

2004年8月3日

厚生労働大臣 坂 口 力 殿
アベンティス ファーマ株式会社
代表取締役社長 ジェームズ・ミッチャム殿

アラバ（レフルノミド）の一般臨床使用の停止と 安全性にかかわる情報の全面公開を求める要望書

薬害オンブズパーソン会議
代 表 鈴 木 利 廣

〒160-0004 東京都新宿区新宿 1-14-4 AMビル 4階

TEL 03-3350-0607

FAX 03-5363-7080

e-mail yakugai@t3.rim.or.jp

第 1 要望の趣旨

厚生労働省とアベンティス ファーマ株式会社は、次の事項について、協同して必要な措置をとること。また、アベンティス ファーマ株式会社が主として行うべき事項については、厚生労働省はアベンティス ファーマ株式会社を指導すること。

1. アラバ（レフルノミド）の一般臨床使用を一時停止し、本剤の使用を厳密に管理された臨床試験に限定する。
2. 死亡例が報告された以降の安全性にかかわる情報を直ちに整理し、全面的に情報公開する。
3. 本剤の治療上の位置づけの明確化のため、標準薬剤であるメトトレキサートが無効ないし使用不能の症例での、第2選択剤としての本剤の有効性、安全性についてデータを整理して示す。そうしたデータが不足しているなら、臨床試験を行い明らかにする。

第 2 要望の理由

1 . 日本でのこれまでの経過

アラバ(レフルノミド)は、関節リウマチを適応として、海外での比較臨床試験成績などに基づき 2003 年 4 月承認され、2003 年 9 月に発売された。

本剤は、申請前の動物での毒性試験で安全域が担保されず、臨床試験でも毒性試験で認められた所見と同様の所見が認められ、やはり安全域が担保されていない(1)。承認に際しては、すでに欧米で重篤な肝障害などが問題になっており、また半減期が非常に長いことなどから、添付文書に多数の警告を記載し、また一旦は販売中止になっていたクエストラン(コレステラミン)を本剤有害反応に対処する医薬品として再発売、さらには市販後の全例調査体制をとるなど、いわば「万全の体制」をひいて販売を開始したにもかかわらず、2004 年 1 月、間質性肺炎がおき、発売後 4 か月で 5 人が死亡したことが明らかになった。

厚生省は 1 月 30 日、本剤に関する安全対策をまとめ、アベンティス ファーマ株式会社に使用上の注意を改訂するよう指示。肺障害の合併、既往歴のある患者では、投与を直ちに中止。既往が確認できていないケースでは、胸部エックス線検査や CT 検査での間質性肺炎の所見の有無を確認。新たに投与開始する場合でも、同様の検査を実施してから投与するよう求めた(2)。

なお、ランセット誌 2004 年 2 月 7 日号によれば、世界で 40 万人が本剤を服用し、間質性肺炎の有害反応の報告は 80 例に上るが、今回の日本の症例まで死亡には至っていなかったとされる(3)。

本剤は、標準薬剤であるメトトレキサートに比し、「間質性肺炎の発症および増悪の副作用が非常に少ない」として専門医に期待感を与えていたが、蓋を開けてみると、1%以上の確率で間質性肺炎の副作用が出現している。特に実際の間質性肺炎死亡例はメトトレキサートが使用不能の症例で起こっており、本剤の存在意義に危惧をもたらしている。

2 . 欧米での本剤の経過

本剤は、米国では 1998 年、欧州では 1999 年にすでに発売されているが、市販後の重篤な血液障害、皮膚症状の報告で、欧州で 1999 年 10 月に(4)、米国では 2000 年 2 月に(5)添付文書改訂で注意喚起されている。同じく重篤な肝障害で、欧州において 2001 年 3 月に添付文書改訂で注意喚起(6)、米国では、2003 年 10 月(7)、命を脅かす肝毒性・感染症について太字の新たな警告をし、医療従事者に注意喚起している。

米国パブリック・シティズンは、すでに 2002 年 3 月に、「同剤に重篤な肝毒性などの害反応があり、代替のより有効で安全な治療剤が存在している」との理由で、FDA に、本剤の市場からの撤去を求めている(8)。

ごく最近にも、米国 FDA の Bonnel ら(9)が、2002 年に発表された 2 例の末梢神経障害を機会に、市販後に FDA に報告された運動機能異常が回復しない例など重篤な症例を含む 80 例の神経障害例を分析し、アラバ(レフルノミド)による直接の毒作用と結論している。これは、承認前資料には記載のない、市販後に明らかになった重篤な有害反応である。

3 . 本剤の一般臨床使用を一時停止し、安全性とともに、関節リウマチ治療での有用性、位置づけについて臨床試験で再検討すべき理由

- 1) 本剤の承認はブリッジング・スタディに基づくものであり、日本では第 III 相試験を実施していない(1)。我々はブリッジング・スタディによる承認を全く否定するものではないが、本剤の第 III 相試験では、効果においては標準薬剤であるメトトレキサートや、スルファサラジンに勝るものではないとのデータが得られている(1)。
- 2) 日本においては間質性肺炎が 1 % を超える頻度で認められ、死亡例も出ている。日本の第 II 相試験で間質性肺炎の有害反応は報告されていないが、52 週間の長期投与試験で 110 例中 43 例(61 件) 39.1% に上気道感染が起きており、その中には間質性肺炎を予想させる症例も混在していた可能性が否定できない。
- 3) 関節リウマチ治療上の本剤の位置づけをより明確にする必要がある。本剤が、標準薬剤であるメトトレキサートやスルファサラジンに勝るものでなく、死亡につながるような有害反応も多いことは、第 1 選択薬とは言えないことを意味している。第 2 選択薬として用いるにも現状ではエビデンスが足りないと考える。
- 4) 予想される危険性を上回る事態が生じたのであるから、その理論的限界性を真摯に認めて、あらためて厳密な管理下での臨床試験を日本で実施し、安全性を再確認すべきであると考え。メトトレキサートおよびスルファサラジンが無効、ないし過敏反応などでこれらの薬剤を用いることができない症例で、第 2 選択剤として本剤を使用するならば、第 2 選択薬剤としての有効性、安全性についてデータを示すか、なければ臨床試験を行う必要がある。
- 5) 現在関節リウマチの治療剤は、標準薬剤のメトトレキサートをはじめ、比較試験対照薬剤のスルファサラジンなど複数の薬剤が存在する。したがって、

本剤の一般臨床使用を一時停止して臨床試験で安全性・有用性を確認することは、患者の不利益をもたらさず、科学的かつ倫理的な態度である。

4 . 安全性にかかわる情報の全面的公開の必要性

今回の事態は、肺がん治療用にイレッサを短期間で認可し、多数の死亡者を出したことに通じるものがある。

本剤については、間質性肺炎での死亡率が高いことが問題になって以降も、医療関係者や患者・市民に情報が十分に公開されていない。安全性にかかわる情報の全面的公開が必要である。また、アラバ（レフルノミド）と間質性肺炎などの肺障害との因果関係検討の現況についても明らかにされる必要がある。

文献など

- 1) 医薬品医療機器情報提供ホームページ 新薬の承認に関する情報
アラバ <http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g0304.html>
- 2) 医薬品医療機器情報提供ホームページ 使用上の注意の改訂について
レフルノミド <http://www.info.pmda.go.jp/kaitei/kaitei20040130.html#1>
- 3) McCurry J. Japan deaths spark concerns over arthritis drug. Lancet. 2004 Feb 7;363(9407):461.
- 4) EMEA, Public Statement on Leflunomide (Arava) - Pancytopenia and Serious Skin Reactions(1999.OCT)
<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pus/3163799EN.pdf>
- 5) FDA(2000.Feb)
<http://www.fda.gov/medwatch/safety/2000/feb00.htm#arava>
- 6) Aventis Pharmaceuticals, [October 2003 IMPORTANT PRESCRIBING INFORMATION Dear Healthcare Professional.](http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2003/arava_deardoc.pdf)
http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2003/arava_deardoc.pdf
- 7) Public Statement on ARAVA (Leflunomide) - Severe and serious Hepatic Reactions (see also Revised EPAR)(2001/MAR)
<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pus/561101en.pdf>
- 8) <http://www.citizen.org/pressroom/release.cfm?ID=1067> なお、パブリック・シティズンの要望書本文もこのサイトに掲載されている
- 9) Bonnel RA, Graham DJ. Peripheral neuropathy in patients treated with leflunomide. Clin Pharmacol Ther. 2004 Jun;75(6):580-5.