

福岡県医発第 2014号

平成16年 2月13日



各 医 師 会 長 殿

福岡県医師会

会長 関 原 敬次郎



抗リウマチ剤「アラバ錠」に関する緊急対応及び安全対策について

標記の件につきまして、日本医師会より通知がありましたのでお知らせいたします。

アベンティスファーマ株式会社では、昨年9月に発売した「アラバ錠」投与において間質性肺炎による死亡例（5例）が報告されたことから、別添のとおりプレスリリースを行い注意喚起をしております。

間質性肺炎の発現あるいは増悪と「アラバ錠」との関連性については現在精査中とのことですが、間質性肺炎・肺線維症を合併もしくは既往歴のある患者には新規処方を避け、また処方中の患者が間質性肺炎・肺線維症を発症もしくは既往歴のある場合には投薬を中止すること等を求めています。

また、厚生労働省では、呼吸器及びリウマチ領域の専門家による検討を踏まえ、アベンティスファーマ株式会社に対し、別添のとおり使用上の注意の改訂を指示しております。

つきましては、本件についてご了知いただくとともに、貴会会員への周知方につきご高配賜りますようお願い申し上げます。



(地 I 2 2 8 F)

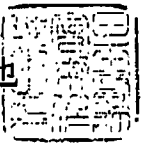
平成 1 6 年 1 月 2 7 日

都道府県医師会

担 当 理 事 殿

日本医師会常任理事

櫻 井 秀 也



抗リウマチ剤「アラバ錠」に関する緊急対応について

時下ますますご清栄のこととお慶び申し上げます。

さて、アベンティスファーマ株式会社では、昨年 9 月に発売した抗リウマチ剤「アラバ錠」投与患者において間質性肺炎による死亡例（5 例）が報告されたことから、別紙の通りプレスリリースを行い注意喚起をしております。

間質性肺炎の発現あるいは憎悪と「アラバ錠」との関連性については現在精査中とありますが、間質性肺炎・肺線維症を合併もしくは既往歴のある患者には新規処方を受け、また「アラバ錠」処方中の患者が間質性肺炎・肺線維症を発症もしくは既往歴のある場合には投薬を中止すること等を求めています。

取り急ぎ F A X にて情報提供いたしますので、貴会におかれましても本件についてご了承賜りますようお願い申し上げます。

なお今後、厚生労働省による対応が発表され次第、改めてご連絡申し上げます。



2004年1月27日

報道関係者各位

抗リウマチ剤「アラバ錠」緊急対応について

アベンティス ファーマ株式会社（社長：ジェームズ・ミッチャム、本社：東京都港区）が、昨年9月12日に発売した抗リウマチ剤「アラバ錠 10mg、20mg、100mg」（一般名：レフルノミド）において間質性肺炎による死亡が5例報告されましたので、処方あるいは購入頂いている医療機関、調剤薬局、卸に対して、1月23日（金）より緊急対応の連絡を致しました。

アベンティスは、アラバ錠が関与する可能性がある間質性肺炎の副作用に関する事実を、正確かつ迅速に情報提供していくことにより、アラバ錠の全ての顧客（患者さん、医療機関、調剤薬局、卸等）に本剤の適正使用を理解して頂き、新たな間質性肺炎による副作用の発生を最小限に留める為に今回の発表を行い、患者さんにも広く注意を喚起することに決定致しました。

アラバ錠は現在、市販後の全例調査を実施しており、1月26日現在、9,412例の登録を頂いておりますが、間質性肺炎の発現あるいは増悪が16例（うち死亡5例）報告されました。なお、16例中9例が既往歴・合併症に間質性肺炎ないしは肺線維症を有しておりました。（死亡5例中：間質性肺炎ないしは肺線維症の合併症あり3例、不明2例）

<間質性肺炎での死亡例一覧表>

	発現日もしくは増悪日	死亡日	情報入手日	厚生労働省への報告日（注1）
1	12月26日	1月5日	1月6日	1月15日
2	12月27日	1月6日	1月8日／14日（注2）	1月23日
3	1月13日	1月19日	1月19日	1月23日
4	12月頃	1月15日	1月20日	1月23日
5	12月24日	1月26日	1月26日	1月26日（口頭）

注1）重篤な既知の副作用の場合は、報告を受け30日以内に報告する義務がある。未知の場合はそれが15日以内となる。未知かつ死亡例の場合は3日以内にFaxで報告する必要がある。

注2）1月8日時点では肺炎での死亡との報告、詳細調査入手の1月14日に間質性肺炎での死亡と判明

間質性肺炎の発現あるいは増悪と本剤との関連性につきましては、現在精査致しております。

このような状況を鑑み、アベンティスは間質性肺炎に関する安全性情報を厚生労働省に報告すると共に、アラバ錠を処方頂いているすべての医療機関（403 施設）と取り引き卸（64 軒）に対して、Fax・電話での情報提供及び、MR の訪問により以下の対応をお願い致しました。また、アラバ錠を購入いただいている調剤薬局（493 軒）に対しても情報提供を行っております。

1. 間質性肺炎・肺線維症を合併もしくは既往歴のある患者様にはアラバ錠の新規処方を避けて下さい。また、現在アラバ錠を処方中の患者様においても、間質性肺炎・肺線維症を合併もしくは既往歴のある場合は、投与を中止して下さい。
2. 添付文書中に記載のある通り、「間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状があらわれた場合には、速やかに胸部X線等の検査を行い、本剤の投与を中止するとともに適切な処置を行う」ことを徹底下さい。
併せて、患者様への服薬指導において、これらの症状があらわれた場合には、次の来院日を待たずに速やかに処方医に連絡・来院していただくようご指導下さい。
3. 既往歴や症状がない場合でも、安全を期するためアラバ錠の投与開始時に胸部X線等の検査をして下さい。

アラバ錠は承認条件として、厚生労働省から 3,000 例の全例調査が義務付けられております。これは、日本の関節リウマチ患者さんにおける本剤の副作用発現状況を早期に把握し、今後の適正使用に役立てるためです。全例調査はリウマチ専門医の在籍される、限られた医療機関で実施されております。また、アラバ錠が処方された患者さんは全て登録されています。これにより、アベンティスはアラバ錠を処方あるいは購入頂いている医療機関、調剤薬局に対して、今回の緊急対応連絡を迅速に実施することが可能となりました。（参考資料 1：間質性肺炎発現の経緯）

また、アベンティスのホームページ上で、昨年 10 月より「アラバ 安全性情報」を患者さんと医療機関向けに公開しております。

アベンティス ファーマ株式会社ホームページ <http://www.aventispharma.jp/>

なお、参考資料として、以下の文書を添付致します。

1. 間質性肺炎発現の経緯
2. アラバ錠を処方頂いている医療機関に送付した Fax の原稿
3. アラバ全例調査概要
4. 昨年のアラバ錠発売時のプレスリリース

本プレスリリースに関するお問い合わせ：

アベンティス ファーマ株式会社 コミュニケーション部 （担当：菊池・長谷川）

Tel. (03) 5571-6314

Fax (03) 5571-6203

(地 234)

平成16年2月3日

都道府県医師会

担 当 理 事 殿

日本医師会常任理事

櫻 井 秀 也

「アラバ錠(レフルノミド)」による間質性肺炎に係る安全対策について

時下ますますご清栄のこととお慶び申し上げます。

さて、アベンティスファーマ株式会社の抗リウマチ剤「アラバ錠(レフルノミド)」に関する緊急対応につきましては、既に1月27日付(地 228F)の文書をもってご連絡申し上げたところです。

今般厚生労働省では、呼吸器及びリウマチ領域の専門家による検討を踏まえ、アベンティスファーマ株式会社に対して、別紙の通り使用上の注意の改訂を指示いたしましたので、改めてご連絡申し上げます。

つきましては、貴会におかれましても本件についてご了知いただくとともに、貴会管下郡市区医師会への周知方につき、ご高配賜りますようお願い申し上げます。

平成 1 6 年 1 月 3 0 日

(照会先)
医薬食品局安全対策課
俵木 (内線 2755)
田宮 (内線 2753)

アラバ錠 (レフルノミド) による間質性肺炎に係る安全対策について

標記については、平成 16 年 1 月 29 日に行われた呼吸器及びリウマチ領域の専門家による検討を踏まえ、本日、アベンティス ファーマ株式会社に対して下記のとおり指示しましたのでお知らせします。

記

- 1 . 下記の措置を講じつつ、投与症例について全例を登録した調査を引き続き実施し、レフルノミド製剤による間質性肺炎の発症リスクに関する検討を行うこと。

本剤を投与中の患者で間質性肺炎、肺線維症等の肺障害、日和見感染による肺炎 (以下「間質性肺炎等」という。) の合併または既往のある患者は、直ちに投与を中止する。

本剤を投与中の患者で間質性肺炎等の合併または既往の確認がなされていない患者に対しては、胸部 X 線検査または C T 検査により、間質性肺炎等の所見の有無を確認し、間質性肺炎等の所見が確認された場合には投与を中止する。

新たに本剤による治療を開始するにあたっては、胸部 X 線検査または C T 検査により、間質性肺炎等の合併または既往の有無を確認し、間質性肺炎等の合併または既往が確認された場合には投与を行わない。

- 2 . 別紙のとおり使用上の注意を改めること。

別紙

【医薬品名】レフルノミド

【措置内容】以下のように使用上の注意を改めること。

[警告] の項の重篤な副作用に関する記載を

「本剤の投与において、重篤な副作用（汎血球減少症、肝不全、急性肝壊死、感染症、間質性肺炎等）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。」

と改め、

「間質性肺炎、肺線維症等の肺障害、日和見感染による肺炎の合併又は既往歴のある患者で間質性肺炎が急速に増悪して致死的な経過をたどる症例が報告されている。このため、本剤による治療を開始するにあたり、間質性肺炎、肺線維症等の肺障害、日和見感染による肺炎の合併又は既往の有無を胸部X線検査等で確認し、投与の可否を慎重に判断すること。〔「慎重投与」の項参照〕」

を追記し、副作用の発現の可能性に関する記載を

「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。

発熱、発疹、皮膚そう痒感、口内炎、倦怠感、黄疸、咳嗽、呼吸困難」

と改め、[慎重投与] の項に

「間質性肺炎、肺線維症等の肺障害、日和見感染による肺炎又はそれらの既往歴のある患者〔間質性肺炎が増悪し致死的な経過をたどる例が報告されている。〕」

を追記し、[重要な基本的注意] の項に

「間質性肺炎の発症又は増悪が起こることがあり、急速に発症、悪化し、致死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。投与中は発熱、咳嗽、呼吸困難等の臨床症状やK L - 6、C R P等の検査値に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部X線等の検査を実施し、本剤の投与を中止するとともに副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。なお、薬物除去法を実施することが望ましい。
〔「副作用」、「その他の注意」の項参照〕

を追記し、〔副作用〕の「重大な副作用」の項の間質性肺炎に関する記載を

「間質性肺炎：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K L - 6、C R P等の検査値の異常が認められた場合には、速やかに胸部X線等の検査を行い、本剤の投与を中止するとともに副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。」

と改める。