

衛 研 発 第 2 2 1 5 号
平 成 1 5 年 2 月 1 3 日

厚生労働省医薬局長 殿

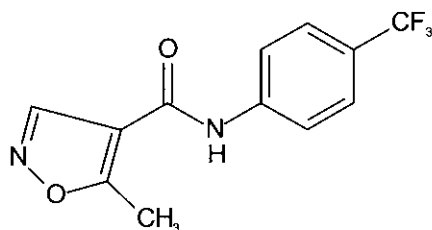
国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品等にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を
下記のとおり報告する。

記

〔販売名〕	アラバ錠 10mg、同 20mg、及び同 100mg
〔一般名〕	レフルノミド
〔申請者名〕	アベンティス ファーマ株式会社
〔申請年月日〕	平成 13 年 6 月 14 日
〔剤型・含量〕	1 錠中レフルノミドとして 10mg、20mg または 100mg を含有する。
〔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：C₁₂H₉F₃N₂O₂

分子量：270.21

化学名：

（日本名） *N*-(4-トリフルオロメチルフェニル)-5-メチルイソキサゾール-4-カルボキサミド

（英名） *N*-(4-trifluoromethylphenyl)-5-methylisoxazole-4-carboxamide

〔審査担当部〕 審査第二部

審査結果

平成 15 年 2 月 13 日

[販売名] アラバ錠 10mg、同 20mg、及び同 100mg
[一般名] レフルノミド
[申請者名] アベンティス ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 13 年 6 月 14 日
[審査結果]

提出された資料から関節リウマチ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、国内外における用量反応性試験、海外第Ⅲ相二重盲検比較試験等の成績により示されたと判断する。安全性については、本剤による重篤な副作用（肝機能障害、感染症、血液毒性等）も発現しており、本剤を使用するにあたっては、患者の経過を観察しながら十分に注意し、リスク・ベネフィットも考慮する必要があると考える。また、市販後には、一般の使用成績調査の他、長期投与時の安全性等について調査する必要があると判断する。

以上、医薬品医療機器審査センターにおける審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。本件については、医薬品第一部会において審議されることが妥当と判断した。

[効能・効果] 関節リウマチ
[用法・用量] 通常、成人にはレフルノミドとして 1 日 1 回 100mg 錠 1 錠の 3 日間経口投与から開始し、その後、維持量として 1 日 1 回 20mg を経口投与する。なお、維持量は、症状、体重により適宜 1 日 1 回 10mg に減量する。
[承認条件] 大規模な市販後調査を実施し、本剤の安全性について十分に検討するとともに、長期投与時の安全性、肝障害、感染症、骨髄抑制等の発現については、より重点的に検討すること。

審査報告（１）

平成 14 年 11 月 19 日作成

1. 品目の概要

〔販売名〕	アラバ錠 10mg、同 20mg、及び同 100mg
〔一般名〕	レフルノミド
〔申請者名〕	アベンティス ファーマ株式会社
〔申請年月日〕	平成 13 年 6 月 14 日
〔剤型・含量〕	1 錠中レフルノミドとして 10mg、20mg または 100mg を含有する。
〔申請時効能・効果〕	慢性関節リウマチ
〔申請時用法・用量〕	通常、成人にはレフルノミドとして 1 日 1 回 100mg 錠 1 錠の 3 日間経口投与から開始し、その後、維持量として 1 日 1 回 20mg を経口投与する。なお、症状により 1 日 1 回 10mg に適宜減量する。

2. 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国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター（以下、審査センター）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。

なお、本申請では、申請書、添付資料等において、多くの誤記載、不明確な点、申請者自身による事実関係の把握が不十分であったために生じた誤った説明等が認められたことから、審査の初期の段階で、申請者に対して申請資料の再確認・再整備を求め、今後同様の事態が発生しないよう厳重に注意するとともに、社内体制を整備するよう指導した。

イ. 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レフルノミドは、1970 年代にドイツヘキスト社（現アベンティス ファーマ社）で合成されたイソキサゾール系化合物で、1978 年に、ラットアジュバント誘発関節炎及び実験的自己免疫性脳脊髄炎に対し、経口投与により有効性を示すことが示唆され、新規抗リウマチ薬として開発された。

今般申請者は、国内での用量反応性試験（ブリッジング試験）等を実施した結果、海外データの外挿が可能と判断し、国内での第Ⅲ相試験を実施せず、「慢性関節リウマチ」（Rheumatoid Arthritis<RA>）を効能・効果とする輸入承認申請を行った。

2002 年 11 月現在、本剤は米国、欧州各国を含む世界 82 カ国において RA に対する効能・効

果が承認されている。

ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

原薬であるレフルノミドは、その構造が元素分析、赤外吸収スペクトル、NMR、質量分析等で決定されている。物理化学的性質は、性状が白色の結晶性粉末であった。水にはほとんど溶けず、吸湿性もなかった。結晶多形として 種（結晶形 ）が認められた。固体状態で転移が起こり、 付近では結晶形 においては時間経過と共に の含量が増加するが、 では ヶ月経過しても転移はなかった。 を °C/ %RH で保存した場合は の含量が減少し、 °C では 結晶形 においても ヶ月で完全に に転移した。懸濁状態で °C の水中に保持した場合には 後に結晶形 へ転移し、 °C 及び =°C の水中では 後に へ転移した。

以上のことより申請者は、 °C 以下では結晶形 が安定形であり、 °C 以上では が安定だと説明した。また申請者は、結晶形 には、溶解速度、溶出率、生物学的同等性のいずれにおいても差はなかったと説明した。類縁物質は HPLC で 種について検討され、このうち 種について良好な分離が確認された。規格及び試験方法として比表面積、結晶多形等を設定しているが、残留溶媒については設定されていない。

製剤では、本剤がフィルムコーティング錠であることから、質量偏差試験ではなく含量均一性試験を採用し、また溶出試験を設定している。

審査センターは主に以下の点について検討した。

審査センターでは、申請書及び添付資料について、誤記載、不明な部分等が数多く見られたため、その記載の訂正等を求めた。さらに類縁物質に関して 類縁物質の一種である 4-TFMA (4-トリフルオロメチルアニリン) について、アニリン誘導体であることより発がん性が疑われ、また実測値で全て検出限界(%) 以下であったため、現在の規格値(% 以下) をより厳しくし、「検出しない(%)」と設定できないか申請者に見解を求めた。

申請者は、臨床試験で血漿中に検出された 4-TFMA の日本人での最高値は 8.5 ng/mL、外国人での最高値は 24.1 ng/mL であり、この値は製剤中に類縁物質として含まれる 4-TFMA 量と活性代謝物 A771726 ((Z)-2-シアノ-3-ヒドロキシ-N-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2-プテナミド) から代謝により生成される 4-TFMA 量の両方を合算した値であると考えられること、一方、製剤中の 4-TFMA の規格値を「 %以下」とした場合、4-TFMA の血漿中濃度は最大で約 ng/mL と算定され(100 mg 錠を投与、体重 50 kg、血漿量 2.1 L、吸収率 100 %として算定:A771726 から代謝により生成される 4-TFMA 量は含まない)、ヒトで確認されている血漿中濃度よりも小さいこと、また毒性試験の結果からヒトに投与したときに定量される血中 4-TFMA 濃度ではがんが誘発される可能性はほとんどないと考えられること(二項参照) から、規格値を「 % 以下」と設定した場合においても安全性に問題はないと考えることを説明した。その上で申請

者は、4-TFMA は 実測値が検出限界（ ）%）を上回る可能性を否定できないため、規格値をより厳しく設定することは困難である旨を回答した。

審査センターは以上について了承した。

また、他の類縁物質の規格値についてその妥当性を訊ねたところ、実測等を考慮して規格値を見直す旨が回答された。さらに、原薬結晶多形の 溶解速度等の差がないと申請者が説明していること、試験によって比表面積の異なるロットを用いていること等について問題がないか申請者に照会し、審査センターは妥当な回答が得られたと判断した。

ハ. 安定性に関する資料

安定性については、原薬の苛酷試験において、高湿度で粒子が凝集し粒子径が測定できなかったこと以外は安定であった。申請者は、長期保存試験 18 ヶ月の結果より化学的に安定であると思われるが、1 ロットの比表面積が規格値から外れたため、貯法及び有効期間を「25 °C 以下で保存するとき 1 年間」と設定したことを説明した。

また製剤については、HDPE (High Density Polyethylene) ボトル包装において、長期保存試験で水分の増加が認められ、類縁物質については A771726 が 10 mg 錠 (30 錠入り) の 36 ヶ月で %増加したが、20 mg 錠での増加率は %と 10 mg 錠に比べて低かった。なお、4-TFMA は検出限界（ ）%）未満であった。また HDPE ボトル包装での加速試験 (40°C/75%RH) では A771726 が最大 %増加した (10 mg 錠 (30 錠入り))。一方、PTP/アルミニウムピロ包装の長期保存試験でも水分の増加が認められ、類縁物質では A771726 がわずかに増加 (最大 %) し、50 °C 保存の条件下でも、A771726 の増加 (最大 %) のみが認められた。

有効期間に関して申請者は、現在 HDPE ボトル包装では 36 ヶ月の試験が終了しているが、製剤の PTP/アルミニウムピロ包装の実測値が 12 ヶ月で長期保存試験を継続しており、有効期間は 24 ヶ月まで推定されると説明している。

審査センターは、原薬の保存期間が 1 年であることを考慮すると、製剤の保存期間を 1 年以上にして問題とはならないかについて申請者に説明を求めたところ、製剤の安定性試験の結果より 1 年以上としても問題ない旨の回答が申請者よりなされたが、製剤化した場合に製剤中の原薬の 1 年を超えた安定性が担保できるのか、より詳細な説明が必要だと審査センターは考えており、専門協議での検討を踏まえて更に検討することとしたい。

二. 毒性に関する資料

単回投与毒性試験は、マウス、ラット及びイヌを用いて経口投与により実施された。本薬の概略の致死量は、マウスで 500 mg/kg、ラットで 300 mg/kg、イヌで 40 mg/kg 超であった。

反復投与毒性試験は、ラット、イヌ及びサルを用いて経口投与により実施された。ラットでは、4週間、90日間及び6ヶ月間反復投与試験が実施され、主な所見として、赤血球数及びヘモグロビン量の減少、ヘマトクリット値の低下、網状赤血球数増加等の赤血球パラメータの変化、AST(GOT)上昇等が認められた。その他、90日間反復投与試験で白血球や血小板の減少が、6ヶ月間反復投与試験で肺の相対重量の増加、肺の血管周囲円形細胞浸潤、骨髓造血細胞の減少等が認められ、無毒性量は、4週間反復投与試験で3 mg/kg/日、90日間反復投与試験で5 mg/kg/日未満、6ヶ月間反復投与試験で0.5 mg/kg/日と推察された。イヌでは、3ヶ月間、6ヶ月間、1年間反復投与試験が実施され、主な所見は、摂餌量の減少、可視粘膜の蒼白、赤血球数及びヘモグロビン量の減少、ヘマトクリット値の低下、ハインツ小体の出現、血小板数の増加等が認められ、無毒性量は3ヶ月間反復投与試験で4.0 mg/kg/日未満、6ヶ月間反復投与試験で0.8 mg/kg/日、1年間反復投与試験で0.25 mg/kg/日未満と推察された。サルでは30日間反復投与試験が実施され、20 mg/kg/日投与群で体重の減少等が認められ、無毒性量は6.3 mg/kg/日と推察された。

生殖発生毒性試験は、ラット及びウサギを用いて経口投与により実施された。

ラットの雄性生殖能試験では、4.0 mg/kg/日投与群に死亡及び精子数のわずかな減少が認められたことから、無毒性量は一般毒性及び精子に対して1.25 mg/kg/日、生殖能及び受胎産物に対して4.0 mg/kg/日と推察された。

ラットの受胎能試験及び出生前並びに出生後発生試験において、雌親動物の一般毒性及び雄親動物の生殖毒性については高用量群(4.0 mg/kg/日)においても影響は認められなかったが、雄親動物の4.0 mg/kg/日投与群に赤色尿、腹臥等が認められ、次世代に対しては1.25 mg/kg/日以上投与群の胎児に、生存胎児数の減少、骨格の異常(尾椎骨化遅延、指骨の未骨化等)の有意な増加が、出生児に、体重増加抑制、死亡数の増加、四肢の異常(後肢の指の融合あるいは欠損、前肢の弯曲)が認められ、4.0 mg/kg/日投与群の出生児は離乳前に全て死亡したことから、無毒性量は、雄親動物の一般毒性に対して1.25 mg/kg/日、雌親動物の一般毒性及び雄親動物の生殖能に対して4.0 mg/kg/日、雌親動物の生殖能に対して1.25 mg/kg/日、次世代に対して0.4 mg/kg/日と推察された。

ラット胚・胎児発生に関する試験において、母動物では10 mg/kg/日投与群で妊娠17日目以降に体重増加抑制、胎盤重量の低値が認められた。次世代に対しては10 mg/kg/日投与群で胎児に死亡数の増加、体重の低値の他、外表の異常(頭蓋裂、外脳、臍帯ヘルニア等)、内臓の異常(脳室の拡張、無眼球、心室中隔欠損等)、骨格の異常あるいは変異(頭蓋の低形成、後頭骨の分離、腰肋等)及び骨化遅延(胸骨分節及び前肢の中手骨などの骨化数の減少等)の有意な増加が認められ、無毒性量は母動物の一般毒性、生殖能及び次世代に対して3 mg/kg/日と推察された。

ウサギ胚・胎児発生に関する試験において、母動物では10 mg/kg/日投与群に摂餌量の減少、胎盤重量の低値等が、胎児では3 mg/kg/日以上投与群に第13尾椎体欠損の増加が、10 mg/kg/日投与群に肺葉の癒合及び形成不全、胸骨分節の融合及び形成不全の増加が認められ、無毒性

量は母動物の一般毒性、生殖能に対して 3.2 mg/kg/日、次世代に対して 1 mg/kg/日と推察された。

ラットの出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験において、母動物では 1.25 mg/kg/日以上投与群に体重増加抑制、脾臓の肥大等が、4.0 mg/kg/日投与群に下痢、立毛、出産生児数の減少等が認められ、出生児では 0.4 mg/kg/日以上投与群に皮膚の黄色化、発毛不良、歩行異常、前肢異常が、1.25 mg/kg/日以上投与群で発育遅延が認められ、生後 21 日目までの生存率は 0 %であり、4.0 mg/kg/日投与群で出生児数の減少、死産児数の増加、尾の異常、四肢の異常が認められた。無毒性量は母動物の一般毒性に対して 0.4 mg/kg/日、生殖能に対して 1.25 mg/kg/日、次世代に対して 0.4 mg/kg/日未満と推察された。本試験で中用量及び高用量群で授乳期間中に全出生児が死亡したことから、その原因究明のため授乳期のみ本薬を投与する試験を実施し、1.0 mg/kg/日投与群に本薬によると考えられる全出生児の死亡が母動物 25 例中 19 例で認められ、その他皮膚の黄色化、体温低下、発育分化遅延等が認められ、これらは、本薬を投与された母動物の乳汁を介して出生児が曝露されたことによるものと考えられた。

遺伝毒性試験は、細菌を用いる復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター由来 V79 細胞を用いる HGPRT 試験、ヒト由来 A549 細胞を用いる *in vitro* 不定期 DNA 合成試験、チャイニーズハムスターの骨髄細胞を用いる *in vitro* 染色体異常試験、マウスを用いる小核試験が実施され、いずれも陰性であった。

がん原性試験は、マウス及びラットを用いて 24 ヶ月間経口投与により実施された。マウスでは、一般毒性変化として赤血球パラメータの変化の他 15 mg/kg/日投与群で雌の脱毛が認められた。腫瘍発生状況については、15 mg/kg/日投与群の雄で悪性リンパ腫、雌で細気管支/肺胞上皮細胞腺腫及び癌の発生が対照群に比べ有意に増加した。ラットでは、一般毒性変化として全投与群で脱毛、1.25 mg/kg/日投与群以上で体重増加抑制、雌の水晶体混濁（白内障）発現頻度の増加等が認められた。腫瘍発生状況については、有意な増加を示す腫瘍の発生は認められなかった。マウスで認められた腫瘍については、背景データの範囲内であり、また対照群と病理組織像等が同様であることから自然発症によるものであり、本薬による発がん性はないものと考えられた。

抗原性試験は、モルモットを用いて ASA 及び PCA 反応を実施し、結果はいずれも陰性であった。

皮膚感作性試験は、モルモットを用いて maximization test 法により実施し、結果は陰性であった。

また、本薬の活性代謝物である A771726 の毒性について、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、抗原性試験及び皮膚感作性試験が実施され、その結果は以下のとおりであった。

単回投与毒性試験は、マウス及びラットを用いて経口及び腹腔内投与により実施され、概略の致死量はマウス経口投与で 200 mg/kg、腹腔内投与で 100 mg/kg、ラット経口投与で 200 mg/kg、

腹腔内投与で 100 mg/kg であった。

反復投与毒性試験は、ラット及びイヌを用いて経口又は静脈内投与により実施された。ラット 3 ヶ月間反復経口投与試験において、1 mg/kg/日以上投与群で肝臓の相対重量の増加が、4 mg/kg/日投与群で赤血球数、ヘモグロビン量の減少等が認められたことから、無毒性量は 0.5 mg/kg/日と推察された。イヌ 1 ヶ月間反復静脈内投与試験において、8.0 mg/kg/日投与群で、下痢、口腔粘膜の蒼白化、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値の減少、網状赤血球数の増加、ハインツ小体の出現、骨髄の造血細胞の増加等が認められたことから、無毒性量は 2.5 mg/kg/日と推察された。イヌ 3 ヶ月間反復経口投与試験において、8.0 mg/kg/日投与群で一般状態の悪化による安楽致死を含む死亡が全頭（雌雄各々5頭）に認められた。2.5 mg/kg/日以上投与群で、口腔に出血、びらん及び潰瘍、赤血球数及びヘモグロビン量の減少、骨髄の顆粒球減少、肝臓の Kupffer 細胞の鉄沈着等が認められたことから、無毒性量は 0.8 mg/kg/日と推察された。本薬及び A771726 投与により認められた毒性所見はほぼ同様のものであることから、本薬で認められた毒性所見は A771726 により発現したものと考えられた。

遺伝毒性試験は、細菌を用いる復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター由来 V79 細胞を用いる HGPRT 試験、マウスを用いる小核試験が実施され、いずれも陰性であった。

抗原性試験及び皮膚感作性試験は本薬と同様の方法により実施され、結果は陰性であった。

また、本薬の副代謝経路の中間で生じる代謝物 4-TFMA が動物及びヒトの血中において極めて微量検出されているため、4-TFMA の毒性について、単回投与毒性試験及び遺伝毒性試験が実施され、その結果は以下のとおりであった。

単回投与毒性試験は、マウスの経口投与により実施され、概略の致死量は 400 mg/kg であった。

遺伝毒性試験は、細菌を用いる復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター由来 V79 細胞を用いる HGPRT 試験、チャイニーズハムスター由来 V79 細胞を用いる *in vitro* 染色体異常試験、チャイニーズハムスターの骨髄細胞を用いる *in vivo* 染色体異常試験、マウスを用いる小核試験、ラットを用いる *in vitro/in vivo* 不定期 DNA 合成試験が実施され、*in vitro* 試験で陽性の結果が得られた。しかし、本薬及び A771726 の結果は陰性であったこと、4-TFMA の *in vivo* 試験の結果は陰性であったこと、試験で用いた 4-TFMA の曝露量は臨床試験での最高血中 4-TFMA 濃度よりも高濃度であったことから、本薬を臨床で使用した場合に遺伝毒性が発現する可能性は極めて低いものと考えられた。

申請者は反復投与毒性試験で認められた所見の発生機序について考察し、①ラット及びイヌで認められた骨髄低形成、下痢などについては、細胞増殖の盛んな骨髄及び消化管粘膜などの細胞は *de novo* ピリミジン生合成経路に依存していると考えられ、A771726 が *de novo* ピリミジン生合成に関与する酵素 DHODH (Dihydroorotate dehydrogenase) を阻害することによりこれらの所見が発現した可能性があること、②ラットで認められた肺の血管周囲円形細胞浸潤につ

いては、本薬の反復投与により免疫系が持続的に抑制され、何らかの呼吸器系感染が起こった可能性があること、③赤血球に関連するパラメータの変化は A771726 の骨髄抑制作用によるものであると考えられることを説明した。

審査センターは以下の点について主に検討した。

イヌにおいてのみ、溶血性貧血を示唆するハインツ小体の出現及びメトヘモグロビン血症が認められたことから、本薬の血液毒性の種差について申請者に説明を求めた。

申請者は、①A771726 の代謝の過程で生じる 4-TFMA はアニリン誘導体であり、アニリンはメトヘモグロビン血症を誘発することが知られていること (Smith RP, Casarett & Doull's *Toxicology 5th Eds*, Klaassen CD ed, McGraw-Hill, pp335-354, 1996) から、本薬をイヌに投与した時に認められたメトヘモグロビン量の増加及びハインツ小体の出現は、4-TFMA によるものであると推察されること、②イヌのみで認められた理由については、マウス及びサルでは、イヌの反復投与毒性試験の血中 4-TFMA 濃度よりも高いかあるいは同程度の濃度でもこれらの所見が認められなかったことから、4-TFMA による溶血性貧血には種差があるものと予想され、propylene glycol dinitrate によるメトヘモグロビン血症については明らかな種差があり、その強さは、イヌ>モルモット>ラット>ヒトの順で、ヒトではイヌに比べてメトヘモグロビンが形成されにくいと考えられること (Wymam JF et al, *Toxicol Appl Pharmacol*, 81: 203-212, 1985、Smith RP, Casarett & Doull's *Toxicology 5th Eds*, Klaassen CD ed, McGraw-Hill, pp335-354, 1996)、③メトヘモグロビンを還元させる酵素活性もラット及びマウスに比べイヌで低いことが報告 (Smith RP, Casarett & Doull's *Toxicology 5th Eds*, Klaassen CD ed, McGraw-Hill, p335-354, 1996、Calabrese EJ, *Principles of Animal Extrapolation*, A Wiley- Interscience Pub., pp307-320, 1983) されており、イヌで強く発現したものと考えられることを説明し、ヒトで本薬によりメトヘモグロビン血症が誘発される可能性は低いと考えることを回答した。

ラットのがん原性試験で認められた白内障と本薬の関連及びその発生機序について申請者に説明を求めた。

申請者は、本薬を白内障モデルラットに経口投与し、白内障の発生亢進等の評価を行ったところ、白内障の発現時期、混濁の重症度及び混濁領域は非投与群と差は認められず、がん原性試験においても、発症時期は対照群と同時期であったことから、この事象は自然発症によるものと考えること、また、A771726 の細胞増殖抑制作用は、可逆的なものであり、細胞障害あるいは細胞死を誘発しないこと、¹⁴C-レフルノミドをラットに投与すると眼への放射能の移行は低いことから、本薬が水晶体上皮細胞の形態及び機能に障害を与える可能性は低く、本薬により白内障が誘発される可能性はないと考える旨を回答した。

マウスがん原性試験で悪性リンパ腫、細気管支/肺胞上皮の腫瘍が対照群よりも高頻度に認められたことについて、申請者は背景データの範囲内であることのみをもって自然発症であるとしているが、4-TFMA がアニリン誘導体であること及びこれらの腫瘍発生は用量相関的に増加していることから、背景データによる説明以外に自然発症とする根拠について考察するよう申

請者に求めた。

申請者は、背景データの範囲内であることの他に、悪性リンパ種については悪性リンパ腫の発生数と細胞型が対照群と類似していること、並びに各種白血球パラメータが対照群と類似していること、細気管支/肺胞上皮の腫瘍については発生時期、病理組織学的形態が対照群と同様であることから、自然発症によるものであると考えられる旨を回答した。

審査センターは以上について了承した。

無毒性量が臨床用量と同程度又はそれ以下、若しくは無毒性量が得られていない試験があり、毒性試験の結果から十分な安全域が担保されているとは言えず、無毒性量から本薬のヒトへの安全性を評価することは困難と考えられたため、本薬のヒトに対する安全性について申請者の見解を求めた。

申請者は、①A771726のラット、イヌ及びサルが無毒性量における血中濃度とヒトの血中濃度（国内後期第Ⅱ相臨床試験：添付資料ト-9 2101）を比較したところ、サルでのC_{max}はヒトの1.17倍であったが、ラット及びイヌのC_{max}はヒトの0.04～0.17倍であったこと、②毒性試験で認められた所見は、4-TFMAによると思われるイヌの溶血性貧血を除き、DHODH活性阻害による細胞増殖抑制及び免疫抑制作用に起因したものであると考えられること、③ヒトと動物ではDHODHの感受性に違いがあり、ラットにおけるDHODH活性阻害作用のIC₅₀はヒトの1/57であることを考慮すると、ラットではヒトで十分に薬理作用が発現する濃度の6.0～34.3倍程度が曝露されていたと考えられ、無毒性量から推定される安全域は2.5～9.7倍程度であると考えられ、ヒトでの安全性は担保できると考えられること、④無毒性量が得られなかった試験については、動物種により毒性発現時期に違いが見られたが、投与期間の長さによる毒性所見の質的な違いは認められず、また、イヌの溶血性貧血を除いて動物種による毒性所見の質的な差異も認められなかったことから、さらに低用量で異常所見が発現することは否定できないものの、無毒性量が得られなかった試験についてもどのような異常所見が発現するか推察は可能であると考えたことを回答した。

審査センターは、DHODH活性阻害作用の観点から説明した申請者の回答について、DHODH活性阻害作用の種差についてはラットのデータのみであること、毒性試験で認められた全ての所見がDHODH活性阻害作用によるものであると必ずしも断定できるものではないと思われること、臨床試験において毒性試験で認められた所見と同様の副作用が報告されていることから、本薬の安全域が十分に担保されていないと考えられ、また、申請者が回答したように毒性試験において動物種による所見の質的な差異は認められなかったことから、本剤を使用するにあたっては、添付文書、使用上の注意等の記載に留意し、毒性試験から想定される副作用の発現に十分に注意する必要があると考える。

ホ. 薬理作用に関する資料

<効力を裏付ける試験>

(1) 関節炎に対する作用

Ⅱ型コラーゲン誘発関節炎マウス及びアジュバント誘発関節炎ラットにより、本薬の関節炎に対する予防効果及び治療効果が検討された。

1) 予防効果

Ⅱ型コラーゲン誘発関節炎マウスにおいて、本薬（4～36 mg/kg/日）を追加免疫当日から 4 週間連日経口投与したとき、関節炎の発症（腫脹の程度を 4 段階にスコア化、1 点以上を発症と定義）は用量依存的に抑制された。なお、同じ病態モデルでデキサメタゾン（DEX: 0.25 mg/kg/日）は、関節炎の発症を完全に抑制した（添付資料ホ-1 及びホ-2）。

アジュバント誘発関節炎ラットにおいて、本薬（0.4～10 mg/kg/日）をアジュバント投与日から 28 日間連日経口投与したとき、アジュバント投与足及び非投与足（左右後肢）のいずれにおいても後肢容積の増加が用量依存的に抑制された。なお、抑制効果はアジュバント非投与足側で顕著であった（添付資料ホ-3）。

2) 治療効果

Ⅱ型コラーゲン誘発関節炎マウスにおいて、本薬（4～36 mg/kg/日）を追加免疫した 1 週間後から 5 週間後まで連日経口投与したとき、関節炎スコアの上昇は用量依存的に抑制された。なお、同じ病態モデルでメトトレキサート（MTX: 0.3～4.8 mg/kg/日）は抑制作用を示さなかった（添付資料ホ-1 及びホ-2）。

以上から申請者は、本薬が関節炎に対して予防効果及び治療効果を有することが示唆されたと説明した。

(2) 免疫系に対する作用

Ⅱ型コラーゲン誘発関節炎マウスにおいて、本薬（4～36 mg/kg/日）を追加免疫当日から 29 日間連日経口投与したとき、遅延型過敏反応（DTH反応：耳介の厚さの増加量を指標）は用量依存的に抑制された。同様に、本薬（4～36 mg/kg/日）をDTH反応が認められたマウスに投与したときにも、DTH反応は用量依存的に抑制された（添付資料ホ-1及びホ-2）。さらにⅡ型コラーゲン誘発関節炎マウスにおいて本薬（4～36 mg/kg/日）を発症前あるいは発症後のいずれに投与しても、抗Ⅱ型コラーゲンIgG産生量は用量依存的に抑制された。一方、DEX（0.25 mg/kg/日）を発症前に投与すると、DTH反応は有意に抑制されなかったが、抗Ⅱ型コラーゲンIgG産生は抑制された。MTX（0.3～4.8 mg/kg/日）を発症後に投与した場合には、DTH反応は濃度依存的に抑制されたが、抗Ⅱ型コラーゲンIgG産生は抑制されなかった。

なお参考資料から、①アジュバント誘発関節炎誘発ラットにおいて、本薬（5～20 mg/kg/日）を発症前から経口投与すると、アジュバント非投与後肢足容積増加及び脾細胞増殖能低下が用量依存的に抑制されるが、シクロホスファミド（7 mg/kg/日）の場合には後肢足容積増加抑制