

作用は認められるものの、脾細胞増殖能低下抑制作用は認められなかったこと、また、同じモデルで本薬（10 mg/kg/日）を発症後に投与した場合には、アジュバント非投与後肢容積の増加が抑制され、薬剤投与終了約50日後にも抑制作用が認められ、シクロホスファミド（7 mg/kg/日）の場合でも同様であったこと（参考資料ホ-1：Bartlett RR et al, *Int J Immunopharmac*, 7: 7-18, 1985）、②ラット頸部にハムスター心臓を移植する異種心臓移植モデルで、本薬を単独経口投与すると生着期間が延長し、ラット抗ハムスターIgM及びIgG産生が抑制されるが、シクロスポリン単独投与では認められず、本薬とシクロスポリンでは異なる免疫抑制作用を示すこと（参考資料ホ-2：Lin Y et al, *Transplantation*, 65: 332-339, 1998）、③実験的自己免疫性脳脊髄炎（EAE）ラットにおいて、本薬（10 mg/kg/日）をEAE誘発当日から12日後まで連日経口投与すると、麻痺の出現、致死率の上昇及び体重減少が抑制されること（参考資料ホ-4）、④自然発症全身性エリテマトーデス（SLE）マウスにおいて、本薬（30 mg/kg/日）を週5回10週間経口投与すると、抗二重らせんDNA（抗ds-DNA）自己抗体及びリウマトイド因子（IgM）産生が抑制されること（参考資料ホ-5：Bartlett RR, *Scand J Rheumatol Suppl*, 75: 290-299, 1988）等が示唆された。

以上から申請者は、本薬は免疫系を介して有効性を発揮することが示唆されたと説明した。

（3）関節・骨破壊及び骨吸収に対する作用

1）関節破壊に対する作用

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28あるいは29日間連日経口投与したとき、膝関節での病理組織像に基づく関節破壊スコア（炎症性細胞の浸潤、軟骨破壊及び骨破壊を指標とし最大20点で評価）は、用量依存的に低下し関節破壊の抑制が示唆された（溶媒投与群：11.5点、本薬36 mg/kg/日投与群：3.0点）。DEX（0.25 mg/kg/日）を経口投与した場合には、関節破壊が顕著に抑制された（添付資料ホ-1）。

アジュバント誘発関節炎ラットに、本薬（10 mg/kg/日）をアジュバント投与翌日から12日間（予防効果）又はアジュバント投与9日後から12日間（治療効果）連日経口投与したとき、後肢（アジュバント非投与足）関節のX線像は、正常ラット（関節炎非誘発ラット）と同様の所見を示し、アジュバント誘発関節炎における関節破壊が抑制された。フェニルブタゾン（50 mg/kg/日）あるいはインドメタシン（1 mg/kg/日）を経口投与した場合には抑制作用は認められなかった（添付資料ホ-4）。

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、左右大腿骨遠位部の骨密度及び力学的強度の低下は用量依存的に抑制された（添付資料ホ-3）。また、本薬（0.4～10 mg/kg/日）をアジュバント投与日から21日間連日経口投与したとき、海綿骨の骨量減少及び構造破壊（骨量：BV/TV、骨梁数：Tb.N、骨梁幅：Tb.Thの低下及び骨梁間隙：Tb.Spの上昇）が用量依存的に抑制され、骨吸収（破骨細

細胞数：N.Oc/BS及び破骨細胞面：Oc.S/BS)の亢進及び骨形成(BFR/BS)の低下についても用量依存的に抑制された(添付資料ホ-5)。

ウサギ未分化骨細胞又はウサギ単離破骨細胞を、A771726 (1.2~100 μ mol/L)存在下で24時間培養すると、細胞による骨吸収窩面積が用量依存的に低下し、MTX (1.2~100 μ mol/L)でも同様の作用がみられたが、A771726に比べ弱かった(添付資料ホ-6)。

マウス骨髄細胞を、A771726 (0.39~100 μ mol/L)存在下で7日間培養すると、破骨細胞数(形成されるTRAP陽性多核細胞数を計測)は用量依存的に低下したが、間質細胞及び血球系細胞の増殖に影響はなく、破骨細胞数の低下は破骨細胞形成抑制によるものと考えられた。MTX (0.39~100 μ mol/L)の場合にも同様の作用が認められた(添付資料ホ-7)。

RA患者の滑膜組織を、A771726 (25~200 μ mol/L)存在下で4週間培養すると、骨吸収窩面積及び破骨細胞数(形成されるTRAP陽性多核細胞数)は用量依存的に低下した(添付資料ホ-8)。

なお参考資料において、ラットカラゲニン誘発足浮腫モデル(12.5~50 mg/kg)及び酢酸誘発疼痛マウス(25~80 mg/kg)における本薬の投与量は、関節炎ラットにおける投与量より高用量であり、本薬のRAに対する有効性に抗炎症作用や鎮痛作用の関与は少ないと考えられること(参考資料ホ-6及びホ-7)が示唆された。

以上から申請者は、本薬による関節破壊抑制作用が示唆され、その作用には活性代謝物であるA771726が関与していると考える旨を説明した。

<作用機序>

マウス脾細胞あるいはヒト組織球腫細胞株U937細胞において、いずれの精製段階の溶出液でも 125 I]RU35072 (A771726の類縁物質であるRU35072の 125 I標識化合物)と結合するバンドが43 kDに認められ、A771726の標的分子は分子量43 kDのたん白質であり、更にアミノ酸配列解析の結果から、このたん白質は*de novo*ピリミジン生合成に関与する酵素Dihydroorotate dehydrogenase (DHODH)であることが示唆された(添付資料ホ-9及びホ-10)。

マウスの脾細胞から調製したミトコンドリア/ミクロゾーム膜成分において、A771726はDHODH活性を阻害した(IC₅₀値：81 nmol/L)。また、組換え型ラット及びヒトDHODHにおいても、A771726はDHODH活性を阻害し、ラットでのIC₅₀値(19 nmol/L)は、ヒトでのIC₅₀値(1.08 μ mol/L)と比較して約1/57であった(添付資料ホ-9及びホ-11)。

健康人の末梢血から得たT細胞をA771726 (25~100 μ mol/L)存在下で培養(*in vitro*)すると、ヒト末梢血単核細胞存在下でのフィトヘマグルチニン(PHA)刺激による細胞内のピリミジンヌクレオチド濃度上昇は用量依存的に抑制され、100 μ mol/L A771726存在下での細胞内ピリミジンヌクレオチド濃度は、PHA無刺激の場合と同程度であった(添付資料ホ-12)。

マウス脾臓細胞をA771726 (0.15～75 $\mu\text{mol/L}$) 存在下で培養 (*in vitro*) すると、リポ多糖 (LPS) 刺激によるマウス脾細胞の増殖は用量依存的に抑制された。この作用は培養液中にウリジン (30 $\mu\text{mol/L}$) を添加することで消失し、A771726は*de novo*ピリミジン生合成経路に作用し、細胞増殖を抑制することが示唆された (添付資料ホ-9)。

以上から申請者は、A771726はDHODHの活性を阻害することで、*de novo*ピリミジン生合成経路が阻害され、活性化リンパ球における細胞内ヌクレオチド濃度の上昇が抑制されるため、抗原刺激を受けた活性化リンパ球に対して細胞増殖抑制作用を示すと考えられ、これらの機序が薬効に寄与していると考えられることを説明した。

また申請者は、①ラットの24ヶ月間反復投与がん原性試験のTK試験 (添付資料ニ-46) におけるAUC_{0-24h}から、ラットアジュバント誘発関節炎モデルで有効性を示した本薬2 mg/kg/日を経口投与した際の血中A771726のAUC_{0-24h}を概算すると約17.6 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ と算定されること、②一方、海外第Ⅲ相臨床試験 (添付資料ト-14：PPK解析) でのRA患者における定常状態での血中平均A771726濃度 (約30 $\mu\text{g/mL}$:推定値) からAUC_{0-24h}を概算すると720 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ と算定され、ラット/ヒトAUC_{0-24h}比は約1/41と考えられること、③A771726のDHODH活性阻害作用のIC₅₀値はラットで19 nmol/L、ヒトで1080 nmol/Lであり、ラット/ヒトIC₅₀値の比は約1/57と考えられることを説明し、ラットとヒトでの有効性発現量の相違は、DHODH活性阻害を示す濃度の相違によるものと考えられる旨を説明した。

<一般薬理試験 (添付資料ホ-13、参考資料ホ-8～ホ-34) >

一般症状及び行動に及ぼす影響について、本薬 (50 mg/kg 以上, p.o.) はイヌにおける嘔吐及び血便を引き起こし、100 mg/kg では自発運動の減少、振戦及び摂餌量の減少が認められ、投与7日目に3例中1例が死亡した。

中枢神経系に及ぼす影響について、本薬 (20 mg/kg, p.o.) は、マウスにおいて夜間運動量の減少傾向をおこし、40 mg/kg では運動量の増加がみられた。10～30 mg/kg 以上の用量でマウスにおいてバルビツレート睡眠を増強した。

自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響について、本薬及びその活性代謝物である A771726 は高濃度で摘出回腸におけるアセチルコリン及びヒスタミン収縮を抑制した ($\text{pD}_2'=3.6\sim 4.3$)。また本薬 (4～25 mg/kg, i.d.) は、モルモットにおけるブラジキニン気管支痙攣を抑制した (29～64%)。

呼吸・循環器系に及ぼす影響について、麻酔イヌにおいて、本薬 (100 mg/kg, i.d.) は、3試験中1試験で血圧低下傾向が認められたが、他の2試験では影響が認められなかったことから、偶発的なものと考えられた。

消化器系に及ぼす影響について、本薬 (100 mg/kg, p.o.) はマウスの腸管輸送能を低下させた。

水及び電解質に及ぼす影響について、本薬 (20 mg/kg 以上, p.o.) はラットの尿量、尿中 Na^+ 、 K^+ 及び Cl^- 排泄量を増加させ、100 mg/kg では尿中 Na^+/K^+ 比を低下させた。

その他、腎機能検査において、本薬 (100 mg/kg, p.o.) は、ラットの血中フェノールスルホン

フタレイン消褪を軽度遅延させ、20 mg/kg ではサルの尿酸塩排泄を増加させた。またヒト腎の近位尿細管の刷子縁に対して作用し、尿酸塩排泄亢進作用を示した。本薬（100 mg/kg, p.o. : 5 日間）は網内皮系の食食能を抑制した。A771726 (10^{-2} mol/L) は溶血作用をおこした。本薬は 25 mg/kg 以上の用量で 4 日間経口投与したとき、非絶食ラット胃粘膜の損傷を引き起こし、72 時間絶食動物では、16 mg/kg 以上の用量で胃粘膜の損傷を引き起こした。また、酵母誘発発熱に対して軽度の発熱抑制を認めた。

その他、特記すべき事項は認められていない。

審査センターは主に以下の点について検討した。

本薬は発症後に投与しても関節炎等の抑制作用がみられ、投与 50 日後でも同様の効果が認められているが（参考資料ホ-1）、本薬の消失半減期は約 5 時間であることから、本薬の薬物動態パラメータとの関連も踏まえ機序を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、①アジュバント投与足では、アジュバント投与直後から急性の炎症を反映した浮腫が発症するのに対し、非投与足では、アジュバント投与後約 2 週目で、免疫反応を反映した浮腫が発症すること、②アジュバント非投与足側の浮腫が発症した後に、本薬の投与を開始した場合には、投与期間中に抑制効果を示すが、このことは、一度免疫反応が開始してしまった後でも、本薬の投与期間中は、免疫反応の亢進が抑制されることを示唆しているものと考えること、③しかし、免疫反応自体を完全に消失させることはなため、本薬が体内から消失した後は、免疫反応が再度亢進し、浮腫が進行すると考えられること、④一方、免疫反応の開始以前に、本薬の投与を開始した場合には、非投与足側の浮腫の発症は認められなくなるが、これは、T 細胞の細胞増殖の亢進や機能が同モデルにおける免疫反応に重要な役割を果たしており、薬物がこの免疫反応の開始を抑制したことにより、非投与足側の浮腫の発症は認められなくなると考えられること、⑤従って、体内に薬物の認められない本薬投与後 50 日後において、抑制効果が認められる理由としては、本薬投与時にアジュバント非投与足側の浮腫の発症原因となる免疫反応の開始が抑制されたため、その後のアジュバント非投与足側の浮腫が発症しなかった可能性があると考えることを説明した。

一般薬理試験において認められた作用について、実際の臨床で副作用として発現する可能性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、一般薬理試験においてイヌで嘔吐及び血便が、ラットで尿量増加、電解質排泄量増加、尿酸塩排泄亢進及び消化管障害が、ウサギで溶血作用が主に認められていることについて以下のように説明した。①ウサギでの溶血作用は A771726 を 10^{-2} mol/L 添加した際に認められており、ヒトでの有効血中濃度 ($18 \mu\text{g/mL}=6.7 \times 10^{-2}$ mol/L) の約 150 倍に相当し、 10^{-3} mol/L 添加時には溶血作用が認められていないことから、ヒトで溶血作用が発現する可能性はないものとする。②尿量の増加は、本薬 20 mg/kg 以上の用量で認められているが、投与後 5 時間以降に発現しており原因も明らかではなく、ヒトで発現する可能性は不明である。③それ以外の事象についてはヒトでも発現する可能性があり、実際に臨床試験では、因果関係が否定できな

い事象として嘔吐、便潜血陽性、胃腸出血、低カリウム値、尿酸値低下、下痢等が認められている。そして申請者は、曝露量にヒトと動物で差はあるものの、本薬を投与する場合にこれらの事象については十分注意する必要があると考える旨を回答した（ト項参照）。

審査センターは、以上について了承した。

へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

薬物動態の検討には非標識体及び標識体 (^{14}C) が使用された。ヒト及び動物の血漿又は血清中未変化体及び代謝物 (A771726、4-trifluoro-methylaniline : 4-TFMA) の測定は、ガスクロマトグラフ法あるいは高速液体クロマトグラフ (HPLC) 法、ヒト尿中代謝物 (TFMA oxanilic acid) 及びその誘導体 (X910228) の測定は、HPLC 法あるいは高速液体クロマトグラフー質量分析法により行われた。

(1) 非臨床薬物動態試験成績

1) 吸収

マウス、ラット及びイヌにおける本薬の吸収率は、 ^{14}C 標識体 3 又は 16 mg/kg を経口及び静脈内投与時の尿中排泄率の比から、ほぼ 100 % であると考えられた。マウス、ラット及びイヌへの単回経口投与時 (3~5 mg/kg) には、血漿中に未変化体はほとんど認められず、速やかに活性代謝物 A771726 に変換され、血漿中 A771726 の T_{max} 及び消失半減期は、0.5 及び 10.6 時間 (マウス)、4.0 及び 4.9 時間 (ラット)、2.1~3.0 及び 23.5~25.2 時間 (イヌ) であった。また、本薬又は A771726 を経口及び静脈内投与時の血漿中 A771726 の AUC から求めたバイオアベイラビリティ (BA) は 76~95 % であった。イヌに 0.8、2.5 又は 8.0 mg/kg を 1 日 1 回 6 カ月間反復経口投与したとき、投与 8 回目以降の血清中 A771726 濃度の増加はみられず、反復投与による蓄積性はないと考えられた。

2) 分布

ラットに ^{14}C 標識体 16 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 6 時間後の組織内放射能は膀胱、肝臓、腎臓、褐色脂肪、胃腸管の順に高かった。投与 48 時間後には 6 時間値の 1/7 以下に減少したが、皮膚中濃度の消失は緩徐であり、毛嚢への放射能分布が高いことが確認されている。有色ラットに ^{14}C 標識体 3 mg/kg を静脈内投与したとき、メラニン含有組織への放射能の選択的な分布は認められなかった。ラットに ^{14}C 標識体 16 mg/kg を 7 日間反復経口投与したとき、全身オートラジオグラムによる分布挙動は単回投与時とほぼ同様であった。妊娠 18 日目のラットに ^{14}C 標識体 20 mg/kg を単回経口投与したとき、胎児への放射能の移行が認められたが、胎児組織中濃度は母動物の血液中濃度より低く、母動物組織内濃度とほぼ平行に減衰した。

A771726 の *in vitro* での血漿蛋白結合率 (50 $\mu\text{g/mL}$) は、ラット、イヌ及びサルで 98.0~99.0 % であった。健康成人では 99.3~99.6 % (20~570 $\mu\text{g/mL}$) であり、非結合率 (100 $\mu\text{g/mL}$) は、

健康成人、リウマチ及び慢性腎不全患者において、それぞれ 0.6 %、0.8 %及び 1.5 %であった。主な結合蛋白はアルブミンであり、臨床用量での血漿中濃度範囲において、トルブタミド (400 μ g/mL) により結合置換がみられ、非結合率は約 3 倍に増加した。ラットに 14 C 標識体投与後 6 又は 18 時間の血液/血漿中放射能濃度比は約 2/3 であり、マウス及びイヌにおいても同様に赤血球への優先的な移行は認められなかった。

3) 代謝

本薬は、経口投与後腸管壁及び肝による代謝を受け、速やかに A771726 に変換され、A771726 はさらに TFMA oxanilic acid に代謝され、この経路は動物及びヒトに共通すると考えられた。血漿及び糞中での主要代謝物は A771726、尿中では TFMA oxanilic acid であり、また、血漿中には 4-TFMA が、ヒトの尿中には X910228 (代謝物の誘導体) が検出された。ラットの肝臓及び腎臓中並びにラット及びイヌにおける胆汁中の主要成分は A771726 であった。ラット及びヒト肝試料 (ミクロソーム、サイトゾル) あるいはヒト P450 分子種発現系を用いた検討の結果、未変化体及び A771726 は複数の P450 分子種により代謝されるが CYP3A (ヒトでは CYP3A4) が主に関与すること、A771726 は CYP2C9 による代謝を阻害すること、未変化体及び代謝物は Dihydropyrimidine dehydrogenase 活性に影響しないことが示唆された。ラットへの 1 週間反復経口投与 (1、3 及び 10 mg/kg) により、CYP1A が誘導され、7-エトキシマリニン α -脱エチル化酵素及びグルクロン酸抱合酵素活性が上昇したが、1 週間の休薬により回復傾向が認められた。

4) 排泄

14 C 標識体 3 又は 16 mg/kg を経口及び静脈内投与したとき、投与放射能は、マウス及びイヌでは糞中 (経口及び静脈内投与：マウスで 72.2 %及び 76.6 %、イヌで 51.1 %及び 57.1 %)、ラットでは尿中 (同：雄ラットで 64.0 %及び 51.5 %、雌ラットで 66.2 %及び 64.3 %) に主に回収された。 14 C 標識体をラットに経口投与 (16 mg/kg) 又はイヌに静脈内投与 (3 mg/kg) したとき、ラットでは 24 時間までに投与放射能の 6.8 %、イヌでは 30 時間までに投与放射能の約 38 % が胆汁中に回収された。また、ラットにおいて腸肝循環が確認された。授乳期のラットに 14 C 標識体 16 mg/kg を経口投与したとき、乳汁中放射能の AUC は血液中の約 9 倍であったが、乳汁中放射能は血液中とほぼ同様の推移をたどって消失した。

37 $^{\circ}$ C、60 分間のインキュベーションにより、コレスチラミン 20.4 mg/mL 及び薬用炭 40.1 mg/mL は A771726 を 99 %以上吸着することが示された。

(2) 臨床薬物動態試験成績

本薬の薬物動態は、国内において、健康成人及び RA 患者を対象 (添付資料ト-1~4、添付資料ト-9、添付資料ト-22)、外国において、健康成人、RA 及び尿毒症患者を対象 (添付資料ヘ-46、添付資料ヘ-52~62、添付資料ト-8、添付資料ト-11~13、添付資料ト-20~22、参考資料ヘ-9~10、参考資料ト-4) に検討された。

1) 健康成人における検討

日本人健康成人に 10~100 mg を単回経口投与したとき、血漿中 A771726 の T_{max} は約 2~3 時間、消失相の半減期は 11.2~16.3 日であり、 C_{max} 及び AUC_{0-t} (最終測定時点までの AUC) は投与量に比例して増加すると考えられた。血漿中未変化体及び 4-TFMA は定量限界 (5 ng/mL 及び 1 ng/mL) 付近あるいはそれ未満であった。尿中には TFMA oxanilic acid 及び X910228 が検出され、投与後 168 時間までの合計の累積排泄率は 19.4~21.7 %であった (添付資料ト-2)。1.25~100 mg (1.25~5 mg は初期検討用の硬カプセル製剤、10~100 mg は錠剤) の単回投与においても同様な結果が示された。20 mg をクロスオーバー法 (休薬期間 91 日) により食後又は空腹時単回経口投与したとき、食後投与により T_{max} が 2.13 時間から 6.36 時間へ、Lag time が 0.11 時間から 1.13 時間へ有意に延長したが、それ以外の薬物動態パラメータには食事の影響は認められなかった (添付資料ト-1)。

日本人健康成人に 20 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与し、最終回投与後 21 日目に血漿中 A771726 の体外排出を目的としてコレステラミン (無水物) 4 g を 1 日 3 回経口投与したとき、血漿中未変化体は全被験者の全測定時点において定量限界 (5 ng/mL) 未満であった。血漿中 A771726 の投与直前値 (トラフ濃度) は反復投与期間を通じて上昇し、最終回投与時の C_{max} は初回投与時の値の約 11 倍、 AUC_{0-24} は約 13 倍であった。消失半減期は 11.4 日であったが、コレステラミン投与後には消失が一過性に増大した。血漿中 4-TFMA 濃度は、最終回投与時には全被験者で検出されたが、最終回投与後 21 日目以降では定量限界 (1 ng/mL) 未満となった。反復投与後 1 週間までの尿中 TFMA oxanilic acid と X910228 の合計の累積排泄率は 26.6 ± 1.8 %であった (添付資料ト-3)。100 mg を 1 日 1 回 3 日間反復経口投与した時には、最終回投与後の血漿中 A771726 の C_{max} は $30.62 \mu\text{g/mL}$ であり、初回時の値の約 3 倍、 AUC_{0-24} は約 3.2 倍、消失半減期は 14.9 日であった。反復投与後 1 週間までの尿中 TFMA oxanilic acid と X910228 の合計の累積尿中排泄率は 20.1 ± 1.7 %であった (添付資料ト-4)。

外国人健康成人男性を対象に以下の検討が行われた。

^{14}C 標識体 100 mg (硬カプセル剤) を単回経口投与したとき、A771726 換算で表示した血漿中放射能推移は HPLC 法で測定した血漿中 A771726 濃度推移とほぼ一致し、消失半減期 (投与後 36 日目までの消失相の半減期) は約 8 日であった。投与放射能は、投与後 28 日までに尿中に 30.8~58.0 %、糞便中に 31.2~63.5 %回収された。尿中代謝物として、TFMA oxanilic acid と 2 種類のグルクロン酸抱合体、糞便中には A771726、Methyl-hydroxy A771726 及び Dihydro HWA486 (ジヒドロ-レフルノミド) が検出された (添付資料ヘ-46)。 ^{13}C で二重標識した A771726 (10 mg) を 2 時間かけて静脈内投与したとき、血漿中 A771726 は約 1 時間及び 11 日の半減期で二相性に消失し、全身クリアランスは 0.5081 mL/min、定常状態分布容積は 10,931 mL であった (添付資料ヘ-52)。食事の影響試験では、 T_{max} 以外の薬物動態パラメータに食事の有意な影響は認められないと考えられた (添付資料ヘ-54)。

2) 患者における検討

日本人 RA 患者を対象に、二重盲検群間比較試験により、本剤を 28 週間投与時の薬物動態及び血漿中薬物濃度と有効性の関係が副次目的として検討された。用法・用量は、初期投与量及び維持量として、プラセボ×2 日+100 mg×1 日及び 5 mg/日 (5 mg 群)、プラセボ×1 日+100 mg×2 日及び 10 mg/日 (10 mg 群)、100 mg×3 日及び 20 mg/日 (20mg 群)、投与期間及び後観察期間は 28 週間及び 8 週間とされた。全被験者を対象に血漿中 A771726 濃度を経時的に測定した。各測定時点 (2、4、8、12、16、20、24 及び 28 週) において、5 mg 群では $9.3 \pm 3.9 \sim 10.2 \pm 2.9 \mu\text{g/mL}$ (平均 $\pm$ SD)、10 mg 群では $20.4 \pm 7.7 \sim 24.8 \pm 14.1 \mu\text{g/mL}$ (同) であった。20 mg 群の血漿中 A771726 濃度は、2→4→8→12→16→28 週で $32.5 \pm 11.6 \rightarrow 35.2 \pm 15.1 \rightarrow 39.8 \pm 21.2 \rightarrow 42.0 \pm 25.3 \rightarrow 44.0 \pm 28.0 \rightarrow 43.0 \pm 25.9 \mu\text{g/mL}$ (同) であり、16 週時まで漸増した。コンパートメントモデルにあてはめ算出した薬物動態パラメータは、クリアランス $23.2 \sim 27.8 \text{ mL/h}$ 、分布容積 $9.4 \sim 10.7 \text{ L}$ 、消失半減期 $12.5 \sim 16.3 \text{ 日}$ であった (添付資料ト-9)。

外国人患者を対象に以下の検討が行われた。

RA 患者を対象とした第Ⅱ相の 7 試験 (添付資料ト-6～8、ト-16、ト-17 及びト-19 における 434 例 7171 採血ポイント) 及び第Ⅲ相の 4 試験 (添付資料ト-11～13 及びト-15 における 742 例 7809 採血ポイント) における血漿中 A771726 濃度の PPK 解析により算出された薬物動態パラメータは、クリアランス $20.5 \pm 12.4 \sim 31.2 \pm 17.9 \text{ mL/h}$ 、分布容積 $11.2 \pm 2.6 \sim 14.1 \pm 4.4 \text{ L}$ 、消失半減期 $14.7 \pm 9.8 \sim 22.7 \pm 12.8 \text{ 日}$ (添付資料ト-6～8、ト-16、ト-17 及びト-19 では消失半減期は算出されていない) であった。

血液透析又は腹膜透析を受けている尿毒症患者各 3 例に 100 mg を単回経口投与したとき、腹膜透析患者における血漿中 A771726 の消失半減期は 8.7 日であり、健康成人での値 (7.8 日) と同様であった。血液透析患者において、血漿中 A771726 濃度が血液透析時に上昇する傾向がみられ、透析による一時的な体液の流失によるためと考えられた。また、消失も速かったが (半減期 4.45 日)、その要因は特定できなかったと申請者は説明した (添付資料ヘ-59)。

3) 薬物相互作用の検討

外国人健康成人を対象として、クロスオーバー法により、本薬 (100 mg、単回投与) とシメチジン (300 mg、1 日 4 回 10 日間反復投与)、本薬 (100 mg、単回投与) とリファンピシン (600 mg、1 日 1 回 12 日間反復投与)、本薬 (100 mg、3 日間反復投与後に 20 mg、5 日間反復投与) とワルファリンナトリウム (25 mg、単回投与) の薬物相互作用が検討された。また、低用量経口避妊薬 (エチニルエストラジオール・レボノルゲストレル) 服用中の外国人健康女性を対象に、本薬を併用 (100 mg の 3 日間反復投与後に 20 mg の 17 日間反復投与) したときの血清中プロゲステロン濃度が検討された。シメチジン併用時の血漿中 A771726 濃度、ワルファリンナトリウム併用時のワルファリンの薬物動態及び薬理作用、経口避妊薬併用時の血清中プロゲステロン濃度に影響は認められないと考えられた。リファンピシンとの併用により、血漿中 A771726 の C_{max} は約 1.4 倍に上昇したため生物学的同等の範囲を逸脱し、CYP3A の誘導によ

る未変化体から A771726 への代謝の一時的な促進が Cmax 上昇の一因と考えられた（以上、添付資料へ-55～58）。

メトトレキサート（MTX）併用療法（参考資料ト-4）及び国内外においてコレステラミンあるいは薬用炭による血漿中 A771726 除去法（添付資料ト-20～22）の検討が行われた。なお、提出された資料においては、これら試験成績はト項における臨床薬理試験として記載されている。

15 mg/週の MTX 療法では RA の活動性がコントロールできない患者を対象に、本薬併用時の薬物動態、有効性及び安全性が予備的に検討された。試験期間中の MTX の平均投与量は 16.2 ± 4.1 mg/週（範囲：8.8～25.0 mg/週）、全例で薬酸を 1 回 1.0 mg、1 日 2 回服用した。本薬は、初期投与量 100 mg/日で 2 日間、維持量 10 mg/日より開始し、登録された 30 例のうち、2 例が隔日 10 mg に減量し、18 例が 20 mg/日に増量された。1 施設 12 被験者において薬物動態が検討され、本薬併用前後で MTX の薬物動態パラメータに明らかな差はみられず、A771726 の Cmax は、第Ⅱ及び第Ⅲ相試験で観察された値と同様であった（参考資料ト-4）。

コレステラミン又は薬用炭による血漿中 A771726 の除去法の検討が、①本薬 100 mg の 1 日 1 回 3 日間反復投与後にコレステラミン（無水物、4 g×1 回、4 g×3 回あるいは 8 g×3 回投与）を 10 日間反復投与、②本薬 20 mg 単回投与後、77.5、83.5、96、215.5 及び 221.5 時間後にそれぞれコレステラミン（無水物）8 g を単回投与、③本薬 100 mg の単回投与後 5 日目に薬用炭 50 g を 1 日 3 回投与、により実施された。①において、コレステラミン投与後、血漿中 A771726 濃度は急速に減少し、消失半減期は、 76.4 ± 18.5 時間（4 g×1 回）、 35.7 ± 8.7 時間（4 g×3 回）及び 22.5 ± 2.8 時間（8 g×3 回）であった。②において、A771726 の消失半減期（99.1～417.4 時間）は、コレステラミン投与後には 22.9～26.3 時間に短縮した。③において、血漿中 A771726 の消失半減期は、薬用炭 50 g 投与から 2 時間までは 7 時間、50 g の 2 回目投与後（薬用炭初回投与後 2 時間～最終投与後 18 時間）には 29.0 時間と短縮したが、薬用炭最終投与後 18～234 時間には 228.4 時間となり、この値は薬用炭投与前値（240.1 時間）と同様であった（以上、添付資料ト-20～22）。

（なお、安全性についてはト項参照）

4) 生物学的同等性

申請製剤を含む臨床試験に使用された 10 mg 錠及び 20 mg 錠（外国第Ⅲ相試験製剤 10 mg と国内第Ⅰ相試験製剤 20 mg、外国第Ⅲ相試験製剤 10 mg と国内第Ⅰ相及びブリッジング試験製剤 10 mg、異なる結晶形を使用した 10 mg 錠間、国内第Ⅰ相及びブリッジング試験製剤 10 mg と長期投与試験製剤 20 mg 等）について、外国人健康成人を対象とした生物学的同等性試験若しくは溶出試験が実施され、これら製剤は生物学的に同等であると判断された（添付資料へ-60～65、参考資料へ-10）。

審査センターは、主に以下の点について検討した。

(1) 活性代謝物の消失半減期について

活性代謝物である A771726 のヒトにおける消失半減期は十数日であり、他の動物種と比較して A771726 の消失が極端に遅いことから、その機構的な考察及びヒトにおける体内組織分布や蓄積性について申請者に考察を求めた。

申請者は以下のように説明した。

A771726 の静脈内投与時の消失半減期は、マウスで 11.1 時間、ラットで 6.51 時間、イヌで 17.0～17.2 時間、ウサギで 21.1 時間に対してヒトでは 263.1 時間であり、動物とヒトで大きな差がみられ、また、クリアランスと消失半減期の値はほぼ反比例の関係であった。A771726 はほとんど尿中へ排泄されず、クリアランスはほぼ肝クリアランスとみなすことができ、この値は肝血漿流量より極めて小さいことから、非結合率と固有クリアランスに依存すると考えられる。A771726 の非結合率はラット及びイヌではヒトの約 2 倍及び 3 倍であり、クリアランスの種差の一部は非結合率の種差で説明される。また、固有クリアランスの値を動物種間で比較すると、ばらつきはあるもののほぼアロメトリック式（体重のべき乗）に従った。これら要因に加え、腸肝循環あるいは尿糞便中排泄の割合における動物種間の違いも関与することが示唆される。ヒトではコレステラミンによる半減期の短縮の程度や A771726 を経口投与した時の BA が約 96 % と高かったこと（追加参考資料へ-1：1001）などから、腸肝循環の影響が大きい可能性が考えられる。また、消失半減期の異なるラットとウサギにおける組織分布挙動を比較すると、定性的ではあるが組織への分布パターンに明確な差はないものとする。以上より、ヒトにおいては消失過程における腸肝循環の寄与が大きく、消失半減期が長い、組織分布には動物との間で本質的な差はないものとする。

これに対し、審査センターは A771726 の腸肝循環に関して、A771726 の再吸収の過程や胆汁中への排泄の機序も含め現在までに得られている知見について申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。

経口投与時の BA の値等から、標識体の経口投与時に糞便中から回収された放射能は未吸収のものではなく、胆汁中に排泄された A771726 であると考えられること、また、コレステラミン投与後数時間で消失半減期の著しい減少がみられることから、胆汁中に排泄された A771726 の大部分は極めて効率よく消化管上部において再吸収されるものと推測している。また、これら過程における輸送担体の関与については検討していないが、100 mg 投与までの用量において A771726 の薬物動態は線形であると考えられ、輸送担体の関与を積極的に示唆するデータは認められていない。

審査センターは、以上の検討より、ヒト肝や消化管における活性代謝物の動態を踏まえ、肝障害患者における薬物動態情報について更に照会したところ、申請者から海外で実施された臨床試験結果の存在が明らかとなり、試験報告書が完成していることが判明したため、今回新たに試験報告書を提出するとの説明がなされた。審査センターは、本資料も含め肝障害患者における本剤の安全性について、専門委員の意見も踏まえて更に詳細を検討することとしたい（ト項参照）。

(2) 日本人と外国人の薬物動態の比較について

ブリッジングデータパッケージにおける薬物動態の民族間比較は、健康成人を対象とした国内外の単回投与、反復投与及び食事の影響試験での成績、RA 患者を対象としたブリッジング試験及び外国第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験での成績により検討されている。

審査センターは、本薬のクリアランスに及ぼす体格の影響も踏まえ、外国人と日本人における薬物動態の差異について申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。

健康成人男性を対象とした単回経口投与試験（添付資料ト-1～2 及び添付資料へ-54）において、日本人被験者の体重は外国人被験者の体重よりも平均値で 8.8～12.0 kg 軽かったが、C_{max}、T_{max}、AUC₀₋₁₄₄、消失半減期、体重あたりの見かけのクリアランス及び非結合率で補正したクリアランスの値から、日本人と外国人のクリアランスに大きな違いはないものとする。また、RA 患者での 20 mg 投与における定常状態時血漿中 A771726 濃度（最終評価時点での中央値）は日本人（添付資料ト-9：2101＜ブリッジング試験＞）及び外国人（添付資料ト-14：添付資料ト-11～13、ト-15 において最低 1 回血中濃度測定を行った 742 例による PPK 解析）でそれぞれ 37.3 µg/mL 及び 38.0 µg/mL であった。日本人と外国人で見られる体重の差では A771726 の薬物動態に大きな影響を与えないものとする。

審査センターは、海外試験成績の解析から薬物動態に影響を与える共変量が特定されていないながら、ブリッジング試験として計画・実施された本邦の試験（添付資料ト-9：2101）では当該共変量のうち測定していないものがあることについて、その理由を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。

本剤のブリッジング試験にあたっては、有効性の用量反応関係の欧米人と日本人での類似性が重要であると考え、薬物動態あるいは薬力学の比較は副次的なものとしたこと、その際、薬物動態あるいは薬力学関係が集団間で異なっている、あるいは、薬物動態の個体差を生じるメカニズムが国内外で異なっている、用量反応関係が集団間で類似していれば海外臨床試験で得られた有効性に関する結論を国内の患者集団に外挿することは可能であると考えた。また、仮に特定の共変量の薬物動態に及ぼす影響が欧米人 RA 患者と日本人 RA 患者で異なっている、日本人 RA 患者に対し、それらの共変量が及ぼす影響に応じた使用方法（例えば投与量の調整）を国内試験の結果に基づいて提示できるのであれば、適正使用を推進する上でも問題は無いと考えた。

審査センターは、以上について、日本人患者における薬物動態情報は本試験成績のみであること及び申請者が提示したブリッジングデータパッケージの構成を踏まえると、海外試験の結果から薬物動態に影響を与えることが判っている共変量については国内で実施されたブリッジング試験においても測定し、共変量の評価も含めて海外データと比較考察すべきであったと考える。さらに、申請時に提出された資料において、海外試験成績の解析や解釈にあたって、