下記の症状が認めら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こと。
咳嗽、発熱、呼吸困難、発疹、皮膚そう痒感、口内炎、倦怠感、黄疸
- 1.8 本剤による治療を開始する前に、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ剤による治療を検討し、リスクとベネフィットを考慮してから本剤の使用を開始すること。

(解説)

海外での市販後に、本剤服用中に汎血球減少症及び重篤な皮膚反応、重篤な肝障害がまれに発現したことに対して、米国 FDA（米国食品医薬品局）から2000年2月、欧州 EMEA（欧州医薬品審査庁）から1999年10月及び2001年3月に注意喚起を行うよう勧告がなされた^{#1, #2}。本邦における添付文書も、これらの内容を踏まえて設定された。

- 1.1 本剤による副作用はまれに致死的な経過をたどることがあるため、本剤の特性や関節リウマチの病態を十分に理解し、リウマチ治療経験を有する医師による使用が適切であると考えられる。
- 1.2 国内の市販後において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、その中には間質性肺炎、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が含まれていたため。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- 1.3 海外での市販後に本剤による副作用として報告された肝障害、血液障害等の重篤な症例の大半は、肝毒性、血液毒性又は免疫抑制を有する薬剤を最近まで投与されていたか又は投与中の患者で起きていたという報告があるため^{#1,#2}。
- 1.4 本剤の活性代謝物は消失半減期が約2週間と長いこと、本剤による治療を中止した後も重篤な副作用が発現するおそれがあるため。
- 1.5 本剤の活性代謝物 A771726は消失半減期が約2週間と長いことから、重篤な副作用が発現した場合や、患者が妊娠を希望する場合等には、コレステラミン、薬用炭等を用いた薬物除去法を施行し、早急に体内から除去する必要があるため。
- 1.6 本剤をより安全に使用するため、患者自身の理解が必要である。
- 1.7 本剤による重大な副作用を早期に発見し治療するためには、定期的な検査のみではなく、患者自身が異常に気づき医師に申し出ることが必要である。これらの症状は主に以下の副作用の初期症状として知られている。
 - 発熱・発疹・皮膚そう痒感・黄疸・倦怠感 →肝障害
 - 発熱・発疹・皮膚そう痒感 →アナフィラキシー
 - 発熱・発疹・口内炎 →Stevens-Johnson 症候群、中毒性表皮壊死融解症、皮膚潰瘍、感染症
 - 発熱・口内炎・倦怠感 →汎血球減少症、白血球減少症、無顆粒球症、骨髄抑制
 - 発熱・咳嗽・呼吸困難 →間質性肺炎
 - 発熱・咳嗽 →結核
- 1.8 本剤投与によりまれに重篤な副作用が発現するので、他剤とのリスクとベネフィットも考慮する必要性から設定。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 妊婦、妊娠している可能性のある女性又は授乳中の女性 [9.4.1、9.5、9.6 参照]
- 2.3 慢性肝疾患のある患者 [9.3.1 参照]
- 2.4 活動性結核の患者 [症状を悪化させるおそれがある。]

（解説）

- 2.1 過敏症に対する一般的な留意事項として記載。また、海外の臨床試験において、アナフィラキシー反応が1例報告されているため。
- 2.2 動物実験で、催奇形性作用および授乳期間中に出生児に毒性が認められているため。
- 2.3 本剤の活性代謝物 A771726は、肝代謝及び胆汁を介して排泄されるので、慢性肝疾患のある患者では A771726の代謝排泄が遅れ、その結果副作用が強くあらわれるおそれがある。
また、本剤の重大な副作用として肝障害があり、海外での市販後にごくまれに致死的な肝不全、急性肝壊死が報告されている。一般的に慢性肝疾患のある患者では、症状の悪化を含む有害事象の発現頻度が増加する可能性が考えられる。
- 2.4 市販後に本剤による副作用として結核が報告されているため。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目 2」11頁参照

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 重篤な肝障害（肝不全、急性肝壊死等）が起こることがあるので本剤投与開始時、投与開始後6ヵ月間は少なくとも1ヵ月に1度、その後は1～2ヵ月に1度、肝機能検査を行うこと。

[9.1.2、10.2、11.1.4 参照]

8.2 骨髄抑制の重篤な副作用が起こることがあるので本剤投与開始時、投与開始後6ヵ月間は2週間に1度、その後は1～2ヵ月に1度、白血球分画を含む血液学的検査を行うこと。

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では、本剤の投与開始後6ヵ月以降も、血液学的検査を頻回に行うこと。 [9.1.1、11.1.3 参照]

8.3 間質性肺炎の発症又は増悪が起こることがあり、急速に悪化し、致命的な経過をたどる例が報告されている。これらの症例の中には、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、もしくはメトトレキサート、ブシラミンを含む他の抗リウマチ剤（DMARD）を最近まで投与されていたか又は投与中の患者が含まれていた。本剤の投与に際しては間質性肺炎、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確認した上で投与を開始すること。 [1.2、9.1.4、11.1.7、15.1.1 参照]

8.4 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部 X 線検査に加え、インターフェロン- γ 遊離試験又は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。結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与すること。 [9.1.5 参照]

- ・ 胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
- ・ 結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
- ・ インターフェロン- γ 遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者
- ・ 結核患者との濃厚接触歴を有する患者

また、本剤投与中も、胸部 X 線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核症の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに主治医に連絡するよう説明すること。なお、結核の活動性が確認された場合は本剤を投与しないこと。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- 8.5 本剤投与中の生ワクチンの接種は、安全性が確認されていないので避けること。また、本剤の投与中止後に生ワクチンを接種する場合も、本剤の体内からの消失が遅いことを考慮すること。
- 8.6 血圧が上昇することがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に血圧を測定すること。
- 8.7 本剤並びに疾患の特性を考慮して、治療にあたっては経過を十分に観察し、漫然と投与を継続しないこと。

（解説）

- 8.1 本剤による重篤な肝障害の副作用の発現を早期に発見するために設定。なお、肝機能検査値異常の発現時期としては、投与開始後比較的早い時期にあらわれる傾向がある。また、海外での市販後にはごくまれに致死的な転帰を含む重篤な症例が報告されており、これらのほとんどは治療開始後6ヵ月以内に発現したとの報告がある#2)。
- 8.2 定期的に血液学的検査を実施し、本剤による骨髄抑制等の重篤な副作用の発現を早期に発見するために設定。なお、副作用発現の時期としては、投与期間を通じて認められているが、開始後の比較的早い時期に多く認められている。
- 8.3 投与に際し、間質性肺炎の発症又は増悪の可能性のある患者かどうかを確認するため。また、投与中の間質性肺炎の発症、悪化を、可能な限り早期に把握し、適切な処置が行えるよう設定。
- 8.4 市販後に本剤による副作用として結核が報告されている。投与に際し、結核の発症又は増悪の可能性のある患者かどうかを確認するため。また、投与中の結核の発症、悪化を、可能な限り早期に把握し、適切な処置が行えるよう設定。
- 8.5 本剤を投与して、免疫系が抑制されたような状態で生ワクチンを接種した場合、ワクチン株が異常増殖するおそれがある。現在までに本剤投与中の生ワクチン接種に関する安全性のデータが十分に得られていないことから、このような注意を設定。
- 8.6 機序は不明であるが、臨床試験および海外での市販後においても、まれに重篤な血圧上昇が報告されているため。
- 8.7 本剤を3ヵ月以上投与しても何ら有効性の認められない不応性患者に対して、漫然と投与を継続することにより、他の治療法への切り替えが遅れ、患者の治療機会の選択肢が少なくなる可能性があるため。また、不応性患者に対する安全性面でのデメリット、及び本剤投与によって有効性が認められても有害事象の発現により投与継続が有益でない場合を考慮して設定。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 貧血、白血球減少症、血小板減少症を伴う患者、骨髄機能低下患者、骨髄抑制の起こりやすい患者

血液障害の発現が増加するおそれがある。 [8.2 参照]

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

9.1.2 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

本剤の投与開始にあたっては、リスクとベネフィットの両面から慎重に考慮すること。副作用の発現を助長するおそれがある。[1.3、8.1、10.2 参照]

9.1.3 重症感染症又は重症免疫不全（AIDS等）の患者

免疫機能を抑制し、感染症を増悪させるおそれがある。

9.1.4 間質性肺炎、肺線維症等の肺障害、日和見感染による肺炎又はそれらの既往歴のある患者

間質性肺炎が増悪し致命的な経過をたどる例が報告されている。[1.2、8.3 参照]

9.1.5 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部X線検査上結核治癒所見のある患者）

胸部X線検査等を定期的に行うなど、結核症状の発現に十分注意すること。結核を活動化させるおそれがある。[8.4 参照]

9.1.6 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）

本剤投与に先立って、肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。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うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。[11.1.5 参照]

9.1.7 C型肝炎ウイルスキャリアの患者

本剤投与に先立って、肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。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うなど、C型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。C型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。[11.1.5 参照]

(解説)

9.1.6 市販後に本剤による副作用としてB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎およびC型肝炎の悪化が報告されている。投与に際し、B型肝炎およびC型肝炎の発症又は増悪の可能性のある患者かどうかを確認するため。また、投与中のB型肝炎およびC型肝炎の発症、悪化を、可能な限り早期に把握し、適切な処置が行えるよう設定。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

副作用の発現を助長するおそれがある。

(解説)

9.2 腎障害患者での用法用量を定めるための十分なデータは得られていないが、健康成人の遊離型血漿中A771726の割合が約0.6%であるのに対し、血液透析・CAPDが施行されている慢性腎不全患者では、遊離型血漿中A771726の割合が約1.5%と、およそ2倍に増加したとの報告がある*20)。「VII-1-(3) 臨床試験で確認された血中濃度の項目 6. 腎機能障害患者による検討」44頁参照

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 慢性肝疾患のある患者

投与しないこと。副作用が強くあらわれるおそれがある。 [2.3 参照]

9.3.2 肝疾患の既往歴のある患者

副作用の発現を助長するおそれがある。

(解説)

9.3.2 アルコールは肝毒性を増強させる可能性があるため。

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、投与中及び、投与終了後安全な妊娠が可能になるまでの期間、避妊をさせること。 [2.2、9.4.2、9.4.3、9.5、15.1.1、16.7.2 参照]

9.4.2 本剤の投与を開始する前に、患者が妊娠していないことを確認すること。 [9.4.1、9.4.3、9.5、16.7.2 参照]

9.4.3 本剤投与中に妊娠を希望する女性には、投与を中止すること。なお、薬物除去法を施行することが望ましい。 [9.4.1、9.4.2、9.5、15.1.1、16.7.2 参照]

9.4.4 男性に投与する場合には、投与期間中避妊するよう注意を与えること。 [15.1.1 参照]

(解説)

9.4.1 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への本剤投与は禁忌としていることから設定。

9.4.2 動物実験で催奇形性が認められているため。

9.4.3 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への本剤投与は禁忌としており、また本剤は半減期が長いことから薬物除去を推奨するために設定。

9.4.4 ラットにおける雄性生殖能試験において胎児に影響は見られなかったが、男性生殖細胞への影響を完全には否定できないため、リスクを最小限にするために設定。

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験（ラット及びウサギ）で催奇形性作用が報告されている。 [2.2、9.4.1-9.4.3 参照]

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳中の女性には投与しないこと。ラットにおいて、乳汁中に移行すること及び授乳期間中に出生児に毒性が発現することが報告されている。 [2.2 参照]

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(7) 小児等

9.7 小児等

18歳未満の患者を対象とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤及び本剤の活性代謝物 A771726は、主に代謝酵素 CYP3A4により代謝されるが、他の P450分子種も活性を有する。

活性代謝物 A771726は、CYP2C9を阻害する。 [16.7.3 参照]

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ワルファリン	プロトロンビン時間が延長したとの報告症例がある。 血中プロトロンビン活性を基に、ワルファリンを減量する。	A771726がワルファリンの主代謝酵素である CYP2C9を阻害することにより、ワルファリンの血中濃度が上昇するおそれがある。
コレスチラミン 薬用炭 [15.1.1 参照]	A771726の体内からの消失を促進し、本剤の作用を減弱させることがある。	コレスチラミン（陰イオン交換樹脂）は本剤の活性代謝物 A771726を吸着する。A771726は体内で腸肝循環しているため、腸管内で A771726を吸着し、血中濃度を低下させる。薬用炭についても、同様の作用機序と考えられる。
免疫抑制剤 副腎皮質ホルモン剤 等 [9.1.2 参照]	免疫抑制作用が増強され、感染症を誘発する可能性がある。	共に免疫抑制作用を有するため。
抗リウマチ剤 (DMARD) メトトレキサート 等 [9.1.2 参照]	骨髄抑制、肝障害の副作用が増強される可能性がある。	共に骨髄抑制、肝障害の副作用を有するため。
リファンピシン [16.7.1 参照]	外国人健康成人を対象に行った併用試験（単回経口投与）において、A771726のC _{max} が上昇したとの報告がある。	リファンピシンが CYP3A4を誘導することによりレフルノミドから A771726への代謝が促進されると考えられる。
アルコール [8.1、11.1.4 参照]	本剤の投与中はアルコール摂取を避けることが望ましい。	アルコールによる肝障害を助長させるおそれがある。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

（解説）

ヒト P450分子種の遺伝子発現系及び肝組織標本を用いた *in vitro* 試験系において、レフルノミドから A771726への変換活性は CYP3A4が最も高かったが、他の P450分子種（CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19及び CYP2D6）も活性を有すること、及び A771726の代謝においても CYP3A4が関与することが確認されている*28)。また、*in vitro* 試験系において本剤の活性代謝物 A771726は CYP2C9を阻害することが示されている*31)、*32)。

●ワルファリン

海外での市販後に、本剤とワルファリンとの併用によりプロトロンビン時間が延長した症例が報告されている。

[報告事例]¹⁵⁾

患者は40代男性。ワルファリンを投与中で、本剤投与前1年間の INR（International Normalized Ratio）は安定していた。本剤投与2日前の INR は3.4。RA 治療の目的で本剤 100mg/日を投与した2日目に、血尿を認め入院。INR は11に上昇し、ワルファリンは中止された。ヘモグロビン濃度は正常で、多量の血尿は数時間後に消失した。INR 上昇はその後2日間持続し、翌日ビタミン K 1mg を静注した。12時間後、本剤を維持量の20mg/日に変更し、INR も1.9に低下した。

●コレステラミン、薬用炭、リファンピシン

「VII. 薬物動態に関する項目 1－(3)」42,43,46頁参照

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

なお、これらの副作用は早期（投与開始後8週間以内）にあらわれる傾向があり、軽度又は中等度でかつ可逆的であることが多かったが、観察を十分に行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 アナフィラキシー（0.06%）

11.1.2 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（0.06%）、中毒性表皮壊死融解症（頻度不明）、皮膚潰瘍（頻度不明）

本剤の投与を中止すること。なお、薬物除去法を施行することが望ましい。[15.1.1 参照]

11.1.3 汎血球減少症（0.06%）

初期症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し血液検査を行うなど適切な処置を行うこと。薬物除去法を施行することが望ましい。[8.2、15.1.1 参照]

11.1.4 肝不全（頻度不明）、急性肝壊死（頻度不明）、肝炎（0.06%）、肝機能障害（0.3%）、黄疸（0.06%）

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

致死的な肝不全、急性肝壊死が報告されている。ALT が基準値上限の2～3倍に持続的に上昇した場合又は3倍以上に上昇した場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

薬物除去法を施行することが望ましい。 [8.1、10.2、15.1.1 参照]

11.1.5 感染症（0.65%）

重篤な感染症（肺炎（カリニ肺炎を含む）（0.29%）、敗血症（0.06%）等）があらわれることがある。致死的な感染症、敗血症、日和見感染が報告されており、また、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎やC型肝炎の悪化も報告されているので、患者の全身状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。薬物除去法を施行することが望ましいが、その場合、経口の抗生物質製剤は吸収が阻害されるおそれがあるため、注射剤を使用すること。 [9.1.6、9.1.7、15.1.1 参照]

11.1.6 結核（頻度不明）

[15.1.1 参照]

11.1.7 間質性肺炎（頻度不明）

致死的な間質性肺炎が報告されているので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の臨床症状や KL-6、CRP、LDH 等の検査値に十分に注意すること。異常が認められた場合には、速やかに胸部 X 線等の検査、動脈血酸素分圧（PaO₂）の検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともにカリニ肺炎との鑑別診断（β-D グルカンの測定等）を考慮に入れ、薬物除去、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。 [8.3、15.1.1 参照]

11.1.8 膵炎（頻度不明）

重篤な膵炎が報告されている。 [15.1.1 参照]

<初期症状>

重大な副作用	主な初期症状
アナフィラキシー	口内異常感、そう痒感、紅潮・熱感、くしゃみ、しびれ感、悪心、嘔吐、尿意、便意、喘鳴など。さらに進行すると、血圧低下、チアノーゼ、眼前暗黒感、痙攣、気道浮腫、呼吸困難など
皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)	発熱、頭痛、関節痛、口腔粘膜・外陰部粘膜・眼粘膜などの紅斑・水膨れなど
中毒性表皮壊死融解症	発熱、紅斑・発疹、皮膚の灼熱感・疼痛、水膨れなど
汎血球減少症	発熱、咽頭痛、倦怠感、点状・紫斑出血、鼻出血、歯肉出血など
肝不全、急性肝壊死、肝炎、肝機能障害、黄疸	発熱、発疹、全身倦怠感、嘔気、嘔吐、下痢、皮膚・白目の黄色化など
感染症	発熱、喉の痛み、咳、痰、口内炎、発疹、水膨れ、頻尿、濃尿、血尿、排尿時痛、頭痛、嘔吐、疲労感、発汗、血圧低下、頻脈など
結核	持続する咳、持続する痰、発熱など
間質性肺炎	呼吸困難、乾性咳嗽、発熱など
膵炎	突然の激しい上部腹痛・背部痛・心窩部痛、悪心、嘔吐など

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
消化器	下痢	嘔気、腹痛、口内炎、胃腸障害、嘔吐、口腔内潰瘍形成、食欲不振、消化不良	大腸炎、便秘、胃炎、腹部膨満	顕微鏡的大腸炎
肝臓		ALT 増加、AST 増加、 γ -GTP 増加、血中アルカリホスファターゼ増加	血中ビリルビン増加、血中乳酸脱水素酵素増加	
循環器		高血圧	胸痛	
血液		白血球減少症	貧血、好酸球増加症、血小板減少症	
精神神経系		頭痛、めまい	口内乾燥、多汗症、不安	感覚異常
皮膚		脱毛症、発疹、そう痒症、爪の障害、皮膚乾燥	蕁麻疹	皮膚エリテマトーデス、膿疱性乾癬
代謝			低カリウム血症、高脂血症	
呼吸器系		上気道感染、咳嗽、気管支炎	鼻炎	
泌尿器・生殖器系		蛋白尿、尿沈渣異常	尿路感染、月経障害	
その他		発熱、体重減少、無力症	味覚異常、血管炎、末梢性ニューロパシー	

<発生原因>

●下痢

本剤によって腸管上皮細胞の増殖が抑制されて絨毛が障害を受けるか、もしくは免疫系が抑制されて腸内細菌叢が変化することにより発現すると考えられている。

●脱毛症

本剤が毛母細胞の増殖を抑制することによって発現する可能性が考えられている。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

表Ⅷ－１．承認時までの臨床試験における副作用発現状況（臨床検査値異常を含む）

安全性評価対象症例		国内		海外		合計	
		365例		1339例		1704例	
副作用発現症例数		248例(68.0%)		801例(59.8%)		1049例(61.6%)	
副作用の種類		症例数	率(%)	症例数	率(%)	症例数	率(%)
全身	小計	51	13.97	136	10.16	187	10.97
	慢性関節リウマチ	1	0.27	21	1.57	22	1.29
	腹痛	10	2.74	48	3.58	58	3.40
	発熱	10	2.74	10	0.75	20	1.17
	背部痛	0	-	2	0.15	2	0.12
	事故による外傷	0	-	3	0.22	3	0.18
	感染	3	0.82	3	0.22	6	0.35
	無力症	1	0.27	26	1.94	27	1.58
	臨床検査値異常	24	6.58	1	0.07	25	1.47
	四肢痛	0	-	4	0.30	4	0.23
	アレルギー反応	2	0.55	3	0.22	5	0.29
	インフルエンザ症候群	0	-	1	0.07	1	0.06
	嚢胞	1	0.27	0	-	1	0.06
	膿瘍	1	0.27	1	0.07	2	0.12
	頸部痛	0	-	2	0.15	2	0.12
	痒痛	1	0.27	0	-	1	0.06
	ヘルニア	0	-	1	0.07	1	0.06
	骨盤痛	0	-	2	0.15	2	0.12
	顔面浮腫	1	0.27	2	0.15	3	0.18
	倦怠感	0	-	4	0.30	4	0.23
	モニリア症	0	-	1	0.07	1	0.06
	悪寒	0	-	3	0.22	3	0.18
	蜂巣炎	0	-	2	0.15	2	0.12
	意味不明な事象	0	-	2	0.15	2	0.12
	反応低下	0	-	1	0.07	1	0.06
	四肢重感	0	-	2	0.15	2	0.12
	アナフィラキシー反応	0	-	1	0.07	1	0.06
体臭	0	-	1	0.07	1	0.06	
腹膜炎	1	0.27	0	-	1	0.06	
敗血症	0	-	1	0.07	1	0.06	
心血管系	小計	38	10.41	108	8.07	146	8.57
	高血圧	30	8.22	61	4.56	91	5.34
	胸痛NEC	4	1.10	9	0.67	13	0.76
	狭心症	2	0.55	1	0.07	3	0.18
	頻脈	1	0.27	7	0.52	8	0.47
	動悸	0	-	3	0.22	3	0.18
	片頭痛	0	-	2	0.15	2	0.12
	心臓血管疾患	0	-	1	0.07	1	0.06
	心電図異常	0	-	3	0.22	3	0.18
	静脈瘤	0	-	1	0.07	1	0.06
	血管炎	0	-	4	0.30	4	0.23
	不整脈	0	-	3	0.22	3	0.18
	失神	0	-	3	0.22	3	0.18
	血管拡張	0	-	3	0.22	3	0.18
	心房細動	1	0.27	0	-	1	0.06
	心筋梗塞	0	-	1	0.07	1	0.06
	上室性頻脈	0	-	1	0.07	1	0.06
	期外収縮	0	-	2	0.15	2	0.12
	心室性期外収縮	1	0.27	1	0.07	2	0.12
	心不全	0	-	1	0.07	1	0.06
	胸骨下痛	0	-	1	0.07	1	0.06
	心房性不整脈	0	-	1	0.07	1	0.06
	脳血管発作	0	-	1	0.07	1	0.06
	脳梗塞	2	0.55	0	-	2	0.12
	脳虚血	0	-	1	0.07	1	0.06
	脚の血栓性静脈炎	0	-	1	0.07	1	0.06
	心室性不整脈	1	0.27	0	-	1	0.06
	心肥大	0	-	1	0.07	1	0.06
	高血圧性脳症	0	-	1	0.07	1	0.06
	上室性期外収縮	0	-	1	0.07	1	0.06
心膜炎	1	0.27	0	-	1	0.06	
ST低下	0	-	1	0.07	1	0.06	

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表Ⅷ－１．承認時までの臨床試験における副作用発現状況（臨床検査値異常を含む）（つづき）

副作用の種類	国内		海外		合計		
	症例数	率(%)	症例数	率(%)	症例数	率(%)	
消化器系	小計	115	31.51	439	32.79	554	32.51
	下痢	39	10.68	186	13.89	225	13.20
	嘔気	8	2.19	106	7.92	114	6.69
	肝機能検査値異常	26	7.12	61	4.56	87	5.11
	消化器痛	15	4.11	54	4.03	69	4.05
	消化不良	1	0.27	37	2.76	38	2.23
	嘔吐	11	3.01	22	1.64	33	1.94
	食欲不振	5	1.37	35	2.61	40	2.35
	口内炎	15	4.11	13	0.97	28	1.64
	口腔内潰瘍形成	0	-	29	2.17	29	1.70
	胃腸障害	7	1.92	12	0.90	19	1.12
	胃炎	2	0.55	11	0.82	13	0.76
	便秘	6	1.64	10	0.75	16	0.94
	胃腸炎	1	0.27	4	0.30	5	0.29
	歯の障害	1	0.27	3	0.22	4	0.23
	胆石症	1	0.27	4	0.30	5	0.29
	歯肉炎	1	0.27	5	0.37	6	0.35
	鼓腸	0	-	10	0.75	10	0.59
	咽喉痛	1	0.27	3	0.22	4	0.23
	胃潰瘍	8	2.19	2	0.15	10	0.59
	アフタ性口内炎	1	0.27	8	0.60	9	0.53
	唾液腺腫大	0	-	1	0.07	1	0.06
	食道炎	1	0.27	2	0.15	3	0.18
	メレナ	0	-	4	0.30	4	0.23
	歯周膿瘍	0	-	2	0.15	2	0.12
	直腸出血	0	-	2	0.15	2	0.12
	嚥下障害	0	-	3	0.22	3	0.18
	腸炎	3	0.82	0	-	3	0.18
	痔核	2	0.55	0	-	2	0.12
	口腔モニリア症	1	0.27	2	0.15	3	0.18
	胆嚢炎	0	-	2	0.15	2	0.12
	大腸炎	0	-	2	0.15	2	0.12
	舌炎	1	0.27	3	0.22	4	0.23
	十二指腸潰瘍	0	-	1	0.07	1	0.06
	胃腸膨満	0	-	4	0.30	4	0.23
	胃腸出血	0	-	3	0.22	3	0.18
	肝腫大	0	-	2	0.15	2	0.12
	胆道痛	0	-	1	0.07	1	0.06
	直腸炎	1	0.27	0	-	1	0.06
	食欲亢進	0	-	1	0.07	1	0.06
	小腸炎	0	-	2	0.15	2	0.12
	出血性胃炎	0	-	1	0.07	1	0.06
	歯肉障害	0	-	2	0.15	2	0.12
	肝障害	2	0.55	0	-	2	0.12
	口唇炎	1	0.27	0	-	1	0.06
	潰瘍性大腸炎	0	-	1	0.07	1	0.06
	口腔内痛	0	-	2	0.15	2	0.12
	噴門痙攣	0	-	1	0.07	1	0.06
	糞便変色	0	-	1	0.07	1	0.06
	おくび	0	-	1	0.07	1	0.06
	肝炎	0	-	1	0.07	1	0.06
	回腸炎	0	-	1	0.07	1	0.06
	小腸穿孔	1	0.27	0	-	1	0.06
	黄疸	0	-	1	0.07	1	0.06
	肝脂肪沈着	0	-	1	0.07	1	0.06
	唾液分泌亢進	0	-	1	0.07	1	0.06
	腸潰瘍	1	0.27	0	-	1	0.06
呼吸器系	小計	41	11.23	95	7.09	136	7.98
	上気道感染	29	7.95	34	2.54	63	3.70
	気管支炎	2	0.55	20	1.49	22	1.29
	咳嗽増加	3	0.82	15	1.12	18	1.06
	鼻炎	3	0.82	3	0.22	6	0.35
	咽喉炎	1	0.27	3	0.22	4	0.23
	肺炎	1	0.27	4	0.30	5	0.29
	副鼻腔炎	1	0.27	3	0.22	4	0.23
	呼吸困難	0	-	6	0.45	6	0.35
	鼻出血	3	0.82	3	0.22	6	0.35
	肺障害	0	-	4	0.30	4	0.23
	喘息	0	-	4	0.30	4	0.23
	胸膜障害	2	0.55	1	0.07	3	0.18
	音声変調	0	-	2	0.15	2	0.12
	呼吸障害	0	-	1	0.07	1	0.06
	気管支拡張症	0	-	1	0.07	1	0.06
	喀血	0	-	1	0.07	1	0.06
	しゃっくり	0	-	1	0.07	1	0.06
	肺機能低下	0	-	1	0.07	1	0.06
	喉頭新生物	1	0.27	0	-	1	0.06
	鼻乾燥	0	-	1	0.07	1	0.06
	間質性肺炎	0	-	1	0.07	1	0.06

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表VIII-1. 承認時までの臨床試験における副作用発現状況（臨床検査値異常を含む）（つづき）

副作用の種類	国内		海外		合計	
	症例数	率(%)	症例数	率(%)	症例数	率(%)
筋骨格系						
小計	0	-	21	1.57	21	1.23
関節障害	0	-	1	0.07	1	0.06
腱鞘炎	0	-	3	0.22	3	0.18
関節痛	0	-	2	0.15	2	0.12
滑膜炎	0	-	1	0.07	1	0.06
筋痛	0	-	8	0.60	8	0.47
筋痙攣	0	-	4	0.30	4	0.23
滑液包炎	0	-	1	0.07	1	0.06
骨痛	0	-	1	0.07	1	0.06
骨壊死	0	-	2	0.15	2	0.12
神経系						
小計	33	9.04	164	12.25	197	11.56
頭痛	11	3.01	65	4.85	76	4.46
浮動性めまい	7	1.92	38	2.84	45	2.64
錯覚	1	0.27	12	0.90	13	0.76
口内乾燥	2	0.55	14	1.05	16	0.94
回転性眩暈	2	0.55	11	0.82	13	0.76
多汗	3	0.82	12	0.90	15	0.88
うつ病	0	-	4	0.30	4	0.23
不眠症	3	0.82	6	0.45	9	0.53
不安	0	-	4	0.30	4	0.23
感覚鈍麻	4	1.10	1	0.07	5	0.29
神経痛	1	0.27	2	0.15	3	0.18
睡眠障害	0	-	3	0.22	3	0.18
ぼてり	1	0.27	4	0.30	5	0.29
振戦	0	-	3	0.22	3	0.18
健忘	0	-	1	0.07	1	0.06
傾眠	0	-	1	0.07	1	0.06
情動不安定	0	-	1	0.07	1	0.06
神経過敏	0	-	1	0.07	1	0.06
末梢神経炎	0	-	2	0.15	2	0.12
麻痺	0	-	1	0.07	1	0.06
顔面麻痺	1	0.27	0	-	1	0.06
集中力障害	0	-	1	0.07	1	0.06
言語障害	1	0.27	0	-	1	0.06
血液系						
小計	41	11.23	66	4.93	107	6.28
貧血	5	1.37	11	0.82	16	0.94
白血球減少症	10	2.74	32	2.39	42	2.46
WBC異常	11	3.01	4	0.30	15	0.88
好酸球増加症	9	2.47	4	0.30	13	0.76
斑状出血	0	-	6	0.45	6	0.35
リンパ節症	0	-	4	0.30	4	0.23
鉄欠乏性貧血	1	0.27	2	0.15	3	0.18
白血球増加症	4	1.10	0	-	4	0.23
血小板数減少	6	1.64	0	-	6	0.35
単球増加症	2	0.55	0	-	2	0.12
ヘモグロビン減少	0	-	3	0.22	3	0.18
血小板減少症	0	-	2	0.15	2	0.12
好塩基球増加症	2	0.55	0	-	2	0.12
顆粒球増加症	1	0.27	0	-	1	0.06
溶血	0	-	1	0.07	1	0.06
リンパ腫様反応	0	-	1	0.07	1	0.06
汎血球減少症	1	0.27	0	-	1	0.06
点状出血	1	0.27	0	-	1	0.06
紫斑	1	0.27	0	-	1	0.06
脾腫	1	0.27	0	-	1	0.06
内分泌系						
小計	1	0.27	6	0.45	7	0.41
糖尿病	1	0.27	4	0.30	5	0.29
甲状腺機能亢進症	0	-	2	0.15	2	0.12
代謝・栄養系						
小計	63	17.26	68	5.08	131	7.69
体重減少	5	1.37	36	2.69	41	2.41
γ-GT増加	28	7.67	1	0.07	29	1.70
末梢性浮腫	0	-	6	0.45	6	0.35
アルカリホスファターゼ増加	19	5.21	2	0.15	21	1.23
クレアチンフォスフォキナーゼ増加	4	1.10	8	0.60	12	0.70
乳酸脱水素酵素増加	10	2.74	1	0.07	11	0.65
低カリウム血症	0	-	7	0.52	7	0.41
SGPT増加	12	3.29	1	0.07	13	0.76
糖尿	6	1.64	0	-	6	0.35
血清GOT増加	12	3.29	1	0.07	13	0.76
高血糖	1	0.27	2	0.15	3	0.18
浮腫	3	0.82	2	0.15	5	0.29
高脂血症	0	-	3	0.22	3	0.18
BUN増加	4	1.10	1	0.07	5	0.29
低カルシウム血症	5	1.37	1	0.07	6	0.35
低蛋白血症	2	0.55	1	0.07	3	0.18
低リン酸血症	5	1.37	1	0.07	6	0.35
クレアチニン増加	1	0.27	0	-	1	0.06
高カリウム血症	1	0.27	0	-	1	0.06
低ナトリウム血症	1	0.27	0	-	1	0.06
体重増加	0	-	1	0.07	1	0.06
AG比異常	1	0.27	0	-	1	0.06
ビリルビン血症	1	0.27	0	-	1	0.06
カルシウム異常	0	-	1	0.07	1	0.06
高クロール血症	1	0.27	0	-	1	0.06
高ナトリウム血症	1	0.27	0	-	1	0.06
過度の口渇	0	-	1	0.07	1	0.06

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表VIII-1. 承認時までの臨床試験における副作用発現状況（臨床検査値異常を含む）（つづき）

副作用の種類	国内		海外		合計	
	症例数	率(%)	症例数	率(%)	症例数	率(%)
皮膚・付属器官	90	24.66	330	24.65	420	24.65
小計	90	24.66	330	24.65	420	24.65
脱毛症	39	10.68	130	9.71	169	9.92
発疹	33	9.04	91	6.80	124	7.28
そう痒症NOS	14	3.84	56	4.18	70	4.11
湿疹	7	1.92	12	0.90	19	1.12
爪の障害	2	0.55	20	1.49	22	1.29
皮膚乾燥	1	0.27	19	1.42	20	1.17
斑状丘疹状皮疹	1	0.27	17	1.27	18	1.06
単純ヘルペス	1	0.27	7	0.52	8	0.47
帯状疱疹	4	1.10	6	0.45	10	0.59
皮膚障害	0	-	8	0.60	8	0.47
真菌性皮膚炎	5	1.37	1	0.07	6	0.35
皮膚潰瘍	1	0.27	1	0.07	2	0.12
接触性皮膚炎	0	-	2	0.15	2	0.12
蕁麻疹	3	0.82	4	0.30	7	0.41
皮下血腫	0	-	3	0.22	3	0.18
皮下結節	0	-	3	0.22	3	0.18
さ瘡	0	-	7	0.52	7	0.41
せつ腫症	0	-	1	0.07	1	0.06
小水疱水疱性皮疹	1	0.27	3	0.22	4	0.23
皮膚変色	0	-	3	0.22	3	0.18
さ瘡様皮膚炎	0	-	4	0.30	4	0.23
皮膚灼熱感	0	-	4	0.30	4	0.23
剥脱性皮膚炎	0	-	3	0.22	3	0.18
光線過敏性皮膚炎	0	-	4	0.30	4	0.23
皮膚良性新生物	0	-	2	0.15	2	0.12
皮膚小結節	0	-	2	0.15	2	0.12
乳房膿瘍	0	-	1	0.07	1	0.06
皮膚癌	0	-	1	0.07	1	0.06
乾燥毛	0	-	2	0.15	2	0.12
多毛症	0	-	1	0.07	1	0.06
紫斑性皮疹	0	-	2	0.15	2	0.12
膿疱性皮疹	0	-	2	0.15	2	0.12
苔癬様皮膚炎	0	-	1	0.07	1	0.06
多形紅斑	0	-	1	0.07	1	0.06
毛髪変色	0	-	2	0.15	2	0.12
女性化乳房	0	-	1	0.07	1	0.06
毛髪障害	0	-	1	0.07	1	0.06
メラノーシス	0	-	1	0.07	1	0.06
スティーブンス・ジョンソン症候群	1	0.27	0	-	1	0.06
特殊感覚	15	4.11	42	3.14	57	3.35
小計	15	4.11	42	3.14	57	3.35
結膜炎	4	1.10	2	0.15	6	0.35
白内障	0	-	2	0.15	2	0.12
味覚倒錯	3	0.82	10	0.75	13	0.76
眼の障害	0	-	6	0.45	6	0.35
耳鳴	0	-	4	0.30	4	0.23
霧視	2	0.55	2	0.15	4	0.23
難聴	0	-	2	0.15	2	0.12
ドライアイ	0	-	2	0.15	2	0.12
視覚異常	2	0.55	1	0.07	3	0.18
角膜炎	0	-	1	0.07	1	0.06
外耳炎	0	-	2	0.15	2	0.12
緑内障	0	-	2	0.15	2	0.12
網膜障害	1	0.27	2	0.15	3	0.18
味覚消失	0	-	4	0.30	4	0.23
硝子体障害	3	0.82	0	-	3	0.18
調節異常	0	-	1	0.07	1	0.06
眼出血	1	0.27	0	-	1	0.06
視野欠損	0	-	1	0.07	1	0.06
泌尿器・生殖器系	57	15.62	58	4.33	115	6.73
小計	57	15.62	58	4.33	115	6.73
尿路感染	3	0.82	9	0.67	12	0.70
尿異常	31	8.49	1	0.07	32	1.88
蛋白尿	19	5.21	9	0.67	28	1.64
膀胱炎	10	2.74	4	0.30	14	0.82
血尿	9	2.47	3	0.22	12	0.70
月経障害	3	0.82	9	0.67	12	0.70
排尿障害	0	-	1	0.07	1	0.06
頻尿	1	0.27	8	0.60	9	0.53
尿閉	9	2.47	0	-	9	0.53
不正子宮出血	0	-	1	0.07	1	0.06
陰モニリア症	0	-	1	0.07	1	0.06
膣炎	0	-	2	0.15	2	0.12
夜間頻尿	0	-	4	0.30	4	0.23
インポテンズ	0	-	4	0.30	4	0.23
月経過多	0	-	1	0.07	1	0.06
月経困難症	0	-	1	0.07	1	0.06
腎機能異常	3	0.82	0	-	3	0.18
多尿	0	-	3	0.22	3	0.18
子宮内膜障害	0	-	1	0.07	1	0.06
出血性膀胱炎	1	0.27	0	-	1	0.06
尿失禁	0	-	1	0.07	1	0.06
濃尿	0	-	1	0.07	1	0.06
無月経	0	-	1	0.07	1	0.06
子宮頸部上皮内癌	0	-	1	0.07	1	0.06
乏尿	0	-	1	0.07	1	0.06
尿意切迫	0	-	1	0.07	1	0.06
外陰痒障害	0	-	1	0.07	1	0.06

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表VIII-2. 国内臨床試験及び国内使用成績調査における副作用・感染症の発現状況一覧表

	承認時迄 の状況	使用成績調査 の累計	合 計
調査施設数	83	465	476
調査症例数	365	6,878	7,243
副作用等の発現症例数	248	3,571	3,819
副作用等の発現件数	762	8,249	9,011
副作用等の発現症例率	67.95%	51.92%	52.73%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率 (%)		
感染症および寄生虫症	50 (13.70)	494 (7.18)	544 (7.51)
* 膿瘍	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 虫垂炎	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 穿孔性虫垂炎	—	1 (0.01)	1 (0.01)
アスペルギルス症	—	1 (0.01)	1 (0.01)
体部白癬	—	1 (0.01)	1 (0.01)
気管支炎	2 (0.55)	29 (0.42)	31 (0.43)
気管支肺炎	—	2 (0.03)	2 (0.03)
気管支肺アスペルギルス症	—	1 (0.01)	1 (0.01)
カンジダ症	—	2 (0.03)	2 (0.03)
蜂巣炎	—	7 (0.10)	7 (0.10)
慢性副鼻腔炎	—	3 (0.04)	3 (0.04)
* 膀胱炎	7 (1.92)	10 (0.15)	17 (0.23)
大腸菌性膀胱炎	—	1 (0.01)	1 (0.01)
サイトメガロウイルス感染	—	2 (0.03)	2 (0.03)
感染性皮膚炎	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 憩室炎	—	1 (0.01)	1 (0.01)
ヘルペス性状湿疹	—	1 (0.01)	1 (0.01)
蓄膿	—	1 (0.01)	1 (0.01)
皮膚真菌感染	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 胃腸炎	1 (0.27)	6 (0.09)	7 (0.10)
* ブドウ球菌性胃腸炎	—	1 (0.01)	1 (0.01)
消化器カンジダ症	—	2 (0.03)	2 (0.03)
* B型肝炎	—	1 (0.01)	1 (0.01)
単純ヘルペス	—	6 (0.09)	6 (0.08)
ヘルペスウイルス感染	—	1 (0.01)	1 (0.01)
帯状疱疹	4 (1.10)	36 (0.52)	40 (0.55)
感染	—	6 (0.09)	6 (0.08)
インフルエンザ	—	6 (0.09)	6 (0.08)
限局性感染	—	2 (0.03)	2 (0.03)
* 麻疹	—	1 (0.01)	1 (0.01)
鼻咽頭炎	25 (6.85)	30 (0.44)	55 (0.76)
食道カンジダ症	—	1 (0.01)	1 (0.01)
爪真菌症	1 (0.27)	4 (0.06)	5 (0.07)
口腔カンジダ症	1 (0.27)	2 (0.03)	3 (0.04)
外耳炎	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 中耳炎	—	2 (0.03)	2 (0.03)
爪囲炎	2 (0.55)	1 (0.01)	3 (0.04)
扁桃周囲膿瘍	—	1 (0.01)	1 (0.01)
咽頭炎	1 (0.27)	5 (0.07)	6 (0.08)
肺炎	1 (0.27)	54 (0.79)	55 (0.76)
サイトメガロウイルス性肺炎	—	1 (0.01)	1 (0.01)
インフルエンザ性肺炎	—	1 (0.01)	1 (0.01)
原発性異型肺炎	—	2 (0.03)	2 (0.03)
ブドウ球菌性肺炎	—	4 (0.06)	4 (0.06)
術後創感染	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 肺結核	—	4 (0.06)	4 (0.06)
腎盂腎炎	—	1 (0.01)	1 (0.01)
急性腎盂腎炎	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 膿胸	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 後腹膜膿瘍	—	1 (0.01)	1 (0.01)
鼻炎	1 (0.27)	1 (0.01)	2 (0.03)
* 風疹	—	1 (0.01)	1 (0.01)
敗血症	—	9 (0.13)	9 (0.12)
敗血症性ショック	—	1 (0.01)	1 (0.01)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表Ⅷ－２. 国内臨床試験及び国内使用成績調査における副作用・感染症の発現状況一覧表（つづき）

	承認時迄 の状況	使用成績調査 の累計	合 計
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率 (%)		
副鼻腔炎	1 (0.27)	4 (0.06)	5 (0.07)
* 皮下組織膿瘍	—	2 (0.03)	2 (0.03)
白色癬	2 (0.55)	5 (0.07)	7 (0.10)
足部白癬	1 (0.27)	2 (0.03)	3 (0.04)
扁桃炎	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 結核	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 結核性胸膜炎	—	1 (0.01)	1 (0.01)
上気道感染	—	203 (2.95)	203 (2.80)
尿路感染	3 (0.82)	14 (0.20)	17 (0.23)
創傷感染	—	1 (0.01)	1 (0.01)
口腔感染	—	1 (0.01)	1 (0.01)
真菌性食道炎	1 (0.27)	—	1 (0.01)
感染性表皮嚢胞	—	1 (0.01)	1 (0.01)
全身性真菌症	—	1 (0.01)	1 (0.01)
皮膚細菌感染	1 (0.27)	—	1 (0.01)
カンジダ性肺炎	—	1 (0.01)	1 (0.01)
細菌性関節炎	—	1 (0.01)	1 (0.01)
皮膚カンジダ	1 (0.27)	—	1 (0.01)
* 眼内感染	—	1 (0.01)	1 (0.01)
癩風	1 (0.27)	—	1 (0.01)
カテーテル留置部位感染	—	1 (0.01)	1 (0.01)
感染性腸炎	—	3 (0.04)	3 (0.04)
白癬感染	—	2 (0.03)	2 (0.03)
細菌性肺炎	—	8 (0.12)	8 (0.11)
感染性関節炎	—	2 (0.03)	2 (0.03)
クラミジア感染	—	1 (0.01)	1 (0.01)
細菌性胃腸炎	—	2 (0.03)	2 (0.03)
神経合併症を伴う帯状疱疹感染	—	1 (0.01)	1 (0.01)
肺感染	—	2 (0.03)	2 (0.03)
爪感染	1 (0.27)	—	1 (0.01)
* 非定型マイコバクテリア感染	—	3 (0.04)	3 (0.04)
化膿	—	2 (0.03)	2 (0.03)
気道感染	—	2 (0.03)	2 (0.03)
* ダニ皮膚炎	—	1 (0.01)	1 (0.01)
ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	—	10 (0.15)	10 (0.14)
細菌性膀胱炎	—	1 (0.01)	1 (0.01)
細菌性リンパ節炎	—	1 (0.01)	1 (0.01)
口唇感染	—	1 (0.01)	1 (0.01)
口腔ヘルペス	1 (0.27)	6 (0.09)	7 (0.10)
処置後感染	—	1 (0.01)	1 (0.01)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	1 (0.27)	14 (0.20)	15 (0.21)
* 膀胱癌	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 再発膀胱癌	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 慢性リンパ性白血病	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 胃癌	—	2 (0.03)	2 (0.03)
* 白血病	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* リンパ腫	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 非ホジキンリンパ腫	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 舌の悪性新生物、病期不明	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 子宮癌	—	2 (0.03)	2 (0.03)
* 食食細胞性組織球症	1 (0.27)	3 (0.04)	4 (0.06)
* 前立腺癌	—	1 (0.01)	1 (0.01)
血液およびリンパ系障害	8 (2.19)	87 (1.26)	95 (1.31)
無顆粒球症	—	2 (0.03)	2 (0.03)
貧血	5 (1.37)	39 (0.57)	44 (0.61)
大球性貧血	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 播種性血管内凝固	—	5 (0.07)	5 (0.07)
好酸球増加症	—	1 (0.01)	1 (0.01)
顆粒球減少症	—	2 (0.03)	2 (0.03)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表Ⅷ－２. 国内臨床試験及び国内使用成績調査における副作用・感染症の発現状況一覧表（つづき）

	承認時迄 の状況	使用成績調査 の累計	合 計
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率 (%)		
* 脾機能亢進	1 (0.27)	—	1 (0.01)
* 鉄欠乏性貧血	1 (0.27)	2 (0.03)	3 (0.04)
白血球減少症	—	17 (0.25)	17 (0.23)
リンパ節炎	—	2 (0.03)	2 (0.03)
* リンパ節症	—	2 (0.03)	2 (0.03)
* リンパ球減少症	—	1 (0.01)	1 (0.01)
好中球減少症	—	2 (0.03)	2 (0.03)
汎血球減少症	1 (0.27)	13 (0.19)	14 (0.19)
血小板減少症	—	10 (0.15)	10 (0.14)
骨髄機能不全	—	2 (0.03)	2 (0.03)
免疫系障害	2 (0.55)	1 (0.01)	3 (0.04)
アナフィラキシー反応	—	1 (0.01)	1 (0.01)
過敏症	1 (0.27)	—	1 (0.01)
* 季節性アレルギー	1 (0.27)	—	1 (0.01)
内分泌障害	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 甲状腺機能低下症	—	1 (0.01)	1 (0.01)
代謝および栄養障害	10 (2.74)	130 (1.89)	140 (1.93)
* 悪液質	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 脱水	—	3 (0.04)	3 (0.04)
* 糖尿病	1 (0.27)	3 (0.04)	4 (0.06)
* 電解質失調	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 高クロール血症	—	1 (0.01)	1 (0.01)
高コレステロール血症	—	20 (0.29)	20 (0.28)
* 高血糖	1 (0.27)	1 (0.01)	2 (0.03)
* 高カリウム血症	—	2 (0.03)	2 (0.03)
高トリグリセリド血症	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 高尿酸血症	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 低アルブミン血症	1 (0.27)	8 (0.12)	9 (0.12)
* 低カルシウム血症	—	5 (0.07)	5 (0.07)
* 低コレステロール血症	—	1 (0.01)	1 (0.01)
低カリウム血症	—	17 (0.25)	17 (0.23)
* 低リン酸血症	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 低蛋白血症	—	18 (0.26)	18 (0.25)
* 低尿酸血症	2 (0.55)	2 (0.03)	4 (0.06)
* 肥満	—	1 (0.01)	1 (0.01)
食欲減退	5 (1.37)	58 (0.84)	63 (0.87)
高脂血症	—	5 (0.07)	5 (0.07)
精神障害	3 (0.82)	17 (0.25)	20 (0.28)
* 双極1型障害	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 抑うつ気分	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* うつ病	—	2 (0.03)	2 (0.03)
* 失見当識	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 不快気分	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 不眠症	3 (0.82)	9 (0.13)	12 (0.17)
* 感情不安定	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 精神症状	—	1 (0.01)	1 (0.01)
神経系障害	28 (7.67)	243 (3.53)	271 (3.74)
* 意識変容状態	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 手根管症候群	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 脳出血	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 脳梗塞	2 (0.55)	3 (0.04)	5 (0.07)
* 脳血管障害	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 痙攣	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 意識レベルの低下	—	2 (0.03)	2 (0.03)
浮動性めまい	7 (1.92)	60 (0.87)	67 (0.93)
体位性めまい	—	2 (0.03)	2 (0.03)
味覚異常	3 (0.82)	22 (0.32)	25 (0.35)
* 構音障害	1 (0.27)	—	1 (0.01)
頭痛	11 (3.01)	137 (1.99)	148 (2.04)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表Ⅷ－２. 国内臨床試験及び国内使用成績調査における副作用・感染症の発現状況一覧表（つづき）

	承認時迄 の状況	使用成績調査 の累計	合 計
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率 (%)		
* 知覚過敏	—	1 (0.01)	1 (0.01)
感覚鈍麻	3 (0.82)	15 (0.22)	18 (0.25)
* 低血糖昏睡	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 錯感覚	1 (0.27)	—	1 (0.01)
感覚障害	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 傾眠	—	8 (0.12)	8 (0.11)
* くも膜下出血	—	2 (0.03)	2 (0.03)
* 振戦	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 肋間神経痛	1 (0.27)	—	1 (0.01)
* 第7脳神経麻痺	1 (0.27)	—	1 (0.01)
* 下肢静止不能症候群	—	1 (0.01)	1 (0.01)
眼障害	12 (3.29)	28 (0.41)	40 (0.55)
* 眼の異常感	2 (0.55)	—	2 (0.03)
* 眼精疲労	1 (0.27)	—	1 (0.01)
* 結膜出血	1 (0.27)	1 (0.01)	2 (0.03)
* 結膜炎	2 (0.55)	4 (0.06)	6 (0.08)
* アレルギー性結膜炎	2 (0.55)	—	2 (0.03)
* 後天性涙腺炎	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 眼痛	—	2 (0.03)	2 (0.03)
* 眼瞼浮腫	—	2 (0.03)	2 (0.03)
* 角膜炎	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 流涙増加	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 眼充血	—	6 (0.09)	6 (0.08)
* 開放隅角緑内障	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 網膜剥離	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 網膜出血	—	2 (0.03)	2 (0.03)
* 網膜裂孔	1 (0.27)	—	1 (0.01)
* 閃輝暗点	1 (0.27)	—	1 (0.01)
* 強膜炎	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 霧視	—	2 (0.03)	2 (0.03)
* 硝子体剥離	1 (0.27)	—	1 (0.01)
* 硝子体浮遊物	2 (0.55)	—	2 (0.03)
* 眼の異物感	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 結膜充血	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 角膜障害	—	1 (0.01)	1 (0.01)
耳および迷路障害	2 (0.55)	13 (0.19)	15 (0.21)
* メニエール病	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 耳鳴	—	5 (0.07)	5 (0.07)
回転性めまい	1 (0.27)	6 (0.09)	7 (0.10)
頭位性回転性めまい	1 (0.27)	—	1 (0.01)
* 耳不快感	—	1 (0.01)	1 (0.01)
心臓障害	6 (1.64)	69 (1.00)	75 (1.04)
* 狭心症	2 (0.55)	4 (0.06)	6 (0.08)
* 不整脈	—	5 (0.07)	5 (0.07)
* 心房細動	1 (0.27)	3 (0.04)	4 (0.06)
* 心房頻脈	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 房室ブロック	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 完全房室ブロック	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 心不全	—	7 (0.10)	7 (0.10)
* うっ血性心不全	—	3 (0.04)	3 (0.04)
* 心肺停止	—	2 (0.03)	2 (0.03)
* 心拡大	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 動悸	—	38 (0.55)	38 (0.52)
* 心膜炎	1 (0.27)	—	1 (0.01)
* 洞性頻脈	—	2 (0.03)	2 (0.03)
* 頻脈	1 (0.27)	1 (0.01)	2 (0.03)
* 心室性期外収縮	1 (0.27)	—	1 (0.01)
* 心室粗動	1 (0.27)	—	1 (0.01)
* 心室機能不全	—	1 (0.01)	1 (0.01)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表Ⅷ－２. 国内臨床試験及び国内使用成績調査における副作用・感染症の発現状況一覧表（つづき）

	承認時迄 の状況	使用成績調査 の累計	合 計
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率 (%)		
血管障害	16 (4.38)	453 (6.59)	469 (6.48)
血圧変動	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 循環虚脱	—	2 (0.03)	2 (0.03)
* 潮紅	—	14 (0.20)	14 (0.19)
高血圧	15 (4.11)	417 (6.06)	432 (5.96)
* 低血圧	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 蒼白	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 末梢血管障害	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* ショック	—	1 (0.01)	1 (0.01)
ショック	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 血栓性静脈炎	—	1 (0.01)	1 (0.01)
血管炎	—	4 (0.06)	4 (0.06)
* 壊死性血管炎	—	1 (0.01)	1 (0.01)
コントロール不良の血圧	1 (0.27)	—	1 (0.01)
* ほてり	—	8 (0.12)	8 (0.11)
* 末梢動脈閉塞性疾患	—	2 (0.03)	2 (0.03)
* 閉塞性動脈硬化症	—	1 (0.01)	1 (0.01)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	14 (3.84)	251 (3.65)	265 (3.66)
* 急性呼吸窮迫症候群	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 喘息	—	5 (0.07)	5 (0.07)
* 息詰まり	—	2 (0.03)	2 (0.03)
* 息詰まり感	—	1 (0.01)	1 (0.01)
咳嗽	3 (0.82)	98 (1.42)	101 (1.39)
* 発声障害	—	2 (0.03)	2 (0.03)
* 呼吸困難	—	21 (0.31)	21 (0.29)
* 労作性呼吸困難	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 肺気腫	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 好酸球性肺炎	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 鼻出血	3 (0.82)	10 (0.15)	13 (0.18)
* 喀血	—	2 (0.03)	2 (0.03)
* 過換気	—	1 (0.01)	1 (0.01)
間質性肺疾患	—	72 (1.05)	72 (0.99)
肺障害	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 咽頭浮腫	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 胸水	—	7 (0.10)	7 (0.10)
* 胸膜炎	2 (0.55)	2 (0.03)	4 (0.06)
* 気胸	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 湿性咳嗽	—	16 (0.23)	16 (0.22)
* 肺線維症	—	2 (0.03)	2 (0.03)
* 肺水腫	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 呼吸異常	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 呼吸障害	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 呼吸不全	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* アレルギー性鼻炎	1 (0.27)	—	1 (0.01)
* 季節性鼻炎	1 (0.27)	—	1 (0.01)
* 鼻漏	—	2 (0.03)	2 (0.03)
* 喀痰増加	—	6 (0.09)	6 (0.08)
* 上気道性喘鳴	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 声帯ポリープ	1 (0.27)	—	1 (0.01)
* あくび	—	1 (0.01)	1 (0.01)
上気道の炎症	4 (1.10)	5 (0.07)	9 (0.12)
* 咽頭狭窄	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 痰貯留	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 口腔咽頭不快感	—	4 (0.06)	4 (0.06)
* 口腔咽頭痛	1 (0.27)	16 (0.23)	17 (0.23)
胃腸障害	94 (25.75)	1017 (14.79)	1111 (15.34)
腹部不快感	9 (2.47)	23 (0.33)	32 (0.44)
腹部膨満	—	11 (0.16)	11 (0.15)
腹痛	4 (1.10)	123 (1.79)	127 (1.75)
下腹部痛	2 (0.55)	1 (0.01)	3 (0.04)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表Ⅷ－２. 国内臨床試験及び国内使用成績調査における副作用・感染症の発現状況一覧表（つづき）

	承認時迄 の状況	使用成績調査 の累計	合 計
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率 (%)		
上腹部痛	11 (3.01)	28 (0.41)	39 (0.54)
* 異常便	—	1 (0.01)	1 (0.01)
アフタ性口内炎	—	7 (0.10)	7 (0.10)
口唇炎	1 (0.27)	11 (0.16)	12 (0.17)
* 結腸ポリープ	—	1 (0.01)	1 (0.01)
便秘	6 (1.64)	18 (0.26)	24 (0.33)
下痢	39 (10.68)	562 (8.17)	601 (8.30)
口内乾燥	—	2 (0.03)	2 (0.03)
* 十二指腸潰瘍	—	2 (0.03)	2 (0.03)
* 十二指腸炎	—	1 (0.01)	1 (0.01)
消化不良	2 (0.55)	10 (0.15)	12 (0.17)
* 腸炎	3 (0.82)	7 (0.10)	10 (0.14)
* 出血性腸炎	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* おくび	—	2 (0.03)	2 (0.03)
排便回数増加	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 胃潰瘍	8 (2.19)	11 (0.16)	19 (0.26)
* 出血性胃潰瘍	—	2 (0.03)	2 (0.03)
* 穿孔性胃潰瘍	—	1 (0.01)	1 (0.01)
胃炎	2 (0.55)	7 (0.10)	9 (0.12)
萎縮性胃炎	—	1 (0.01)	1 (0.01)
びらん性胃炎	—	2 (0.03)	2 (0.03)
* 出血性胃炎	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 胃十二指腸潰瘍	—	1 (0.01)	1 (0.01)
胃腸障害	3 (0.82)	—	3 (0.04)
* 胃腸出血	—	3 (0.04)	3 (0.04)
* 歯肉出血	—	2 (0.03)	2 (0.03)
* 歯肉炎	1 (0.27)	2 (0.03)	3 (0.04)
* 舌炎	1 (0.27)	12 (0.17)	13 (0.18)
* 舌痛	—	3 (0.04)	3 (0.04)
* 血便排泄	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 痔核	2 (0.55)	—	2 (0.03)
* 裂孔ヘルニア	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 回腸潰瘍	1 (0.27)	—	1 (0.01)
* 麻痺性イレウス	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 過敏性腸症候群	1 (0.27)	—	1 (0.01)
口唇乾燥	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 口唇浮腫	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 口唇腫脹	—	4 (0.06)	4 (0.06)
口唇潰瘍	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* メレナ	—	4 (0.06)	4 (0.06)
* 口腔内出血	—	1 (0.01)	1 (0.01)
口腔内潰瘍形成	1 (0.27)	1 (0.01)	2 (0.03)
悪心	9 (2.47)	190 (2.76)	199 (2.75)
* 食道痛	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 口腔内不快感	—	4 (0.06)	4 (0.06)
* 口腔内痛	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 膵炎	—	1 (0.01)	1 (0.01)
膵炎	—	1 (0.01)	1 (0.01)
急性膵炎	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 消化性潰瘍	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 肛門周囲炎	1 (0.27)	—	1 (0.01)
* 腹膜炎	1 (0.27)	1 (0.01)	2 (0.03)
* 逆流性食道炎	—	5 (0.07)	5 (0.07)
* 唾液変性	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 小腸穿孔	1 (0.27)	—	1 (0.01)
口内炎	15 (4.11)	187 (2.72)	202 (2.79)
* 舌障害	—	2 (0.03)	2 (0.03)
* 歯の障害	1 (0.27)	—	1 (0.01)
* 歯痛	1 (0.27)	—	1 (0.01)
嘔吐	11 (3.01)	47 (0.68)	58 (0.80)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表Ⅷ－２. 国内臨床試験及び国内使用成績調査における副作用・感染症の発現状況一覧表（つづき）

	承認時迄 の状況	使用成績調査 の累計	合 計
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)		
* 胃十二指腸炎	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 口唇のひび割れ	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 排便障害	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 心窩部不快感	—	1 (0.01)	1 (0.01)
胃障害	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 口の感覚鈍麻	1 (0.27)	3 (0.04)	4 (0.06)
* 胃粘膜病変	1 (0.27)	—	1 (0.01)
* 胃腸音異常	—	2 (0.03)	2 (0.03)
肝胆道系障害	25 (6.85)	50 (0.73)	75 (1.04)
アルコール性肝疾患	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 自己免疫性肝炎	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 胆嚢炎	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 急性胆嚢炎	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 胆石症	1 (0.27)	—	1 (0.01)
肝機能異常	22 (6.03)	24 (0.35)	46 (0.64)
* 脂肪肝	—	1 (0.01)	1 (0.01)
肝炎	—	2 (0.03)	2 (0.03)
肝細胞損傷	—	1 (0.01)	1 (0.01)
黄疸	—	2 (0.03)	2 (0.03)
肝障害	2 (0.55)	16 (0.23)	18 (0.25)
皮膚および皮下組織障害	92 (25.21)	1068 (15.53)	1160 (16.02)
脱毛症	39 (10.68)	332 (4.83)	371 (5.12)
* 褥瘡性潰瘍	—	1 (0.01)	1 (0.01)
皮膚炎	6 (1.64)	—	6 (0.08)
薬疹	—	4 (0.06)	4 (0.06)
皮膚乾燥	1 (0.27)	2 (0.03)	3 (0.04)
湿疹	7 (1.92)	15 (0.22)	22 (0.30)
紅斑	3 (0.82)	19 (0.28)	22 (0.30)
多形紅斑	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 皮下出血	—	2 (0.03)	2 (0.03)
多汗症	3 (0.82)	4 (0.06)	7 (0.10)
* 過角化	—	2 (0.03)	2 (0.03)
* 稗粒腫	1 (0.27)	—	1 (0.01)
爪変色	—	1 (0.01)	1 (0.01)
爪の障害	—	5 (0.07)	5 (0.07)
寝汗	—	1 (0.01)	1 (0.01)
手掌紅斑	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 点状出血	1 (0.27)	—	1 (0.01)
* 光線過敏性反応	—	2 (0.03)	2 (0.03)
そう痒症	13 (3.56)	337 (4.90)	350 (4.83)
* 紫斑	1 (0.27)	12 (0.17)	13 (0.18)
* 膿疱性乾癬	—	1 (0.01)	1 (0.01)
発疹	26 (7.12)	535 (7.78)	561 (7.75)
全身性皮疹	—	1 (0.01)	1 (0.01)
斑状皮疹	—	1 (0.01)	1 (0.01)
丘疹性皮疹	1 (0.27)	—	1 (0.01)
そう痒性皮疹	1 (0.27)	—	1 (0.01)
小水疱性皮疹	1 (0.27)	—	1 (0.01)
* 脂漏性皮膚炎	—	2 (0.03)	2 (0.03)
* ひび・あかぎれ	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 皮膚潰瘍	1 (0.27)	1 (0.01)	2 (0.03)
うっ滞性皮膚炎	—	1 (0.01)	1 (0.01)
ステイブンス・ジョンソン症候群	1 (0.27)	14 (0.20)	15 (0.21)
* 皮下結節	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 顔面腫脹	—	1 (0.01)	1 (0.01)
中毒性表皮壊死融解症	—	3 (0.04)	3 (0.04)
蕁麻疹	3 (0.82)	12 (0.17)	15 (0.21)
黄色爪症候群	1 (0.27)	—	1 (0.01)
爪破損	—	1 (0.01)	1 (0.01)
全身紅斑	—	2 (0.03)	2 (0.03)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表Ⅷ－２．国内臨床試験及び国内使用成績調査における副作用・感染症の発現状況一覧表（つづき）

	承認時迄 の状況	使用成績調査 の累計	合 計
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率 (%)		
全身性そう痒症	1 (0.27)	—	1 (0.01)
中毒性皮疹	1 (0.27)	1 (0.01)	2 (0.03)
* 色素沈着障害	—	2 (0.03)	2 (0.03)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.27)	63 (0.92)	64 (0.88)
* 関節痛	—	14 (0.20)	14 (0.19)
* 関節炎	—	6 (0.09)	6 (0.08)
* 背部痛	—	9 (0.13)	9 (0.12)
* 骨痛	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 滑液包炎	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 関節滲出液	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 関節硬直	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 筋力低下	—	2 (0.03)	2 (0.03)
* 筋肉痛	—	13 (0.19)	13 (0.18)
* 頸部痛	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 四肢痛	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 横紋筋融解症	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 関節リウマチ	1 (0.27)	10 (0.15)	11 (0.15)
* リウマトイド結節	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 椎間板突出	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 筋骨格硬直	—	3 (0.04)	3 (0.04)
* 四肢不快感	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 脊椎すべり症	—	1 (0.01)	1 (0.01)
腎および尿路障害	16 (4.38)	99 (1.44)	115 (1.59)
* 尿路結石	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 円柱尿	1 (0.27)	—	1 (0.01)
* 出血性膀胱炎	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 排尿困難	—	2 (0.03)	2 (0.03)
* 慢性糸球体腎炎	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 血尿	4 (1.10)	9 (0.13)	13 (0.18)
* I g A腎症	1 (0.27)	—	1 (0.01)
* 腎結石症	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* ネフローゼ症候群	—	2 (0.03)	2 (0.03)
* 頻尿	1 (0.27)	18 (0.26)	19 (0.26)
* 蛋白尿	6 (1.64)	58 (0.84)	64 (0.88)
* 腎障害	—	4 (0.06)	4 (0.06)
* 腎尿細管障害	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 膀胱出血	1 (0.27)	—	1 (0.01)
* 膀胱炎様症状	3 (0.82)	—	3 (0.04)
* 腎機能障害	3 (0.82)	3 (0.04)	6 (0.08)
生殖系および乳房障害	3 (0.82)	19 (0.28)	22 (0.30)
* 無月経	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* バルトリン腺炎	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 良性前立腺肥大症	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 月経過多	—	6 (0.09)	6 (0.08)
* 月経障害	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 不規則月経	3 (0.82)	3 (0.04)	6 (0.08)
* 卵巣腫大	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 子宮出血	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 子宮の炎症	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 性器分泌物	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 出血性卵巣嚢胞	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 性器出血	—	1 (0.01)	1 (0.01)
一般・全身障害および投与部位の状態	20 (5.48)	295 (4.29)	315 (4.35)
無力症	—	5 (0.07)	5 (0.07)
胸部不快感	1 (0.27)	17 (0.25)	18 (0.25)
胸痛	3 (0.82)	13 (0.19)	16 (0.22)
* 悪寒	—	8 (0.12)	8 (0.11)
* 捻髪音	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 死亡	—	1 (0.01)	1 (0.01)
薬効欠如	—	13 (0.19)	13 (0.18)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表Ⅷ－２. 国内臨床試験及び国内使用成績調査における副作用・感染症の発現状況一覧表（つづき）

	承認時迄 の状況	使用成績調査 の累計	合 計
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)		
* 顔面浮腫	1 (0.27)	11 (0.16)	12 (0.17)
疲労	1 (0.27)	8 (0.12)	9 (0.12)
* 異常感	—	9 (0.13)	9 (0.12)
* 冷感	—	1 (0.01)	1 (0.01)
熱感	1 (0.27)	2 (0.03)	3 (0.04)
高熱	—	2 (0.03)	2 (0.03)
倦怠感	—	86 (1.25)	86 (1.19)
* 多臓器不全	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 浮腫	2 (0.55)	11 (0.16)	13 (0.18)
* 末梢性浮腫	1 (0.27)	12 (0.17)	13 (0.18)
* 疼痛	—	5 (0.07)	5 (0.07)
発熱	10 (2.74)	108 (1.57)	118 (1.63)
治療効果減弱	—	1 (0.01)	1 (0.01)
口渇	2 (0.55)	9 (0.13)	11 (0.15)
* 炎症	—	1 (0.01)	1 (0.01)
臨床検査	117 (32.05)	1363 (19.82)	1480 (20.43)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	12 (3.29)	747 (10.86)	759 (10.48)
* アルブミン・グロブリン比異常	1 (0.27)	—	1 (0.01)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	12 (3.29)	702 (10.21)	714 (9.86)
* 好塩基数増加	2 (0.55)	—	2 (0.03)
* 血中アルブミン減少	—	8 (0.12)	8 (0.11)
* 血中アマラーゼ増加	—	6 (0.09)	6 (0.08)
血中ビリルビン増加	1 (0.27)	27 (0.39)	28 (0.39)
* 血中カルシウム減少	5 (1.37)	2 (0.03)	7 (0.10)
* 血中カルシウム増加	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 血中クロール減少	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 血中クロール増加	1 (0.27)	—	1 (0.01)
血中コレステロール	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 血中コレステロール減少	—	3 (0.04)	3 (0.04)
血中コレステロール増加	—	47 (0.68)	47 (0.65)
* 血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (0.55)	2 (0.03)	4 (0.06)
* 血中クレアチンホスホキナーゼMB増加	2 (0.55)	—	2 (0.03)
* 血中クレアチニン増加	1 (0.27)	12 (0.17)	13 (0.18)
* 血中ブドウ糖増加	—	7 (0.10)	7 (0.10)
血中乳酸脱水素酵素増加	10 (2.74)	297 (4.32)	307 (4.24)
血中カリウム減少	—	6 (0.09)	6 (0.08)
* 血中カリウム増加	1 (0.27)	5 (0.07)	6 (0.08)
* 血圧低下	—	2 (0.03)	2 (0.03)
血圧上昇	13 (3.56)	6 (0.09)	19 (0.26)
収縮期血圧上昇	2 (0.55)	—	2 (0.03)
* 血中ナトリウム減少	1 (0.27)	2 (0.03)	3 (0.04)
* 血中ナトリウム増加	1 (0.27)	2 (0.03)	3 (0.04)
血中トリグリセリド増加	—	29 (0.42)	29 (0.40)
* 血中尿素増加	4 (1.10)	28 (0.41)	32 (0.44)
* 血中尿酸減少	22 (6.03)	7 (0.10)	29 (0.40)
* 血中尿酸増加	—	2 (0.03)	2 (0.03)
* C-反応性蛋白増加	—	12 (0.17)	12 (0.17)
* 胸部X線異常	—	5 (0.07)	5 (0.07)
* コンピュータ断層撮影異常	—	2 (0.03)	2 (0.03)
* 白血球百分率数異常	1 (0.27)	1 (0.01)	2 (0.03)
* 薬物濃度増加	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 好酸球数減少	—	1 (0.01)	1 (0.01)
好酸球数増加	9 (2.47)	19 (0.28)	28 (0.39)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	28 (7.67)	292 (4.25)	320 (4.42)
* 尿中ブドウ糖陽性	6 (1.64)	23 (0.33)	29 (0.40)
顆粒球数減少	—	2 (0.03)	2 (0.03)
ヘマトクリット減少	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 尿中血陽性	6 (1.64)	53 (0.77)	59 (0.81)
ヘモグロビン減少	—	20 (0.29)	20 (0.28)
肝機能検査異常	1 (0.27)	—	1 (0.01)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表Ⅷ－２. 国内臨床試験及び国内使用成績調査における副作用・感染症の発現状況一覧表（つづき）

	承認時迄 の状況	使用成績調査 の累計	合 計
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率 (%)		
* リンパ球数減少	9 (2.47)	9 (0.13)	18 (0.25)
* 平均赤血球容積	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 単球数増加	2 (0.55)	1 (0.01)	3 (0.04)
好中球数減少	—	8 (0.12)	8 (0.11)
* 好中球数増加	1 (0.27)	—	1 (0.01)
血小板数減少	6 (1.64)	54 (0.79)	60 (0.83)
* 総蛋白異常	1 (0.27)	—	1 (0.01)
* 総蛋白減少	—	19 (0.28)	19 (0.26)
尿蛋白	2 (0.55)	21 (0.31)	23 (0.32)
赤血球数減少	—	5 (0.07)	5 (0.07)
* 尿中赤血球陽性	6 (1.64)	—	6 (0.08)
尿円柱	9 (2.47)	—	9 (0.12)
体重減少	5 (1.37)	8 (0.12)	13 (0.18)
白血球数減少	10 (2.74)	177 (2.57)	187 (2.58)
* 白血球数増加	4 (1.10)	9 (0.13)	13 (0.18)
尿中白血球陽性	14 (3.84)	—	14 (0.19)
血沈亢進	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 血中リン減少	5 (1.37)	2 (0.03)	7 (0.10)
尿沈渣陽性	12 (3.29)	—	12 (0.17)
* 杆状核好中球数増加	1 (0.27)	—	1 (0.01)
* 血小板数増加	—	1 (0.01)	1 (0.01)
尿中蛋白陽性	10 (2.74)	16 (0.23)	26 (0.36)
* 心臓画像検査異常	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 左方移動	—	2 (0.03)	2 (0.03)
* 胸部コンピュータ断層撮影異常	—	3 (0.04)	3 (0.04)
* 筋酵素上昇	—	1 (0.01)	1 (0.01)
血中アルカリホスファターゼ増加	19 (5.21)	327 (4.75)	346 (4.78)
肝酵素上昇	3 (0.82)	—	3 (0.04)
* 免疫学的検査異常	—	5 (0.07)	5 (0.07)
* 好中球数異常	1 (0.27)	—	1 (0.01)
* 便潜血	—	3 (0.04)	3 (0.04)
* 尿沈渣異常	1 (0.27)	—	1 (0.01)
* 尿検査異常	4 (1.10)	—	4 (0.06)
* 細胞マーカー増加	—	14 (0.20)	14 (0.19)
ニューモシスティス検査陽性	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 尿中ウロビリノーゲン増加	4 (1.10)	—	4 (0.06)
傷害、中毒および処置合併症	—	6 (0.09)	6 (0.08)
* 圧迫骨折	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 転倒	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 大腿骨頸部骨折	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 骨折	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 肋骨骨折	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 創し開	—	1 (0.01)	1 (0.01)

*：「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症（重篤性に基づき未知と判断した事象を含む）

副作用は、「ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J） Ver.14.0」に基づき分類した。

承認時迄の状況：承認時まで国内臨床試験にて得られた副作用・感染症発現状況

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表Ⅷ－３．背景因子別副作用発現頻度

背景因子		評価対象 例数	因果関係の否定できない有害事象発現		
			合計		
			症例数	率 %	件数
合計		1,704	1,049	61.56	3,173
性別	男性	387	228	58.91	646
	女性	1,317	821	62.34	2,527
年齢	4 5 歳未満	291	158	54.30	470
	4 5 ～ 5 4 歳	434	271	62.44	806
	5 5 ～ 6 4 歳	585	358	61.20	1,125
	6 5 ～ 7 4 歳	372	245	65.86	734
	7 5 歳以上	22	17	77.27	38
	不明	0	0	—	0
Stage ¹⁾	I	201	152	75.62	518
	II	480	332	69.17	978
	III	287	215	74.91	724
	IV	178	129	72.47	463
	不明	558	221	39.61	490
Class ²⁾	1	105	66	62.86	195
	2	972	627	64.51	1,876
	3	460	310	67.39	999
	4	11	9	81.82	30
	不明	156	37	23.72	73
罹病期間	1 年未満	247	170	68.83	554
	1 ～ 2 年未満	188	114	60.64	309
	2 ～ 5 年未満	366	220	60.11	642
	5 ～ 1 0 年未満	439	256	58.31	699
	1 0 年以上	462	288	62.34	968
	不明	2	1	50.00	1
合併症	あり	1,054	672	63.76	2,085
	なし	650	377	58.00	1,088
前治療薬 (DMARD)	1 剤	573	330	57.59	967
	2 剤以上	655	421	64.27	1,312
	なし	476	298	62.61	894
	不明	0	0	—	0
用法・用量	5 m g / 日	215	95	44.19	213
	1 0 m g / 日	220	109	49.55	281
	2 0 m g / 日	1,011	747	73.89	2,458
	2 5 m g / 日	135	56	41.48	128
	1 0 0 m g / 週	24	5	20.83	13
	2 0 0 m g / 週	25	9	36.00	12
	1 0 m g / 日 ³⁾	74	28	37.84	68
投与期間	1 ～ 2 週	32	21	65.63	61
	3 ～ 4 週	38	30	78.95	87
	5 ～ 1 2 週	142	94	66.20	272
	1 3 ～ 2 4 週	204	138	67.65	363
	2 5 ～ 3 6 週	265	164	61.89	474
	3 7 ～ 4 8 週	91	66	72.53	225
	4 9 ～ 5 2 週	342	240	70.18	837
	5 3 ～ 7 8 週	321	197	61.37	612
	7 8 ～ 1 0 4 週	129	51	39.53	110
	1 0 5 週以上	122	42	34.43	115
	不明	18	6	33.33	17

1) Steinbrockerのstage分類（X線像による病期）－

I：初期、II：中等度、III：高度、IV：末期

2) Steinbrockerの機能障害度class分類－

1→2→3→4と機能障害が重度になる

3) 海外用量検索試験でプラセボを投与され、その後の継続試験で10mg/日を投与された患者

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

過量投与（初期投与量の2～3倍量、又は通常の維持量の2～10倍量を数週～数ヵ月間等）により、腹痛、下痢、軟便、嘔気・嘔吐、口内炎、ALP 上昇、 γ -GTP 上昇、白血球減少症、貧血、頭痛、そう痒、湿疹、蕁麻疹、体重減少、無力症が発現したとの報告がある。また、外国人健康成人男子における1日1回100mg、14日間反復経口投与試験において、10例中2例に肝機能検査値上昇が報告された。

13.2 処置

薬物除去法を施行する。〔15.1.1 参照〕

<参考>

海外での市販後に、有害事象の発現を伴う過量投与は、発売から2002年3月までの間に15例報告された。それぞれの症例における投与量と発現した症状の概略は以下のとおりである。

- [症例1] 300mg を3日、その後1日100mg を8日：軟便
- [症例2] 300mg を1回：軽度の頭痛
- [症例3] 1日200mg：腹痛
- [症例4] 1日100mg を3ヵ月：白血球数の減少
- [症例5] 1日100mg を2ヵ月： γ -GTP 上昇、嘔気、無力症
- [症例6] 1日100mg を5週間：下痢と腹痛
- [症例7] 1日100mg を5週間：そう痒
- [症例8] 1日80mg を2週間：白血球減少症
- [症例9] 1日60mg を2週間：貧血、口内炎
- [症例10] 1日40mg を3週間：下痢
- [症例11] 1日40mg を15日間：リンパ球減少
- [症例12] 2～3倍量のある期間（期間不明）：軟便、体重減少、ALP 上昇
- [症例13] 1日60mg（5歳の小児）：湿疹、そう痒、蕁麻疹
- [症例14] 100mg 1日2回を3日間：鉄欠乏、貧血
- [症例15] 1日200mg を10週間：上肢に湿疹

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

14.1.2 本剤は十分量の水で嚙まずに服用するよう指導すること。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 薬物除去法

血漿中 A771726の体外排泄を促進させるためには、本剤の投与を中止し、コレスチラミン無水物4g を1日3回、17日間を目安として反復経口投与する。投与期間に関しては、患者の症状及び検査所見を参考に調節する。また、薬用炭の反復経口投与により血漿中 A771726の消失半減期を短縮させたとの報告がある。絶飲食の病態にある患者に対しては、経鼻胃管による薬用炭の投与を考慮すること。[1.5、7.3、8.3、10.2、13.2、16.8.1、16.8.2 参照]

(1) 重篤な副作用発現時

血漿中 A771726の除去効率を高めるために、コレスチラミン無水物8g を1日3回、11日間を目安として反復経口投与することを考慮する。なお、臨床症状に応じて、コレスチラミンの投与期間を調節する。[11.1.2-11.1.8 参照]

(2) 妊娠を希望する場合

コレスチラミン無水物4g を1日3回、17日間反復経口投与する。コレスチラミンによる薬物除去法施行後、少なくとも2回、血漿中 A771726濃度を測定し、2回の測定値が胎児へのリスクが極めて低いと考えられる $0.02 \mu\text{g/mL}$ 未満であることを確認する。血漿中 A771726濃度の測定間隔は、14日間以上とする。

血漿中 A771726濃度が $0.02 \mu\text{g/mL}$ 以上であった場合、コレスチラミンの投与を継続する。（薬物除去法を実施しない場合は、本剤投与中止後、血漿中 A771726濃度を胎児へのリスクが極めて低いと考えられる $0.02 \mu\text{g/mL}$ 未満に低下させるためには、最長2年間の待機期間が必要な場合があることを説明し、確実な避妊を行うよう注意を与えること。2年間の待機期間が実際的でないと思われる場合は、薬物除去法を行うことが望ましい。）

[9.4.1、9.4.3 参照]

(3) 挙児を希望する男性

ラットにおける雄性生殖能試験において胎児に影響はみられなかったが、リスクを最小限にするために、挙児を希望する男性には、本剤の投与の中止及び薬物除去を考慮すること。[9.4.4 参照]

(4) 他剤への切り替え

肝毒性、血液毒性又は免疫抑制作用を有する他の薬物に切り替える際は、薬物除去を行うことにより、副作用発現のリスクを軽減できる可能性がある。[1.4 参照]

15.1.2 メトトレキサートとの併用

本剤とメトトレキサートを併用した際の有効性及び安全性は確立していない。

なお海外で、一定量のメトトレキサート（10～20mg/週）で治療中だが、活動性が高く、かつ肝酵素が上昇していない RA 患者263例を対象とした24週間の二重盲検プラセボ対照併用試験と、それに続く24週間の非盲検併用試験が行われた。初期投与量として本剤100mg 錠1日1錠を2日間、その後維持量として本剤1日10mg を投与した。ただし、症状に基づいて10mg を2日に1回に減量、又は1日20mg に増量した^{注)}。二重盲検相での成績

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

では、肝炎、黄疸等の肝疾患は報告されなかったが、ALT が基準値上限の3倍、もしくは2～3倍に上昇した例は本剤併用群で130例中5例（3.8%）及び8例（6.2%）、プラセボ併用群で133例中1例（0.8%）及び2例（1.5%）にそれぞれ認められた。2～3倍の ALT 上昇は、本剤の減量もしくは投与中止により正常値に回復した。2 倍までの軽度の上昇は多くの場合本剤を減量することなく回復したが、減量又は投与中止後に回復しない症例もわずかにあった。

注）本剤の承認された用法・用量は、初期投与量として1日1回100mg（又は20mg）を3日間、維持量として1日1回20又は10mg である。

15.1.3 臨床試験は国内で1年間、海外で2年間までの期間で実施されており、この期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

表Ⅷ-1. レフルノミドの一般薬理作用一覧表(1)

試験項目	実験方法	動物種/性 (例数)	投与 経路	投与量 (mg/kg)	結果	
一般症状及び行動に及ぼす影響	多次元観察法	マウス/♂ (N=6)	経口	3, 10, 30, 100	影響なし	
		マウス/♂ (N=3)	経口	10, 30, 100	影響なし	
		ラット/♂ (N=3)	経口	10, 20, 50, 100	影響なし	
		ビーグル犬/♂ (N=3)	経口	10, 20, 50, 100	50 mg/kg: 投与7日目に3例中1例に血便及び嘔吐 100 mg/kg: 投与1~7日目に3例中2例に嘔吐、振戦、運動の抑制及び摂餌量の減少。投与2~5日目に3例中1例が血便し、その後7日目に死亡	
中枢神経系に及ぼす影響	自発運動量 (5分間測定)	運動量測定装置 (MK-Animex)	マウス/♂ (N=6)	経口	10, 30, 100	影響なし
	自発運動量 (夜間15時間測定)	運動量測定装置 (Animex)	マウス/♂ (N=6)	経口	10, 20, 40	10 mg/kg: 影響なし 20 mg/kg: 3~14時間後に運動量の減少傾向(最大56%) 40 mg/kg: 3~9時間後に運動量の増加(最大52%)
	睡眠時間	チオペンタール 睡眠	マウス/♂ (N=6)	経口	10, 30, 100	30及び100 mg/kg: チオペンタール(40 mg/kg, iv)による睡眠時間の用量依存性の延長(56及び108%)
		ヘキソバルピタール 睡眠	マウス/♂ (N=6)	経口	10, 20, 40	10, 20及び40 mg/kg: ヘキソバルピタールによる睡眠時間の延長(それぞれ68, 123及び103%)
	体温	直腸温	マウス/♂ (N=6)	経口	3, 10, 30, 100	影響なし
			ラット/♂ (N=6)	経口	20, 50, 100	影響なし
	鎮痛作用	酢酸ライジング	マウス/♂ (N=6)	経口	10, 30, 100	影響なし
	けいれん 1) けいれん協力作用	電撃けいれん	マウス/♂ (N=6)	経口	10, 30, 100	影響なし
		ペンチレンテ ラゾールけいれん	マウス/♂ (N=6)	経口	10, 30, 100	影響なし
		ストリキニーネ けいれん	マウス/♂ (N=6)	経口	10, 30, 100	影響なし

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

表Ⅷ-1. レフルノミドの一般薬理作用一覧表(2)

試験項目	実験方法	動物種/性 (例数)	投与 経路	投与量 (mg/kg)	結果	
中枢神経系に及ぼす影響	2) けいれん拮抗作用	電撃けいれん マウス/♂ (N=6)	経口	10, 30, 100	影響なし	
		マウス/♂又は♀ (N=6)	経口	10, 20, 40	影響なし	
		ペンチレンテトラゾールけいれん	マウス/♂又は♀ (N=6)	経口	10, 20, 40	影響なし
			マウス/♂ (N=6)	経口	10, 30, 100	影響なし
		ストリキニーネけいれん	マウス/♂ (N=6)	経口	10, 30, 100	影響なし
		ニコチンけいれん	マウス/♂又は♀ (N=6)	経口	10, 20, 40	影響なし
	アンフェタミン致死	マウス/♂ (N=10)	経口	10, 20, 40	影響なし	
眼瞼下垂	レセルピン誘発眼瞼下垂	マウス/♂ (N=5)	経口	10, 20, 40	影響なし	
	テトラベナジン誘発眼瞼下垂	ラット/♂ (N=5)	経口	50	影響なし	
自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響	摘出回腸	アセチルコリン及びヒスタミン収縮 モルモット/♂ (N=4)	<i>in vitro</i>	3×10^{-6} , 3×10^{-5} , 3×10^{-4} (mol/L)	3×10^{-4} mol/L: アセチルコリン ($10^{-9} \sim 10^{-4}$ mol/L) 収縮を抑制 ($pD'_2=4.2$) 3×10^{-5} 及び 3×10^{-4} mol/L: ヒスタミン ($10^{-8} \sim 10^{-4}$ mol/L) 収縮を抑制 ($pD'_2=4.3$) A 77 1726 (3×10^{-4} mol/L): アセチルコリン及びヒスタミン収縮を抑制 (それぞれ $pD'_2=3.8$ 及び 3.6)	
	瞳孔径	マウス/♂ (N=6)	経口	3, 10, 30, 100	影響なし	
	気管支けいれん (気道収縮)	ブラジキニン、アセチルコリン、ヒスタミン及びセロトニン誘発気管支けいれん モルモット/♀ (N=9)	十二指腸内	4, 10, 25	4~25 mg/kg: ブラジキニン (10及び20 µg/kg i.v.) 誘発気管支けいれんの抑制 (30分後29~64%及び60分後に48~58%)。 アセチルコリン、ヒスタミン及びセロトニン誘発気管支けいれんに影響なし	
呼吸・循環器系に及ぼす影響	呼吸系及び心血管系	麻酔下	イヌ/♂ (N=3~6)	十二指腸内	50, 100	影響なし
		ビーグル犬/♂ (N=4)	十二指腸内	1, 10, 100	影響なし	
		ビーグル犬/♂又は♀ (N=14)	十二指腸内	1, 10, 100	1~100 mg/kg: 平均血圧の低下傾向 (最大 8 mmHg) 100 mg/kg: 収縮期血圧の低下傾向 (最大 9mmHg)、 dp/dt_{max} 及び総末梢血管抵抗の低下傾向 (最大 438 mmHg/s 及び 256dyn · s · cm ⁻⁵)	

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

表Ⅹ-1. レフルノミドの一般薬理作用一覧表(3)

試験項目		実験方法	動物種/性 (例数)	投与 経路	投与量 (mg/kg)	結果
消化器系に及ぼす影響	腸管輸送能		マウス/♂ (N=6)	経口	10, 30, 100	10, 30 mg/kg: 影響なし 100 mg/kg: 輸送能低下
	利尿作用	ヒドロクロロチアジド及びフロセミド投与	ラット/♂ (N=3)	経口	5, 10, 20	利尿の増強作用なし
水及び電解質に及ぼす影響	尿量、尿蛋白並びに尿 Na ⁺ 、K ⁺ 及び Cl ⁻	0.2%食塩液負荷	ラット/♂ (N=6)	経口	10, 20, 50, 100	20~100 mg/kg: 5~24時間の尿量の増加（それぞれ62、47及び84%） 100 mg/kg: 0~5時間の Na ⁺ 、K ⁺ 及び Cl ⁻ 排泄量の増加（それぞれ157、154及び130%）並びに5~24時間の Na ⁺ /K ⁺ 比の減少（34%）

表Ⅹ-2. レフルノミドのその他の一般薬理作用一覧表

試験項目	実験方法	動物種/性 (例数)	投与 経路	投与量 (mg/kg)	結果
腎機能	フェノールスルホンフタレイン法	ラット/♂ (N=6)	経口	20, 50, 100	100 mg/kg: 血中フェノールスルホンフタレイン消褪の遅延（33%）
	尿排泄作用	サル	経口	20	尿酸塩排泄亢進 尿量及び電解質排泄に影響なし
	尿酸塩輸送能 (<i>in vitro</i>)	摘出ヒト腎臓	<i>in vitro</i>	1, 10, 100 ($\mu\text{mol/L}$)	A771726: 尿酸塩排泄作用 Benzbromarone < A771726 < sulfapyrazone
肝機能	スルホプロモフタレイン法	ラット/♂ (N=6)	経口	20, 50, 100	影響なし
網内皮系	墨粒貪食能（貪食指数）	マウス/♂ (N=6)	経口	10, 30, 100 (5日間)	100 mg/kg で貪食能の抑制（32%）
血液凝固系	乏血小板血漿 (<i>ex vivo</i>)	ラット/♂ (N=6)	経口	20, 50, 100	影響なし
溶血作用	赤血球浮遊液 (<i>in vitro</i>)	ウサギ/♂ (N=3)	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁴ , 10 ⁻³ , 10 ⁻² (mol/L)	A771726: 10 ⁻² mol/L で溶血作用

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

表Ⅷ-2. レフルノミドのその他の一般薬理作用一覧表（つづき）

試験項目	実験方法	動物種/性 (例数)	投与 経路	投与量 (mg/kg)	結果
胃粘膜障害	非絶食	ラット/♂ (N=7~10)	経口	12.6, 25, 50, 100 (4日間)	25 mg/kg 以上: 胃粘膜損傷（半数動物潰瘍形成用量 UD ₅₀ =約70 mg/kg) フェニールブタゾン63~200mg/kg, p.o.: 胃粘膜損傷 (UD ₅₀ =170 mg/kg)。 ナプロキセン 25~100 mg/kg, p.o.: 胃粘膜損傷 (UD ₅₀ =100 mg/kg) インドメタシン1.26~10 mg/kg, p.o.: 胃粘膜損傷 (UD ₅₀ =約10 mg/kg)
	24時間絶食	ラット/♂ (N=6)	経口	20, 50, 100	影響なし
	72時間絶食	ラット/♂ (N=10)	経口	16, 25, 40, 63, 100, 158	16 mg/kg 以上: 胃粘膜損傷（24時間後の半数動物潰瘍 形成用量 UD ₅₀ =33 mg/kg) フェニールブタゾン16~158 mg/kg, p.o.: 胃粘膜損傷（24時間後 UD ₅₀ =53 mg/kg) ナプロキセン 16~158 mg/kg, p.o.: 胃粘膜損傷（24時間後 UD ₅₀ =19 mg/kg)
ラット/♂ (N=10)		経口	16, 31, 63, 126	16 mg/kg 以上: 胃粘膜損傷（5時間後の半数動物潰瘍形 成用量 UD ₅₀ =71 mg/kg) インドメタシン (1.6~12.6 mg/kg, p.o.): 胃粘膜損傷（5時間後 UD ₅₀ =4.3 mg/kg)	
腸管粘膜障害		ラット/♂ (N=5)	経口	50 (7日間)	50mg/kg: 腸管粘膜に影響はないが、体重の減少
インドメタシンの胃・腸管粘膜障害作用	インドメタシン 4.25 mg/kg, p.o.	ラット/♀ (N=5)	経口	0.1, 1, 3 (4日間)	影響なし
抗発熱性	酵母感染	ラット/♀ (N=6)	経口	10, 16, 25	10 mg/kg 以上: 軽度な持続性の抗発熱作用
副腎機能	デキサメタゾン 遮断0.2 mg/kg	ラット/♂ (N=7-8)	混餌	3, 10 (11日間)	血中及び副腎中のコルチコステロンに影響なし
感染の影響	Staph. Aureus Giorgio、大腸菌 及びネズミチフ ス菌感染	マウス/♂♀ (N=10)	経口	5, 10 (2又は5日間)	影響なし
	MHV 感染	マウス/♂ (N=10)	経口	35 (感染前14日間+ 感染後14日間)	影響なし
	MHV 感染	マウス/♂ (N=10)	経口	35 (感染前14日間)	影響なし
	<i>N.dubius</i> (線虫) <i>H.nana</i> (条虫)	マウス/♂ (N=4)	混餌	125 (14日間), 1000 ppm (12日 間) +50 mg/kg sc	<i>N.dubius</i> に対して駆除する能力あり <i>H.nana</i> に対して影響なし
	<i>N.dubius</i> (線虫) <i>H.nana</i> (条虫)	マウス/♂ (N=4)	混餌	125 ppm (11日間)	<i>N.dubius</i> 及び <i>H.nana</i> に対して駆除する 能力あり
メトヘモグロ ビン産生能	ヒト血液 (<i>in vitro</i>)			37, 185, 370 (μ M)	影響なし
骨への影響	骨塩量及び骨代 謝マーカー	ラット/♀ (N=12)	経口	10	影響なし

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

表Ⅹ-3. レフルノミドの単回投与毒性試験

動物種	性	概略の致死量
マウス	♂♀	500mg/kg
ラット	♂♀	300mg/kg
イヌ	♂	40mg/kg<

(経口投与)

表Ⅹ-4. A771726の単回投与毒性試験

動物種	性	概略の致死量
ラット	♂♀	200mg/kg
マウス		

(経口投与)

(2) 反復投与毒性試験

1. レフルノミド

レフルノミドの反復投与毒性試験において、いずれの動物種においても、一般状態の悪化、体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められた。また、赤血球数、ヘモグロビン量、白血球数及び血小板数の減少などの血液学的パラメータに影響が認められ、骨髄内の造血細胞の減少が認められた。消化管及びリンパ節などに出血あるいは出血に起因した赤色化が認められた。胸腺重量の減少、胸腺の萎縮及び肺の血管周囲にリンパ系細胞の浸潤などが認められた。イヌでは、肝臓、脾臓及び骨髄にヘモジデリン沈着が認められた。サルでは、体重増加抑制、摂餌量の減少及び貧血傾向がわずかに認められたが、ラット及びイヌの反復投与試験で見られたような顕著な毒性所見は認められなかった。

表Ⅹ-5. レフルノミドの反復投与毒性試験成績一覧表

動物種	投与(処置)経路 投与期間	投与用量 (mg/kg/日)	成績	無毒性量
サル	経口, 14日間	20	筋力低下、体重減少、摂餌量の減少、赤血球数及びヘモグロビン量の低下、網状赤血球数及びフィブリノーゲン値の増加が認められた。	20mg/kg/日未満
ラット	経口, 4週間	1, 3, 10	10mg/kg/日群で網状赤血球数の高値、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値及び平均赤血球血色素濃度の減少、総コレステロール、AST(GOT)及びリン脂質の増加、胸腺重量の減少、肝臓及び脾臓重量の増加が認められた。	3mg/kg/日
サル	経口, 30日間	2, 6.3, 20	20mg/kg/日群で体重減少、対照群を含むすべての群で採血に起因したと思われる赤血球数及びヘモグロビン量の減少が認められた。	6.3mg/kg/日

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

表Ⅷ-5. レフルノミドの反復投与毒性試験成績一覧表（つづき）

動物種	投与(処置)経路 投与期間	投与用量 (mg/kg/日)	成績	無毒性量
ラット	経口, 90日間	5, 10, 20	5mg/kg/日以上に群に死亡（5mg/kg/日投与群は誤投与）、赤血球数及びヘモグロビン量の減少が認められた。 20mg/kg/日投与群に体重増加抑制、摂餌量の減少、ヘマトクリット値、血小板数及び白血球数の減少、AST(GOT)の増加、消化管出血、肝臓及び腎臓重量の増加が認められた。 20mg/kg/日群、5mg/kg/日群に尿中赤血球が認められ、10及び20mg/kg/日群で脾臓重量の増加が認められた。 なお、回復期間後には、いずれの投与群においても異常は認められなかった。	5mg/kg/日未満
マウス	経口, 3ヵ月間	3, 10, 30	30mg/kg/日群で摂餌量増加、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値及び血小板数の減少、肝臓重量の増加、副生殖器及び胸腺重量の減少、胸腺のリンパ組織の萎縮、肝細胞肥大、脾臓の髄外造血の亢進が認められた。 10及び30mg/kg/日群に体重増加抑制脾臓重量の増加が認められた。	3mg/kg/日
イヌ	経口, 3ヵ月間	4, 8, 16	16mg/kg/日群で瀕死状態のため安楽致死させた例では、体重減少、脊髄反射及び姿勢反射の消失、肝臓の退色、前立腺の萎縮、消化管潰瘍、骨髄での赤血球産生の減少とヘモジデリン沈着、萎縮、脾臓における髄外造血が認められた。 4mg/kg/日以上に投与群で体重減少が認められた。 8mg/kg/日以上に投与群で赤血球数及びヘモグロビン量の減少が認められ、溶血性貧血を示唆するハイアンツ小体の形成、骨髄での赤血球産生の亢進及びヘモジデリン沈着の増加が認められた。 8mg/kg/日群に肝臓重量の増加が認められた。 16mg/kg/日群で眼科学的検査異常、心電図におけるR振幅の低下、T振幅の増加、脾臓に髄外造血が認められた。	4mg/kg/日未満
ラット	経口, 6ヵ月間	0.5, 1, 2, 4	4mg、2mg、0.5mg/kg/日群に死亡あるいは一般状態の悪化のために安楽致死させた例があった。 0.5mg/kg/日群の死亡例には病理組織学的検査の異常は認められず、その他の群の死亡例にはリンパ節、胃腸管、膀胱壁、卵巣の赤色化及び脳底部の血腫、肺の変化などが認められた。 1mg/kg/日以上に投与群で赤血球数の減少が認められた。 2mg/kg/日以上に投与群にヘマトクリット値の減少、網状赤血球数の上昇が認められた。 4mg/kg/日群で、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値の減少が認められたが、回復期間後には上記の変化は認められなかった。また、肝臓重量の増加傾向が認められた。 2mg/kg/日以上に投与群で肺重量の増加が認められた。	0.5 mg/kg/日

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

表Ⅹ-5. レフルノミドの反復投与毒性試験成績一覧表（つづき）

動物種	投与(処置)経路 投与期間	投与用量 (mg/kg/日)	成績	無毒性量
イヌ	経口, 6 ヶ月間	0.8, 2.5, 8	<p>8mg/kg/日群で、一般状態の悪化のために安楽死させた例は、感染性の変化、汎動脈炎、重篤な貧血、白血球数増加、右心耳及び胸腺などの表面に結節性あるいは帯状の肥厚、肝臓の腫大及び限局性出血、腸間膜リンパ節の腫大、肉芽腫性炎が認められた。</p> <p>対照群を含むすべての群に角膜異常が認められたが、2.5mg/kg/日以下の投与群では試験期間中に治癒した。</p> <p>8mg/kg/日群で、脊髄反射及び姿勢反射が消失、ヘモグロビンの低値が認められた。</p> <p>2.5mg/kg/日群で呼吸困難及び口腔粘膜の蒼白が認められた。</p> <p>2.5mg/kg/日以上投与群で摂餌量、赤血球数及びヘマトクリット値の減少、ハインツ小体の形成、脾臓の髓外造血、脾臓、肝臓及び骨髄のヘモジデリン沈着の増加が認められた。ハインツ小体は回復期間後にも認められた。</p>	0.8mg/kg/日
イヌ	経口, 1 年間	0.25, 0.8, 2.5	<p>0.8mg/kg/日群で、一般状態の悪化のため安楽致死させた例では、脾臓のリンパ球枯渇、胸腺の退縮及び骨髄での造血像減少、悪液質、脱水、骨格筋及び腸管筋層の蒼白が認められた。</p> <p>2.5mg/kg/日群で皮膚赤色化や乾燥化が認められた。</p> <p>0.25mg/kg/日以上投与群で網状赤血球数の増加、ハインツ小体の形成が認められたが、剖検時に網状赤血球の増加は認められず、ハインツ小体は2.5mg/kg/日群にのみ認められた。</p>	0.25mg/kg/日未満

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

2. A771726

A771726反復投与毒性試験において、レフルノミドを反復投与したときに認められた毒性所見以外に新たな異常所見は認められなかった。

表Ⅸ－6. A771726の反復投与毒性試験成績一覧表

動物種	投与(処置)経路 投与期間	投与用量 (mg/kg/日)	成績	無毒性量
ラット	経口, 3 ヶ月間	0.5, 1, 4	4mg/kg/日群では、赤血球数及びヘモグロビン量の減少が認められた。1mg及び4mg/kg/日群で肝臓重量の増加が認められた。	0.5mg/kg/日
イヌ	静脈内, 1 ヶ月間	0.8, 2.5, 8	8.0mg/kg/日群では下痢、口腔粘膜の蒼白化、赤血球数、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値の減少、網状赤血球数の増加、ハインツ小体の形成が認められたが、これらの変化は回復期間後には消失していた。また、肝臓及び骨格筋の退色、骨髄の造血細胞の増加が認められた。	2.5mg/kg/日
イヌ	経口, 3 ヶ月間	0.8, 2.5, 8	8mg/kg/日群では全例死亡あるいは一般症状の悪化のため安楽死させた。8mg/kg/日群では体重及び摂餌量の減少、心拍数の増多、赤血球数、ヘモグロビン量、血小板数及び白血球数などの減少、脳内出血、赤血球産生の減少、マクロファージの増加、脾臓の濾胞萎縮、消化管及び扁桃の炎症、血便、自発運動減少、振せんなどが観察された。尿中にヘモグロビン、ビリルビンあるいはウロビリノーゲンが検出された。 2.5mg/kg/日以上の群に脱水、口腔内に出血、びらん及び潰瘍、消化管潰瘍、骨髄の顆粒球減少及び脾臓及び肝臓への鉄沈着が認められた。 2.5mg/kg/日群で、赤血球数及びヘモグロビン量の減少、メトヘモグロビン血小板数の増加が認められた。	0.8mg/kg/日

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(3) 生殖発生毒性試験

交配前の雄あるいは雌のラットにレフルノミドを経口投与したとき、交尾率及び受胎率は、対照群と同様にいずれも90%以上で、受胎能及び初期胚発生に影響はないものと考えられた。ラットあるいはウサギの器官形成期にレフルノミドを経口投与したとき、母動物に体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められた。ラット胎児に発育遅滞、頭部、心臓、胸骨、頸椎での奇形、ウサギ胎児に頭部、胸骨及び肩甲棘での奇形が認められた。妊娠ラットにレフルノミドを経口投与すると、活性代謝物である A771726が胎児に移行することから、胎盤を通過した A771726は胎児に奇形を誘発する可能性があると考えられた。

ラットにレフルノミドを妊娠末期から離乳まで投与したとき、妊娠末期の母動物あるいは出産に影響は認められなかったが、出生後の新生児の生存率に顕著な低下が認められた。出生から離乳までの時期に母動物に投与すると、出生児の発育分化が著しく抑制された。授乳期のラットにレフルノミドを経口投与すると乳汁中に A771726が移行することから、乳汁を介して出生児に毒性を発現する可能性があると考えられた。

表Ⅸ-7. 生殖発生毒性試験成績一覧表

動物種	投与(処置)経路 投与期間	投与用量 (mg/kg/日)	成績	無毒性量
ラット	雄: 交配前70日~交尾確認日	0.4, 1.25, 4.0	精子数減少	生殖能: 4.0 mg/kg/日 一般毒性, 精子: 1.25 mg/kg/日
	雄: 交配前70日~交尾確認日 雌: 交配前14日~離乳日	0.4, 1.25, 4.0	生存胎児数減少, 発育遅滞, 骨格異常 (四肢, 腰椎), 離乳率低下	F0雄: 一般毒性:1.25 mg/kg/日、 生殖能:4.0 mg/kg/日 F0雌: 一般毒性:4.0 mg/kg/日、 生殖能:1.25 mg/kg/日 F1児: 0.4 mg/kg/日
	妊娠7~17日 (交尾確認日を 妊娠0日目)	1, 3, 10	発育遅滞, 外表異常 (眼, 脳), 内臓 異常(眼, 脳), 骨 格異常(頭骨, 頸 椎, 胸椎)	母動物: 一般毒性, 生殖毒性: 3 mg/kg/日 F1児: 3 mg/kg/日
ウサギ	妊娠6~18日 (交尾確認日を 妊娠0日目)	1, 3, 2, 10	骨格異常(尾椎体, 胸骨)	母動物: 一般毒性, 生殖毒性: 3.2 mg/kg/日 F1児: 1 mg/kg/日
ラット	妊娠7日目~分娩21日目 (交 尾確認日を妊娠1日目)	0.4, 1.25, 4	歩行異常, 発育遅 滞, 離乳率低下, 出生児減少	母動物: 一般毒性: 0.4 mg/kg/日、 生殖毒性: 1.25 mg/kg/日未満 F1児: 0.4 mg/kg/日未満
	分娩日~分娩21日目 (交尾確 認日を妊娠0日目)	0.1, 0.3, 1	離乳率低下	母動物: 一般毒性, 生殖毒性:1 mg/kg/日 F1児: 0.3 mg/kg/日

投与経路: 経口

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

(4) その他の特殊毒性

1. 遺伝毒性試験

レフルノミドについて、ネズミチフス菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験、V79細胞を用いた HGPRT 試験、哺乳類細胞を用いた *in vitro* 不定期 DNA 合成試験、チャイニーズハムスターの骨髄細胞を用いた *in vivo* 染色体異常試験、マウスを用いた小核試験を実施した結果、いずれの試験でも陰性であった。

A771726について、ネズミチフス菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験、V79細胞を用いた HGPRT 試験、マウスを用いた小核試験を実施した結果、いずれの試験でも陰性であった。

血中に微量検出される中間代謝物の4-TFMA について、ネズミチフス菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験、V79細胞を用いた遺伝子突然変異試験、V79細胞を用いた染色体異常試験、チャイニーズハムスターの骨髄細胞を用いた *in vivo* 染色体異常試験、マウスを用いた小核試験、ラットを用いた *in vitro/in vivo* 不定期 DNA 合成試験を実施した結果、*in vitro* 試験では $\mu\text{g/mL}$ の用量で陽性であったが、*in vivo* 試験では陰性であった。

2. がん原性試験（マウス、ラット）

レフルノミドをマウスあるいはラットに24ヵ月間反復経口投与してがん原性の有無を検討した。レフルノミドによると考えられる腫瘍は認められなかったことから、がん原性はないと判断された。

3. 抗原性試験（モルモット）

モルモットを用いたレフルノミドあるいは A771726の抗原性試験において、能動的全身性アナフィラキシー反応 (ASA 反応) 及び受身皮膚アナフィラキシー反応 (PCA 反応) は陰性であった。この結果から、レフルノミド及び A771726のいずれにも抗原性はないと判断された。

4. 皮膚感作試験（モルモット）

レフルノミドあるいは A771726をモルモットの皮膚に感作し、アレルギー反応の有無について実施した結果、レフルノミド及び A771726のいずれも陰性であった。

5. 白内障に関する試験（ラット）

ラットのがん原性試験で、レフルノミド群の水晶体混濁の発症頻度が対照群に比べて高い傾向がみられたため、レフルノミドによる白内障の発生及び発生亢進あるいは増強作用について検討した。

レフルノミドを正常ラットあるいは実験的白内障ラットに反復経口投与し、白内障の発症作用あるいは増悪作用について検討した。いずれの動物においてもレフルノミド群と対照群との間に差は認められず白内障の発生及び発生の亢進あるいは増強作用はないと考えられた。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

<原薬>

劇薬

<製剤>

劇薬

処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること。

2. 有効期間又は使用期限

有効期間：3年

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて

(2) 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 11. 適用上の注意」参照

5. 承認条件等

該当しない {2015年（平成27年）3月30日公示の再審査結果をもって削除}

6. 包装

アラバ錠10mg：100錠 [10錠(PTP)×10]

アラバ錠20mg：100錠 [10錠(PTP)×10]

アラバ錠100mg：15錠 [3錠(PTP)×5]

X. 管理的事項に関する項目

7. 容器の材質

[PTP包装]

PTP：ポリ塩化ビニル、ポリエチレン、ポリ塩化ビニリデン、アルミニウム

内袋：ポリエチレンテレフタレート、アルミニウム、ポリエチレン

箱：紙

8. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同効薬：メトトレキサート、トファシチニブクエン酸塩、ミゾリビン、タクロリムス水和物、サラゾスルファピリジン、イグラチモド、ブシラミン、ペニシラミン、オーラノフィン、金チオリンゴ酸ナトリウム、ロベンザリット二ナトリウム、アクタリット、インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ、トシリズマブ、アバタセプト、ゴリムマブ

9. 国際誕生年月日

1998年9月10日（米国）

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

承認年月日：2003年（平成15年）4月16日

承認番号：アラバ錠10mg : 21500AMY00076000

アラバ錠20mg : 21500AMY00077000

アラバ錠100mg : 21500AMY00078000

11. 薬価基準収載年月日

2003年（平成15年）9月12日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2015年（平成27年）3月30日

再審査結果内容：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（医薬品医療機器等法）第14条第2項第3号イからハのいずれにも該当しない。

X. 管理的事項に関する項目

14. 再審査期間

8年間：2003年4月16日～2011年4月15日（終了）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT（9桁）番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト 電算コード
アラバ錠10mg	115677501	3999020F1029	620000416
アラバ錠20mg	115678201	3999020F2025	620000417
アラバ錠100mg	115679901	3999020F3021	620000418

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- | | 資料請求番号 |
|--|-----------|
| 1) Breedveld F. C., et al. : Ann. Rheum. Dis. 59 (11) : 841-849, 2000 | [ARA0097] |
| 2) Ichikawa Y., et al. : 新薬と臨牀 52 (7) : 891-931, 2003 | [ARA0231] |
| 3) Smolen J. S., et al. : Lancet, 353 (9149) : 259-266, 1999 | [ARA0001] |
| 4) Strand V., et al. : Arch. Intern. Med., 159 (22) : 2542-2550, 1999 | [ARA0002] |
| 5) 百々秀彦 他 : 新薬と臨牀 52 (7) : 876-890, 2003 | [ARA0230] |
| 6) Mladenovic V., et al. : Arthritis Rheum. 38 (11) : 1595-1603, 1995 | [ARA0009] |
| 7) Emery P., et al. : Rheumatology 39 (6) : 655-665, 2000 | [ARA0004] |
| 8) 立石博臣 他 : 新薬と臨牀 52 (7) : 932-958, 2003 | [ARA0232] |
| 9) Williamson R. A., et al. : J. Biol. Chem. 270 (38) : 22467-22472, 1995 | [ARA0013] |
| 10) Bruneau J. M., et al. : Biochem. J. 336 (Pt2) : 299-303, 1998 | [ARA0014] |
| 11) Knecht W., et al. : Biochem. Pharmacol., 56 (9) : 1259-1264, 1998 | [ARA0015] |
| 12) Ruckemann K., et al. : J. Biol. Chem., 273 (34) : 21682-21691, 1998 | [ARA0016] |
| 13) Kobayashi Y., et al. : J. Bone Miner. Metab. 22 (4) : 318-328, 2004 | [ARA0602] |
| 14) 保田国伸 他 : 新薬と臨牀 52 (7) : 959-968, 2003 | [ARA0233] |
| 15) Pande V. L. I., et al. : BMJ 325 (7376) : 1333, 2002 | [ARA0219] |
| 16) Kremer J. M., et al. : Ann. Intern. Med. 137 (9) : 726-736, 2002 | [ARA0076] |
| 17) Kremer J. M., et al. : J. Rheumatol. 31 (8) : 1521-1531, 2004 | [ARA0607] |

2. その他の参考文献

特になし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

レフルノミドの10mg錠、20mg錠又は100mg錠は、関節リウマチに対する効能・効果に対し承認を取得し、米国、欧州各国を含む94カ国で発売されている（2012年11月現在）。

表XII-1. 主な海外発売国

地域	国名	用法・用量	販売名	販売剤形
北米	アメリカ	初期投与量 1日 1回 100mg 3日間、維持量 1日1回 10~20 mg	ARAVA	10mg錠 20mg錠 100mg錠
	カナダ			
欧州 ¹⁾	イギリス			
	ドイツ			
	フランス			
	イタリア			
	オーストリア			
	オランダ			
	ベルギー			
	デンマーク			
	スウェーデン			
	フィンランド			
	スペイン			
オセアニア	オーストラリア			
	ニュージーランド			
	南米	ブラジル		
アルゼンチン				

1) EU加盟国では中央審査方式により審査された。スイス、ノルウェーはEU非加盟。

XII. 参考資料

表XII-2. 米国における添付文書の概要

効 能 ・ 効 果	成人の活動性関節リウマチ患者における自・他覚症候の改善、X-線像の関節糜爛及び関節裂隙狭小化で判定される関節破壊進行の抑制、身体機能の改善
用 法 ・ 用 量	<p><初期投与量> 関節リウマチ患者での半減期の長さ及び推奨されている投与間隔（24時間）を考慮し、血漿中濃度をより速やかに定常状態に到達させるために、初期投与が必要である。本剤100 mg 錠1日1回、3日間の初期用量から投与を開始することが望ましい。初期投与を行わないことで有害事象発現のリスクを減らす可能性がある。このことは、特に血液または肝毒性のリスクの高い患者、例えばメトトレキサートや他の免疫抑制作用を有する薬剤を併用または最近まで投与されていた患者では、特に重要である（「警告-肝毒性」の項参照）。</p> <p><維持量> 関節リウマチ患者の治療には、1日20 mg の投与が望ましい。1日25 mg を投与された患者の小集団（N=104）では、脱毛、体重減少、肝酵素値の上昇などの副作用発現率の増加が認められた。1日20 mg 以上の用量は望ましくない。臨床的に1日20 mg の投与で忍容性が不良な場合は、1日10 mg に減量してもよい。レフルノミドの活性代謝物の半減期は長く、活性代謝物の血漿中濃度が低下するまでに数週間かかることから、減量後は患者を慎重に観察すること。</p>
禁 忌	<ol style="list-style-type: none"> レフルノミド又は ARAVA 中のその他の成分に対して過敏症があることが分かっている患者 妊婦又は妊娠している可能性のある女性

2012年11月添付文書より

表XII-3. 欧州における添付文書の概要

効 能 ・ 効 果	成人の活動性関節リウマチ 活動性乾癬性関節炎
用 法 ・ 用 量	関節リウマチ：レフルノミドによる治療は、通常、本剤100mg を1日1回3日間の初期投与から開始する。初期投与を行わないことで、有害事象発現のリスクを減らす可能性がある（5.1の項参照）。維持量は、疾患の重症度（活動性）に応じて、本剤10mg～20mg 1日1回投与が推奨される。乾癬性関節炎には20mg を1日1回投与する。
禁 忌	<ol style="list-style-type: none"> 肝機能障害患者 本剤、又は本剤中の賦形剤に過敏症の患者（特にStevens-Johnson症候群、中毒性表皮壊死融解症、多形性紅斑の既往のある患者）肝機能障害患者 重篤な免疫不全患者、例えばAIDS 慢性関節リウマチ以外の原因による明らかな骨髄機能低下患者、又は明らかな貧血、白血球減少症、好中球減少症、あるいは血小板減少症の患者 重篤な感染症患者 使用経験が不十分のため中等度～高度の腎機能障害患者 例えばネフローゼ症候群における重篤な低蛋白血症患者 妊婦、又は本剤投与中並びに投与中止後に、活性代謝物の血漿中濃度が0.02mg/L以上である間に確実な避妊方法を用いていない妊娠可能な女性患者。本剤投与開始前に妊娠は避けること。 授乳婦

2012年3月添付文書より

XII. 参考資料

なお、本邦における効能又は効果、用法又は用量は下記のとおりである。

【効能又は効果】

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。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

妊婦に関する海外情報（FDA、オーストラリア分類）

	分類
FDA: Pregnancy Category	X (2011年7月添付文書)
オーストラリアの分類 (An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy)	X (2011年9月添付文書)

参考：分類の概要

FDA: Pregnancy Category

X : Contraindicated in pregnancy. Studies in animals or humans, or investigational or post-marketing reports, have demonstrated positive evidence of fetal abnormalities or risks which clearly outweighs any possible benefit to the patient.

オーストラリアの分類：(An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy)

X : Drugs which have such a high risk of causing permanent damage to the fetus that they should not be used in pregnancy or when there is a possibility of pregnancy.

本邦における妊婦への投与に関する使用上の注意の記載は以下のとおりである。

【使用上の注意】 抜粋

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験（ラット及びウサギ）で催奇形性作用が報告されている。[2.2、9.4.1-9.4.3 参照]

9.6 授乳婦

授乳中の女性には投与しないこと。ラットにおいて、乳汁中に移行すること及び授乳期間中に出生児に毒性が発現することが報告されている。[2.2 参照]

XII. 参考資料

(2) 小児等への投与に関する情報

出典	記載内容
欧州の添付文書 (2012年3月)	Arava is not recommended for use in patients below 18 years since efficacy and safety in juvenile rheumatoid arthritis (JRA) have not been established
米国の添付文書 (2011年7月)	The safety and effectiveness of ARAVA in pediatric patients with polyarticular course juvenile rheumatoid arthritis (JRA) have not been fully evaluated.

本邦における小児等への投与に関する使用上の注意の記載は以下のとおりである。

【使用上の注意】 抜粋

9.7 小児等

18歳未満の患者を対象とした臨床試験は実施していない。

ⅩⅡ. 備 考

その他の関連資料

<社内資料一覧>

- *1) 佐藤哲夫 他：慢性関節リウマチ（RA）患者に対する HWA486フィルムコート錠5mg、10mg、20mg、100mg の有効性、安全性及び薬物動態の検討（二重盲検無作為化割付）（試験番号2101） [ARA-01]
- *2) Rosenberg R., et al. : Comparative trial of the efficacy and safety of leflunomide and sulfasalazine versus placebo in patients with active rheumatoid arthritis（活動性慢性関節リウマチ患者におけるレフルノミド及びスルファサラジン対プラセボの有効性及び安全性の比較臨床試験）（試験番号 MN301） [ARA-02]
- *3) Löw-Friedrich I., et al. : A Phase III, double blind, randomized, placebo-controlled study to compare the activity and safety of leflunomide to methotrexate or placebo in subjects with active rheumatoid arthritis（活動性慢性関節リウマチ患者におけるレフルノミドとメトトレキサート、プラセボの有効性及び安全性を比較するための第Ⅲ相二重盲検無作為プラセボ比較対照試験）（試験番号 USA301） [ARA-03]
- *4) Löw-Friedrich I., et al. : Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of patients with severe rheumatoid arthritis（重症慢性関節リウマチ患者における leflunomide 投与の有効性及び安全性）（試験番号 YU203） [ARA-07]
- *5) Löw-Friedrich I., et al. : Comparative trial of the efficacy and safety of leflunomide versus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis（慢性関節リウマチ患者におけるレフルノミド対メトトレキサートの有効性及び安全性の比較臨床試験）（試験番号 MN302） [ARA-08]
- *6) 新井吉典 他：マウスタイプⅡコラーゲン誘発関節炎に対する Leflunomide (HWA486) の治療効果の検討 [ARA-10]
- *7) 上山清市 他：アジュバント関節炎ラットにおける骨破壊に対する Leflunomide (HWA486) の効果の検討 [ARA-11]
- *8) 新井吉典 他：マウスタイプⅡコラーゲン誘発関節炎に対する Leflunomide (HWA486) の発症予防効果の検討 [ARA-12]
- *9) 鈴木康夫 他：慢性関節リウマチの骨破壊に対する HWA486の効果 [ARA-01][ARA-14]
- *10) 柏崎禎夫 他：IRA-0932 第Ⅰ相試験－単回投与試験－（試験番号 CT101） [ARA-15]
- *11) Smith J., et al. : Investigation of the effects of activated charcoal on the pharmacokinetics of leflunomide（レフルノミドの薬物動態に対する薬用炭の作用についての検討）（試験番号 GB102） [ARA-17]
- *12) Rosenkranz B., et al. : Single dose pharmacokinetics of the major metabolite of leflunomide (HWA486) in dialysis patients（透析患者にレフルノミド（HWA486）単回投与した時のレフルノミド主代謝物薬物動態の検討）（試験番号 B101） [ARA-18]
- *13) Horn W., et al. : Pilot Investigation on the Safety and Pharmacokinetics of Leflunomide and its Active Metabolite A771726 in Patients with Impaired Liver Function（試験番号 1039） [ARA-19]

XII. 備 考

- * 14) Morrison D., et al. : Pharmacokinetic drug interaction study between leflunomide and rifampin (レフルノミドとリファンピシンの薬物動態学的相互作用に関する試験 (試験番号1033) [ARA-20]
- * 15) Meyer B. H., et al. : Interaction of leflunomide (HWA486) with a low dose oral contraceptive, Triphasil (低用量経口避妊薬 Triphasil®とレフルノミド (HWA486) の相互作用) (試験番号 ZA101) [ARA-21]
- * 16) Chan R.L., et al. : Disposition of [¹⁴C]-leflunomide in mice after a single 3mg/kg oral and intravenous dose. [ARA-22]
- * 17) Johnson C., et al. : Investigation of the absolute bioavailability of A771726 in rat following administration of HWA486 and A771726 at a dose level of 4mg kg⁻¹ (ラットに HWA486および A771726を4mg/kg 投与したときの A771726の絶対バイオアベイラビリティに関する検討) [ARA-23]
- * 18) Heybroek W. M., et al. : An investigation into the pharmacokinetics of A771726 in dog following a single oral administration of HWA486, a single intravenous administration of A771726 and a single intravenous administration of HWA486 all at a dose level of 5 mg kg⁻¹ in a three way cross-over study (イヌに投与量5 mg/kg で HWA486を単回経口投与、A771726を単回静脈内投与および HWA486を単回静脈内投与したときの、三元配置クロスオーバー試験による A77 1726の薬物動態の検討) [ARA-24]
- * 19) Chan R. L., et al. : Bioavailability of A771726, the cyano enol metabolite of HWA486, in dogs following administration of HWA486 and A771726 at a dose level of 3mg/kg [ARA-25]
- * 20) Wade A., et al. : A summary of the plasma protein binding of HWA486 and A771726 in animals and man (動物およびヒトにおける HWA486ならびに A771726の血漿蛋白結合に関する要約) [ARA-26]
- * 21) Wade A. : A study to investigate any in vitro protein binding interaction between A771726, diclofenac, ibuprofen, and tolbutamide (In vitro 蛋白結合率における A771726、ジクロフェナク、イブプロフェンおよびトルブタミド間の相互作用に関する試験) [ARA-27]
- * 22) Heybroek W. M., et al. : A study to investigate any in vitro protein binding interaction between A771726 and warfarin (In vitro での A771726とワルファリン間の蛋白結合相互作用の検討) [ARA-28]
- * 23) Wade A. : Further investigations into possible in vitro protein binding interaction between A771726 and diclofenac, ibuprofen and tolbutamide (In vitro でのジクロフェナク、イブプロフェン及びトルブタミドと A771726間の蛋白結合相互作用の可能性に対する追加試験) [ARA-29]
- * 24) Warrander A., et al. : The metabolic fate of HWA486 in rat and dog (ラットおよびイヌにおける HWA486の代謝的運命) [ARA-30]

ⅩⅡ. 備 考

- * 25) Maas J., et al. : ¹⁴C-HWA486 Transfer in 18 days Pregnant rats after Single Oral Administration of approx. 20 mg/kg Body Weight (BW) (¹⁴C-HWA486を妊娠18日目のラットに約20mg/kg 経口投与したときの胎盤通過性) [ARA-31]
- * 26) Maas J., et al. : HWA486-¹⁴C Radiokinetic Study on Excretion with the Milk in Lactating Rats after Single Oral Administration of 16 mg/kg Body Weight (BW) (HWA486-¹⁴C 16mg/kg を単回経口投与後の授乳ラットにおける乳汁移行に関する放射性薬物動態試験) [ARA-32]
- * 27) Stevens L. A., et al. : Whole body autoradiography and quantitative tissue distribution studies in the rat HWA486 (ラットにおける全身オートラジオグラフィーおよび定量的組織分布試験 HWA486) [ARA-33]
- * 28) Till C., et al. : Further in vivo and in vitro metabolic studies on ¹⁴C-HWA 486 (Leflunomide), ¹⁴C-A771726 and ¹⁴C-A813226 (¹⁴C-HWA486 (Leflunomide) ¹⁴C-A771726および¹⁴C-A813226についての in vivo ならびに in vitro での代謝に関する追加試験) [ARA-34]
- * 29) Johnson C., et al. : The isolation and identification of metabolites in urine and faeces following oral administration of ¹⁴C-HWA486 (100 mg; 1.85MBq ¹⁴C) to three healthy male volunteers (健康男性志願者3名に¹⁴C-HWA486(100mg ; 1.85MBq ¹⁴C)を経口投与後の尿、糞便中の代謝物の単離および同定) [ARA-35]
- * 30) Smith J., et al. : Investigation of the pharmacokinetics and metabolism of leflunomide in healthy male volunteers following the oral administration of ¹⁴C-labelled compound (健康男性志願者に¹⁴C - HWA486を経口投与したときの薬物動態および代謝に関する検討) (試験番号 GB101) [ARA-36][ARA-41]
- * 31) Gross G., et al. : HWA 486 / Determination of the IC₅₀ of HWA486, A771726, A813226 and TFMA oxanilic acid on the metabolism of model substrates of CYP450 isozymes in the microsomal liver fraction of man (HWA486 / ヒト肝臓ミクロゾーム画分における CYP450アイソザイムのモデル基質代謝に対する HWA486、A771726、A813226および TFMA オキサニリン酸の IC₅₀ の測定) [ARA-38]
- * 32) Gross G. : In vitro interaction study on the influence of A 771726 on the metabolism of Diclofenac (ジクロフェナクの代謝に対する A771726の影響に関する in vitro 相互作用試験) [ARA-39]
- * 33) Steinsträßer A., et al. : Investigation in healthy subjects of the bioavailability of a 20 mg oral dose of HMR1726 compared to leflunomide, and of the pharmacokinetics, safety and tolerability of 20 mg and 100 mg oral dose of HMR1726 (試験番号 HMR1726C/1001) [ARA-42]
- * 34) Brockmeier D., et al. : Safety and pilot pharmacokinetics of intravenous A771726, a metabolite of leflunomide, and investigation of early urinary metabolite formation レフルノミドの代謝物であるA771726の静脈内投与の安全性および予備的薬物動態及び初期の尿中代謝物の検討に関する試験 (試験番号1024) [ARA-43]

XII. 備 考

<その他資料>

#1) EMEA public statement on leflunomide (Arava) – pancytopenia and serious skin reactions – . London, 25 October 1999, EMEA/31637/99,

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2010/08/WC500095441.pdf

#2) EMEA public statement on leflunomide (Arava) – Severe and serious hepatic reactions – . London, 12 March 2001, Doc. Ref:EMEA/H/5611/01/en,

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2009/12/WC500018389.pdf

