

\* \* 2009年8月改訂 (第7版)  
\* 2006年1月改訂

日本標準商品分類番号
873999

貯 法：室温保存  
使用期限：外箱に表示

\* \* 劇薬、処方せん医薬品：注意—医師等の処方せんにより使用すること

抗リウマチ剤 (DMARD)

アラバ錠<sup>®</sup> 10mg

アラバ錠<sup>®</sup> 20mg

アラバ錠<sup>®</sup> 100mg

Arava<sup>®</sup>

レフルノミド製剤

	アラバ錠 10mg	アラバ錠 20mg	アラバ錠 100mg
承認番号	21500AMY00076	21500AMY00077	21500AMY00078
薬価収載	2003年9月	2003年9月	2003年9月
販売開始	2003年9月	2003年9月	2003年9月

0809-01816 D0221016

sanofi aventis

### 【 警 告 】

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。
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。[「1. 慎重投与」の項参照]
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。
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 [「薬物動態」1 の項参照]、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。
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。[「10. その他の注意」の項参照]
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。
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

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。

### 【 禁 忌 (次の患者には投与しないこと) 】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦、妊娠している可能性のある婦人又は授乳中の婦人 [「2. 重要な基本的注意」、 「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]
3. 慢性肝疾患のある患者 [副作用が強くあらわれるおそれがある。]

### 【 組成・性状 】

販売名	アラバ錠10mg	アラバ錠20mg	アラバ錠100mg
有効成分 (1錠中)	レフルノミド10mg	レフルノミド20mg	レフルノミド100mg
添加物	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	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、黄色三酸化鉄	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
色・剤形	白色のフィルムコーティング錠	微黄白色のフィルムコーティング錠	白色のフィルムコーティング錠
外形			
直径(mm)	7.1	7.1	9.6
厚さ(mm)	4.1	4.1	5.2
重量(mg)	153.5	153.5	376.5
識別コード	ZBN	ZBO	ZBP

### 【 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。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。

### 〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

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。
2. 患者背景（例えば体重50kg未満の非喫煙女性）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。【【薬物動態】1の項参照】
3. 本剤1日20mg投与中にALT(GPT)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(GPT)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。【【10. その他の注意】の項参照】
4. 本剤の効果は、通常、投与開始後2週間～3ヵ月で発現するので、少なくとも3ヵ月間は継続投与し、効果をみるのが望ましい。
5. 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。

## 【使用上の注意】

### 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (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。〕
- (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。〕
- (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、又は現在投与中の患者〔副作用の発現を助長するおそれがある。〕
- (4)腎障害のある患者〔副作用の発現を助長するおそれがある。〕
- (5)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。〕
- (6)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。〕

### 2. 重要な基本的注意

- (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。
- (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。

- (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（PaO<sub>2</sub>）の検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともに薬物除去、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。【【4. 副作用】、【10. その他の注意】の項参照】
- (4)汎血球減少症、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死融解症、重篤な感染症、重篤な肝障害等の重篤な副作用が発現した場合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。【【10. その他の注意】の項参照】
- (5)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。
- (6)妊娠する可能性のある婦人には、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。【【10. その他の注意】の項参照】
- (7)本剤投与中に妊娠を希望する婦人には、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。【【10. その他の注意】の項参照】
- (8)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。【【10. その他の注意】の項参照】
- (9)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。
- (10)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。
- (11)アルコールによる肝障害を助長させるおそれがあるため、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。

### 3. 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。【【薬物動態】7の項参照】

## 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。
コレステラミン 薬用炭	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。	コレステラミン（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	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	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	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 <sub>max</sub> が上昇したとの報告がある。【薬物動態】7の項参照】	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。

## 4. 副作用

本剤の承認時までの副作用発現状況は以下の通りである。

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1339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かったが、観察を十分に行うこと。

### (1) 重大な副作用

**1) アナフィラキシー様症状（0.1%未満）**…アナフィラキシー様症状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し適切な処置を行うこと。

**2) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（0.1%未満）、中毒性表皮壊死融解症（頻度不明\*）**…皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）及び中毒性表皮壊死融解症があらわれることがあるので、このような症状があらわれ

た場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

**3) 汎血球減少症（0.1%未満）**…汎血球減少症があらわれることがあるので、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。

**4) 肝不全、急性肝壊死（頻度不明\*）、肝炎（0.1%未満）、肝機能障害（0.3%）、黄疸（0.1%未満）**…致死的な肝不全、急性肝壊死が報告されている。ALT(GPT)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。【2. 重要な基本的注意】の項参照】

**5) 感染症（0.65%）**…重篤な感染症（肺炎（カリニ肺炎を含む）（0.3%）、敗血症（0.1%未満）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。なお、薬物除去法を実施する場合には、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。

**6) 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、動脈血酸素分圧(PaO<sub>2</sub>)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)を考慮に入れ適切な処置を行うこと。

**7) 膵炎（頻度不明\*）**…重篤な膵炎が報告されているので、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。

※：頻度不明は、市販後に自発報告されたため頻度が算出できないことを示す。

### (2) その他の副作用

	10%以上	1%～10%	1%未満
消化器	下痢	嘔気・嘔吐、腹痛、食欲不振、口腔内潰瘍形成、口内炎、消化不良、胃腸障害	便秘、胃炎、鼓腸
肝臓		肝機能検査値異常(γ-GTP、ALP、ALT(GPT)、AST(GOT)、LDH、ビリルビンの上昇)	
循環器		血圧上昇	胸痛
血液		白血球減少症	貧血、好酸球增多症、血小板減少症
精神神経系		頭痛、めまい	口内乾燥、多汗、感覚異常、不安
皮膚		脱毛症、発疹、そう痒症、爪の障害、皮膚乾燥	蕁麻疹
代謝			低カリウム血症、高脂血症

	10%以上	1%～10%	1%未満
呼吸器系		上気道感染、気管支炎、咳嗽増加	鼻炎
泌尿器・生殖器系		尿沈渣異常、蛋白尿	尿路感染、月経障害
その他		体重減少、無力症、発熱	味覚障害、血管炎、末梢性ニューロパシー

## 5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

## 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある患者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。【禁忌】の項参照]

(2)授乳中の婦人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。【禁忌】の項参照]

## 7. 小児等への投与

18歳未満の患者に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]

## 8. 過量投与

徴候、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、 $\gamma$ -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。

処置：薬物除去法〔「10. その他の注意」の項参照〕を施行する。

## 9. 適用上の注意

### (1)薬剤交付時

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報告されている。]

### (2)服用時

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。

## 10. その他の注意

### (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、コレステラミン無水物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。〔「3. 相互作用」、【薬物動態】8の項参照〕

### 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、コレステラミン無水物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、コレステラミンの投与期間を調節する。

### 2)妊娠を希望する場合

コレステラミン無水物4gを1日3回、17日間反復経口投与する。コレステ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 $\mu$ 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 $\mu$ g/mL以上であった場合、コレステ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 $\mu$ 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。)

### 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。

### 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。

### (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。二重盲検相での成績では、肝炎、黄疸等の肝疾患は報告されなかったが、ALT(GPT)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(GPT)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を3日間、維持量として1日1回20又は10mgである。

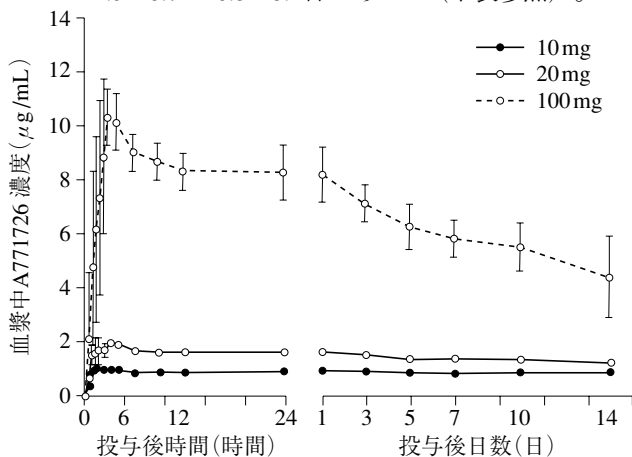
(3)臨床試験は国内で1年間、海外で2年間までの期間で実施されており、この期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。

## 【薬物動態】

### 1. 血漿中濃度

#### (1)単回投与

日本人健康成人男子17例にレフルノミド10、20及び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の半減期は $14.9 \pm 5.7 \sim 16.3 \pm 3.4$ 日であった(下表参照)<sup>1)</sup>。



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濃度推移(平均±S.D., n=6、100mg投与群のみn=5)

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の薬物動態パラメータ

投与量	C <sub>max</sub> (µg/mL)	T <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-t</sub> (µg·h/mL)	t <sub>1/2β</sub> (day)	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 <sup>a)</sup>	0.48±0.12
100mg	10.61±1.17	3.2±0.8	3530±1423	14.9±5.7 <sup>a)</sup>	0.52±0.16

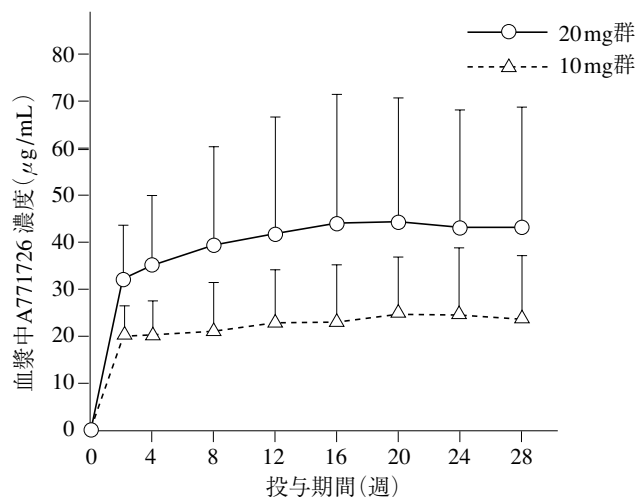
2-コンパートメントモデルによる解析

平均±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)

#### (2)反復投与

日本人関節リウマチ患者を対象に、レフルノミド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23.9µg/mL及び約43.0µg/mL(28週時の平均値)を示した<sup>2)</sup>。



レフルノミド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±S.D.)

#### (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<sup>3)</sup>。

要因			C <sub>ss</sub> (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±S.D.

### 2. 吸収・代謝・排泄(日本人データ及び外国人データ)

日本人健康成人男子にレフルノミドを単回又は反復経口投与した結果、速やかに代謝され、血漿中には大部分が活性代謝物A771726として存在した。また、極めて微量の中間代謝物4-TFMA(4-trifluoromethylaniline)が測定されたが、未変化体はほとんど検出されなかった<sup>1)</sup>。

外国人健康成人男子3例に<sup>14</sup>C-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<sup>4)</sup>。尿中及び糞便中に未変化体は存在しなかった。

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<sup>5)</sup>、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%と高かったことより<sup>6)</sup>、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。

### 3. 蛋白結合率

A771726 (100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 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<sup>7)</sup>。

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 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 添加時にA771726の非結合率が約3倍に増加した<sup>8)</sup>。

### 4. 高齢者での体内動態

日本人関節リウマチ患者を対象として実施された二重盲検用量反応性試験における高齢者の薬物動態パラメータは、非高齢者とはほぼ同様であった<sup>9)</sup>。

高齢者及び非高齢者における薬物動態パラメータ

対象	Vd (L)	CL (mL/h)	t <sub>1/2</sub> (day)
高齢者 (51例)	10.5 $\pm$ 8.4	32.1 $\pm$ 17.9	13.5 $\pm$ 13.1
非高齢者 (176例)	9.7 $\pm$ 5.7	23.9 $\pm$ 12.3	15.0 $\pm$ 9.8

1-コンパートメントモデルによる解析

Vd: 体内分布容積 CL: クリアランス t<sub>1/2</sub>: 消失半減期 平均 $\pm$ S.D.

### 5. 肝機能障害患者での体内動態 (外国人データ)

外国人肝機能障害患者 (Child-pugh 分類で A 又は B) 20例を対象にレフルノミド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 $\pm$ S.D.) は、C<sub>max</sub>9.9 $\pm$ 2.9 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )、AUC3319 $\pm$ 1561 ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ )、消失半減期11.8 $\pm$ 5.0 (day) であった<sup>10)</sup>。

### 6. 食事の影響

日本人健康成人男子5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に単回経口投与したとき、食後投与でT<sub>max</sub>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<sub>max</sub>及びAUCには有意な差が認められなかった<sup>11)</sup>。

### 7. 薬物相互作用

#### (1) リファンピシン (外国人データ)

外国人健康成人男子を対象に、レフルノミド100mgを単回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日目にレフルノミド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C<sub>max</sub>及びAUCは、単回投与時の8.17 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 及び732 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ から11.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 及び810 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ にそれぞれ上昇した<sup>12)</sup>。

#### (2) 経口避妊薬 (外国人データ)

外国人健康成人女性32例を対象に、レフルノミド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。レフルノミドと経口避妊薬併用時において、排卵を認めなかった<sup>13)</sup>。

#### (3) 薬物代謝酵素に関わる薬物相互作用試験

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<sup>14)</sup>。

また、A771726がCYP2C9による代謝反応 (トルブタミド4-水酸化酵素活性及びジクロフェナク4'-水酸化

酵素活性)を阻害することが示されたが、それらのIC<sub>50</sub>値 (それぞれ17.7及び63.7 $\mu\text{mol}/\text{L}$ ) 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<sup>15)</sup>。

### 8. 血漿中A771726の除去法 (コレステラミン (日本人データ) 及び薬用炭 (外国人データ))

日本人健康成人男子12例にレフルノミド100mgを3日間反復経口投与し、その後コレステラミン無水物として4g1日3回、8g1日3回を10日間反復投与した。その結果、A771726濃度は速やかに低下し、消失半減期は通常の約14日間からそれぞれ35.7 $\pm$ 8.7時間及び22.5 $\pm$ 2.8時間 (平均 $\pm$ S.D.) に短縮した<sup>5)</sup>。

また、外国人健康成人にレフルノミド投与後、薬用炭 (50g $\times$ 3回) を投与したとき、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)<sup>16)</sup>。

## 【 臨床成績 】

### 1. 国内臨床成績

国内で関節リウマチ患者256例 (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<sup>2)</sup>。

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		
	5 mg/日 <sup>b)</sup>	10mg/日	20mg/日
最終評価時のACR20反応率 (%) <sup>a)</sup> [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<sup>2,9)</sup>。

日常生活機能に関するMHAQスコア

項目	群	例数	開始時 平均 $\pm$ SD	最終評価時 平均 $\pm$ SD	変化度 平均 $\pm$ SD
機能評価	5 mg 群 <sup>a)</sup>	77	1.13 $\pm$ 0.61	1.00 $\pm$ 0.65	-0.13 $\pm$ 0.41
	10mg 群	74	1.11 $\pm$ 0.57	0.86 $\pm$ 0.61	-0.25 $\pm$ 0.50
	20mg 群	73	1.07 $\pm$ 0.58	0.80 $\pm$ 0.55	-0.27 $\pm$ 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。

### 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<sup>17~20)</sup>。

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) <sup>b)</sup>
	例数	最終評価時の ACR20反応率 (%) <sup>a)</sup>	例数	最終評価時の ACR20反応率 (%) <sup>a)</sup>	
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

(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<sup>17,18)</sup>。

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) <sup>a)</sup>
	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

(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<sup>17-20)</sup>。

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) <sup>a)</sup>
	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

【 薬効薬理 】

1. 関節炎モデルに対する作用

マウス II 型コラーゲン誘発関節炎モデルにおいて、レフルノミドは、予防的又は治療的に投与した場合に、それぞれ発症又は症状の進行を抑制した<sup>21,22)</sup>。

ラットアジュバント関節炎モデルにおいて、レフルノミドは足浮腫の増加を抑制した<sup>23)</sup>。

2. 免疫系に対する作用

マウス II 型コラーゲン誘発関節炎モデルにおいて、レフルノミドは、予防的又は治療的に投与した場合に、遅延型過敏反応及び抗 II 型コラーゲン IgG 産生を抑制した<sup>21,22)</sup>。

3. 骨吸収及び骨破壊に対する作用

マウス II 型コラーゲン誘発関節炎モデル及びラットアジュバント関節炎モデルにおいて、レフルノミドは関節破壊を抑制した<sup>21,24)</sup>。

ラットアジュバント関節炎モデルにおいて、レフルノミドは、骨密度及び力学的強度の低下、骨の構造破壊、骨吸収の増加及び骨形成の低下を抑制した<sup>23)</sup>。

ウサギ全骨細胞及び単離破骨細胞を用いた *in vitro* 試験

において、活性代謝物 A771726は骨吸収を抑制した<sup>25)</sup>。

また、関節リウマチ患者由来滑膜組織を用いた *in vitro* 試験においても、A771726は骨吸収を抑制した<sup>26)</sup>。

マウス骨髄細胞を用いた *in vitro* 試験において、A771726は破骨細胞の形成を抑制した<sup>27)</sup>。

4. 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<sup>28-30)</sup>。また、*in vitro* 試験において、A771726は、フィットヘマグルチニン (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<sup>31)</sup>、リポ多糖 (LPS) 刺激によるマウス脾細胞の増殖を抑制する<sup>28)</sup>。

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。

【 有効成分に関する理化学的知見 】

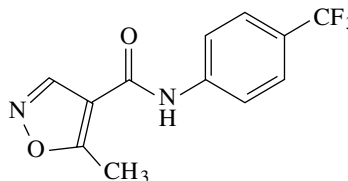
一般名：レフルノミド (leflunomide) [JAN]

化学名：N-(4-trifluoromethylphenyl)-5-methylisoxazole-4-carboxamide

分子式：C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

分子量：270.21

構造式：



性状：白色の結晶性の粉末である。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。

分配係数：3.49 (水-オクタノール系)

【 承認条件 】

- 市販後の一定期間については、投与症例について全例を登録して、本剤の安全性及び有効性を調査するとともに、集積された結果については、定期的に報告すること。
- 大規模な市販後調査を実施し、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、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こと。

【 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]

【 主要文献 】

- 百々秀彦 他：新薬と臨牀, 52(7), 876, 2003 [ARA0230]
- 市川陽一 他：新薬と臨牀, 52(7), 891, 2003 [ARA0231]
- 社内資料：患者背景因子による血漿中代謝物濃度 [ARA-46]
- 社内資料：健康成人における薬物動態及び代謝 [ARA-41]

- 5) 保田国伸 他：新薬と臨牀, 52(7), 959, 2003 [ARA0233]
- 6) 社内資料：代謝物の安全性及び薬物動態に関する試験  
[ARA-42、ARA-43]
- 7) 社内資料：動物及びヒトにおける血漿蛋白結合に関する要約  
[ARA-26]
- 8) 社内資料：蛋白結合率における相互作用  
[ARA-27、ARA-28、ARA-29]
- 9) 社内資料：関節リウマチ患者における有効性、安全性及び薬物動態  
[ARA-01]
- 10) 社内資料：肝機能障害患者における安全性及び薬物動態に関する予備的検討  
[ARA-19]
- 11) 社内資料：食事の影響 [ARA-15]
- 12) 社内資料：リファンピシンの薬物動態学的相互作用に関する試験  
[ARA-20]
- 13) 社内資料：低用量経口避妊薬との相互作用 [ARA-21]
- 14) 社内資料：*in vivo* ならびに *in vitro* での代謝に関する追加試験  
[ARA-34]
- 15) 社内資料：代謝に関する研究 [ARA-38、ARA-39]
- 16) 社内資料：薬物動態に対する薬用炭の作用 [ARA-17]
- 17) Smolen, J.S., et al. : Lancet, 353(9149), 259, 1999 [ARA0001]
- 18) Strand, V., et al. : Arch. Intern. Med., 159(22), 2542, 1999 [ARA0002]
- 19) 社内資料：第Ⅲ相二重盲検無作為試験 [ARA-03]
- 20) 社内資料：関節リウマチ患者における比較臨床試験 [ARA-02]
- 21) 社内資料：マウスタイプⅡコラーゲン誘発関節炎に対する発症予防効果  
[ARA-12]
- 22) 社内資料：マウスタイプⅡコラーゲン誘発関節炎に対する治療効果  
[ARA-10]
- 23) 社内資料：ラットにおける骨破壊に対する効果 [ARA-11]
- 24) 社内資料：レフルノミドで治療されたアジュバント関節炎ラットのX線評価  
[ARA-44]
- 25) 社内資料：関節リウマチの骨破壊に対する効果 [ARA-14]
- 26) 社内資料：マウス骨髄培養系を用いた代謝物の効果 [ARA-45]
- 27) Kobayashi, Y., et al. : J. Bone Miner. Metab., 22(4), 318, 2004  
[ARA0602]
- 28) Williamson, R.A., et al. : J. Biol. Chem., 270(38), 22467, 1995  
[ARA0013]
- 29) Bruneau, J. -M., et al. : Biochem. J., 336, 299, 1998 [ARA0014]
- 30) Knecht, W., et al. : Biochem. Pharmacol., 56(9), 1259, 1998 [ARA0015]
- 31) Rückemann, K., et al. : J. Biol. Chem., 273(34), 21682, 1998 [ARA0016]

## \*【 文献請求先 】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

サノフィ・アベンティス株式会社

コールセンター くすり相談室

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

☎ 0120-109-905 FAX (03)6301-3010

\* 製造販売(輸入)：

**サノフィ・アベンティス株式会社**

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号