

## 審議結果報告書

平成 20 年 9 月 16 日  
医薬食品局審査管理課

〔販 売 名〕 グラスピア錠 200mg  
〔一 般 名〕 ピルフェニドン  
〔申 請 者〕 塩野義製薬株式会社  
〔申請年月日〕 平成 19 年 3 月 12 日

### 〔審 議 結 果〕

平成 20 年 8 月 29 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に上程することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 10 年とし、原体及び製剤ともに劇薬に該当するとされた。

また、医療事故防止の観点から、販売名を「グラスピア錠 200mg」から「ピレスパ錠 200mg」に変更することとした。

## 審査報告書（２）

平成 20 年 9 月 8 日作成

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

〔販 売 名〕	ピレスパ錠 200 mg
〔一 般 名〕	ピルフェニドン
〔申 請 者 名〕	塩野義製薬株式会社
〔申請年月日〕	平成 19 年 3 月 12 日

### 〔審査結果〕

販売名「グラスピア錠 200 mg」については、類似名称を有する医薬品と取り違い等が生じないよう検討を求めたところ、申請者より「ピレスパ錠 200 mg」に変更する旨申し出があり、特に問題はないと判断した。

## 審査報告書

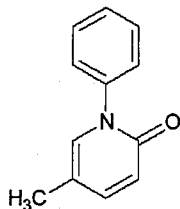
平成 20 年 8 月 20 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

[販 売 名]            グラスピア錠 200 mg  
[一 般 名]            ピルフェニドン  
[申 請 者 名]          塩野義製薬株式会社  
[申請年月日]          平成 19 年 3 月 12 日  
[剤型・含量]          1 錠中にピルフェニドンを 200 mg 含有する錠剤  
[申 請 区 分]          医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品  
[化学構造]



分子式 :  $C_{12}H_{11}NO$

分子量 : 185.22

化学名 :

(日本名) 5-メチル-1-フェニル-1*H*-ピリジン-2-オン

(英 名) 5-Methyl-1-phenyl-1*H*-pyridin-2-one

[特 記 事 項]            希少疾病用医薬品

[審査担当部]            新薬審査第四部

## 審査結果

平成 20 年 8 月 20 日

[販 売 名]            グラスピア錠 200 mg  
[一 般 名]            ピルフェニドン  
[申 請 者 名]        塩野義製薬株式会社  
[申請年月日]        平成 19 年 3 月 12 日  
[審 査 結 果]

提出された資料から、特発性肺線維症に対する本剤の有効性及び安全性が示されたと判断する。

有効性については、第Ⅲ相試験等の成績から一定の臨床効果は示されたと判断する。安全性については、光線過敏症が高い発現率で認められており、光がん原性を有する可能性があることから、本剤のリスク・ベネフィットについて患者の十分な理解を得た上で投与を開始する必要がある。また、消化管障害、肝機能検査値異常等の副作用も認められていることから、投与後も患者の経過を注意深く観察する必要があると考える。光線過敏症、皮膚癌等の発現状況については、製造販売後調査の中でさらに検討する必要があると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果]            特発性肺線維症  
[用法・用量]            通常、成人にはピルフェニドンとして初期用量 1 回 200 mg を 1 日 3 回（1 日 600mg）食後に経口投与し、患者の状態を観察しながら 1 回量を 200mg ずつ漸増し、1 回 600mg（1 日 1800mg）まで増量する。  
なお、症状により適宜増減する。

## 審査報告 (I)

平成 20 年 7 月 4 日作成

### I. 申請品目

〔販 売 名〕	グラスピア錠 200 mg
〔一 般 名〕	ピルフェニドン
〔申請者名〕	塩野義製薬株式会社
〔申請年月日〕	平成 19 年 3 月 12 日
〔剤型・含量〕	1 錠中にピルフェニドンを 200 mg 含有する錠剤
〔申請時効能・効果〕	特発性肺線維症
〔申請時用法・用量〕	通常、成人にはピルフェニドンとして初期用量 1 回 200 mg を 1 日 3 回 (1 日 600mg) 食後に経口投与し、患者の状態を観察しながら 1 回量を 200mg ずつ漸増し、1 回 600mg (1 日 1800mg) まで増量する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

### II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（機構）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

#### 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本剤の有効成分であるピルフェニドン（本薬）は、XXXXXXXXXX（米国）により発見された低分子化合物であり、創製当初は抗炎症薬として開発されたが、非臨床試験において抗線維化作用を示すことが見出されたことから、以後は抗線維化薬として開発が進められている。

本邦においては、本薬は申請者である塩野義製薬により導入され、薬理試験で肺線維症モデル等に対し効果を示すことが報告されていたこと（Iyer SN et al., *J Lab Clin Med*; 125; 779-85, 1995）、また米国で実施された特発性肺線維症を対象とする一般臨床試験において有効性が示唆されていた（5.3.5-06）ことなどのデータに基づき、19XXXX年より「慢性型の特発性間質性肺炎」を対象とする国内臨床開発が開始された。20XX年XX月には、プラセボを対照とした国内第Ⅱ相試験成績等に基づき、本剤の製造承認申請が行われたが、審査の過程で有効性の根拠が不十分であること等が指摘され、当該申請については20XX年XX月に取り下げられた。その後、国内第Ⅲ相試験等が追加実施され、今般、「特発性肺線維症」<sup>1</sup>に対する有効性及び安全性が確認されたとして、改めて本剤の製造販売承認申請が行われた。

海外においては、本薬は承認されておらず、20XX年XX月現在、特発性肺線維症を対象とする臨床試験がXXXXXXXXXX社により米国及び欧州において実施中である。

<sup>1</sup> 厚生労働省びまん性肺疾患調査研究班の「特発性間質性肺炎の臨床的診断基準（第4次改訂 2001年）」の制定により特発性間質性肺炎が、特発性肺線維症、急性間質性肺炎、その他の原因不明の間質性肺炎に分類されたのに伴い対象疾患名が「慢性型の特発性間質性肺炎」から「特発性肺線維症」に変更された。

なお、特発性肺線維症は、慢性かつ進行性の経過をたどり、高度の線維化が進行して不可逆性の蜂巢肺形成をきたす予後不良（平均生存期間は2.5～5年間とされている；Bjoraker JA et al, *Am J Respir Crit Care Med*; 157; 199-203, 1998、Nagai S et al, *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*; 16; 209-214, 1999 等）の難治性疾患であり、有効な治療法に乏しく、本邦での推定患者数は14000人程度（近藤有好 他, 厚生省特定疾患びまん性肺疾患調査研究班平成4年度研究報告書, 11-18, 1993 等）であることから、本剤は1998年9月に希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号（10 薬 A）第113号（平成10年9月4日））。

## 2. 品質に関する資料

### <提出された資料の概略>

#### (1) 原薬

原薬であるピルフェニドンは、Signa S. A. de. C.V.（メキシコ）より登録番号220MF10130として原薬等登録原簿に登録されている。原薬の製造工程等に関し提出された資料の概略及び審査の概略は別添のとおりである。

本薬は白色～微黄白色の結晶性の粉末であり、物理的・化学的性質として性状、溶解性、吸湿性、熱分析、融点、pH、解離定数、分配係数、旋光度、異性体、結晶多形が検討されている。本薬には、結晶多形は認められず、また、光学異性体及び幾何異性体は存在しない。

原薬の化学構造は元素分析、紫外（UV）吸収スペクトル、赤外吸収（IR）スペクトル、核磁気共鳴スペクトル（ $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ ）、質量スペクトル、X線結晶構造解析により確認されている。不純物として、類縁物質、残留溶媒、無機化合物が検討されている。

原薬の規格及び試験方法として、性状、確認試験（紫外可視吸光度、IR スペクトル）、水分、純度試験（重金属、XXXXXXXXXX）、類縁物質（HPLC）、強熱残分、定量法（HPLC）が設定されている。類縁物質については、個々の類縁物質の量 XXXX %以下、類縁物質総量 XXXX %以下の規格値が設定されていたが、審査の過程で変更された（審査の概略を参照）。

原薬の安定性については、ポリエチレン袋（二重）に入れファイバードラムに入れた包装形態で、実生産スケールで製造された原薬3ロットを用いて、長期保存試験（25℃/60 %RH/遮光、XXXX ヶ月）、長期保存試験（XXXX °C/XXXXXX/遮光、XXXX ヶ月）、加速試験（40℃/75 %RH/遮光、6 ヶ月）が実施された。これらの試験では、性状、確認試験（IR）、純度試験（類縁物質）、水分（XXXXXX °C/XXXXXX）、含量<sup>2</sup>が測定項目とされた。また、苛酷試験（加温 [XXXX °C/XXXXXX/遮光、XXXXXX）、XXXX ヶ月）、苛酷試験（加湿 [XXXX °C/XXXX %RH/遮光、XXXXXX）、XXXX ヶ月）、苛酷試験（曝光 [25℃、シャーレ+ラップ、120 万lx・hr及び200W・hr/m<sup>2</sup>、XXXXXX °C/XXXX %RH、XXXXXX、XXXX lx・hr及びXXXX W・hr/m<sup>2</sup>]) が、性状、確認試験、類縁物質、水分、含量<sup>3</sup>を試験項目として実施された。これ

<sup>2</sup> これらの測定項目は原薬等登録原簿申請者が出荷試験として設定した規格及び試験方法に基づいて評価された。

<sup>3</sup> これらの測定項目は申請者が受入試験として設定した規格及び試験方法に基づいて評価された。

らの安定性試験において、いずれの測定項目においても明確な品質の変化は認められなかったことから、室温における原薬のリテスト期間は上記の包装下で 1 年と設定された。

## (2) 製剤

製剤は、原薬と賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、コーティング剤からなるフィルムコート錠であり、申請製剤は原薬 200 mg を含有する。使用されている添加剤は日局又は薬添規収載品であり、新規添加物は使用されていない。第 I 相単回投与試験においては、申請製剤とは処方異なる製剤が使用されたが、「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性ガイドライン」(平成 12 年 2 月 14 日医薬審第 67 号) 及び「後発医薬品の生物学的同等性ガイドライン等の一部改正について」(平成 13 年 5 月 31 日医薬審第 786 号) に準じた溶出試験により、申請製剤との生物学的同等性が確認されている。

製剤の製造工程は第一工程 ( ) 工程)、第二工程 ( ) 工程)、第三工程 ( ) 工程)、第四工程 (包装・表示工程)、第五工程 (試験・保管工程) からなる。第 1 工程が重要工程とされ、工程の管理項目及び管理値が設定されている。

製剤の規格及び試験方法として、性状(外観)、確認試験(薄層クロマトグラフィー<TLC>)、質量偏差試験、溶出試験、定量法(HPLC) が設定されている。純度試験(類縁物質)については検討されたが、製剤化により類縁物質の増加及び新たな分解物の生成を認めなかったことから、規格及び試験方法として設定されていない。また製剤均一性試験については、本剤の有効成分含量、質量比に基づいて質量偏差試験が適用されている。

製剤の安定性については、パイロットスケールで生産された製剤をPTP包装又はポリエチレン瓶包装したものをを用いて、長期保存試験(25℃/60 %RH/遮光、36 ヶ月)、加速試験(40℃/75 %RH/遮光、6 ヶ月) が実施され、また、苛酷試験(曝光 [25℃、シャーレ、120 万lx・hr 及び 200W・hr/m<sup>2</sup>]) が実施された。これらの試験では、性状、確認試験(TLC)、質量偏差試験、類縁物質、溶出試験、 含量が測定項目とされた。これらの安定性試験において、いずれの測定項目においても明確な品質の変化は認められず、本剤の 36 ヶ月保存時の安定性が確認された。

## <審査の概略>

### (1) 原薬

機構は、原薬の類縁物質の規格値「個々の類縁物質の量 %以下」については、本薬の臨床での最大用量である 1800 mg/日に基づけば、「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドライン」(平成 14 年 12 月 16 日医薬審発第 1216001 号) における構造決定の必要な閾値(1 日摂取量 1.0 mg) 及び安全性確認の必要な閾値(1 日摂取量 1.0 mg) を超えることから、再検討するよう求めた。

申請者は、原薬の類縁物質の規格値について、「個々の類縁物質 %以下」に再設定することを回答した。

機構は、申請者が設定する規格及び試験方法の一部が原薬等登録原簿に登録される規格及び試験方法とは異なる設定とされている理由及び妥当性について説明を求めた。

試験項目	原薬の出荷試験	製剤の製造工程における受入試験
確認試験 (1)	一般試験法として米国薬局方を用いる	一般試験法として日局を用いる
確認試験 (2)	一般試験法として米国薬局方を用いる	一般試験法として日局を用いる
類縁物質	既知類縁物質を標準品として、個別の類縁物質の規格値を設定する。	個別の類縁物質の規格値は設定されない。また、HPLC の試験条件が異なる
水分	容量滴定	電量滴定
含量		HPLC の試験条件が異なる
乾燥減量	設定あり	設定なし

機構は、高温、高湿度の条件下における製剤の安定性についてどのような検討が行われたのか説明を求めた。

機構は、以上の回答を了承し、原薬の規格及び試験方法、貯法、リテスト期間、製剤の規格及び試験方法、貯法、有効期間の設定を妥当と判断した。

7



### 3. 非臨床に関する資料

#### (i) 薬理試験成績の概要

効力を裏付ける試験としては、ブレオマイシン (BLM) 誘発肺線維症モデルに対する作用、エンドトキシンショックモデルに対する作用並びに *in vitro* 試験として線維芽細胞の増殖に対する作用、コラーゲン産生に対する作用、TGF- $\beta$ 1 産生に対する作用及び TNF- $\alpha$  産生に対する作用が検討されている。副次的薬理試験としては、体液性免疫抑制作用及び細胞性免疫に対する作用が検討されている。また、安全性薬理試験としては、一般薬理試験ガイドライン及び安全性薬理試験ガイドラインに従い、中枢神経系、心血管系、呼吸系及び胃腸管系に対する影響が検討されている。薬力学的薬物相互作用試験に該当する試験については実施されていない。

#### <提出された資料の概略>

##### (1) 効力を裏付ける試験

##### 1) BLM 誘発肺線維症モデルに対する作用

##### ① 予防的投与 (4.2.1.1-01)

ICRマウスにBLMを5日間反復静脈内投与することにより肺の線維化を誘発し、BLM投与開始時より本薬3.3、10及び33.3 mg/kgを1日3回 (10、30及び100 mg/kg/日) 6週間反復経口投与した場合の効果が検討された。BLMの投与による左肺の湿重量、乾燥重量及びコラーゲン線維量の指標である組織中ヒドロキシプロリン量の増加は、本薬の投与により用量依存的に抑制され、組織中ヒドロキシプロリン量増加に対するED<sub>50</sub>値は24.6 mg/kg/日であった。

一方、右肺の病理組織学的検討においては、BLMの投与により血管や気管支周囲の基底層の線維化による肥厚と肺外縁部を中心とした特徴的なびまん性の線維化病変が認められ、本薬の投与によりこれらの組織変化が用量依存的に抑制された。線維化スコアは正常マウスで1.2であったのに対し、BLMを投与した対照群 (0.5%CMC投与群) では5.0まで上昇し、本薬10、30及び100 mg/kg/日投与群におけるスコアはそれぞれ5.2、4.4及び3.4であった。また光学顕微鏡下で測定された線維化陽性面積率は正常マウスで18.7%であったのに対し、BLMを投与した対照群 (0.5%CMC投与群) では27.7%まで増加し、本薬10、30及び100 mg/kg/日投与群における値はそれぞれ25.0%、22.5%及び21.1%であった。

本薬30及び100 mg/kg/日投与群での最終投与時の血漿中未変化体濃度推移におけるC<sub>max</sub>はそれぞれ3.93 及び9.48  $\mu$ g/mL、AUC<sub>0-6hr</sub>はそれぞれ2.50及び5.82  $\mu$ g $\cdot$ hr/mLであり、血漿中トラフ濃度はいずれの投与量でも定量限界 (0.1  $\mu$ g/mL) 未満であった。

以上の結果より、申請者は、臨床での1日最大用量である1800 mg/日を日本人健康成人男子に反復投与した際のC<sub>max</sub>が約10  $\mu$ g/mL (5.3.3-08) であることから、臨床用量の範囲内で抗線維化作用を発現し得ることを説明した。

##### ② 治療的投与 (4.2.1.1-02)

ICRマウスにBLMを5日間反復静脈内投与することにより肺の線維化を誘発し、BLM投与開始2週間後から本薬3.3、10及び33.3 mg/kgを1日3回 (10、30及び100 mg/kg/日) 4週間反復経

口投与した場合の効果が検討された。左肺の湿重量、乾燥重量及び組織中ヒドロキシプロリン量は、BLM投与開始2週後には増加が認められ、以後6週後までさらに増加したが、本薬投与により用量依存的に抑制され、組織中ヒドロキシプロリン量増加に対するED<sub>50</sub>値は58.3 mg/kg/日であった。本薬100 mg/kg/日投与群における組織中ヒドロキシプロリン量は本薬投与開始時とほぼ同レベルであったことから、本薬は既に形成されている線維化は改善せず、投与期間中の線維化進展を抑制することが示唆されたと申請者は考察している。

一方、右肺の病理組織学的検討においては、血管や気管支周囲の基底層の線維化による肥厚と肺外縁部を中心とした特徴的なびまん性の線維化病変は、本薬の投与により用量依存的に抑制された。線維化スコアは正常マウスで1.6であったのに対し、BLMを投与した対照群（0.5 %CMC投与群）では6.2まで上昇し、本薬10、30及び100 mg/kg/日投与群におけるスコアはそれぞれ5.8、5.5及び5.1であった。また光学顕微鏡下で測定された線維化陽性面積率は正常マウスで24.5%であったのに対し、BLMを投与した対照群（0.5 %CMC投与群）では33.5 %まで増加し、本薬10、30及び100 mg/kg/日投与群における値はそれぞれ30.1 %、27.1 %及び25.1 %であった。

本薬30及び100 mg/kg/日投与群での最終投与時の血漿中未変化体濃度推移におけるC<sub>max</sub>はそれぞれ3.65 及び8.97 µg/mL、AUC<sub>0-6hr</sub>はそれぞれ2.53 及び4.83 µg·hr/mLであり、血漿中トラフ濃度はいずれの投与量でも定量限界(0.1 µg/mL) 未満であった。

#### ③ ステロイドとの作用比較 (4.2.1.1-03)

ICRマウスにBLMを5日間反復静脈内投与することにより肺の線維化を誘発し、BLM投与開始時より本薬33.3 mg/kgを1日3回（100 mg/kg/日）並びにプレドニゾン3及び15 mg/kgを1日1回6週間反復経口投与した場合の効果が比較検討された。BLMの投与による左肺の湿重量、乾燥重量及び組織中ヒドロキシプロリン量の増加は、本薬の投与により抑制されたが、プレドニゾン投与群ではいずれの用量でも抑制は認められなかった。

一方、右肺の病理組織学的検討において、線維化スコアは正常マウスで2.5であったのに対し、BLMを投与した対照群（0.5 %CMC投与群）では5.6まで上昇し、本薬100 mg/kg/日、プレドニゾン3 mg/kg/日及び15 mg/kg/日投与群におけるスコアはそれぞれ4.2、5.4及び5.3であり、光学顕微鏡下で測定された線維化陽性面積率は正常マウスで19.2 %であったのに対し、BLMを投与した対照群（0.5%CMC投与群）では27.7 %まで増加し、本薬100 mg/kg/日、プレドニゾン3 mg/kg/日及び15 mg/kg/日投与群における値はそれぞれ21.5 %、25.2 %及び23.4 %であった。

#### ④ 肺中サイトカイン変動に対する作用 (4.2.1.1-04)

ICRマウスにBLMを5日間反復静脈内投与することにより肺の線維化を誘発し、BLM投与開始時より本薬10及び33.3 mg/kgを1日3回（30及び100 mg/kg/日）並びにプレドニゾン15 mg/kgを1日1回4週間反復経口投与した場合の左肺中IL-1β、IL-4、IL-6、IL-12p70、IFN-γ、MCP-1、TNF-α、SDF-1α、IL-12p40、IL-18、TGF-β1及びb-FGFの変動に及ぼす影響が検討された。BLMの投与により10日目をピークとする右肺の炎症性浮腫及び28日目に最大となる組織中ヒドロキシプロリン量の増加が認められ、本薬は炎症性浮腫及び組織中ヒドロキシプロリン量の増加を抑制したのに対し、プレドニゾンは炎症性浮腫のみを抑制した。本

モデルにおいて、炎症性サイトカインであるIL-1 $\beta$ 及びIL-6はBLM投与後4日目をピークとする上昇を、ケモカインであるMCP-1は10日目をピークとする上昇を示したのに対し、本薬及びプレドニゾロンはこれを抑制した。TNF- $\alpha$ に関しては本モデルで変動は認められなかったが、本薬及びプレドニゾロンにより産生は抑制された。一方、本モデルにおいて、線維化に関与すると考えられるb-FGFはBLM投与後10日目をピークとする上昇を、TGF- $\beta$ 1は28日目をピークとする上昇を示し、10及び28日目においてIL-12p40の上昇及びIFN- $\gamma$ の低下が認められた。b-FGF、TGF- $\beta$ 1、IL-12p40及びIFN- $\gamma$ の変動に対して本薬は用量依存的に抑制作用を示したのに対し、プレドニゾロンはIL-12p40の上昇のみを抑制した。IL-12p70は4日目に正常群と比較して上昇を示したが、これに対し本薬及びプレドニゾロンの投与は影響を及ぼさなかった。その他、IL-18及びSDF-1 $\alpha$ は10日目をピークとする上昇を示したが、これに対し本薬100 mg/kg/日投与群でのみ抑制作用が認められた。IL-4は本モデルにおいて変動は認められず、本薬及びプレドニゾロンの投与により影響は認められなかった。以上の結果より、申請者は、本薬及びプレドニゾロンは炎症性サイトカイン及びケモカインの産生を抑制することにより炎症性浮腫を抑制するが、組織中ヒドロキシプロリン量の増加に対してはb-FGF及びTGF- $\beta$ 1の上昇並びにIFN- $\gamma$ の低下を抑制し得る本薬でのみ抑制作用が認められると考察している。

## 2) エンドトキシンショックモデルに対する作用

### ① 致死に対する作用 (4.2.1.1-05)

C57BL/6 マウスに大腸菌由来 LPS 及び D-ガラクトサミン (D-gal) を腹腔内投与することにより急性炎症を誘発し、LPS/D-gal 投与 15 分前に本薬 100、300 及び 500 mg/kg を経口投与することにより致死率に対する効果が検討された。対照群 (0.5 %CMC 投与) における 72 時間後の致死率は 100 %であったのに対し、本薬投与群では用量依存的に致死率を低下させ、500 mg/kg 投与群では全例生存し、100 mg/kg 投与群においても半数が生存した。また、本薬 500 mg/kg を LPS/D-gal 投与後 1、2、3、4 及び 5 時間後に経口投与したところ、本薬投与までの間隔が短いほど致死率は低下し、LPS/D-gal 投与後 4 時間以内の投与で半数以上が 120 時間後においても生存した。

### ② 肝傷害に対する作用 (4.2.1.1-06)

C57BL/6 マウスに LPS/D-gal を腹腔内投与することにより急性炎症を誘発し、LPS/D-gal 投与 5 分前または 4 時間後に本薬 500 mg/kg を経口投与することにより肝傷害に対する効果が検討された。LPS/D-gal 投与 6 時間後に採取された肝臓において、対照群 (0.5 %CMC 投与) では肝細胞のアポトーシスの指標である DNA ラダー形成並びに組織の出血性壊死像及びアポトーシス陽性細胞が観察されたが、本薬投与群においては両群ともほぼ正常であった。

### ③ サイトカイン産生に対する作用 (4.2.1.1-06)

C57BL/6 マウスに LPS/D-gal を腹腔内投与することにより急性炎症を誘発し、LPS/D-gal 投与 5 分前に本薬 500 mg/kg を経口投与することにより血清中 TNF- $\alpha$ 、IL-12、IFN- $\gamma$  及び IL-10 の変動に及ぼす影響が検討された。対照群 (0.5 %CMC 投与) では LPS/D-gal 投与後、TNF- $\alpha$

は1.25時間後、IL-12は3時間後及びIFN- $\gamma$ は4.5時間後にピークとなる上昇を示したが、本薬投与群においてはこれらのサイトカイン上昇は抑制された。また、IL-10に関しては、対照群（0.5%CMC投与）においてLPS/D-gal投与後1.25時間及び4.5時間後にピークとなる2相性の産生が認められたが、本薬投与群においてはさらに産生が亢進し、LPS/D-gal投与後3時間後をピークとする上昇が認められた。

#### ④ サイトカイン産生に対する作用の用量依存性（4.2.1.1-05、4.2.1.1-06）

C57BL/6マウスにLPS/D-galを腹腔内投与することにより急性炎症を誘発し、LPS/D-gal投与5分前に本薬30、100、300及び500 mg/kgを経口投与することにより血清中サイトカイン濃度に対する影響が検討された。本薬はLPS/D-gal投与1.25時間後のTNF- $\alpha$ の上昇、5時間後のIL-12及びIFN- $\gamma$ の上昇を用量依存的に抑制し、最小有効用量は30～100 mg/kgであった。また、本薬はLPS/D-gal投与3時間後のIL-10の増加を用量依存的に促進した。

#### ⑤ 肝臓組織中のTGF- $\beta$ 1産生に対する作用（4.2.1.1-07）

C57BL/6マウスにLPS/D-galを腹腔内投与することにより急性炎症を誘発し、LPS/D-gal投与5分前または4時間後に本薬500 mg/kgを経口投与することによりLPS/D-gal投与6時間後における肝臓組織中TGF- $\beta$ 1産生に対する影響が検討された。対照群（0.5%CMC投与）において肝臓組織中TGF- $\beta$ 1は上昇しており、本薬の前投与及び後投与によりそれぞれ82.5%及び81.5%の抑制が認められた。

#### ⑥ TNF- $\alpha$ 産生に対する本薬及び代謝物の作用（4.2.1.1-08）

C57BL/6マウスにLPS/D-galを腹腔内投与することにより急性炎症を誘発し、LPS/D-gal投与10分前に本薬並びに本薬の代謝物である5-ヒドロキシメチル体及び5-カルボン酸体の100、300及び500 mg/kgを経口投与することによりLPS/D-gal投与1.25時間後のTNF- $\alpha$ の上昇に対する抑制作用が比較検討された。本薬及び5-ヒドロキシメチル体は用量依存的な抑制作用を示し、推定ED<sub>50</sub>値はそれぞれ148 mg/kg及び281 mg/kgであった。5-カルボン酸体では抑制作用は認められなかった。

### 3) *In vitro* における作用

#### ① ヒト線維芽細胞の増殖に対する作用（4.2.1.1-09）

ヒト肺線維芽細胞株であるWI-38細胞の増殖に対する本薬の作用が<sup>3</sup>H]チミジン取り込みを指標として検討された。本薬1～300  $\mu$ g/mLの添加は濃度依存的にWI-38細胞の増殖を抑制し、IC<sub>50</sub>値は230  $\mu$ g/mLであり、最小有効濃度は10  $\mu$ g/mLであった。300  $\mu$ g/mLまで細胞毒性は認められなかった。

#### ② ヒト線維芽細胞のコラーゲン産生に対する作用（4.2.1.1-10）

WI-38細胞にTGF- $\beta$ 1を添加することにより誘発されるコラーゲン産生に対する本薬の作用が<sup>3</sup>H]プロリン取り込みを指標として検討された。本薬1～300  $\mu$ g/mLの添加は濃度依存的にコラーゲン産生を抑制し、IC<sub>50</sub>値は110  $\mu$ g/mLであり、最小有効濃度は30  $\mu$ g/mLであった。

#### ③ ヒト単球細胞のTGF- $\beta$ 1産生に対する作用（4.2.1.1-11）

ヒト単球THP-1細胞にLPSを添加することにより誘発されるTGF- $\beta$ 1産生に対する本薬の

作用が検討された。本薬 0.1～300 µg/mL の添加は濃度依存的に TGF-β1 産生を抑制し、IC<sub>50</sub> 値は 44.3 µg/mL であり、最小有効濃度は 6 µg/mL であった。

#### ④ ヒト単球細胞の TNF-α 産生に対する作用 (4.2.1.1-12)

ヒト単球 THP-1 細胞に LPS を添加することにより誘発される TNF-α 産生に対する本薬の作用が検討された。本薬 0.1～300 µg/mL の添加は濃度依存的に TNF-α 産生を抑制し、IC<sub>50</sub> 値は 30.7 µg/mL であり、最小有効濃度は 6 µg/mL であった。

#### ⑤ ヒト単球細胞の TNF-α 産生に対する本薬及び代謝物の作用 (4.2.1.1-13)

ヒト単球 THP-1 細胞に LPS を添加することにより誘発される TNF-α 産生に対する本薬並びに本薬の代謝物である 5-ヒドロキシメチル体及び 5-カルボン酸体の作用が検討された。本薬及び 5-ヒドロキシメチル体 10～300 µg/mL の添加は濃度依存的に TNF-α 産生を抑制し、IC<sub>50</sub> 値はそれぞれ 48.3 µg/mL 及び 108.6 µg/mL であった。5-カルボン酸体では 300 µg/mL のみ抑制傾向が認められた。

### (2) 副次的薬理試験

#### 1) 体液性免疫に対する作用 (4.2.1.2-01)

C3H マウスにヒツジ赤血球 (SRBC) を静脈内投与することにより誘導される脾臓中抗 SRBC 抗体産生細胞に対する本薬 250 mg/kg 1 日 2 回 (500 mg/kg/日) 及びシクロスポリン 100 mg/kg 1 日 1 回を 4 日間反復経口投与した場合の効果はプラーク形成細胞測定法により検討された。シクロスポリンの投与によりプラーク形成細胞数は 82 % 抑制されたが、本薬の投与では 11 % の抑制傾向を示したのみであった。血清中の抗体価の上昇を凝集反応で確認した結果、シクロスポリン投与群では抗体価の上昇が正常と同レベルまで抑制されていたのに対し、本薬投与群では抑制は認められなかった。

#### 2) 細胞性免疫に対する作用 (4.2.1.2-01)

BDF1 マウスにメチル化ウシ血清アルブミン (mBSA) を皮下投与することにより感作し、フッドパッドに mBSA を注射することにより誘発される DTH 反応に対する本薬 250 mg/kg 1 日 2 回 (500 mg/kg/日) 及びシクロスポリン 100 mg/kg 1 日 1 回を 10 日間反復経口投与した場合の効果はフッドパッドの厚さを指標に検討された。シクロスポリンの投与により mBSA 注射後 24 時間後のフッドパッドの腫脹は 92 % 抑制されたが、本薬の投与では 19 % の抑制傾向を示したのみであった。

### (3) 安全性薬理試験

#### 1) 中枢神経系に対する作用

##### ① マウスの一般症状及び行動に及ぼす影響 (4.2.1.3-01)

本薬 30、100 及び 300 mg/kg を単回経口投与後の一般症状及び行動への影響について検討された。30 mg/kg 投与においては 4 例中 1 例に鎮静と眼瞼下垂が観察され、100 mg/kg 投与においては全例で鎮静が認められた他、異常姿勢、眼瞼下垂及び体温低下が観察された。300 mg/kg 投与においては上記の症状の他、四肢の異常姿勢及びよろめき歩行が観察された。

これらの症状は投与後 2 時間で消失した。糞数、尿量、体重及び摂餌量に対しては 300 mg/kg までの投与で影響は認められなかった。

#### ② イヌの一般症状及び行動に及ぼす影響 (4.2.1.3-02)

本薬 30、100 及び 300 mg/kg を 7 日間間隔で漸増単回投与後の一般症状及び行動への影響について検討された。100 mg/kg 投与により 4 例中 1 例、300 mg/kg 投与では全例に嘔吐が発現した。また、移所運動の増加が 100 及び 300 mg/kg を投与した全例に、飲水行動の増加が 100 mg/kg 投与により 4 例中 3 例、300 mg/kg 投与により全例で認められた。

#### ③ イヌの嘔吐発現に関する検討 (4.2.1.3-03)

本薬の嘔吐発現機序を検討する目的で、本薬 200 mg/kg 投与による嘔吐の回数及び発現潜時に及ぼすセロトニン 5-HT<sub>3</sub>拮抗薬 (塩酸アザセトロン) 及びドパミン D<sub>2</sub>拮抗薬 (塩酸メトクロプラミド) の前投与による影響が検討されたが、いずれの薬物においても制吐作用は認められなかった。

#### ④ マウスの自発運動に及ぼす影響 (4.2.1.3-01)

本薬 30、100 及び 300 mg/kg を単回経口投与後の自発運動量への影響について検討された。本薬 100 及び 300 mg/kg の投与により、対照群 (0.5 %CMC 投与) と比較し自発運動量の減少が認められ、30 分間の総自発運動量はそれぞれ 33.7 %及び 28.4 %まで抑制された。

#### ⑤ マウスのペントバルビタール麻酔に及ぼす影響 (4.2.1.3-01)

ペントバルビタールの静脈内投与による深麻酔持続時間に及ぼす本薬 30、100 及び 300 mg/kg の経口投与による影響が検討された。本薬の投与は用量依存的にペントバルビタールによる深麻酔持続時間を延長し、対照群 (0.5 %CMC 投与) における深麻酔持続時間は 36.5 分であったのに対し、本薬 300 mg/kg 投与群では 55.1 分まで延長した。

#### ⑥ マウスの電撃痙攣に及ぼす影響 (4.2.1.3-01)

強直伸展性痙攣が発現する電撃痙攣閾値電流に及ぼす本薬 30、100 及び 300 mg/kg の経口投与による影響が検討された。本薬は用量依存的に電撃痙攣閾値電流を上昇させ、対照群 (0.5 %CMC 投与) における閾値電流は 12.3 mA であったのに対し、本薬 300 mg/kg 投与群では 19.3 mA まで上昇した。

#### ⑦ マウスのペンチレンテトラゾール (PTZ) 痙攣に及ぼす影響 (4.2.1.3-01)

PTZ の持続静脈内投与により間代性痙攣が発現する PTZ 痙攣閾値量に及ぼす本薬 30、100 及び 300 mg/kg の経口投与による影響が検討された。本薬は用量依存的に PTZ 痙攣閾値量を上昇させ、対照群 (0.5 %CMC 投与) における閾値量は 40.1 mg/kg であったのに対し、本薬 300 mg/kg 投与群では 56.5 mg/kg まで上昇した。

#### ⑧ マウスの酢酸誘発ライジング (疼痛反応) に及ぼす影響 (4.2.1.3-01)

酢酸水溶液を腹腔内投与することにより誘発されるライジング回数に及ぼす本薬 30、100 及び 300 mg/kg の経口投与による影響が検討された。本薬は用量依存的に酢酸ライジングの発現回数を減少させ、対照群 (0.5 %CMC 投与) における回数は 19 回であったのに対し、本薬 300 mg/kg 投与群では 3 回まで減少した。

#### ⑨ マウスの体温に及ぼす影響 (4.2.1.3-01)

本薬 30、100 及び 300 mg/kg の経口投与による直腸温に対する影響が検討された。対照群

(0.5 %CMC 投与)と比較し、本薬 100 mg/kg 投与群において投与後 15～30 分に 1.6℃、300 mg/kg 投与群において投与後 15～60 分に 1.3～3.3℃の低下が認められた。

#### ⑩ ラット視床下部における細胞外ドパミン濃度に及ぼす影響 (4.2.1.3-04)

ラットがん原性試験で認められた子宮腺腫及び子宮癌の発生機序として中枢ドパミン作用を介するプロラクチン分泌抑制が推察されたことから視床下部における細胞外ドパミン濃度に及ぼす本薬 30、100 及び 300 mg/kg の経口投与による影響がマイクロダイアリシス法を用いて検討された。本薬 30 mg/kg 投与群においてはドパミン濃度に影響は認められなかったが、100 mg/kg 投与群では投与後 20～80 分、300 mg/kg 投与群では投与後 20～120 分においてドパミン濃度が上昇し、それぞれの用量群において投与前値の最大 270 %及び 1203 %に達した。

#### ⑪ ラット線条体における細胞外ドパミン濃度に及ぼす影響 (4.2.1.3-05)

本薬による細胞外ドパミン濃度上昇作用の部位特異性を確認する目的で、線条体における細胞外ドパミン濃度に及ぼす本薬 30、100 及び 300 mg/kg の経口投与による影響がマイクロダイアリシス法を用いて検討され、本薬 300 mg/kg 投与群において 8%程度の減少傾向がみられた以外影響は認められなかった。

### 2) 心血管系に対する作用

#### ① 麻酔ラットの血圧、心拍数、血流量及び心電図に及ぼす影響 (4.2.1.3-01)

血圧、心拍数、腹大動脈血流量及び心電図に及ぼす本薬 10、30、100 及び 300 mg/kg の十二指腸内投与による影響が検討された。本薬 10 mg/kg 投与群ではいずれの測定パラメータにも影響を及ぼさなかったが、30 mg/kg 以上の投与群で血圧低下及び腹大動脈血流量の増加が認められ、100 及び 300 mg/kg 投与群では心拍数の増加が認められた。心電図に関しては、対照群 (0.5 %CMC 投与) においても 6 例中 2 例に単発性心室性期外収縮が認められたが、本薬 10、30、100 及び 300 mg/kg 投与群においては、それぞれ 6 例中 3、3、4 及び 5 例認められ、300 mg/kg 投与群においては 2 例に連発性の心室性期外収縮、1 例に T 波の平低化が観察された。

#### ② 無麻酔ラットの血圧、心拍数及び心電図に及ぼす影響 (4.2.1.3-06)

血圧、心拍数及び心電図に及ぼす本薬 30、100 及び 300 mg/kg の十二指腸内投与による影響が検討された。本薬 30 mg/kg 投与群においては血圧及び心拍数への影響は認められなかったが、100 mg/kg 以上の投与群で心拍数の増加、300 mg/kg 投与群で血圧の低下が認められた。心電図に関しては、対照群 (0.5 %CMC 投与) においても 6 例中 2 例に単発性心室性期外収縮が認められたが、30、100 及び 300 mg/kg 投与群においては、それぞれ 6 例中 2、6 及び 6 例認められ、300 mg/kg 投与群においては 2 例に連発性の心室性期外収縮、100 及び 300 mg/kg 投与群においてはそれぞれ 6 例中 1 及び 2 例に房室ブロックが観察された。

#### ③ 無麻酔イヌの血圧、心拍数及び心電図に及ぼす影響 (4.2.1.3-02)

本薬 30、100 及び 300 mg/kg を 7 日間間隔で漸増単回経口投与後の血圧、心拍数及び心電図に及ぼす影響がテレメトリーシステム及びホルター心電図測定システムを用いて検討された。本薬のいずれの用量においても血圧への影響は認められなかったが、100 mg/kg では

投与後 1 時間で、300 mg/kg では投与後 1～4 時間で心拍数の増加が認められた。心電図に関しては、100 mg/kg 投与において QTc の延長（投与後 2 時間で 7.6 %）、300 mg/kg 投与において QTc の短縮傾向が認められ、100 mg/kg 投与群の 1 例と 300 mg/kg 投与群の全例で嘔吐の影響と考えられるベースの揺らぎを伴う一時的な徐脈が観察された。

#### ④ 麻酔イヌの血圧、心拍数及び心電図に及ぼす影響 (4.2.1.3-07)

無麻酔イヌで認められた心電図への影響を精査する目的で、イソフルラン吸入麻酔下で血圧、心拍数及び心電図に及ぼす本薬 30、100 及び 300 mg/kg の十二指腸内投与による影響が検討され、血漿中薬物濃度が測定された。本薬 100 mg/kg 及び 300 mg/kg の投与により血圧の低下（平均血圧で最大それぞれ 37.7 % 及び 70.1 % 低下）及び心拍数の増加（最大それぞれ 23.5 % 及び 27.0 % 増加）が認められたが、いずれの用量においても心電図には影響は認められなかった。血漿中未変化体濃度は用量依存的に増加し、本薬 30、100 及び 300 mg/kg 投与時の  $C_{max}$  はそれぞれ 39.89、100.90 及び 207.99  $\mu\text{g/mL}$  であり、 $AUC_{0-240\text{min}}$  はそれぞれ 5077、18307 及び 43648  $\mu\text{g}\cdot\text{min/mL}$  であった。

#### ⑤ モルモット摘出乳頭筋の活動電位に及ぼす影響 (4.2.1.3-08、4.2.1.3-09、4.2.1.3-10)

電気刺激下において活動電位の  $APD_{50}$ 、 $APD_{90}$ 、静止膜電位、振幅及び最大立ち上がり速度に及ぼす本薬 1～1000  $\mu\text{mol/L}$  及び代謝物である 5-カルボン酸体 10～1000  $\mu\text{mol/L}$  の添加の影響が検討された。本薬は 1000  $\mu\text{mol/L}$  の濃度で  $APD_{50}$  を短縮させる傾向が認められたが、 $APD_{90}$  を含め他のパラメータには影響は認められなかった。また、代謝物である 5-カルボン酸体はいずれの濃度においても活動電位パラメータに影響を及ぼさなかった。

#### ⑥ hERG チャンネル発現細胞のイオン電流に及ぼす影響 (4.2.1.3-11、4.2.1.3-12)

hERG 電流に対する本薬 10～1000  $\mu\text{mol/L}$  及び代謝物である 5-カルボン酸体 10～1000  $\mu\text{mol/L}$  の添加の影響が検討された。本薬は 100  $\mu\text{mol/L}$  以下の濃度では hERG 電流に影響を及ぼさなかったが、1000  $\mu\text{mol/L}$  (185.2  $\mu\text{g/mL}$ ) の濃度において 20 及び 60 mV に対するテールピーク電流をそれぞれ 20 及び 26 % 抑制した。代謝物である 5-カルボン酸体はいずれの濃度でも hERG 電流に影響を及ぼさなかった。

### 3) 呼吸系に対する作用

#### ① 麻酔ラットの呼吸数及び呼吸量に及ぼす影響 (4.2.1.3-01)

本薬 10、30、100 及び 300 mg/kg の十二指腸内投与による 1 分間あたりの呼吸数及び呼吸量に及ぼす影響が検討された。呼吸数は本薬 100 mg/kg 投与群において対照群 (0.5 % CMC 投与) と比較し減少したが、300 mg/kg 投与群では差は認められなかった。呼吸量は本薬 30 mg/kg 以上の投与群で対照群 (0.5 % CMC 投与) と比較し増加した。

#### ② 無麻酔イヌの呼吸数及び血液ガスパラメータに及ぼす影響 (4.2.1.3-02)

本薬 30、100 及び 300 mg/kg を 7 日間間隔で漸増単回経口投与後の 1 分間あたりの呼吸数、動脈血 pH、動脈血酸素分圧、動脈血二酸化炭素分圧及びヘモグロビン酸素飽和度に及ぼす影響が検討された。媒体 (0.5 % CMC) 投与時と比較し、本薬 100 mg/kg では動脈血酸素分圧の増加、300 mg/kg では呼吸数の増加及び動脈血 pH の上昇が認められたが、ヘモグロビン酸素飽和度には影響は認められなかった。



#### 4) 胃腸管系に対する作用

##### ① ウサギ摘出回腸の自動運動に及ぼす影響 (4.2.1.3-13)

回腸標本の筋緊張並びに自動運動の収縮頻度及び収縮振幅に及ぼす本薬 1~100  $\mu\text{mol/L}$  の添加の影響が検討された。本薬はいずれの濃度においても自動運動の収縮頻度及び収縮振幅に影響を及ぼさなかったが、100  $\mu\text{mol/L}$  (18.5  $\mu\text{g/mL}$ ) において筋緊張を 11.8 %低下させた。

##### ② ラットの胃排出能及び小腸輸送能に及ぼす影響 (4.2.1.3-13)

経口投与された色素の胃内残存量及び摘出小腸での移動距離を測定することにより、胃排出能及び小腸輸送能に及ぼす本薬 30、100 及び 300 mg/kg の経口投与による影響が検討された。本薬は用量依存的に胃排出能を抑制し、対照群 (0.5 %CMC 投与) における胃排出率は 84.8%であったのに対し、本薬 30、100 及び 300 mg/kg 投与群における胃排出率はそれぞれ 49.9%、22.3%及び 18.6 %であった。また、本薬は 100 mg/kg 以上の用量で小腸輸送能を抑制し、対照群 (0.5 %CMC 投与) における小腸輸送率は 68.7 %であったのに対し、100 及び 300 mg/kg 投与群ではそれぞれ 36.8 %及び 34.2 %であった。

#### <審査の概略>

機構は、作用機序を検討した *in vitro* 試験における有効濃度は、BLM誘発肺線維症モデルにおける有効血中濃度やヒトに臨床での 1 日最大用量である 1800 mg/日を反復投与したときの  $C_{\text{max}}$  (約 10  $\mu\text{g/mL}$ ) と比較して高く、乖離していることから、本薬の作用機序をどのように考えているのか、申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、提出された試験結果以外に、公表論文で本薬のヒト滑膜細胞の IL-1 刺激下における ICAM-1 発現抑制作用及び ICAM-1 を介した細胞間接着抑制作用がそれぞれ最小有効濃度 1.85  $\mu\text{g/mL}$  及び 18.5 ng/mL で観察されたことが報告されていることより (Kaneko M et al., *Clin Exp Immunol* 113: 72-76, 1998)、ヒト肺線維症患者の肺線維芽細胞株 (CCL134) を IL-1 $\beta$  で刺激した時の ICAM-1 発現に対する作用を予備的に検討したが、本薬は抑制作用を示さなかったこと、その他、抗酸化作用 (Misra HP et al., *Mol Cell Biochem* 204: 119-126, 2000)、Map Kinase p38 $\gamma$  阻害作用 (Ozes ON et al., *GTCbio's Protein Kinases in Drug Discovery* May 8-9, 2006) 及び HSP47 発現抑制作用 (久富恵子 他, *日本呼吸器学会雑誌* 44: 186, 2006) の報告がなされているものの、それぞれの  $\text{IC}_{50}$  値あるいは最小有効濃度が極めて高いことから、本薬が直接作用する分子について現時点では明らかではないと説明し、*in vivo* 試験系であるマウス BLM誘発肺線維症モデルにおいて得られた種々のサイトカインや増殖因子に対する作用のデータから、本薬の作用として線維化の進行に伴う IFN- $\gamma$  低下抑制作用、b-FGF 産生抑制作用、TGF- $\beta$ 1 産生抑制作用等が抗線維化作用と並行して認められていることより、これらの作用が本薬の抗線維化作用発現において重要な作用であると考えている旨を説明した。

機構は、安全性薬理試験で作用が示された用量が効力を裏付ける試験で薬効を示す用量と重なっていることから、安全性薬理試験で示された作用のうち、ヒト臨床用量で発現す

る可能性のある薬理作用について、臨床試験で発現した有害事象と関連づけて考察するよう申請者に求めた。

申請者は、胃腸管系に対する試験結果より、ラットの胃排出能抑制が30 mg/kgの用量から認められており、30mg/kg 投与時のラットの $C_{max}$ は7.2  $\mu\text{g/mL}$ であることから、臨床血漿中濃度付近で影響を及ぼす可能性が示唆され、臨床試験で比較的良好にみられる有害事象である胃不快感や食欲不振には、本薬の胃排出能抑制作用が関与していると考えられること、また、100 mg/kgの用量ではラットの小腸輸送能も抑制しており、胃不快感や食欲不振の一因である可能性も考えられること、さらに、同用量ではラットの視床下部における細胞外ドパミン濃度の上昇が認められたことから、本薬により遊離されたドパミンが化学受容器引金帯に存在するドパミン受容体を刺激することによって嘔吐が誘発され (Mitchelson F., *Drugs* 43: 295-315, 1992)、有害事象としてみられた嘔気、悪心、胃不快感や食欲不振の発現に関与している可能性も考えられることを説明した。また、申請者は、臨床試験における中枢神経系の有害事象として、傾眠、倦怠感、浮動性めまい等が報告されているものの、マウスにおいて30 mg/kg投与時に認められた鎮静や眼瞼下垂はいずれも軽度であり、本薬とこれらの有害事象との因果関係は不明であること、また、ラットの心血管系に対する試験において、10 又は30 mg/kg の用量で心室性期外収縮、血圧低下及び血流量増加が観察されているが、臨床試験では関連付けられる有害事象は報告されていないことを説明した。

機構は、以上の試験結果及び回答等の提出された資料から、本薬の特発性肺線維症に対する薬理効果は、直接的な作用機序は未解明ではあるものの、説明可能と判断した。なお、安全性薬理試験においては、本薬は、消化器系のみならず、中枢神経系及び循環器系に対しても薬効発現用量付近で作用することが示されており、臨床試験ではこれらの作用と明確に関連付けられる有害事象は報告されていないものの、製造販売後調査においては注意して検討していく必要があると考える。

## (ii) 薬物動態試験成績の概要

### <提出された資料の概略>

ラット及びイヌにおける経口、静脈内投与並びにマウス及びモルモットにおける経口投与での薬物動態の試験成績が提出された。マウスの血漿、ラット及びイヌの血漿、尿、胆汁中の本薬未変化体 (未変化体)、ピルフェニドン-5-カルボン酸 (5-カルボン酸体) 及びピルフェニドン-5-ヒドロキシメチル体 (5-ヒドロキシメチル体)、マウス肺中未変化体はHPLCによりバリデートされた方法で測定された。尿及び胆汁中に存在する 5-カルボン酸体のグルクロン酸抱合体は、試料をアルカリ加水分解処理し生成した 5-カルボン酸体の増加量から算出された。 $^{14}\text{C}$ 標識化合物 (本薬及び代謝物) は液体シンチレーションカウンターで測定された。なお、特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値 $\pm$ 標準偏差で記載している。

## (1) 吸収

### 1) 単回経口及び静脈内投与

雄性ラット (n=4) に本薬 ( $^{14}\text{C}$ 標識体) 100 mg/kgを単回経口投与したとき、血漿中放射能は、投与後  $0.17 \pm 0.10$  hrで  $30.8 \pm 9.3$   $\mu\text{g/mL}$  の  $C_{\text{max}}$  (放射能濃度についてはピルフェニドン換算で表示、以下同様) に達し、2 時間までは速やかに消失したが、それ以降 8 時間まではほぼ一定に推移した。8 時間以降は再び速やかに消失し、 $t_{1/2}$  は  $4.5 \pm 2.2$  hrであった。雄性ラット (n=4) に本薬 (非標識体) 100 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中未変化体は、投与後  $0.12 \pm 0.09$  hrで  $C_{\text{max}}$  ( $21.0 \pm 6.6$   $\mu\text{g/mL}$ ) に達し、 $2.9 \pm 0.5$  hrの  $t_{1/2}$  で消失した。また、雄性ラット (n=4) に本薬 20 mg/kgを単回静脈内投与したときの血漿中未変化体の  $t_{1/2}$  は  $0.3 \pm 0.1$  hrであり、経口投与と静脈内投与での  $t_{1/2}$  の差について、申請者は、本薬の消化管における吸収部位が広いと、経口投与後の吸収が持続したことに起因すると考察している。静脈内投与と経口投与の未変化体AUCから求めた経口投与後の本薬のBAは77.1%であった (4.2.2.2-01、02)。

雄性イヌ (n=3) に本薬 ( $^{14}\text{C}$ 標識体) 30 mg/kgを単回経口投与したとき、血漿中放射能は、投与後  $0.5 \pm 0.0$  hrで  $C_{\text{max}}$  ( $43.4 \pm 3.8$   $\mu\text{g/mL}$ ) に達し、その後  $3.8 \pm 0.1$  hrの  $t_{1/2}$  で消失した。雄性イヌに本薬 (非標識体) 30 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中未変化体は、投与後  $0.7 \pm 0.3$  hrで  $C_{\text{max}}$  ( $24.3 \pm 8.0$   $\mu\text{g/mL}$ ) に達し、 $0.9 \pm 0.3$  hrの  $t_{1/2}$  で消失した。また、雄性イヌ (n=3) に本薬 20 mg/kgを単回静脈内投与したとき、 $t_{1/2}$  は  $1.2 \pm 0.3$  hrであり、経口投与時とほぼ同じ速度で消失した。静脈内投与と経口投与の未変化体AUCから求めた経口投与後の本薬のBAは56.3%であった (4.2.2.2-04、05)。

## 2) 反復経口投与

雄性ラット (n=5) に本薬 ( $^{14}\text{C}$ 標識体) 100 mg/kgを単回経口投与したとき、血漿中放射能濃度の  $T_{\text{max}}$ 、 $C_{\text{max}}$ 、 $t_{1/2}$  及び  $\text{AUC}_{0-24\text{hr}}$  は、それぞれ  $0.15 \pm 0.09$  hr、 $29.95 \pm 5.25$   $\mu\text{g/mL}$ 、 $3.2 \pm 1.1$  hr及び  $137.9 \pm 22.9$   $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$  であったのに対し、同用量を14日間反復経口投与したときの最終投与後では、それぞれ  $0.22 \pm 0.07$  hr、 $24.71 \pm 4.07$   $\mu\text{g/mL}$ 、 $8.6 \pm 2.1$  hr、 $116.8 \pm 14.7$   $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$  であった。また、単回投与時の血漿中未変化体濃度の  $T_{\text{max}}$ 、 $C_{\text{max}}$ 、 $t_{1/2}$  及び  $\text{AUC}_{0-24\text{hr}}$  は、それぞれ  $0.08 \pm 0.0$  hr、 $19.9 \pm 5.5$   $\mu\text{g/mL}$ 、 $3.9 \pm 1.4$  hr、 $63.8 \pm 22.9$   $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$  であったのに対し、14日間反復投与時の最終投与後では、それぞれ  $0.18 \pm 0.09$  hr、 $10.3 \pm 1.0$   $\mu\text{g/mL}$ 、 $6.1 \pm 4.7$  hr、 $39.5 \pm 6.4$   $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$  であった。申請者は、反復投与により血漿中未変化体濃度が低下した理由について、代謝酵素の誘導に伴い本薬の代謝が促進された可能性があるとして考察している (4.2.2.2-03)。

## 3) 用量相関性

雄性ラット (n=4) に本薬 30、100 及び 300 mg/kg を単回経口投与した時の血漿中未変化体の  $C_{\text{max}}$  は、それぞれ  $7.24 \pm 2.31$ 、 $21.0 \pm 6.6$  及び  $56.3 \pm 27.9$   $\mu\text{g/mL}$ 、AUCは、それぞれ  $8.2 \pm 1.2$ 、 $36.0 \pm 6.4$  及び  $121.4 \pm 39.7$   $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$  であり、いずれも投与量にほぼ比例した増加を示した (4.2.2.2-02)。

## 4) 吸収率

胆管カニュレーションを施した雄性ラット (n=4) に本薬 ( $^{14}\text{C}$ 標識体) 100 mg/kg を単回経口投与したとき、48 時間までの尿及び胆汁中放射能排泄率の合計は投与量の  $91.3 \pm 2.1 \%$ 、また、胆管カニュレーションを施した雄性イヌ (n=3) に本薬 ( $^{14}\text{C}$ 標識体) 30 mg/kg を単回十二指腸内投与したとき、48 時間までの尿及び胆汁中放射能排泄率の合計は投与量の  $95.8 \pm 1.8 \%$  であり、経口投与された本薬はほぼ完全に消化管から吸収されることが示された (4.2.2.4-02、4.2.2.4-06)。

## 5) 吸収部位

絶食した雄性ラット (各群n=3) の胃、十二指腸、空腸、回腸及び結腸の各ループ内に本薬 ( $^{14}\text{C}$ 標識体) 20 mg/kg を注入し、ループ内の放射能の消失半減期から本薬の消化管各部位における吸収速度を検討した結果、十二指腸 ( $t_{1/2} = 2.03$  分) と空腸 ( $t_{1/2} = 2.28$  分) から最も速やかに吸収され、次いで回腸 ( $t_{1/2} = 5.97$  分) と結腸 ( $t_{1/2} = 6.19$  分) であり、胃からの吸収はこれらより遅い ( $t_{1/2} = 34.33$  分) ことが示された (4.2.2.2-06)。

## 6) 食餌の影響

絶食 (n=3) 及び非絶食 (n=4) の雄性ラットに本薬 100 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中未変化体の  $C_{\max}$  及び AUC は、いずれも絶食群 ( $C_{\max} : 35.3 \pm 9.0 \mu\text{g/mL}$ 、 $\text{AUC} : 58.5 \pm 19.8 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ ) で非絶食群 ( $C_{\max} : 21.0 \pm 6.6 \mu\text{g/mL}$ 、 $\text{AUC} : 36.0 \pm 6.4 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ ) に比べ高値を示す傾向がみられた (4.2.2.2-02)。

## (2) 分布

### 1) 組織中濃度

雄性ラット (n=4) に本薬 ( $^{14}\text{C}$ 標識体) 100 mg/kg を単回経口投与したとき、大部分の臓器・組織中放射能濃度は、投与後 5~30 分に最大値を示し、その後 4~7 時間の  $t_{1/2}$  で消失したが、包皮腺における  $t_{1/2}$  は他組織に比べて長く約 15 時間であった。また、同様の投与条件で実施された全身オートラジオグラフィ (全身 ARG) では、投与後 15~30 分で最も強い放射能が全身に認められ、投与後 6 時間には大部分の組織における放射能は減弱したが、腎臓、鼻腔、包皮腺と肝臓には放射能が認められた。投与後 24 時間では、鼻腔や包皮腺を除き、大部分の臓器・組織から放射能は消失した。

雄性ラットに本薬 ( $^{14}\text{C}$ 標識体) 100 mg/kg/日を 14 日間反復経口投与したときの全身 ARG において、組織への放射能分布は単回投与時と比較して大きな差は認められなかったが、単回投与時に放射能の消失が遅かった鼻腔や包皮腺では、反復投与によりさらに強い残留傾向が認められた (4.2.2.3-01、4.2.2.3-02、4.2.2.2-03)。

### 2) 胎盤・胎児移行性

妊娠 19 日目の雌性ラット (n=4) に本薬 ( $^{14}\text{C}$ 標識体) 100 mg/kg を単回経口投与したとき、母動物の臓器・組織中放射能濃度は投与後 5~30 分に最大値、胎児の全身及び臓器・組織中放射能濃度は投与後 30 分に最大値 (母動物の血漿中放射能濃度の約 1/2) に達し、そ

の後、ともにほぼ同様の消失パターンを示した。また、投与後 30 分における胎児 1 例当たりの分布率は、投与量の約 0.1 %であった。同様の投与条件で実施された全身ARGでは、特異的に放射能が移行する胎児の臓器・組織は認められず、ほぼ均一に放射能が分布していたことから、本薬は胎盤を通過し胎児へ移行するが、胎児への残留性はないと考えられた(4.2.2.3-03)。

### 3) 血清たん白結合率

雄性マウス、雄性ラット、雄性イヌ及びヒト(健康成人男女)血清に対する本薬( $^{14}\text{C}$ 標識体)の*in vitro*たん白結合率を検討した結果、10  $\mu\text{g/mL}$  の濃度ではそれぞれ  $33.0 \pm 1.5$ 、 $32.8 \pm 2.1$ 、 $52.8 \pm 0.4$  及び  $58.1 \pm 4.0$  %であり、100  $\mu\text{g/mL}$  では若干低下した。ヒト精製たん白に対する結合率は、10  $\mu\text{g/mL}$  の濃度では血清アルブミンが  $34.8 \pm 0.4$  %、 $\gamma$ -グロブリンが  $3.5 \pm 1.1$  %、 $\alpha_1$ -酸性糖たん白が  $4.2 \pm 1.4$  %であり、本薬は主にヒト血清中のアルブミンと結合することが示された(5.3.2.1-01)。

### 4) 血球移行率

本薬( $^{14}\text{C}$ 標識体) 100 mg/kgを雄性ラット(n=4)に単回経口投与、30 mg/kg を雄性イヌ(n=3)に単回経口投与あるいは20 mg/kg を静脈内投与したときの*in vivo* 血球移行率を検討した結果、ラットでは、投与後8時間までは35%から20%で推移し、大部分の放射能は血漿中に存在したが、12時間及び24時間では血球への移行率が増加した(それぞれ約40%及び87%)。イヌでは、いずれの投与経路でも投与後2時間までは26%から14%の移行率であったが、それ以降の移行率はさらに低下し、大部分は血漿中に存在した(4.2.2.3-01、4.2.2.2-04)。

### 5) BLM 誘発マウス肺線維症モデルにおける肺中未変化体濃度

BLM 誘発マウス肺線維症モデル(雄性、n=4)に、本薬10及び33.3 mg/kgを単回経口投与したとき、肺中未変化体濃度はいずれの投与量においても血漿中未変化体濃度と同程度の値を示し、肺への移行は良好と考えられた(4.2.2.3-04)。

## (3) 代謝

### 1) 代謝経路

雄性ラット及び雄性イヌの血漿、尿、糞中代謝物、雄性ラット胆汁代謝物について検討した結果、本薬の代謝経路は右図のよう

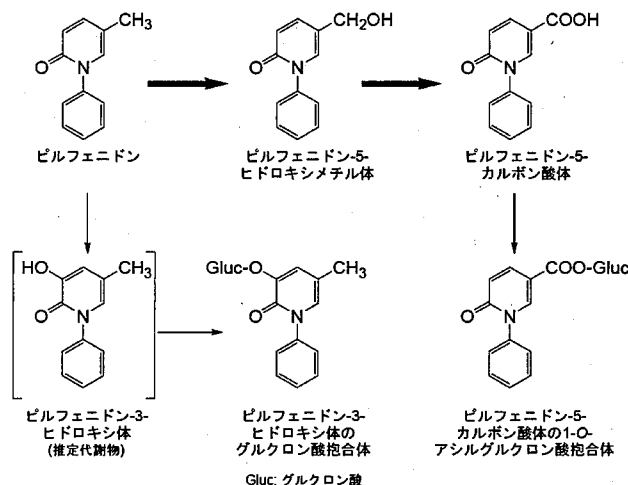


図 本薬の推定代謝経路

に推定され、ピリドン環の 5-メチル基が酸化的代謝を受け 5-ヒドロキシメチル体となり、さらに酸化的代謝を受け 5-カルボン酸体となる経路が主要経路と推定された (4.2.2.4-01)。

## 2) 血漿中代謝物

雄性ラット (n=5) に本薬 ( $^{14}\text{C}$ 標識体) 100 mg/kg を単回経口投与あるいは 14 日間反復経口投与したとき、血漿中には未変化体、5-ヒドロキシメチル体及び 5-カルボン酸体が認められた。単回投与後の未変化体、5-ヒドロキシメチル体及び 5-カルボン酸体の  $\text{AUC}_{0-\infty}$  は、それぞれ  $59.5 \pm 24.8$ 、 $13.0 \pm 6.7$  及び  $54.4 \pm 6.8 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$  であり、血漿中の 5-カルボン酸体は未変化体と類似した濃度推移を示した。反復投与最終時の血漿中未変化体、5-ヒドロキシメチル体及び 5-カルボン酸体の  $\text{AUC}_{0-24\text{hr}}$  は、それぞれ  $39.5 \pm 6.4$ 、 $9.3 \pm 2.2$  及び  $48.8 \pm 6.0 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$  であり、反復投与による代謝物濃度の有意な変動はみられなかった。

雄性イヌ (n=4) に本薬 30 mg/kg を単回経口投与あるいは 20 mg/kg を単回静脈内投与したとき、経口投与後の血漿中未変化体及び 5-カルボン酸体の  $\text{AUC}_{0-24\text{hr}}$  は、それぞれ  $74.5 \pm 11.7$  及び  $54.0 \pm 4.9 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ 、静脈内投与後では、それぞれ  $74.3 \pm 10.5$  及び  $38.5 \pm 1.7 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$  であり、いずれの投与経路においても 5-ヒドロキシメチル体は検出されなかった。雄性イヌ (n=4) に本薬 100 又は 300 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中未変化体及び 5-カルボン酸体の  $\text{AUC}_{0-24\text{hr}}$  は、100 mg/kg 投与ではそれぞれ  $209 \pm 77$  及び  $249 \pm 104 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ 、300 mg/kg 投与ではそれぞれ  $548 \pm 227$  及び  $411 \pm 277 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$  であり、高用量を投与した場合にも 5-ヒドロキシメチル体は検出されなかった。

ICR 系雄性マウス (n=3) に本薬 100 又は 500 mg/kg を単回経口投与したときの血漿中未変化体、5-ヒドロキシメチル体及び 5-カルボン酸体の AUC は、100 mg/kg 投与ではそれぞれ 40.4、27.6 及び  $40.0 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ 、500 mg/kg 投与ではそれぞれ 241、123 及び  $257 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ 、同様に C57BL/6 系雌性マウス (n=3) に本薬 100 又は 500 mg/kg を単回経口投与したときの血漿中未変化体、5-ヒドロキシメチル体及び 5-カルボン酸体の AUC は、100 mg/kg 投与ではそれぞれ 44.3、14.7 及び  $50.9 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ 、500 mg/kg 投与ではそれぞれ 296、65.7 及び  $299 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$  であり、マウスではラットに類似した代謝パターンを示した。(4.2.2.2-03、4.2.2.4-02、03、04)。

## 3) モルモットにおける血漿及び耳介中代謝物

モルモット光毒性試験において、本薬 160 mg/kg 経口投与した直後に耳介に紫外線を照射した場合に炎症性変化が認められたのに対し、投与後 4 時間の照射では炎症性変化は減弱、投与後 6 時間の照射では認められなかったことから、雌性モルモット (n=3) に本薬 ( $^{14}\text{C}$ 標識体) 160 mg/kg を単回経口投与した際の耳介及び血漿中の放射能濃度、並びに未変化体及び代謝物濃度の経時推移が検討された。その結果、耳介中放射能濃度 (投与後 1、4 及び 6 時間で、それぞれ 48.1、6.62 及び  $3.64 \mu\text{g/g}$ ) は血漿中放射能濃度 (投与後 1、4 及び 6 時間で、それぞれ 55.8、12.2 及び  $9.00 \mu\text{g/mL}$ ) よりも低値ながらほぼ同様の経時推移を示し、耳介中には未変化体、5-カルボン酸体及びピルフェニドン-3-ヒドロキシ体のグルクロン酸抱合体が認められ、投与後 4 時間までは未変化体が主要な割合を占めていた (投与後 1 時

間で  $86 \pm 2\%$ 、4 時間で  $57 \pm 11\%$ 、6 時間で  $37 \pm 9\%$ ）ことから、皮膚光毒性には皮膚中の未変化体濃度が関係していると考えられた（4.2.2.4-05）。

#### 4) 尿及び胆汁中代謝物

雄性ラット（ $n=4$ ）に本薬（ $^{14}\text{C}$ 標識体）100 mg/kgを単回経口投与したとき、尿中には、5-カルボン酸体のみが検出され、投与後 48 時間までの累積排泄率は投与量の  $92.8 \pm 4.4\%$  であった。胆管カニュレーションを施した雄性ラット（ $n=4$ ）に本薬 100 mg/kgを単回経口投与したとき、胆汁中には、未変化体、5-カルボン酸体及び 5-カルボン酸体の 1-*O*-アシルグルクロン酸抱合体の存在が確認され、投与後 48 時間までの累積排泄率は、それぞれ投与量の  $0.1 \pm 0.1$ 、 $5.1 \pm 2.5$  及び  $2.6 \pm 1.5\%$  であった。また、尿中には、無処置ラットと同様に 5-カルボン酸体のみが検出され、投与 48 時間後までに投与量の  $85.0 \pm 3.8\%$  が排泄された。

雄性イヌ（ $n=4$ ）に本薬 30 mg/kgを単回経口及び 20 mg/kg を単回静脈内投与したとき、尿中には、いずれも 5-カルボン酸体のみが検出され、投与後 48 時間までの累積排泄率は、それぞれ投与量の  $85.8 \pm 1.9$  及び  $83.2 \pm 4.5\%$  であった。胆管カニュレーションを施した雄性イヌ（ $n=3$ ）に本薬（ $^{14}\text{C}$ 標識体）30 mg/kgを単回十二指腸内投与したとき、胆汁中には、5-カルボン酸体及び 5-カルボン酸体の 1-*O*-アシルグルクロン酸抱合体が検出され、投与後 48 時間までの累積排泄率はそれぞれ投与量の  $7.6 \pm 1.4$  及び  $0.5 \pm 0.4\%$  であった。また、尿中には、5-カルボン酸体のみが検出され、投与後 48 時間までの累積排泄率は投与量の  $70.6 \pm 5.0\%$  であった（4.2.2.4-06、02）。

#### 5) ヒトにおける代謝酵素、酵素阻害及び酵素誘導

ヒト肝ミクロソームに各種 CYP 分子種に対する抗血清を添加し、5-ヒドロキシメチル体の生成を指標とする抗体添加阻害試験を実施した結果、本薬の初発段階の酸化的代謝に複数の CYP 分子種（CYP1A2、2C9、2C19、2D6 及び 2E1）が関与することが確認された。

ヒト肝ミクロソームと CYP 分子種のモデル基質を用いて本薬の CYP 活性（CYP1A、2A6、2C9、2C19、3A4、2D6 及び 2E1）に対する阻害活性を検討した結果、CYP1A、2A6、2C9、2C19 及び 3A4 に対する阻害作用は弱く、2D6 及び 2E1 に対しては阻害作用を示さなかった。また、5-カルボン酸体の CYP 活性（CYP1A、2A6、2C8/9、2C19、3A4、2D6 及び 2E1）に対する阻害活性を検討した結果、いずれの CYP 分子種へも阻害作用を示さなかった。

本薬及び 5-カルボン酸体のヒト肝 CYP 分子種の誘導作用を、*in vitro* ヒト肝細胞培養系を用いて検討した結果、本薬は高濃度（250  $\mu\text{mol/L}$ 、約 46  $\mu\text{g/mL}$ ）においてヒト肝の CYP3A4/5 及び 2C19 の誘導能を有したが、CYP3A4/5 及び 2C19 の代表的誘導剤であるリファンピシンに比較して誘導作用は弱かった。また、5-カルボン酸体は、検討したいずれの CYP 分子種に対しても誘導作用を示さなかった（5.3.2.2-01、02、03、04）。

#### (4) 排泄

##### 1) 尿、糞及び胆汁排泄

雄性ラット（ $n=4$ ）に本薬（ $^{14}\text{C}$ 標識体）100 mg/kgを単回経口投与したとき、投与後 48

時間までの尿及び糞中に、それぞれ投与量の  $89.6 \pm 3.5$  及び  $5.5 \pm 1.3$  %の放射能が排泄された。また、胆管カニュレーションを施した雄性ラット (n=4) に本薬 ( $^{14}\text{C}$ 標識体) 100 mg/kg を単回経口投与した場合には、投与後 48 時間までの胆汁、尿及び糞中に、それぞれ投与量の  $10.3 \pm 3.7$ 、 $81.0 \pm 3.1$  及び  $0.6 \pm 0.2$  %の放射能が排泄された。雄性ラット (n=5) に本薬 ( $^{14}\text{C}$ 標識体) 100 mg/kg/日を 14 日間反復経口投与したときの最終投与後 24 時間までの尿及び糞中排泄率 (それぞれ  $89.5 \pm 0.6$  %及び  $5.5 \pm 0.5$  %) は、単回投与時とほぼ同様であり、反復投与による尿糞中への排泄パターンに著明な変動は認められなかった。また、最終投与後 120 時間までの総排泄率は  $95.8 \pm 0.3$  %と良好で、投与された放射能が著しく残留する傾向は認められなかった。

一方、無処置の雄性イヌ (n=3) に本薬 ( $^{14}\text{C}$ 標識体) 30 mg/kgを単回経口投与したとき、投与後 120 時間までの尿及び糞中に、それぞれ投与量の  $80.6 \pm 1.7$  及び  $8.9 \pm 3.5$  %の放射能が排泄された。また、胆管カニュレーションを施した雄性イヌ (n=3) に本薬 ( $^{14}\text{C}$ 標識体) 30 mg/kgを単回十二指腸内投与した場合には、投与後 48 時間までの胆汁、尿及び糞中に、それぞれ投与量の  $14.6 \pm 2.6$ 、 $81.3 \pm 2.6$  及び  $0.3 \pm 0.2$  %の放射能が排泄された (4.2.2.4-06、4.2.2.2-03、4.2.2.2-04、4.2.2.4-02)。

## 2) 腸肝循環

雄性ドナーラット (n=4) の胆汁が雄性レシピエントラット (n=4) の十二指腸へ流入するように連結し、本薬 ( $^{14}\text{C}$ 標識体) 100 mg/kgをドナーラットに単回経口投与したとき、胆汁を介して投与量の  $11.1 \pm 2.2$  %の放射能がレシピエントラットへ移行し、そのうち  $7.4 \pm 1.5$  %が再吸収された後、尿及び胆汁中 (それぞれ  $5.7 \pm 1.2$  及び  $1.6 \pm 0.5$  %) へ排泄された。腸肝循環率はレシピエントラットへ移行した量の  $14.9 \pm 3.5$  %であった (4.2.2.5-01)。

## 3) 乳汁移行性

分娩後 12 日目の雌性哺乳ラット (n=5) に本薬 ( $^{14}\text{C}$ 標識体) 100 mg/kgを単回経口投与したとき、血漿中放射能は、投与後  $0.33 \pm 0.23$  hrで  $C_{\max}$  ( $35.9 \pm 9.0$   $\mu\text{g/mL}$ ) を示し、その後  $3.4 \pm 1.3$  hrの  $t_{1/2}$  で消失した。また、乳汁中放射能は、投与後  $0.42 \pm 0.19$  hrで血漿中放射能の  $C_{\max}$  とほぼ同程度の  $C_{\max}$  ( $31.3 \pm 10.0$   $\mu\text{g/mL}$ ) を示し、その後 2~8 時間まではほぼ一定の濃度 (17~18  $\mu\text{g/mL}$ ) で推移した後、血漿中放射能とほぼ同様の  $4.7 \pm 1.4$  hrの  $t_{1/2}$  で消失した。この結果から、本薬の乳汁中への移行が明らかとなった (4.2.2.5-02)。

## (5) 薬物動態学的相互作用

本項に該当する試験は実施されていない。

## <審査の概略>

機構は、ラット分布試験において、高い放射能濃度を認めた臓器 (脾臓、膵臓、腎臓、副腎等) 及び反復投与により蓄積傾向を認めた臓器 (鼻腔、包皮腺等) に関するヒトでの安全性について、申請者に説明を求めた。



申請者は、① ラット分布試験において、脾臓、膵臓、腎臓や副腎では投与後早期に血漿より高い放射能濃度を認めたが、経時的に速やかに減少し、全身 ARG においてもこれらの組織に放射能が残留する傾向はみられていないこと、また、ラット反復投与毒性試験においてこれらの組織に毒性所見はみられず、国内臨床試験においてもこれら組織に関連する特段の有害事象は発現していないこと、② 鼻腔については、放射能分布に部位差が認められ、顆粒を多く含んだ部分に局在している可能性が考えられるが、ラット反復投与毒性試験における肉眼病理検査で鼻腔組織に毒性を示唆する変化は認められず、国内臨床試験では関連する有害事象として鼻咽頭炎がみられているものの、その発現率はプラセボ群の方が高かったこと、③ 包皮腺についても、組織内の空胞部分への分布傾向が強く、分泌顆粒に特異的に局在している可能性が考えられるが、ラット反復投与毒性試験における肉眼病理検査で包皮腺に毒性を示唆する変化は認められていないこと、また、ヒトにおいても包皮腺は独立皮脂腺の一つとして存在するが、組織学的構造及びその機能はラットの包皮腺とは異なると考えられており、国内臨床試験では、関連する可能性のある有害事象として、皮脂欠乏性湿疹が第Ⅲ相試験の低用量群でプラセボ群よりも高率に認められているものの、高用量群では発現していないことなどを説明し、ヒトにおいてこれら組織に安全性上の問題が生じる可能性は低いと考える旨を説明した。

機構は、ヒト肝薬物代謝酵素試験において、CYP3A4/5 及び 2C19 の誘導作用は高濃度 (250  $\mu\text{mol/L}$ 、約 46  $\mu\text{g/mL}$ ) 曝露時のみで認められると考察しているが、ラット反復経口投与試験においては血漿中未変化体濃度が 20  $\mu\text{g/mL}$  以下にもかかわらず、反復投与後の濃度低下がみられ、臨床での 1 日最大用量である 1800 mg/日をヒトに反復投与した際の  $C_{\text{max}}$  (約 10  $\mu\text{g/mL}$ ) (5.3.3-08) に近い濃度で代謝酵素誘導が示唆されていることを踏まえ、ヒトでの長期投与時に代謝酵素誘導が惹起される可能性がないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、ラット 1 ヶ月及び 6 ヶ月反復投与毒性試験においては 100mg/kg/日 (初回  $C_{\text{max}}$ ; 1 ヶ月試験 16.0  $\mu\text{g/mL}$ 、6 ヶ月試験 14.8  $\mu\text{g/mL}$ ) 以上の用量で、マウス 6 週間 TID 反復投与毒性試験においては 10 mg/kg/日 (初回  $C_{\text{max}}$ ; 0.78  $\mu\text{g/mL}$ ) 以上の用量で、イヌ 3 ヶ月及び 9 ヶ月反復投与毒性試験においては 20 mg/kg/日 (初回  $C_{\text{max}}$ ; 3 ヶ月試験 16.1  $\mu\text{g/mL}$ 、6 ヶ月試験 19.1  $\mu\text{g/mL}$ ) 以上の用量で、いずれもフェノバルビタール型の酵素誘導作用が認められており、各動物で酵素誘導を惹起する血漿中本薬濃度には種差が認められること、また、ヒト初代培養肝細胞を用いた *in vitro* 酵素誘導試験では、約 46  $\mu\text{g/mL}$  の濃度で CYP3A4/5 及び 2C19 活性について 2 倍程度の誘導作用が認められたが、これは本薬を高濃度 (約 46  $\mu\text{g/mL}$ ) で 3 日間曝露し続けた場合の結果であり、ヒトに 1800 mg/日を反復投与したときの  $C_{\text{max}}$  (約 10  $\mu\text{g/mL}$ ) に基づいて算出した予想ヒト肝臓中濃度 (約 20  $\mu\text{g/mL}$ ) に近い条件 (100  $\mu\text{mol/L}$ 、約 19  $\mu\text{g/mL}$ ) で 3 日間曝露し続けた場合には、酵素誘導作用は全く認められなかったことから、臨床用量範囲においてはヒトで酵素誘導が惹起される可能性は低いと考える旨を説明した。

機構は、上記の申請者の回答を了承するが、特発性肺線維症患者に対する本剤の投与は長期に亘ると想定されることから、動物試験で高い分布、蓄積傾向がみられた組織での安全性については、製造販売後調査においてさらに確認する必要があると考える。

### (iii) 毒性試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、抗原性試験、皮膚光毒性試験、皮膚光感作性試験、光遺伝毒性試験の成績が提出されている。

#### (1) 単回投与毒性試験

単回投与毒性については、ラット (4.2.3.1-01) 及びイヌ (4.2.3.1-02) における強制経口投与試験が実施された。概略の致死量は、ラットで 1000 mg/kg、イヌでは 1000 mg/kg を超える量と判断されている。いずれにおいても活動性低下や散瞳がみられ、ラットで異常歩行、横臥位、呼吸抑制、眼瞼下垂、流涙や体温低下、イヌでは四肢脱力、嘔吐、流涎、身震い、異常発声が観察された。また、イヌでは赤血球系パラメータ (赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値) の低下、血漿中の AST、ALT 及びアミラーゼ活性の上昇、胸腺の重量減少傾向及び皮質萎縮が認められた。なお、非絶食下におけるラットの概略の致死量は 1000 mg/kg を超える量と判断されている。

#### (2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性については、ラット (1 及び 6 ヶ月) 及びイヌ (3 及び 9 ヶ月) における強制経口投与試験が実施された。また、薬効評価動物であるマウスを用いた 6 週間の分割 (1 日 3 回) 強制経口投与試験が実施され、当該試験で尿路に炎症性変化が認められたことから、その検討試験も実施されている。主な毒性影響としては中枢神経系抑制作用による神経症状のほかに、ラットで赤血球系パラメータの低下、イヌで粘液便や流涎に伴う顎下腺の粘液腺肥大、マウスで腎盂及び膀胱での炎症性変化がみられ、肝薬物代謝酵素活性の上昇 (フェノバルビタール型の CYP 誘導) とそれに関連する変化 (肝重量増加、肝細胞の肥大や滑面小胞体増生等) も認められたが、いずれの変化も休薬によって回復性が示されている。ラット (6 ヶ月) 及びイヌ (9 ヶ月) における無毒性量 (ラット: 100 mg/kg/日、イヌ: 20 mg/kg/日) と本薬の臨床での 1 日最大用量である 1800 mg/日をヒトに反復投与した際の曝露量 (5.3.3-08) の比較では、 $C_{max}$  はラットで 1.1~1.9 倍、イヌで 2.1~2.3 倍、 $AUC_{0-24hr}$  はラットで 0.7~1.1 倍、イヌで 0.3~0.4 倍とされている。

##### 1) ラットにおける試験 (4.2.3.2-01~03)

1 ヶ月 (0、20、100、500mg/kg/日) 及び 6 ヶ月 (0、20、100、500、1000 mg/kg/日) 試験が実施され、各々の試験について 1 ヶ月及び 35 日間の休薬による回復群が設定された。

いずれの試験においても、投与初期に活動性低下や呼吸抑制 (1 ヶ月: 500 mg/kg、6 ヶ月:  $\geq 500$  mg/kg; 以下同様) が観察され、1 ヶ月試験では 500 mg/kg 群で異常歩行や流涙、6 ヶ月試験では 500 mg/kg 以上の群で APTT 延長、1000 mg/kg 群で摂餌量の減少及び飼料効率の低下を伴った体重増加抑制、赤血球系パラメータ (赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマト

クリット値)の低下が認められた。このほか、流涎(1ヵ月:500 mg/kg、6ヵ月:≥100 mg/kg; 以下同様)、肝臓生化学検査でのコレステロール減少(≥100、≥100)、TG減少(≥100、≥500)及びリン脂質増加(500、≥500)や、フェノバルビタール型の肝薬物代謝酵素活性の上昇(≥100、≥100)、肝CYP含量増加(500、≥500)がみられ、肝薬物代謝酵素誘導に関連する変化として、肝重量増加(変化なし、≥500)、小葉中心帯肝細胞の肥大(変化なし、1000)や滑面小胞体の増生並びにグリコーゲンの減少(500、電顕検査なし)が認められた。また、尿のpH低下や比重上昇(500、≥100)がみられ、6ヵ月試験では500 mg/kg以上の群で尿沈渣中に異常結晶が観察されたが、いずれも尿中排泄された代謝物(5-カルボン酸体)によるものとされている。これらの投与終了時に認められた変化はいずれも回復性を示した。なお、1ヵ月試験の500 mg/kg回復群(20及び100 mg/kgに回復群の設定なし)において凝固系への影響(APTT及びPTの延長、血小板数の増加)がみられたことから、1ヵ月試験と同一用量で1及び2ヵ月間の反復投与試験が追加実施されたが、1ヵ月追加試験での回復群(全用量について設定、休薬期間:8、15、30及び62日間)及び2ヵ月追加試験の全投与群ともに凝固系への影響が認められなかった。以上のことから、ラットにおける反復経口投与試験の無毒性量は1ヵ月及び6ヵ月試験ともに100 mg/kg/日と判断されている。TKにおいては、曝露量(AUC<sub>0-24hr</sub>及びC<sub>max</sub>)は投与量の増加に伴って増大したが、500 mg/kg以上の群で反復投与による低下がみられ、1000 mg/kg群では雌が雄よりも高値を示した。

## 2) イヌにおける試験(4.2.3.2-04~05)

3ヵ月及び9ヵ月試験が同一用量(0、20、70、200 mg/kg/日)で実施され、各々の試験について5週間の休薬による回復群が設定された。

いずれの試験においても、70 mg/kg以上の群で嘔吐及び流涎、200 mg/kg群で活動性低下、異常歩行、異常発声、四肢の硬直と弛緩、起立困難、異常呼吸、頭部揺動、痙攣、睡眠、散瞳が観察され、ALP増加もみられた。また、粘液便(3ヵ月:≥70mg/kg、9ヵ月:≥20 mg/kg; 以下同様)、顎下腺の重量増加(≥20、200)及び粘液腺肥大(200、≥70)、血小板数増加(200、≥70)がみられ、さらに3ヵ月試験の20 mg/kg以上の群で前立腺重量の減少、200 mg/kg群で下痢便、眼瞼下垂、振戦、摂餌量減少、子宮の重量減少と萎縮、前立腺萎縮、9ヵ月試験では70 mg/kg以上で数例の体重減少を含む平均体重の増加抑制が認められた。このほか、肝臓生化学検査においてリン脂質増加(200、≥20)やフェノバルビタール型の肝薬物代謝酵素活性の上昇(≥20、≥20)、肝CYP含量増加(≥20、≥70)がみられ、肝薬物代謝酵素誘導に関連する変化として肝重量増加(200、200)、小葉中心帯肝細胞の肥大(200、200)や滑面小胞体の増生並びにグリコーゲンの減少(≥20、電顕検査なし)が認められた。イヌにおける反復投与試験の無毒性量は、所見の発現頻度や程度、その毒性学的意義を考慮し、3ヵ月試験では70 mg/kg/日、9ヵ月試験では20 mg/kgと判断されている。TKにおいては、曝露量(AUC<sub>0-24hr</sub>及びC<sub>24hr</sub>)は投与量の増加に伴って増大し、反復投与による変化や性差は認められなかった。

## 3) マウスにおける分割経口投与試験及びそれに関わる検討試験

#### ① マウス 6 週間 TID 投与試験 (4.2.3.2-06~07)

薬効評価動物であるマウスに 1 日投与量として 0、10、30、60、100 及び 500 mg/kg を 1 日 3 回に分割して (TID) 6 週間強制経口投与 (0、3.3、10、20、33.3 及び 167 mg/kg/回) した試験で、500mg/kg 群で活動性低下が観察され、病理組織学的検査において 100 mg/kg 以上の群の腎盂粘膜・粘膜下及びハーダー腺、並びに 500 mg/kg 群の膀胱粘膜下・筋層に単核細胞浸潤が認められ、無毒性量は 60 mg/kg と判断されている。また、全投与群でフェノバルビタール型の肝薬物代謝酵素活性の上昇、500 mg/kg 群で肝 CYP 含量増加がみられ、これに関連する変化として 500 mg/kg 群で肝重量増加及び小葉中心帯肝細胞肥大が認められた。TK においては、曝露量 ( $AUC_{0-24hr}$  及び  $C_{max}$ ) は投与量の増加に伴って増大したが、30 mg/kg 以上の群では反復投与による低下がみられた。

#### ② マウス 2 週間 QD 投与試験 (4.2.3.2-08)

マウス 6 週間 TID 投与試験で認められた腎盂の炎症性変化が 1 日あたりの投与回数に依存するかを検討する目的で、マウスに 0、100、300 及び 1000 mg/kg/日を 1 日 1 回 (QD) 2 週間強制経口投与した試験で、100 mg/kg 以上の群で腎盂粘膜・粘膜下に単核細胞浸潤が認められ、さらに、100 mg/kg 投与による曝露量 ( $AUC_{0-24hr}$ ) がマウス 6 週間 TID 試験のそれと同様であったことから、マウスにおける腎盂の炎症性病変は、1 日あたりの投与回数に依存せず、1 日あたりの曝露量に依存するとされている。

#### ③ ラット 2 週間 TID 及び QD 投与試験 (4.2.3.2-09)

マウス 6 週間 TID 投与試験で認められた腎盂の炎症性変化がラットにおいて 1 日あたりの投与回数を増やすことにより発現するかを検討する目的で、ラットに 1 日投与量として 0、100、300 及び 1000 mg/kg を 1 日 3 回に分割して (TID) 2 週間強制経口投与 (0、33.3、100、333.3 mg/kg/回)、あるいは 1000 mg/kg を 1 日 1 回 (QD) 2 週間強制経口投与した試験で、いずれの投与群においても腎盂に病変は認められず、さらに 1000 mg/kg 投与による曝露量 ( $AUC_{0-24hr}$ ) は TID 及び QD 投与ともにマウスで病変が認められた曝露量を大きく上回っていたことから、腎盂での炎症性変化はマウスに特異的な変化とされている。

### (3) 遺伝毒性試験

遺伝毒性については、*in vitro* 試験として細菌を用いる復帰突然変異試験 (4.2.3.3-01) 及びチャイニーズハムスター肺由来培養細胞を用いる染色体異常試験 (4.2.3.3-02)、*in vivo* 試験としてマウスを用いる経口投与による骨髓小核試験 (4.2.3.3-03) 及びラット肝細胞を用いる不定期 DNA 合成試験 (4.2.3.3-04) が実施され、いずれの試験においても陰性結果が得られたことから、本薬は遺伝毒性を示さないと判断されている。

### (4) がん原性試験

がん原性については、マウス及びラットにおける 104 週間混餌経口投与試験が実施され、マウスで肝細胞腫瘍、ラットで肝細胞腫瘍及び子宮腫瘍の発生増加が認められた。マウス及びラットにおける非発がん量 (マウス : 800 mg/kg/日未満、ラット 375 mg/kg/日) と本薬の臨床での 1 日最大用量である 1800 mg/日をヒトに反復投与した際の曝露量 (5.3.3-08) の

比較では、マウスでは $C_{max}$ で0.07～0.18倍未満、 $AUC_{0-24hr}$ で0.11～0.29倍未満とされ、ラットにおいては曝露量の算出がなされていないものの、他の試験成績から臨床における曝露量を下回るものと推測されている。なお、これら腫瘍の発生機序に関する検討試験が実施されており、マウス及びラットでの肝細胞腫瘍はフェノバルビタール型の薬物代謝酵素誘導に伴うげっ歯類に特有な変化であり、さらに、ラットでの子宮腫瘍については、視床下部細胞外ドパミン濃度の増加作用(4.2.1.3-04)を介したエストラジオール/プロゲステロン比の上昇に起因したラットに特異的な機序によると考えられ、これら腫瘍のヒトでの発がんのリスクは低いと判断されている。

#### 1) マウスにおける試験 (4.2.3.4-01)

B6C3F<sub>1</sub>マウスを用いた104週間がん原性試験(設定用量は0、800、2000及び5000 mg/kg/日、平均実投与量は雄：0、819.3、2016.4及び5025.7 mg/kg/日、雌：0、832.7、2015.4及び5037.0 mg/kg/日)において、雌雄ともに低用量群から肝細胞腺腫(雄：16/50、36/50、47/50及び46/50例、雌：8/50、20/50、38/50及び45/50例)、雄の中用量以上の群及び雌の高用量群で肝細胞癌(雄：7/50、13/50、35/50及び45/50例、雌：8/50、7/50、15/50及び28/50例)、また雄の低用量群から肝芽腫(0/50、7/50、14/50及び21/50例)の発生頻度の有意な増加が認められた。なお、非腫瘍性病変としては、雌雄ともに低用量群から好酸性変異肝細胞巣、雄の低用量以上の群及び雌の高用量群では小葉中心帯肝細胞肥大、雄の中用量以上の群及び雌の高用量群でクッパー細胞の消耗性色素沈着、雄の中用量以上の群で肝細胞の単細胞壊死の発生頻度の増加がみられた。TKにおいては、未変化体と代謝物5-カルボン酸体の血漿中濃度はほぼ用量に応じて増加し、性差や蓄積性は認められなかった。

#### 2) ラットにおける試験 (4.2.3.4-02)

F344ラットを用いた104週間がん原性試験(設定用量は0、375、750及び1500 mg/kg/日、平均実投与量は雄：0、384.2、767.6及び1532.8 mg/kg/日、雌：0、382.5、775.5及び1546.3 mg/kg/日)において、雄の中用量以上の群及び雌の高用量群で肝細胞腺腫(雄：1/50、5/50、34/50及び41/50例、雌：1/50、3/50、1/50及び18/50例)、雌の高用量群で子宮癌(2/50、6/50、8/50及び13/50例)の発生頻度の有意な増加が認められた。なお、非腫瘍性病変としては、雌雄ともに低用量群から小葉中心帯肝細胞の肥大、雄の低用量以上の群及び雌の高用量群で好酸性変異肝細胞巣及び混合型変異肝細胞巣、雌雄の高用量群で明細胞性変異肝細胞巣、雌の中用量以上の群で子宮のう胞性内膜過形成、雌の高用量群で子宮腺性内膜過形成の発生頻度の増加がみられた。TKにおいては、未変化体と代謝物5-カルボン酸体の血漿中濃度はほぼ用量に応じて増加し、性差や蓄積性は認められなかった。

#### 3) 腫瘍発生機序に関する検討試験

##### ① 4週間混餌投与におけるマウス肝薬物代謝酵素誘導の検討試験 (4.2.3.4-03)

マウスがん原性試験で肝細胞腫瘍の発生増加が認められたことから、B6C3F<sub>1</sub>マウスにがん原性試験と同一用量(設定用量は0、800、2000及び5000 mg/kg/日、平均実投与量は雄：

0、748.4、1999.3 及び 4773.1 mg/kg/日、雌：0、779.8、1969.5 及び 4958.4 mg/kg/日）を 4 週間混餌投与し、肝 CYP 酵素（CYP1A、2B、2D 及び 3A）に対する誘導能を検討する試験が実施され、雌の低用量群のテストステロン 2 $\alpha$ -水酸化酵素活性（CYP2D）を除いて、CYP2B 及び 3A を主とするバルビタール型の肝 CYP 誘導が認められた。

#### ② 4 週間混餌投与におけるラット肝薬物代謝酵素誘導の検討試験（4.2.3.4-04）

ラットがん原性試験で肝細胞腫瘍の発生増加が認められたことから、F344 ラットにがん原性試験と同一用量（設定用量は 0、375、750 及び 1500 mg/kg/日、平均実投与量は雄：0、430.1、852.3 及び 1647.2 mg/kg/日、雌：0、413.9、824.8 及び 1554.2 mg/kg/日）を 4 週間混餌投与し、肝 CYP 酵素（CYP1A、2B、2C11 及び 3A）に対する誘導能を検討する試験が実施され、すべての投与群で CYP2B を主とするバルビタール型の肝 CYP 誘導が認められた。なお、CYP2B の誘導は雌よりも雄で顕著であることが示された。

#### ③ 4 週間混餌投与におけるラット血漿中ホルモン濃度に対する影響の検討試験（4.2.3.4-05）

ラットがん原性試験で子宮腫瘍の発生増加が認められたことから、雌 F344 ラットにがん原性試験の高用量（設定用量は 0 及び 1500 mg/kg/日、投与 7 及び 29 日目の平均実投与量は 0 及び 1262.5 mg/kg/日）を 4 週間混餌投与し、投与開始 1 週間及び 4 週間後に、発情間期を示した個体の血漿中エストラジオール（E）、プロゲステロン（P）及びプロラクチン（PL）濃度を測定して雌性ホルモンに対する影響を検討する試験が実施され、1 及び 4 週間後ともに E の高値並びに P 及び PL の低値がみられ、E/P 比に有意な上昇が認められたことから、エストロゲン優位な血漿中ホルモン濃度の変動が生じることが示された。

### （5）生殖発生毒性試験

生殖発生毒性については、先に実施された「ラットにおける受胎能及び胚・胎児発生に関する混餌投与試験（4.2.3.5-04）」で親動物の生殖能及び胚・胎児発生に対する直接的な影響が認められなかったことから、ラットを用いた試験として、「受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験」での雌への投与を硬口蓋の閉鎖期まで継続して胎児検査を行う「受胎能及び胚・胎児発生に関する試験」、並びに「出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験」が実施され、また、ウサギを用いた「胚・胎児発生に関する試験」も実施された。いずれの試験においても本薬投与による催奇形性は示されなかったが、母動物の妊娠維持及び分娩への影響がみられ、さらに、周産期投与により出生率の低下が認められた。ウサギにおける妊娠維持に関する無毒性量（30 mg/kg/日）と本薬の臨床での 1 日最大用量である 1800 mg/日をヒトに反復投与した際の曝露量（5.3.3-08）の比較では、C<sub>max</sub>は 0.33～0.44 倍、AUC<sub>0-24hr</sub>もヒトでの曝露量を大きく下まわるとされている。なお、ラットにおいて本薬の胎盤通過性・胎児移行性（4.2.2.3-03）並びに乳汁移行性（4.2.2.5-02）が示されている。

#### 1) ラットにおける受胎能及び胚・胎児発生に関する試験（4.2.3.5-01）

ラットに 0、50、150、450 及び 1000 mg/kg/日の用量で、雄は交配 4 週間前から交配期間

を経て剖検前日まで（約 9 週間）、雌は交配 2 週間前から交配期間を経て妊娠 17 日まで強制経口投与した試験で、眼瞼下垂（雄： $\geq 150$  mg/kg/日、交配前の雌： $\geq 50$  mg/kg/日、妊娠雌：1000 mg/kg/日；以下同様）、活動性低下（ $\geq 450$ 、 $\geq 50$ 、1000）、四肢脱力及び異常歩行（ $\geq 450$ 、 $\geq 450$ 、1000）、呼吸抑制（1000、 $\geq 450$ 、なし）、体重増加抑制（ $\geq 450$ 、なし、 $\geq 150$ ）、摂餌量減少（ $\geq 450$ 、 $\geq 450$ （投与 1 週後）、1000）等が観察され、雌では 450 mg/kg 以上で交配前期間の体重増加や性周期の延長）もみられたが、精子検査、交尾率、授（受）胎率、黄体数、着床数や着床前死亡率、さらに胎児の生存及び発育に異常は認められなかった。本試験の無毒性量は、一般毒性について雄動物で 50 mg/kg/日、交配前雌動物で 50 mg/kg/日未満、妊娠雌動物で 50 mg/kg/日、生殖毒性について雄動物で 1000 mg/kg/日、雌動物で 150 mg/kg/日、胚・胎児の発生毒性については 1000 mg/kg/日と判断されている。

## 2) ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5-02)

妊娠ウサギに 0、30、100 及び 300 mg/kg/日の用量で、妊娠 6 日から 18 日まで強制経口投与した試験で、母動物の一般毒性として、300 mg/kg 群で死亡が発現し、100 mg/kg 以上の群では呼吸促迫、腹臥位、耳介血管の拡張、驚愕反応の遅鈍、眼瞼下垂、耳介下垂、摂餌量減少、300 mg/kg で呼吸深大、流涎、流涙、体重増加抑制がみられ、生殖毒性として 100 mg/kg 群で早産、300 mg/kg 群で流産及び全胚吸収が認められた。胎児においては生存や発育、外表、内部器官及び骨格観察に異常は認められなかった。本試験の無毒性量は、母動物の一般毒性及び生殖毒性については 30 mg/kg/日、胎児の発生毒性については 300 mg/kg/日と判断されている。TK においては、曝露量 ( $AUC_{0-6hr}$  及び  $C_{max}$ ) は投与量の増加に伴って増大し、反復投与による変化は認められなかった。

## 3) ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験 (4.2.3.5-03)

妊娠ラットに 0、100、300 及び 1000 mg/kg/日の用量で、妊娠 7 日から哺育 20 日まで強制経口投与した試験で、母動物の一般毒性として、死亡（妊娠期間中：1000 mg/kg、哺育期間中：なし；以下同様）、活動性低下（ $\geq 100$ 、 $\geq 300$ ）、呼吸抑制（ $\geq 300$ 、1000）、流涎（1000、なし）、流涙（ $\geq 300$ 、 $\geq 300$ ）、体重増加抑制（ $\geq 300$ 、 $\geq 300$ ）、摂餌量減少（ $\geq 100$ 、 $\geq 300$ ）、生殖毒性として 1000 mg/kg/日で妊娠期間の延長や出産率の低下がみられた。また、F1 動物においては、1000 mg/kg 群で一腹あたりの平均出生児及び平均生存出生児数の減少傾向、平均死亡出生児数の増加、出生率の低下、300 mg/kg 以上の群で哺育期間中に体重増加抑制がみられたが、発育分化、反射・感覚機能、外表及び骨格の形態、並びに性成熟、性周期、行動及び生殖機能に影響は認められなかった。本試験の無毒性量は母動物の一般毒性については 100 mg/kg/日未満、生殖毒性については 300 mg/kg/日、出生前及び出生後の発生毒性については 100 mg/kg/日と判断されている。なお、F1 動物の哺育期間中の体重増加抑制については、本薬の乳汁移行性 (4.2.2.5-02) が示されていることから、本薬による直接影響である可能性が推察されている。

## (6) その他の毒性試験

### 1) 抗原性試験 (4.2.3.7-01)

モルモットを用いた能動的全身アナフィラキシー (ASA) 試験及び受身皮膚アナフィラキシー (PCA) 試験が実施された。本薬を強制経口投与又はフロイントアジュバント (FA) と共に皮下投与した試験で、ASA 反応及び PCA 反応はともに陰性であり、免疫原性は認められなかった。一方、本薬とウシγ-グロブリンのコンジュゲートを FA と共に皮下投与した試験では、ASA 反応は陰性であったものの、PCA 反応が観察され、本薬の弱いアレルギー誘発原性が示された。

### 2) 皮膚光毒性試験

#### ① モルモットにおける皮膚光毒性試験 (4.2.3.7-02)

背部皮膚を毛刈りしたHartley系雌性モルモットに 0、40 及び 160 mg/kgの用量で単回強制経口投与あるいは 0、1 及び 5 % (w/v) 液を単回皮膚塗布 (100 µL) し、UVA及びUVBの同時照射 (0.18 J/cm<sup>2</sup>) に続いてUVAを単独照射 (14 J/cm<sup>2</sup>) した試験で、いずれの投与経路においても背部皮膚に変化は観察されなかった。しかしながら、その後に実施した皮膚感作性試験 (4.2.3.7-02) の感作過程で、160 mg/kgの経口投与後にUVA及びUVBを同時照射 (10 J/cm<sup>2</sup>) した際に、耳介皮膚に紅斑が認められたことから、本薬は皮膚光毒性を誘発する可能性が示唆された。

#### ② モルモットにおける皮膚光毒性試験 (追加) (4.2.3.7-03)

上述の皮膚光毒性試験成績を踏まえ、耳介皮膚を判定部位とする皮膚光毒性試験が追加実施された。Hartley系雌性モルモットに 0、2.5、10、40 及び 160 mg/kg/日の用量で3日間強制経口投与し、各回の投与後直ちにUVAとUVBを同時照射 (10 J/cm<sup>2</sup>) した試験で、160 mg/kg群で毎処置後に耳介皮膚に紅斑が観察され、病理組織学的検査では 40 mg/kg以上の群で真皮に炎症性変化が認められたことから、本薬は皮膚光毒性を誘発することが示された。なお、最終処置 1 日後では紅斑はほぼ消失し、炎症性変化も軽減したことから、回復性は良好とされている。

#### ③ モルモットにおける皮膚光毒性に対するサンスクリーンによる予防効果に関する検討試験 (4.2.3.7-04)

本薬による皮膚光毒性に対するサンスクリーンの予防効果について検討された。剤型 (乳液及びクリーム)、SPF (Sun Protection Factor: UVBの防止効果を表す指標) 及びPA (Protection Grade of UVA: UVAの防止効果を表す指標) が異なる種々のタイプのサンスクリーンを予めHartley系雌性モルモットの耳介皮膚に塗布 (乳液: 2 µL/cm<sup>2</sup>、クリーム: 2 mg/cm<sup>2</sup>) した後に、本薬を 0 及び 160 mg/kgの用量で単回強制経口投与し、直ちにUVAとUVBを同時照射 (10 J/cm<sup>2</sup>) した試験で、サンスクリーン未塗布群で観察された紅斑や、組織学的な浮腫、炎症性細胞浸潤、充血が軽減することが示された。サンスクリーンはタイプ 1 (乳液、SPF20、PA+)、タイプ 2 (乳液、SPF32、PA++)、タイプ 3 (乳液、SPF50+、PA+++ ) 及びタイプ 4 (クリーム、SPF50+、PA+++ ) が用いられ、タイプ 2 以上で有意な紅斑の抑制、タイプ 3 以上で有意な組織学的な変化の抑制が認められたことから、SPF50+/PA+++のサンスクリーンの予防効果が示された。



#### ④ モルモットにおける皮膚光毒性発現と紫外線照射開始時間及び照射量に関する検討試験 (4.2.3.7-05)

本薬による皮膚光毒性発現と紫外線照射開始時間及び照射量との関係について検討された。紫外線照射開始時間との関係については、Hartley系雌性モルモットに0及び160 mg/kgを単回強制経口投与後、0、2、3、4、5及び6時間の間隔を置いてUVAとUVBを同時照射 ( $10 \text{ J/cm}^2$ ) した試験で、耳介皮膚における紅斑は投与後2時間以上の間隔を置くことで有意に軽減し、4時間以降では観察されなかった。また、組織学的にも投与直後の照射では真皮に炎症性細胞浸潤、浮腫及び充血がみられたが、4時間以上の間隔を置くことで有意に軽減し、6時間後の照射では皮膚光毒性は認められなかった。紫外線照射量との関係については、Hartley系雌性モルモットに0及び160 mg/kgを単回強制経口投与し、UVAとUVBの同時照射による照射線量を1.25、2.5、5及び10  $\text{J/cm}^2$ に設定した試験で、耳介皮膚における紅斑の程度は照射量の低下に伴って著しく軽減し、1.25  $\text{J/cm}^2$ 照射では観察されなかった。なお、組織学的にも同様な傾向がみられたが、1.25  $\text{J/cm}^2$ 照射によっても極めて軽微な炎症性変化が認められた。 $^{14}\text{C}$ 標識体を160mg/kgの用量で単回強制経口投与した時の耳介中放射能濃度の検討 (4.2.2.4-05) では、耳介中放射能濃度は血漿中濃度よりも低値ながらほぼ同様の推移を示し、投与後4時間までは未変化体とその主要な割合を占めることから、皮膚光毒性には皮膚中の未変化体濃度が関係していると推察されている。

#### 3) モルモットにおける皮膚光感作性試験 (4.2.3.7-02)

背部皮膚を毛刈りしたHartley系雌性モルモットに5回/週の頻度で2週間に亘って、0、40及び160 mg/kg/回を強制経口投与あるいは0及び5% (w/v) 液を皮膚塗布 (100  $\mu\text{L}$ ) し、各回の投与後直ちにUVA及びUVBの同時照射 ( $10 \text{ J/cm}^2$ ) して感作を行い、最終感作後17日目に感作時と同用量を強制経口投与あるいは0、1及び5% (w/v) 液を皮膚塗布 (100  $\mu\text{L}$ ) し、直ちにUVAを照射 ( $14 \text{ J/cm}^2$ ) して皮膚光アレルギーの誘発を行った試験で、いずれの投与経路においても肉眼的に皮膚に異常は認められず、皮膚光感作性はないと判断されている。

#### 4) 光遺伝毒性試験

本薬及び主要な代謝物であるピルフェニドン-5-カルボン酸体について、細菌を用いる光復帰突然変異試験 (4.2.3.7-06、4.2.3.7-08) 及びチャイニーズハムスター肺由来培養細胞を用いる光染色体異常試験 (4.2.3.7-07、4.2.3.7-09) が実施された。本薬及び5-カルボン酸体の光突然変異試験並びに5-カルボン酸体の光染色体異常試験では陰性結果が得られたが、本薬の光染色体異常試験においては用量依存的な構造異常の増加が認められ、染色体構造異常誘発性は陽性と判断されている。なお、本薬の光染色体異常試験での光照射条件を参考に調製した光分解物 (光分解物-1) についての染色体異常試験 (4.2.3.7-10) は陰性であったことから、本薬の光染色体異常誘発に光分解物そのものが関与している可能性は低いとされている。

## <審査の概略>

### (1) 光毒性について

機構は、臨床において光線過敏症が高い発現率で認められていることに関連して、反復光毒性試験の実施の必要性、及び光毒性を惹起する起因物質の全身影響について説明を求めた。

申請者は、反復投与・反復紫外線（UV）照射による皮膚変化の転帰並びに光毒性を惹起する起因物質の全身影響についてはいずれも明らかになっていないことから、ヘアレスマウスを用いて4週間の投与・UV照射による反復光毒性試験を実施する旨を回答した。

機構は、現時点では未だ試験成績は提出されていないが、予備試験の結果では反復投与及び反復光曝露によって皮膚病変の重篤化や全身への影響は観察されておらず、光毒性を繰り返して発症することによる皮膚への影響並びに光毒性起因物質の全身への有害影響について特段の懸念はないと考える。なお、最終的な試験成績は審査報告（2）作成時まで提出される予定である。

### (2) 光遺伝毒性及び光がん原性について

機構は、本薬の光毒性と光遺伝毒性を生じる薬物濃度は近接すると考えられることを踏まえ、臨床的に光線過敏症を発症した皮膚において光遺伝毒性も惹起される可能性について説明するとともに、光がん原性試験あるいは光がん原性の評価に資する *in vivo* 非臨床試験を実施する必要性、添付文書における光遺伝毒性及び光がん原性に関する注意喚起の必要性について説明を求めた。

申請者は、皮膚光毒性試験及び光染色体異常試験と臨床での曝露量を比較すると、ヒトに1日最大用量である1800 mg/日を反復投与した時の $C_{max}$ は約10 µg/mLであったのに対し、モルモット皮膚光毒性試験において耳介真皮に炎症性変化がみられた用量での血漿中 $C_{max}$ は11.9 µg/mL、さらに、チャイニーズハムスター培養細胞を用いた光染色体異常試験では16 µg/mL以上で構造異常を有する細胞の用量依存的な増加が認められている（無影響量は16 µg/mL未満である）ことから、光毒性と光遺伝毒性を生じる薬物濃度に大きな乖離はなく、ヒトにおける光照射部位での遺伝子傷害性の可能性は否定できないと考えられることを説明した。その上で申請者は、光発がんの可能性について評価するために、*in vivo*非臨床試験として光がん原性試験や光皮膚小核試験の実施について検討したが、光による遺伝子傷害性は明らかであり、本薬の光発がん性の可能性を否定できないことから、光がん原性試験あるいは光がん原性の評価に資する *in vivo* 試験は実施せず、添付文書の重要な基本的注意に「光遺伝毒性試験において染色体構造異常を示し、光曝露に伴う皮膚の発がんの可能性は否定できないこと」、また、その他の注意に「チャイニーズハムスター肺由来培養細胞を用いた光染色体異常試験において、光照射による染色体構造異常誘発性が認められており、光曝露に伴う皮膚の発がんの可能性は否定できない」ことを記載し、注意喚起を行う旨を説明した。

機構は、光曝露に伴う皮膚の発がんの可能性は十分に高いと考えられることから、添付文書の記載を「光曝露に伴う皮膚の発がんの可能性がある」とすべきと考える。

### (3) メラニン親和性について

機構は、ラットにおける組織分布及び全身 ARG の成績から本薬が皮膚に滞留する可能性は低いとして本薬の光毒性（皮膚刺激性）及び光遺伝毒性のリスクが考察されているが、本薬の分布に関する試験成績はいずれもアルビノ動物から得られており、光安全性のリスク評価に重要と考えられるメラニン親和性は考慮されていないことを踏まえ、上記の考察の妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、本薬のメラニン親和性を検討するため、 $^{14}\text{C}$ 標識体を用いて有色ラットにおける全身 ARG 試験を追加実施したところ、メラニンを多く含む虹彩への放射能の移行は投与後 30 分で最も強く、肝臓と同程度であったこと、投与 30 分以降、虹彩中の放射能は減弱し、8 時間後には痕跡程度、24 時間後には放射能を確認できなかったこと、また、メラニンを多く含む黒色皮膚とメラニンを含まない白色皮膚では放射能の移行に差は認められなかったことから、本薬がメラニン含有組織に蓄積する可能性は低いと考えられることを説明した。

### (4) がん原性について

機構は、がん原性試験における肝細胞腫瘍の発生に関連して、本薬による肝薬物代謝酵素誘導をフェノバルビタール型とした根拠について説明を求めた。

申請者は、ラット及びマウスのそれぞれについて、各 CYP 分子種のマーカー酵素活性の変動パターンを文献値 (Parkinson A et al., *Biochem Pharmacol*, 43: 2169-80, 1992、Nerurkar PV et al., *Biochem Pharmacol*, 46: 933-43, 1993) と比較し、フェノバルビタール型の誘導と判断したことを説明した。

機構は、マウスがん原性試験においてクッパー細胞の色素沈着及び肝細胞の単細胞壊死等が認められ持続的な肝障害の存在が示唆されており、肝腫瘍の原因を薬物代謝酵素誘導だけに限定することは難しいと考えられることから、持続的な肝障害による肝細胞腫瘍発生の可能性について説明するよう求めた。

申請者は、クッパー細胞の色素沈着は、細胞膜成分の脂質過酸化により生じた不飽和脂肪酸によるものとされており、雄ではこれに加えて単細胞壊死も認められていることから、弱い肝細胞障害が持続しそれに続く反応性の細胞増殖が肝腫瘍発生の一因である可能性は否定できないが、雌においては色素沈着は認められるものの、単細胞壊死はほとんど発現していないことから、雌雄を総じて考察すると、肝細胞腫瘍の発生は主に肝薬物代謝酵素誘導によるものと考えられることを説明した。

機構は、ヒトでの曝露量ががん原性試験での非発がん用量での曝露量を大きく上回っていることを踏まえた上で、ヒトにおける肝細胞腫瘍発生のリスクを低いと判断した根拠について考察するよう求めた。

申請者は、マウス及びラットにおける肝細胞腫瘍の発生増加はフェノバルビタール型の肝薬物代謝酵素誘導に伴う非遺伝子傷害性の作用によると考えられるが、フェノバルビタ

ールに関するヒトの疫学調査では酵素誘導が示唆される用量においても腫瘍の発生は報告されていないこと (McLean EM et al., *Bull Cancer*, 77: 505-8, 1990、Whysner J et al., *Pharmacol Ther*, 71: 153-91, 1996)、また、ヒト肝薬物代謝酵素の誘導作用を *in vitro* ヒト肝細胞培養系で検討した場合には、CYP3A4/5 及び CYP2C19 の誘導は、ヒトに臨床での 1 日最大用量である 1800 mg/日を反復投与した際の血漿中濃度 ( $C_{max}$ : 約 10  $\mu\text{g/mL}$ ) を上回る高濃度 (約 46  $\mu\text{g/mL}$ ) の曝露時のみに認められたことから (5.3.2.2-04)、ヒトでの曝露量はがん原性試験における非発がん用量での曝露量を大きく上回るものの、ヒトにおける薬物代謝酵素誘導の可能性は低いと推察され、肝細胞腫瘍発生のリスクは低いと考えられることを説明した。

#### (5) 代謝物の毒性について

機構は、提出された毒性試験成績から、ヒトでの代謝物の毒性評価が十分になされているか、説明を求めた。

申請者は、ヒト及び毒性試験に供した動物 (ラット及びイヌ) での主な代謝物はいずれも 5-カルボン酸体であり、本代謝物の曝露はヒトでは未変化体の約半量、動物ではほぼ等量であったこと、ラット (6 ヶ月) 及びイヌ (9 ヶ月) における反復投与毒性試験での無毒性量 (ラット: 100 mg/kg/日、イヌ: 20 mg/kg/日) と本薬の臨床での 1 日最大用量である 1800 mg/日をヒトに反復投与した際の 5-カルボン酸体の曝露量 (5.3.3-08) の比較では、 $C_{max}$  はいずれの動物種でも臨床曝露量を上回り、 $AUC_{0-24\text{hr}}$  はほぼ同様であったが、反復投与毒性試験においてはラットでは 1000 mg/kg まで、イヌでは 200 mg/kg までの用量で安全性評価が実施されていることから、代謝物の毒性評価は十分になされていると考えることを説明した。

機構は、光遺伝毒性及び光がん原性に関する添付文書の記載を整備した上で、以上の (1) から (5) に関する回答を了承した。また、本薬の光毒性、光遺伝毒性及び光がん原性及び生殖毒性 (母動物の妊娠維持及び分娩への影響、出生率の低下、出生児の発育への影響) については臨床において重大な懸念となるが、特発性肺線維症は十分な治療法のない予後不良の難治性疾患であることを考慮すると、そのリスクを減じることができるよう、本剤のリスクについて十分な注意喚起を行い、患者の十分な理解を得た上で投与を開始するなどの対策を講じた上で、本剤を臨床適用することは可能と考える。

#### 4. 臨床に関する資料

##### (i) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概略

###### <提出された資料の概略>

本薬のヒトにおける蛋白結合及び代謝を評価した国内 4 試験 (5.3.2.1-01、5.3.2.2-01～5.3.2.2-03) 及び海外 1 試験 (5.3.2.2-04) の成績が提出された (これらの試験成績は非臨床薬物動態の項に記述)。また、薬物動態の評価資料として、国内健康成人男性を対象とした第 I 相単回 (5.3.3-04) 及び反復投与試験 (5.3.3-08)、食事の影響を検討した試験 (5.3.3-04) 特発性間質性肺炎患者を対象とした第 II 相試験 (5.3.3-09、5.3.5-01)、特発性肺線維症患者を対象とした第 III 相試験の成績 (5.3.3-10) が提出された。

本剤投与後の血漿、尿、血清及び血清限外ろ液中の本薬未変化体、5-カルボン酸体及び5-ヒドロキシメチル体はHPLCを用いてバリデートされた方法により測定された。血漿、血清限外ろ液中及び尿中未変化体濃度の定量限界は、それぞれ0.100 µg/mL、0.100 µg/mL及び1.00 µg/mL、血漿及び尿中5-カルボン酸体濃度の定量限界はそれぞれ0.100及び10.0 µg/mL、血漿及び尿中5-ヒドロキシメチル体濃度の定量限界はそれぞれ0.100及び2.00 µg/mLであった。なお、特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で記載している。

## 1) 健康成人における薬物動態の検討

### ① 日本人健康成人を対象とした単回投与試験 (5.3.3-04 : 試験 1)

日本人健康成人男性 (18 例、プラセボ投与例を除く) を対象に、本剤 200、400 又は 600 mg を空腹時単回経口投与したときの血漿中薬物動態及び尿中排泄が検討された。

血漿中薬物動態パラメータは下表のとおりであり、未変化体及び5-カルボン酸体濃度の $C_{max}$ 及び $AUC_{0-48hr}$ はともに投与量の増加に従いほぼ比例的に増大し、 $T_{max}$ 及び $t_{1/2}$ は各投与量間でほぼ同様であった。投与後48時間までの未変化体の尿中排泄率は、いずれの投与量においても1%未満 (200 mg :  $0.10 \pm 0.10\%$ 、400 mg :  $0.17 \pm 0.13\%$ 、600 mg :  $0.14 \pm 0.09\%$ ) であったのに対し、5-カルボン酸体の尿中排泄率はいずれの投与量においても約90% (200 mg :  $87.7 \pm 1.9\%$ 、400 mg :  $88.6 \pm 7.1\%$ 、600 mg :  $91.7 \pm 3.4\%$ ) であり、本薬は速やかに代謝され、尿中には主として5-カルボン酸体として排泄されることが示された。

表 空腹時単回投与時の薬物動態パラメータ

	投与量 (mg)	$C_{max}$ (µg/mL)	$T_{max}$ (hr)	$AUC_{0-48hr}$ (µg·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
未変化体	200	$3.88 \pm 0.82$	$0.75 \pm 0.27$	$13.97 \pm 2.71$	$2.10 \pm 0.45$
	400	$9.24 \pm 1.74$	$0.58 \pm 0.20$	$29.10 \pm 11.77$	$1.96 \pm 0.55$
	600	$10.57 \pm 1.78$	$0.83 \pm 0.26$	$37.03 \pm 11.97$	$1.76 \pm 0.40$
5-カルボン酸体	200	$2.99 \pm 0.97^{a)}$	$0.67 \pm 0.26$	$7.87 \pm 0.81^{a)}$	$1.80 \pm 0.26$
	400	$5.39 \pm 2.07^{a)}$	$0.58 \pm 0.20$	$14.88 \pm 1.81^{a)}$	$1.96 \pm 0.67$
	600	$7.00 \pm 1.44^{a)}$	$0.83 \pm 0.26$	$23.17 \pm 1.57^{a)}$	$1.93 \pm 0.46$

平均値±標準偏差、n=6

a) ビルフェニドン重量換算せず、ビルフェニドン-5-カルボン酸体そのものの値として表示

### ② 日本人健康成人を対象とした反復投与試験 (5.3.3-08 : 試験 2)

日本人健康成人男性 (12 例) に本剤を漸増法 (Ⅰ期 : 本剤 1 回 200mg、Ⅱ期 : 本剤 1 回 400 mg、Ⅲ期 : 本剤 1 回 600 mg を各期とも 1 日毎食後 3 回 6 日間投与 <投与第 1 日目及び 6 日目は朝と昼の 1 日 2 回投与>) で 18 日間反復経口投与したときの血漿中薬物動態及び尿中排泄が検討された。各期の血漿中薬物動態パラメータは下表のとおりであり、未変化体及び5-カルボン酸体の $C_{max}$ 及び $AUC_{0-24hr}$ はともに投与量の増加に従い比例的に増大し、各期の投与 1 日目と 6 日目で大きな変化はみられなかった。また、未変化体及び5-カルボン酸体の尿中排泄率も各期の投与 1 日目と 6 日目で同様であったことから、反復投与より本薬の体内動態は大きく変動しないと考えられた。

表 食後反復投与時の薬物動態パラメータ

	1回投与量 (mg)	投与日 (通算)	Cmax <sub>0-4hr</sub> <sup>a)</sup> (μg/mL)	Tmax <sub>0-4hr</sub> <sup>a)</sup> (hr)	Cmax <sub>4-24hr</sub> <sup>b)</sup> (μg/mL)	Tmax <sub>4-24hr</sub> <sup>b)</sup> (hr)	AUC <sub>0-24hr</sub> <sup>c)</sup> (μg·hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)
未変化体	200	1	2.71 ± 0.91	1.08 ± 0.47	2.83 ± 1.12	6.04 ± 1.05	19.17 ± 6.46	2.17 ± 0.30
		6	3.06 ± 1.28	1.08 ± 0.82	2.70 ± 0.51	6.29 ± 0.96	22.03 ± 5.47	2.25 ± 0.29
	400	1 (7)	4.94 ± 1.29	1.79 ± 0.89	6.22 ± 1.59	5.79 ± 1.36	46.13 ± 10.01	2.42 ± 0.48
		6 (12)	6.19 ± 1.89	1.17 ± 0.54	5.91 ± 2.09	6.38 ± 1.15	48.69 ± 11.21	2.36 ± 0.38
	600	1 (13)	8.20 ± 1.29	1.25 ± 0.45	9.21 ± 1.97	6.33 ± 1.15	77.22 ± 15.44	2.53 ± 0.42
		6 (18)	8.19 ± 1.54	1.71 ± 0.54	10.00 ± 1.70	6.13 ± 1.00	82.31 ± 16.50	2.55 ± 0.45
5-カルボン酸体	200	1	1.85 ± 0.44 <sup>d)</sup>	1.17 ± 0.39	2.01 ± 0.42 <sup>d)</sup>	6.04 ± 1.05	12.63 ± 1.68 <sup>d)</sup>	2.15 ± 0.49
		6	1.78 ± 0.55 <sup>d)</sup>	1.17 ± 0.78	1.71 ± 0.36 <sup>d)</sup>	6.29 ± 0.96	12.73 ± 1.49 <sup>d)</sup>	2.33 ± 0.36
	400	1 (7)	2.78 ± 0.54 <sup>d)</sup>	1.67 ± 0.78	3.56 ± 1.07 <sup>d)</sup>	5.83 ± 1.32	24.88 ± 2.40 <sup>d)</sup>	2.47 ± 0.56
		6 (12)	3.28 ± 0.79 <sup>d)</sup>	1.33 ± 0.75	3.06 ± 0.57 <sup>d)</sup>	6.13 ± 1.09	25.54 ± 2.42 <sup>d)</sup>	2.55 ± 0.60
	600	1 (13)	4.10 ± 0.67 <sup>d)</sup>	1.25 ± 0.45	4.67 ± 1.03 <sup>d)</sup>	6.50 ± 1.17	38.09 ± 3.86 <sup>d)</sup>	2.80 ± 0.74
		6 (18)	3.84 ± 0.81 <sup>d)</sup>	1.75 ± 0.45	4.67 ± 0.75 <sup>d)</sup>	6.04 ± 1.05	38.65 ± 3.17 <sup>d)</sup>	2.81 ± 0.63

平均値±標準偏差、n=12

a) 朝投与における値、b) 昼投与における値、c) 1日2回投与におけるAUC<sub>0-24hr</sub>

d) ビルフェニドン重量換算せず、ビルフェニドン-5-カルボン酸体そのものの値として表示

### ③ Ex vivo たん白結合率 (5.3.3-02)

日本人健康成人を対象にした空腹時単回投与試験（投与量 600 mg）において、投与 1 時間及び 3 時間後の本薬未変化体の血清中たん白に対する結合率を測定した結果、投与 1 時間後では 56.36 ± 1.75 %、投与 3 時間後では 59.26 ± 2.50 %であった。

### 2) 食事の影響試験 (5.3.3-04 : 試験 1)

日本人健康成人男性 6 例を対象に、クロスオーバー法により本剤 400 mg を空腹時又は食後に単回経口投与した際の、未変化体及び 5-カルボン酸体の血漿中薬物動態及び尿中排泄に及ぼす食事の影響が検討された。その結果、空腹時投与時の血漿中未変化体濃度の T<sub>max</sub>、C<sub>max</sub>、t<sub>1/2</sub> 及び AUC<sub>0-48hr</sub> は、それぞれ 0.58 ± 0.20 hr、9.24 ± 1.74 μg/mL、1.96 ± 0.55 hr 及び 29.10 ± 11.77 μg·hr/mL、食後投与時ではそれぞれ 1.83 ± 0.75 hr、4.88 ± 1.72 μg/mL、1.77 ± 0.55 hr 及び 22.13 ± 10.63 μg·hr/mL であり、食事により C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-48hr</sub> は有意に低下し、T<sub>max</sub> は有意に遅延した。投与後 48 時間までの未変化体と 5-カルボン酸体をあわせた尿中排泄率 (Ur) は、空腹時 88.74 ± 6.98 %、食後 84.67 ± 4.31 % であり、有意な差はみられなかった。

### 3) 患者における薬物動態の検討

#### ① 第Ⅱ相試験 (5.3.3-09、5.3.5-01 : 試験 3)

日本人慢性型特発性間質性肺炎患者 15 例<sup>4)</sup>を対象に、本剤 1 回 200 mg を 1 日毎食後 3 回 2 日間、次いで 1 回 400 mg を 1 日毎食後 3 回 2 日間投与し、以後 1 回 600 mg を 1 日毎食後 3 回連日反復投与した際の、初回（1 回 200mg）投与時及び反復投与期間中の血漿中未変化体及び 5-カルボン酸体濃度が測定された。初回 200 mg 投与後の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、患者における血漿中濃度推移は健康成人と類似すると考えられた。初回投与時の未変化体及び 5-カルボン酸体の血漿中濃度データについてモデル解析を行い、反復投与期間中の投与 3 日目昼投与直前、投与 5 日目昼投与直前、投与 7 日目昼投与 1 時間後の血漿中濃度を症例ごとに予測し、実測値と比較した結果、計算可能な症例について

<sup>4)</sup> 初回投与時に経時的に採血が行われた症例が対象とされた。

は、実測値と予測値との間に大きな乖離は認められなかったことから、反復投与により未変化体及び5-カルボン酸体の体内動態は大きく変化しないと考えられた。

表 患者初回投与時の薬物動態パラメータ

	投与量 (mg)	C <sub>max</sub> (μg/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>0-last</sub> (μg·hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)
未変化体	200	2.70 ± 0.70	1.76 ± 1.11	7.31 ± 1.58	3.53 ± 2.21 <sup>a)</sup>
5-カルボン酸体	200	1.80 ± 0.55 <sup>b)</sup>	2.06 ± 0.96	4.85 ± 1.50 <sup>b)</sup>	3.74 ± 3.07 <sup>c)</sup>

平均値±標準偏差、n=15

a) n=12、b) ビルフェニドン重量換算せず、ビルフェニドン-5-カルボン酸体そのものの値として表示、c) n=11

また、日本人慢性型特発性間質性肺炎患者（血漿中薬物動態解析対象例数 108 例 <本薬群 73 例、プラセボ群 35 例>）において、投与開始 7 日目の昼投与 1 時間後の血漿中濃度を C<sub>max</sub> とみなし、投与 7 日目までに発現した副作用の有無を「発現あり(1)」、「発現なし(0)」の二値に分類して、副作用発現の有無と C<sub>max</sub> との関係をロジスティック回帰分析により検討したところ、「食欲不振」及び「嘔気」の 2 項目については C<sub>max</sub> と有意な相関が認められた（それぞれ p=0.011、p=0.038）。

## ② 第Ⅲ相試験（5.3.3-10：試験 5）

日本人特発性肺線維症患者（血漿中薬物動態解析対象例数 241 例 <高用量群 93 例、低用量群 50 例、プラセボ群 98 例>）を対象として、高用量群では本剤 1 回 200 mg を 1 日毎食後 3 回 2 週間、次いで 1 回 400 mg を 1 日毎食後 3 回 2 週間投与後に、1 回 600 mg を 1 日毎食後 3 回連日反復投与、低用量群では本剤 1 回 200 mg を 1 日毎食後 3 回 4 週間投与後に、1 回 400 mg を 1 日毎食後 3 回連日反復投与した際の、投与第 12 週目昼投与直前（トラフ濃度）及び昼投与 1～2 時間後（C<sub>max</sub> とみなす）の血漿中未変化体及び 5-カルボン酸体濃度が測定された。結果は下表のとおりであり、100 mg に換算した未変化体及び 5-カルボン酸体のトラフ濃度及び C<sub>max</sub> は、いずれも用量群間で有意差は認められなかった。

表 患者における未変化体及び 5-カルボン酸体の血漿中濃度

投与量	用量群	未変化体(μg/mL)	5-カルボン酸体(μg/mL) <sup>a)</sup>
トラフ値	高用量群	7.32 ± 3.60	3.83 ± 1.43
	低用量群	4.56 ± 3.14	2.38 ± 0.98
C <sub>max</sub>	高用量群	11.2 ± 5.6	5.60 ± 2.42
	低用量群	7.40 ± 3.58	3.96 ± 1.43

平均値±標準偏差

a) ビルフェニドン重量換算せず、ビルフェニドン-5-カルボン酸体そのものの値として表示

また、副作用発現の有無について投与 12 日目までに発現した副作用の有無を「発現あり(1)」、「発現なし(0)」の二値に分類して C<sub>max</sub> との関連性をロジスティック回帰分析により検討した結果、「光線過敏性反応」、「γ-GTP 上昇」、「食欲不振+食欲減退」発現に対し C<sub>max</sub> が影響を及ぼすことが示された（それぞれ p<0.001、p=0.003、p<0.001）。

この結果及び本薬の C<sub>max</sub> は食事により有意に低下することを踏まえ、「本剤は必ず食後に服薬させる」旨を添付文書の使用上の注意に記載し、注意喚起することが予定されている。

### <審査の概略>

機構は、薬物動態学的相互作用を評価する試験が実施されていないことから、本剤との併用が予想される薬剤との相互作用の可能性について、説明を求めた。

申請者は、第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験における併用薬に基づけば、本剤では、原疾患の症状の対症療法として使用される鎮咳剤、去痰剤、特発性肺線維症では感染症のリスクが高まるため、感染症予防のためのワクチン、感染症罹患時に使用される抗生剤、解熱鎮痛剤、感冒剤、さらに本剤投与後に高頻度に発現する消化器症状に対して使用される消化性潰瘍剤、制酸剤等との併用の可能性が高いことを説明した。その上で申請者は、① 本薬は特定の CYP 分子種ではなく、複数の分子種 (CYP1A2、2C9、2C19、2D6 及び 2E1) により代謝を受けることから、併用薬による CYP 阻害の影響を受ける可能性は少ないと考えられること、② 本薬は CYP1A、2A6、2C9、2C19 及び 3A4 に対する阻害活性を有するがその作用は弱く、2D6 及び 2E1 には阻害作用を示さず、主要代謝物である 5-カルボン酸体もいずれの CYP 分子種へも阻害作用を示さないこと、③ 本薬のヒト肝の CYP3A4/5 及び 2C19 に対する誘導は高濃度曝露時にのみ認められ、臨床用量では誘導作用を示さないと考えられること、④ 本薬の血清たん白に対する結合率も高くはないことなどを勘案すると、本剤投与により薬物動態学的な相互作用が起こる可能性は低いと考えることを説明した。

また、海外においては、健康成人を対象に本剤と制酸剤（水酸化アルミニウム、水酸化マグネシウム、シメチコン配合液）を併用した場合の薬物動態が検討されており、これら制酸剤により本薬の体内動態が変化する可能性は低いことが示されていることも併せて説明した。

機構は、光線過敏症、胃腸障害等の副作用発現率は本剤の曝露量に伴い増大することが示されていることから、副作用の発現に対する腎機能の影響について説明するよう求めた。

申請者は、クレアチニンクリアランス (Ccr) と有害事象・副作用発現との関係を検討するため、第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験における有害事象及び副作用を項目毎に集計し、腎機能低下群 (Ccr<80 mL/min) と腎機能正常群 (Ccr≥80 mL/min) での発現率の差をフィッシャーの正確検定により解析したところ、いずれの項目においても両群に有意差は認められなかったこと（次表参照）を説明した。一方、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験では、高度な腎障害を有する患者は除外されており、このような患者での安全性は不明であること、本剤投与後の消失経路には腎臓が関与していることも踏まえ、添付文書の慎重投与の項に「腎機能障害のある患者」を記載し、注意喚起する旨を併せて説明した。

表 第Ⅲ相試験における Ccr と主な有害事象発現との関係

Ccr (mL/min)	高用量群		p 値	低用量群		p 値
	<80	≥80		<80	≥80	
解析対象例数	42	51		22	28	
光線過敏性反応	20 (47.6)	34 (66.7)	0.091	13 (59.1)	15 (53.6)	0.778
γ-GTP 上昇	11 (26.2)	12 (23.5)	0.812	6 (27.3)	6 (21.4)	0.743
食欲不振+食欲減退	7 (16.7)	15 (29.4)	0.319	3 (13.6)	5 (17.9)	1.000

例数 (%)

機構は、現時点では以上の回答を了承するが、製造販売後調査等においても使用実態下



における併用薬の影響の検討が必要と考える。また、臨床試験に組み入れられた腎機能低下症例は限られており、製造販売後にはより腎機能の低下した患者への本剤投与も想定されることから、製造販売後調査の中で腎機能と副作用発現との関係について、さらに検討する必要があると考える。

## (ii) 有効性及び安全性試験成績の概要

### <提出された資料の概略>

今回の申請にあたり、有効性及び安全性の評価資料として、国内で実施された第Ⅱ相試験(5.3.5-01:試験3)、第Ⅱ相試験後継続投与試験(5.3.5-02:試験4)、第Ⅲ相試験(5.3.5-03:試験5)の成績が提出された。また、安全性の評価資料として、第Ⅰ相臨床試験(5.3.3-01:試験1及び5.3.3-05:試験2)の成績が提出された。

(1) 第Ⅰ相試験(5.3.3-01:試験1<19■■年■■月~19■■年■■月>、5.3.3-05:試験2<20■■年■■月~20■■年■■月>)

#### 1) 試験1

日本人健康成人男性(目標症例数22例<本剤群18例、プラセボ群4例>)を対象に、本剤の安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化単盲検試験(step1及びstep3)及び無作為化非盲検2期クロスオーバー試験(step2、休薬期間:1週間)が実施された(薬物動態については「(i) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概略」参照)。

用法・用量は、step1では本剤200 mg又はプラセボを空腹時単回経口投与、step2では本剤400 mgを空腹時又は食後単回経口投与、step3では本剤600 mg又はプラセボを空腹時単回経口投与と設定された。

有害事象(臨床検査値異常を含む、事象名はJ-ARTにより集計)は、12例18件に認められ、因果関係を否定できない事象(副作用)は、200 mg群の血清ビリルビン上昇1件、400 mg群の血清ビリルビン上昇2件、眠気・口唇ヘルペス各1件、600 mg群の血清ビリルビン上昇2件、嘔気・頭重・帯状疱疹・白血球増多・単球増多各1件、プラセボ群の眠気1件であった。なお、死亡及び重篤な事象は認められなかった。

#### 2) 試験2

日本人健康成人男性(目標症例数15例<本剤群12例、プラセボ群3例>)を対象に、本剤の安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検群間比較試験が実施された<sup>5</sup>(薬物動態については「(i) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概略」参照)。

用法・用量は、Ⅰ期:本剤1回200mg又はプラセボを1日毎食後3回6日間、Ⅱ期:本剤1回400 mg又はプラセボを1日毎食後3回6日間、Ⅲ期:本剤1回600 mg又はプラセボを1日毎食後3回6日間(各期とも投与第1日目及び6日目は朝と昼の1日2回投与)からなる漸増法により反復経口投与することと設定された。

<sup>5</sup> 本試験は、ヒトにおける反復投与期の薬物動態の詳細を確認する目的で、今般の申請にあたり追加実施された。

有害事象（臨床検査値異常を含む、事象名はMedDRA/Jにより集計）は、本剤群7例15件、プラセボ群1例5件に認められ、副作用は、200 mg群の異常便3件、倦怠感・口内炎各1件、400 mg群の異常便2件、口内炎1件、600 mg群の傾眠3件、異常便1件、プラセボ群の浮動性めまい・悪心・無力症・頭痛・食欲不振各1件であった。治験薬の投与中止に至った有害事象はプラセボ群1例5件（浮動性めまい・悪心・無力症・頭痛・食欲不振各1件）に認められた。なお、死亡及び重篤な事象は認められなかった。

## （2）第Ⅱ相試験（5.3.5-01：試験3<20■年■月～20■年■月>）

慢性型特発性間質性肺炎患者<sup>6</sup>（目標症例数90例<本剤群60例、プラセボ群30例>）を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された（薬物動態については「(ii) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概略」参照）。

本試験では、7日間の漸増期間及び48週間の治療期間が設けられ、漸増期間中は、本剤1回200 mg又はプラセボを1日毎食後3回2日間（600mg/日）、本剤1回400 mg又はプラセボを1日毎食後3回2日間（1200 mg/日）、次いで本剤1回600 mg又はプラセボを1日毎食後3回3日間（1800 mg/日）投与する漸増法により段階的に増量することとされたが、有害事象の発現に応じた減量は可とされ、患者毎に投与量が決定された。治療期間中は、漸増期間に決定された用量を維持用量として1日3回毎食後投与することとされたが、有害事象の発現による減量は可とされ、その後医師が増量可能と判断した場合には1800 mg/日までの増量も可とされた。

総投与症例数109例（本剤群73例、プラセボ群36例）全例が安全性解析対象、対象疾患違反1例（本剤群）及び重症度違反1例（プラセボ群）を除いた107例が有効性のFAS (Full Analysis Set) 解析対象であり、さらに14例（有害事象による投与6ヵ月未満での中止9例<本剤群7例、プラセボ群2例>、処置違反<sup>7</sup>2例<本剤群>等）を除く93例（本剤群60例、プラセボ群33例）がPPS (Per Protocol Set) 解析対象であった。

なお、本試験については、効果安全性評価委員会において、中止・脱落例を除く全投与症例での投与6ヵ月後のデータに基づく中間解析<sup>8</sup>が実施された（20■年■月■日）結果、① 主要評価項目である労作時SpO<sub>2</sub>（動脈血酸素飽和度）において、本剤群の有効性が示唆される傾向がみられているが、プラセボ群との有意な差に至っていない、② 本疾患の病態を示すとされる他のパラメータ（VC（肺活量）、TLC（全肺気量）、DLco（肺拡散能）（PaO<sub>2</sub>（動脈血酸素分圧）は除く）の改善度においては、本剤群とプラセボ群との比較において群間に有意差又は本剤群の有効性が示唆される傾向がみられており、本剤の有効性が確認できたと判断される、③ 急性増悪症例がプラセボ群に偏って認められたため、倫理的に早期に

<sup>6</sup> 20歳以上75歳未満で、厚生省特定疾患「びまん性肺疾患」調査研究班 第三次改定案の特発性間質性肺炎の臨床的診断基準に基づき、慢性型特発性間質性肺炎と診断され（高解像CTは必須、病理学的検査は必須としない）、かつ重症度については「登録前1ヵ月以内の安静時PaO<sub>2</sub>≧70 Torrかつ労作時SpO<sub>2</sub>≦90%」とされた。

<sup>7</sup> 割付けられた割付番号と異なる治験薬を処方された。

<sup>8</sup> 本試験では、試験開始から6ヵ月後（中間解析時）及び12ヵ月後（試験終了時）の2回の解析を計画していたことから、主要評価項目の解析における有意水準は両側0.025とされている。

治験を終了し、プラセボ群に本剤を投与する必要があると考えられる、との勧告がなされ（20■年■月■日）、これに従い、二重盲検下での治験は早期中止されている<sup>9</sup>（20■年■月■日開鍵）。

主要評価項目<sup>10</sup>であるFASにおける労作時SpO<sub>2</sub>（主評価指標：SpO<sub>2</sub>面積<sup>11</sup>、補助的指標：規準化SpO<sub>2</sub>面積<sup>12</sup>及びSpO<sub>2</sub>最低値<sup>13</sup>）について、SpO<sub>2</sub>面積及び規準化SpO<sub>2</sub>面積の投与前値を共変量として調整した平均値はそれぞれ下表のとおりであり、投与6ヵ月後及び9ヵ月後のいずれにおいても群間に有意差は認められなかった。また、SpO<sub>2</sub>面積、規準化SpO<sub>2</sub>面積及びSpO<sub>2</sub>最低値の投与前に対する平均変化量についても同様に、いずれの投与期間においても群間に有意差は認められなかった。

表 SpO<sub>2</sub>面積及び規準化SpO<sub>2</sub>面積の比較

評価項目	期間	本剤群 (n=66)	プラセボ群 (n=30)	p値 <sup>a)</sup>
SpO <sub>2</sub> 面積 (対数変換値)	6ヵ月	8.13±0.03	8.23±0.05	p=0.089
	9ヵ月	8.12±0.04	8.23±0.06	p=0.092
規準化SpO <sub>2</sub> 面積	6ヵ月	9.04±0.29	9.86±0.43	p=0.114
	9ヵ月	8.79±0.29	9.61±0.44	p=0.125

調整平均値±標準誤差

a) 投与前値を共変量とした共分散分析

副次評価項目であるFASにおけるVCの投与前に対する平均変化量は下表のとおりであり、投与9ヵ月後においては本剤群がプラセボ群に比べ有意に高値であったが、TLC、DLCO、安静時PaO<sub>2</sub>、KL-6及びSP-Dでは、いずれの投与期間においても群間に有意差は認められなかった。

表 VC変化量の比較

評価項目	期間	本剤群 (n=67)	プラセボ群 (n=31)	Welchのt検定
VC (L)	6ヵ月	-0.01±0.21	-0.08±0.19	p=0.100
	9ヵ月	-0.03±0.22	-0.13±0.19	p=0.037

平均値±標準偏差

二重盲検期間（漸増期間+治療期間）での有害事象（臨床検査値異常を含まない、事象名はJ-ARTにより集計）は、本剤群97.3 %（71/73例）、プラセボ群88.9 %（32/36例）に認められた。死亡例はプラセボ群に1例（間質性肺炎）認められたが、因果関係は否定された。二重盲検期間における死亡以外の重篤な有害事象は本剤群14例17件（肺炎3例、腹部膨満感/食欲不振/かぜ症候群・かぜ症候群・血管炎・間質性肺炎・イレウス・胆管炎・気胸/下気道感染症・ウイルス感染・肝細胞癌・顔面神経麻痺・てんかん各1例）、プラセボ群9例12件

<sup>9</sup> 開鍵時点までに全症例が9ヵ月後の観察及び検査を終了していたため、9ヵ月後のデータについても解析が行われた。

<sup>10</sup> 主要評価項目、副次評価項目における群間比較については、投与前と投与6ヵ月後の測定値（6ヵ月後の測定値が欠測の場合には3ヵ月後以降の測定値でLOCF補完）の両方が得られた症例のみを対象として解析されている。

<sup>11</sup> SpO<sub>2</sub>の100%を基準値として、縦軸上の基準値から横軸に並行に引いた直線と6分間歩行試験で経時的に測定されたSpO<sub>2</sub>値を結んでできる区分曲線との間に構成される面積。6分未満でSpO<sub>2</sub>の測定を打ち切った症例については測定打ち切り時点の値を横軸に6分後まで外挿し面積が求められた。

<sup>12</sup> 歩行中止時までの面積を歩行時間で割って規準化した面積。

<sup>13</sup> 6分間歩行試験中に計測されたSpO<sub>2</sub>値の最低値。

(間質性肺炎3例、気胸・下気道感染症/胸部痛/胸膜炎・気道感染症・発熱・肺炎/間質性肺炎・かぜ症候群各1例)であり、このうち本剤群5件(腹部膨満感・食欲不振・胆管炎・顔面神経麻痺・てんかん)、プラセボ群1件(発熱)は副作用とされたが、いずれも改善または消失した。治験薬の投与中止に至った有害事象は本剤群21件(日光過敏症8件、嘔気3件、食欲不振・発熱2件、他各1件)、プラセボ群12件(間質性肺炎急性増悪5件、発熱3件、他各1件)に認められた。

二重盲検期間における臨床検査値異常は、本剤群65.8% (48/73例)、プラセボ群61.1% (22/36例)に認められたが、重篤なものはなかった。治験薬の投与中止に至った臨床検査値異常は本剤群12件(血清LDH増加2件、他各1件)、プラセボ群16件(CRP増加3件、血清LDH増加3件、白血球増加2件、他各1件)に認められた。

副作用は、本剤群91.8% (67/73例)、プラセボ群47.2% (17/36例)、臨床検査値異常の副作用は、本剤群50.7% (37/73例)、プラセボ群27.8% (10/36例)に認められ、主な事象は下表のとおりであった。

表 試験3の二重盲検期間における主な副作用 (5%以上)

	本剤群	プラセボ群		本剤群	プラセボ群
解析対象例数	73	36	臨床検査値異常		
光線過敏性反応	36 (49.3)	0 (0.0)	γ-GTP増加	18 (24.7)	1 (2.8)
食欲不振	19 (26.0)	2 (5.6)	ALT増加	8 (11.0)	0 (0.0)
悪心	17 (23.3)	2 (5.6)	AST増加	6 (8.2)	1 (2.8)
胃不快感	17 (23.3)	2 (5.6)	好酸球数増加	6 (8.2)	1 (2.8)
倦怠 (感)	12 (16.4)	1 (2.8)	ALP増加	4 (5.5)	1 (2.8)
傾眠	11 (15.1)	5 (13.9)	尿中蛋白陽性	4 (5.5)	1 (2.8)
下痢	11 (15.1)	2 (5.6)	LDH増加	4 (5.5)	0 (0.0)
消化不良	10 (13.7)	1 (2.8)			
発疹	6 (8.2)	2 (5.6)			
頭痛	6 (8.2)	1 (2.8)			
浮動性めまい	5 (6.8)	1 (2.8)			
腹部膨満	6 (8.2)	1 (2.8)			
便秘	5 (6.8)	1 (2.8)			
嘔吐	6 (8.2)	0 (0.0)			
発熱	4 (5.5)	1 (2.8)			

例数 (%), MedDRA/Jに読み替えて集計

本試験については、二重盲検下の治験の早期中止に伴い、開鍵後にプラセボ群は投与中止、本剤群については患者が希望する場合には49週の治験終了まで投与を継続できるとされ、その後、プラセボ群も含め希望するすべての患者への本剤の継続投与を可能とし、また治験期間を20■年■月まで(当初は20■年■月まで)延長するよう、治験実施計画書が変更された。継続投与に移行した症例は68例(本剤継続投与群42例、プラセボから本剤への切替え投与群26例)であり、二重盲検期間+継続投与期間は最長で約95週であった。

継続投与期間における死亡例は3例(プラセボからの切替え群2例<間質性肺炎、間質性肺炎/縦隔気腫/皮下気腫>、継続投与群1例<肺真菌症<侵襲性アスペルギルス症>>)であり、肺真菌症については因果関係が否定されなかった。死亡以外の重篤な有害事象は、プラセボからの切替え群で4例4件(各1件)、継続投与群12例13件(肺炎3件、気胸2件、他各1件)に認められ、切替え群の肺炎、発熱、黄疸・肝機能障害、継続投与群の間質性肺炎、胃癌、

腎癌については因果関係が否定されなかったが、胃癌以外は改善または消失した。継続投与期間中に本剤の投与中止に至った有害事象及び臨床検査値異常はそれぞれ19件（日光過敏症3件、食欲不振2件、他各1件）及び22件（CRP上昇2件、他各1件）認められた。

全治験期間（二重盲検期間+継続投与期間）において本剤が投与された安全性評価対象99例（本剤群73例、プラセボから本剤への切替え投与群26例）の統合解析では、有害事象（臨床検査値異常を含む）は98.0%（97/99例）に認められた。全治験期間中に発現した副作用（臨床検査値異常を含まない）は88.9%（88/99例）、臨床検査値異常は、49.5%（49/99例）であり、主な事象は、日光過敏症（光線過敏症）50.5%（50/99例）、食欲不振29.3%（29/99例）、嘔気、 $\gamma$ -GTP上昇各22.2%（22/99例）、胃不快感19.2%（19/99例）、眠気16.2%（16/99例）、倦怠（感）13.1%（13/99例）、胸やけ・GPT上昇各11.1%（11/99例）等であった。

以上より申請者は、本剤投与により慢性型の特発性間質性肺炎における呼吸機能の低下が抑制されることが示唆され、予後への寄与が期待されること、光線過敏症、消化器症状等の副作用の発現が認められるが、本剤投与の中止、中断、減量等の処置により消失、改善が可能と考えることを説明した。

## （2）第Ⅱ相試験後継続投与試験（5.3.5-02：試験4<20■■年■■月～20■■年■■月>）

第Ⅱ相試験（試験3）に参加後、引き続き本剤の投与を希望する慢性型特発性間質性肺炎患者<sup>14</sup>を対象に、本剤継続投与時の安全性及び有効性の検討を目的として、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、試験3において本剤の投与を受けていた場合にはその投与量を基準として継続し、本試験において初めて本剤の投与を開始する場合には、本剤600 mg/日から投与を開始し、1800 mg/日を上限として適宜漸増された。投与期間は2004年3月末までとされた（最長約92週、試験3からの合計投与期間最長156週以上）。

総投与症例数49例（試験3<sup>15</sup>における本剤群34例、プラセボ群15例）全例が安全性及び有効性の解析対象であり、投与期間完了例は26例、中止例は23例（有害事象による中止16例、医師判断による中止5例、脱落及び追跡不能2例）であった。

本試験で認められた死亡例は8例（間質性肺炎1例、骨髄異形成症候群/MRSA感染、顕微鏡的多発血管炎、間質性肺炎/呼吸不全、緊張性気胸、重症肺炎/敗血症、肺血栓塞栓症、肺癌各1例）であり、顕微鏡的多発血管炎については因果関係が否定されなかった。また、治験後の観察期間終了後に死亡例1例（間質性肺炎の急性増悪）が認められ、本剤との因果関係は否定されなかった。死亡以外の重篤な有害事象（臨床検査値異常を含まない、事象名はJ-ARTにより集計）は22例29件に認められ、主な事象は、肺炎7件、気胸4件、

<sup>14</sup> プレドニゾロン換算で10mg/日を超過する量にて副腎皮質ステロイド剤全身投与例及び3ヵ月以内のステロイドパルス療法施行例を除く。

<sup>15</sup> 試験3の継続投与期間に組み入れられた68例（本剤継続投与群42例、プラセボから本剤への切替え投与群26例）のうち、継続投与期間を完了した症例48例（本剤群35例、プラセボから本剤への切替え投与群13例）及び試験3においてプラセボ群に組み入れられたが継続投与期間には参加しなかった症例2例が第Ⅱ相試験後継続投与試験に組み入れられたが、本剤群の1例については治験薬が投与されなかった。

間質性肺炎 3 件、胃癌・肺癌各 2 件、他各 1 件であった。肺癌 2 件、胃癌・間質性肺炎・血管炎各 1 件は因果関係が否定されなかったが、癌以外の事象は改善または消失した。本剤の投与中止に至った有害事象（臨床検査値異常を含まない）は 19 件（間質性肺炎 3 件、肺癌・胃癌・気胸各 2 件、他各 1 件）であった。重篤な臨床検査値異常は 9 件（CRP 上昇、好中球増多/リンパ球減少/CRP 上昇、CRP 上昇/尿検査異常（尿中赤血球）/円柱尿、白血球増多/CRP 上昇各 1 件）であり、CRP 上昇、CRP 上昇/尿検査異常（尿中赤血球）/円柱尿については因果関係が否定されなかった。CRP 上昇の 1 例は死亡例（顕微鏡的多発血管炎）であったが、その他はいずれも消失又は改善した。本剤の投与中止に至った臨床検査値異常は 8 件（CRP 上昇・尿潜血陽性・円柱尿各 2 件、他各 1 件）であった。

本試験については、試験 3 における投与時の所見も含めて、50 例<sup>16</sup>を対象に統合解析が行われた。試験 3 からの平均投与期間は 903±273 日、最短で 36 週間以上 48 週未満であり、42.0 %の症例が 156 週間以上投与された。有害事象（臨床検査値異常を含まない）は 100.0 %（50/50 例）、臨床検査値異常は 86.0 %（43/50 例）に認められた。副作用（臨床検査値異常を含まない）は 94.0 %（47/50 例）に認められ、主な事象（10 %以上に発現したもの）は、日光過敏症 29 例（58.0 %）、嘔気 11 例（22.0 %）、食欲不振 10 例（20.0 %）、胸やけ・胃不快感各 9 例（18.0 %）、眠気 6 例（12.0 %）、下痢・腹部膨満感 5 例（10.0 %）であった。臨床検査値異常の副作用は 50.0 %（25/50 例）に認められ、主な事象はγ-GTP上昇 13 例（26.0 %）、GPT上昇・尿潜血陽性各 7 例（14.0 %）ALP上昇・CRP上昇各 5 例（10.0 %）等であった。

以上より申請者は、本剤投与時には光線過敏症や消化管障害等の副作用の発現に注意が必要であるものの、被験者の半数は設定期間の満了までの投与が可能であり、長期間の服薬が可能であると考えを説明した。

申請者は、第Ⅱ相試験成績等を基に、本剤の有効性及び安全性が確認できたと判断し、20 年 月 に本邦における承認申請を行ったが、医薬品医療機器審査センター（当時）より、①主要評価項目とした労作時SpO<sub>2</sub>については、有効性が示唆されるものの、主要解析対象における検証が不十分であること、②主要評価指標とした労作時SpO<sub>2</sub>面積については、広く認知されたものではなく、その妥当性が確認できないこと、③高率に発現する光線過敏症が予防策によりどの程度軽減されるのか等の検討が必要であること等が指摘され、当該指摘を踏まえ、申請を取り下げ、第Ⅲ相試験を追加実施することとされた旨を説明した。

### （3）第Ⅲ相試験（5.3.5-03：試験 5<20 年 月～20 年 月>）

特発性肺線維症患者<sup>17</sup>（目標症例数 250 例<本剤高用量群 100 例、低用量群 50 例、プラセボ群 100 例>）を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された（「(ii) 臨床薬物動態及び臨床薬力学

<sup>16</sup> 本試験（第Ⅱ相試験後継続投与試験）において治験薬が投与されなかった 1 例を含む。

<sup>17</sup> 20 歳以上 75 歳未満で、厚生省特定疾患「びまん性肺疾患」調査研究班 第 4 次改定案の特発性肺線維症の臨床的診断基準に基づき、特発性肺線維症と診断され、かつトレッドミルによる 6 分間歩行時の労作時SpO<sub>2</sub>について「安静時SpO<sub>2</sub>と労作時SpO<sub>2</sub>の差が 5 %以上かつ労作時SpO<sub>2</sub>最低値が 85 %以上」とされた。

試験成績の概略」参照)。

本試験では、4 週間の漸増期間及び 48 週間の治療期間が設けられ、漸増期間中は本剤 1 回 200 mg (低用量群及び高用量群) 又はプラセボを 1 日毎食後 3 回 2 週間、次いで本剤 1 回 200 mg (低用量群)、400 mg (高用量群) 又はプラセボを 1 日毎食後 3 回 2 週間投与することとされ、治療期間中は本剤 1 回 400mg (低用量群)、600mg (高用量群) 又はプラセボを 1 日毎食後 3 回 48 週間投与することとされた。治療期間中、有害事象が発現した場合には、その程度に応じて減量及び一時休薬が可能とされた。なお、第Ⅱ相試験の結果から、投与開始前SpO<sub>2</sub>最低値が主要評価項目に影響を及ぼすことが示唆されたため、投与開始前SpO<sub>2</sub>最低値 (88 %以下、89 %以上) による層別割付が行われている。

総投与症例数 271 例 (高用量群 109 例、低用量群 55 例、プラセボ群 107 例) 全例が安全性解析対象、有害事象による早期中止のため有効性評価データが無い 4 例を除く 267 例 (高用量群 108 例、低用量群 55 例、プラセボ群 104 例) が有効性の FAS 解析対象であり、さらに不適格例 1 例、26 週以前までの中止例 13 例、26 週以前までの脱落・追跡不能 11 例、処置違反 3 例、処置不遵守 5 例を除く 234 例 (高用量群 86 例、低用量群 47 例、プラセボ群 101 例) が PPS 解析対象であった。

本試験の開始時点においては、主要評価項目として労作時SpO<sub>2</sub>最低値、重要な副次評価項目として無増悪生存期間及びVCが設定されていたが、投与中止例が有効性評価に与える影響等を検討する目的で、症例の取り扱いが既に確定していた208例のデータを基に効果安全性評価委員会による盲検下レビューが行われた結果、SpO<sub>2</sub>最低値よりもVCの方が主要評価項目として適切である旨が勧告され、これを受けて、VCを主要評価項目、SpO<sub>2</sub>最低値を重要な副次評価項目とする治験実施計画の変更が行われた (審査の概略参照)。

主要評価項目であるFAS<sup>18</sup>における投与前に対する投与 52 週後 (又は最終観察時点) のVCの投与前値を共変量として調整した平均変化量は次表のとおりであり、主要解析<sup>19</sup>とされた高用量群とプラセボ群間との比較において、群間に有意差が認められた。また、副次解析とされた低用量群とプラセボ群との比較においても、群間に有意差が認められた<sup>20</sup>。

<sup>18</sup> 主要評価項目及び副次評価項目における群間比較については、投与開始後 4 週目までに中止した等の理由により、4 週目以降の当該項目の測定値のない症例は解析対象から除外されている。

<sup>19</sup> 本試験では、高用量投与のプラセボを対照とした有効性の検討が主要解析と設定され、低用量群での成績は、減量時のベネフィットとリスクを検討する副次的な解析と位置付けられていたことから、高用量群とプラセボ群間の比較、及びその他の薬剤群間の比較で多重性は考慮されていない。

<sup>20,22</sup> 本試験においては、第Ⅱ相試験の成績に基づき必要な症例数を設定した結果、対象疾患が希少疾病であり十分な症例の集積が困難であると判断されたことから、有効性の検定における有意水準は両側 0.1 とされた。

表 VC 変化量 (L) の比較

	調整平均値± 標準誤差	群間差±標準誤差 [90%信頼区間]	p値 <sup>a)</sup>
高用量群 (104)	-0.09±0.02	0.07±0.03 [0.01, 0.13]	0.042
低用量群 (54)	-0.08±0.03	0.09±0.04 [0.02, 0.16]	0.039
プラセボ群 (103)	-0.16±0.02	-	-

(例数)

a) 投与前値を共変量とした共分散分析

副次評価項目であるFASにおける投与前に対する投与 52 週後（又は最終観察時点）の労作時SpO<sub>2</sub>最低値の投与前値を共変量として調整した平均変化量は下表のとおりであり、いずれの群間においても有意差は認められず、高用量群における変化量はプラセボ群よりも小さかった。

表 SpO<sub>2</sub>最低値 (%) の変化量の比較

	調整平均値± 標準誤差	群間差±標準誤差 [90%信頼区間]	p値 <sup>a)</sup>
高用量群 (99)	-1.70±0.35	-0.17±0.50 [-0.98, 0.65]	0.739
低用量群 (53)	-0.84±0.48	0.69±0.59 [-0.29, 1.67]	0.249
プラセボ群 (100)	-1.53±0.35	-	-

(例数)

a) 投与前値を共変量とした共分散分析

また、FASにおける無増悪生存期間<sup>21</sup>について、Kaplan-Meier法により累積無増悪率を推定し（下図）、無増悪生存期間の分布を群間で比較した結果、高用量群はプラセボ群に比し増悪を有意に抑制することが示された（ $p=0.028$ 、ログランク検定、以下同様）。また、低用量群とプラセボ群との比較においても群間に有意差が認められたが（ $p=0.066$ ）<sup>22</sup>、高用量群と低用量群の比較においては有意差は認められなかった（ $p=0.911$ ）。

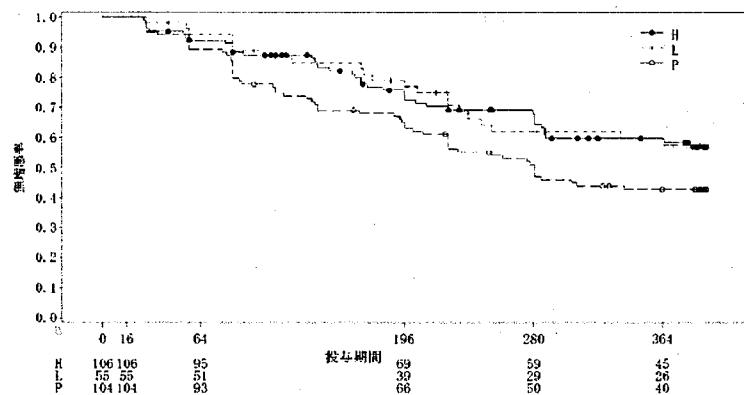


図 Kaplan-Meier 法による無増悪生存期間の分布

有害事象（臨床検査値異常を含まない、事象名はMedDRA/Jにより集計）は、高用量群で100.0 %（109/109例）、低用量群で98.2 %（54/55例）、プラセボ群で98.1 %（105/107例）に認められた。死亡例は高用量群で3例（特発性肺線維症2例、呼吸不全1例）、低用量群で4例（特

<sup>21</sup> 増悪の定義は、死亡又はVCの10 %以上の低下。



発性肺線維症2例、細菌性肺炎、肺炎各1例) プラセボ群で4例(特発性肺線維症3例、自殺既遂1例)に認められ、このうち高用量群2例(特発性肺線維症2例)、プラセボ群2例(特発性肺線維症、自殺既遂各1例)については因果関係が否定されなかった。その他の重篤な有害事象は高用量群で23例28件(肺炎6件、特発性肺線維症4件、発熱3件、気胸・急性気管支炎各2件、他各1件)、低用量群で8例11件(肺炎3件、細菌性肺炎2件、他各1件)、プラセボ群で20例31件(気胸5件、気道感染4件、肺炎3件、特発性肺線維症・急性気管支炎各2件、他各1件)に認められた。このうち高用量群9件(特発性肺線維症3件、発熱3件、筋痛・胃癌・肺の悪性新生物各1件)、低用量群1件(肺の悪性新生物)、プラセボ群4件(特発性肺線維症・肺の悪性新生物・肺扁平上皮癌・脳血栓各1件)については因果関係が否定されなかったが、肺小細胞癌・胃癌・肺の悪性新生物各1件以外は軽快又は回復した。投与中止に至った有害事象は、高用量群20件(特発性肺線維症4件・光線過敏性反応3件、発熱・呼吸不全各2件、他各1例)、低用量群13件(特発性肺線維症・光線過敏性反応各2件、他各1件)、プラセボ群13件(特発性肺線維症4件、他各1件)であった。

臨床検査値異常は高用量群で62.4 % (68/109例)、低用量群で65.5 % (36/55例)、プラセボ群で63.6 % (68/107例)に認められた。重篤な臨床検査値異常は高用量群で1例3件(AST増加・ALT増加・ $\gamma$ -GTP増加各1件)認められ、本剤との因果関係は否定されなかった。臨床検査値異常による投与中止は高用量群2件(AST増加・ALT増加各1件)、低用量群1件(ALT増加)、プラセボ群1件(MPO-ANCA上昇)であった。

副作用(臨床検査値異常を含まない)は、高用量群で88.1 % (96/109例)、低用量群で78.2 % (43/55例)、プラセボ群で68.2 % (73/107例)、臨床検査値異常の副作用は、高用量群で42.2 % (46/109例)、低用量群で36.4 % (20/55例)、プラセボ群で20.6 % (22/107例)に認められ、主な事象は下表のとおりであった。

表 試験5における主な副作用(いずれかの群で5 %以上発現のもの)

事象名	高用量群	低用量群	プラセボ群	事象名	高用量群	低用量群	プラセボ群
解析対象例数	109	55	107	臨床検査値異常			
光線過敏性反応	56 (51.4)	29 (52.7)	24 (22.4)	$\gamma$ -GTP 上昇	18 (16.5)	8 (14.5)	6 (5.6)
食欲不振	15 (13.8)	6 (10.9)	1 (0.9)	CRP 上昇	13 (11.9)	4 (7.3)	5 (4.7)
胃不快感	11 (10.1)	6 (10.9)	9 (8.4)	ALT 上昇	9 (8.3)	2 (3.6)	6 (5.6)
食欲減退	9 (8.3)	2 (3.6)	1 (0.9)	LDH 上昇	8 (7.3)	1 (1.8)	3 (2.8)
傾眠	3 (2.8)	4 (7.3)	3 (2.8)	AST 上昇	7 (6.4)	2 (3.6)	3 (2.8)
悪心	7 (6.4)	2 (3.6)	7 (6.5)	総コレステロール 上昇	4 (3.7)	3 (5.5)	0 (0.0)
浮動性めまい	6 (5.5)	0 (0.0)	1 (0.9)				
発疹	3 (2.8)	3 (5.5)	2 (1.9)				

例数 (%)

以上より申請者は、本剤はVC値の悪化の抑制及び無増悪生存期間の延長を示したことから特発性肺線維症の進行を抑制すると考えられること、副作用発現時には減量・休薬等の処置により治療を継続することが可能と考えられることから、本剤の有用性が示されたと考える旨を説明した。

#### <審査の概略>

##### (1) 第Ⅲ相試験における主要評価項目の変更の経緯及びその妥当性について

機構は、第Ⅲ相試験では試験途中で主要評価項目が変更されているが、主要評価項目の変更は治験の結果の解釈に影響を及ぼし得る重大な変更であることから、その経緯について、時系列を踏まえて詳細に説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

- ・ 第Ⅱ相試験実施当時は、特発性肺線維症の有効性評価指標は確立されていなかったことから、QOL低下の主因である呼吸困難を最も反映する指標であり、疾病の進展に伴う変化が鋭敏であると考えられた労作時SpO<sub>2</sub>最低値を主要評価項目として設定した。
- ・ 第Ⅱ相試験において本剤の有効性を示唆する成績が得られたことから、第Ⅲ相試験においても同様に労作時SpO<sub>2</sub>最低値を主要評価項目としたが、確立された指標ではないことを考慮し、主要評価項目による成績を補強できるよう、重要な副次評価項目としてVC及び無増悪生存期間を設定した。
- ・ 第Ⅲ相試験と並行して、厚生労働科学研究（特発性間質性肺炎の画期的治療法に関する臨床研究）において、トレッドミルを用いた6分間歩行試験時のSpO<sub>2</sub>最低値に関するバリデーション試験が実施されていたが、進捗状況は不良であり、第Ⅲ相試験終了時までバリデーション結果を得ることは困難と予測された。
- ・ 第Ⅲ相試験集積データの社内検討段階で、「中止例が多く発生しており治験薬の評価に影響を及ぼす可能性がある」、「無増悪生存期間での無増悪の定義はVCの10%以上の低下とされているが、一度悪化すると改善することはないとの予想に反し、一時的に10%以下に低下し回復している症例がある」、「SpO<sub>2</sub>経時データに外れ値が認められる」等の懸念点が認められたため、症例検討会に諮った結果、当時既に症例の取り扱いが確定していた208例のデータをもとに第3者機関（効果安全性評価委員会）による盲検化レビューを実施し、解析方法の妥当性（欠測値の扱い、無増悪生存期間の規定の仕方、SpO<sub>2</sub>最低値とVCの変化の同側性）を検討すべきとの方針が決定された。
- ・ 効果安全性評価委員会による盲検下レビューが実施され、「主要評価項目をVC、副次評価項目を労作時SpO<sub>2</sub>最低値及び無増悪生存期間に変更すること」との勧告がなされた。
- ・ 効果安全性評価委員会の勧告について、社内での検討を実施した結果、①トレッドミルを用いた労作時SpO<sub>2</sub>最低値についてはバリデーションが完了しておらず、評価指標としての妥当性の検証が不十分であること、②特発性肺線維症に関する海外臨床試験の動向として、6又は12ヵ月間のFVC（努力肺活量）変化量が疾患の予後を規定すること（Latsi PI et al., *Am J Respir Crit Care Med*; 168 : 531-7, 2003、Collard HR et al., *Am J Respir Crit Care Med*; 168; 538-42, 2003、Flaherty KR et al., *Am J Respir Crit Care Med*; 168; 543-8, 2003）、FVCの10%以上の悪化が病態の悪化を評価する有効な指標であること（King TE et al., *Chest*; 127; 171-7, 2005）等が報告され、またVC又はFVCは測定が簡便で再現性が良いこと（Raghu G et al., *N Engl J Med*; 350; 125-33, 2004、Demedts M et al., *N Engl J Med*; 353; 2229-42, 2005）からも臨床試験の主要評価項目と

して積極的に用いられるようになってきていること、③ 社により20 年に開始された欧米における本薬の第Ⅲ相試験においても、主要評価項目として%FVCが設定され、各規制当局に受け入れられていたこと、④ 国内第Ⅲ相試験において、VCは4週毎に測定されており、12週毎に測定される労作時SpO<sub>2</sub>最低値と比べ、有効性評価に際し中止例の影響を受けにくいと考えられること、⑤ 国内第Ⅲ相試験では、測定時点間のSpO<sub>2</sub>最低値の変動が予想以上に大きく測定結果の信頼性が懸念されるとともに、SpO<sub>2</sub>がカットオフ値（82%）に達したため最終観察時点で6分間歩行を完遂できなかった症例が49/252例存在しており、当該症例ではSpO<sub>2</sub>最低値の変化量を適切に評価できないと考えられたこと、などを勘案し、勧告を受け入れ、主要評価項目を労作時SpO<sub>2</sub>最低値からVCに変更することが妥当との結論に至った。

機構は、近年の海外における特発性肺線維症の臨床試験では、主要評価項目として%FVCが用いられることが主流となっていることを踏まえ、VCを主要評価項目とするものの妥当性を特発性肺線維症の疾患特性とVCの変化との関連性も考慮した上で説明するよう求めた。

申請者は、特発性肺線維症の病態として、肺間質が線維化する結果、肺の弾性収縮力が増大し、肺容量・肺活量の低下、肺コンプライアンスの低下、1秒率の増大等をもたらすとされており（三嶋理晃, *日胸*, 62; S55-60, 2003）、米国胸部疾患学会及び欧州呼吸器学会

（ATS/ERS）の国際共同声明においても、特発性肺線維症の主な診断基準として、拘束性障害（FEV<sub>1</sub>/FVC比の上昇を伴うことが多いVCの低下）やガス交換障害（AaDO<sub>2</sub>の増大又はDLCOの低下）等の肺機能検査異常が示されている（American Thoracic Society, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*; 161; 646-64, 2000）など、肺活量の低下は特発性肺線維症における特徴的な所見であることから、VCを主要評価項目とすることは妥当と考える旨を説明した。また、国内第Ⅲ相試験ではFVCを評価項目として設定していなかったこと、肺活量の指標としてはVCとFVCがあり、閉塞性換気障害がある場合はair trapping（空気のとらえこみ現象）が起るため両者の差は大きくなるが、特発性肺線維症のような拘束性換気障害を呈する疾患ではVCとFVCの臨床的意義は同等とされている（金井泉, *臨床検査法提要*, 29; 973-1045, 1983）ことから、主要評価項目の変更に際しては、当初より副次評価項目として設定されていたVC実測値を主要評価項目として選択し、本薬の海外臨床試験における主要評価項目である%FVCに対応させるため、解析項目に新たに%VCに係る項目を追加したことを説明した。

機構は、国内第Ⅲ相試験開始当初には、特発性肺線維症の評価指標として確立されたものではなく、探索的な観点も加味した上で主要評価項目を設定せざるを得なかったことは理解でき、近年における本疾患の薬効評価研究の国際的な動向、また当初よりVCは重要な副次評価項目としてSpO<sub>2</sub>と並列的な位置付けで設定されていたことなども勘案すると、本剤に係る主要評価項目の変更は許容し得るものであると考える。なお機構は、盲検下レビュー実施時における試験データの盲検性、並びに効果安全性評価委員会の独立性が適切に管理されていたかについて、手順書、議事録等の提出を求め検討を行い、特段の問題は認められないことを確認している。

## (2) 有効性について

機構は、第Ⅲ相試験における本剤高用量群とプラセボ群のVC変化量の差は70 mLと数値的には僅かであったこと、第Ⅲ相試験ではVC変化量とVCに関連する評価項目である無増悪生存期間のみでしか有効性を示唆する成績は得られておらず、他の評価項目についてはVCに連動した有意な変化は認められていないことを踏まえ、当該成績に基づき、本剤の臨床的意義を説明し得るのか、申請者の見解を示すよう求めた。

申請者は、本剤の臨床的意義に関する考察として、前述の文献において、Flahertyらは「6ヵ月後及び12ヵ月後の変化量においてFVCが10%以上低下した症例の死亡リスクは、不変の症例に対してそれぞれ2.06倍及び1.70倍であった」こと、Kingらは「追跡期間中にFVCが10%以上低下した症例では、不変ないし上昇した症例よりもその後の死亡リスクが2.4倍になった」こと、さらにCollardらは「FVCの6ヵ月と12ヵ月の変化量が予後因子になること」を報告するとともに、Coxの比例ハザードモデルのあてはめに基づいて導出した、観測された変化率からハザード比を求めるための換算式<sup>23</sup>を提示していることを説明した上で、Collardらの換算式に従い本剤の第Ⅲ相試験における投与12ヵ月後のVCの変化率（本剤高用量群：-3.75%、プラセボ群：-6.67%）からハザード比を求めた場合には、本剤高用量群では1.292、プラセボ群では1.577と算出され、このハザード比に対応する5年生存率はそれぞれ34.1%及び26.9%、群間差は7.2%となること、同様に投与6ヵ月後の変化率（本剤高用量群：-2.08%、プラセボ群：-4.17%）では本剤高用量群とプラセボ群の5年生存率の差は5.3%となることを説明した。

さらに申請者は、臨床症状の指標とした「咳嗽の程度」、「Hugh-Jones分類」及び「修正Borgスケール」

（Hugh-Jones分類及びBorgスケールはいずれも呼吸困難度の指標）について、事後的に投与前に対する投与52週後の変化量の群間比較を行った場合には、いずれの項目においても本剤高用量群とプラセボ群との間で有意差は認められなかったものの、各項目の変化量の推移を検討したところ、前図のように、各症状の群間差は小さいものの、ほぼ一貫して本剤群がプラセ

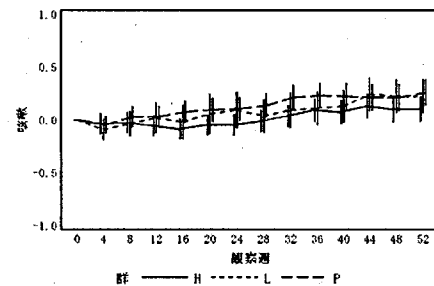


図 咳嗽変化量の推移

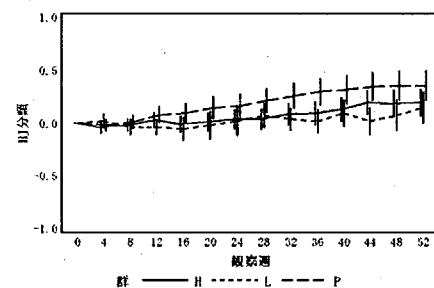


図 HJ 変化量の推移

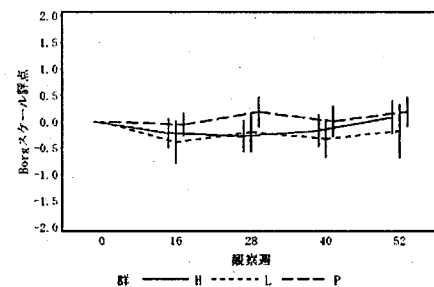


図 Borg スケール変化量の推移

<sup>23</sup> hazard ratio for change (x)=e<sup>(x)\*ln(hazard ratio for unit change)</sup>; xは変化率、hazard ratio for unit changeは6ヵ月の単位変化率（1%あたりのハザード比 0.934（変化率-10%に対応するハザード比は 1.979 となる）

ボ群を上回る傾向を認めたことなどを説明し、これらのことから本剤の臨床的意義が示唆されているものとする旨を回答した。

機構は、無増悪生存期間の評価に際し、VCが一時的に10%以下に低下した後に回復する症例が散見されたことを踏まえ、本剤の臨床試験におけるVC測定の信頼性について説明するとともに、当該症例を解析から除外した場合及び増悪の定義を「死亡又はVCの10%以上の低下が2回連続して認められた症例」とした場合にも、無増悪生存期間に基づく本剤の有効性を説明し得るか検討するよう、申請者に求めた。

申請者は、VCの個体内変動が大きいと考えられた症例について各変動時点における影響因子の有無を検討したところ、一部の症例において呼吸器系有害事象がその変動に関与している可能性が示唆されたものの、その他の明らかな影響因子は認められなかったこと、実施施設別の検討においても個体内変動の大きい症例が特定の施設に偏在するなどの傾向は認められず、本剤の臨床試験におけるVCの測定に特段の問題はなかったと考えられること、また、現時点において特発性肺線維症患者におけるVCの経時的推移、特に本剤の臨床試験のように1ヵ月毎の推移を検討した事例はほとんど報告されていないものの、INF- $\gamma$ の臨床試験におけるプラセボ群での%FVCの3ヵ月毎の推移を参考にすれば、全体集団としては悪化傾向を示す中で改善を示す症例も認められていること (Martinez FJ et al., *Ann Intern Med.*; 142: 963-7, 2005) などを勘案すると、本剤の臨床試験で得られたVCに関する知見は十分検討に値するものとする旨を説明した。また申請者は、第Ⅲ相試験における増悪例119例 (本剤高用量群40例、本剤低用量群21例、プラセボ群58例) のうち、VCの10%以上の悪化が認められた後、最終評価時又は中止時にはVCが増加あるいはその減少率が10%未満となった症例39例 (本剤高用量群11例、本剤低用量群8例、プラセボ群20例) を解析から除外したところ、プラセボ群と本剤高用量群及びプラセボ群と本剤低用量群間で無増悪生存期間の分布を比較したログランク検定のp値はそれぞれ $p=0.086$ 及び $p=0.087$ となり、増悪の定義に基づく解析結果 (それぞれ $p=0.028$ 及び $p=0.066$ ) と同様に、本剤がプラセボに比べ無増悪生存期間を有意に延長させるとの結論が得られたこと、さらに増悪の定義を「死亡又はVCの10%以上の低下が2回連続して認められた症例」とした解析も実施した結果、プラセボ群と本剤低用量群間に有意差は認められなかったものの ( $p=0.103$ )、本剤高用量ではプラセボに比べ無増悪生存期間を有意に延長させることが示されたこと ( $p=0.059$ ) などからも、当該試験における無増悪生存期間の解析結果の信頼性は高いと考える旨を説明した。

機構は、第Ⅱ相試験では労作時 $SpO_2$ 最低値について本剤の有効性を示唆する成績が得られていたにも関わらず、第Ⅲ相試験では $SpO_2$ 最低値に基づく有効性は示唆されず、むしろ本剤高用量群でプラセボ群に比べ悪化傾向がみられるなど、両試験での成績が乖離した原因について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、第Ⅲ相試験においては、重症度に関する選択基準を第Ⅱ相試験の「安静時 $PaO_2 \geq 70$  tor かつ労作時 $SpO_2 \leq 90\%$  (登録前1ヵ月以内)」から「開始前に実施したトレッドミルを用いた6分間歩行試験時の労作時 $SpO_2$ が下記①、②を満たす、① 安静時 $SpO_2$ と労作時 $SpO_2$ 最低値の差が5%以上、② 労作時 $SpO_2$ 最低値が85%以上」に変更するとともに、歩行完遂例数を確保する目的でトレッドミルの歩行速度範囲を第Ⅱ相試験の40m/分～80m/分から30 m/

分～80m/分に変更しており、この変更に伴い歩行速度及び投与前SpO<sub>2</sub>最低値の分布に試験間で差異が生じたこと、このため、各試験データについて歩行速度及び投与前SpO<sub>2</sub>最低値がSpO<sub>2</sub>最低値の変化量に及ぼした影響を回帰分析により検討したところ、投与前のSpO<sub>2</sub>最低値はいずれの試験においてもSpO<sub>2</sub>最低値の変化量に対する影響因子であることが示唆されたのに対し、歩行速度は第Ⅲ相試験においてのみ影響因子であったことが示唆され、試験間で異なる傾向がみられたことを説明した。また、第Ⅲ相試験における歩行速度と投与前SpO<sub>2</sub>最低値の同時分布は下表のとおりであり、両者は相関するとの予想に反し、歩行速度が遅かったにもかかわらず投与前SpO<sub>2</sub>最低値が91 %以上であった症例、逆に、歩行速度が速かったにもかかわらずSpO<sub>2</sub>最低値が87 %未満であった症例がみられたこと、さらに、第Ⅲ相試験における投与前SpO<sub>2</sub>最低値とSpO<sub>2</sub>最低値の変化量の関係においても、投与前SpO<sub>2</sub>最低値が91 %以上の患者でSpO<sub>2</sub>最低値の低下が大きく、逆に87%未満の患者では低下が小さいといった、一見矛盾する結果が得られたことを説明し、以上を勘案すると、第Ⅲ相試験では選択基準を満たすように、安静時SpO<sub>2</sub>とSpO<sub>2</sub>最低値の差が5%未満であった患者ではより速く、SpO<sub>2</sub>最低値が85%未満であった患者ではより遅く歩行速度が調整されたために、重症の患者がSpO<sub>2</sub>最低値においては見かけ上軽症として、逆に軽症の患者が見かけ上重症として登録されたと推察されること、特に見かけ上軽症の患者がプラセボ群に比し本剤高用量群に多く登録され、当該患者におけるSpO<sub>2</sub>最低値の低下量が大きかったことなどにより、SpO<sub>2</sub>最低値の変化量に基づく本剤の有効性が示せなかったものと考えることを説明した。

表 第Ⅲ相試験における歩行速度と投与前SpO<sub>2</sub>最低値の同時分布

歩行速度	本剤高用量群						プラセボ群					
	投与前SpO <sub>2</sub> 最低値						投与前SpO <sub>2</sub> 最低値					
	87%未満	87%以上 89%未満	89%以上 91%未満	91%以上	合計		87%未満	87%以上 89%未満	89%以上 91%未満	91%以上	合計	
30m/分	7	8	8	5	28		5	5	5	1	16	
40m/分	5	5	4	2	16		1	8	4	5	18	
50m/分	2	5	5	5	17		1	6	7	2	16	
60m/分	3	5	4	1	13		2	6	7	4	19	
70m/分	0	2	7	6	15		2	2	6	6	16	
80m/分	0	2	5	11	18		2	2	7	8	19	
合計	17	27	33	30	107		13	29	36	26	104	

また申請者は、SpO<sub>2</sub>最低値の変化量を応答、背景因子と投与前因子を説明変数とする単回帰分析により、影響因子として喫煙歴、前治療薬（副腎皮質ステロイド剤）の有無、歩行速度、SpO<sub>2</sub>最低値、VC、TLC、%VCを抽出し、さらにこれらの因子から変数選択により、%VC、SpO<sub>2</sub>最低値、歩行速度、前治療薬（副腎皮質ステロイド剤）の有無を選択し、全6個の影響因子と変数選択後の計4因子をそれぞれ共変量とする共分散分析を実施したところ、いずれの共分散分析においても本剤高用量群とプラセボ群間のSpO<sub>2</sub>最低値の変化量の逆転現象は解消されたこと（それぞれ本剤高用量群：-1.56、プラセボ群：-1.71、本剤高用量群：-1.57、プラセボ群：-1.65）を併せて説明した。

機構は、第Ⅲ相試験において本剤群とプラセボ群のVC変化量の数値的な差は僅かであり、その差の臨床的意義に係る申請者の考察も推測の域を出るものではなく、当該試験成績を

以て本剤の臨床的意義が明確に示されているとまでは言えないと考えるものの、特発性肺線維症は不可逆性の肺線維化病変をきたす予後不良の難治性疾患であり、当該疾病において患者の生存やQOLに対する有効性が実証された標準療法はなく、本邦の特発性肺線維症のガイドライン（日本呼吸器学会びまん性肺疾患診断・治療ガイドライン作成委員会，特発性間質性肺炎診断と治療の手引き，2004）では「改善に至らないまでも悪化を阻止すること」が到達可能な治療目標とされている現状において、本剤では、本疾患に特徴的な所見であるVCの悪化に対する抑制効果について、第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験を通して再現性のある結果が得られており、臨床症状においてもVCの変化と同様の傾向が示唆されていることなどを勘案すると、本剤の有効性については一定の臨床的意義を認め得るものと判断する。ただし、国内臨床試験における症例数は非常に限られていることから、製造販売後調査、並びに現在海外で実施中の臨床試験成績も踏まえ、本剤の有効性をさらに確認する必要があると考える。

### （3）用法・用量について

#### 1）用法・用量の設定根拠について

機構は、本剤の申請用法・用量は用量設定試験に基づき設定されたものではないことから、設定根拠について説明するよう求めた。

申請者は、特発性肺線維症は希少疾病であるため、複数用量群を設定した用量設定試験の実施は困難と考えられたことから、① 米国で実施された本薬の第Ⅰ相反復投与試験（300～2400 mg/日、各用量を3日間反復投与後次用量に移行する漸増投与）では1200 mg/日以上用量で有害事象の発現率が増加し、1800mg/日以上では忍容不能な症例が認められたこと、② 米国で実施された本薬の一般臨床試験では、1日量として40 mg/kgが用いられた結果、副作用が87%（47/54例）に発現していたこと、③ 本邦で実施された臨床研究（5.3.5-07）では、設定用量の40 mg/kg/日から30 mg/kg/日への減量を要する症例が認められていたこと等の情報を勘案し、30 mg/kg/日に平均的な体重と想定した60 kgを乗した1800 mg/日を臨床試験における検証用量としたことを説明した。また、国内第Ⅱ相試験では、1800mg/日でも有害事象により減量を要する症例がみられたことから、国内第Ⅲ相試験では、減量時の有効性及び安全性を確認するための用量として1200mg/日群も設定したことを説明した。

機構は、本剤の申請用法・用量については、投与初期の胃腸障害の軽減を目的として、600 mg/日及び1200 mg/日を投与後に1800 mg/日まで増量する漸増法が設定され、漸増期間は4週間を目安とすることが予定されているが、漸増期間の設定根拠も含め、当該用法の妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、第Ⅱ相試験では漸増期間を7日間と設定していたが、10/73例が有害事象のため1800 mg/日まで増量できず、その主な原因は胃腸障害であったこと、胃腸障害の累積発現率を検討したところ、その発現は投与初期に集中していたことから、漸増期間をさらに延長する必要があると判断し、第Ⅲ相試験では4週間と設定したことを説明した。その上で申請者は、第Ⅲ相試験における漸増期間中の胃腸障害の全発生件数に占める発現率は、第Ⅱ相試験の41.0%（64/156件）から19.6%（30/153件）に減少し、胃腸障害による中止症例も第

Ⅱ相試験の7.1 % (7/99例) から1.8 % (2/109例) に減少したことから、漸増期間を4週間とした漸増法は妥当なものとする旨を説明した。

機構は、本剤の用法・用量については十分な検討がなされているとは言い難いが、希少疾病である特発性肺線維症において、用法・用量の臨床試験成績に基づく詳細な検討が困難であることは理解でき、得られた臨床試験成績に基づけば申請用法・用量の設定に大きな問題は認められないと考える。しかしながら、本邦において1800 mg/日以上以上の用量における忍容性はほとんど検討されていないこと、現在実施中の海外臨床試験ではより高用量の2403 mg/日が検証用量とされていることなどを勘案すると、本剤の臨床用量としてさらに高用量が適切である可能性も否定できないと考えられることから、今後得られる海外臨床試験成績等も十分に検討した上で、本剤の用法・用量の妥当性をさらに確認する必要があると考える。

## 2) 減量について

機構は、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験で、有害事象により本剤の投与量を減量した症例について、減量後に回復・軽減がみられているのか、説明を求めた。

申請者は、有害事象により本剤の減量を要した事象は第Ⅱ相試験の本剤群で33件、第Ⅲ相試験の1800mg/日群及び1200mg/日群では22件及び6件であり、死亡により転帰が判定できなかった1例を除き、いずれも転帰は回復又は軽快であったこと、また、休薬を要した事象119件（第Ⅱ相試験の本剤群で60件、第Ⅲ相試験の1800mg/日群及び1200mg/日群では50件及び9件）についても不変の2件を除き転帰は回復又は軽快であったことを説明した。なお、減量・休薬の原因となった事象のほとんどは光線過敏症及び食欲減退・食欲不振であったことを併せて説明した。

機構は、有害事象により減量・休薬を要した症例においては1200mg/日を維持用量の目安（有害事象から回復後の目標用量）とすることが予定されているが、第Ⅲ相試験における本剤1200mg群と1800mg群の比較では、光線過敏症、胃腸障害、肝機能検査値異常等のいずれの有害事象についても両群間に発現率の差異は認められていないことを踏まえ、安全性の観点から、当該症例における維持用量として1200mg/日が妥当であるのか説明するよう求めた。

申請者は、1200mg/日群と1800mg/日群の間で有害事象及び副作用の発現率等に大きな相違はみられていないが、減量・休薬・中止の原因となる事象と定義した重要な有害事象の発現率の比較では、1200 mg/日群 (23.6 % <13/55 例>) が1800 mg/日群 (44.0 % <48/109 例>) に比べ低率であったことから、有害事象により減量・休薬を要した症例においても1200 mg/日の用量では治療を継続できる可能性があると考えられることを説明した。また、本剤で特に注意を要する光線過敏症については、1800mg/日群に比べ1200 mg/日群で程度の軽い症例が多くなる傾向が認められていること (1200 mg/日群：軽度 80.0 % <32/40 件>、中等度 20.0 % <8/40 件>、1800 mg/日群：軽度 71.4 % <50/70 件>、中等度 28.6 % <20/70 件>)、さらに第Ⅲ相試験の1800 mg/日群で減量又は休薬した39例のうち、1200 mg/日までの減量で軽快



又は回復した症例は12例（該当症例が2件の症例1件を含む）で、その内訳は光線過敏症8例、悪心1例、食欲不振・食欲減退2例、腹部膨満1例、めまい1例であったことから、特に光線過敏症により減量・休薬を要した症例においては1200 mg/日を維持用量とする意義があると考えを説明した。

機構は、本剤により期待される治療効果は病態の進展抑制であることを踏まえると、治療期間中有効用量が維持されることが重要であり、その観点からは、有害事象により減量・休薬を要した症例に対し、有害事象の発現を軽減でき、なおかつ有効性を担保し得る用量の目安を提示する意義があることは理解するが、1200 mg/日においては必ずしも十分な有害事象の軽減効果が得られない可能性もあるため、製造販売後調査において、1200 mg/日投与例における安全性及び有効性をさらに検討し、当該用量を減量・休薬症例における維持用量とすることの妥当性を確認する必要があると考える。

#### （4）安全性について

機構は、本剤の特徴的な副作用である光線過敏症に対して、第Ⅲ相試験では「強い紫外線にあたることをできるだけ避け、外出時には長袖、帽子の着用や日焼け止めの使用を心がける」との注意喚起がなされ、製造販売後においても添付文書等にこれに準じた注意喚起を記載することが予定されているが、第Ⅲ相試験における当該規定の遵守状況等についても示した上で、光線過敏症の十分な予防対策となり得るのか説明するよう求めた。

申請者は、光線過敏症の発現及びその重症度は被験者毎の外出時間等に大きく依存しており、生活環境等を含めた調査データを収集することは困難と考えられたこと、第Ⅲ相試験では申請者が提供した「アンテリオンXL」以外の日焼け止めの使用も可としていたことから、第Ⅲ相試験において当該規定の遵守状況に関する詳細な調査は実施しなかったものの、日焼け止めについては医療機関毎に配布した量から被験者1人あたり約4.4本が使用されていたと考えられ（使用済みチューブを回収後に新しい日焼け止めに配布することとされていた）、日焼け止め塗布に関する遵守状況は概ね良好であったと推察されることを説明した。その上で申請者は、光線過敏症に対する注意喚起が十分になされていなかった第Ⅱ相試験成績と第Ⅲ相試験成績を比較した場合には、本剤1800mg群における光線過敏症の発現率はそれぞれ49.3%（36/73例）及び51.4%（56/109例）と差異は認められなかったものの、プラセボ群における発現率はそれぞれ0%（0/36例）及び22.4%（24/107例）と第Ⅲ相試験で高くなっており、第Ⅲ相試験では光線過敏症に対する注意喚起を徹底したことに伴い、担当医師、患者ともに光線過敏症を積極的に取り上げ、発現率が上昇した可能性が考えられること、また、程度別発現件数の比較においては、第Ⅱ相試験では軽度48.0%（24/50件）、中等度52.0%（26/50件）、第Ⅲ相試験では軽度71.4%（50/70件）、中等度28.6%（20/70件）、中止症例の割合の比較においては、第Ⅱ相試験では10.9%（8/73例）、第Ⅲ相試験では2.8%（3/109例）と、第Ⅲ相試験では中等度の占める割合及び中止症例の割合が減少する傾向が示されていることから、現行の紫外線対策により、光線過敏症の発現を完全に抑制することは困難であるものの、その程度の軽減は可能と考える旨を説明した。

機構は、本剤投与後の光線過敏症の発現は非常に高率であるとともに、非臨床試験では光毒性と光遺伝毒性を惹起する本薬濃度は近接していることが示されており、光曝露に伴う皮膚での発がんの可能性も懸念されること、さらに、光線過敏症の発現に伴い本剤の減量・休薬等の必要が生じた場合には、治療効果への影響も懸念されること等を踏まえると、本剤の使用に際しては患者自身が本剤によるリスク・ベネフィットを十分に理解し、その上で、適切な紫外線対策を継続することが非常に重要になると考えるため、添付文書による注意喚起のみならず、本剤によるリスク、具体的な紫外線対策等を分かりやすく記載した患者向け資材等を配布するなどにより、患者への周知徹底を図る必要があると考える。また、第Ⅲ相試験成績を踏まえると、現行の紫外線対策において必ずしも十分な予防効果が得られない可能性もあることから、製造販売後調査において光線過敏症の発現状況を詳細に調査し、より厳重な予防対策を講じる必要性について検討するとともに、長期使用時の皮膚癌の発現リスクについても、光線過敏症の発現の有無、重症度、発現期間等との関連も含め検討する必要があると考える。

#### (5) 臨床的位置づけについて

機構は、特発性肺線維症の治療として、現状では副腎皮質ステロイド剤、免疫抑制剤等が使用されているが、これらの薬剤と対比した本剤の臨床的な位置づけについて、申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、特発性肺線維症の薬物療法として、ATS/ERSの国際共同声明では、副腎皮質ステロイド剤と免疫抑制剤の併用療法が暫定的な推奨療法とされており、本邦でもこれに準じた治療が基本とされているが、一方ではこれらの薬剤の副作用を考慮し、治療適応には慎重な姿勢がとられており、実際には無治療（経過観察）も選択肢の一つとされていることを説明した。その上で申請者は、第Ⅲ相試験に組み入れられた症例の大部分は比較的重症度の低い無治療で経過観察されていた患者であったことから、当該試験成績に基づき、本剤の投与は主に無治療の患者において開始されるものと考えており、本剤の投与により悪化が認められた場合にはステロイド剤、免疫抑制剤等への切り替えあるいはこれら薬剤の上乗せが行われるものと想定されることを説明した。

表 第Ⅲ相試験におけるステロイド剤又はその他の治療薬を併用されていた患者の内訳

前治療薬	カテゴリー	高用量群	低用量群	プラセボ群
評価対象例数		108	55	104
ステロイド剤	無	99 (91.7)	49 (89.1)	98 (94.2)
	有	9 (8.3)	6 (10.9)	6 (5.8)
ステロイド剤以外*	無	86 (79.6)	42 (76.4)	83 (79.8)
	有	22 (20.4)	13 (23.6)	21 (20.2)

症例数 (%), \* カルボシステイン、クラリスロマイシン等

なお申請者は、本剤と副腎皮質ステロイド剤又は免疫抑制剤を併用した臨床試験成績は得られていないが、① 非臨床試験成績より本薬の免疫抑制作用は弱いこと、② 本薬の肝薬物代謝酵素の誘導/阻害能は弱く、代謝には複数の代謝酵素が関与していることなどから、

薬物動態学的な相互作用を生じる可能性は低いこと、③ 第Ⅲ相試験の有害事象より、本剤投与後の易感染性のリスクは低いと考えられること、④ 副腎皮質ステロイド剤及び免疫抑制剤において光線過敏症の発現は知られておらず、本剤特有の有害事象である光線過敏症が併用により増悪する可能性は低いことなどから、本剤とこれら薬剤との併用は可能と考えていることを併せて説明した。

機構は、特発性肺線維症の薬物療法における本剤の位置付けについては、VC変化量と予後との関係も含め、今後さらに明らかにしていく必要があると考える。また、本剤の臨床試験は主に比較的重症度の低い無治療の患者を対象に実施されているが、特発性肺線維症に対する確立された標準治療はない現状を踏まえると、製造販売後には重症例等より広い患者層においても使用されることが想定されるため、製造販売後調査の中で、重症度、年齢、合併症、併用薬等の各種因子が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響についても検討する必要があると考える。

### Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

#### 1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、特に問題は認められなかったことから提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについては支障ないものと判断した。

#### 2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.3-05、5.3.5-02、5.3.5-03）に対して GCP 実地調査が行われ、その結果、一部の治験実施医療機関において、治験依頼者より通知された重篤で予測できない副作用等の報告にかかる治験継続の適否について治験審査委員会の意見を聴取していなかった事例等の治験審査委員会の運営の不備、治験実施計画書からの逸脱（中止時検査の未実施等）、原資料（一部の同意文書）が保存されていない事例が認められたものの、大きな問題はなかったことから、承認申請資料に基づき審査を行うことに支障はないものと機構は判断した。

### Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、特発性肺線維症に対する本剤の一定の有効性は示されているものとする。

安全性については、光線過敏症が高い発現率で認められており、光がん原性を有する可能性があるが、特発性肺線維症の治療の現状に鑑み、① 本剤のリスク・ベネフィットについて患者の十分な理解を得た上で投与を開始すること、② 製造販売後調査の中で、皮膚癌の発現状況等を十分に検討すること、③ 消化管障害、肝機能検査値異常等の副作用も認め

られていることから、本剤投与後には患者の症状を慎重に観察し、製造販売後に使用実態下における安全性をさらに検討すること等の対策を講じ、専門委員の意見を参考にしたいうえで、特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

## 審査報告（２）

平成 20 年 8 月 20 日作成

専門協議における検討を踏まえ、医薬品医療機器総合機構（機構）で以下の点について追加検討し、必要な対応を行った。なお、本専門協議の専門委員からは、本申請品目について、平成 19 年 5 月 8 日付「医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反問題への当面の対応について」1 及び 2（1）各項に該当しない旨の申し出がなされている。

### 1. 本剤の適正使用の徹底について

機構は、専門協議における検討を踏まえ、本剤の適正使用が徹底されるよう、特発性肺線維症の診断方法、光線過敏症等の副作用に対する注意喚起、予防・対処方法、インフォームド・コンセント取得の必要性等を記載した本剤の適正使用ガイドラインを作成すること、及びガイドラインが完成するまでの間は第Ⅲ相試験における診断基準を情報提供することを求めたところ、申請者は、関連学会等の協力の下、早急にガイドラインを作成すること、及び添付文書の臨床試験の項に第Ⅲ相試験における診断基準を記載する旨を回答した。

さらに機構は、本剤の適正使用に際しては、他の特発性間質性肺炎等と区別して特発性肺線維症が適切に診断される必要があることから、本剤の使用は、特発性肺線維症の治療に精通している医師のもとで行う旨を添付文書の「警告」の項に記載すること、また、光遺伝毒性が陽性であることから、光曝露に伴う皮膚の発がんの可能性のあることを患者に十分説明し、理解したことを確認した上で投与を開始する旨を「警告」の項に、光毒性（光線過敏症）が惹起される血漿中濃度と光遺伝毒性を生じる薬物濃度に乖離がない旨を「その他の注意」の項に記載することを求めたところ、申請者は了解した。

### 2. 反復光毒性試験について

申請者は、光毒性に起因した全身影響と発現する皮膚症状の転帰を評価する試験として、ヘアレスマウスを用いた反復光毒性試験を追加実施し、以下のような試験成績が提出された。

ヘアレスマウスに 0 及び 500 mg/kg/日を 1 ヶ月間強制経口投与し、各回の投与後直ちに UV 照射 ( $5 \text{ J/cm}^2$ ) した試験で、本薬投与及び UV 照射によって皮膚光毒性が惹起されたが、観察された皮膚反応（紅斑）の程度は 1 ヶ月間の処置によっても増悪がみられなかった。また、皮膚の病理組織学的検査では、背部皮膚及び耳介に表皮の肥厚及び単細胞壊死等の組織学的変化が認められたが、1 ヶ月間の休薬後の回復性は良好であった。さらに、血液化学的検査や内部諸器官・組織の病理組織学的検査において異常は認められず、本試験条件下では皮膚光毒性が全身に及ぼす影響は示されなかった。

機構は、これらの試験成績において、反復投与及び反復 UV 曝露によって皮膚病変の重

篤化や全身への影響は観察されていないことから、光毒性を繰り返し発症することによる皮膚への影響並びに光毒性起因物質の全身への有害影響について特段の懸念はないと考える。

### 3. 海外臨床試験成績との比較検討について

機構は、国内臨床試験で検討された症例数は限られていることから、現在海外で本薬を開発している [ ] 社が実施中の臨床試験成績が得られた段階で、国内外試験成績を比較し、本剤の有効性、安全性、用量の妥当性等についてさらに詳細な検討を行い、当該結果を速やかに報告するよう指示した。

申請者は、海外開発を行っている [ ] 社の了解を得た上で臨床試験成績を入手し、国内試験成績等との比較検討結果について詳細な報告を行うと回答した。

### 4. 製造販売後調査等について

機構は、臨床試験において検討された症例数は限られていること、光線過敏症が高率に発現しており、光曝露に伴う皮膚の発がんの可能性もあることなどから、長期使用時も含む本剤の安全性、有効性をさらに検討できるよう製造販売後調査を計画することを申請者に求めた。

申請者は、使用症例全例を登録して調査を実施すると回答し、調査に際しては、目標症例数を 1000 例程度とすること、厚生労働省びまん性肺疾患調査研究班第 4 次改訂の特発性間質性肺炎の臨床的診断基準に基づき、適切な投与対象が選定されているかを確認すること、観察期間は 1 年間とし、本剤の投与が継続されている症例についてはさらに 1 年間の追跡調査を実施し、使用実態下における光線過敏症、消化管障害、肝機能検査値異常等の有害事象の発現状況を確認すること、皮膚癌を発現した症例については、光線過敏症発現の有無、光線過敏症の重症度、発現時期等との関連を検討すること、また有効性についても適切な調査項目を設定すること等を説明した。

機構は、これらの調査を速やかに実施し、新たに得られた情報等については、速やかに臨床現場に提供すべきと考える。

その他、用法・用量については、臨床試験において年齢に関して十分な検討は行われていないことから、適宜増減の年齢に係る記載が整備された。

以上の審査を踏まえ、機構は、用法・用量を下記のように整備した上で、本剤の製造販売を承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は 10 年、原体及び製剤は劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

〔用法・用量〕 通常、成人にはピルフェニドンとして初期用量 1 回 200 mg を 1 日 3 回（1 日 600mg）食後に経口投与し、患者の状態を観察しながら 1 回量を 200mg ずつ漸増し、1 回 600mg（1 日 1800mg）まで増量する。

なお、症状により適宜増減する。

