

サノフィ・アベンティス株式会社 殿
厚生労働大臣 柳澤伯夫 殿

「『アラバ要望回答書』に対する意見書』について」
に対する反論と再度の要望

2007年4月20日

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

要望の趣旨

- 1 間質性肺炎の発症割合の推移推定に必須の月別の新規処方開始件数、処方件数、販売数量処方件数等を明らかにすること
- 2 13週以降発症例のデータを用いたリスク因子の解析を早急に明らかにすること
- 3 初期負荷投与量(Loading dose)をはじめ用量・用法を再検討すること
- 4 一般臨床使用を停止すること

要望の理由

第1 はじめに

当会議は、2004年8月3日、厚生労働大臣とアベンティスファーマ株式会社に対し、「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」を提出し、アラバ（レフルノミド）の一般臨床使用の停止等を求めた。これに対して、貴社から、2004年11月26日、「アラバ要望回答書」により回答がなされ、「条件に合致する施設のみで厳密な管理下においてのみ本剤は使用されています」としてこれを拒んだ。そこで、当会議は、2005年5月20日、「『アラバ要望回答書』に対する意見書」を提出し、再度一般臨床使用の停止を求めたところ、貴社は2006年10月12日、「『アラバ要望回答書』に対する意見書』について」によ

り回答をした。

貴社は、下記資料を引用し、間質性肺炎の症例数、発症率は低下傾向を認めているため、「『一般臨床使用の停止』は必要ない」と回答した。

記

資料 1：アラバ錠全数調査（使用成績調査）コホート A の中間報告（2006 年 1 月）

資料 2：アラバ錠投与患者における間質性肺炎等の最新の発現状況（2006 年 8 月 31 日）

資料 3：アラバ錠定期安全性速報 35 ヶ月報告（2006 年 7 月 23 日現在）

しかし、これら資料は、間質性肺炎発症率に関する基本的データを欠いているために、発症率が減っているとの判断はできない。

そこで、これらのデータとしての欠陥を指摘しつつ、改めてアラバに関して要望をするものである。

第 2 上記資料の問題点及び要望

1 月別の新規処方件数等を明らかにすべきである

上記資料においては、間質性肺炎の新規発症を計算するために必要な分母にあたる、月別の新規処方開始件数、月別処方件数、月別販売数量のデータが依然として不明のままである。

そのため、間質性肺炎の発症割合が低下しているかどうか、死亡例を含む重篤な間質性肺炎の発症割合が減少しているかどうかを適切に計算できないままである。これでは間質性肺炎の症例数、発症率は低下傾向を認めているという貴社の回答は信用性が全くないものというべきである。

よって、月別の新規処方開始件数、処方件数、販売数量のデータを明らかにするよう求める。

2 投与開始後 13 週目以降の発症例についてデータを用いたリスク因子の解析を至急行なうべきである

上記資料 1 中の間質性肺炎のアラバ投与開始後週別の発症数（資料 1 p.11）では、6 例の死亡例のうち 4 例が 10 週目以降の患者であることが示されている。そして、12 週目にも 2 例が死亡していることが示されている（死亡例の 3 分の 2 が 10～12 週に生じている）。

また、79 例中 33 例（46.5%）が投与後 13 週目以降に間質性肺炎を生じており、そのうち 13 例（18.3%）は 24 週目以降であった（資料 3 p.8）。

添付文書によれば、アラバは活性代謝物 A771726 の消失半減期が約 2 週間と他の薬

剤に比べても長いことから、長期間のリスク解析が不可欠である。ところが、これら 13 週目以降の発症例のリスク因子については、上記資料では全く検討されていない。これでは、アラバが間質性肺炎発症のリスク因子であるか否かの検討が十分に出来ないのであって、間質性肺炎の症例数、発症率は低下傾向を認めているという貴社の回答は信用性が全くないものとなる。

よって、投与開始後 13 週目以降に間質性肺炎を発症した例について、データを用いたリスク因子の解析を早急に明らかにするよう求める。

3 初期負荷投与量 (Loading dose^{*1}) をはじめ用量・用法を再検討すべきである

資料 1 に基づいて計算すると、アラバを投与するに際して初期負荷投与量 (Loading dose) を実施したか否かで重篤な間質性肺炎発症割合を比較すると、初期負荷投与量 (Loading dose) 非実施例では 0 % (0/349) であったのに対して、初期負荷投与量 (Loading dose) 実施例では 1.0 % (16/1662) であった ($p = 0.051$)。

これは、有意水準の 5 % に極めて近く、初期負荷投与量 (Loading dose) が重篤な間質性肺炎を起こす危険因子であることを強く示唆するものであった。

しかし、資料 1 (p.7) では、初期負荷投与量 (Loading dose) が副作用のリスク因子であると認めながら、添付文書の用法及び用量では初期負荷投与量 (Loading dose) を実施するままになっている。

他方、資料 1 では、「有効性について」と題し、初期負荷投与量 (Loading dose) 実施群と非実施群の使用前後の赤沈や CRP 値、朝のこわばりの点数の差を示している (p.27)。例えば、「朝のこわばり」は、初期負荷投与量 (Loading dose) 実施群では 40.8 点低下、初期負荷投与量 (Loading dose) 非実施群では 24.9 点低下としており、あたかも、初期負荷投与量 (Loading dose) 実施群の方が有効性が高いと印象付けるデータの提示の仕方となっている。しかし実際は、初期負荷投与量 (Loading dose) 実施群と非実施群との群間比較を行うと、2 週間目の CRP で実施群の方が有意に低値であった以外は、両群に有意の差はなかった。

したがって、統計学的には初期負荷投与量 (Loading dose) 実施群の有効性を主張することはできない。

このようにアラバは間質性肺炎の発症の危険性が強いことに加えて、初期負荷投与量 (Loading dose) 実施の有無で有効性に有意な差がないことを考慮すれば、アラバの用量・用法についての再検討が必要である。

よって、初期負荷投与量 (Loading dose) をはじめアラバの用量・用法を再検討すべきである。

*1 初期負荷投与量 (薬剤の効果を得るために、治療の初めに与える比較的多めの用量)

4 一般臨床使用の停止を求める

以上の指摘から明らかなように、上記 3 資料をもとにしても「『一般臨床使用の停止』は必要ない」という結論になりうるものではない。アラバに関しては、1 か月あたりの新規患者数は、少なくとも、販売開始 4 か月の約 770 人（3088/4）から、2004 年 2 月以降は約 100 人（(6085-3088)/30）に激減している。この使用者の激減が、事実上、間質性肺炎をはじめ、重篤な合併症を減少させている主要な原因である。このことは、むしろ、一般臨床使用の停止の正当性を裏付けるものである。

また、3 で指摘したように用量・用法が適切でなく再検討すべきということは、基本的な承認事項の変更を意味するのであり、一般臨床使用を停止し、改めて治験を実施する必要がある。

よって、当会議としては、改めて一般臨床使用の停止を求める次第である。

第 3 結論

以上により、当会議は、貴社に対して、要望の趣旨記載の事項の履行を求める次第である。

以上